(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113166065 B
(45)授权公告日 2025.04.15

(21)申请号 201980074397.X
(22)申请日 2019.11.11
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113166065 A
(43)申请公布日 2021.07.23
(30)优先权数据
62/760,209 2018.11.13 US
62/760,244 2018.11.13 US
62/760,248 2018.11.13 US
62/768,811 2018.11.16 US
62/769,151 2018.11.19 US
62/769,165 2018.11.19 US
62/795,919 2019.01.23 US
62/796,356 2019.01.24 US
62/796,361 2019.01.24 US
62/836,575 2019.04.19 US
62/836,577 2019.04.19 US
62/836,585 2019.04.19 US
62/895,595 2019.09.04 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.05.08
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/060770 2019.11.11
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/102096 EN 2020.05.22
(73)专利权人 诺华股份有限公司
地址 瑞士巴塞尔
(72)发明人 S·古什 G·格利克 J·卡茨 W·鲁什 H·M·塞德尔 沈东明 S·文卡特拉曼
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 陈润杰 黄革生
(51)Int.Cl.
C07D 221/16(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 409/12(2006.01)
C07D 417/12(2006.01)
A61K 31/435(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
(56)对比文件
WO 2016131098 A1,2016.08.25
WO 2017184623 A1,2017.10.26
Flavia Izzo等.Exploration of Novel Chemical Space: Synthesis and in vitro Evaluation of N-Functionalized Tertiary Sulfonimidamides.Chem. Eur. J..2018,第24卷(第37期),9295-9304.
John E. Toth等.SULFONIMIDAMIDE ANALOGS OF ONCOLYTIC SULFONYLUREAS.J. Med. Chem..1997,第40卷(第6期),1018-1025.
审查员 张建宏

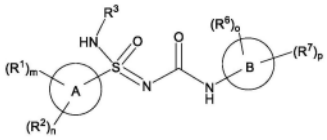
权利要求书133页 说明书833页 附图5页

(54)发明名称

用于治疗与NLRP活性相关的病症的化合物和组合物

(57)摘要

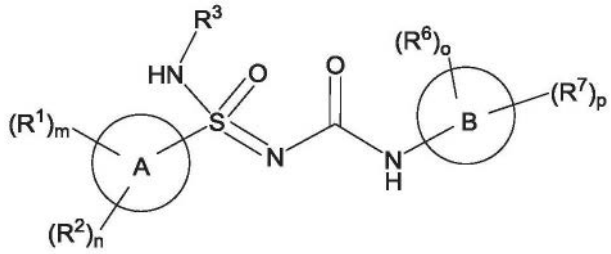
在一个方面,具有式AA的化合物或其药学上可接受的盐的特征在于:或其药学上可接受的盐,其中式A中示出的变量可以如本文中任何地方所定义。



(AA)

CN 113166065 B

1.一种具有式AA的化合物



式AA

其中

m＝0、1或2;

n＝0、1或2;

o＝1或2;

p＝0、1、2或3;其中o和p的和为从1至4;

其中

A是5元至10元杂芳基或C_6-C_{10}芳基;

B是含有1-3个N原子的6元杂芳族环,或其N氧化物;

其中至少一个R^6处于将所述B环连接至式AA的NHC(O)基团的键的邻位;

R^1和R^2各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、NO_2、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NR^8R^9、C(O)R^{13}、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、S(O_2)C_1-C_6烷基、S(O_2)$NR^{11}R^{12}$、S(O)C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基和3至7元杂环烷基,

其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_7环烷基、3至7元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、R^{15}、NR^8R^9、＝NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基);

其中所述R^1或R^2的C_3-C_7环烷基或所述R^1或R^2的3至7元杂环烷基的每个C_1-C_6烷基取代基和每个C_1-C_6烷氧基取代基进一步任选地独立地被一至三个羟基、-O(C_0-C_3亚烷基)C_6-C_{10}芳基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代;

或者位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或至少一个单环或双环5至12元杂环,其中:

a)当所述相邻原子中的每一个是碳原子时,则所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、$S(O)_2$;和

b)当所述相邻原子中的一个或两个是氮原子时,则所述杂环还包含从0-2个独立地选自以下的杂原子和/杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、$S(O)_2$,除了前述的连接至R^1和/或R^2的一个或多个氮原子之外,并且

其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、＝NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、OS(O_2)C_6-C_{10}芳基、S(O_2)C_6-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-

C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、$CONR^8R^9$，

其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、$=NR^{10}$、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、$CONR^8R^9$；

R^6和R^7各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5元至10元杂芳基)、OCO(3元至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5元至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3元至10元杂环烷基、C_2-C_6烯基，

其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$=NR^{10}$、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳氧基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基；并且其中取代R^6或R^7的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代；

其中所述3元至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5元至10元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、OC_1-C_6烷基的取代基取代；

或者位于相邻原子上的至少一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环，所述杂环含有1或2个独立地选自O、NH、NR^{13}、S的杂原子，其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、$=NR^{10}$、COOH、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、$CONR^8R^9$；

R^{10}是C_1-C_6烷基；

R^8和R^9中的每一个在每次出现时独立地选自氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6卤代烷基、$(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、$S(O_2)NR^{11}R^{12}$、COR^{13}、CO_2R^{13}和$CONR^{11}R^{12}$；其中所述C_1-C_6烷基任选地被以下取代：一个或多个羟基、卤代、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_7环烷基、3至7元杂环烷基、或$NR^{11}R^{12}$；

或者R^8和R^9与它们所连接的氮合在一起形成任选地除它们所连接的氮之外还含有一个或多个杂原子的3至10元单环或双环，其中所述环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、NH_2、$NH(C_1$-C_6烷基)、羟基；

R^{13}是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、或$-(Z^1$-$Z^2)_{a1}$-Z^3；

R^{11}和R^{12}中的每一个在每次出现时独立地选自氢、C_1-C_6烷基和$-(Z^1$-$Z^2)_{a1}$-Z^3；

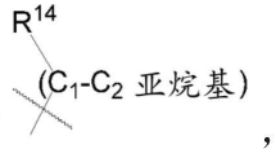
a1是选自0-10的整数；

每个Z^1独立地是任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤代、羟基的取代基取代的C_1-C_6亚烷基；

每个Z^2独立地是键、NH、$N(C_1$-C_6烷基)、-O-、-S-、或5-10元杂亚芳基；

Z^3独立地是C_6-C_{10}芳基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、5至10元杂芳基、或3至10元杂环烷基，其中每一个任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤代、C_1-C_6烷

基、C_{1-6}卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、NH_2、$NH(C_1$-C_6烷基)、羟基；

R^3选自氢、氰基、羟基、CO_2C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、 

，其中所述C_1-C_2亚烷基基团任选地被氧代取代；

R^{14}是氢、C_1-C_6烷基、5至10元单环或双环杂芳基或者C_6-C_{10}单环或双环芳基，其中每个C_1-C_6烷基、芳基或杂芳基任选地独立地被1或2个R^6取代；

R^{15}是-$(Z^4$-$Z^5)_{a2}$-Z^6；

a2是选自1-10的整数；

每个Z^4独立地选自-O-、-S-、-NH-、-N(C_1-C_3烷基)-；

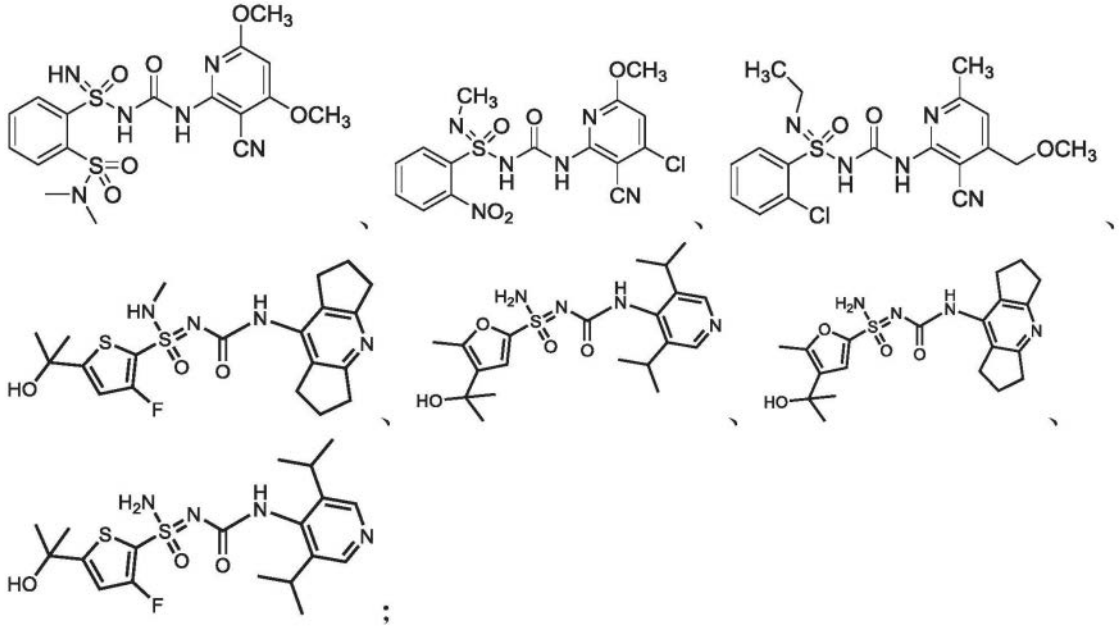
前提条件是直接连接至R^1或R^2的Z^4基团是-O-或-S-；

每个Z^5独立地是任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤代、羟基的取代基取代的C_1-C_6亚烷基；和

Z^6是OH、OC_1-C_6烷基、NH_2、$NH(C_1$-C_6烷基)、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、NHC(O)(C_1-C_6烷基)、NHC(O)(C_1-C_6烷氧基)、或任选取代的选自由以下组成的组的基团：

C_6-C_{10}芳基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、5至10元杂芳基、或3至10元杂环烷基，其中每一个任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤代、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、NH_2、$NH(C_1$-C_6烷基)、羟基；

条件是所述具有式AA的化合物不是选自由以下组成的组的化合物：


；

或其药学上可接受的盐。

2.如权利要求1所述的化合物，其中a1是选自0-5的整数，a2是选自1-5的整数。

3.如权利要求1所述的化合物，其中R^3是氢。

4.如权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中A是5元杂芳基，或A是6至10元杂芳基，或A是C_6-C_{10}芳基。

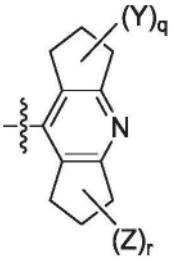
5.如权利要求1-4中任一项所述的化合物，其中A是噻吩基，或A是噻唑基，或A是吡唑

基,或A是苯基。

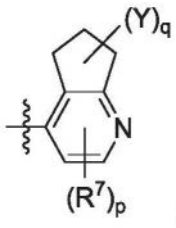
6.如权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中R^1当存在时独立地选自由以下组成的组:任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基,任选地被一个或多个卤代、氧代、C_1-C_6烷氧基、或NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基;任选地被一个或多个羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、或NR^8R^9取代的C_3-C_7环烷基,其中所述C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基进一步任选地被一至三个羟基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代;任选地被一个或多个羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、或NR^8R^9取代的3至7元杂环烷基,其中所述C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基进一步任选地被一至三个羟基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代;C_1-C_6卤代烷基;C_1-C_6烷氧基;C_1-C_6卤代烷氧基;卤代;CN;CO-C_1-C_6烷基;CO-C_6-C_{10}芳基;CO(5元至10元杂芳基);CO_2C_1-C_6烷基;CO_2C_3-C_8环烷基;$OCOC_1$-C_6烷基;$OCOC_6$-C_{10}芳基;OCO(5元至10元杂芳基);OCO(3元至7元杂环烷基);C_6-C_{10}芳基;5元至10元杂芳基;NH_2;NHC_1-C_6烷基;$N(C_1$-C_6烷基$)_2$;$CONR^8R^9$;SF_5;$S(O_2)NR^{11}R^{12}$;S(O)C_1-C_6烷基;和$S(O_2)$$C_1$-$C_6$烷基。

7.如权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中R^1选自由以下组成的组:1-羟基-2-甲基丙-2-基;1,2-二羟基-2-丙基;甲基;乙基;二氟甲基;异丙基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;1-羟乙基;2-羟乙基;1-羟基-2-丙基;1-羟基-1-环丙基;1-羟基-1-环丁基;1-羟基-1-环戊基;1-羟基-1-环己基;吗啉基;1,3-二氧戊环-2-基;$COCH_3$;$COCH_2CH_3$;2-甲氧基-2-丙基;(二甲基氨基)甲基;(甲基氨基)甲基;1-(二甲基氨基)乙基;氟;氯;苯基;吡啶基;吡唑基;$S(O_2)$$CH_3$;和$S(O_2)NR^{11}R^{12}$。

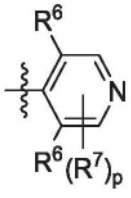
8.如权利要求1-7中任一项所述的化合物,其中B是吡啶基、或其N-氧化物。

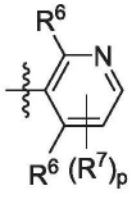
9.如权利要求1-7中任一项所述的化合物,其中所述取代的环B是 

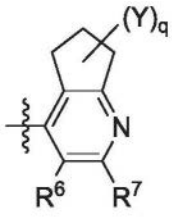
;q是0、1或2;r是0、1或2;其中Y和Z中的每一个独立地选自C_1-C_6烷基和羟基;或者其中当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环;或者其中当两个Z连接至同一个碳时,两个Z与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

10.如权利要求1-7中任一项所述的化合物,其中所述取代的环B是 

;R^7选自C_1-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、C_3-C_{10}环烷基;p是0、1或2;q是0、1或2;其中每个Y独立地选自C_1-C_6烷基和羟基;或者当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

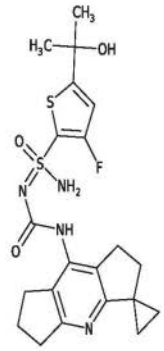
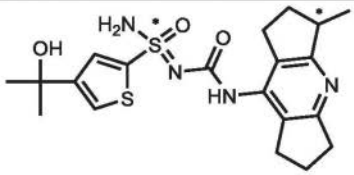
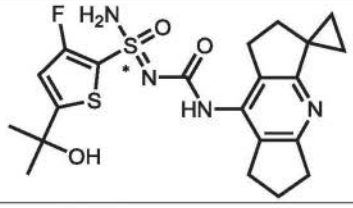
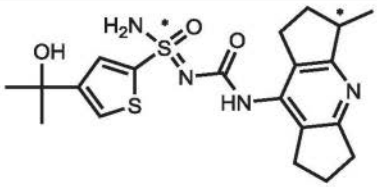
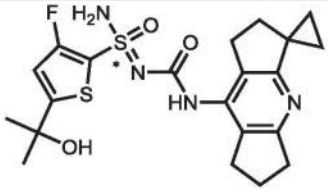
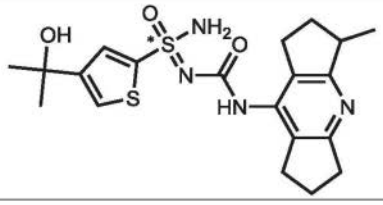
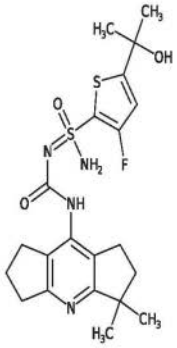
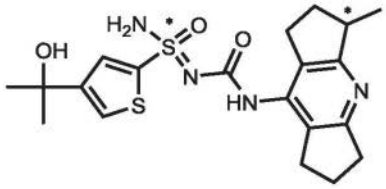
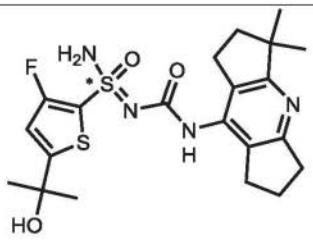
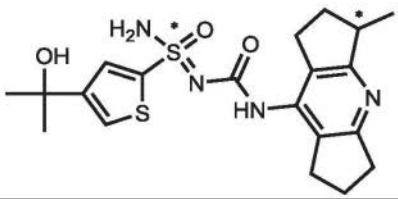
11.如权利要求1-7中任一项所述的化合物,其中所述取代的环B是  每个R^6独立地选自C_1-C_6烷基;每个R^7独立地选自卤代;p是0或1。

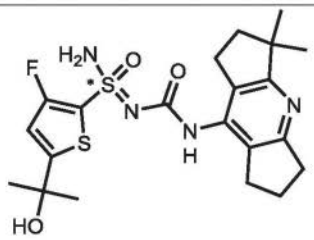
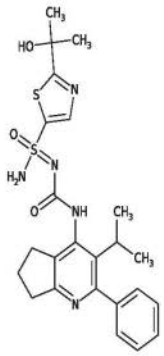
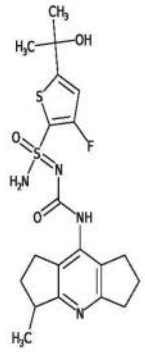
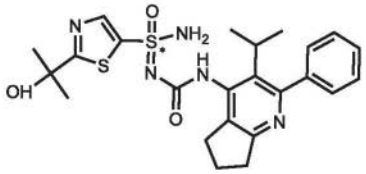
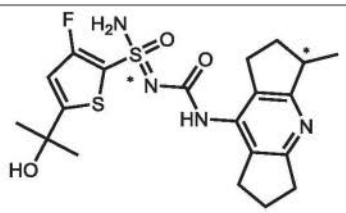
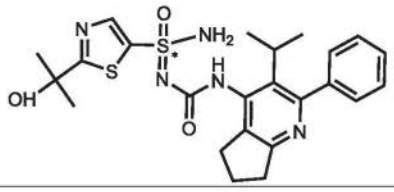
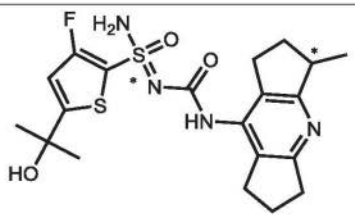
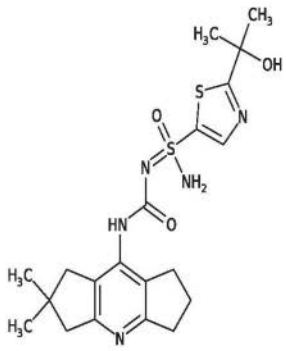
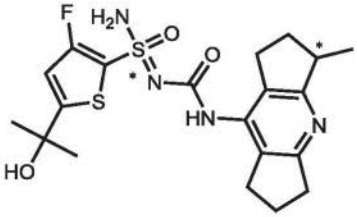
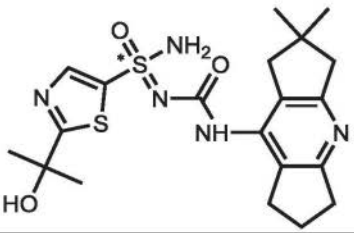
12.如权利要求1-7中任一项所述的化合物,其中所述取代的环B是  每个R^6独立地选自C_1-C_6烷基;每个R^7独立地选自卤代;p是0或1。

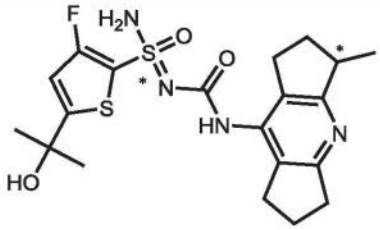
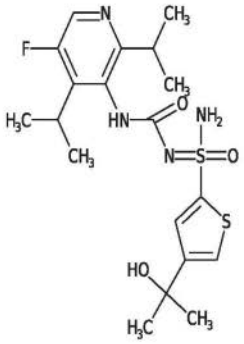
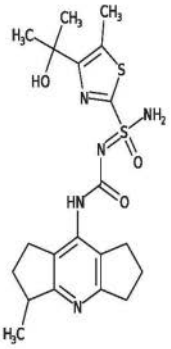
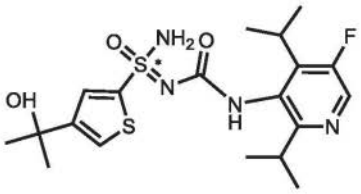
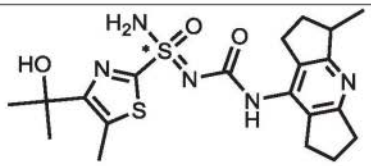
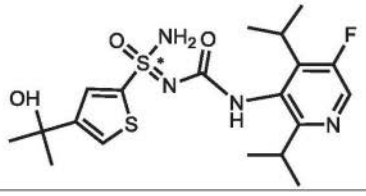
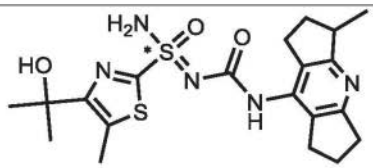
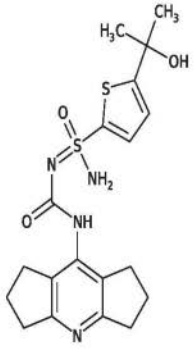
13.如权利要求1-7中任一项所述的化合物,其中所述取代的环B是  R^6选自C_1-C_6烷基和C_3-C_{10}环烷基;R^7选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_3-C_{10}环烷基;或者R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成任选地被一个或多个C_1-C_6烷基取代的C_5碳环;q是0、1或2;每个Y独立地选自C_1-C_6烷基;或者当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

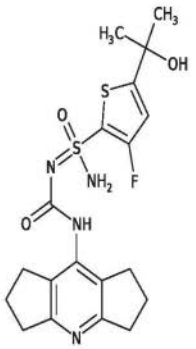
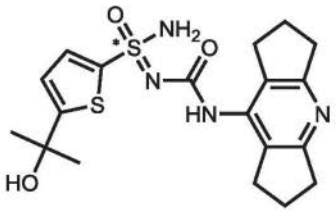
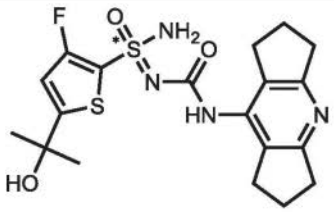
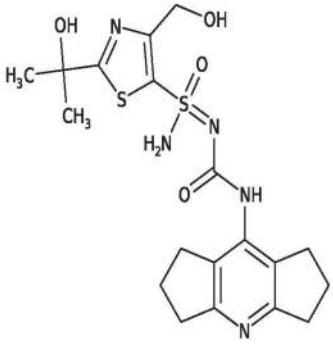
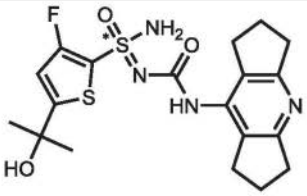
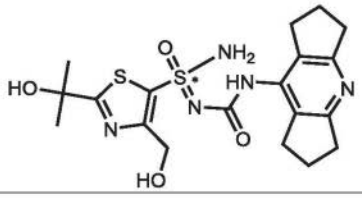
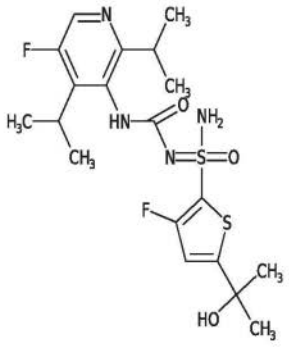
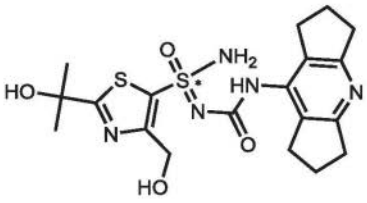
14.一种化合物,所述化合物选自由以下化合物组成的组:

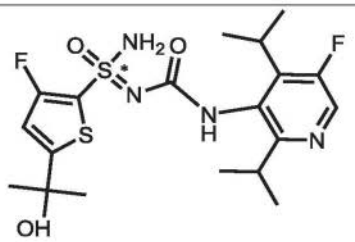
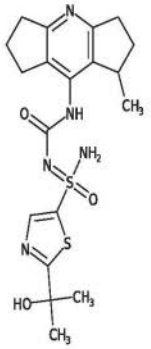
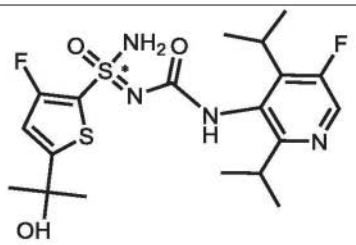
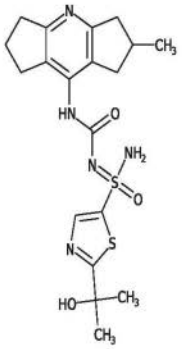
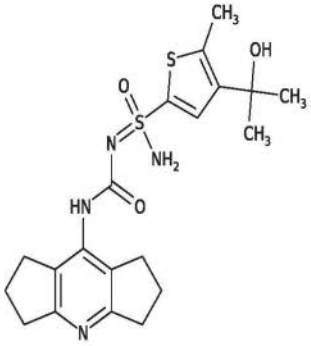
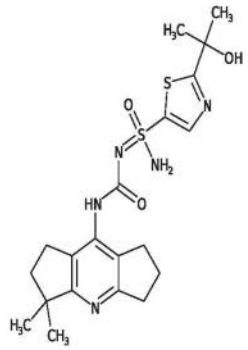
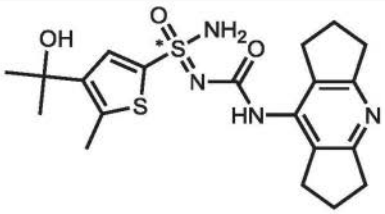
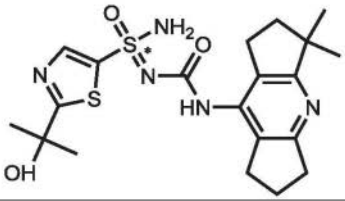
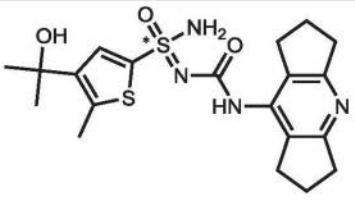
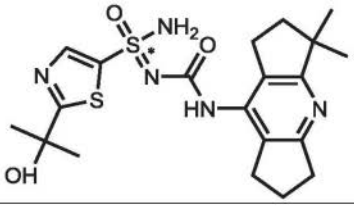
化合物编号	结构	化合物编号	结构

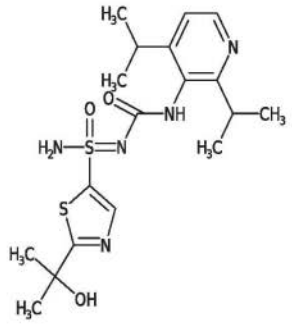
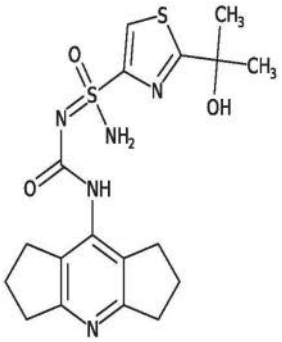
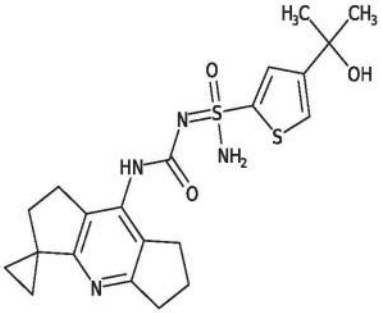
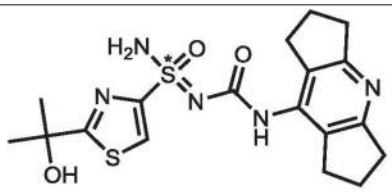
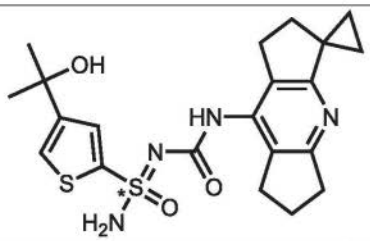
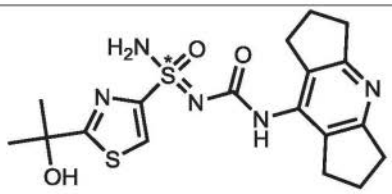
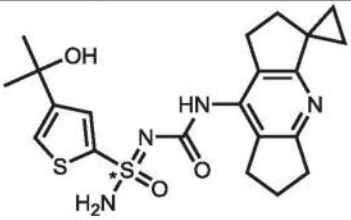
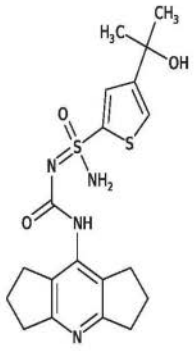
101		**141aa**	
101a		**141ab**	
101b		**141b**	
102		**141ba**	
102a		**141bb**	

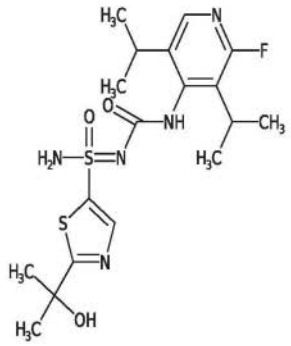
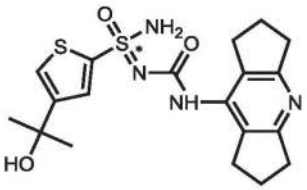
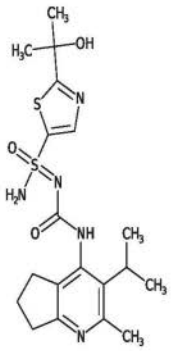
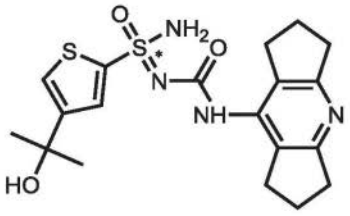
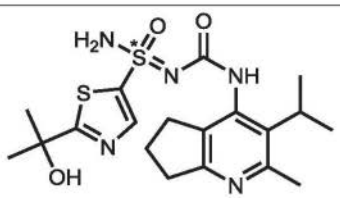
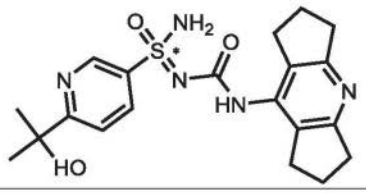
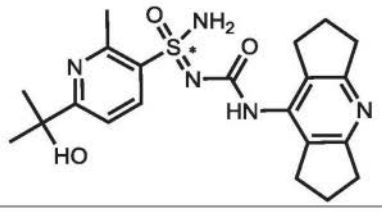
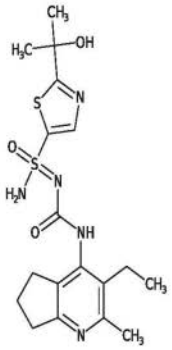
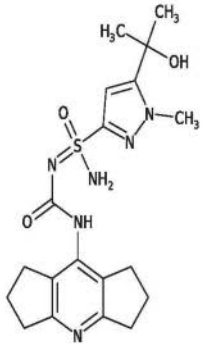
102b		**145**	
103		**145a**	
103aa		**145b**	
103ab		**147**	
103ba		**147b**	

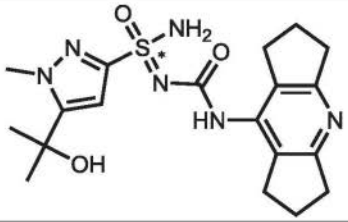
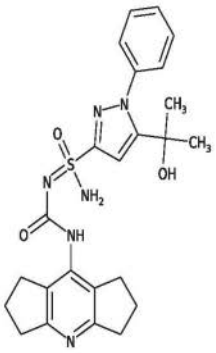
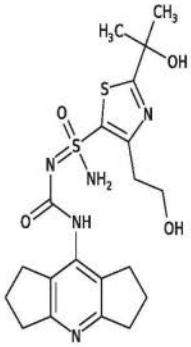
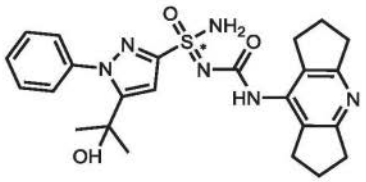
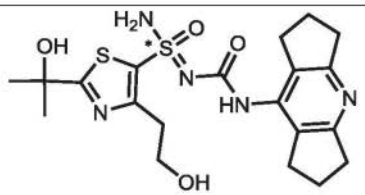
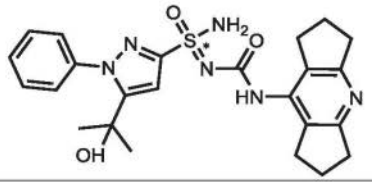
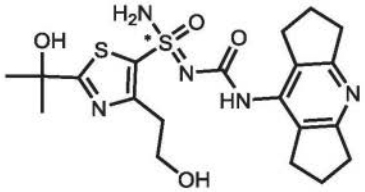
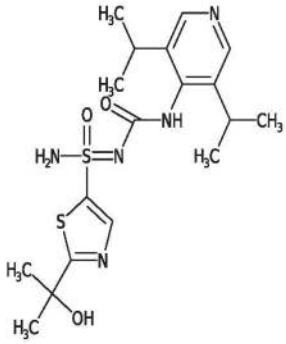
103bb		**148**	
104		**148a**	
104a		**148b**	
104b		**149**	

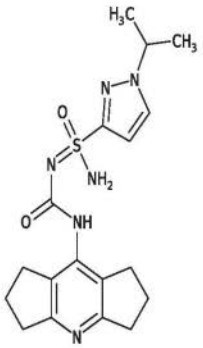
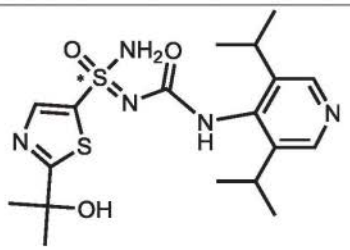
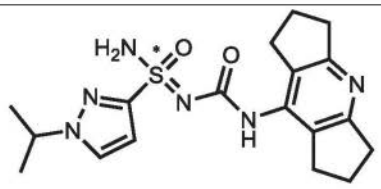
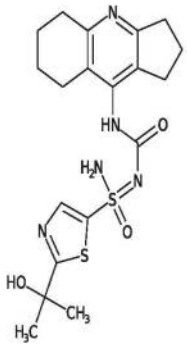
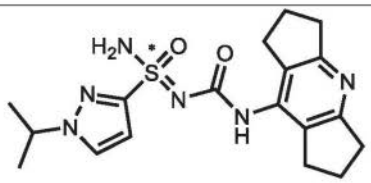
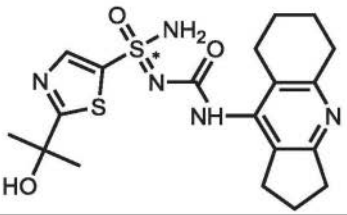
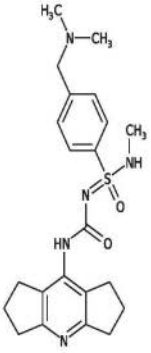
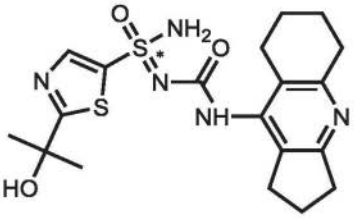
105		**149a**	
105a		**150**	
105b		**150a**	
106		**150b**	

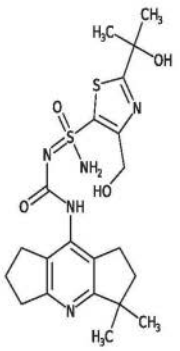
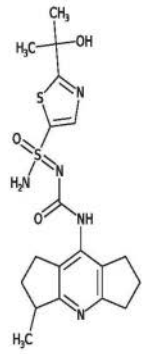
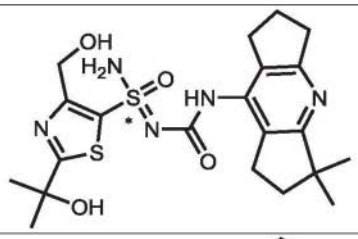
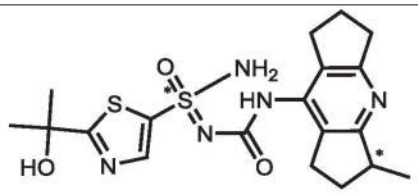
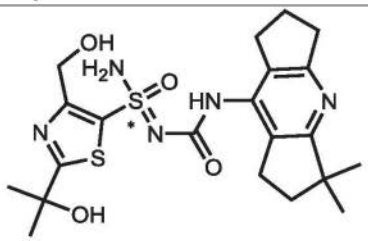
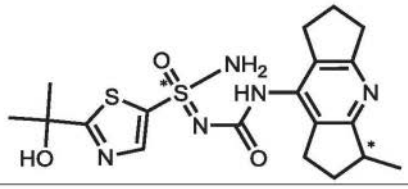
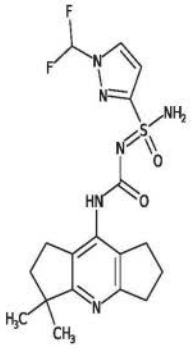
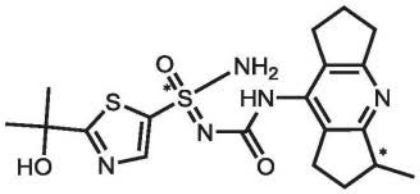
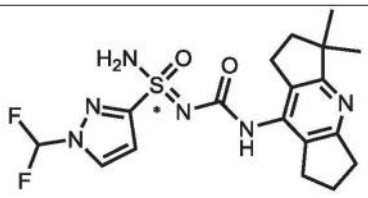
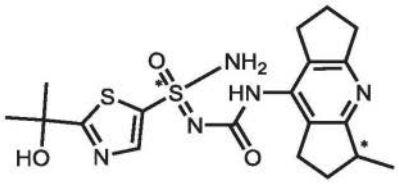
106a		**151**	
106b		**152**	
107		**153**	
107a		**153a**	
107b		**153b**	

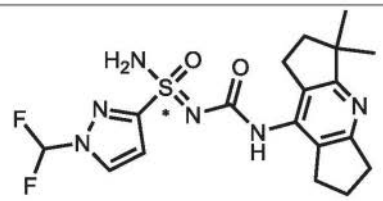
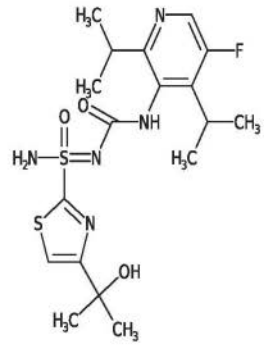
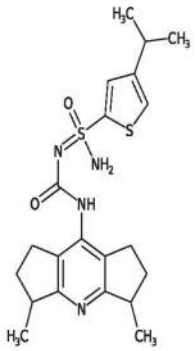
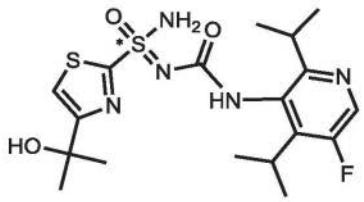
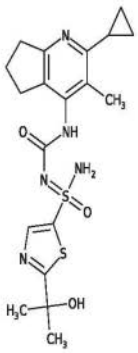
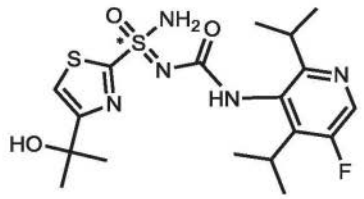
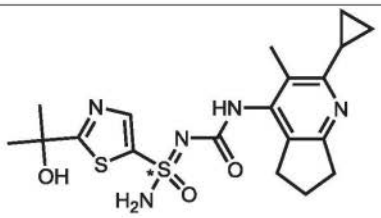
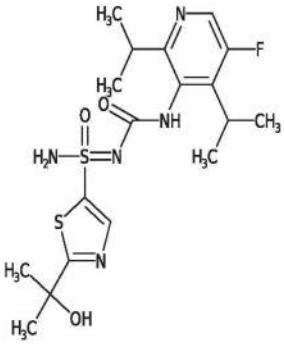
110		**154**	
114		**154a**	
114a		**154b**	
114b		**155**	

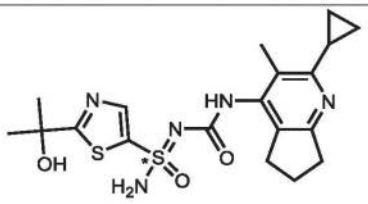
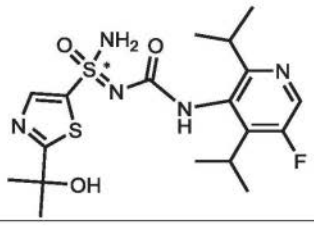
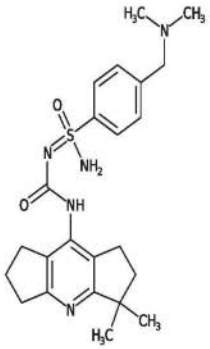
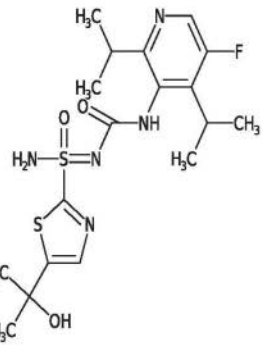
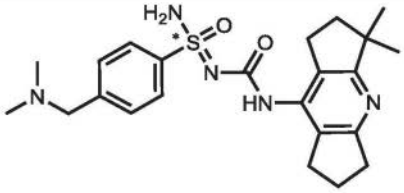
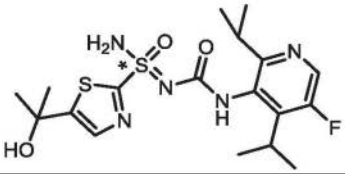
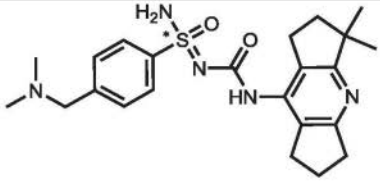
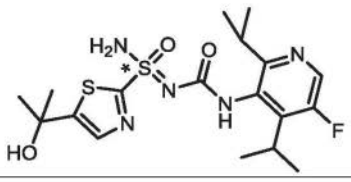
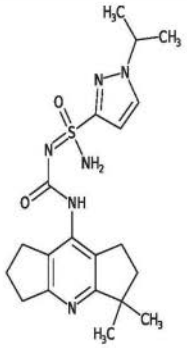
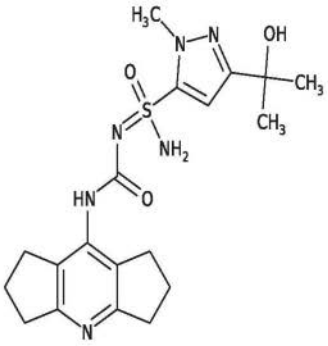
115		**155a**	
116		**155b**	
116a		**156b**	
116b		**157b**	
117		**158**	

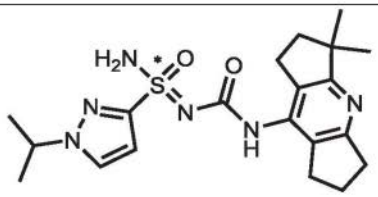
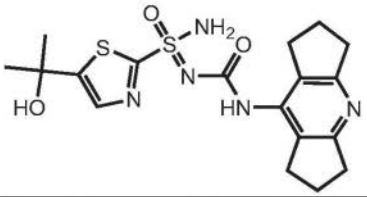
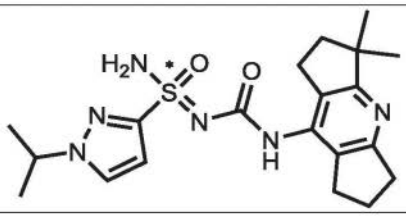
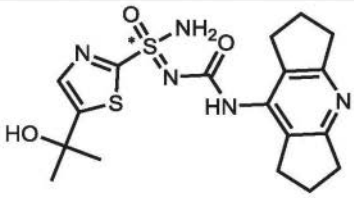
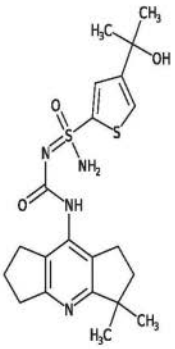
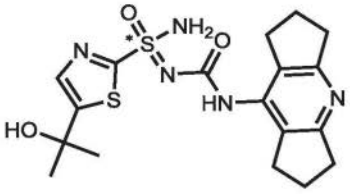
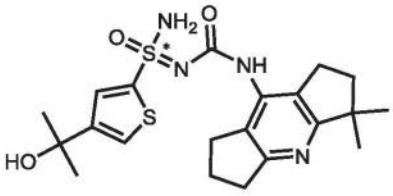
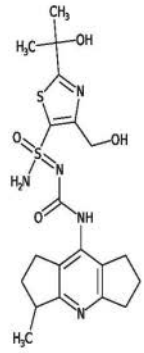
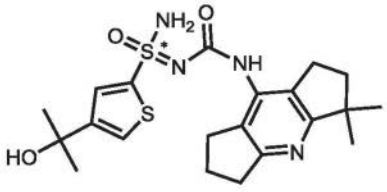
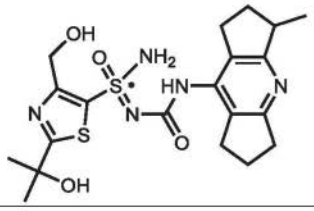
117a		**158a**	
117b		**159**	
118		**159a**	
118a		**159b**	
118b		**160**	

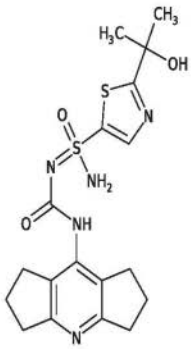
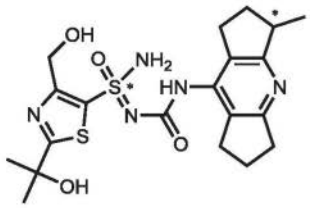
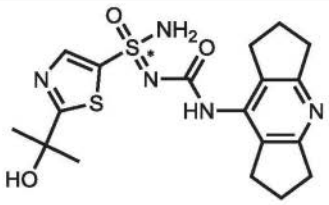
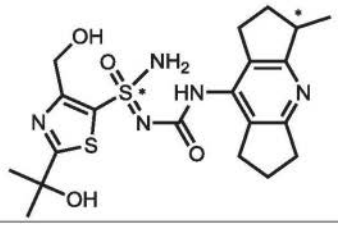
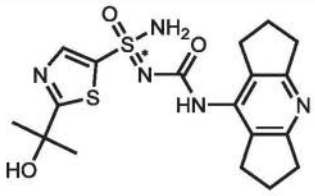
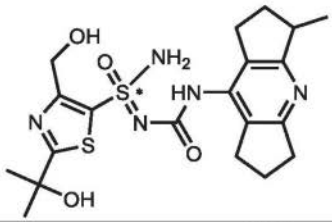
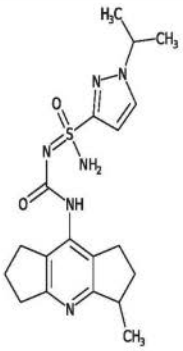
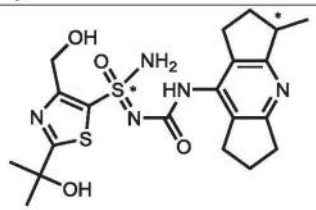
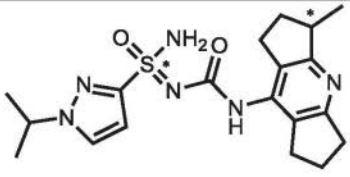
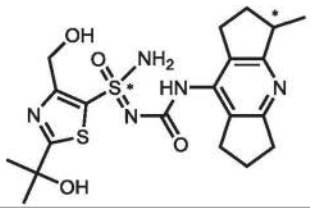
119		**160a**	
119a		**161**	
119b		**161a**	
120		**161b**	

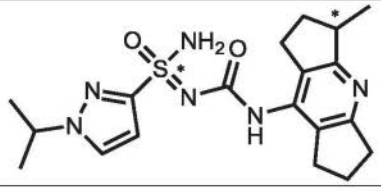
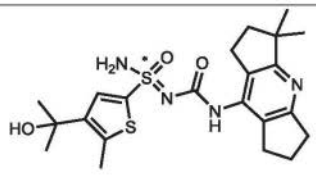
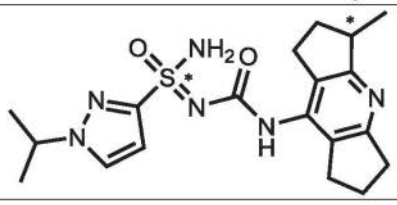
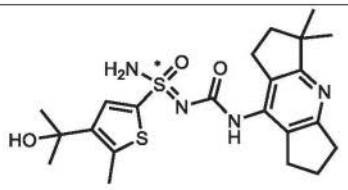
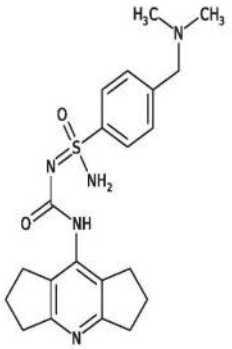
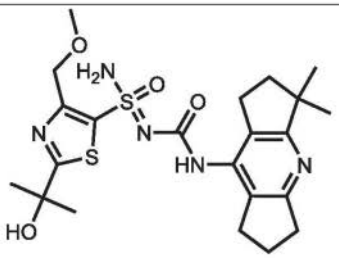
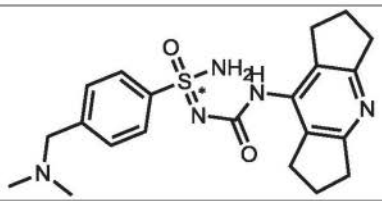
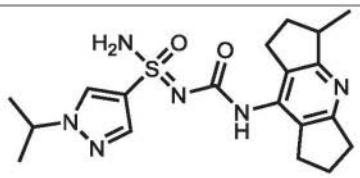
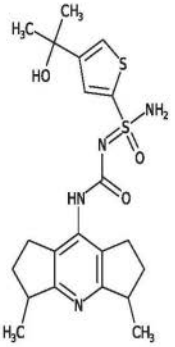
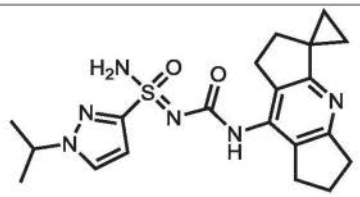
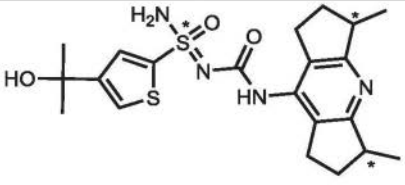
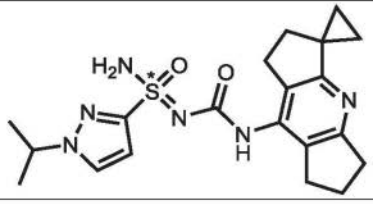
121		**162**	
121a		**162aa**	
121b		**162ab**	
122		**162ba**	
122a		**162bb**	 (R,R)

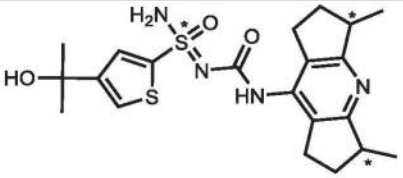
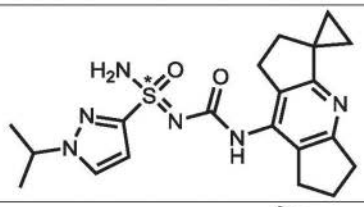
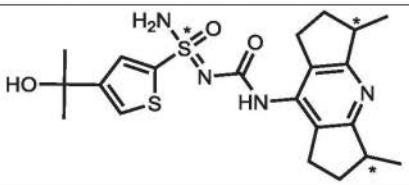
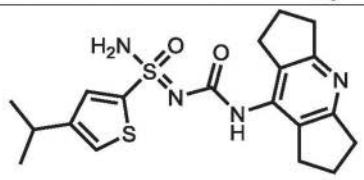
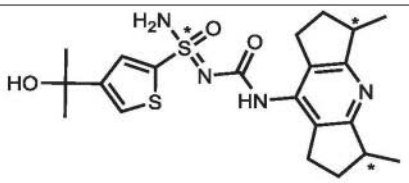
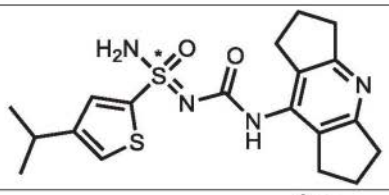
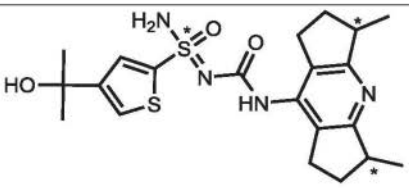
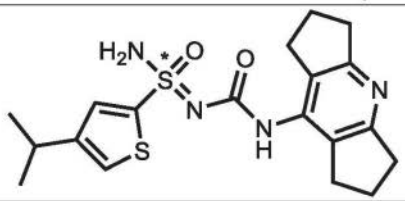
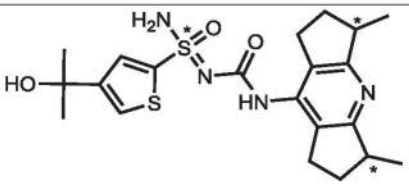
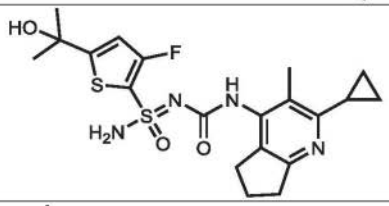
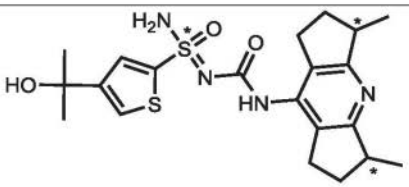
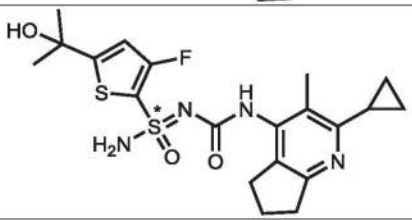
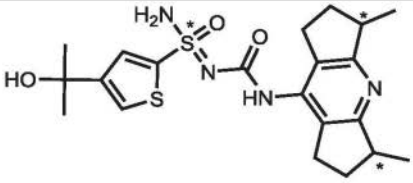
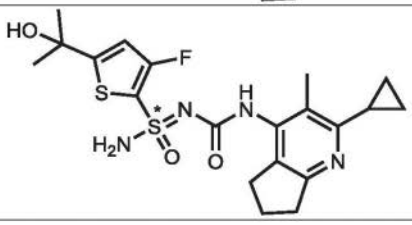
122b		**163**	
123		**163a**	
124		**163b**	
124a		**164**	

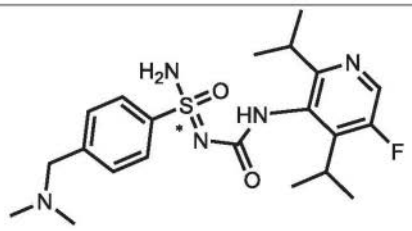
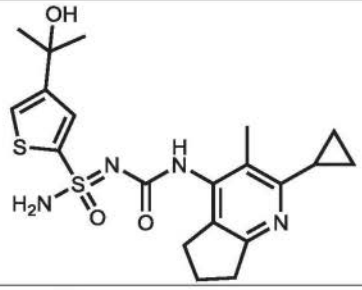
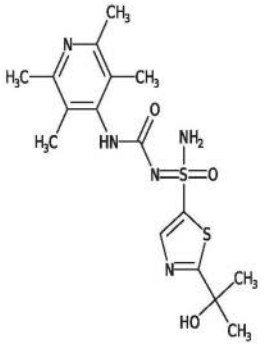
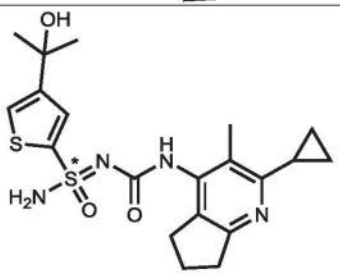
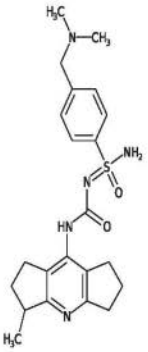
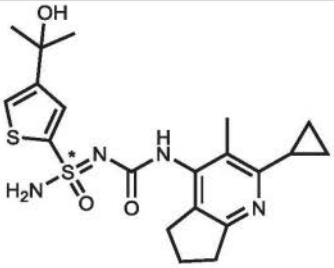
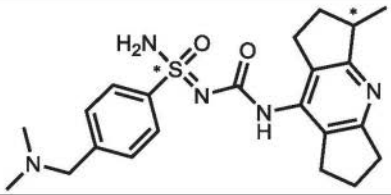
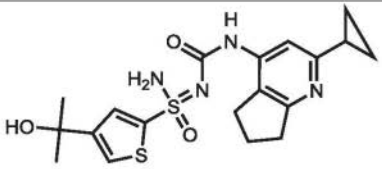
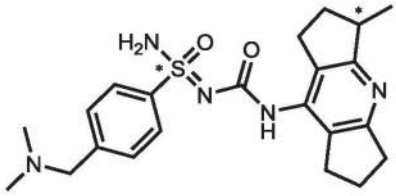
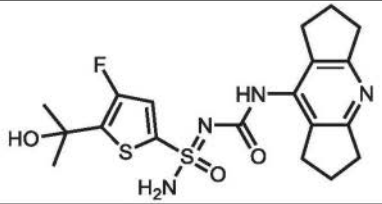
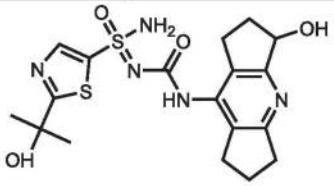
124b		**164a**	
125		**165**	
125a		**165a**	
125b		**165b**	
126		**166**	

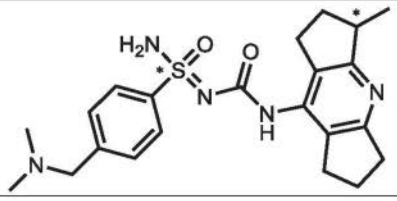
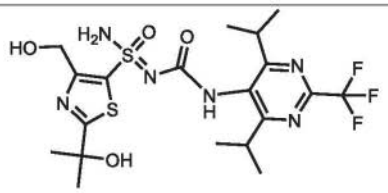
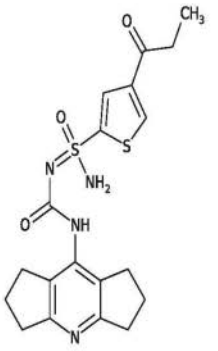
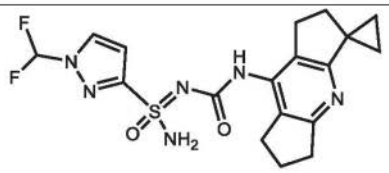
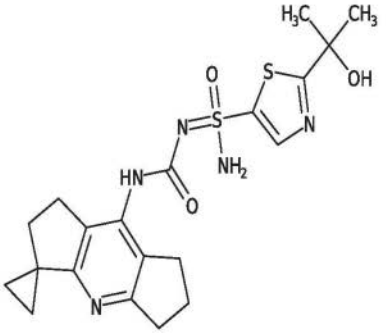
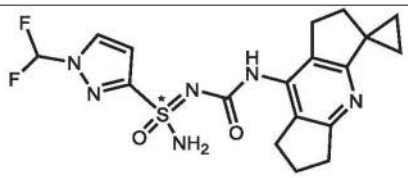
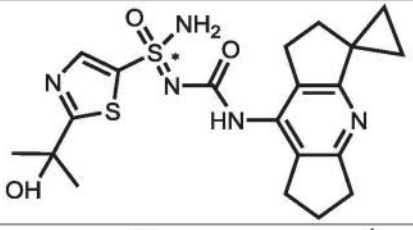
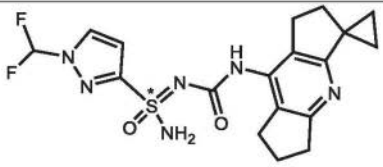
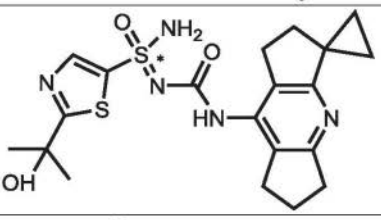
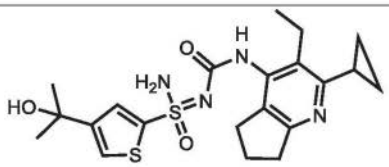
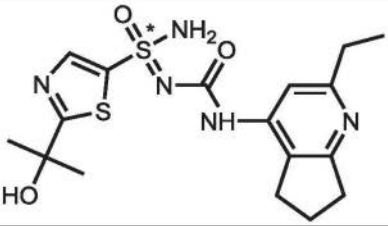
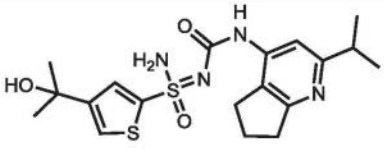
126a		**167**	
126b		**167a**	
127		**167b**	
127a		**168**	
127b		**168a**	

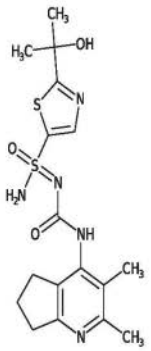
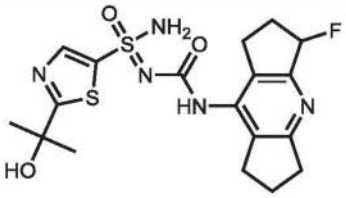
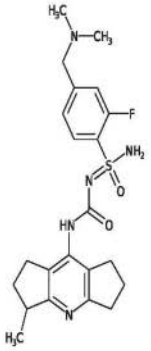
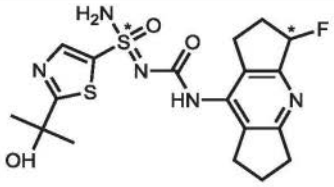
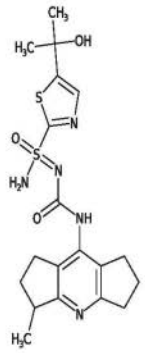
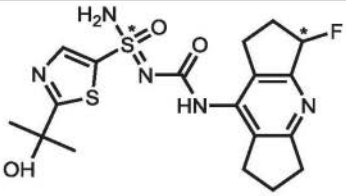
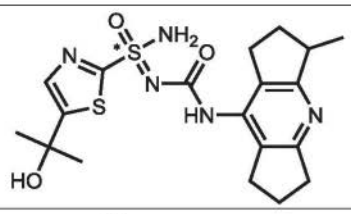
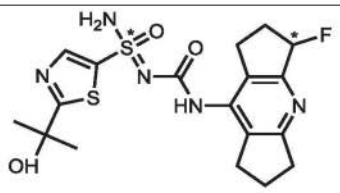
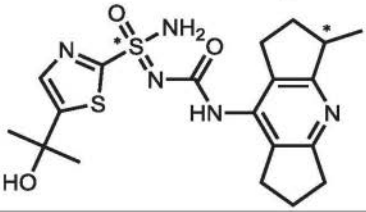
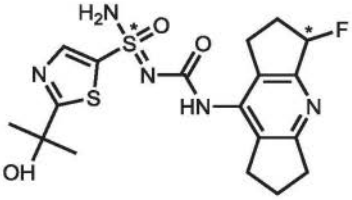
128		**168aa**	
128a		**168ab**	
128b		**168b**	
129		**168ba**	
129aa		**168bb**	

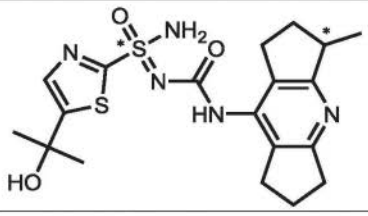
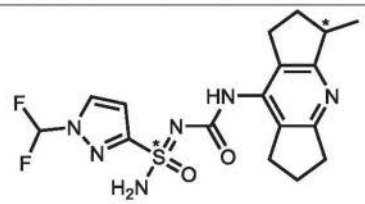
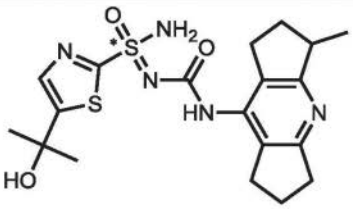
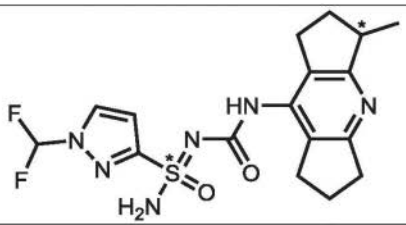
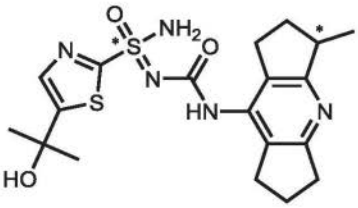
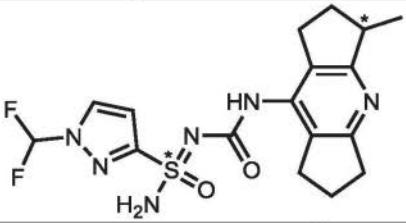
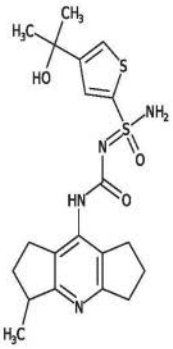
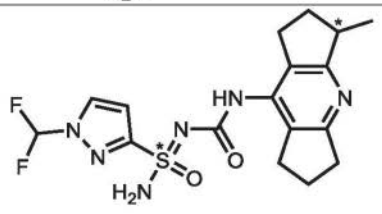
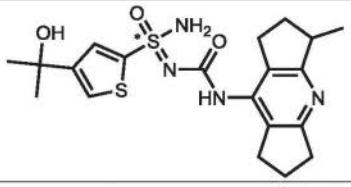
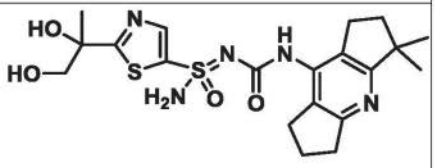
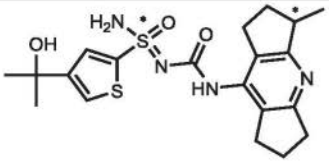
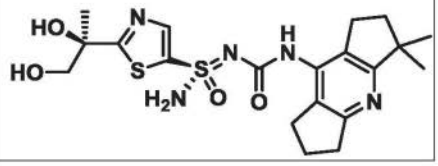
129ba		**169a**	
129bb		**169b**	
130		**170**	
130b		**171**	
131		**172**	
131a		**172a**	

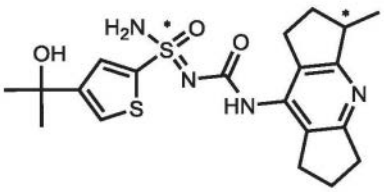
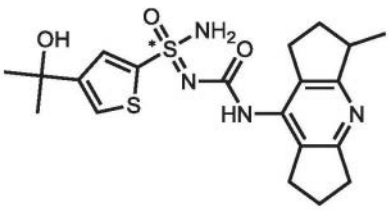
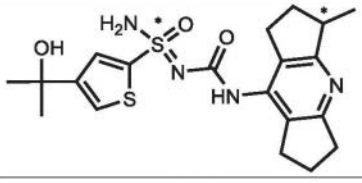
131aab		172b	
131b		173	
131c		173a	
131d		173b	
131e		174	
131f		174a	
131g		174b	

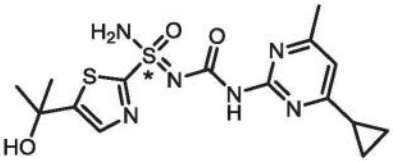
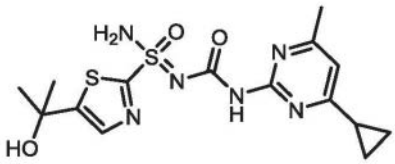
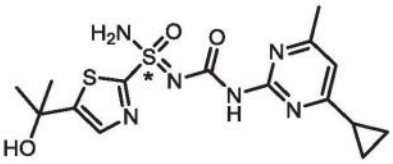
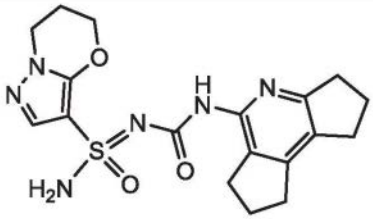
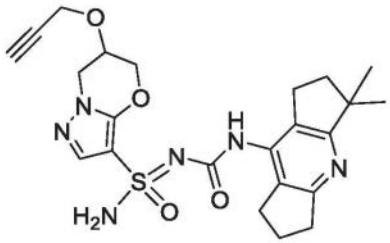
132b		175	
133		175a	
134		175b	
134aa		176	
134ab		177	
134ba		178	

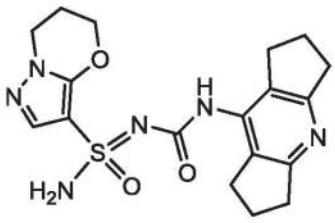
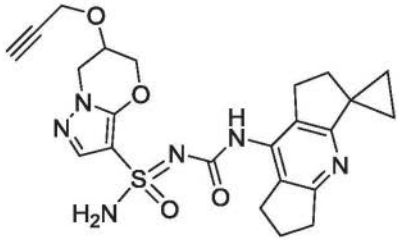
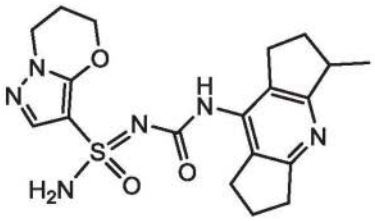
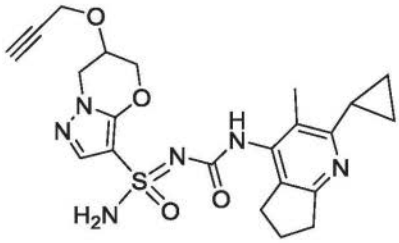
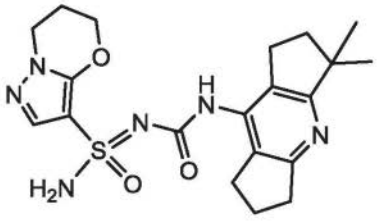
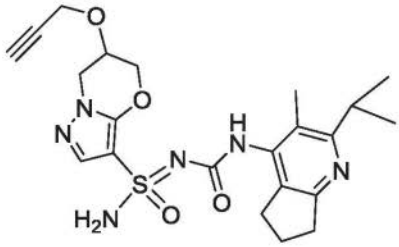
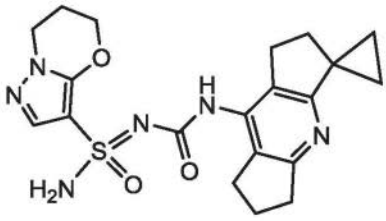
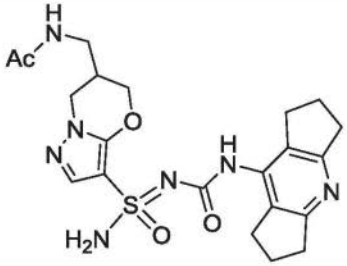
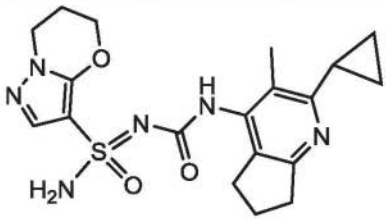
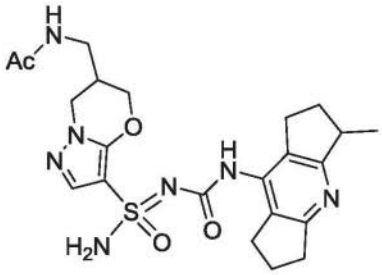
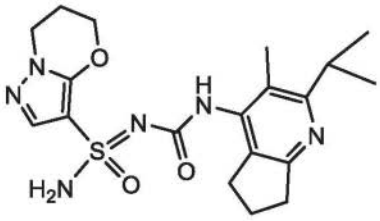
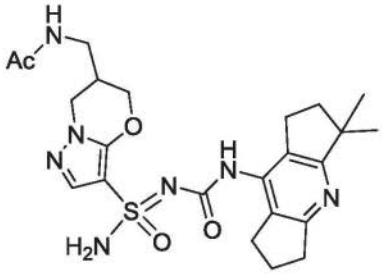
134bb		**179**	
135		**180**	
136		**180a**	
136a		**180b**	
136b		**181**	
137a		**182**	

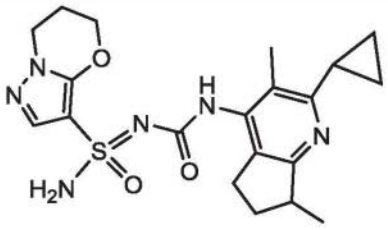
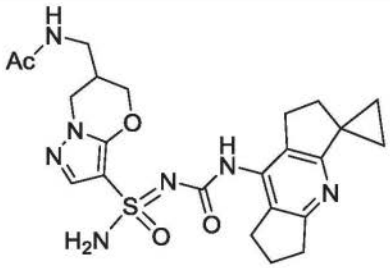
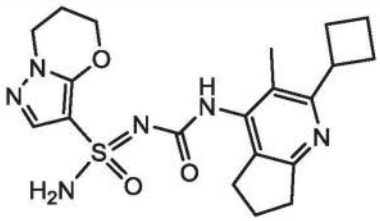
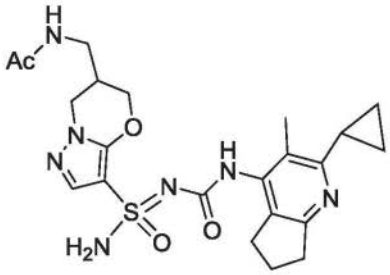
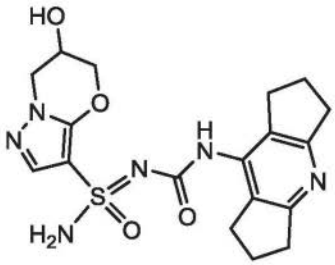
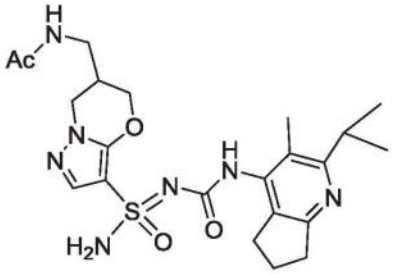
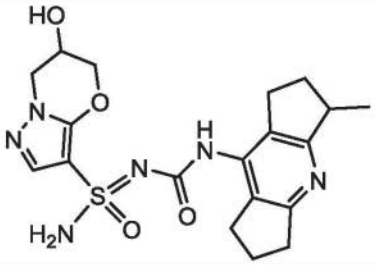
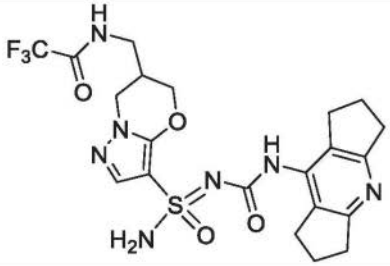
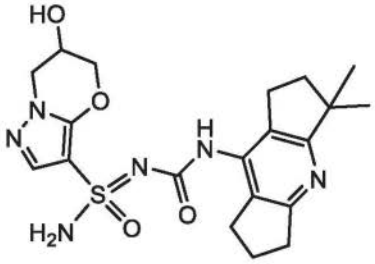
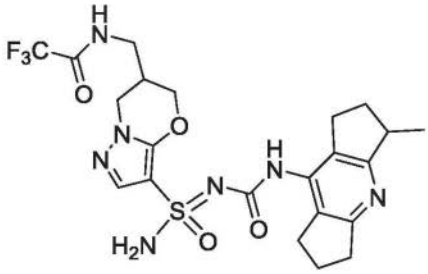
138		183	
139		183a	
140		183b	
140a		183c	
140aa		183d	

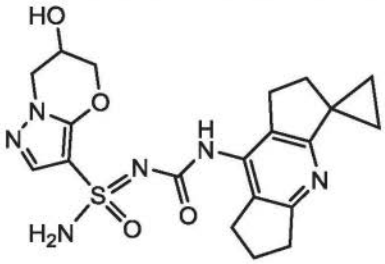
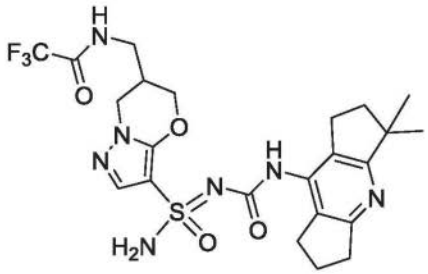
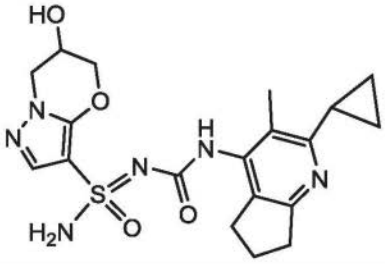
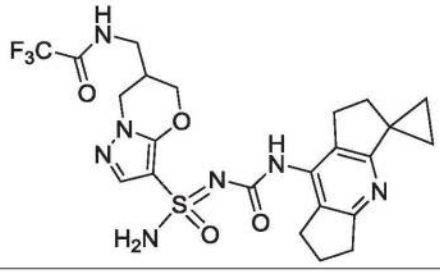
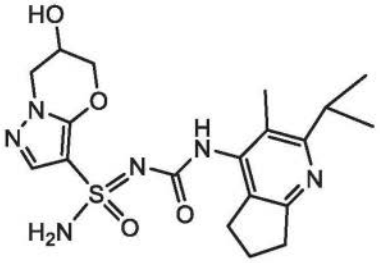
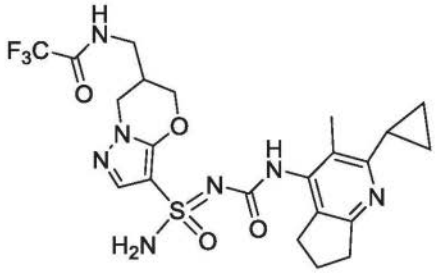
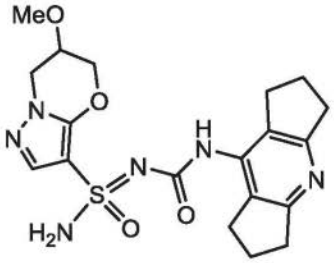
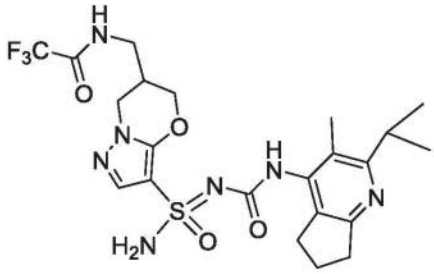
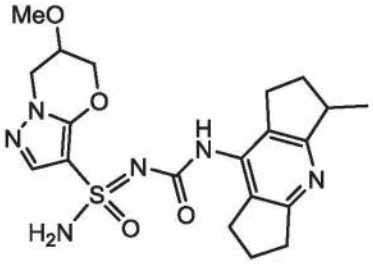
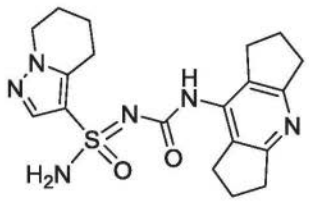
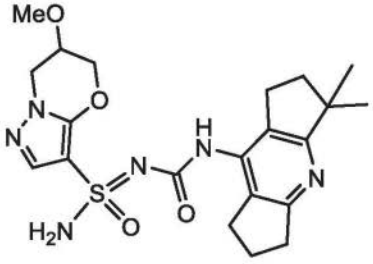
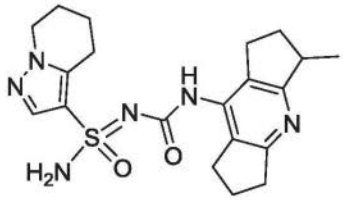
140ab		184a	
140b		184b	
140ba		184c	
141		184d	
141a		201	
141aa		201a	

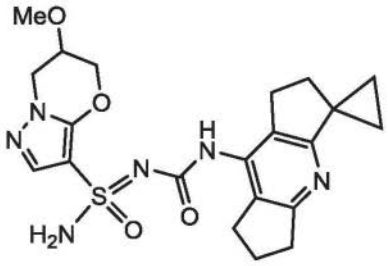
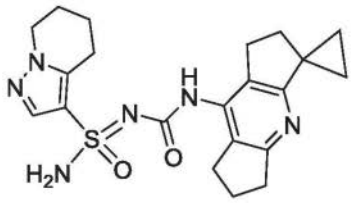
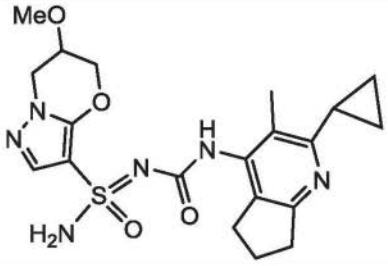
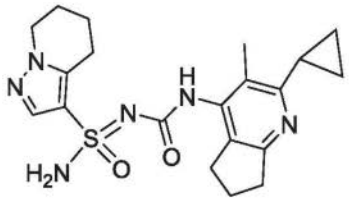
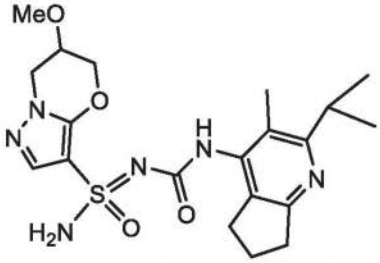
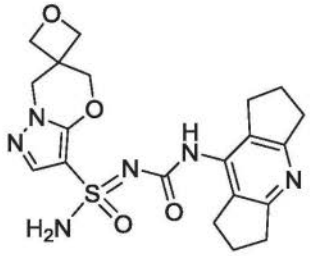
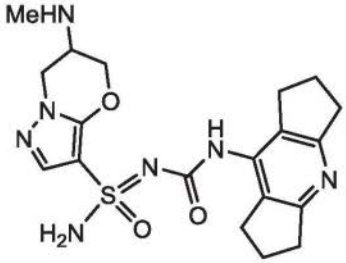
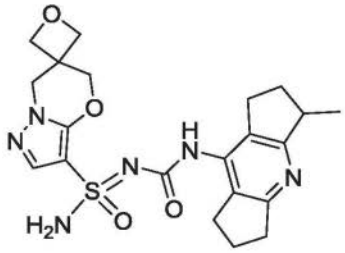
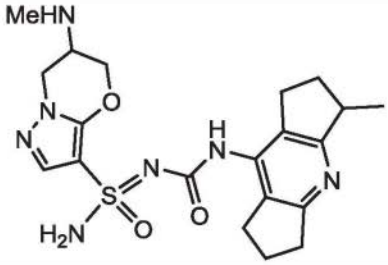
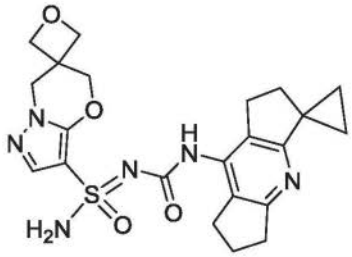
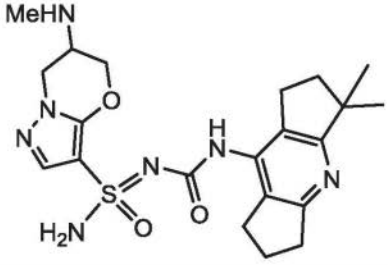
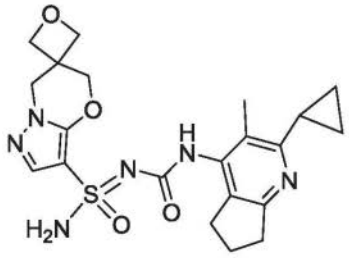
141ab			
141b			
141ba			

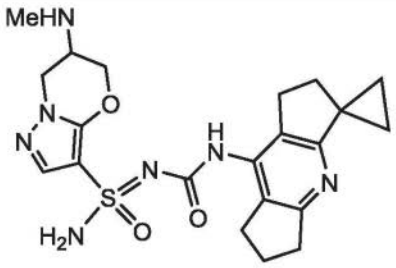
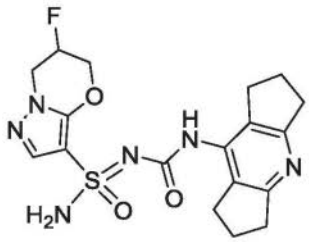
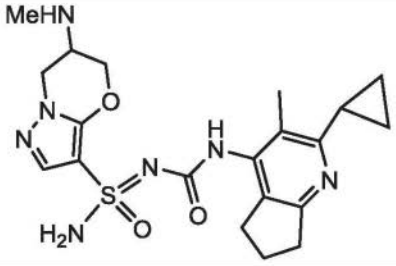
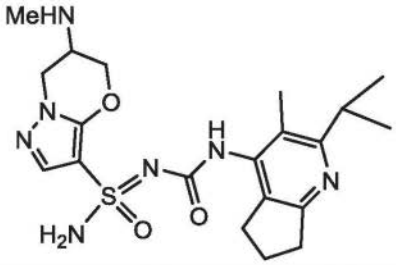
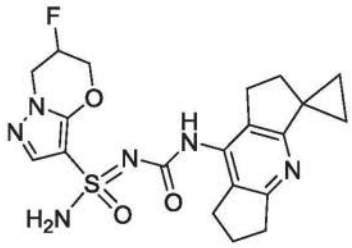
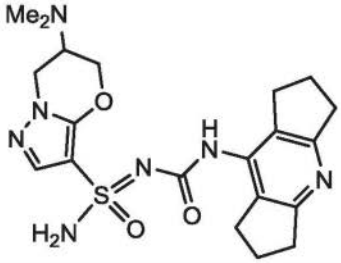
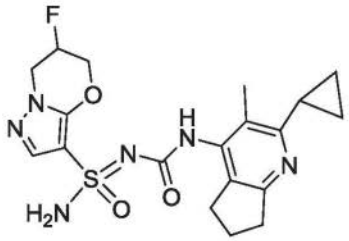
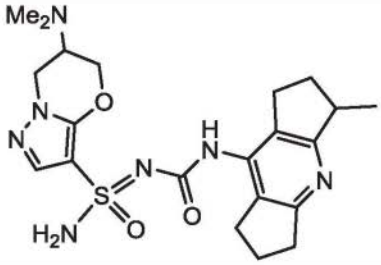
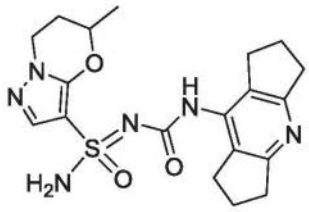
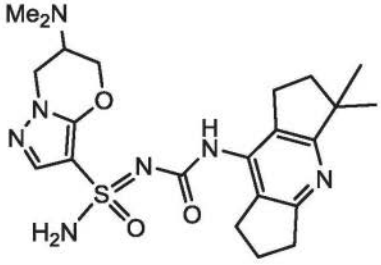
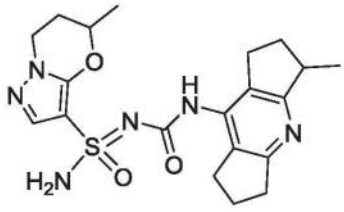
185b		185	
185a			
301		421	

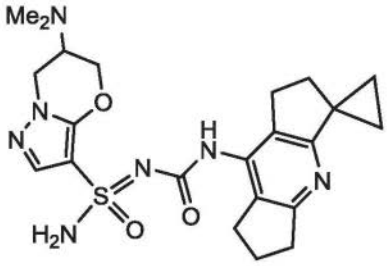
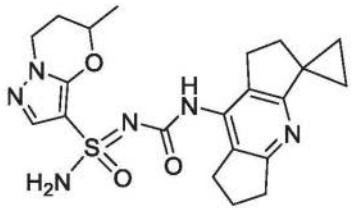
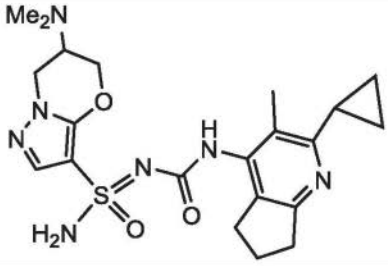
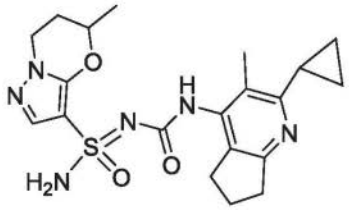
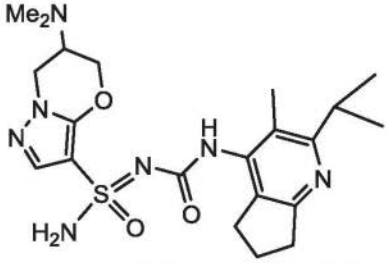
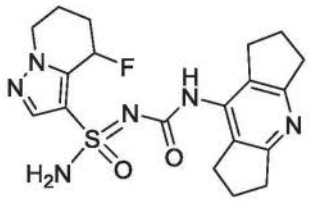
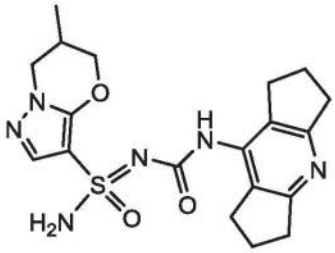
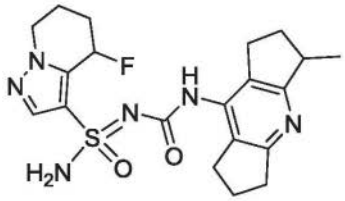
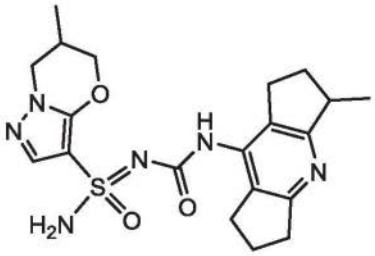
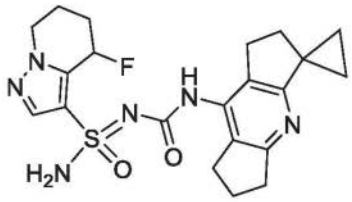
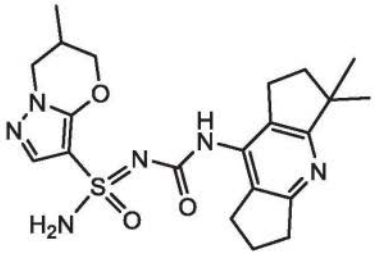
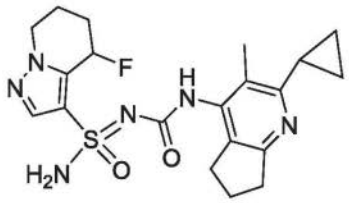
302		422	
303		423	
304		424	
305		425	
306		426	
307		427	

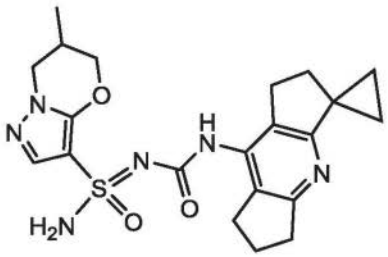
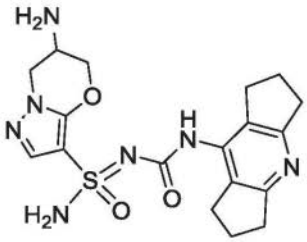
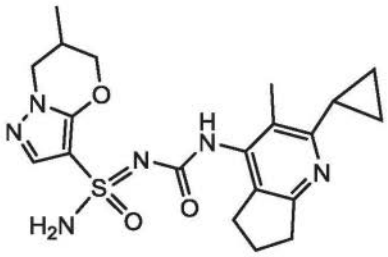
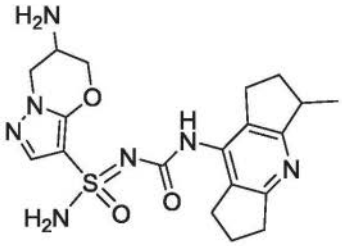
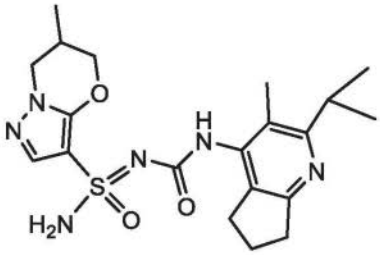
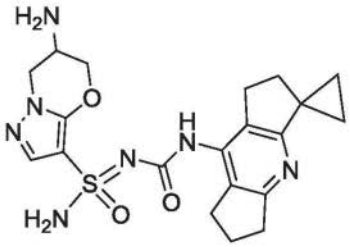
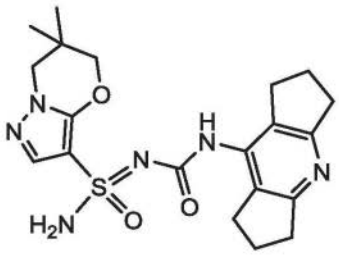
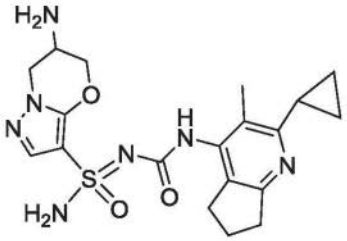
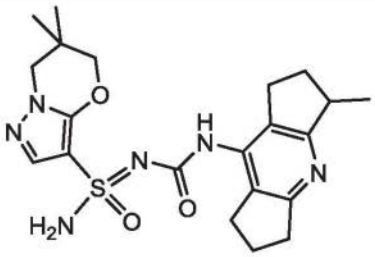
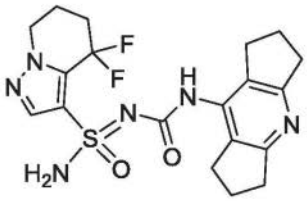
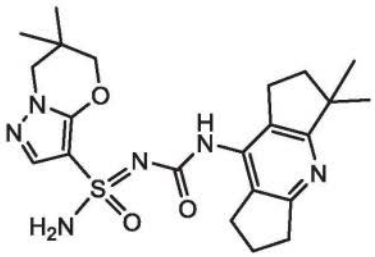
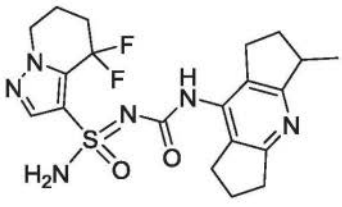
308		428	
309		429	
311		430	
312		431	
313		432	

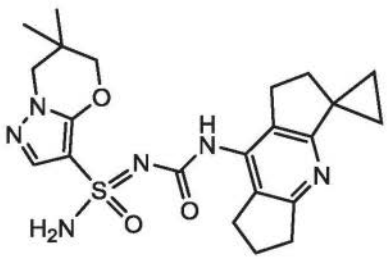
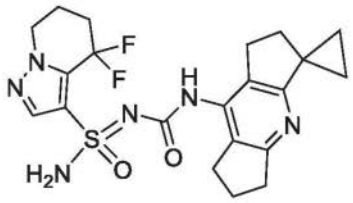
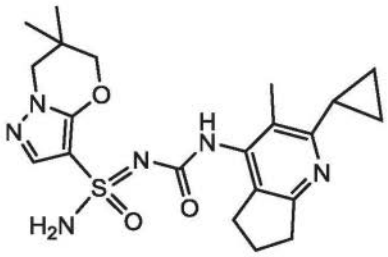
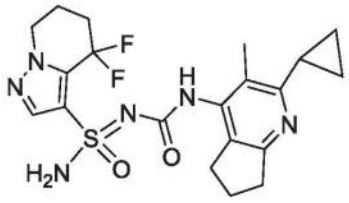
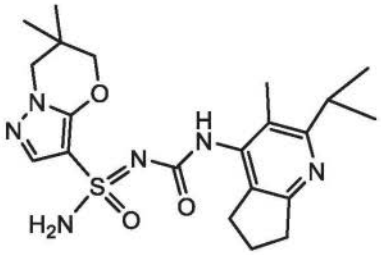
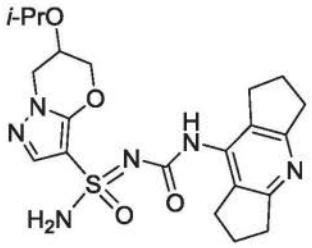
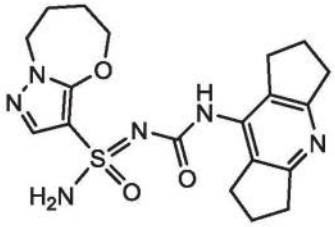
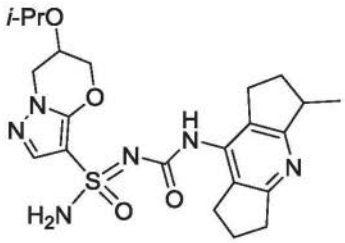
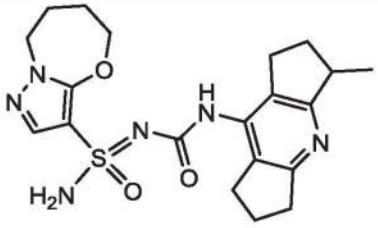
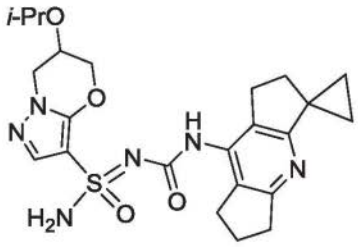
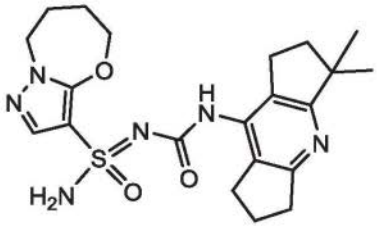
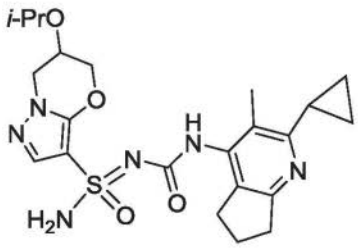
314		433	
315		434	
316		435	
317		436	
318		437	
319		438	

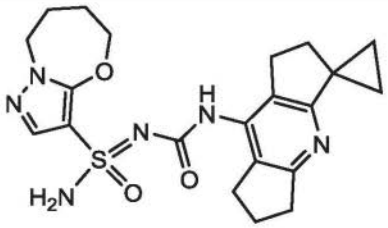
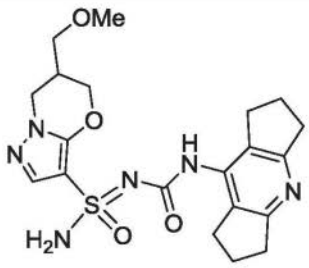
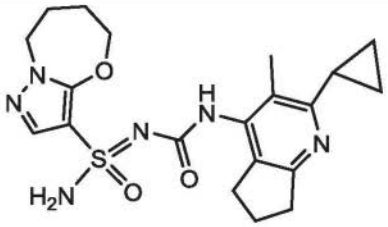
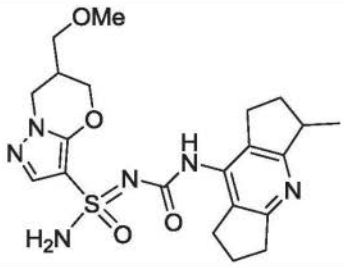
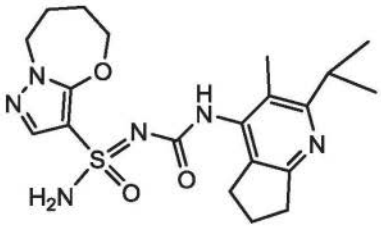
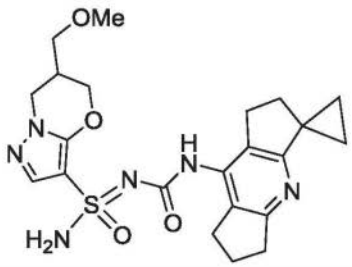
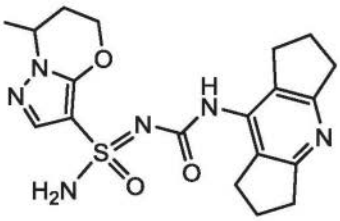
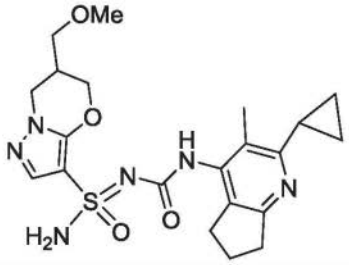
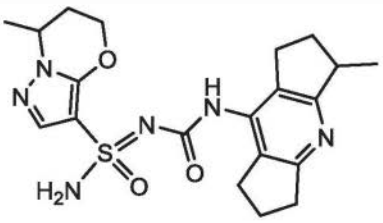
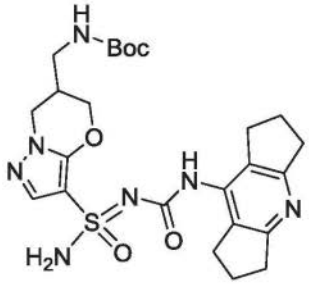
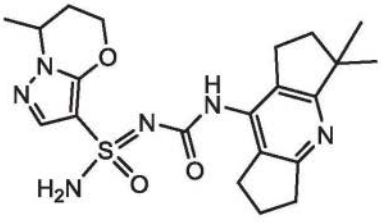
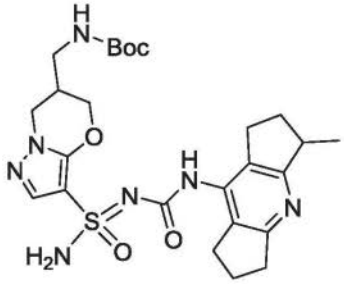
320		439	
321		440	
322		441	
323		442	
324		443	
325		444	

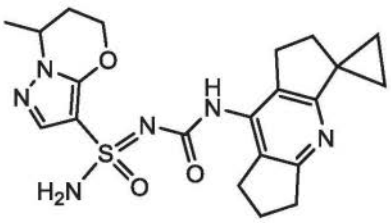
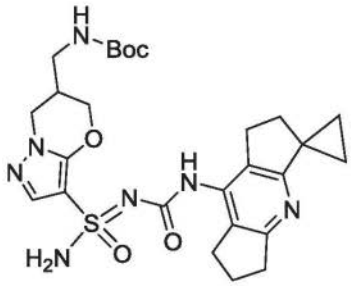
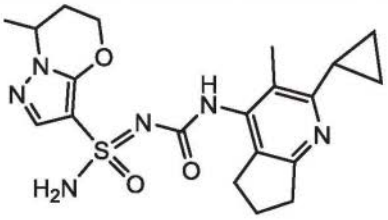
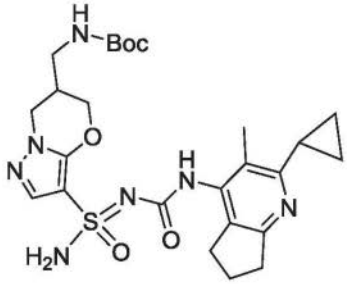
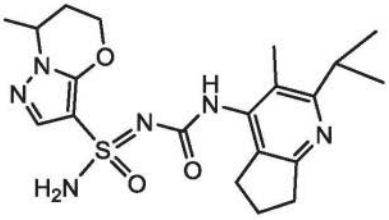
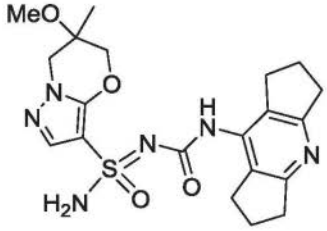
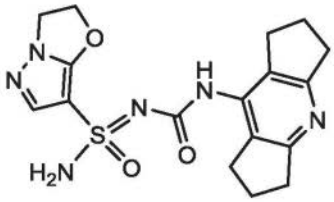
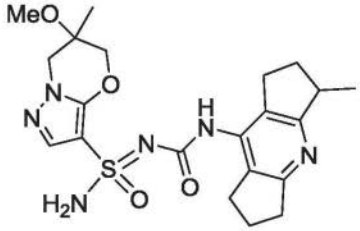
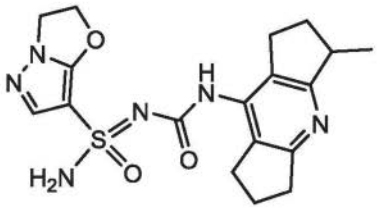
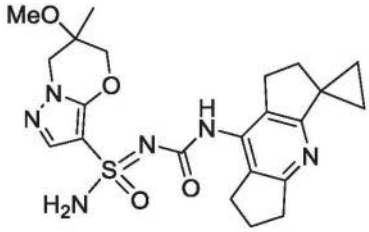
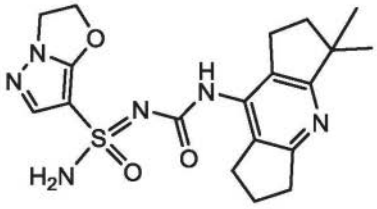
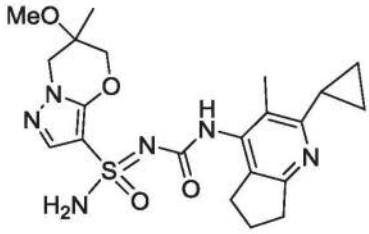
326		445	
327		446	
328		447	
329		448	
330		449	
331		450	

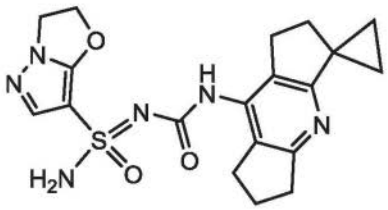
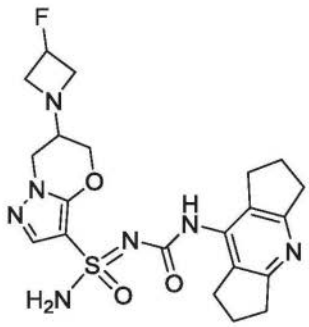
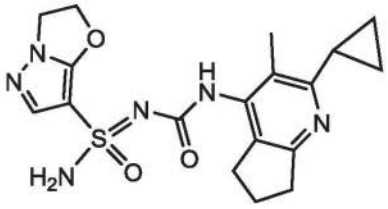
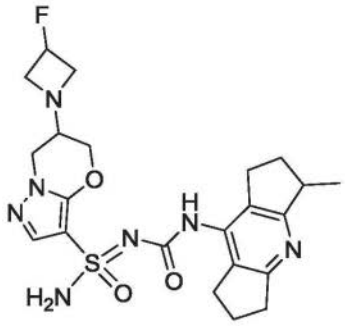
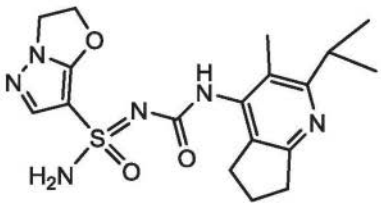
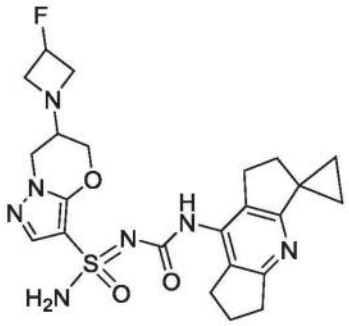
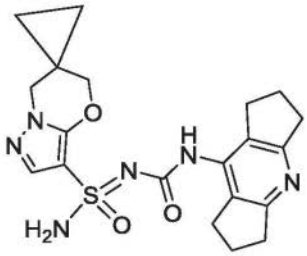
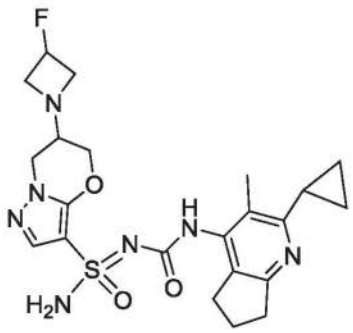
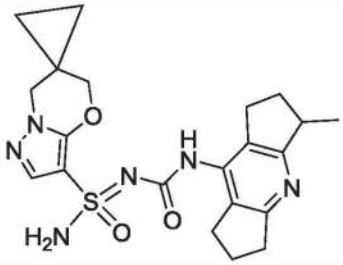
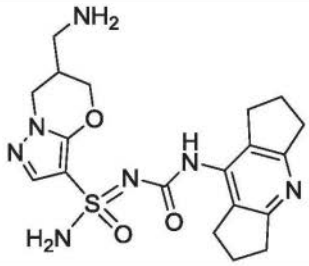
332		451	
333		452	
334		453	
335		454	
336		455	
337		456	

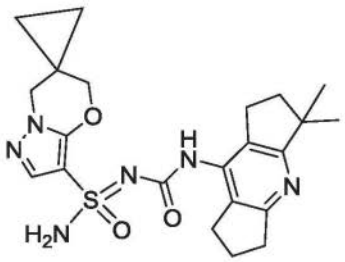
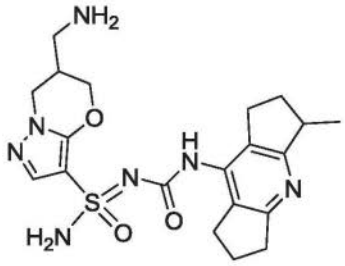
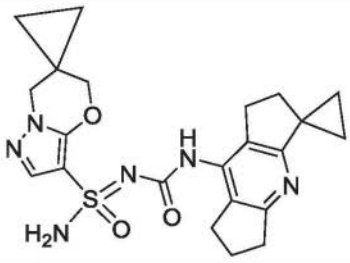
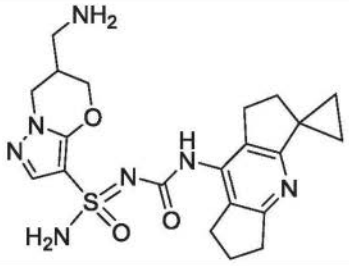
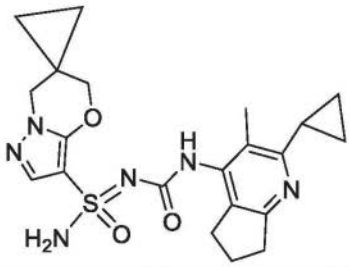
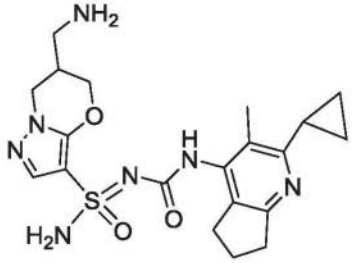
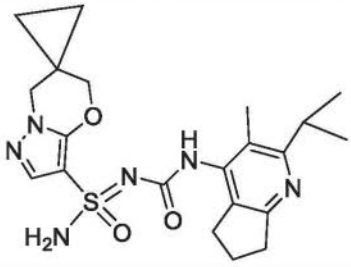
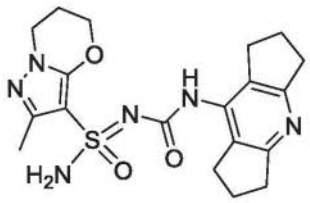
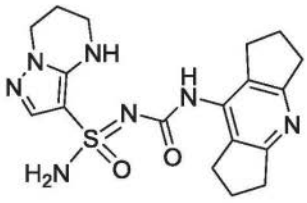
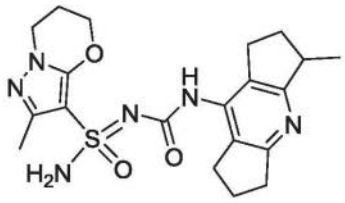
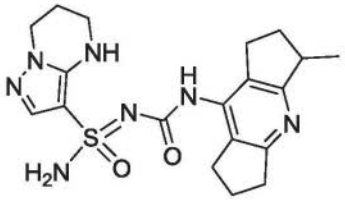
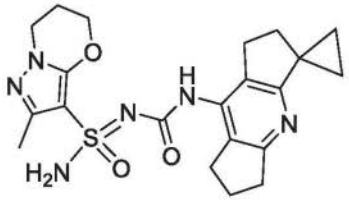
338		457	
339		458	
340		459	
341		460	
342		461	
343		462	

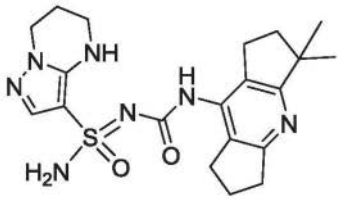
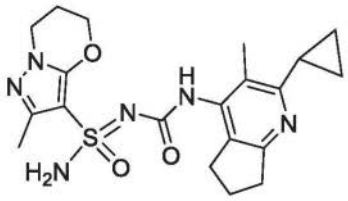
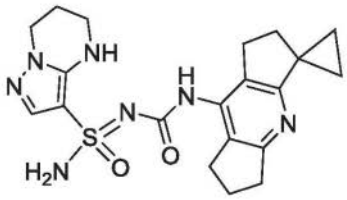
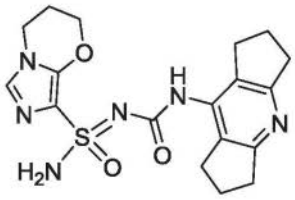
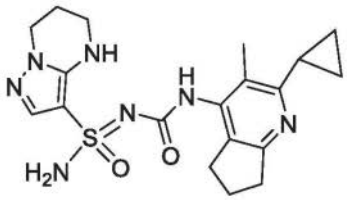
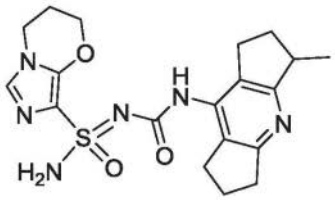
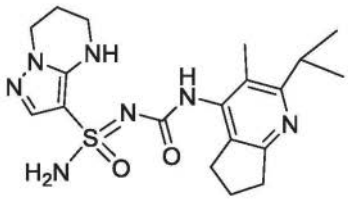
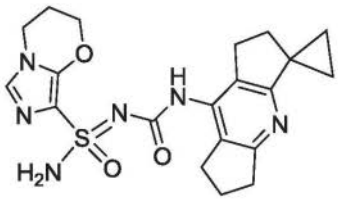
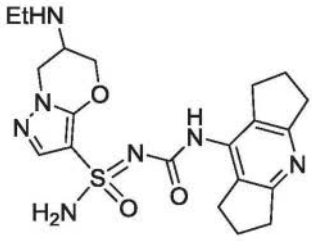
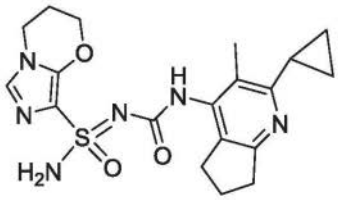
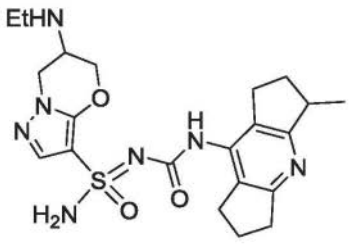
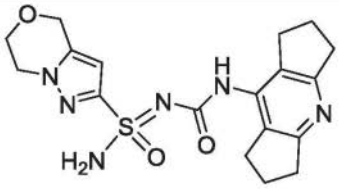
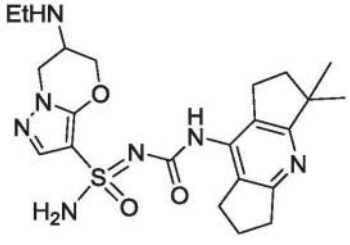
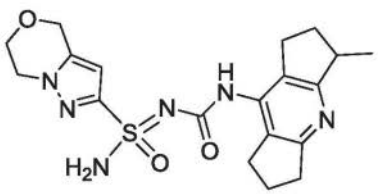
344		463	
345		464	
346		465	
347		466	
348		467	
349		468	

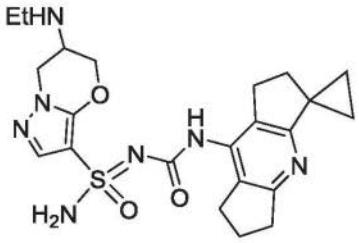
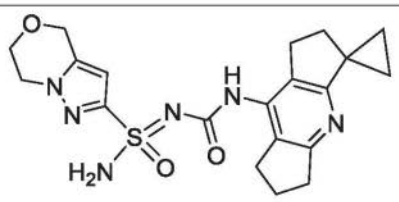
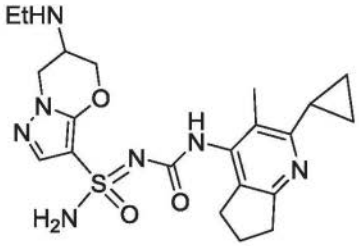
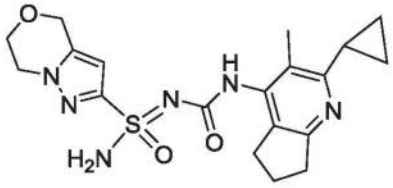
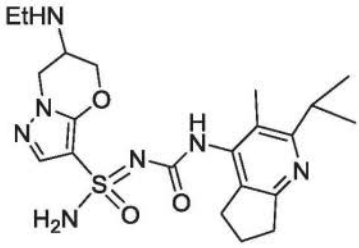
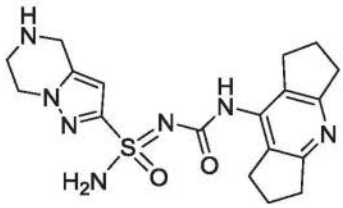
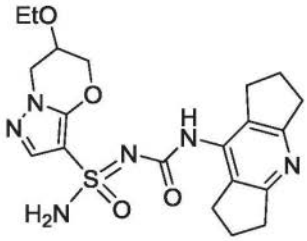
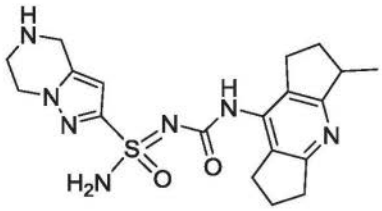
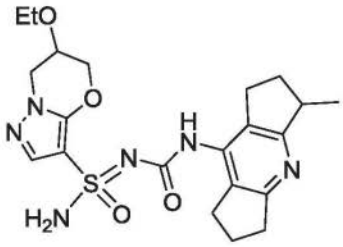
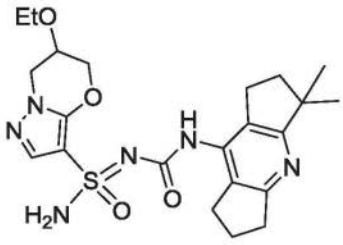
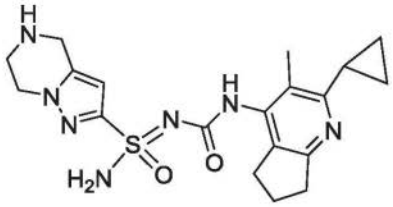
350		469	
351		470	
352		471	
353		472	
354		473	
355		474	

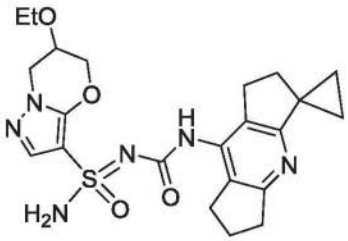
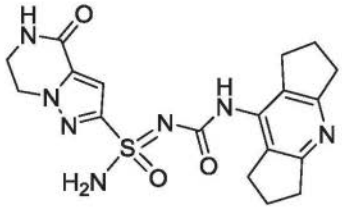
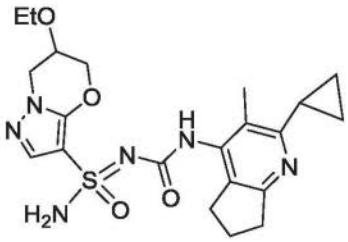
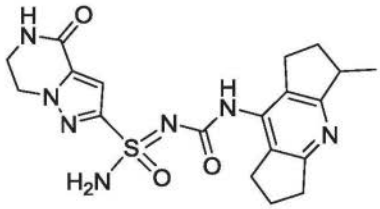
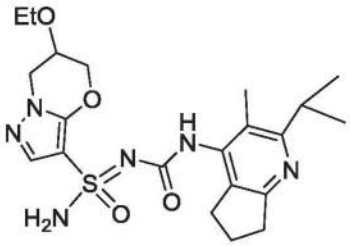
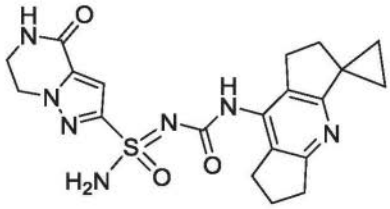
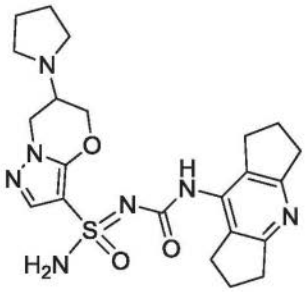
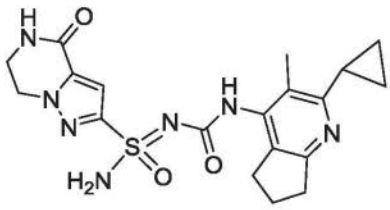
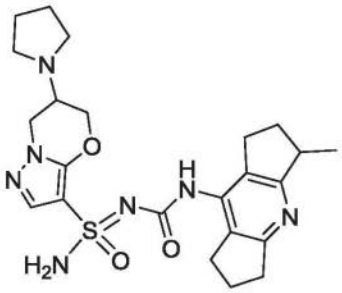
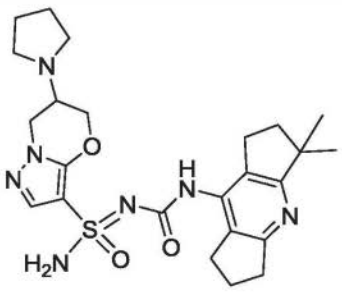
356		475	
357		476	
358		477	
359		478	
360		479	
361		480	

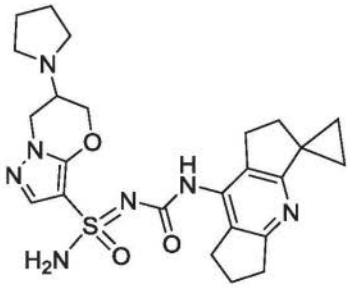
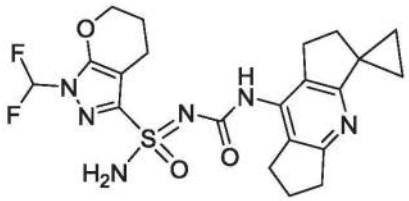
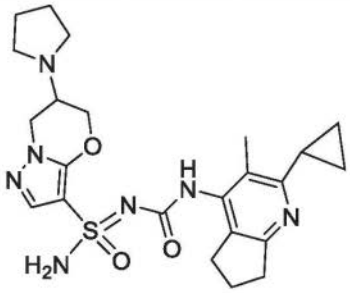
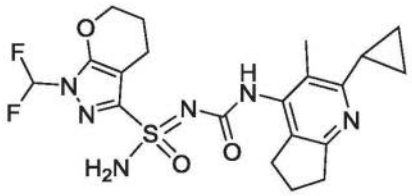
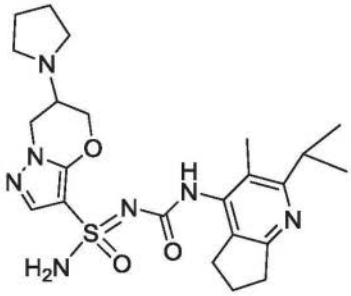
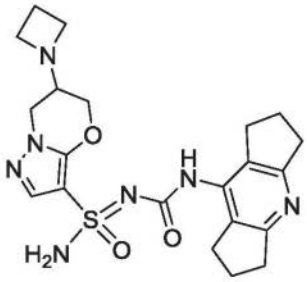
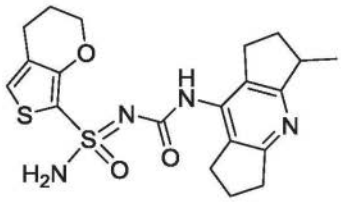
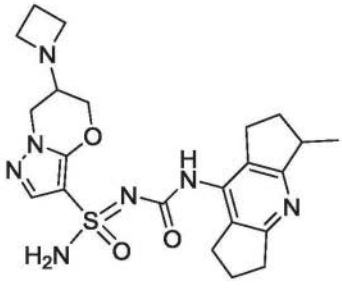
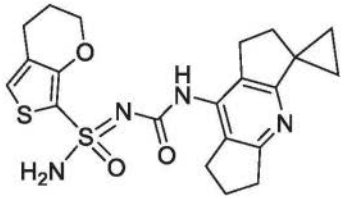
362		481	
363		482	
364		483	
365		484	
366		485	

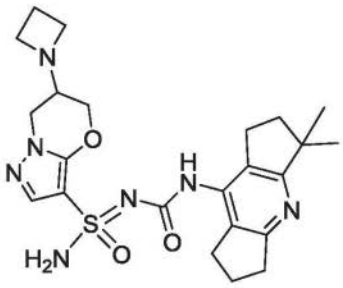
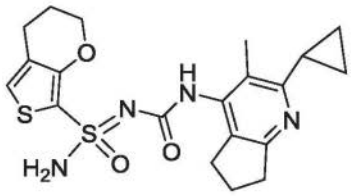
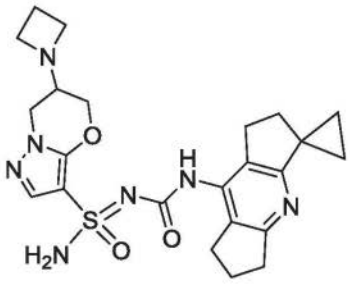
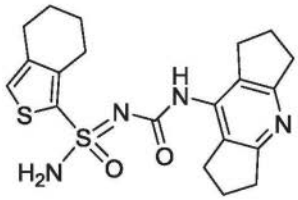
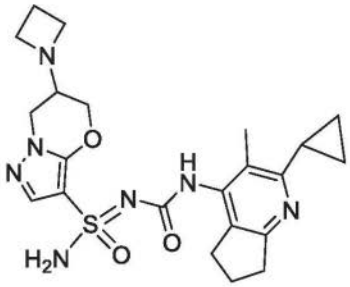
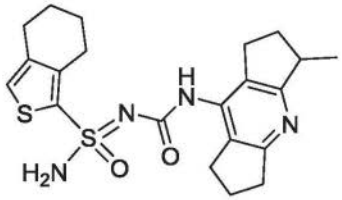
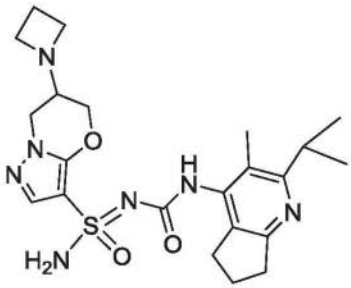
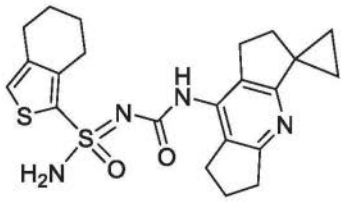
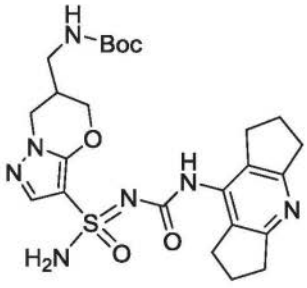
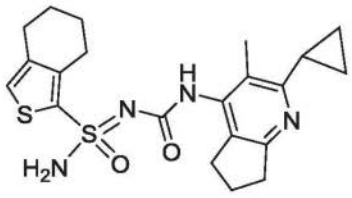
367		486	
368		487	
369		488	
370		489	
371		490	
372		491	

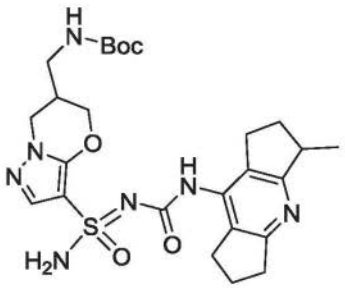
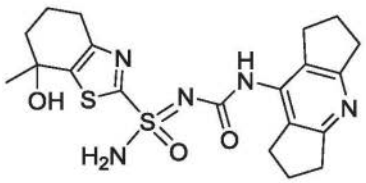
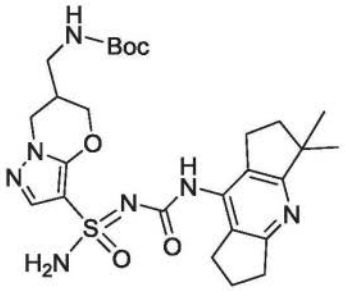
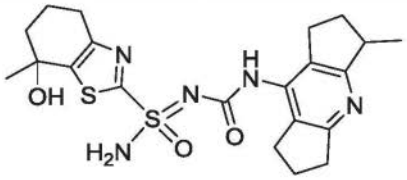
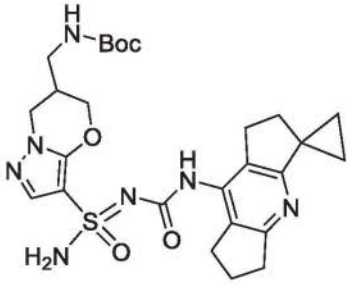
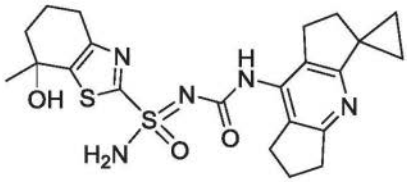
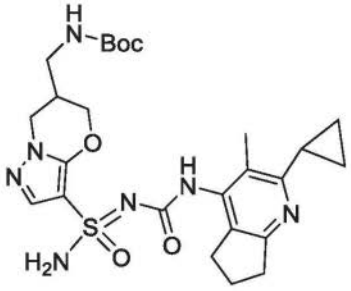
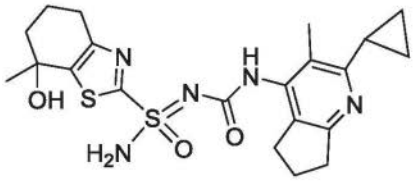
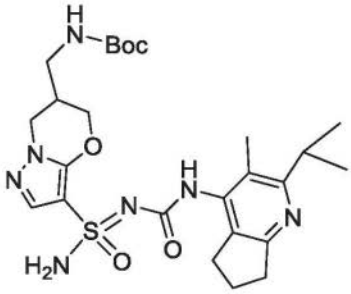
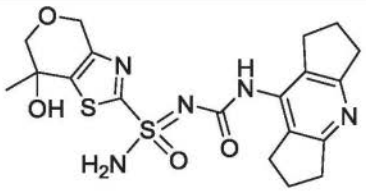
373		492	
374		493	
375		494	
376		495	
377		496	
378		497	
379		498	

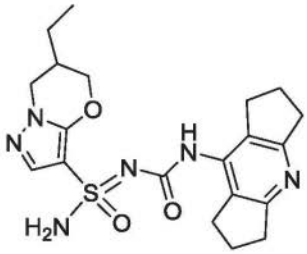
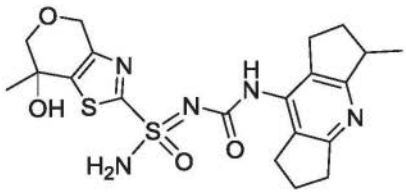
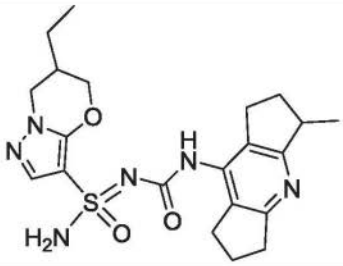
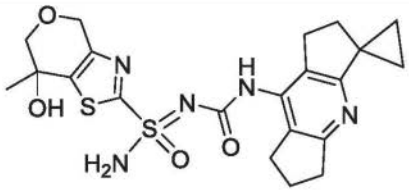
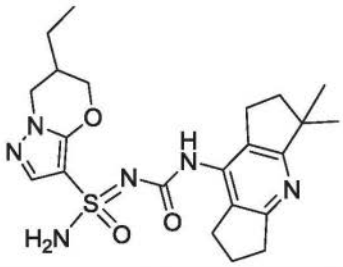
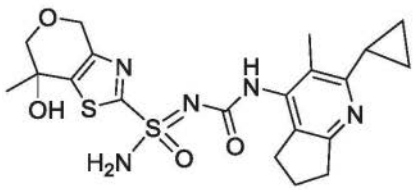
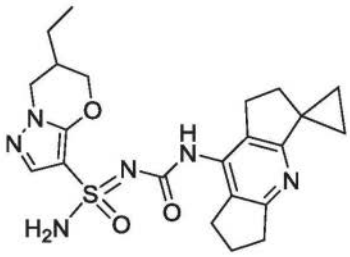
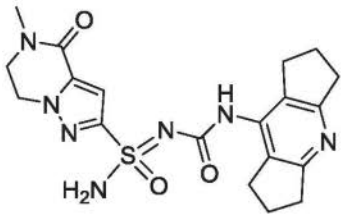
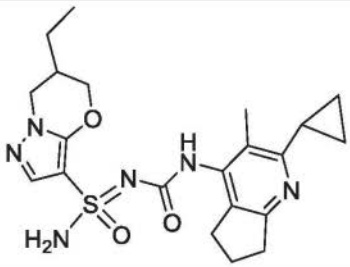
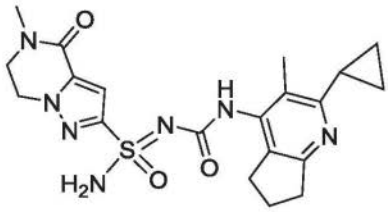
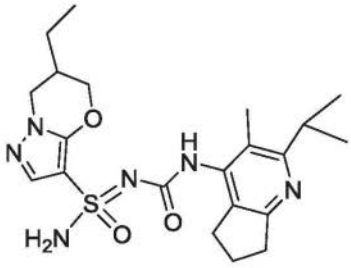
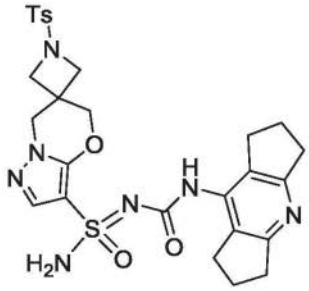
380		499	
381		500	
382		501	
383		502	
384		503	
385		504	

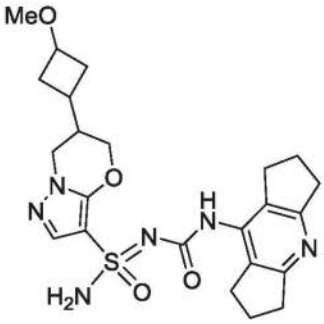
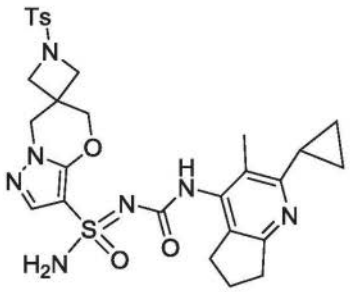
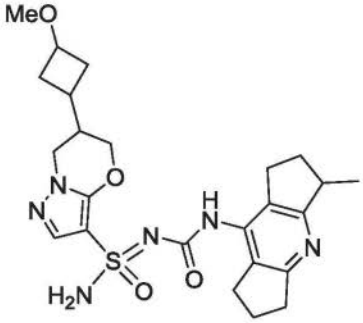
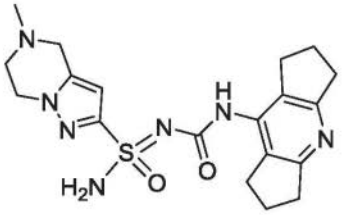
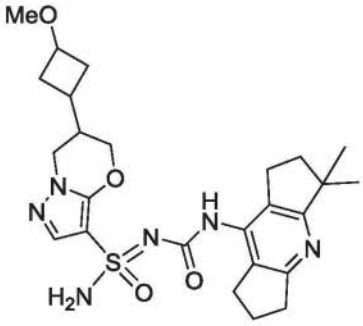
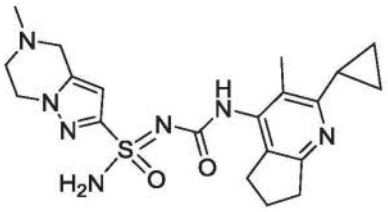
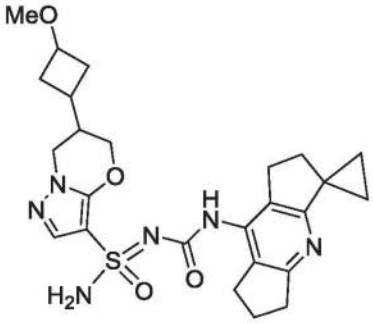
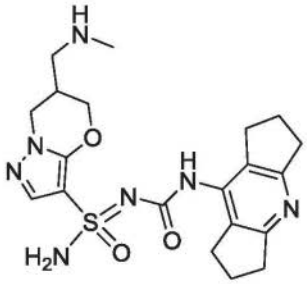
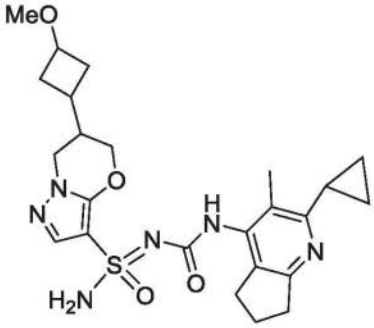
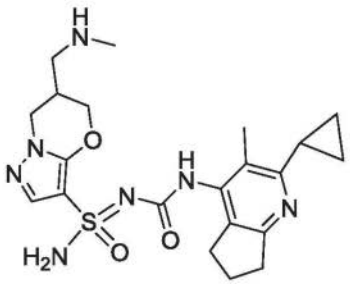
386		505	
387		506	
388		507	
389		508	
390		509	
391		510	

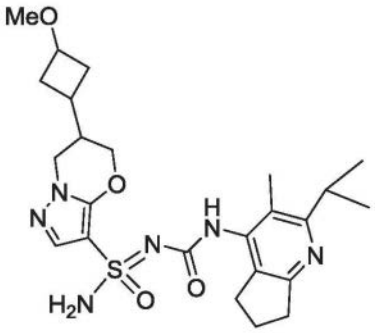
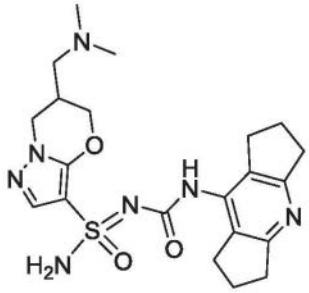
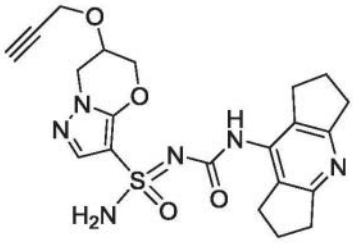
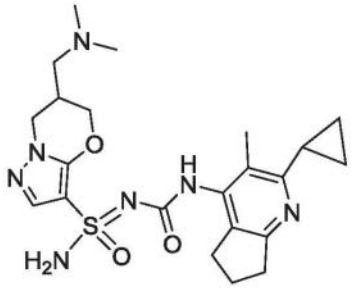
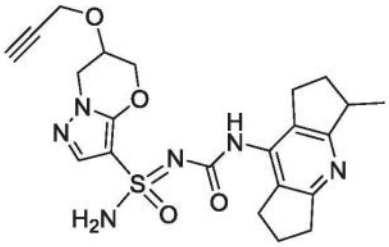
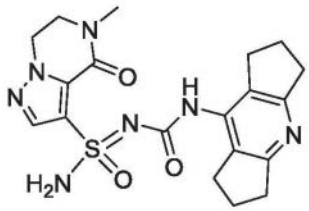
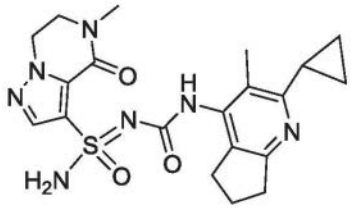
392		511	
393		512	
394		513	
395		514	
396		515	

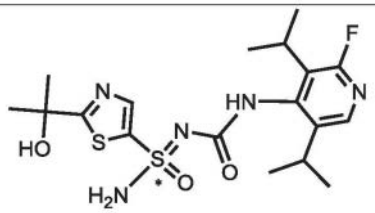
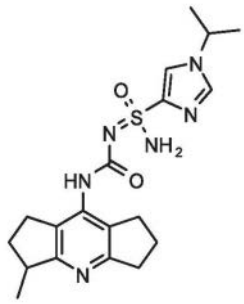
397		516	
398		517	
399		518	
400		519	
401		520	

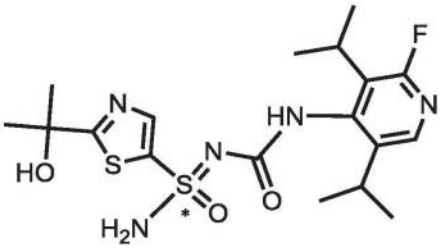
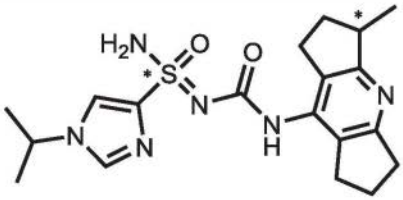
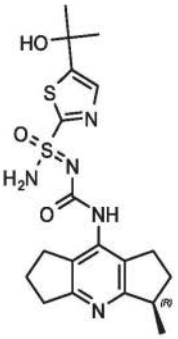
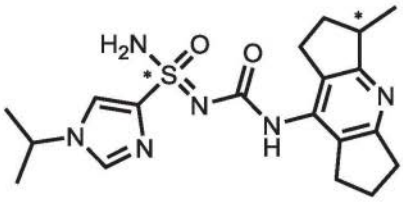
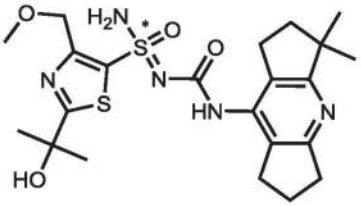
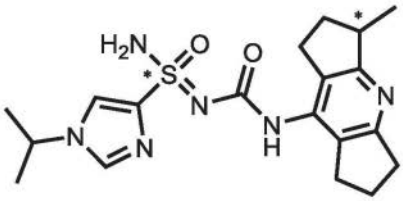
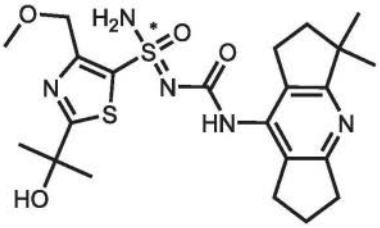
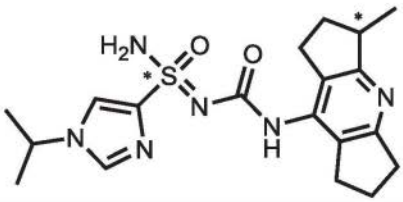
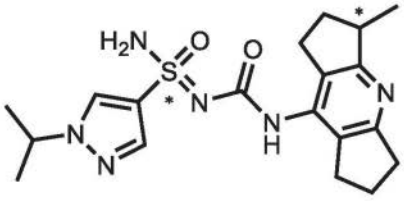
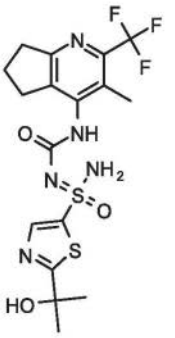
402		521	
403		522	
404		523	
405		524	
406		525	

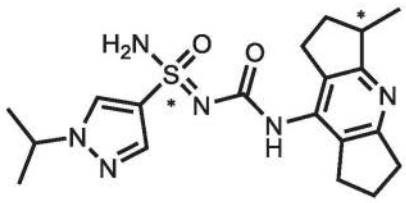
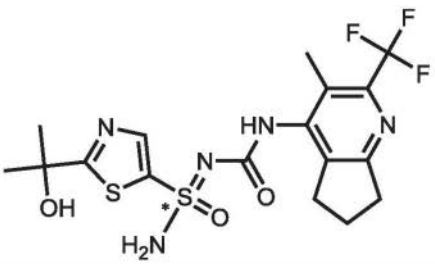
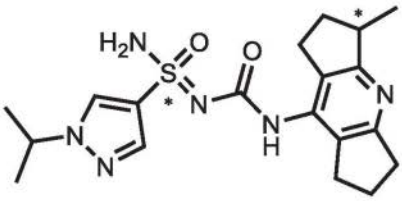
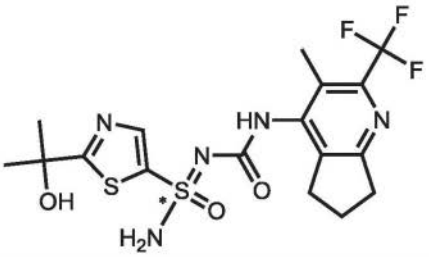
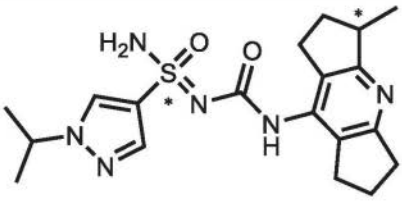
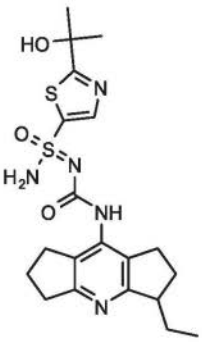
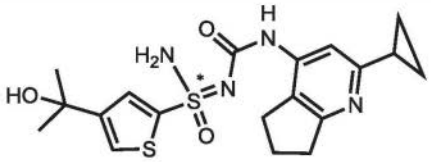
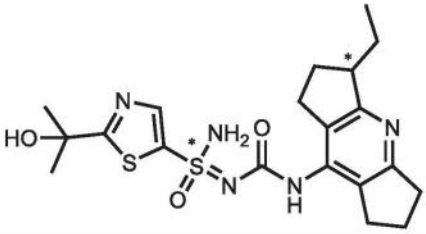
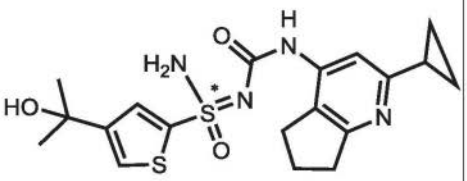
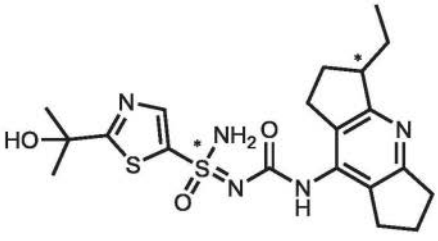
407		526	
408		527	
409		528	
410		529	
411		530	
412		531	

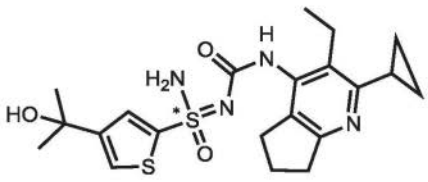
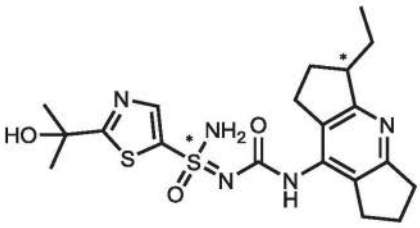
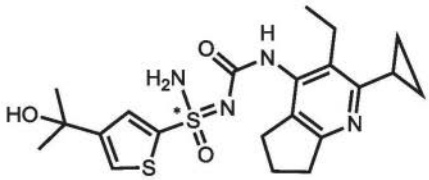
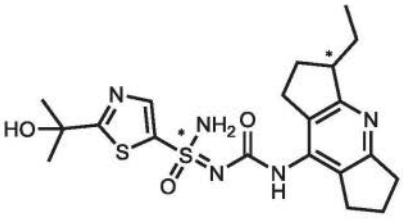
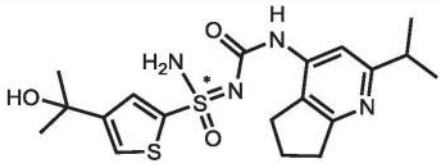
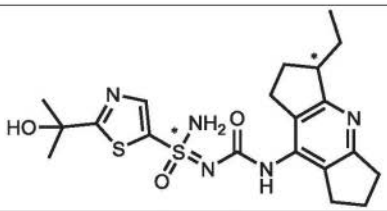
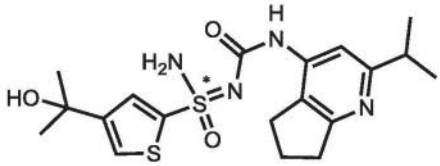
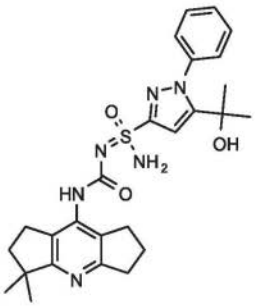
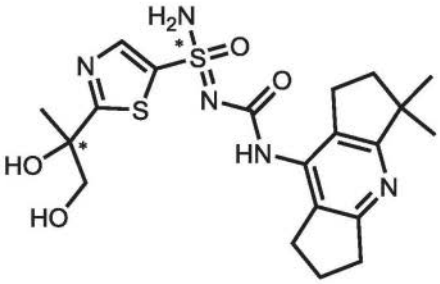
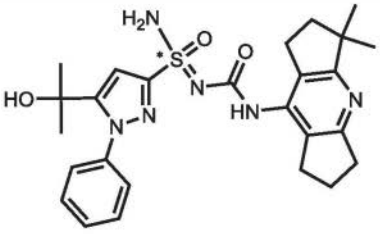
413		532	
414		533	
415		534	
416		535	
417		536	

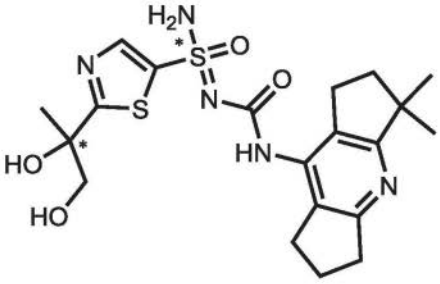
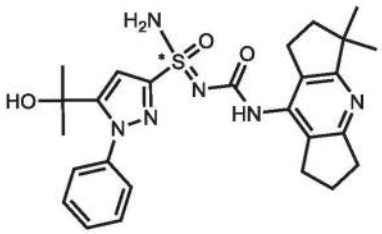
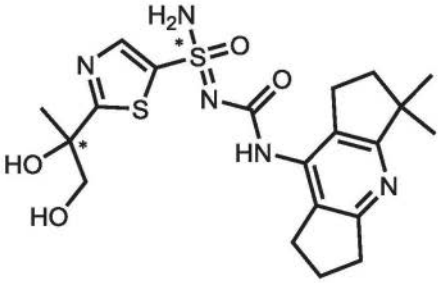
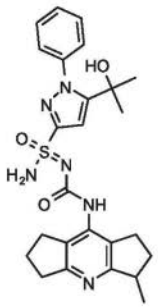
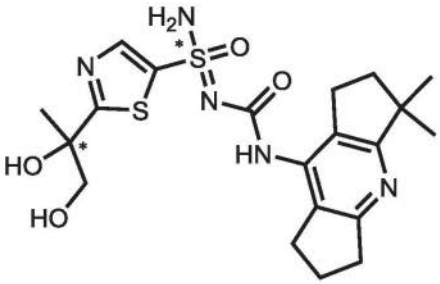
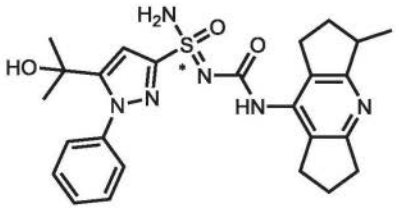
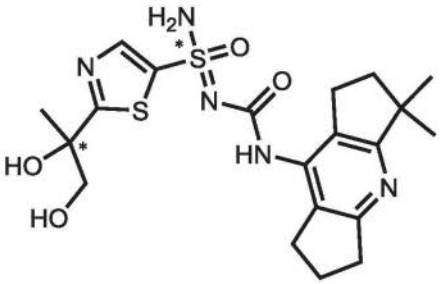
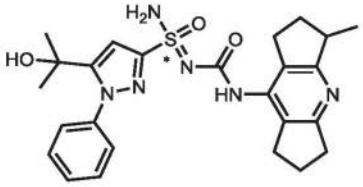
418		537	
419		538	
420		539	
		540	

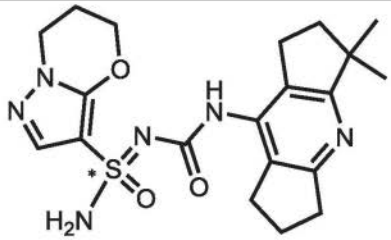
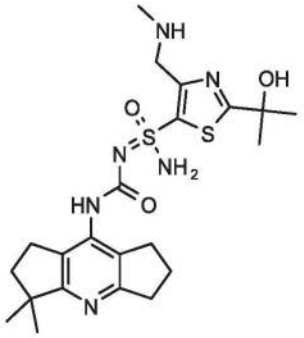
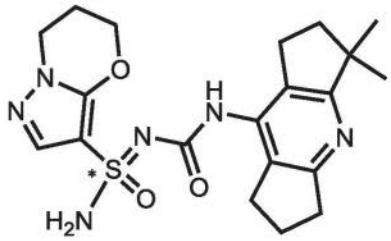
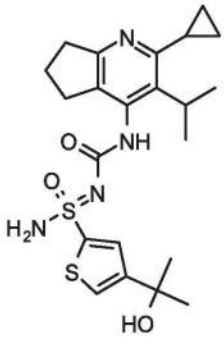
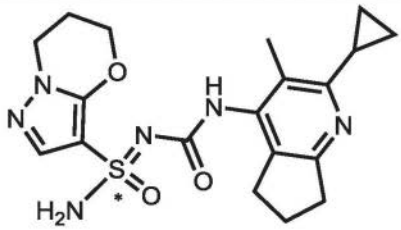
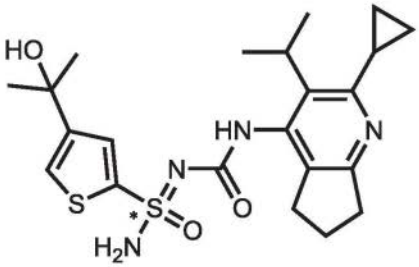
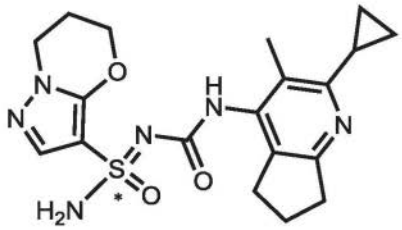
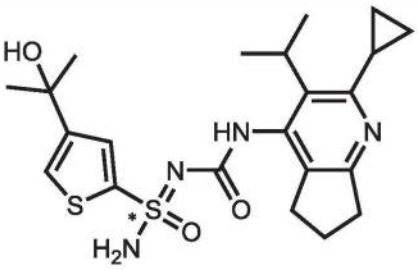
115a		660	

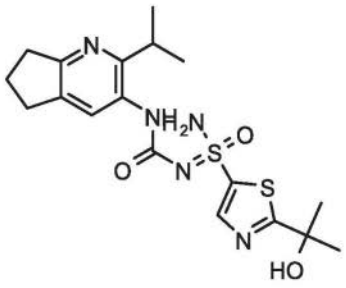
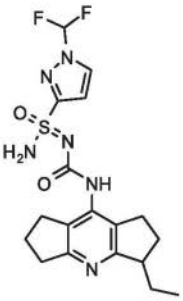
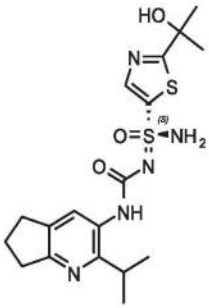
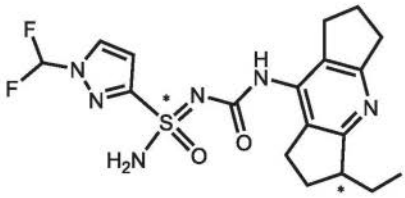
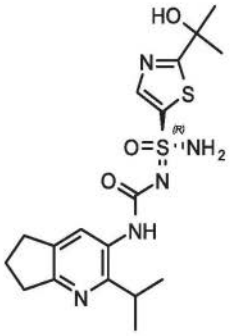
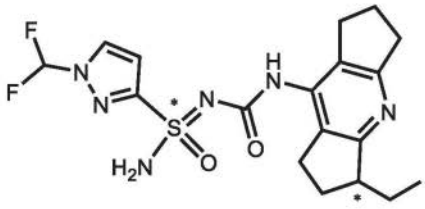
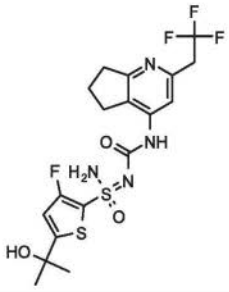
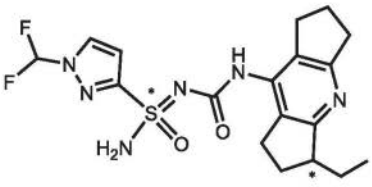
115b		660a	
140c		660b	
170a		660c	
170b		660d	
171a		661	

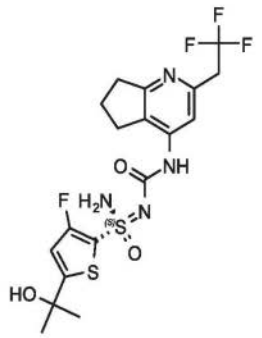
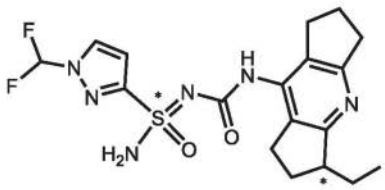
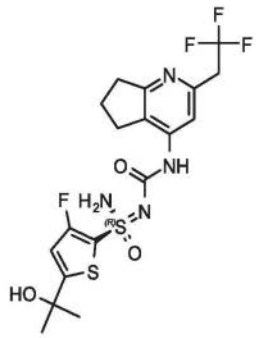
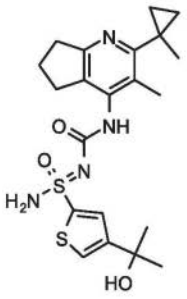
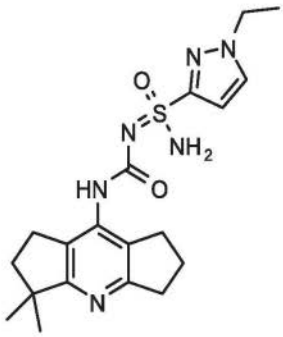
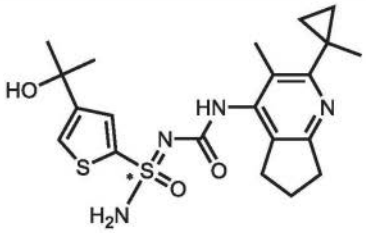
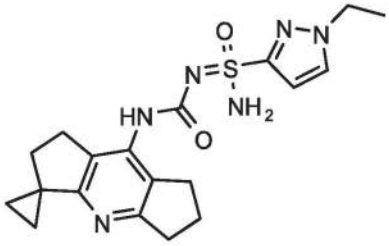
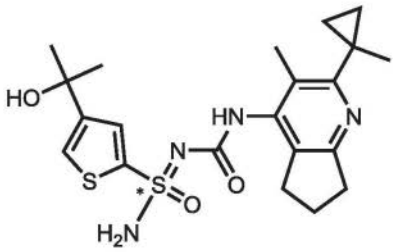
171b		661a	
171c		661b	
171d		662	
176a		662a	
176b		662b	

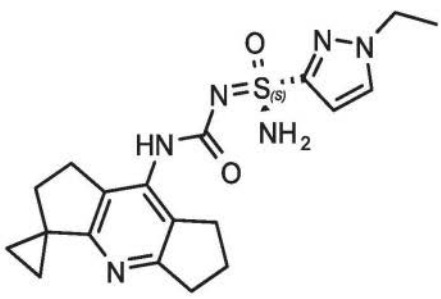
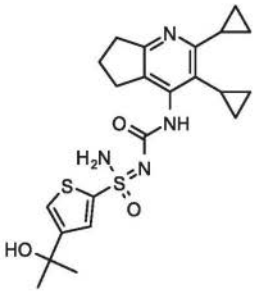
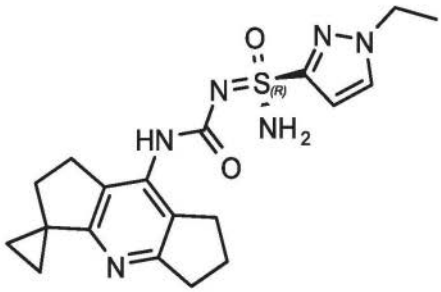
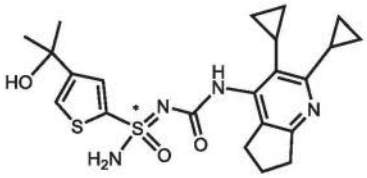
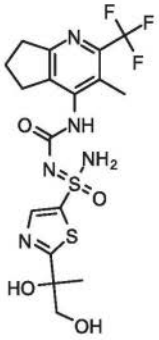
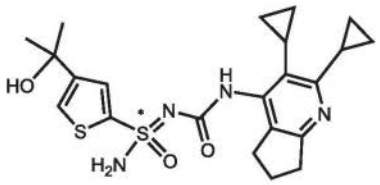
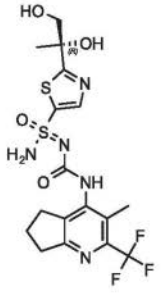
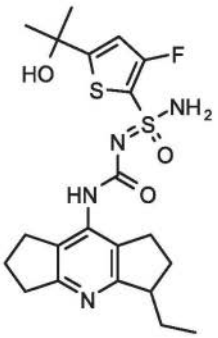
181a		662c	
181b		662d	
182a		662e	
182b		663	
201b		663a	

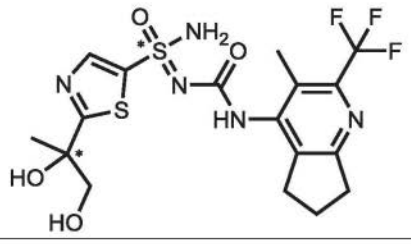
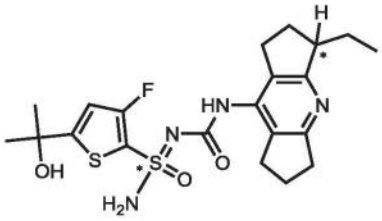
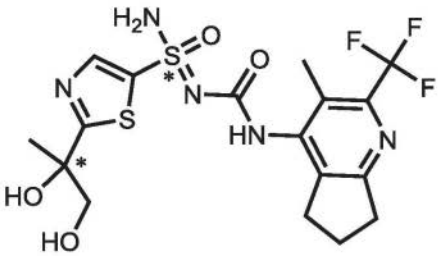
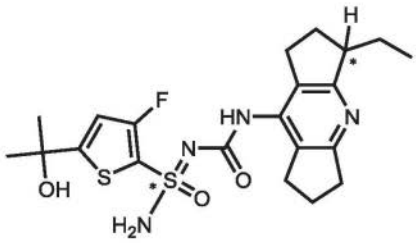
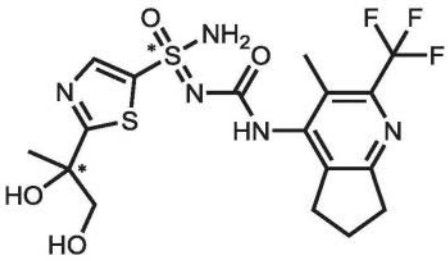
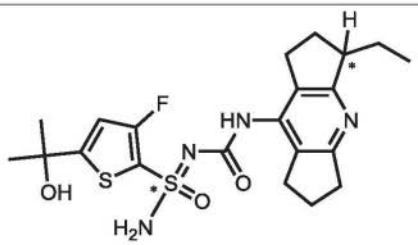
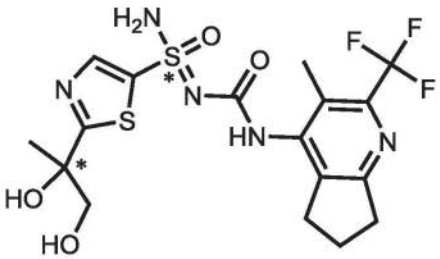
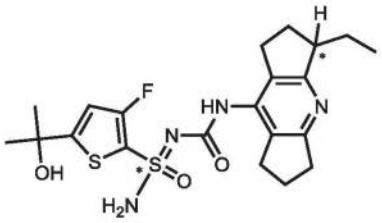
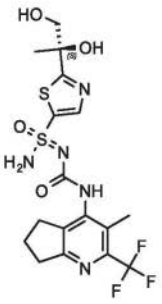
201c		663b	
201d		664	
201e		664a	
201f		664b	

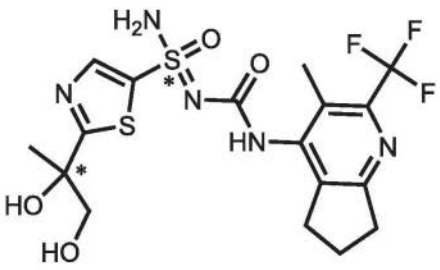
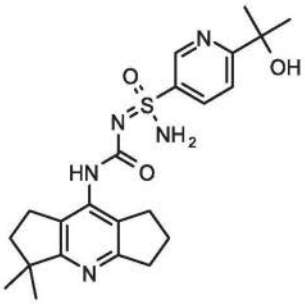
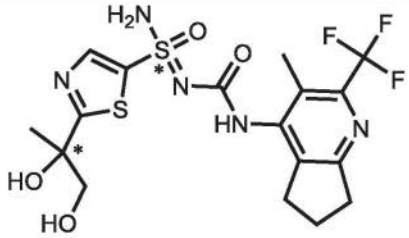
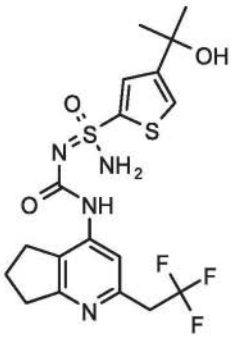
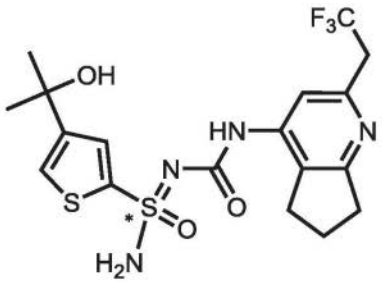
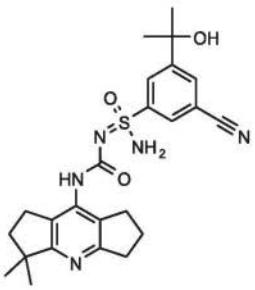
304a		665	
304b		667	
306a		667a	
306b		667b	

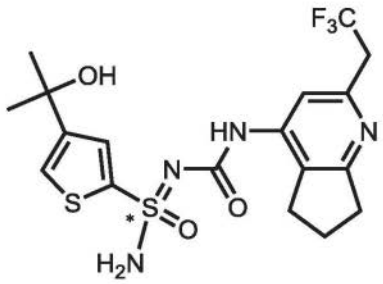
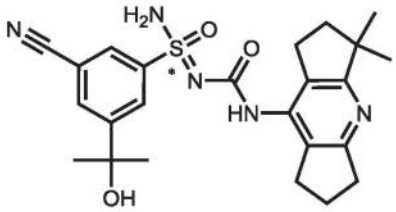
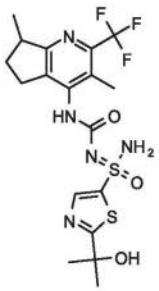
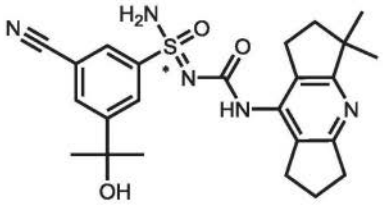
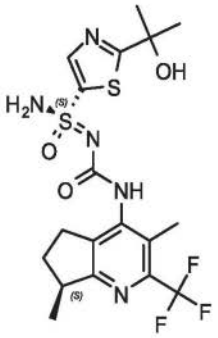
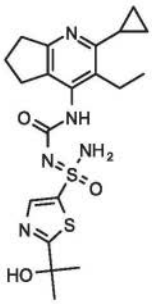
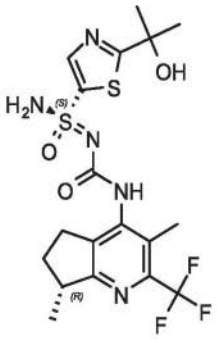
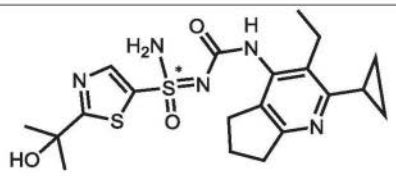
601		668	
601a		668a	
601b		668b	
602		668c	

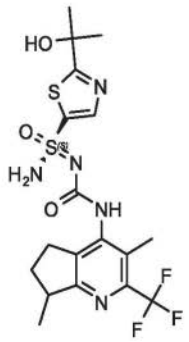
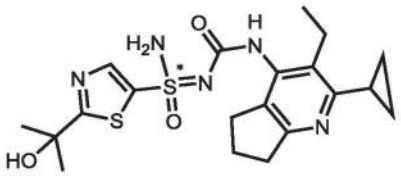
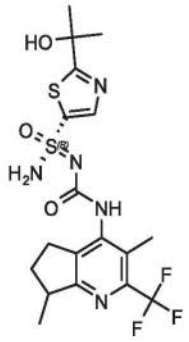
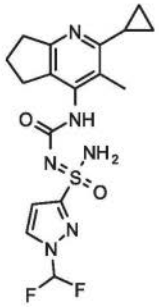
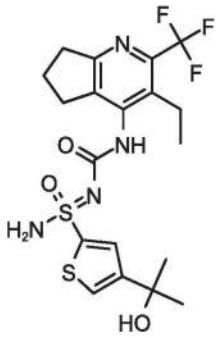
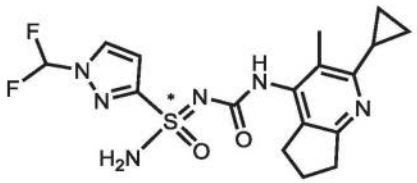
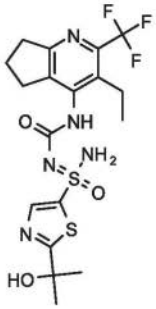
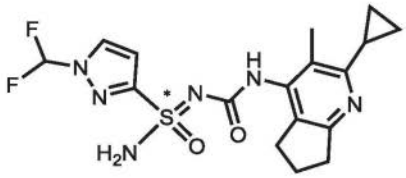
602a		668d	
602b		669	
603		669a	
604		669b	

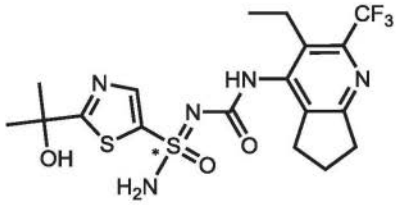
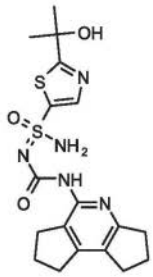
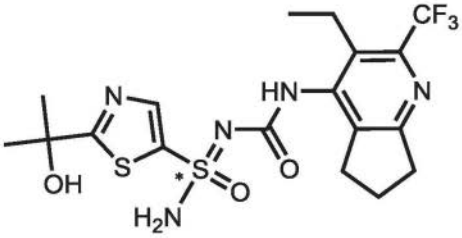
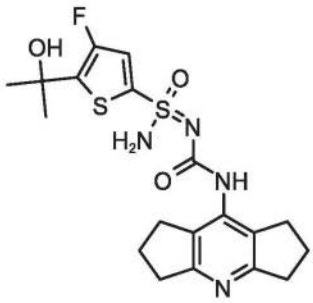
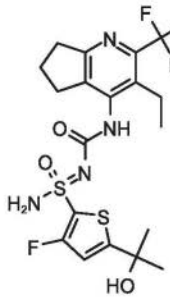
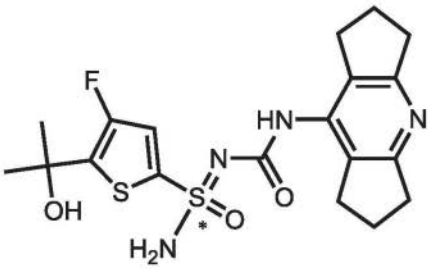
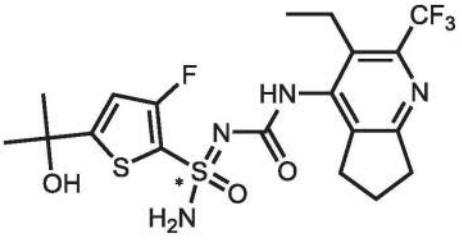
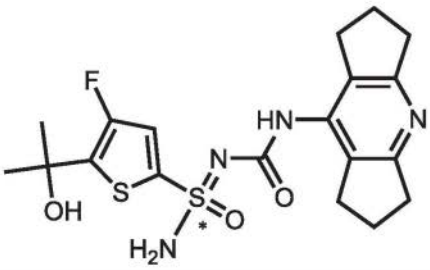
604a		670	
604b		670a	
605		670b	
605a		671	

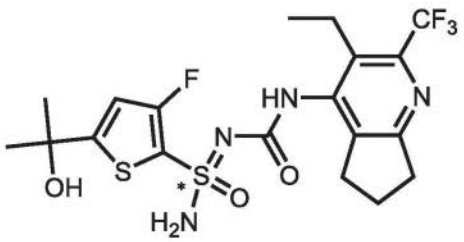
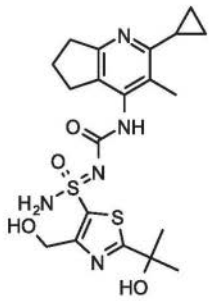
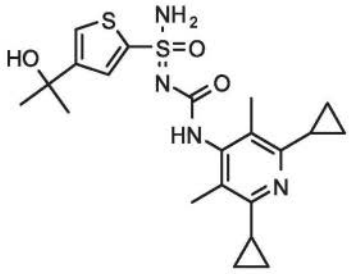
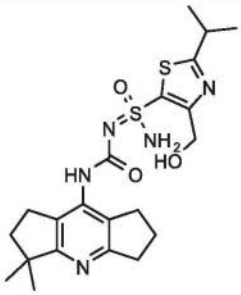
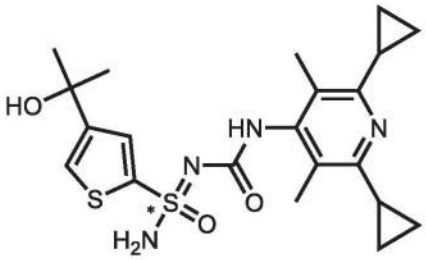
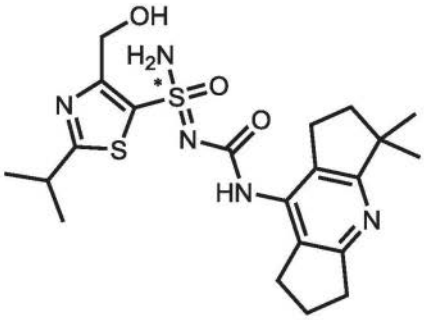
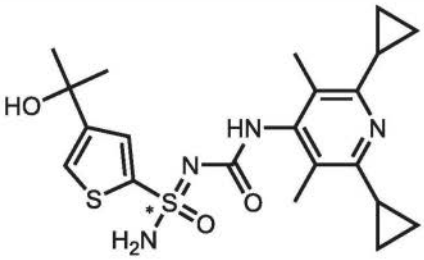
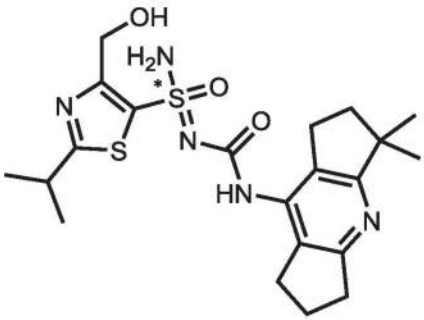
605b		671a	
605c		671b	
605d		671c	
605e		671d	
605f		672	

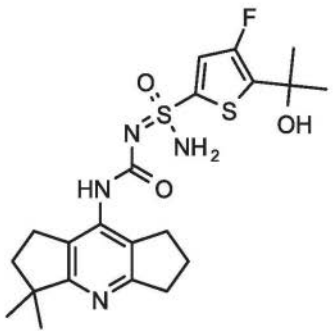
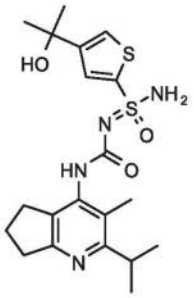
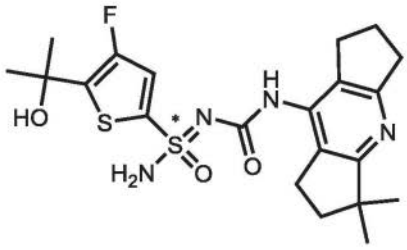
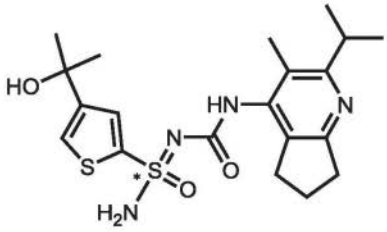
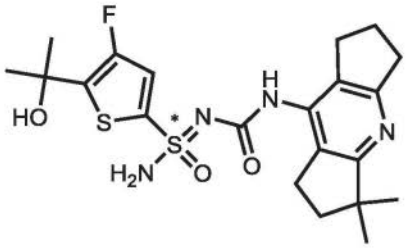
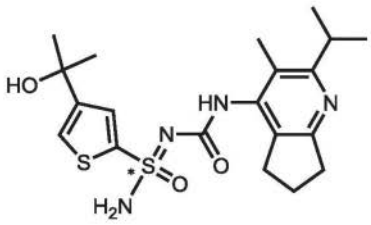
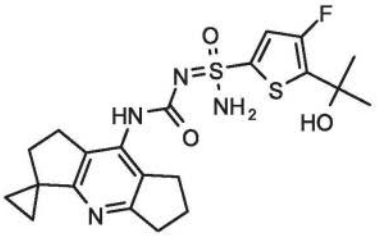
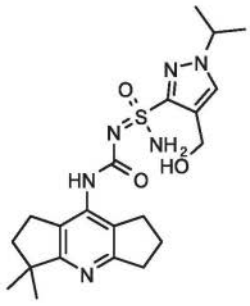
605g		673	
605h		673a	
607		673b	
607a		674	

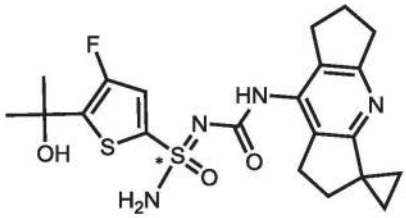
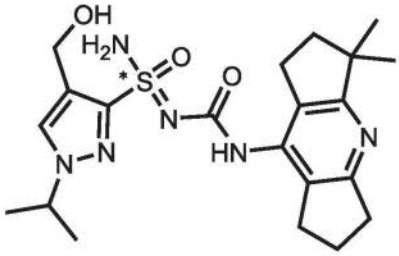
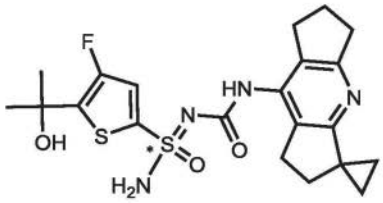
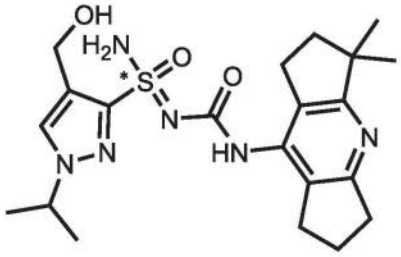
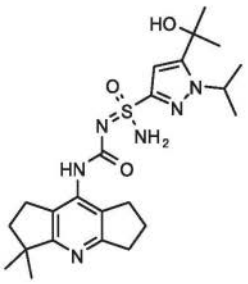
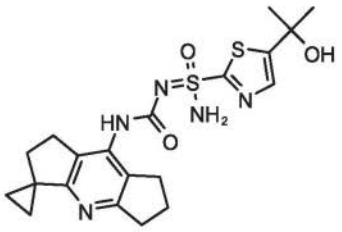
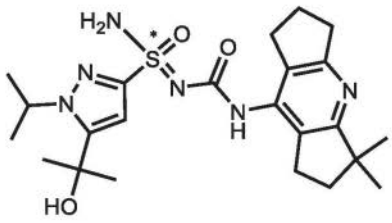
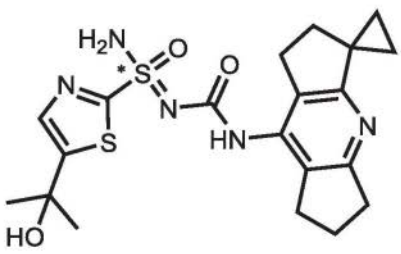
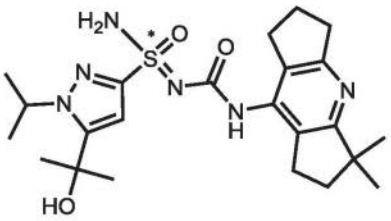
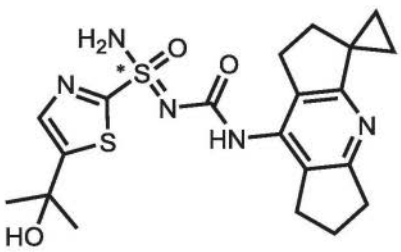
607b		674a	
608		674b	
608a		675	
608b		675a	

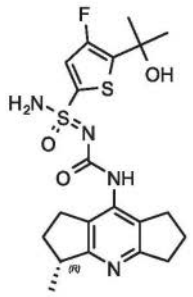
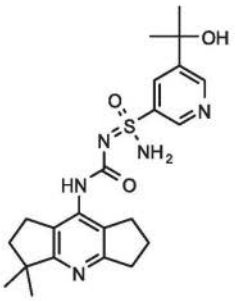
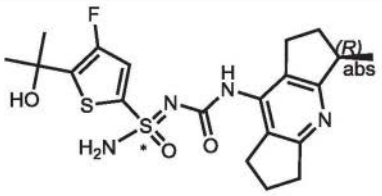
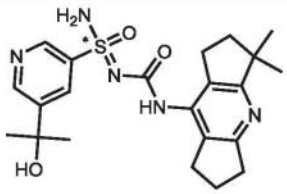
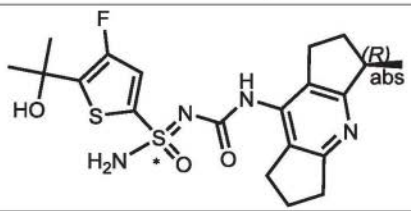
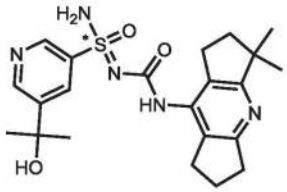
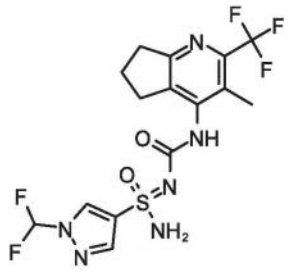
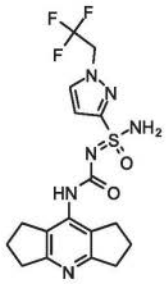
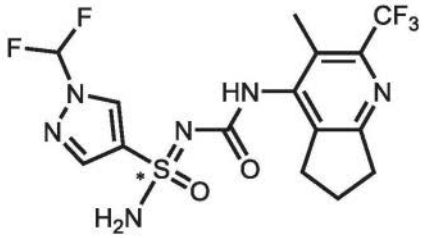
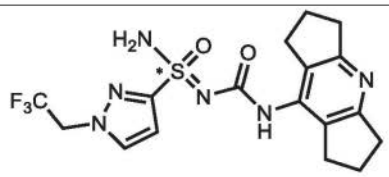
608c		675b	
608d		676	
609		676a	
610		676b	

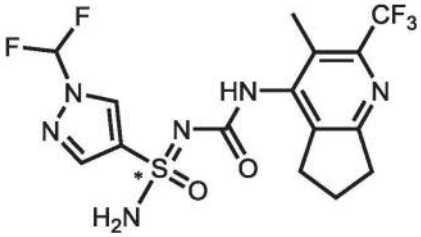
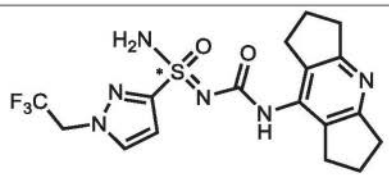
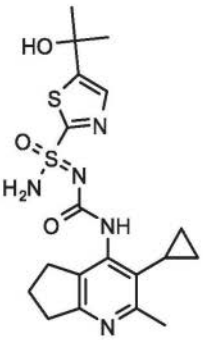
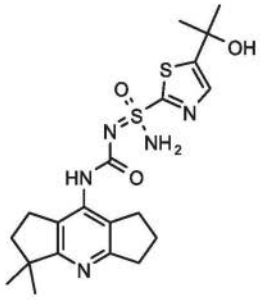
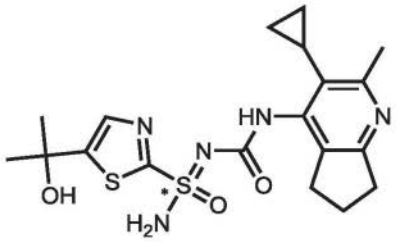
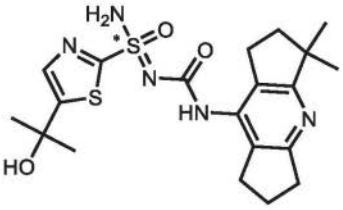
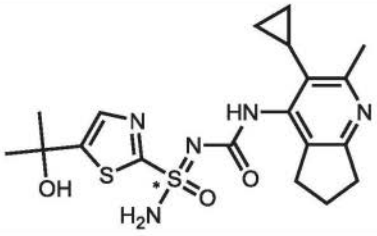
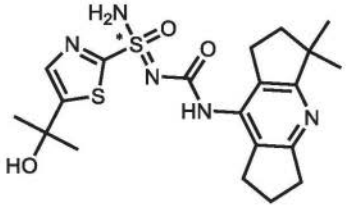
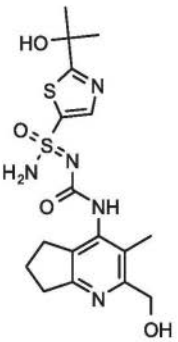
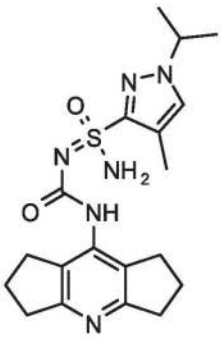
610a		677	
610b		678	
611		678a	
611a		678b	

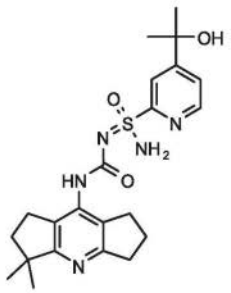
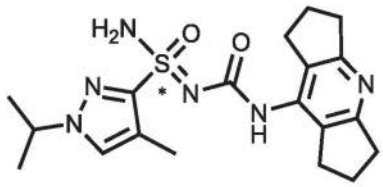
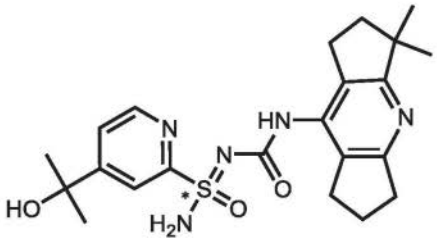
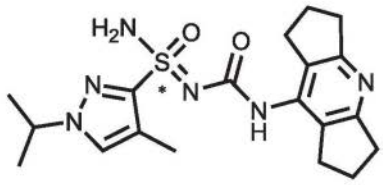
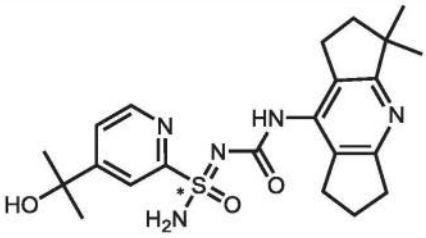
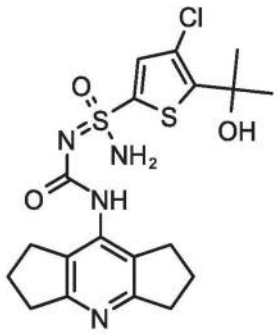
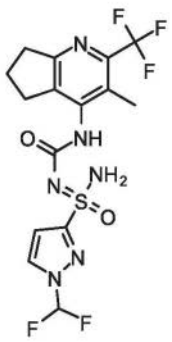
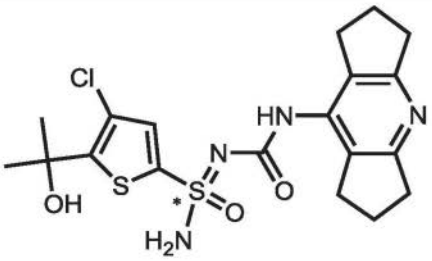
611b		679	
612		680	
612a		680a	
612b		680b	

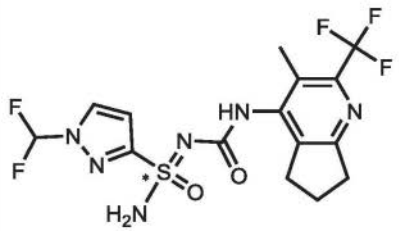
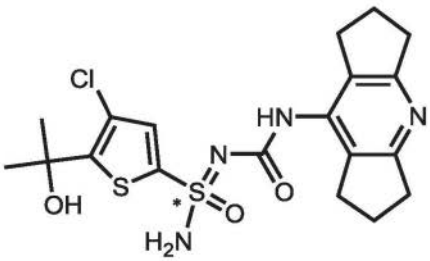
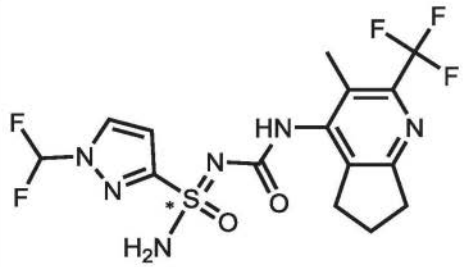
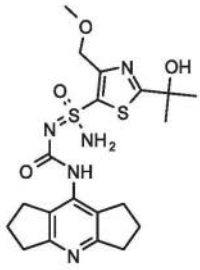
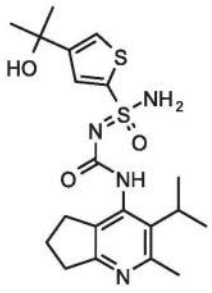
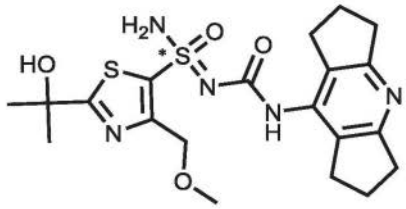
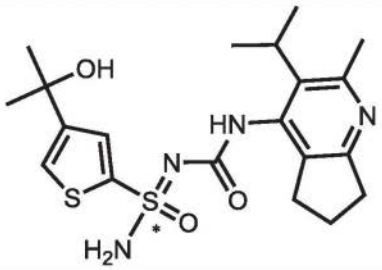
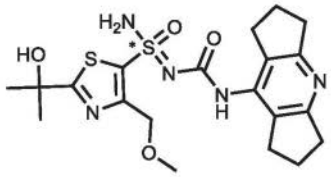
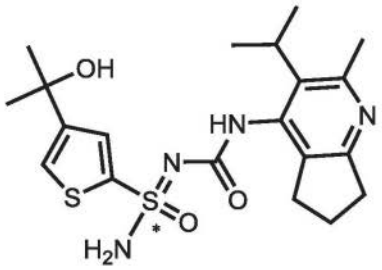
613		681	
613a		681a	
613b		681b	
614		682	

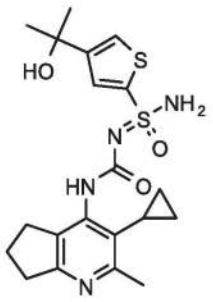
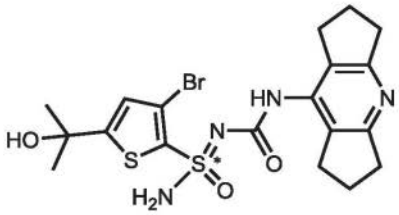
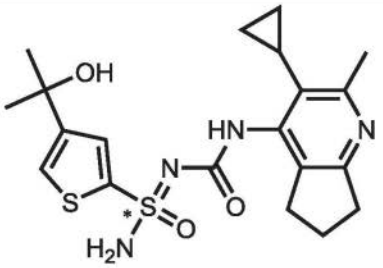
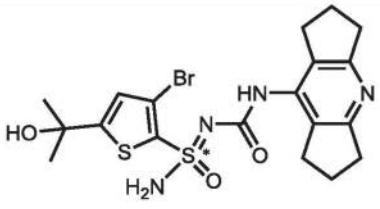
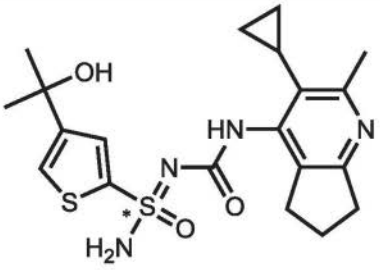
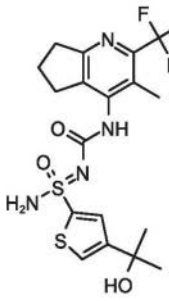
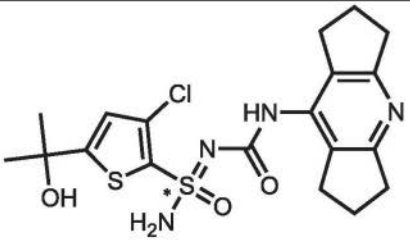
614a		682a	
614b		682b	
615		683	
615a		683a	
615b		683b	

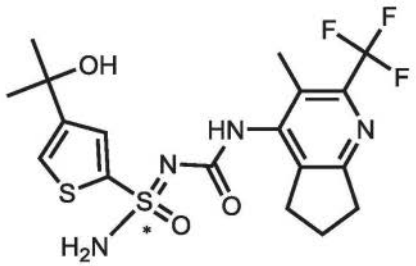
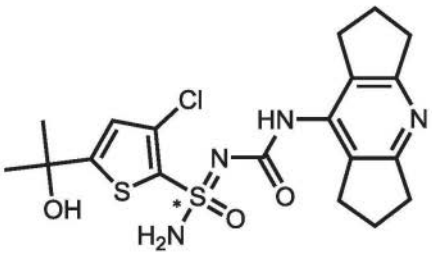
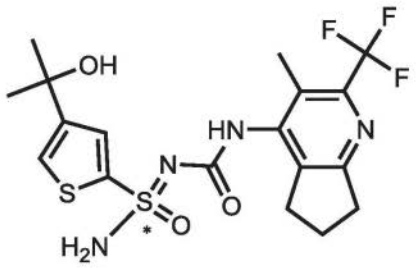
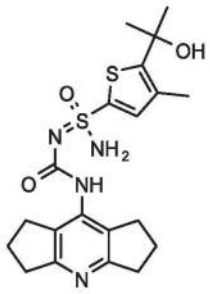
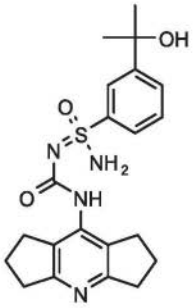
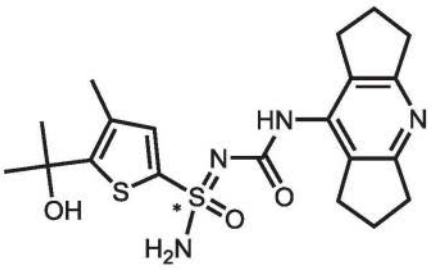
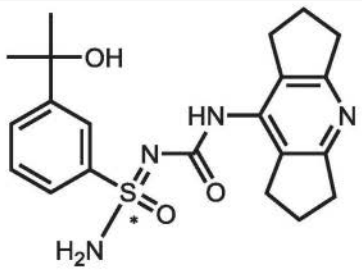
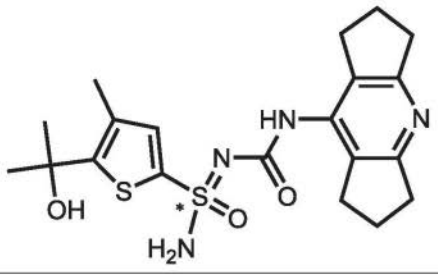
616		684	
616a		684a	
616b		684b	
617		685	
617a		685a	

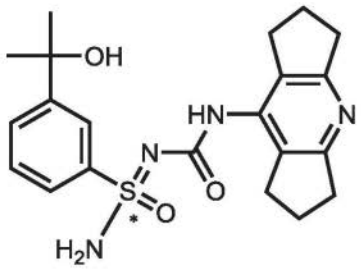
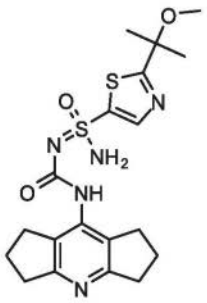
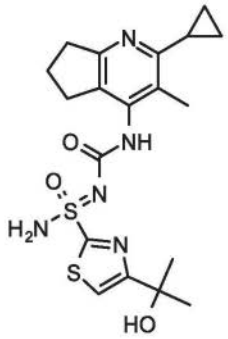
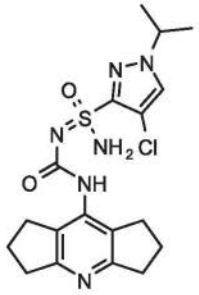
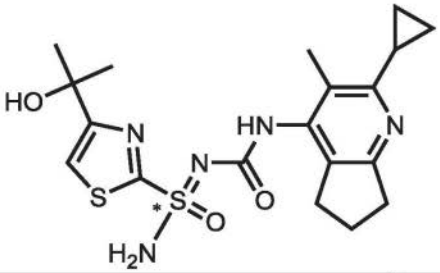
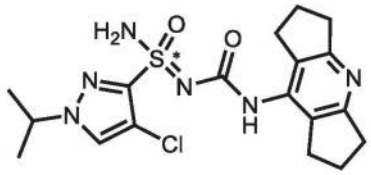
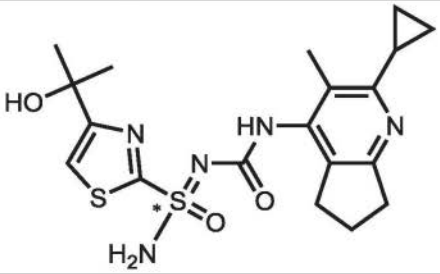
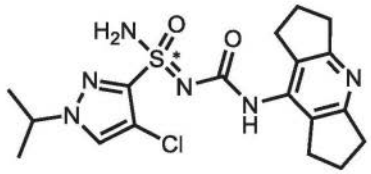
617b		685b	
618		686	
618a		686a	
618b		686b	
619		687	

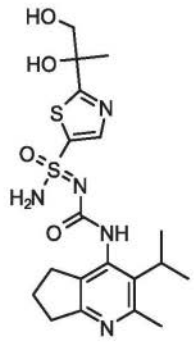
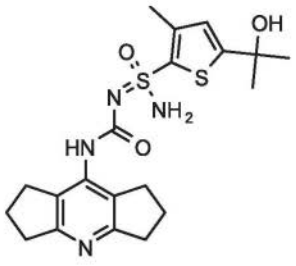
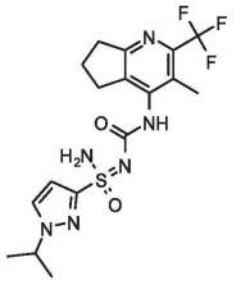
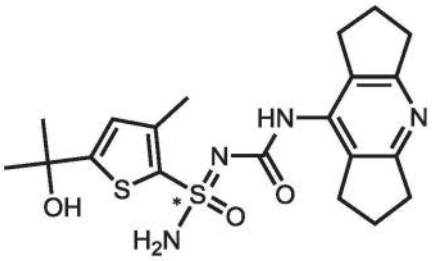
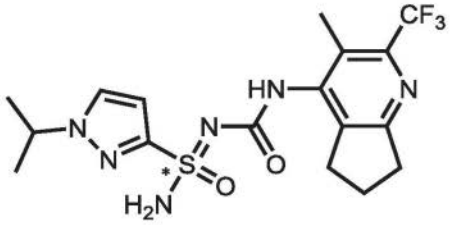
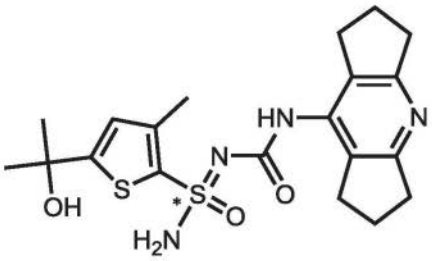
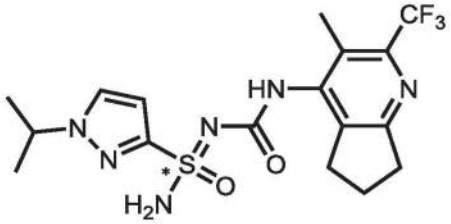
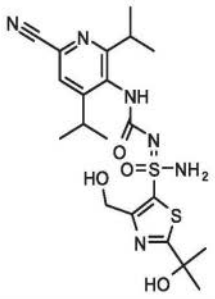
620		687a	
620a		687b	
620b		688	
621		688a	

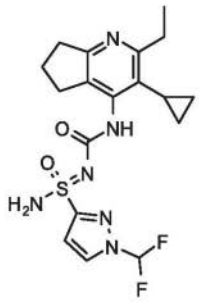
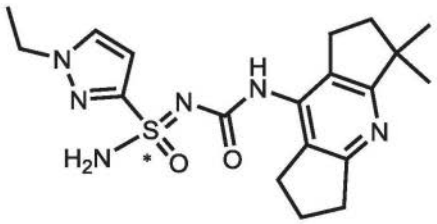
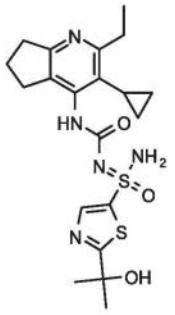
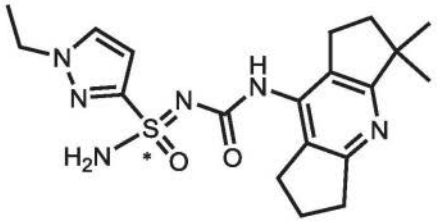
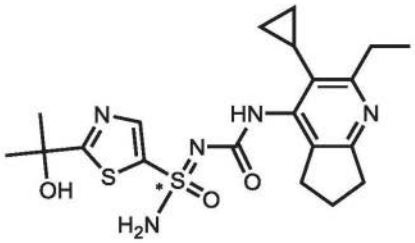
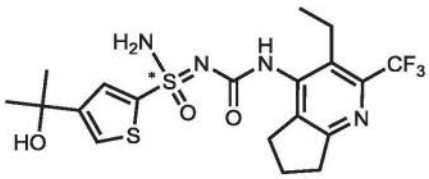
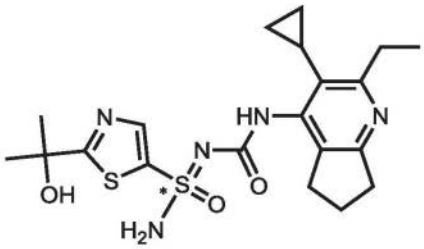
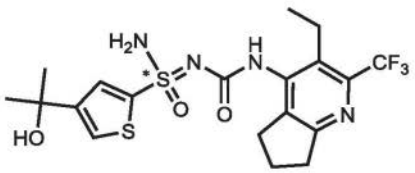
621a		688b	
621b		689	
622		689a	
622a		689b	
622b		690	

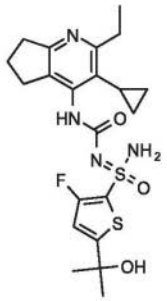
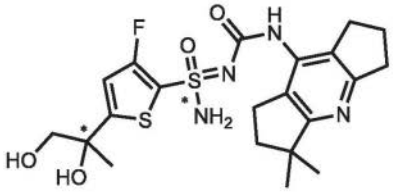
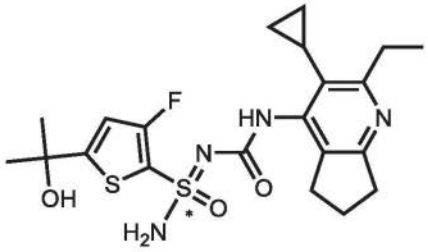
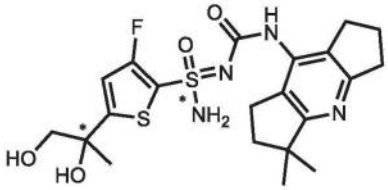
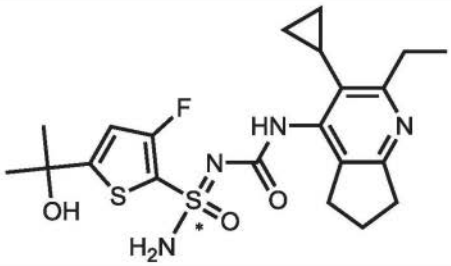
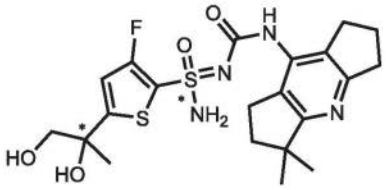
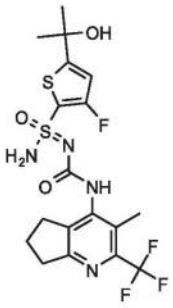
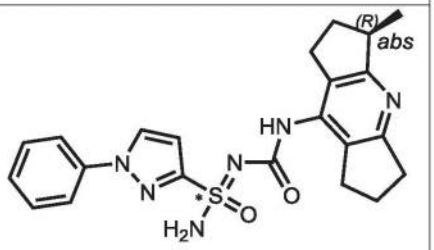
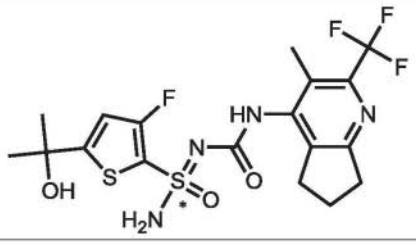
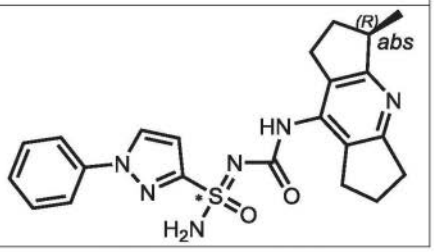
623		690a	
623a		690b	
623b		691	
624		691a	

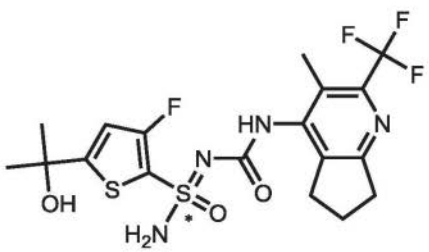
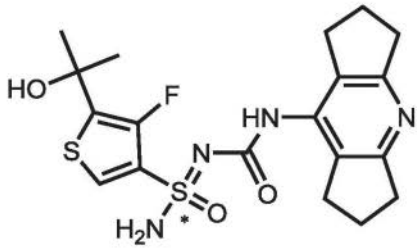
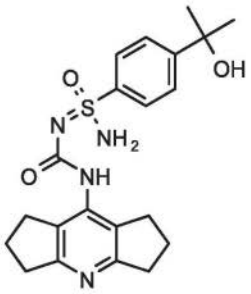
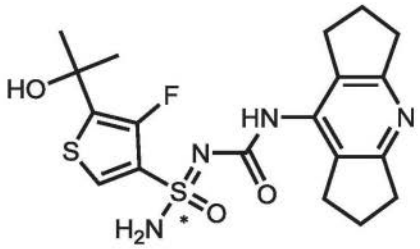
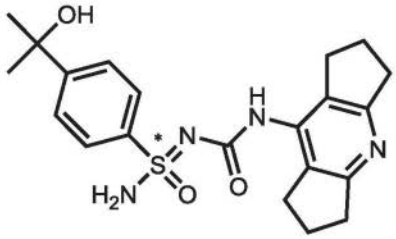
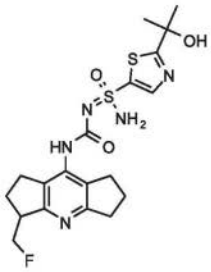
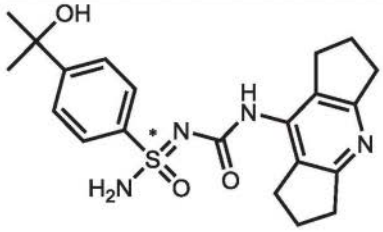
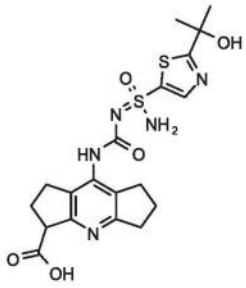
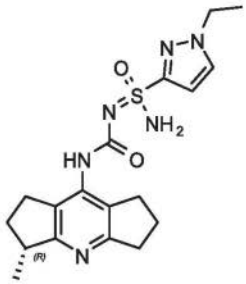
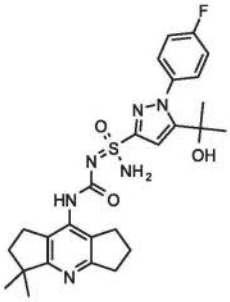
624a		691b	
624b		692	
625		692a	
625a		692b	

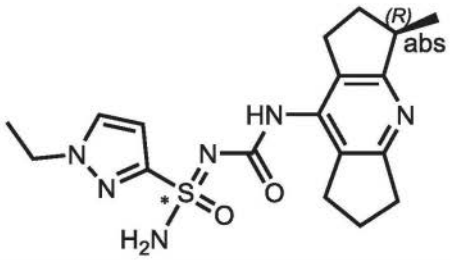
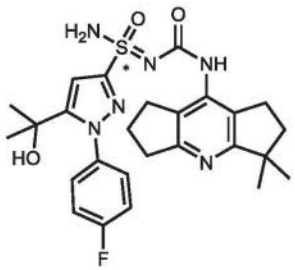
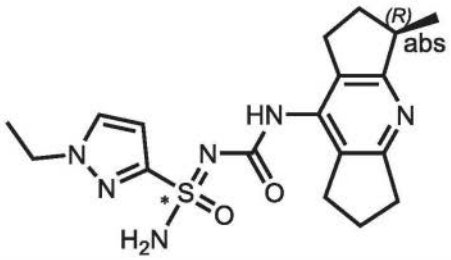
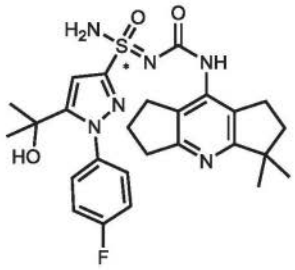
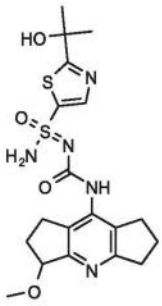
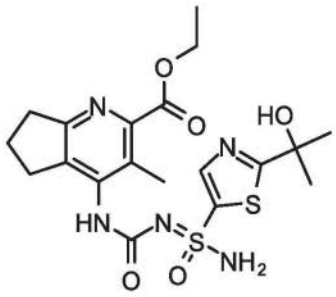
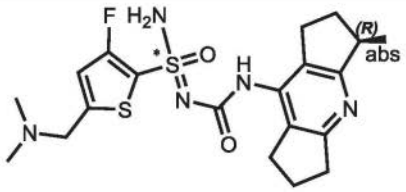
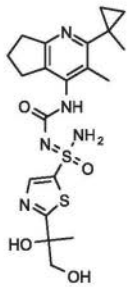
625b		693	
626		694	
626a		694a	
626b		694b	

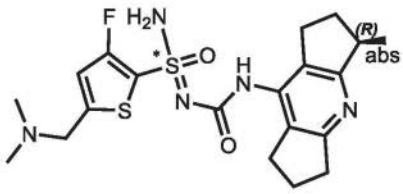
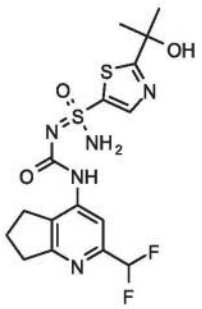
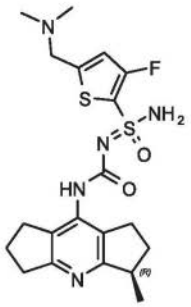
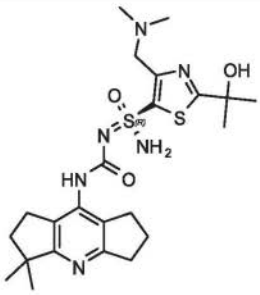
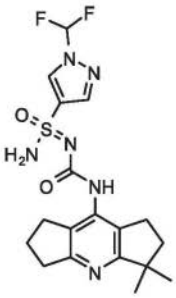
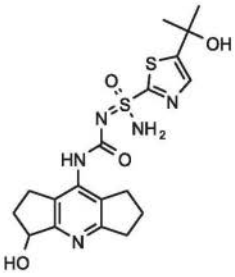
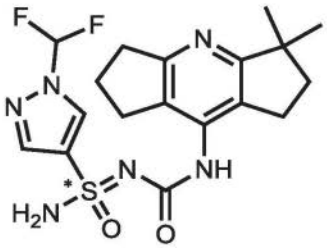
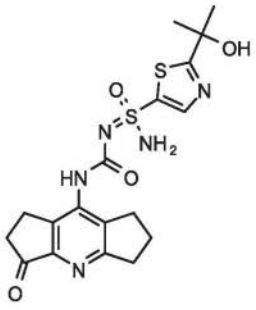
627		695	
628		695a	
628a		695b	
628b		696	

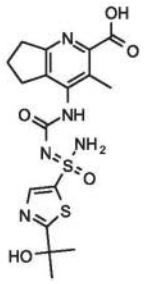
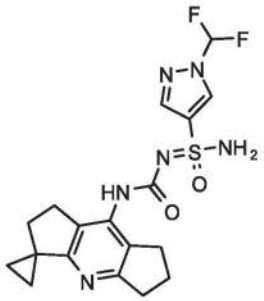
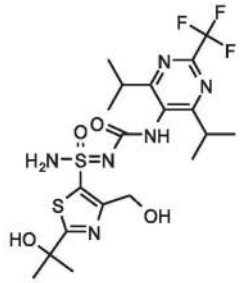
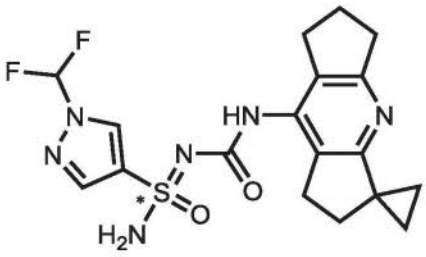
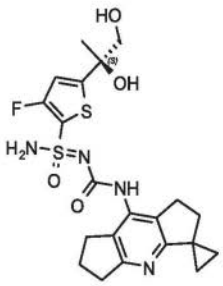
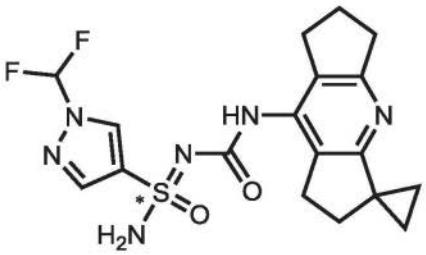
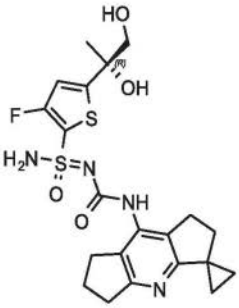
629		697a	
630		697b	
630a		698a	
630b		698b	

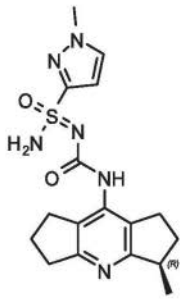
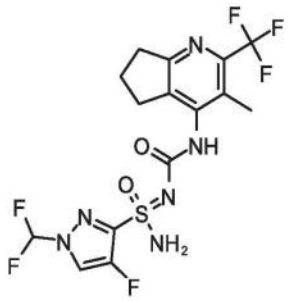
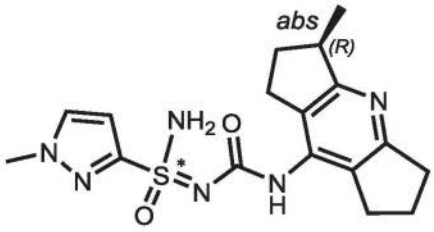
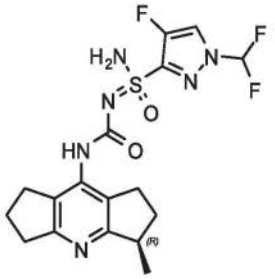
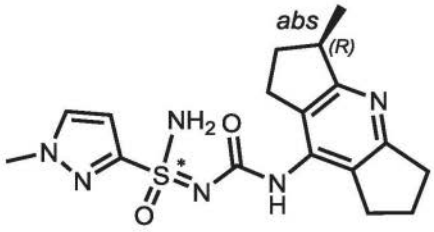
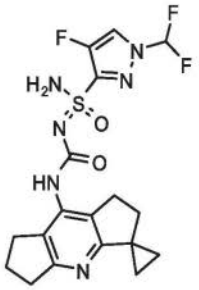
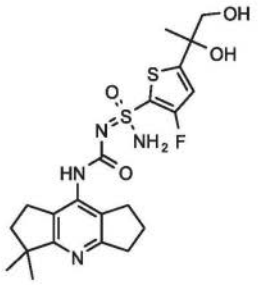
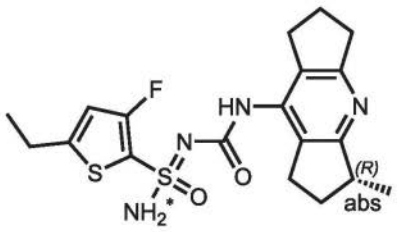
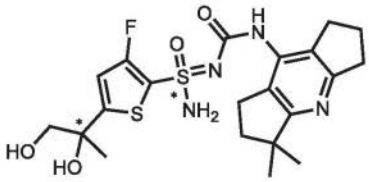
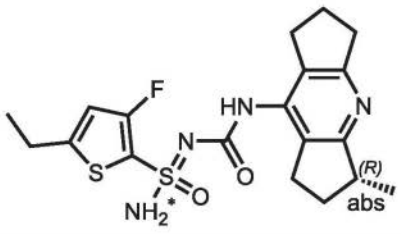
631		699a	
631a		699b	
631b		699c	
632		700a	
632a		700b	

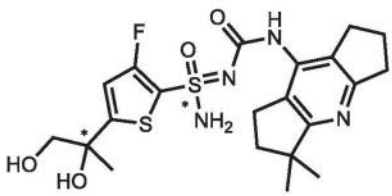
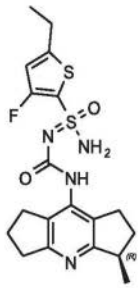
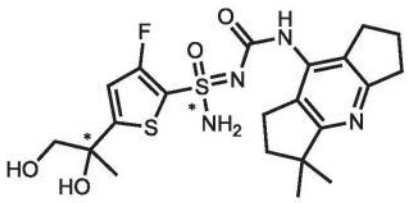
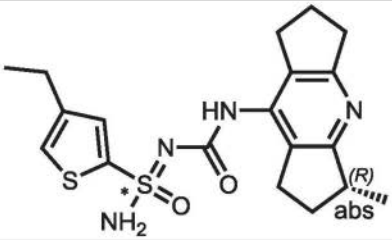
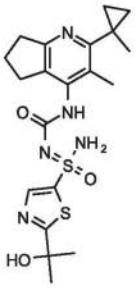
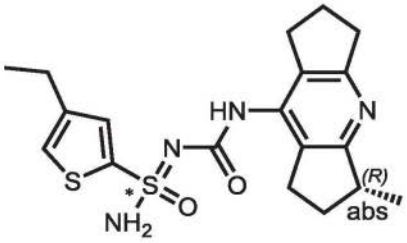
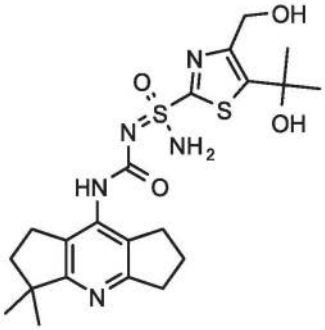
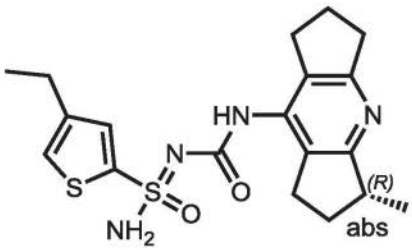
632b		701a	
633		701b	
633a		702	
633b		703	
634		704	

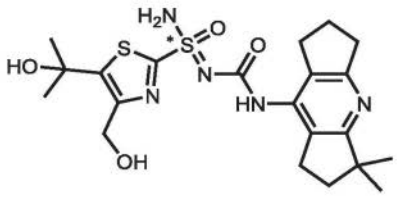
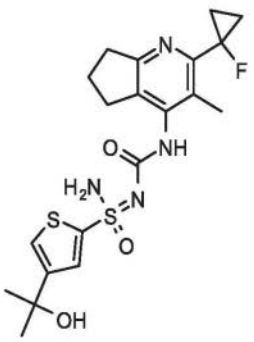
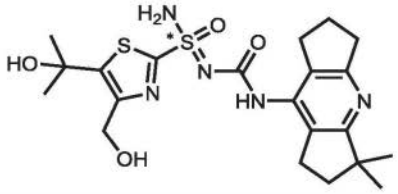
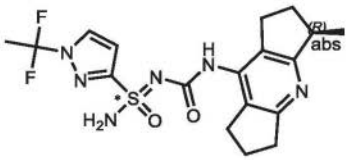
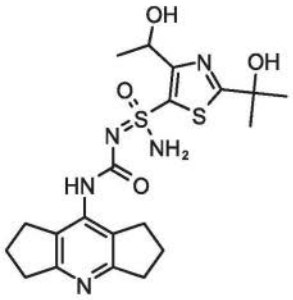
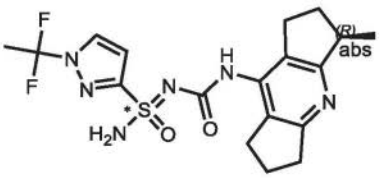
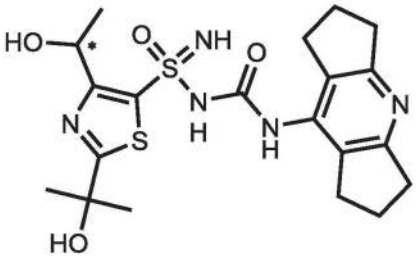
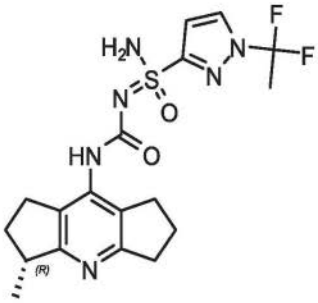
634a		705a	
634b		705b	
635		706	
636a		707	

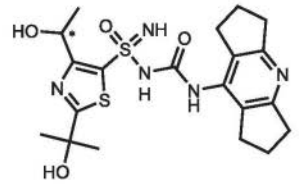
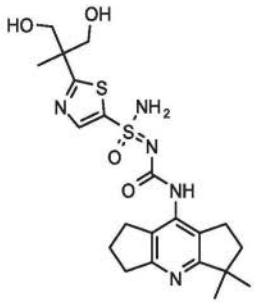
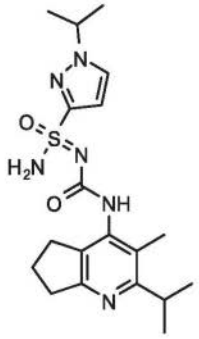
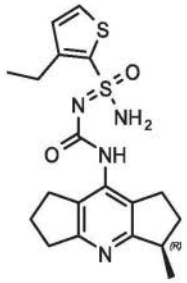
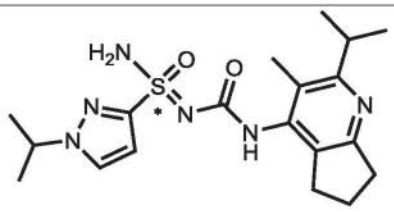
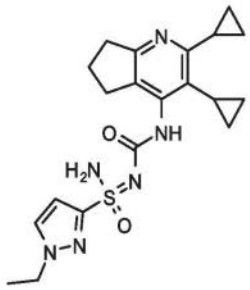
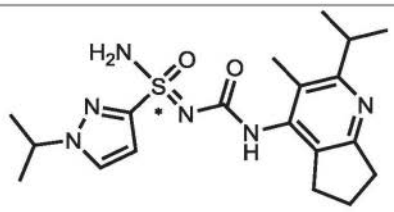
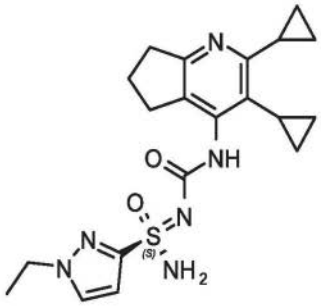
636b		708	
636c		709	
637		710	
637a		711	

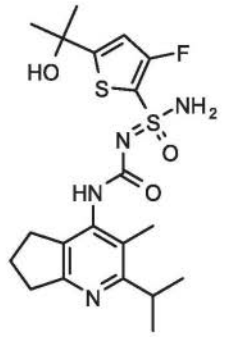
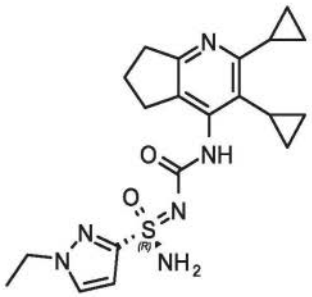
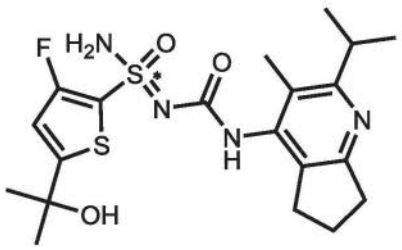
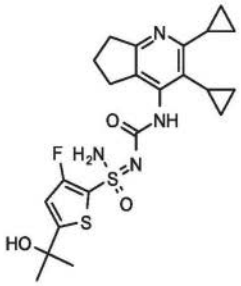
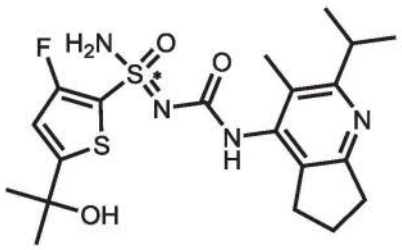
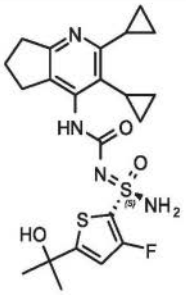
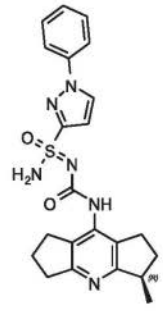
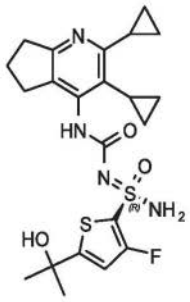
637b		712	
638		713	
638a		716a	
638b		716b	

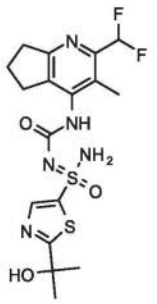
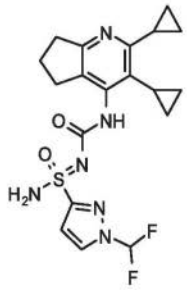
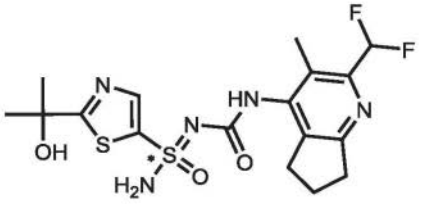
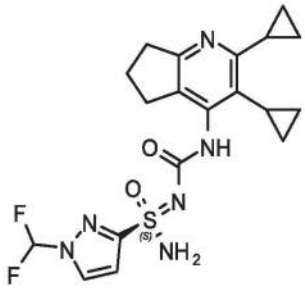
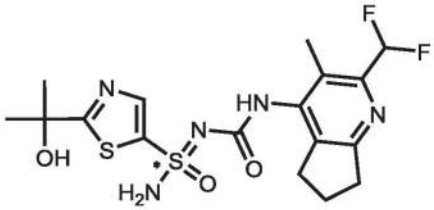
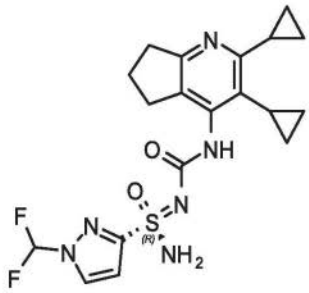
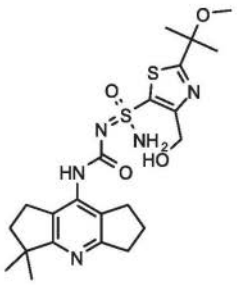
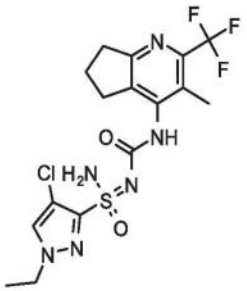
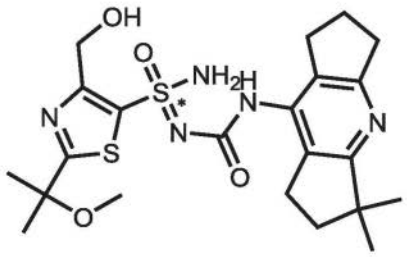
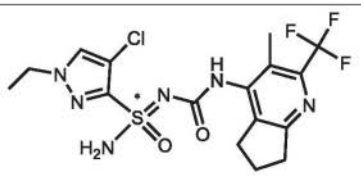
639		717	
639a		718a	
639b		719	
640		720a	
640a		720b	

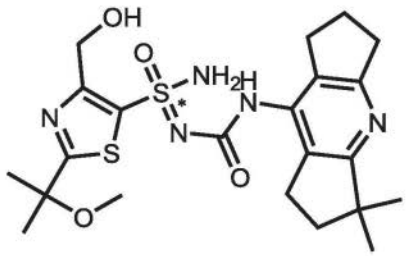
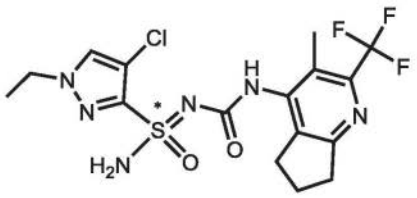
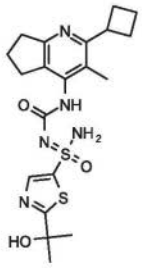
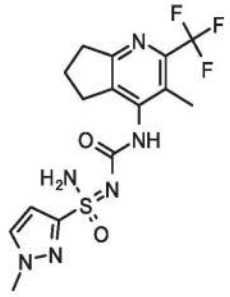
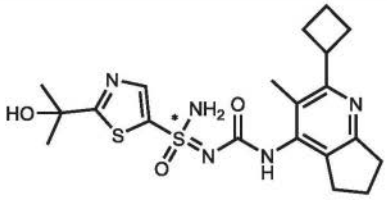
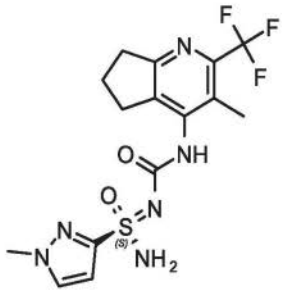
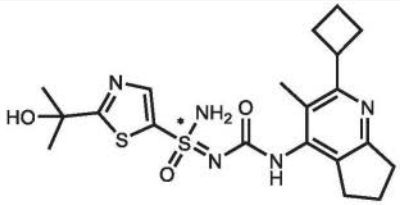
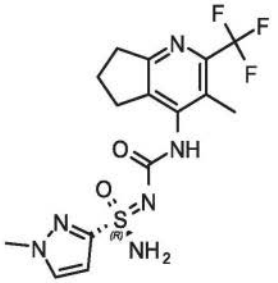
640b		720c	
640c		721a	
641		721b	
642		721c	

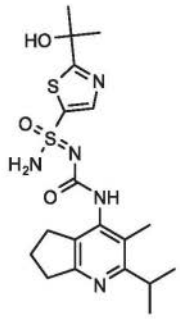
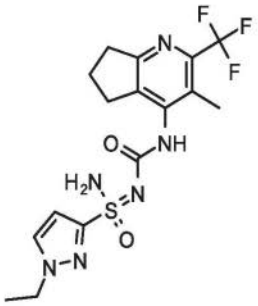
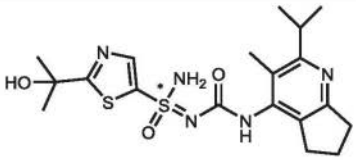
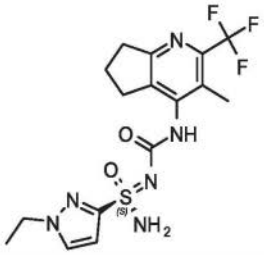
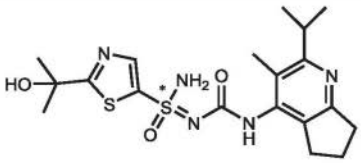
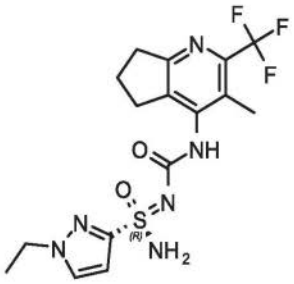
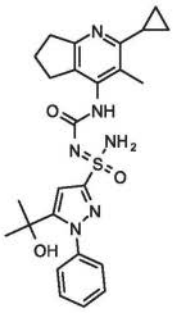
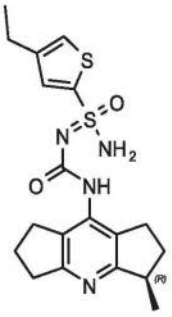
642a		722	
642b		723a	
643		723b	
643a		723c	

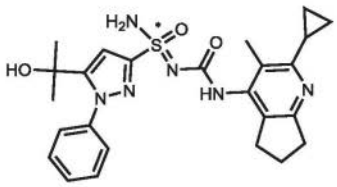
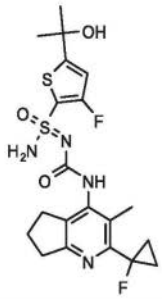
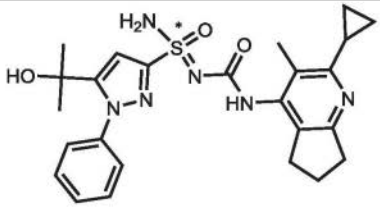
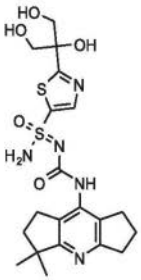
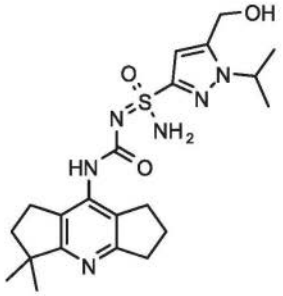
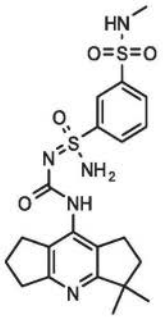
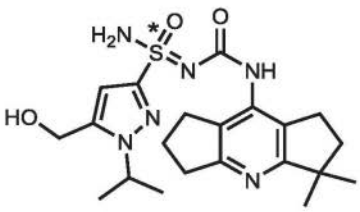
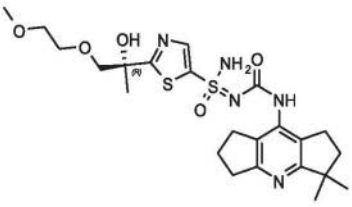
643b		724	
644		725a	
644a		726	
644b		726a	

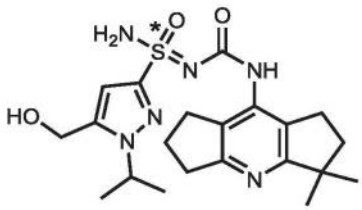
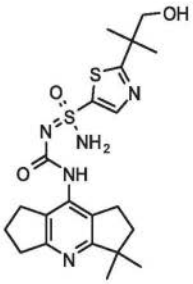
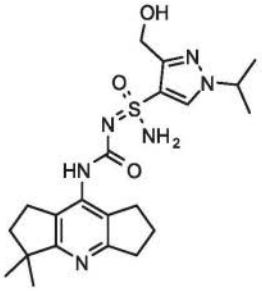
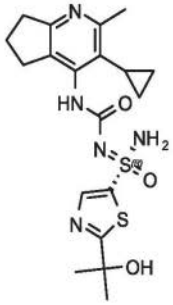
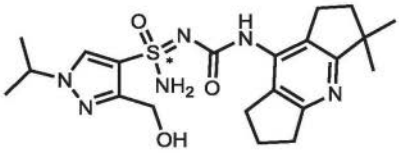
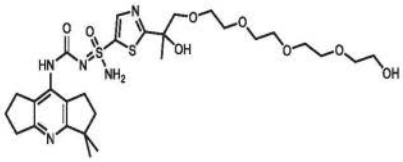
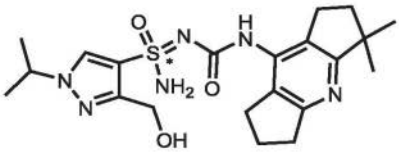
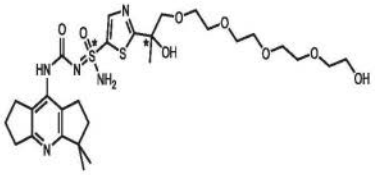
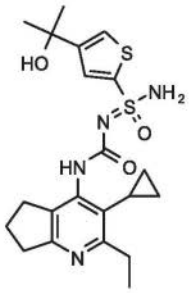
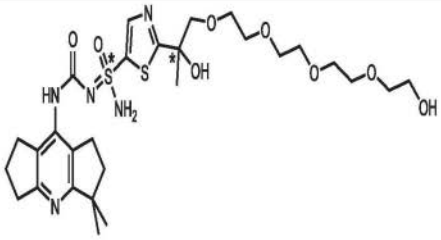
645		726b	
645a		727	
645b		727a	
646a		727b	

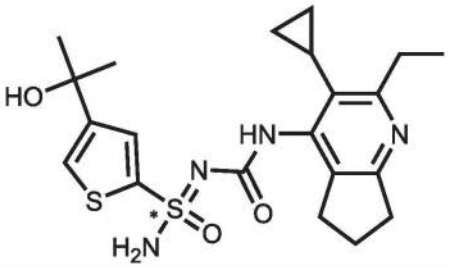
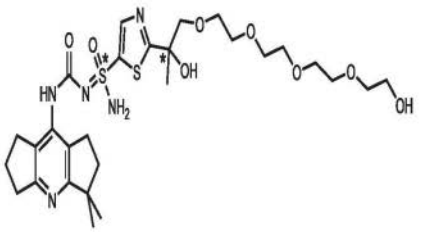
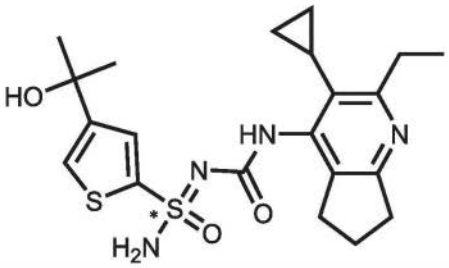
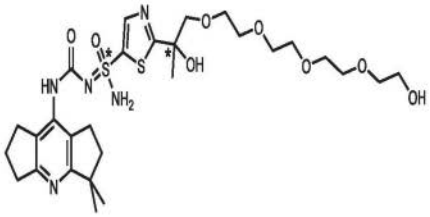
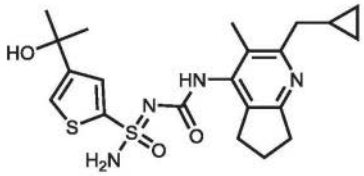
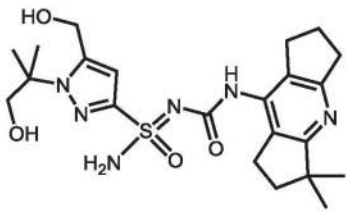
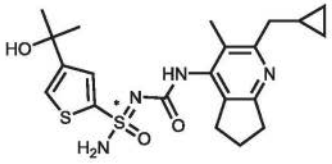
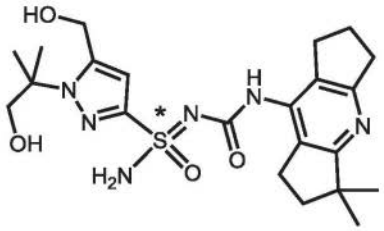
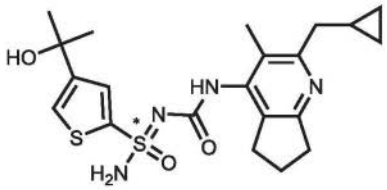
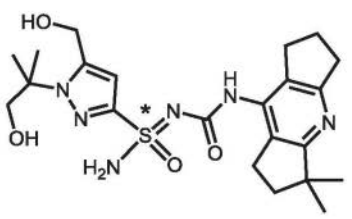
647		728	
647a		728a	
647b		728b	
648		729	
648a		729a	

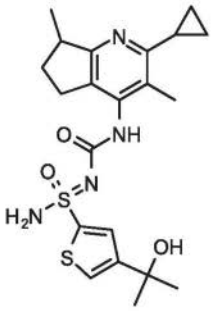
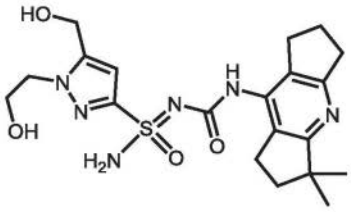
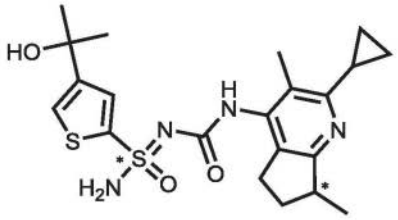
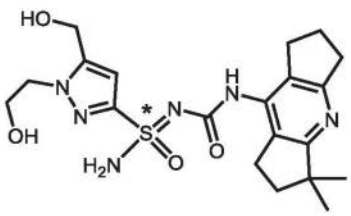
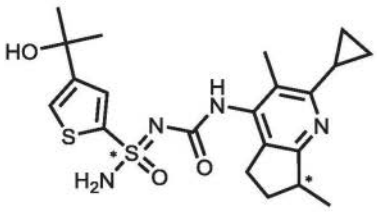
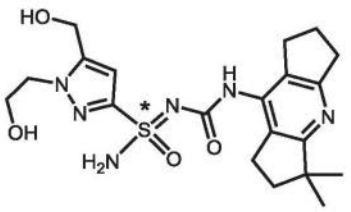
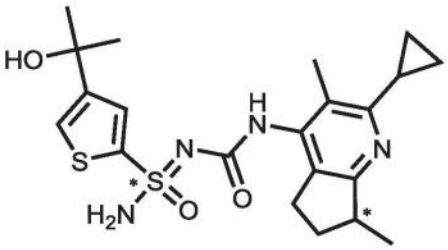
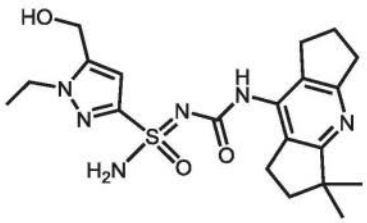
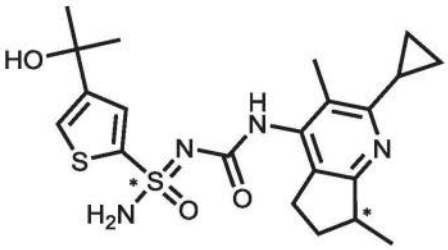
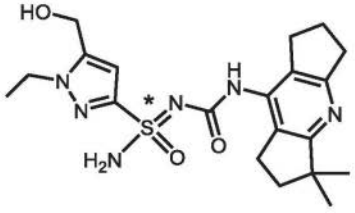
648b		729b	
649		730	
649a		730a	
649b		730b	

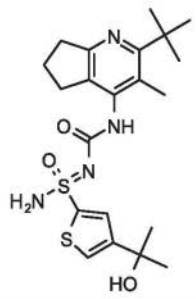
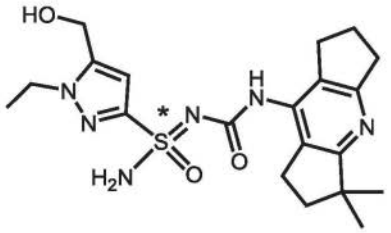
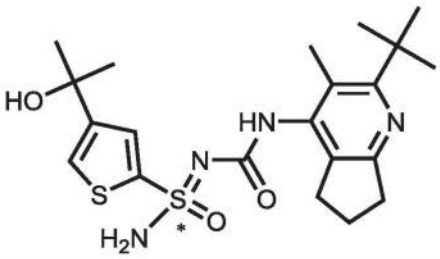
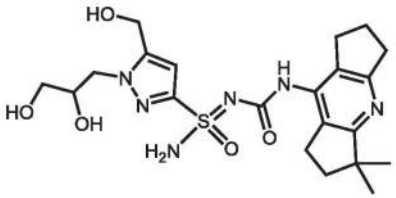
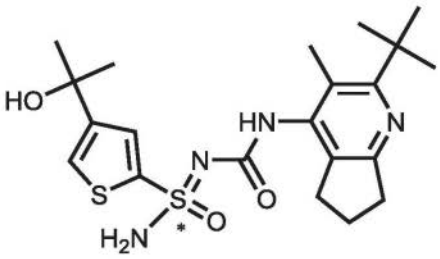
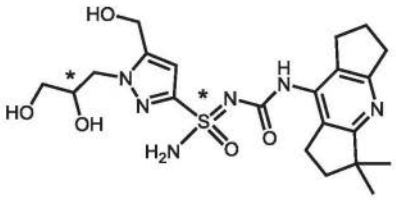
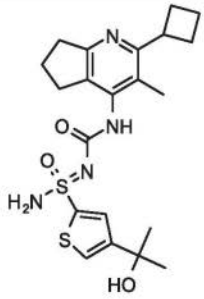
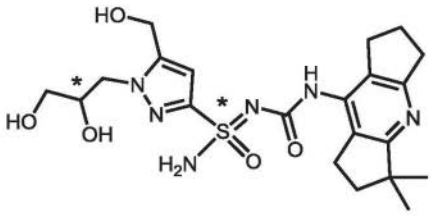
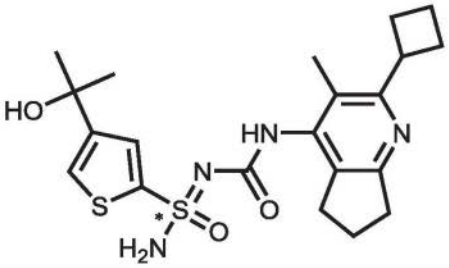
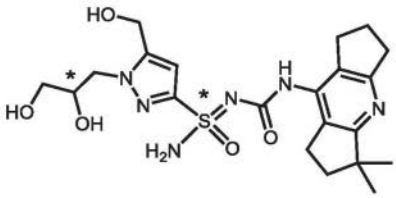
650		731	
650a		731a	
650b		731b	
651		732a	

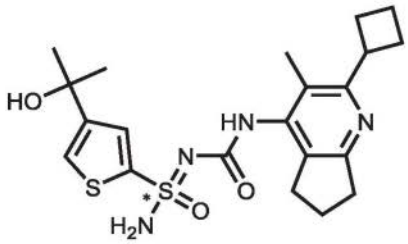
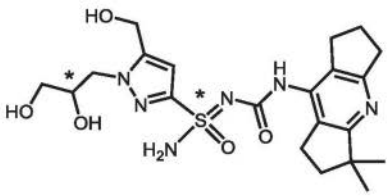
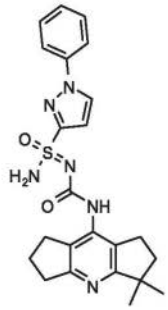
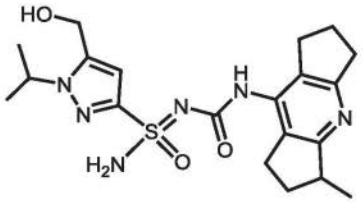
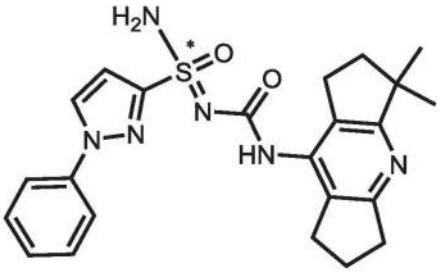
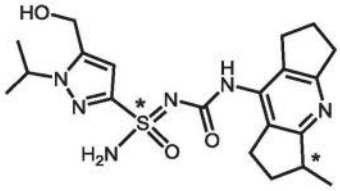
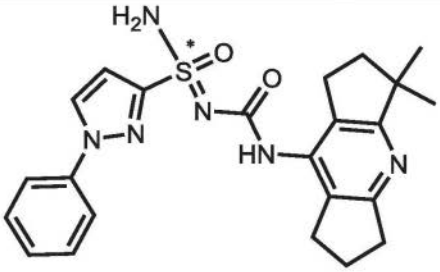
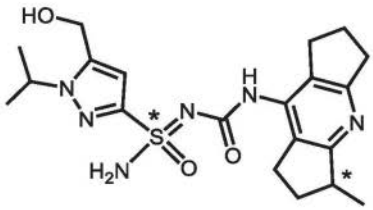
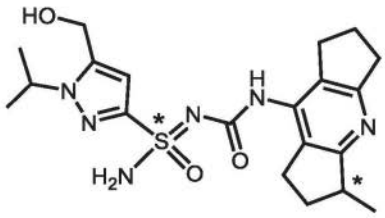
651a		733	
651b		734	
652		735	
652a		736	

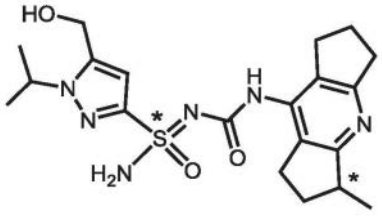
652b		737	
653		738	
653a		739	
653b		739a	
654		739b	

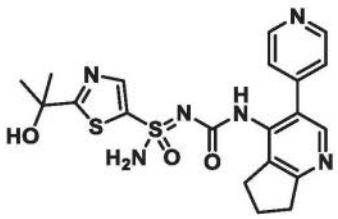
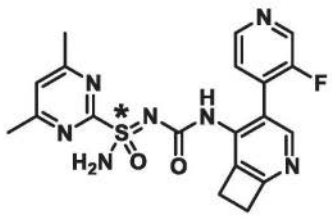
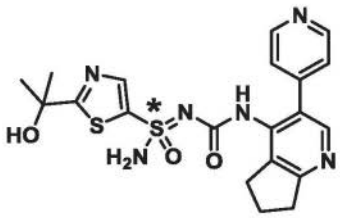
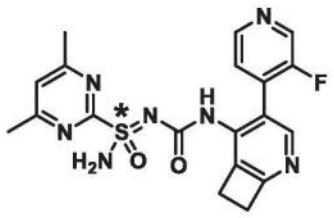
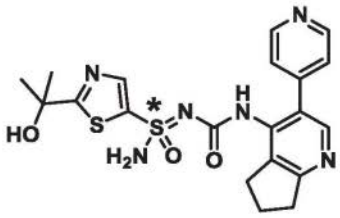
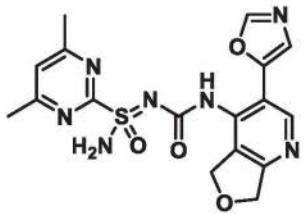
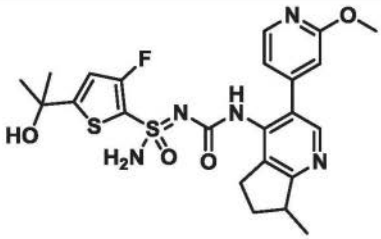
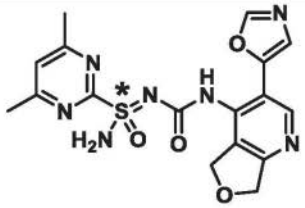
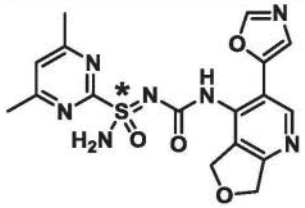
654a		739c	
654b		739d	
655		740	
655a		740a	
655b		740b	

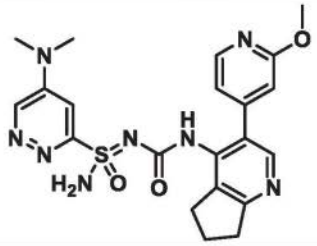
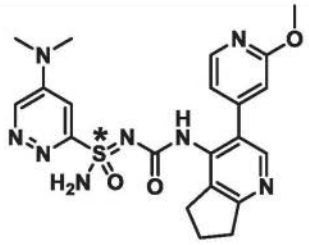
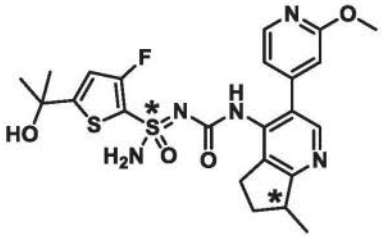
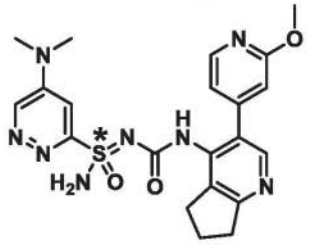
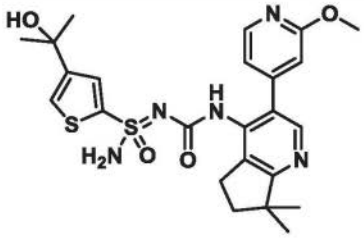
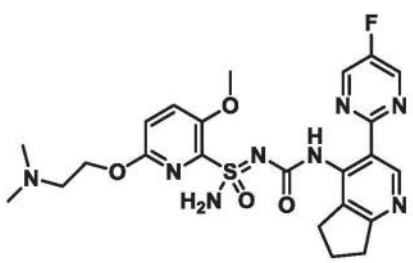
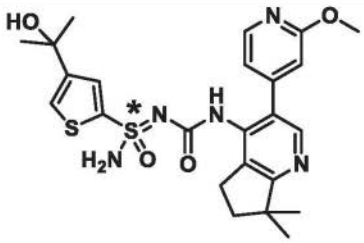
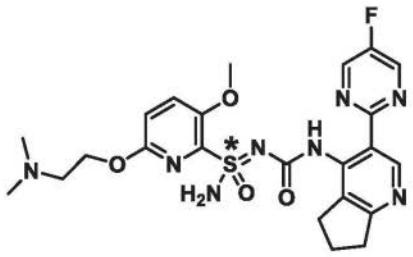
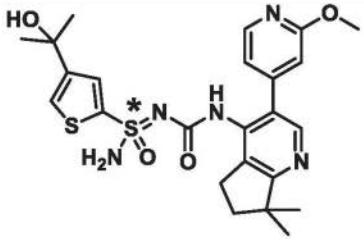
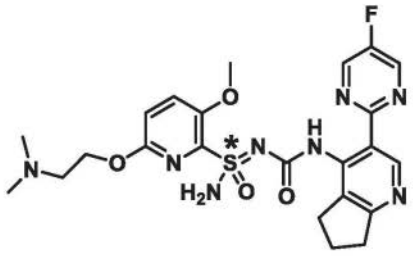
656		741	
656a		741a	
656b		741b	
656c		742	
656d		742a	

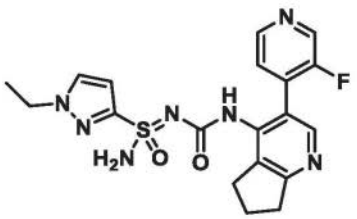
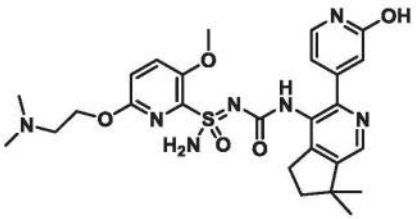
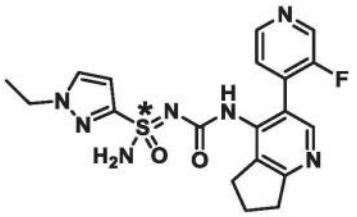
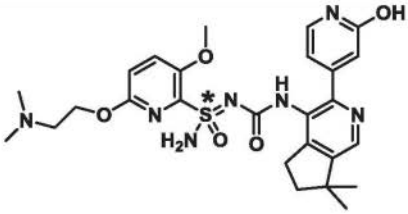
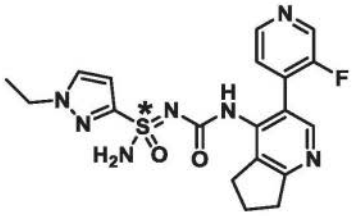
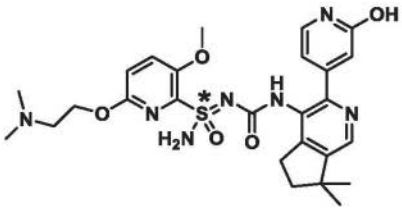
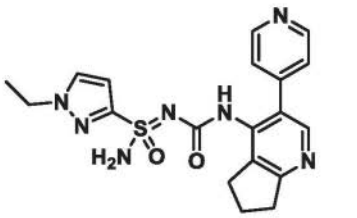
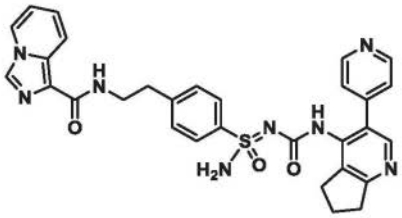
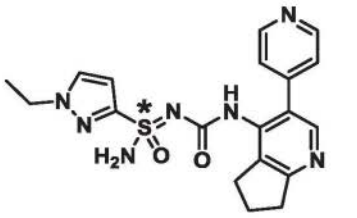
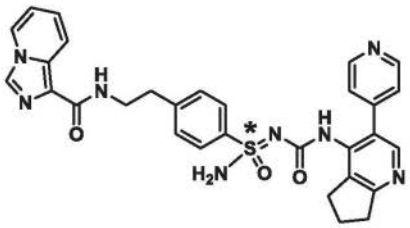
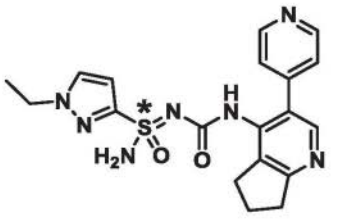
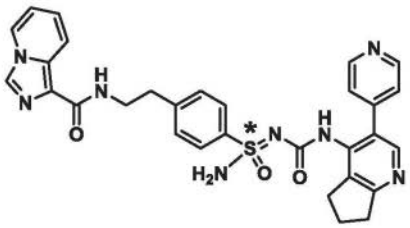
657		742b	
657a		743	
657b		743a	
658		743b	
658a		743c	

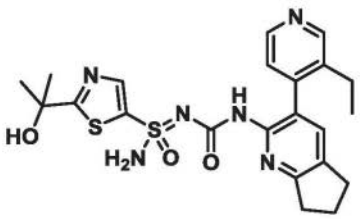
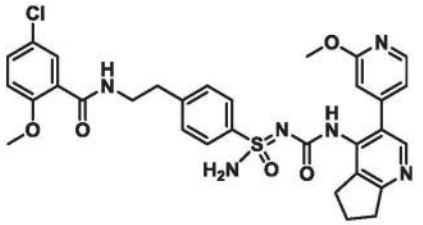
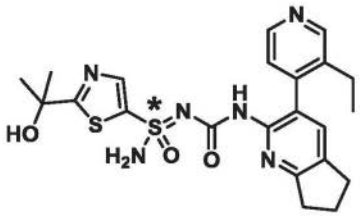
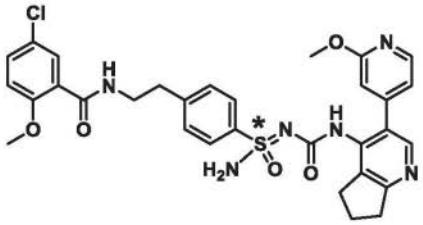
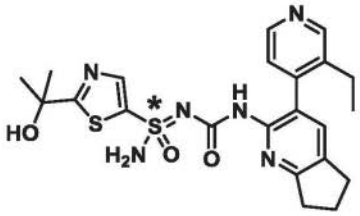
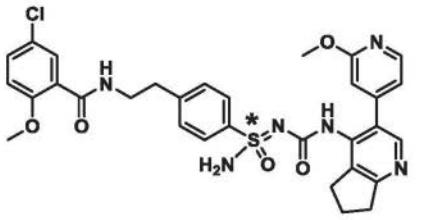
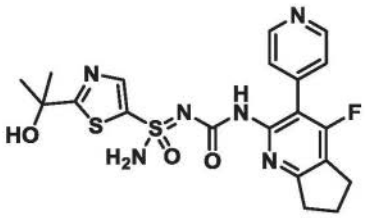
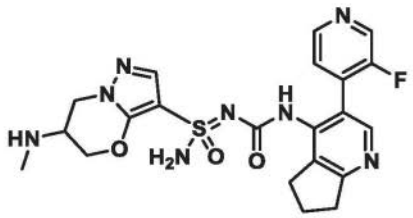
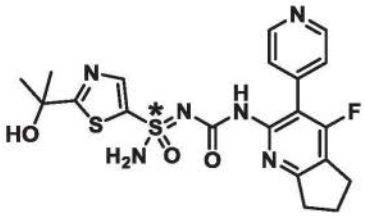
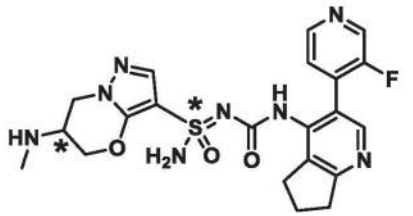
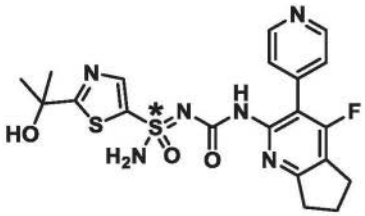
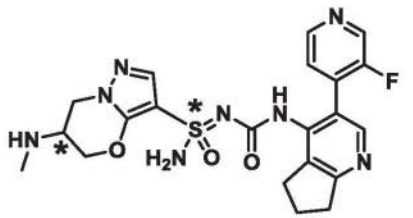
658b		743d	
659		744	
659a		744a	
659b		744b	
		744c	

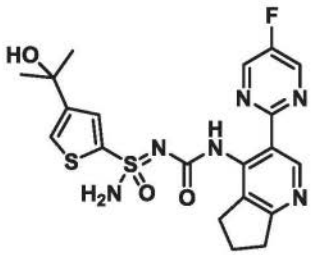
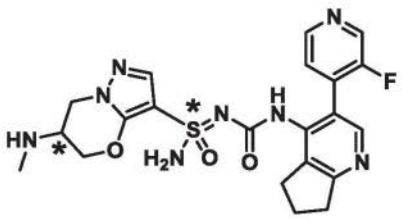
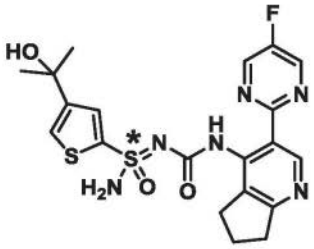
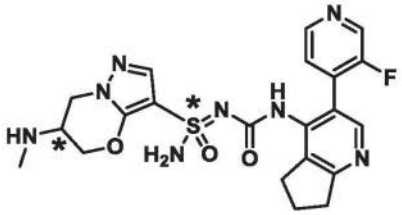
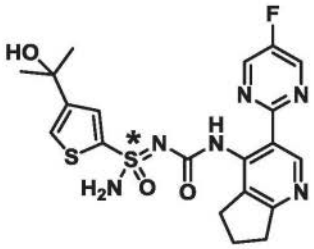
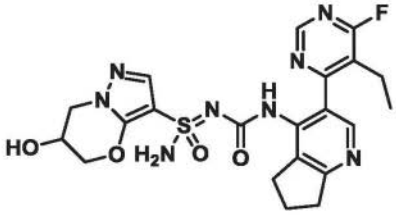
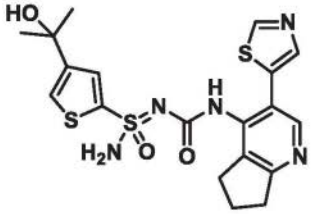
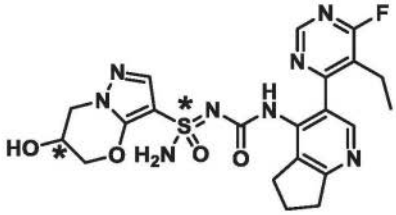
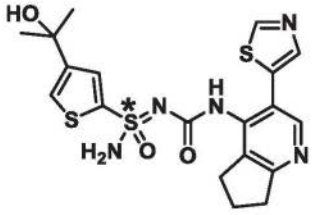
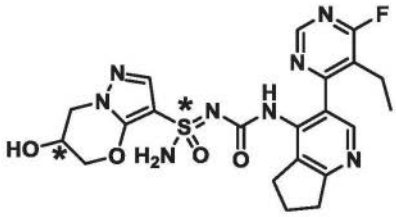
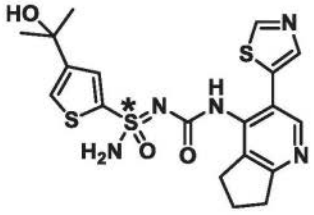
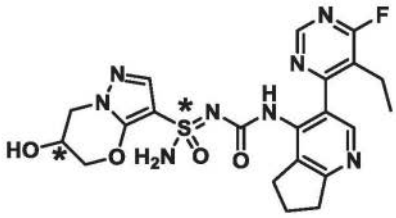
		744d	

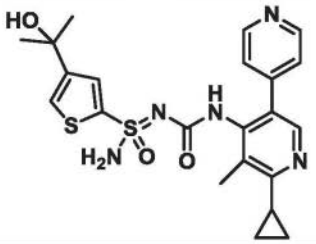
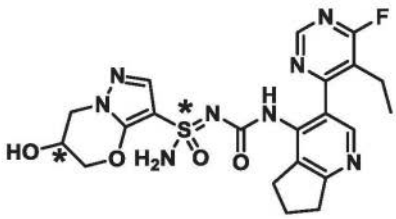
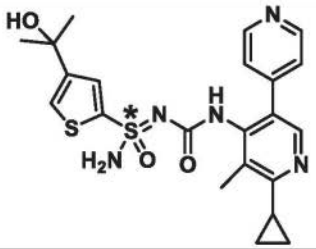
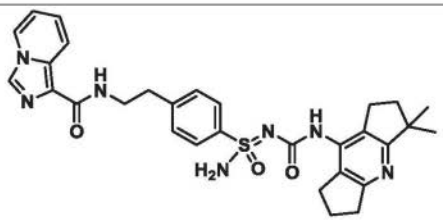
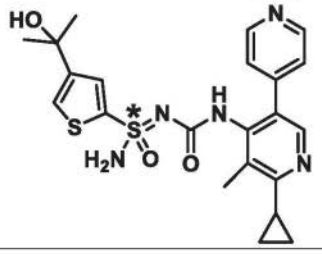
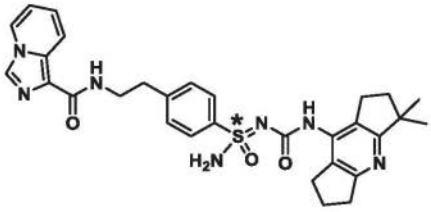
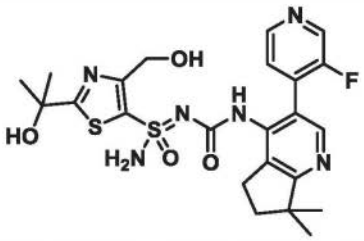
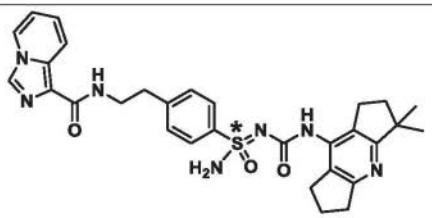
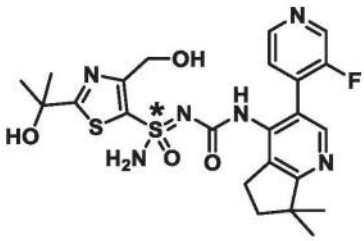
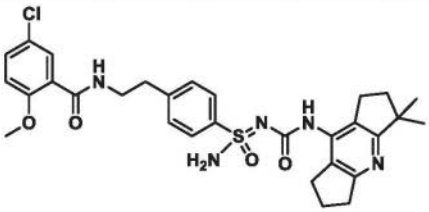
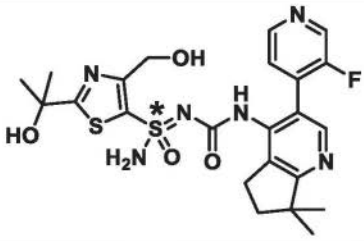
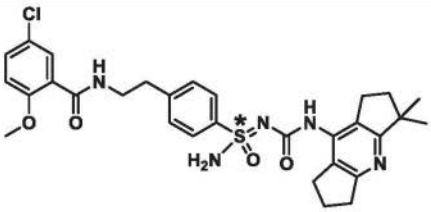
801		821a	
801a		821b	
801b		822	
802		822a	
802a		822b	

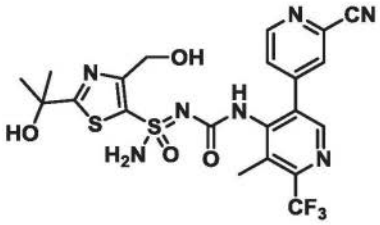
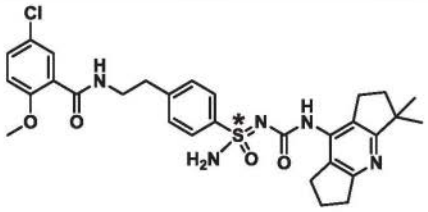
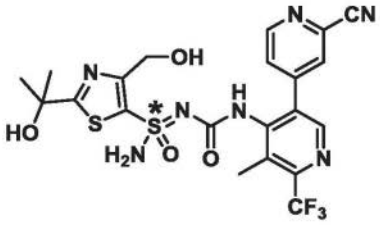
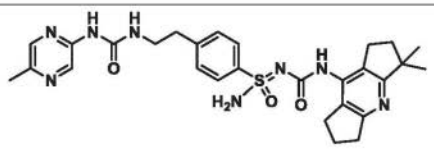
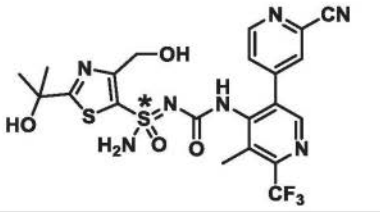
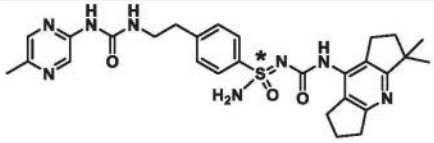
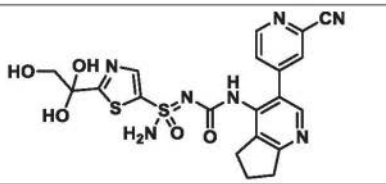
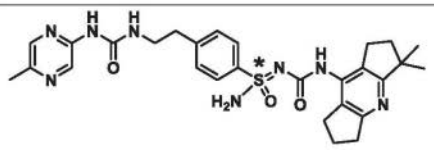
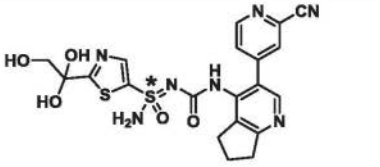
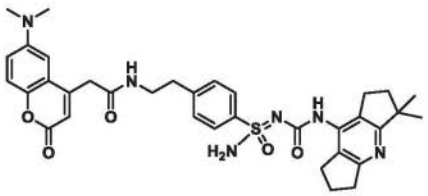
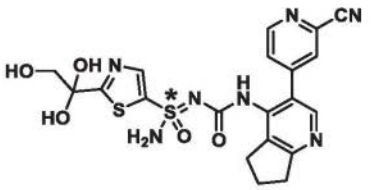
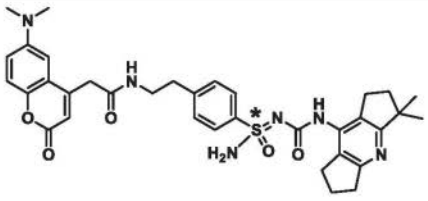
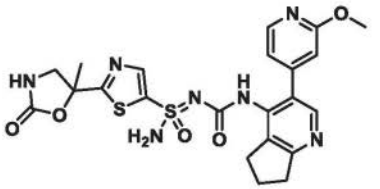
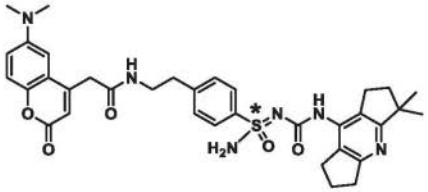
802b		823	
802c		823a	
802d		823b	
803		824	
803a		824a	
803b		824b	

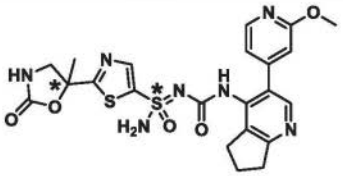
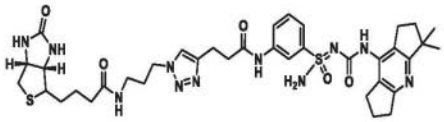
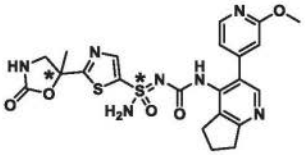
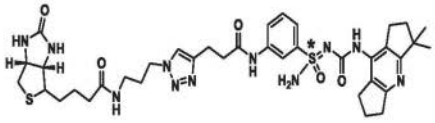
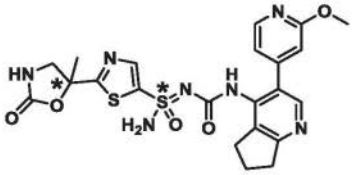
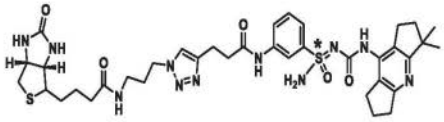
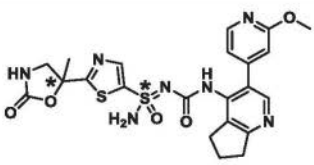
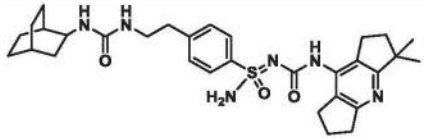
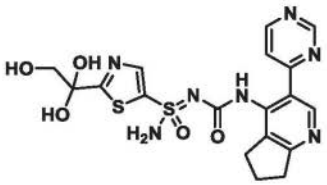
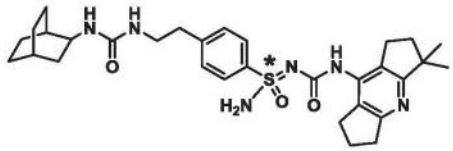
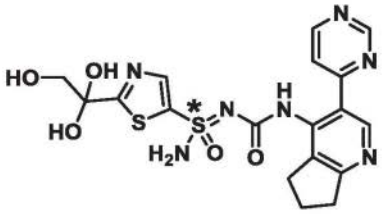
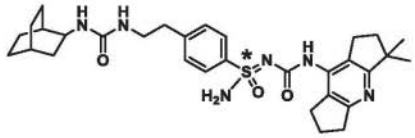
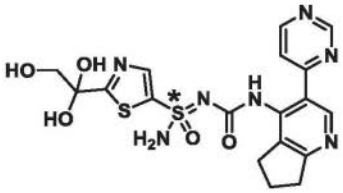
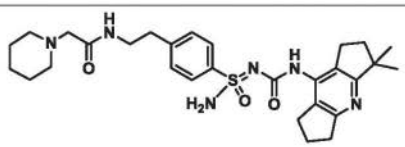
804		825	
804a		825a	
804b		825b	
805		826	
805a		826a	
805b		826b	

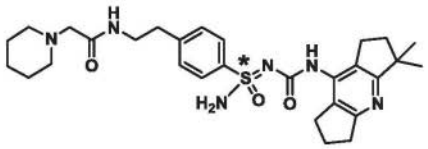
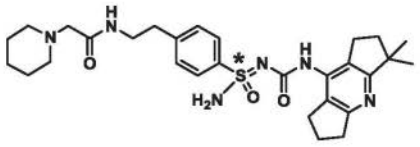
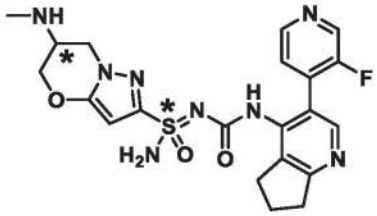
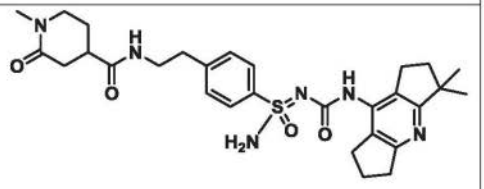
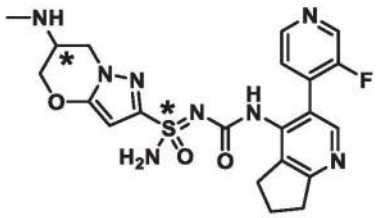
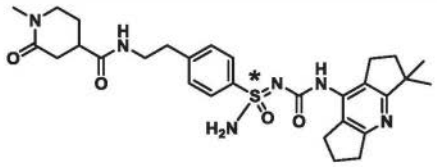
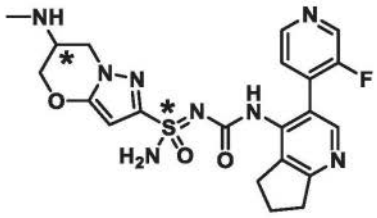
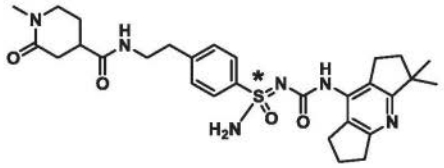
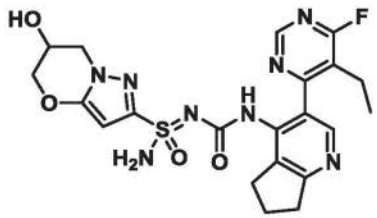
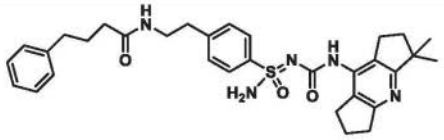
806		827	
806a		827a	
806b		827b	
807		828	
807a		828a	
807b		828b	

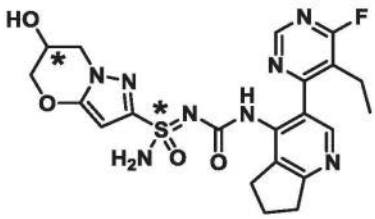
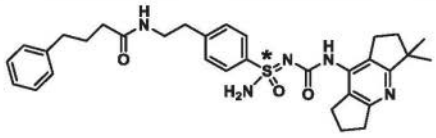
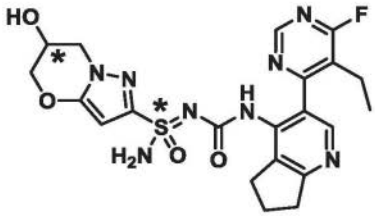
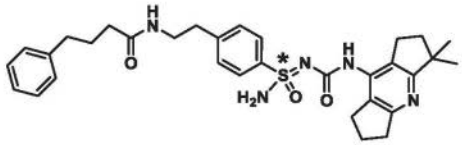
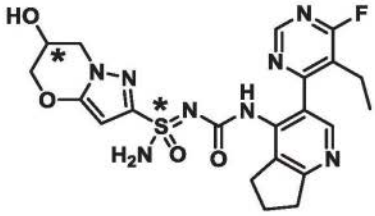
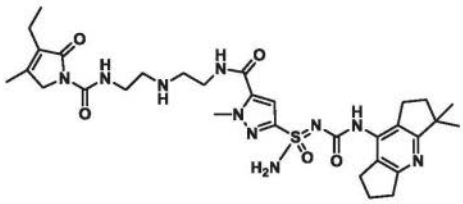
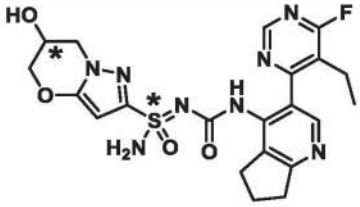
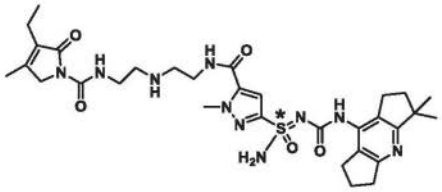
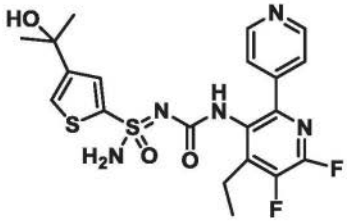
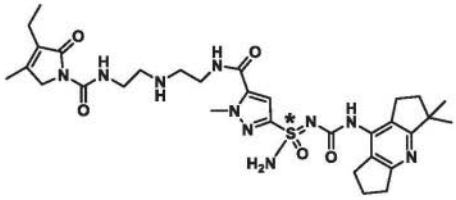
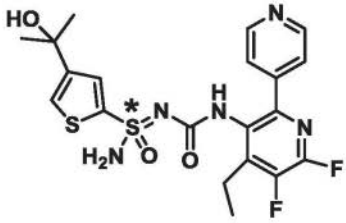
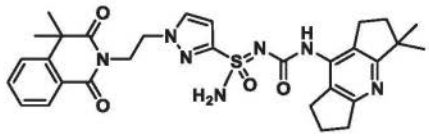
808		828c	
808a		828d	
808b		829	
809		829a	
809a		829b	
809b		829c	

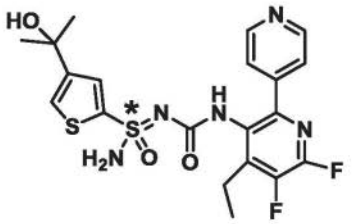
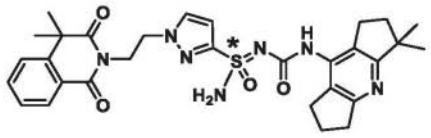
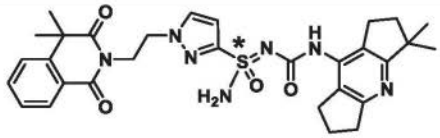
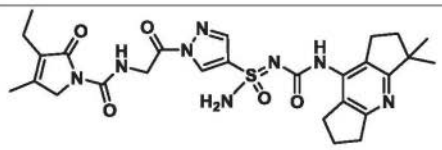
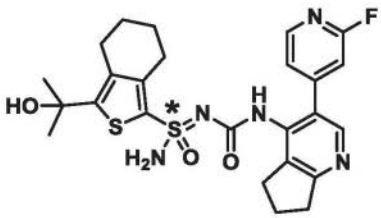
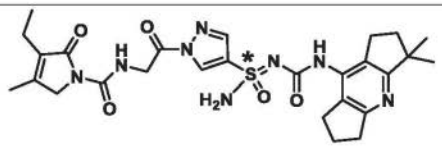
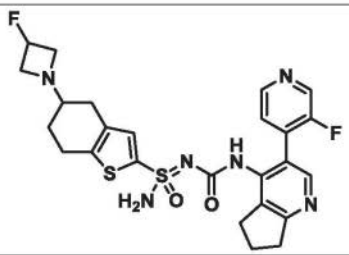
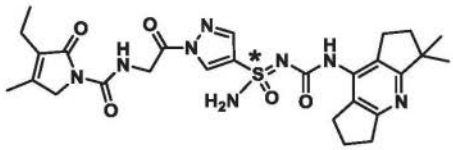
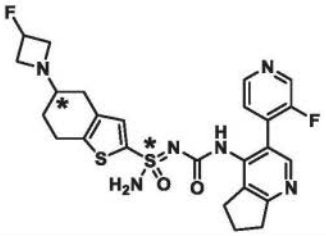
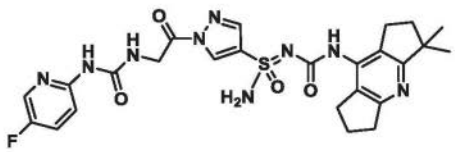
810		829d	
811a		830	
811b		830a	
811		830b	
811a		831	
811b		831a	

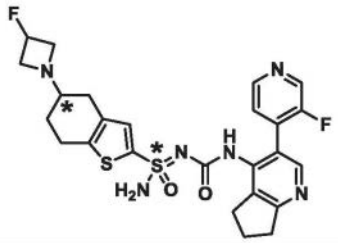
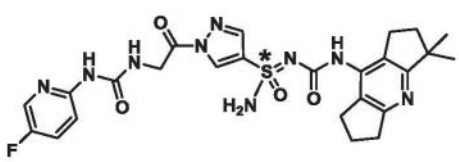
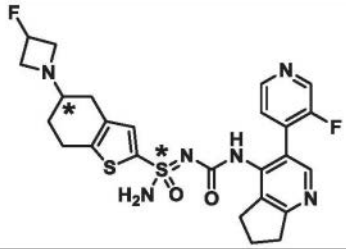
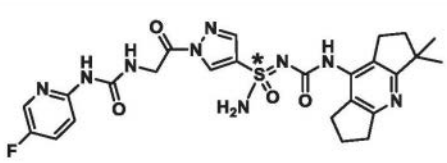
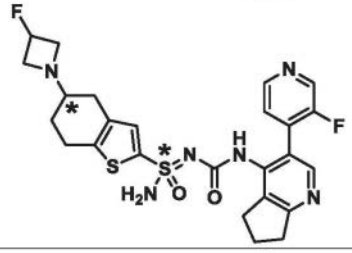
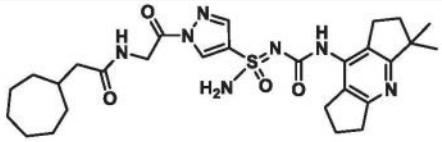
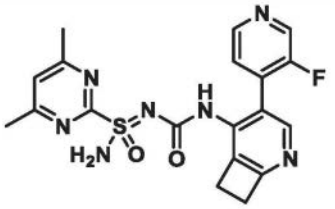
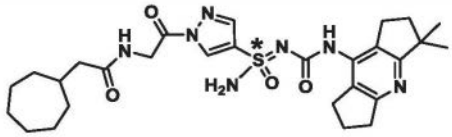
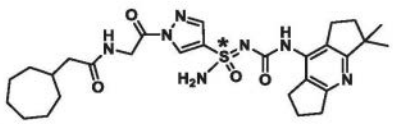
812		831b	
812a		832	
812b		832a	
813		832b	
813a		833	
813b		833a	
814		833b	

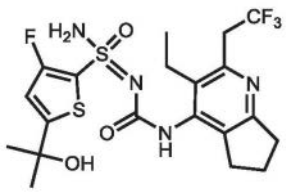
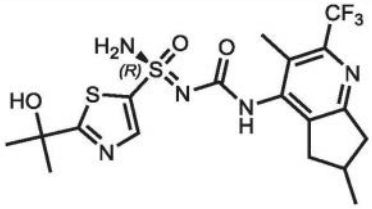
814a		834	
814b		834a	
814c		834b	
814d		835	
815		835a	
815a		835b	
815d		836	

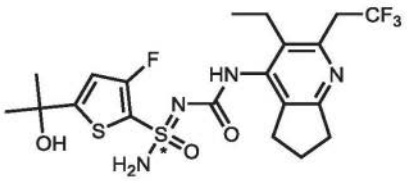
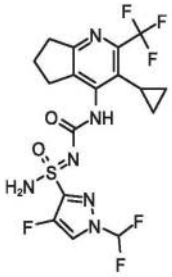
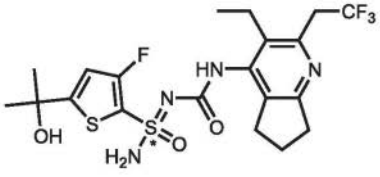
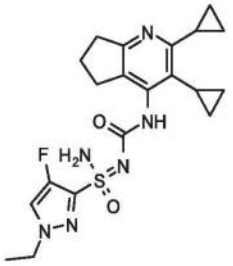
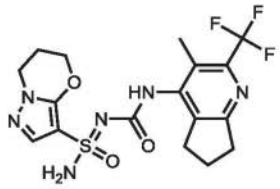
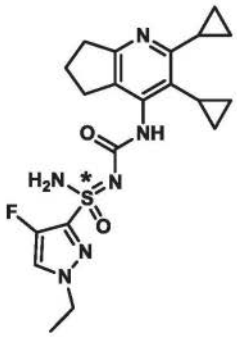
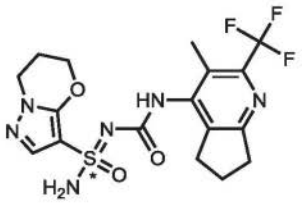
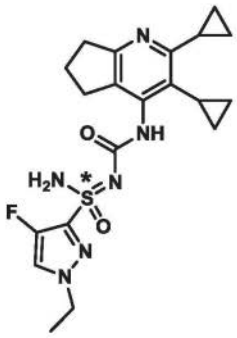
816		836a	
816a		836b	
816b		837	
816c		837a	
816d		837b	
817		838	

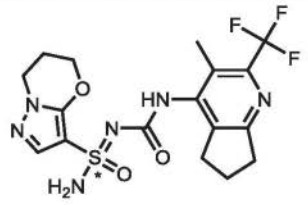
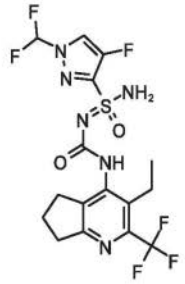
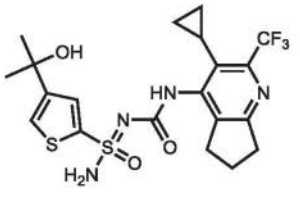
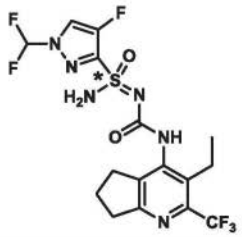
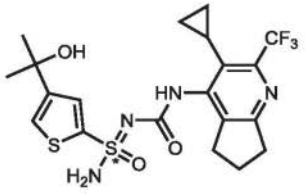
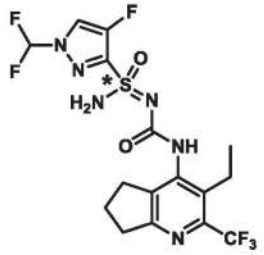
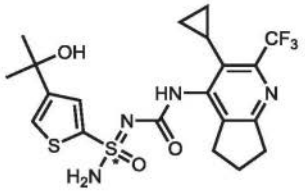
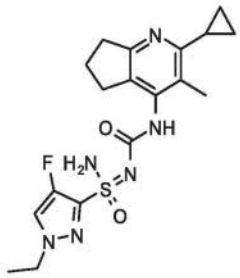
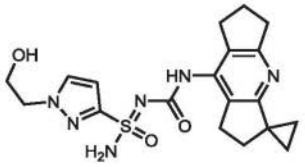
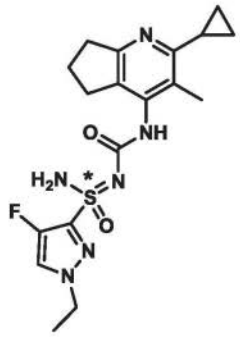
817a		838a	
817b		838b	
817c		839	
817d		839a	
818		839b	
818a		840	

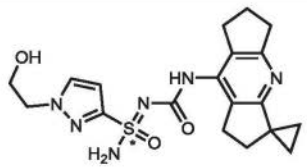
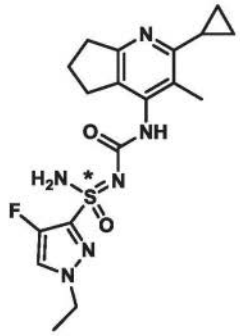
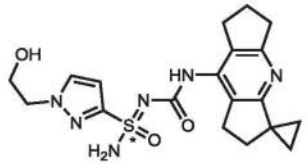
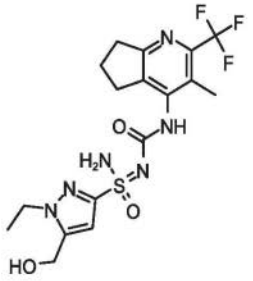
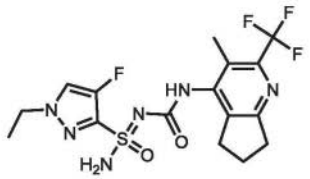
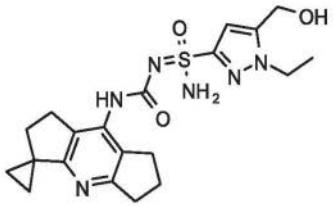
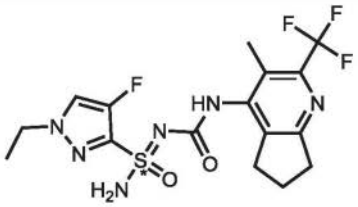
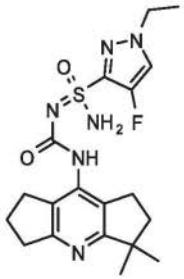
818b		840a	
819		840b	
819a		841	
819b		841a	
820		841b	
820a		842	

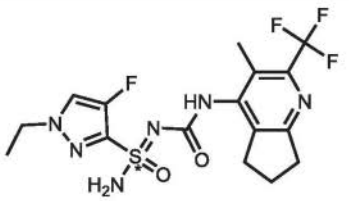
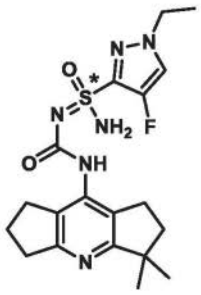
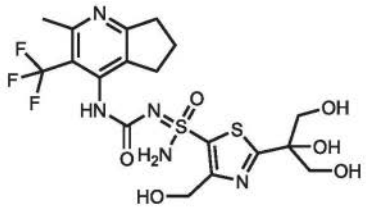
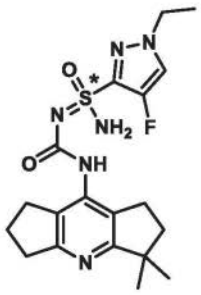
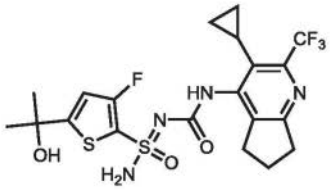
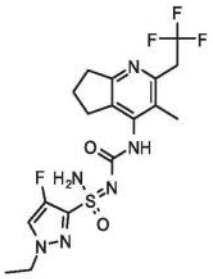
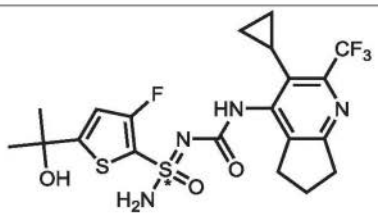
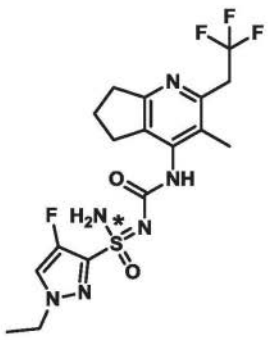
820b		842a	
820c		842b	
820d		843	
821		843a	
		843b	

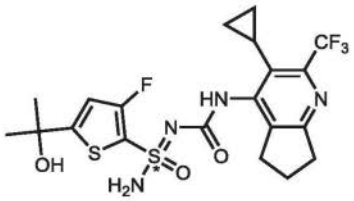
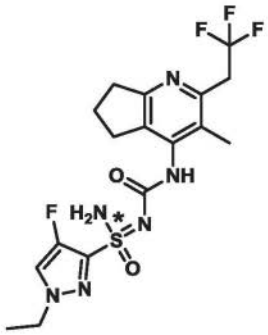
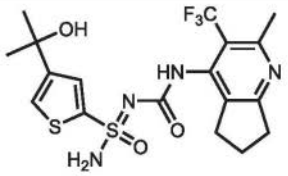
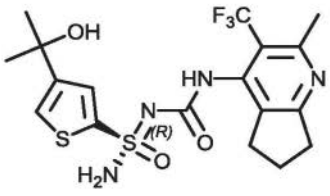
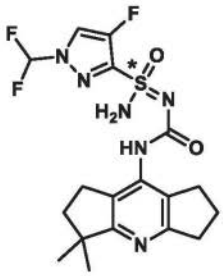
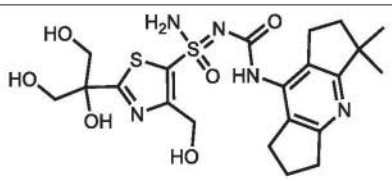
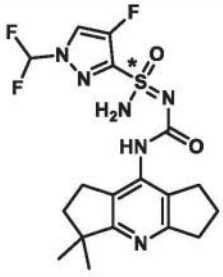
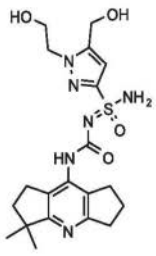
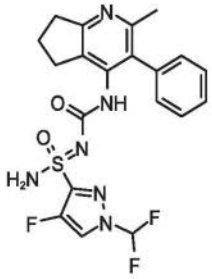
901		967b	

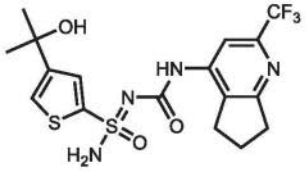
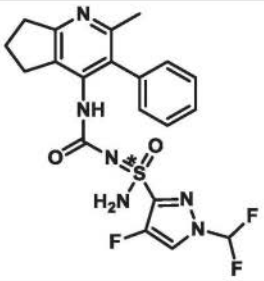
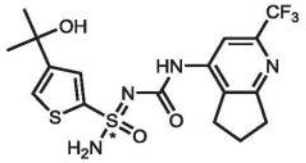
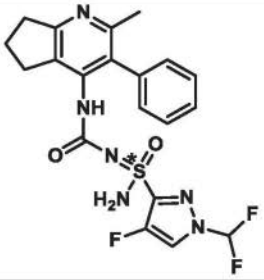
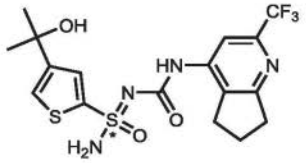
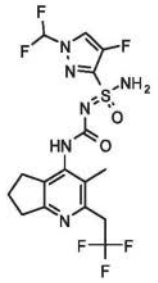
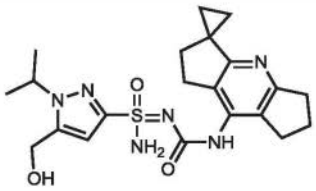
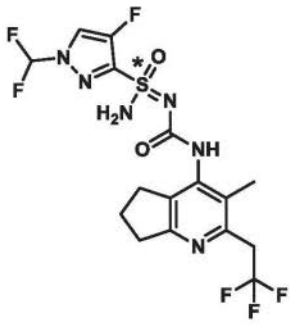
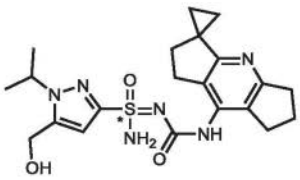
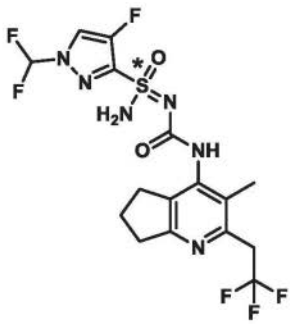
901a		968	
901b		969	
902		969a	
902a		969b	

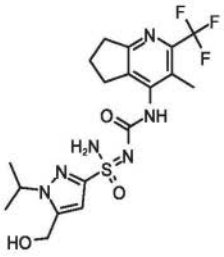
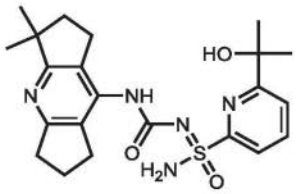
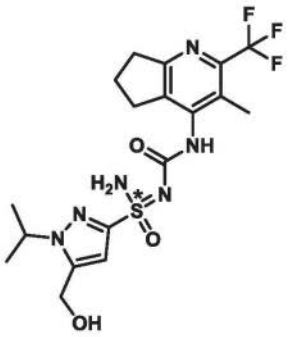
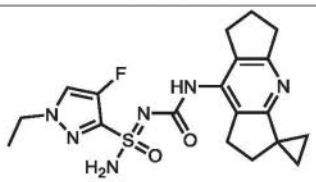
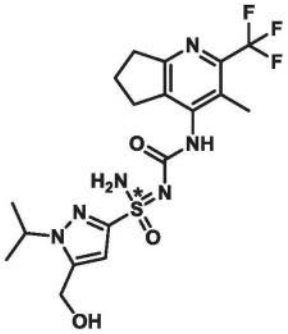
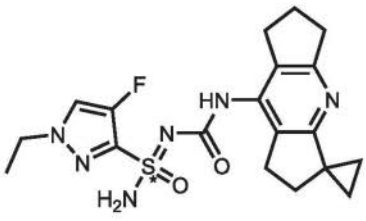
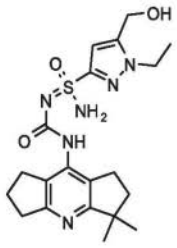
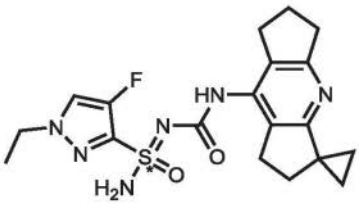
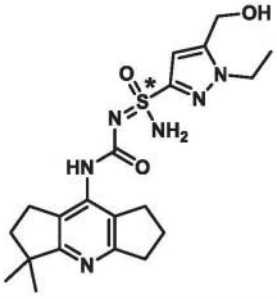
902b		970	
903		970a	
903a		970b	
903b		971	
904		971a	

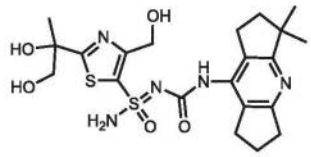
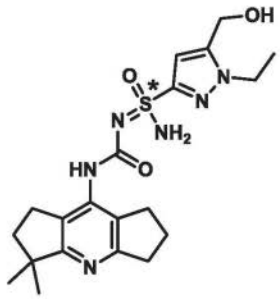
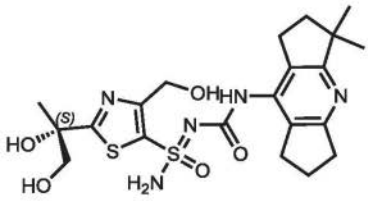
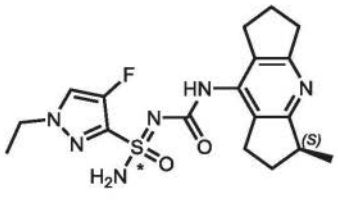
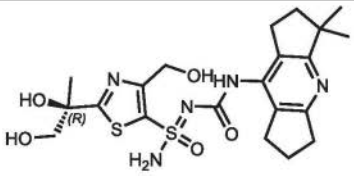
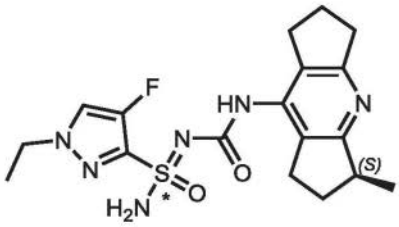
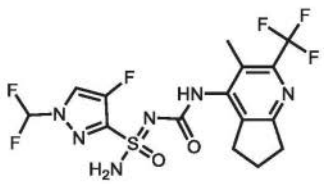
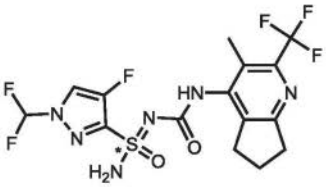
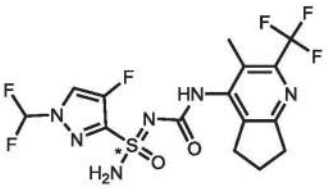
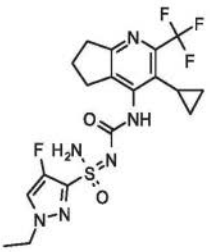
904a		971b	
904b		972	
905		973	
905a		974	

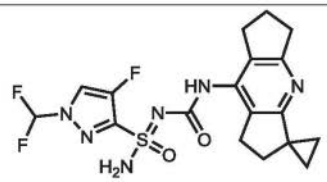
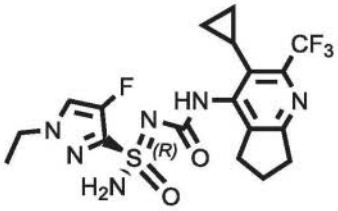
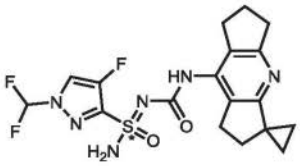
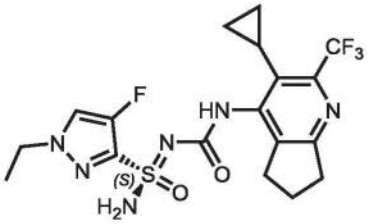
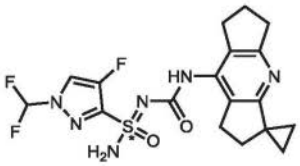
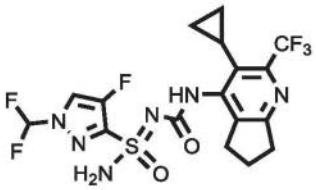
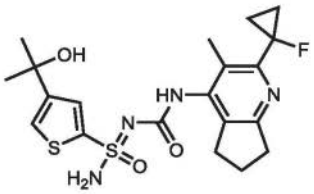
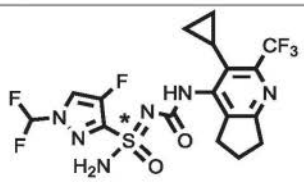
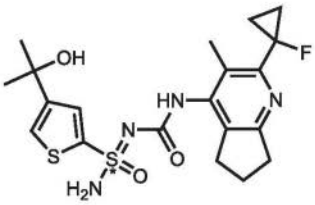
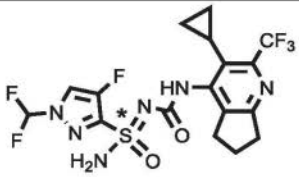
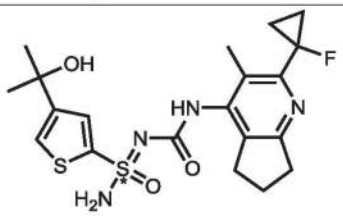
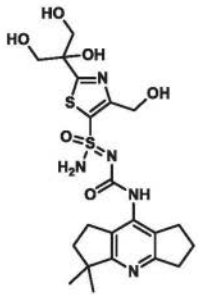
905b		974a	
906		974b	
907		975	
907a		975a	

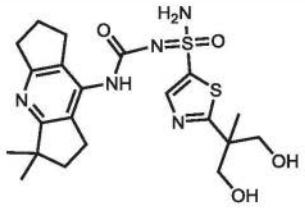
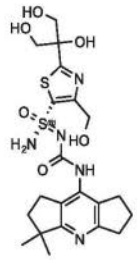
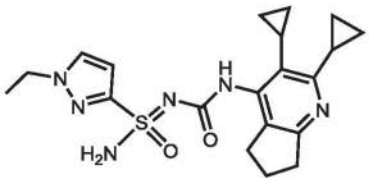
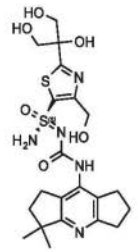
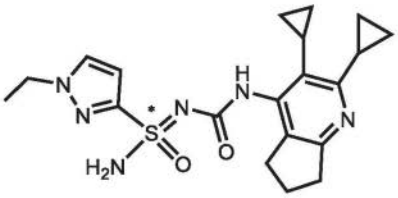
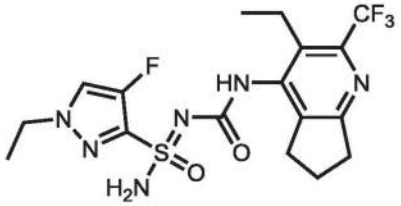
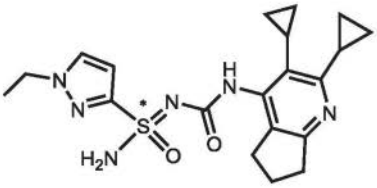
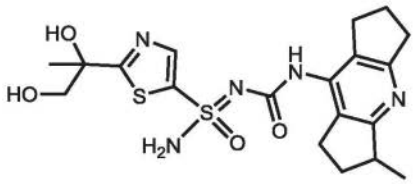
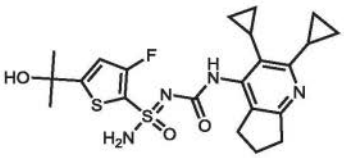
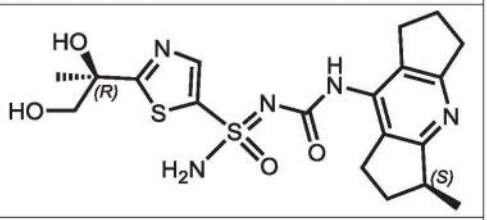
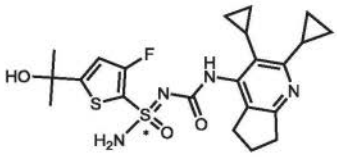
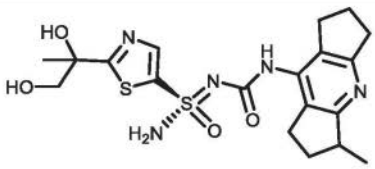
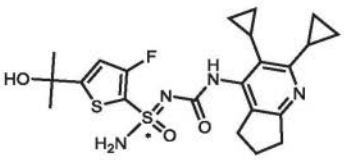
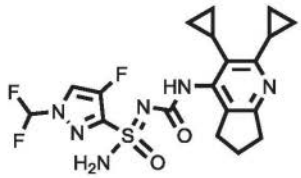
907b		975b	
908		976	
908a		976a	
909		976b	
910		977	

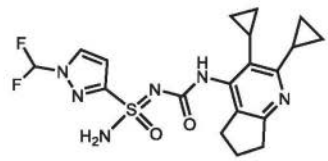
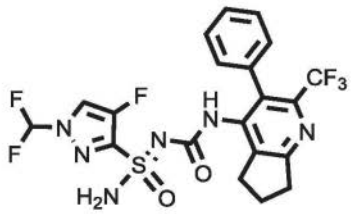
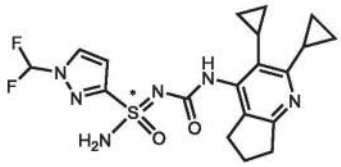
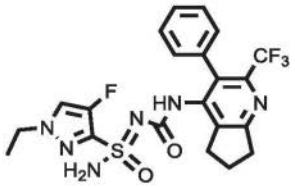
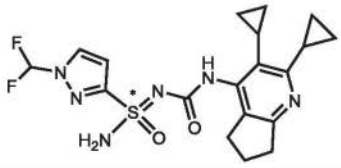
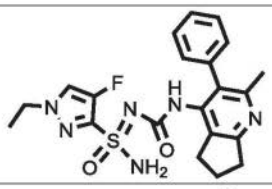
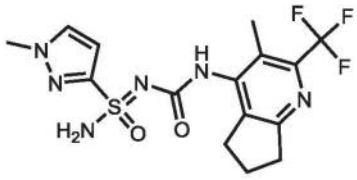
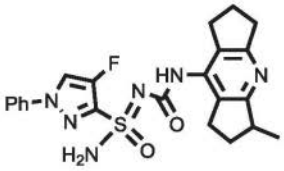
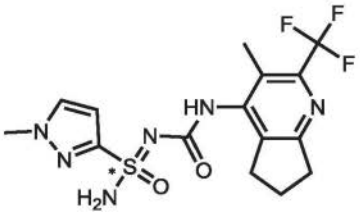
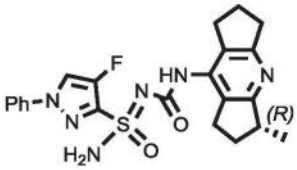
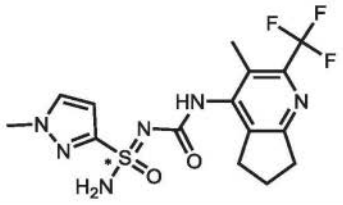
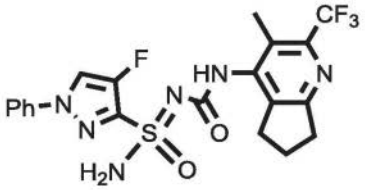
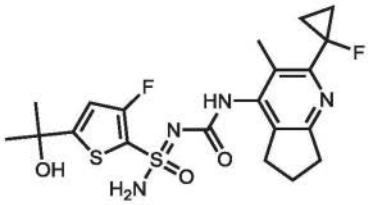
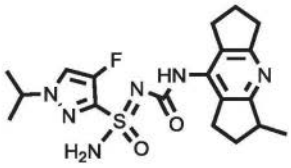
911		977a	
911a		977b	
911b		978	
912		978a	
912a		978b	

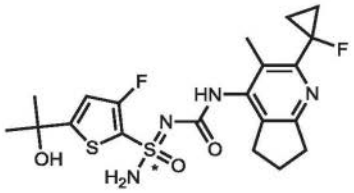
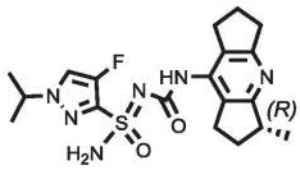
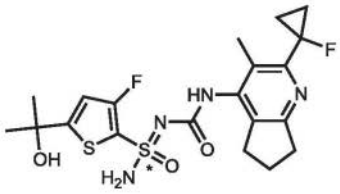
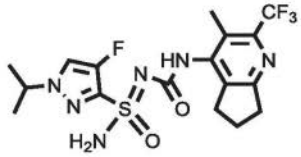
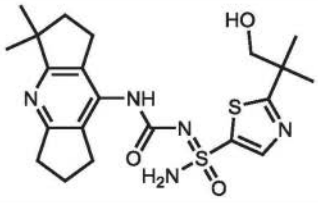
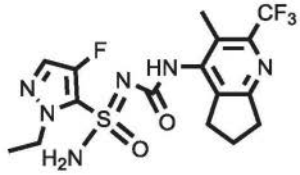
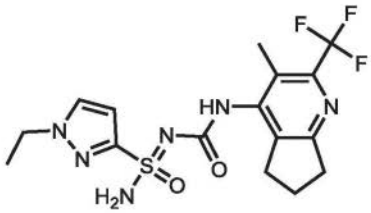
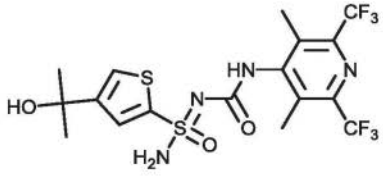
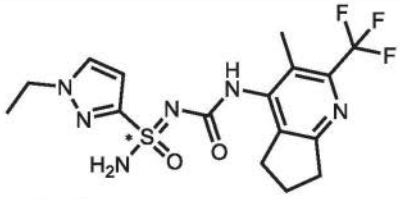
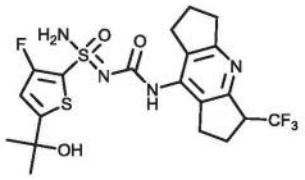
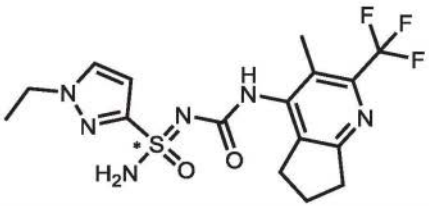
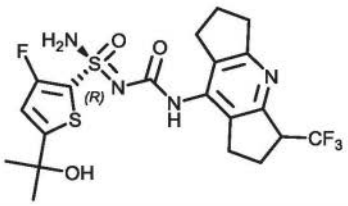
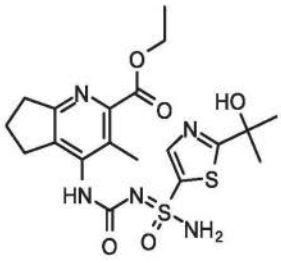
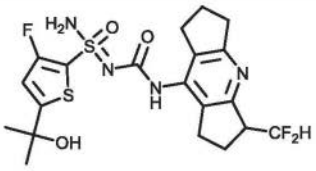
912b		979	
913		979a	
914		979b	
914a		980	
914b		980a	

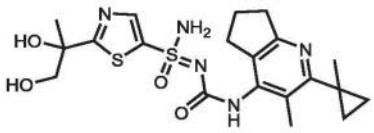
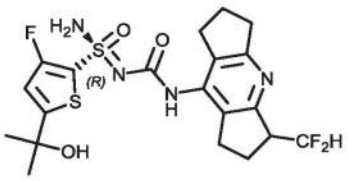
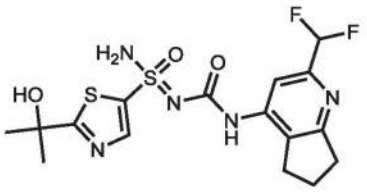
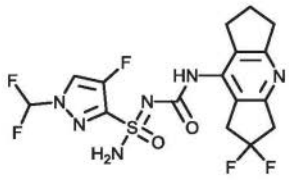
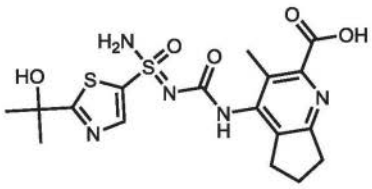
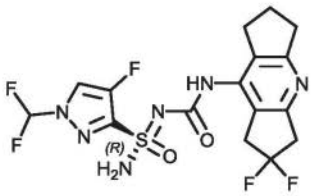
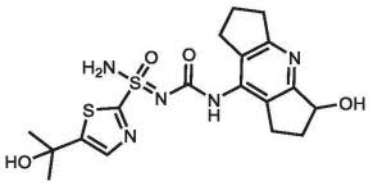
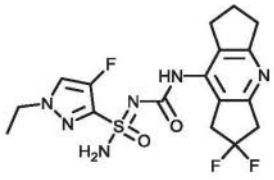
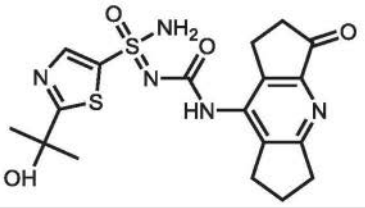
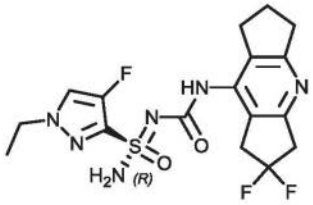
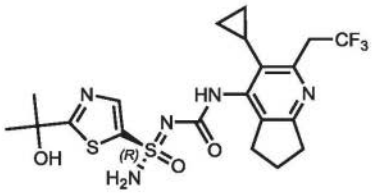
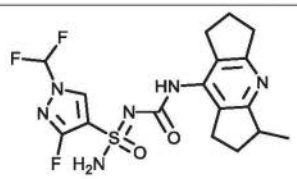
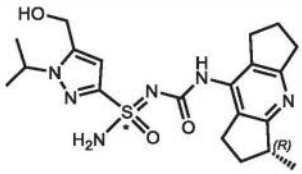
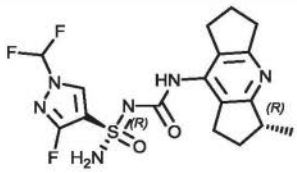
915		980b	
915a		981a	
915b		981b	
916		981c	
916a		982a	
916b		983	

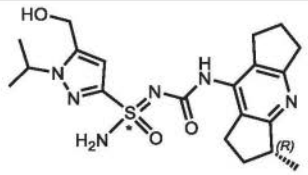
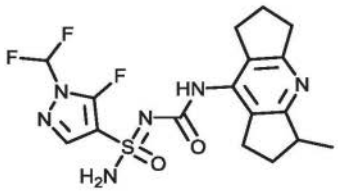
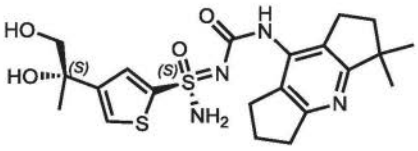
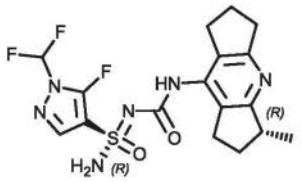
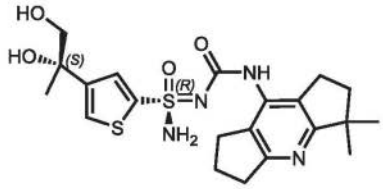
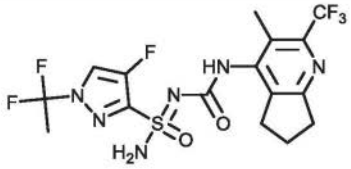
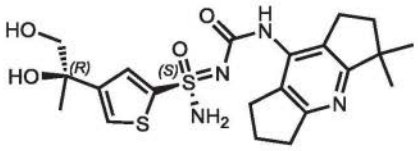
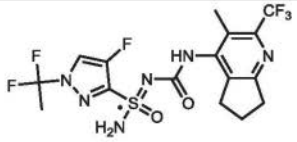
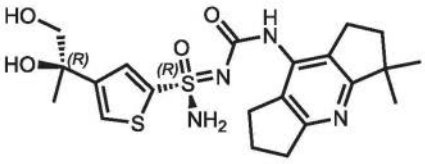
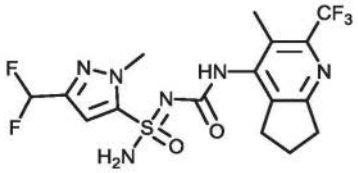
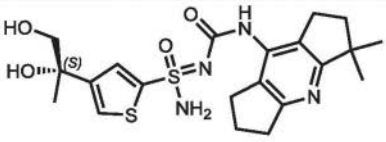
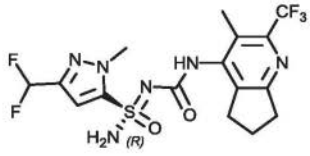
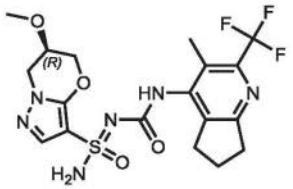
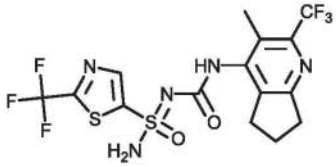
917		983a	
917a		983b	
917b		984	
918		984a	
918a		984b	
918b		985	

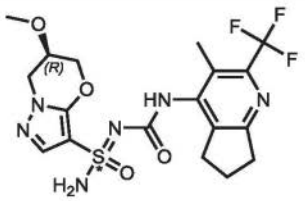
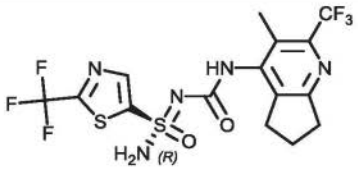
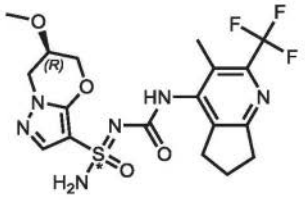
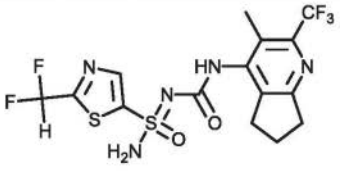
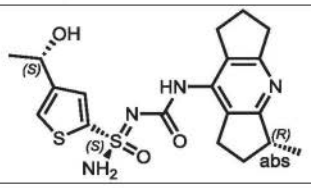
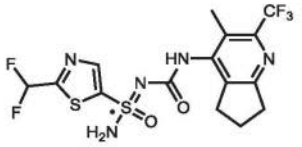
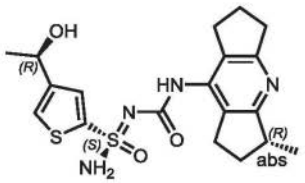
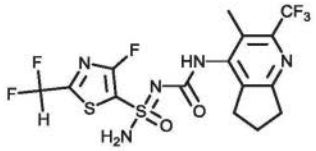
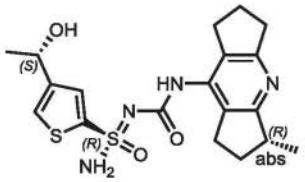
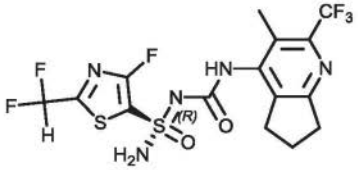
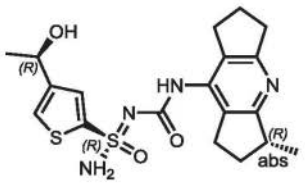
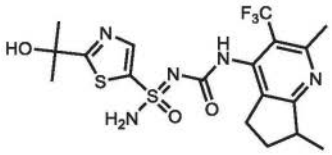
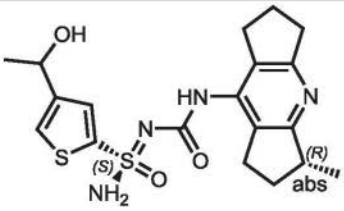
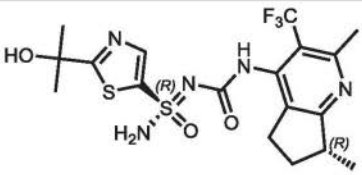
919		985a	
920		985b	
920a		986	
920b		987	
921		987a	
921a		987b	
921b		988	

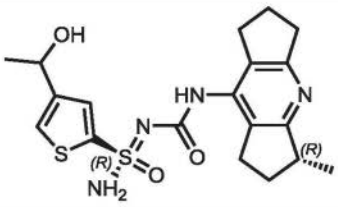
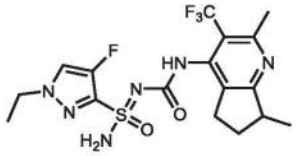
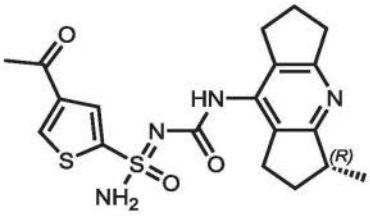
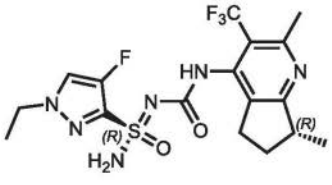
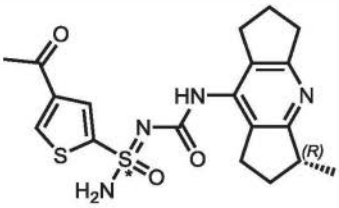
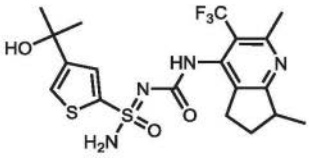
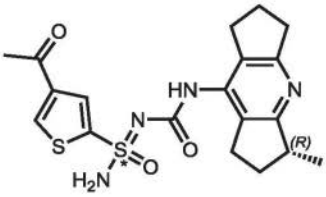
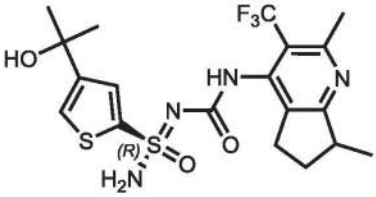
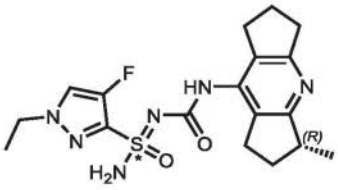
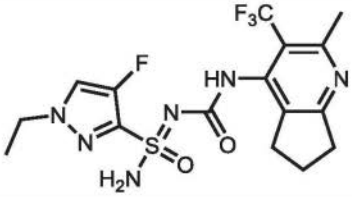
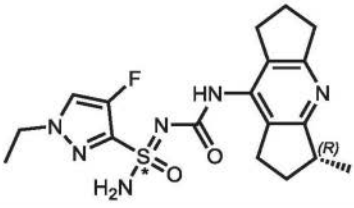
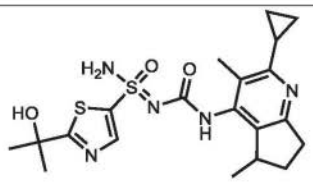
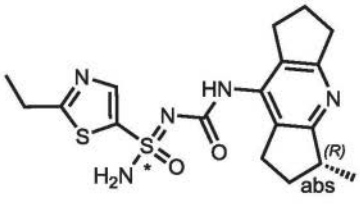
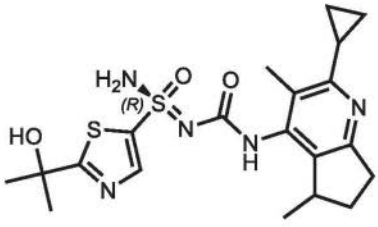
922		989	
922a		990	
922b		991	
923		992	
923a		992a	
923b		993	
924		994	

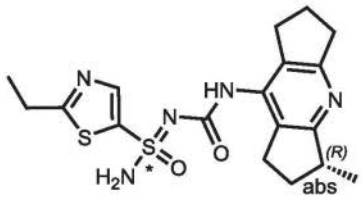
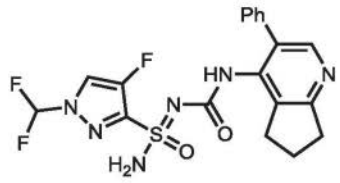
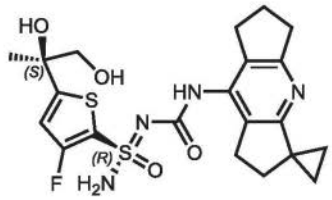
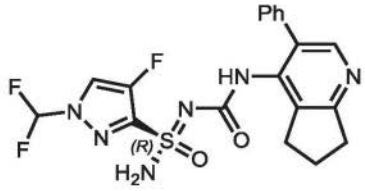
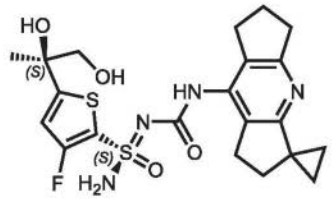
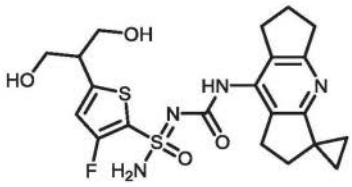
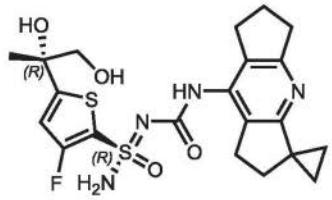
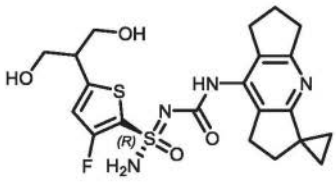
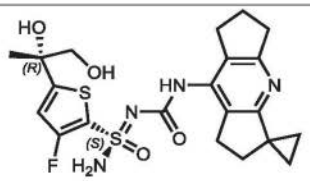
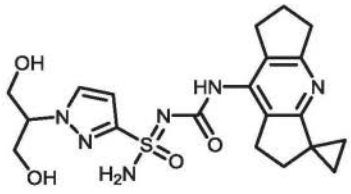
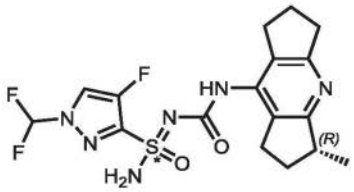
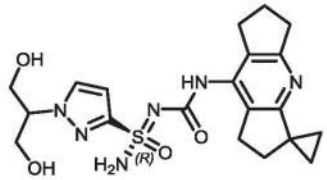
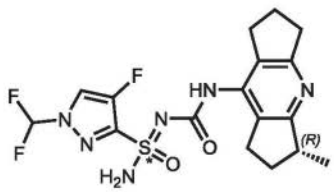
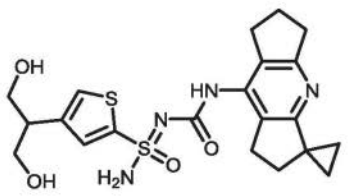
924a		994a	
924b		995	
925		996	
926		997	
926a		998	
926b		998a	
927		999	

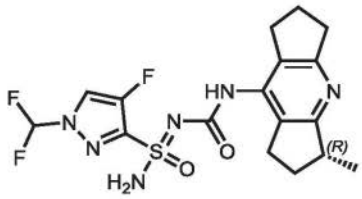
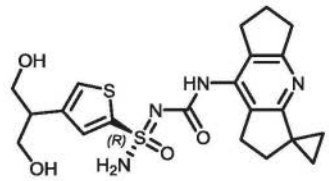
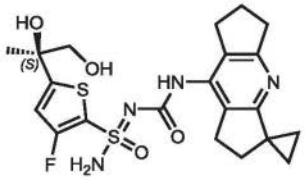
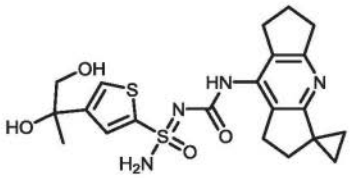
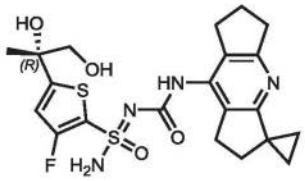
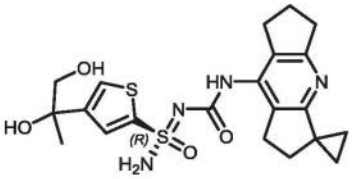
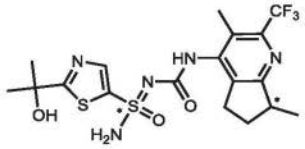
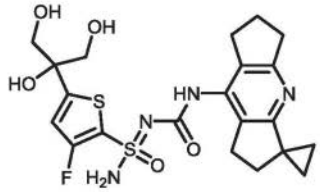
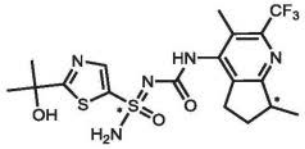
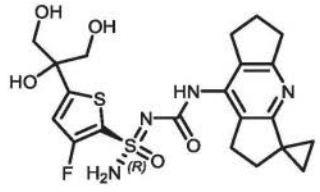
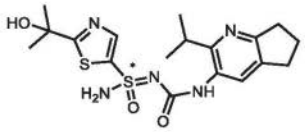
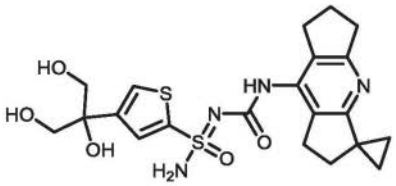
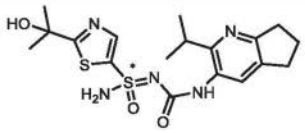
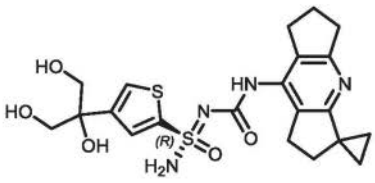
928		999a	
929		1000	
930		1000a	
931		1001	
932		1001a	
933a		1002	
934a		1002a	

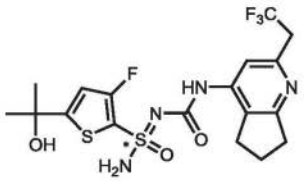
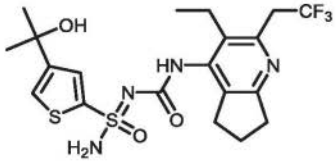
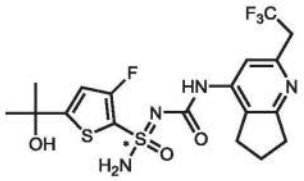
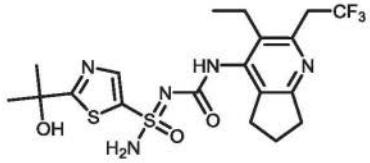
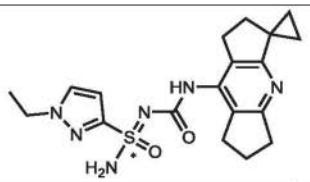
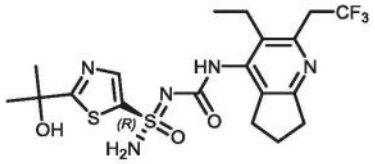
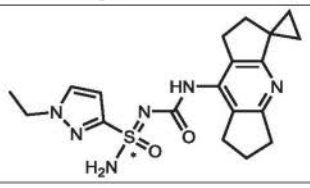
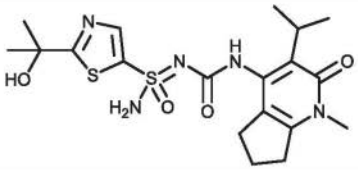
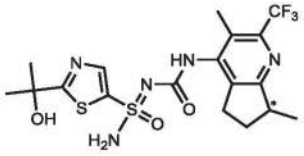
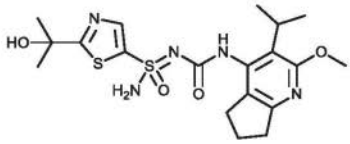
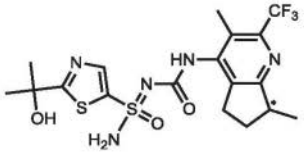
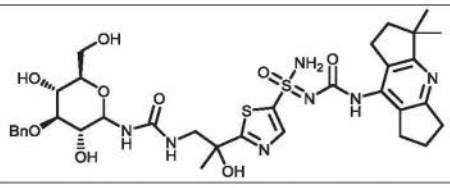
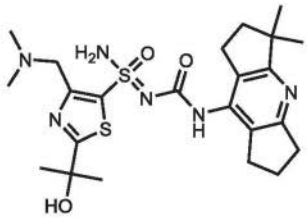
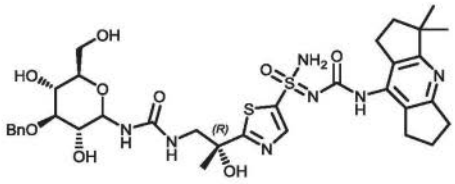
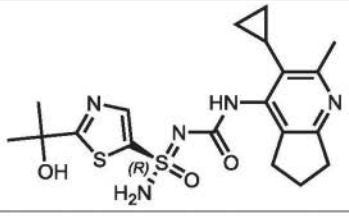
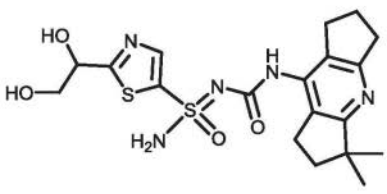
934b		1003	
935a		1003a	
935b		1004	
935c		1004a	
935d		1005	
935e		1005a	
936a		1006	

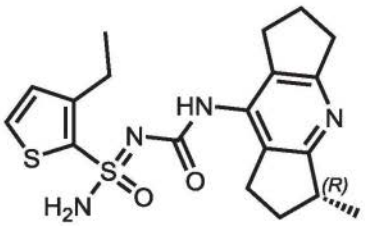
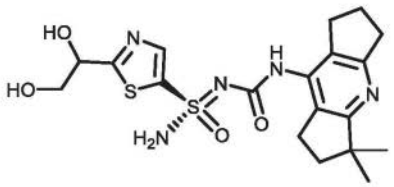
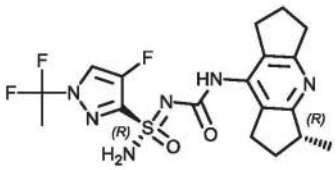
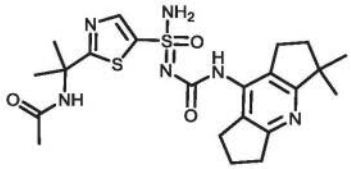
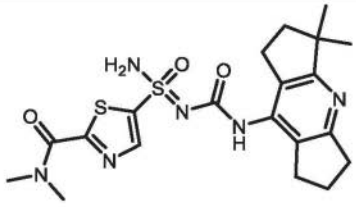
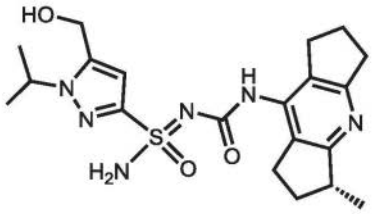
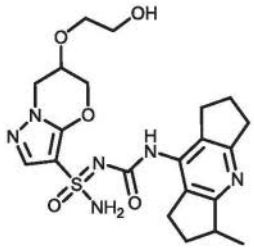
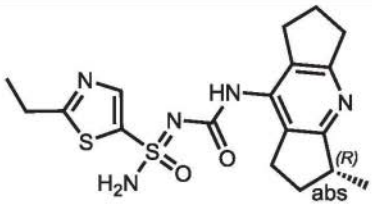
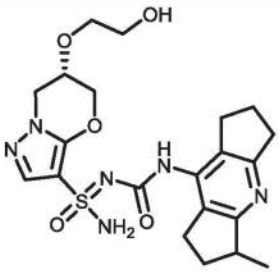
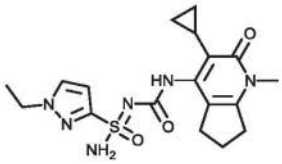
936b		1006a	
936c		1007	
937a		1007a	
937b		1008	
937c		1008a	
937d		1009	
937e		1009a	

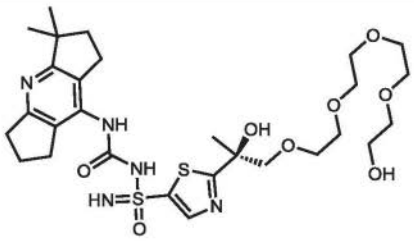
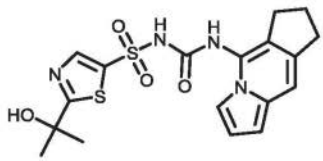
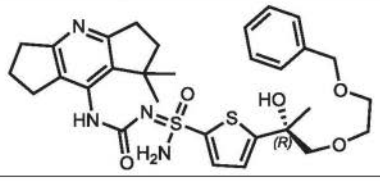
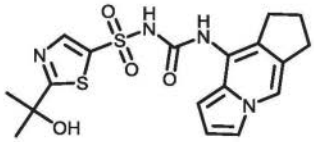
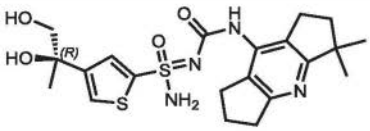
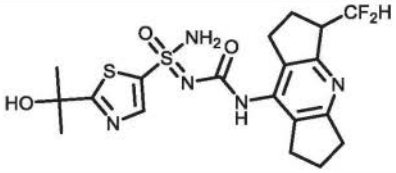
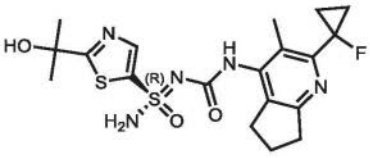
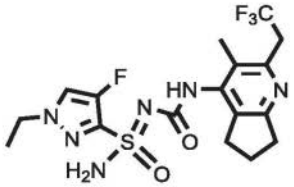
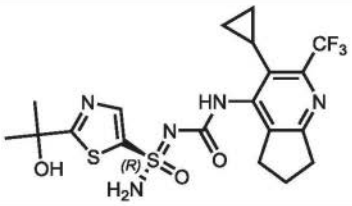
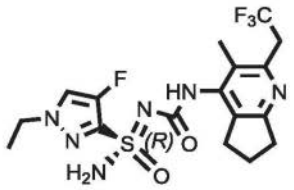
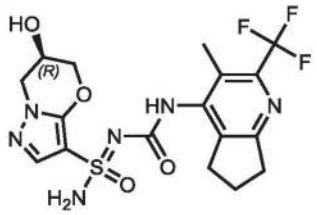
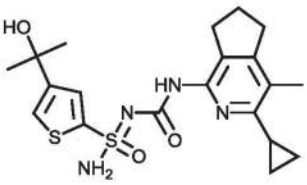
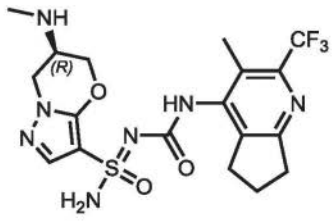
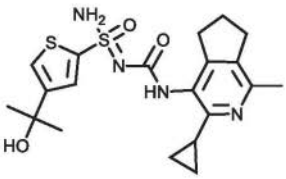
937f		1010	
938a		1010a	
938b		1011	
938c		1011a	
939a		1012	
939b		1013	
940a		1013a	

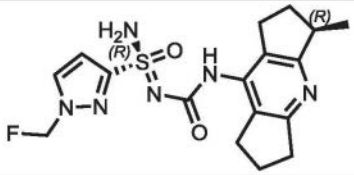
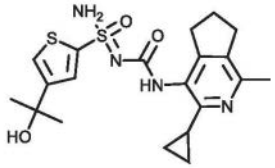
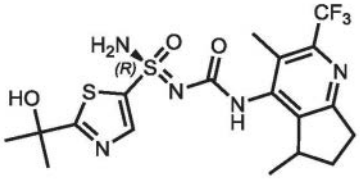
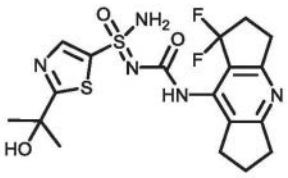
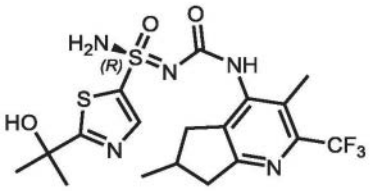
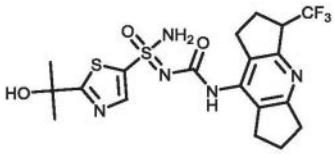
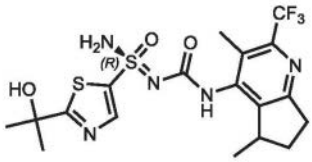
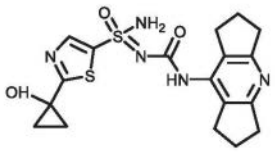
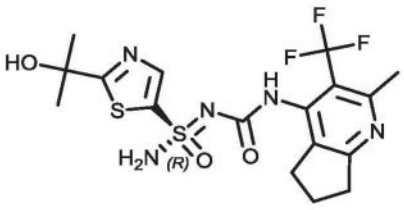
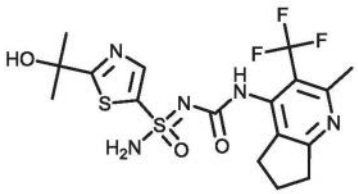
940b		1014	
941a		1014a	
941b		1015	
941c		1015a	
941d		1016	
942a		1016a	
942b		1017	

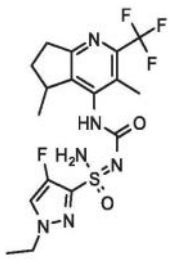
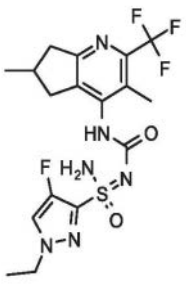
942c		1017a	
943a		1018	
943b		1018a	
944a		1019	
944b		1019a	
945a		1020	
945b		1020a	

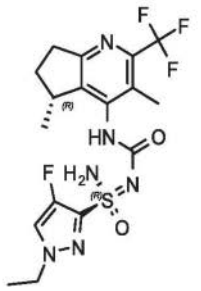
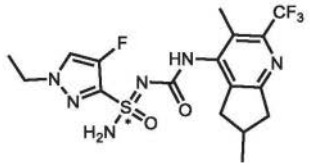
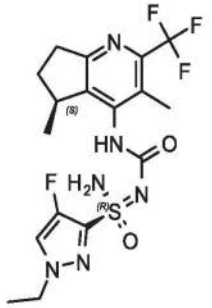
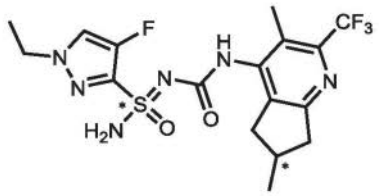
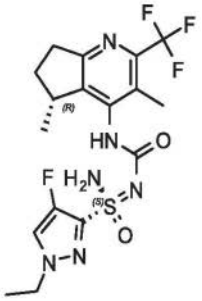
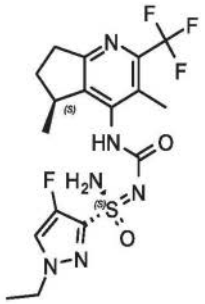
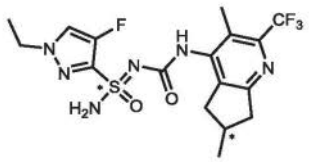
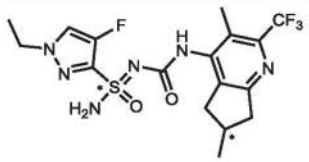
946a		1021	
946b		1022	
947a		1022a	
947b		1023	
948a		1024	
948b		1025	
949a		1025a	
950a		1026	

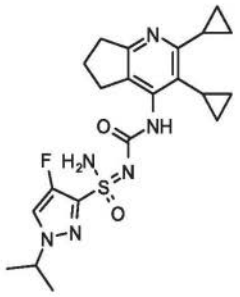
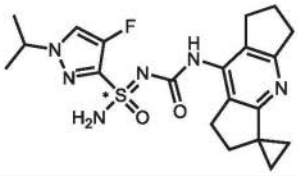
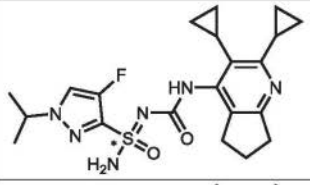
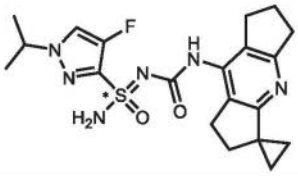
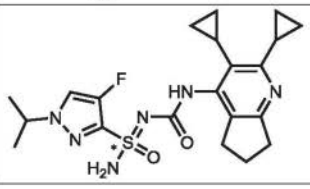
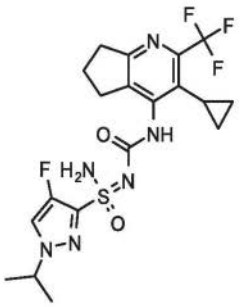
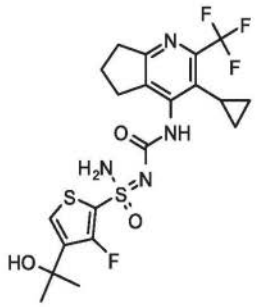
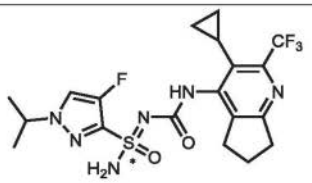
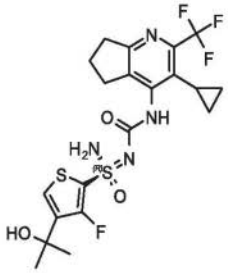
951a		1026a	
952a		1027	
953a		1028	
954a		1029	
955a		1029a	
956a		1030	

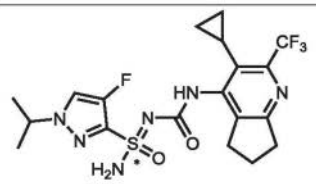
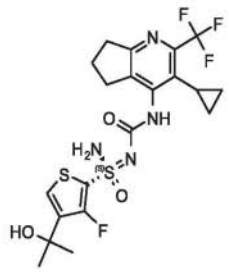
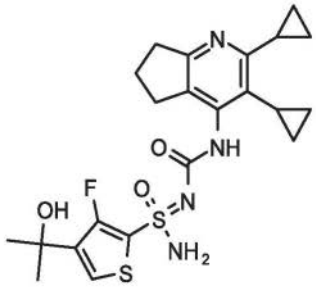
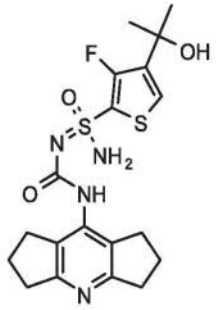
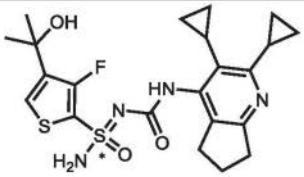
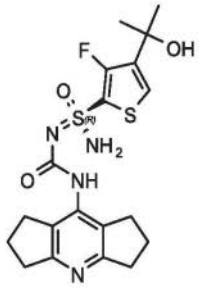
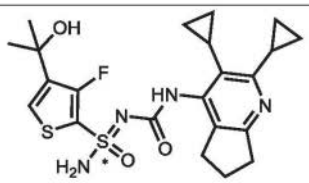
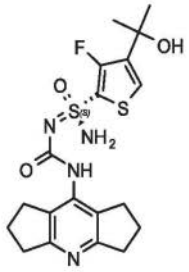
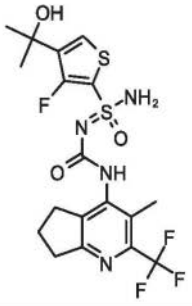
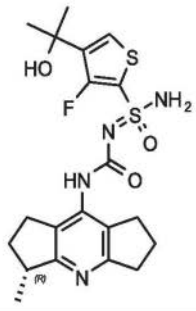
957a		1031	
958a		1032	
959a		1033	
960a		1034	
961a		1034a	
962a		1035	
963a		1036	

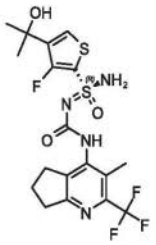
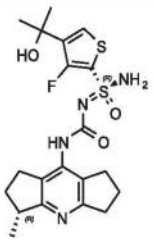
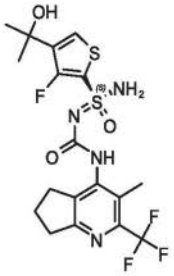
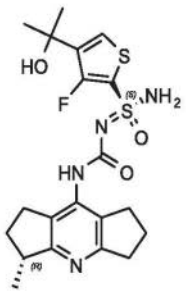
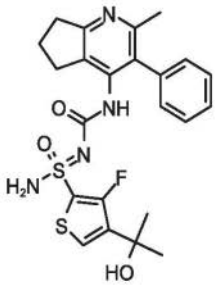
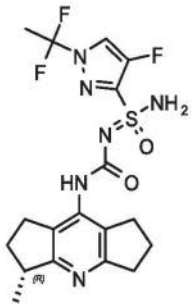
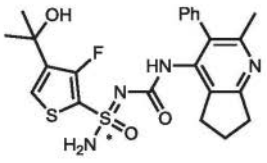
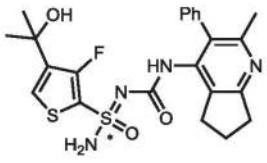
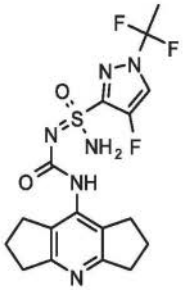
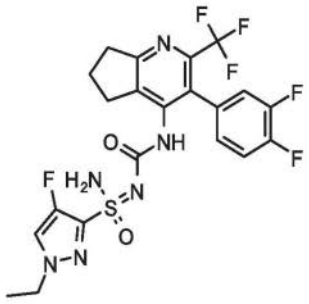
964a		1037	
965a		1038	
966a		1039	
967a		1040	
1041 a		1041	

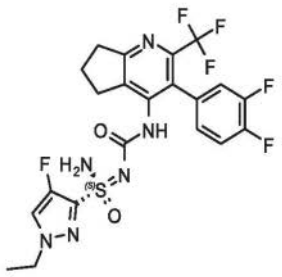
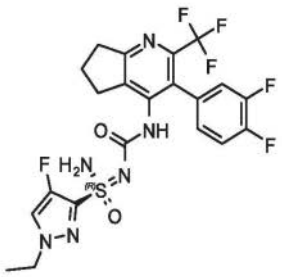
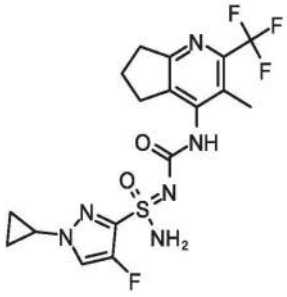
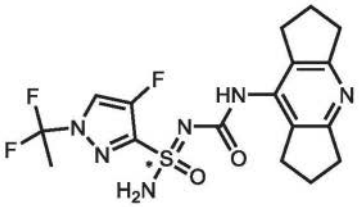
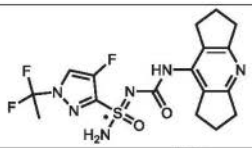
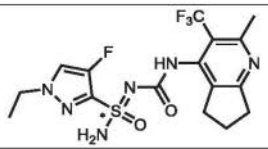
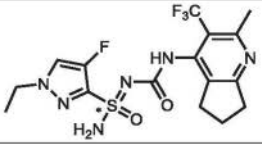
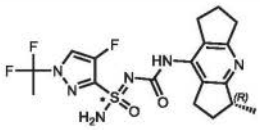
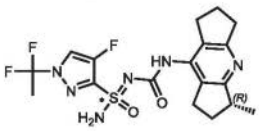
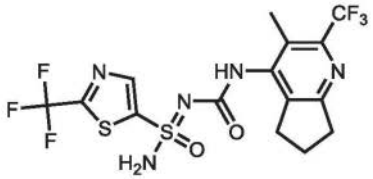
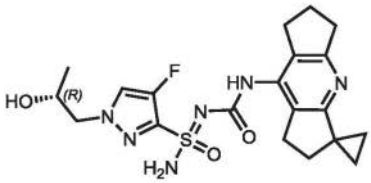
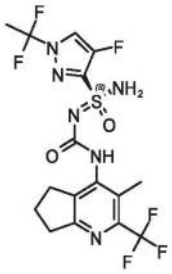
1100		**1101**	

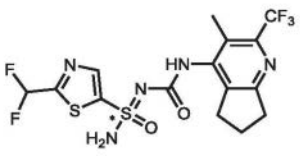
1100a		**1101a**	
1100b		**1101b**	
1100c		**1101c**	
1100d		**1101d**	
		1101e	

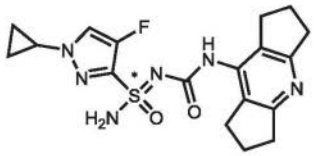
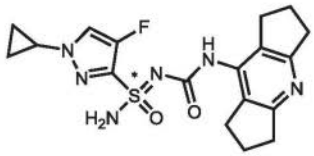
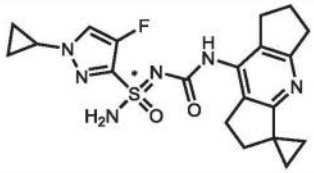
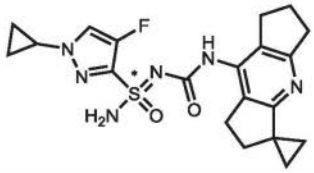
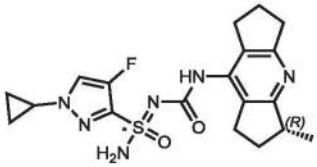
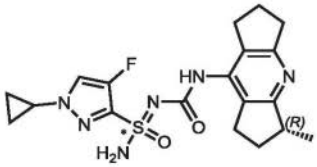
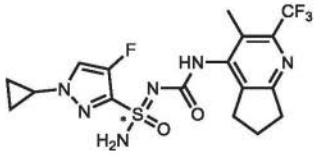
1102		**1103**	
1102a		**1103a**	
1102b		**1103b**	
1104		**1105**	
1104a		**1105a**	

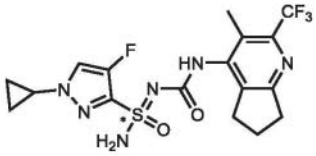
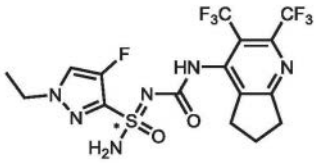
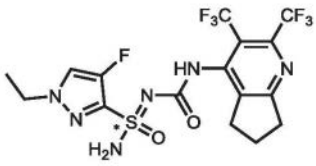
1104b		**1105b**	
1106		**1107**	
1106a		**1107a**	
1106b		**1107b**	
1108		**1109**	

1108a		**1109a**	
1108b		**1109b**	
1110		**1111**	
1110a		**1110b**	
1112		**1113**	

1113a		**1113b**	
1114		**1115a**	
1115b		**1116a**	
1116b		**1117a**	
1117b		**1118**	
1119		**1004b**	833 

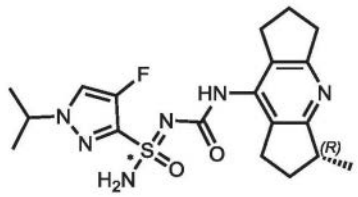
1007b			

863	
864	
865	
866	
867	
868	
869	

870	
871	
872	

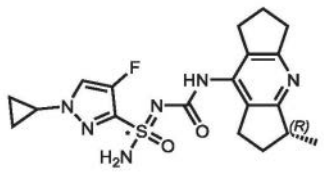
或其药学上可接受的盐。

15.根据权利要求1的化合物,其为下式:

	(R)或(S)-4-氟-1-异丙基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

或其药学上可接受的盐。

16.根据权利要求1的化合物,其为下式:

	(R)或(S)-1-环丙基-4-氟-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

或其药学上可接受的盐。

17.如权利要求1-13中任一项所述的化合物,其中所述部分S(=O)(NHR^3)=N-中的硫具有(S)立体化学。

18.如权利要求1-13中任一项所述的化合物,其中所述部分S(=O)(NHR^3)=N-中的硫具有(R)立体化学。

19.一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1-18中任一项所述的化合物或盐,和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

20.如权利要求1-18中任一项所述的化合物,用于治疗患有下述疾病的受试者,在所述疾病中NLRP3信号传导促成所述疾病的病理学和/或症状和/或进展。

21.根据权利要求20所述的化合物,其中所述用途用于治疗以下任意疾病、障碍或病症:

代谢障碍;

中枢神经系统疾病;

肺疾病;

肝疾病;

胰腺疾病;

肾疾病;

肠疾病;

皮肤病;

肌肉骨骼疾病;

血管障碍;

骨障碍;

眼疾病;

由病毒感染引起的疾病;

自身免疫性疾病。

22.根据权利要求21所述的化合物,其中所述代谢障碍是2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥

胖症或痛风;所述中枢神经系统疾病是阿尔茨海默病、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症或帕金森病;所述肺疾病是哮喘、COPD或肺部特发性纤维化;所述肝疾病是NASH综合征、病毒性肝炎或肝硬化;所述胰腺疾病是急性胰腺炎或慢性胰腺炎;所述肾疾病是急性肾损伤或慢性肾损伤;所述肠疾病是克罗恩病或溃疡性结肠炎;所述皮肤病是牛皮癣;所述肌肉骨骼疾病是硬皮病;所述血管障碍是巨细胞性动脉炎;所述骨障碍是骨关节炎、骨质疏松症或骨硬化病障碍;所述眼疾病是青光眼或黄斑变性;所述由病毒感染引起的疾病是HIV或AIDS;所述自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、自身免疫性甲状腺炎、癌症和衰老。

23.根据权利要求22所述的化合物,其中癌症的障碍或病症选自:脊髓发育不良综合征(MDS);非小细胞肺癌;急性成淋巴细胞性白血病(ALL);朗格汉斯细胞组织细胞增生症(LCH);多发性骨髓瘤;早幼粒细胞性白血病;急性髓性白血病(AML);慢性髓性白血病(CML);胃癌;和肺癌转移。

24.根据权利要求23所述的化合物,其中非小细胞肺癌为携带NLRP3突变或过表达的患者的非小细胞肺癌,急性成淋巴细胞性白血病(ALL)为对糖皮质激素治疗有抗性的患者中的ALL。

25.根据权利要求20或21所述的权利要求1-18中任一项的化合物,进一步包括向所述受试者施用治疗有效量的抗TNFα剂。

26.根据权利要求25所述的化合物,其中在将所述抗TNFα剂施用于所述受试者之前,将所述NLRP3拮抗剂施用于所述受试者;或

其中在将所述NLRP3拮抗剂施用于所述受试者之前,将所述抗TNFα剂施用于所述受试者;或

其中将所述NLRP3拮抗剂和所述抗TNFαα剂同时施用于所述受试者。

用于治疗与NLRP活性相关的病症的化合物和组合物

技术领域

[0001] 本披露的特征在于可用于在受试者(例如,人)中例如治疗下述病症、疾病或障碍的化学实体(例如,调节(例如,拮抗)NLRP3的化合物、或所述化合物的药学上可接受的盐和/或水合物和/或共晶体和/或药物组合),在所述病症、疾病或障碍中,NLRP3活性的降低或增加(例如,增加,例如与NLRP3信号传导相关的病症、疾病或障碍)促成所述病症、疾病或障碍的病理学和/或症状和/或进展。本披露的特征还在于组合物以及使用和制备所述组合物的其他方法。

[0002] 本披露还部分地涉及用于在受试者中用NLRP3拮抗剂治疗抗TNFα抗性的方法和组合物。本披露还部分地涉及用于在受试者中治疗TFNα相关疾病和抗TNFα抗性的方法、组合和组合物,所述方法、组合和组合物包括施用NLRP3拮抗剂、NLRP3拮抗剂和抗TNFα剂、或包含NLRP3拮抗剂和抗TNFα剂的组合物。

背景技术

[0003] NLRP3炎性小体是炎症过程的一个组分,并且其异常激活在遗传性障碍(如隐热蛋白(cryopyrin)相关周期性综合征(CAPS))中是病原性的。遗传性CAPS穆克勒-威尔斯(Muckle-Wells)综合征(MWS)、家族性冷性自身炎症综合征(FCAS)和新生儿发作多系统炎症性疾病(NOMID)是已报道与NLRP3的功能获得性突变相关的适应症的实例。

[0004] NLRP3可以形成复合物并且已牵涉到多种复杂疾病的发病,所述疾病包括但不限于代谢障碍,如2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖症和痛风;以及中枢神经系统的疾病,如阿尔茨海默病和多发性硬化症和肌萎缩性侧索硬化症和帕金森病;肺疾病,如哮喘和COPD和肺部特发性纤维化;肝疾病,如NASH综合征、病毒性肝炎和肝硬化;胰腺疾病,如急性和慢性胰腺炎;肾疾病,如急性和慢性肾损伤;肠疾病,如克罗恩病和溃疡性结肠炎;皮肤病,如牛皮癣;肌肉骨骼疾病,如硬皮病;血管障碍,如巨细胞性动脉炎;骨障碍,如骨关节炎、骨质疏松症和骨硬化病的障碍;眼疾病,如青光眼和黄斑变性;由病毒感染引起的疾病,如HIV和AIDS;自身免疫性疾病,如类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、自身免疫性甲状腺炎、阿狄森病(Addison's disease)、恶性贫血、癌症和衰老。

[0005] 鉴于以上,希望提供调节(例如,拮抗)NLRP3的化合物。

[0006] 用抗TNFα剂治疗了数名患有炎症性或自身免疫性疾病的患者。此类患者的亚群发展出对用抗TNFα剂的治疗的抗性。希望开发出用于降低患者对抗TNFα剂的抗性的方法。鉴于此,还希望提供用于治疗炎症性或自身免疫性疾病的替代疗法(例如NLRP3炎性小体抑制剂),以避免或最小化抗TNFα剂的使用。

[0007] 肠病(IBD)(包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD))是慢性疾病,其特征在于屏障功能障碍以及肠道内不受控制的炎症和粘膜免疫反应。许多炎症性途径牵涉到IBD的进展,并且抗炎疗法,如肿瘤坏死因子-α(TNF-α)阻断在临床上已显示出疗效(Rutgeerts P等人N Engl J Med[新英格兰医学杂志]2005;353:2462-76)。然而,抗TNFa疗法未显示出完全疗效,不过,其他细胞因子如IL-1β、IL-6、IL-12、IL-18、IL-21和IL-23已显示出驱动IBD的

炎症性疾病病理学(Neurath MF Nat Rev Immunol[自然评论免疫学]2014;14;329-42)。IL-1β和IL-18由NLRP3炎性小体响应于病原性危险信号而产生,并且已显示出在IBD中起作用。抗IL-1β疗法在患有由CARD8或IL-10R中的基因突变驱动的IBD的患者中有效(Mao L等人,J Clin Invest[临床研究杂志]2018;238:1793-1806;Shouval DS等人,Gastroenterology[胃肠病学]2016;151:1100-1104),IL-18遗传多态性已与UC(Kanai T等人,Curr Drug Targets[当前药物靶标]2013;14:1392-9)有关联,并且NLRP3炎性小体抑制剂已显示出在IBD的鼠类模型中有效(Perera AP等人,Sci Rep[科技报告]2018;8:8618)。从IBD患者固有层分离的常驻肠道免疫细胞可以自发地或在LPS刺激时产生IL-1β,而这种IL-1β产生可以通过离体添加NLRP3拮抗剂来阻断。基于显示炎性小体驱动的IL-1β和IL-18在IBD病理学中起作用的强有力的临床和临床前证据,很明显,NLRP3炎性小体抑制剂可能是UC、克罗恩病或IBD患者亚群的有效治疗选择。这些患者亚群可以通过以下来定义:其炎性小体相关细胞因子(IL-1β、IL-6和IL-18)的外周或肠道水平,使IBD患者偏向于具有NLRP3炎性小体激活的遗传因素,如包括ATG16L1、CARD8、IL-10R或PTPN2的基因中的突变(Saitoh T等人,Nature[自然]2008;456:264;Spalinger MR,Cell Rep[细胞报告]2018;22:1835),或其他临床基本原理,如对TNF疗法无应答。

[0008] 尽管抗TNF疗法是克罗恩病的有效治疗选择,但仍有40%的患者无应答。三分之一的无应答CD患者在治疗开始时对抗TNF疗法无应答,而另外的三分之一随着时间的推移对治疗失去应答(继发性无应答)。继发性无应答可能是由于产生了抗药物抗体,或者是由于免疫区室的使患者对抗TNF脱敏的变化(Ben-Horin S等人,Autoimmun Rev[自身免疫综述]2014;13:24-30;Steenholdt C等人Gut[肠道]2014;63:919-27)。抗TNF通过引起肠中的病原性T细胞凋亡,从而消除T细胞介导的炎症应答来减轻IBD中的炎症(Van den Brande等人Gut[肠道]2007:56:509-17)。与TNF有应答患者相比,TNF无应答CD患者的肠道中NLRP3表达增加并且IL-1β产生增加(Leal RF等人Gut[肠道]2015;64:233-42),这表明NLRP3炎性小体途径激活。此外,允许TNF介导的T细胞增殖的TNF-受体2(TNF-R2)的表达增加(Schmitt H等人Gut[肠道]2018;0:1-15)。肠道中的IL-1β信号传导促进向可以逃逸抗TNF-α介导的细胞凋亡的Th1/17细胞的T细胞分化。因此,有可能的是,NLRP3炎性小体激活可能通过使肠道中的病原性T细胞敏感于抗TNF-α介导的细胞凋亡来使CD患者对抗TNF-α疗法无应答。来自TNF抗性克罗恩患者的肠道分离的免疫细胞的实验数据显示,这些细胞自发地释放IL-1β,所述释放可以通过添加NLRP3拮抗剂来抑制。将预期NLRP3炎性小体拮抗剂-部分地通过阻断IL-1β分泌-抑制导致抗TNF无应答性的机制,从而使患者重新敏感于抗TNF疗法。在未接受过抗TNF疗法的IBD患者中,将预期用NLRP3拮抗剂的治疗通过阻断导致无应答的机制来预防一级和二级无应答性。

[0009] 在肠道中局部有效的NLRP3拮抗剂可以是单独地或与抗TNF疗法组合地有效治疗IBD;特别是治疗TNF抗性CD的药物。对IL-1β和TNF-α两者的全身性抑制已显示出增加机会性感染的风险(Genovese MC等人,Arthritis Rheum[关节炎与风湿病]2004;50:1412),因此,仅在炎症位点阻断NLRP3炎性小体将降低中和IL-1β和TNF-α二者中固有的感染风险。在细胞中的NLRP3-炎性小体驱动的细胞因子分泌测定中有效力,但在体外在通透性测定如MDCK测定中具有低通透性的NLRP3拮抗剂在大鼠或小鼠药代动力学实验中具有差的全身性生物利用率,但出于肠道限制目的,在结肠和/或小肠中的高水平化合物可以是有用的治疗

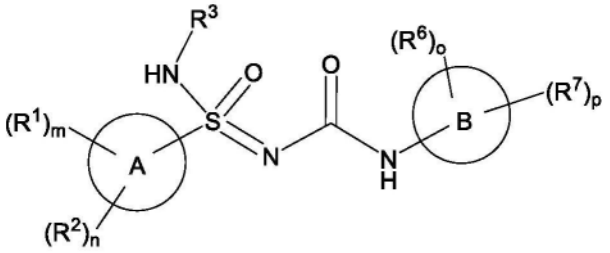
选择。

[0010] 本发明还提供了解决与抗TNFα剂相关的以上问题的用于治疗炎症性或自身免疫性疾病(包括IBD)的替代疗法。

发明内容

[0011] 本披露的特征在于可用于例如治疗下述病症、疾病或障碍的化学实体(例如,调节(例如,拮抗)NLRP3的化合物、或所述化合物的药学上可接受的盐和/或水合物和/或共晶体和/或药物组合),在所述病症、疾病或障碍中,NLRP3活性的降低或增加(例如,增加,例如与NLRP3信号传导相关的病症、疾病或障碍)。

[0012] 在一些实施例中,本文提供了具有式AA的化合物

[0013] 

式 AA

[0014] 或其药学上可接受的盐,其中式AA中的变量可以如本文中任何地方所定义。

[0015] 本披露的特征还在于组合物以及使用和制备所述组合物的其他方法。

[0016] 本发明还涉及申请人的以下发现:抑制NLRP3炎性小体可以增加受试者对抗TNFα剂的敏感性或可以克服受试者中的对抗TNFα剂的抗性、或者确实提供了抗TNFα剂的替代疗法。

[0017] 本文提供了治疗受试者的方法,所述方法包括:(a)鉴定具有相比于参考水平具有升高水平的NLRP3炎性小体活性和/或表达的细胞的受试者;并且(b)向所述鉴定的受试者施用治疗有效量的具有式I的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或共晶体。

[0018] 本文提供了用于在有需要的受试者中治疗炎症性或自身免疫性疾病(包括IBD,如UC和CD)的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或共晶体,其中NLRP3拮抗剂是靶向肠道的NLRP3拮抗剂。

[0019] 本文提供了治疗有需要的受试者的方法,所述方法包括:(a)鉴定对抗TNFα剂具有抗性的受试者;并且(b)向所述鉴定的受试者施用治疗,所述治疗包括治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或共晶体。

[0020] 本文提供了治疗有需要的受试者的方法,所述方法包括:向鉴定为对抗TNFα剂具有抗性的受试者施用治疗,所述治疗包括治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或共晶体。

[0021] 本文提供了针对有需要的受试者选择治疗的方法,所述方法包括:(a)鉴定对抗TNFα剂具有抗性的受试者;并且(b)针对所述鉴定的受试者选择治疗,所述治疗包括治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或共晶体。

[0022] 本文提供了针对有需要的受试者选择治疗的方法,所述方法包括:针对鉴定为对抗TNFα剂具有抗性的受试者选择治疗,所述治疗包括治疗有效量的式I化合物或其药学上

可接受的盐、溶剂化物或共晶体。

[0023] 在本文所述的任一种方法的一些实施例中,除了NLRP3拮抗剂之前,所述治疗进一步包括治疗有效量的抗TNFα剂。

[0024] NLRP3的“拮抗剂”包括通过直接结合NLRP3,或通过使NLRP3失活、去稳定、改变NLRP3的分布或以其他方式抑制NLRP3诱导IL-1β和/或IL-18产生的能力的化合物。

[0025] 在一个方面,药物组合物的特征在于包含本文所述的化学实体(例如,本文中一般地或具体地描述的化合物或其药学上可接受的盐或含有它们的组合物),和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0026] 在一个方面,用于调节(例如,激动、部分地激动、拮抗)NLRP3活性的方法的特征在于包括使NLRP3与本文所述的化学实体(例如,本文中一般地或具体地描述的化合物或其药学上可接受的盐或含有它们的组合物)接触。方法包括体外方法,例如接触包含含有NLRP3的一个或多个细胞的样品,以及体内方法。

[0027] 在另一个方面,治疗NLRP3信号传导促成疾病的病理学和/或症状和/或进展的疾病的方法的特征在于包括向有需要的受试者施用有效量的本文所述的化学实体(例如,本文中一般地或具体地描述的化合物或其药学上可接受的盐或含有它们的组合物)的这种治疗。

[0028] 在另一个方面,治疗方法的特征在于包括向受试者施用本文所述的化学实体(例如,本文中一般地或具体地描述的化合物或其药学上可接受的盐或含有它们的组合物),其中所述化学实体以有效治疗NLRP3信号传导促成疾病的病理学和/或症状和/或进展的疾病的量施用,从而治疗所述疾病。

[0029] 实施例可以包括以下特征中的一个或多个。

[0030] 所述化学实体可以与使用一种或多种适用于治疗所述病症、疾病或障碍的药剂的一种或多种附加疗法组合施用。

[0031] 可以通过本文披露的化合物治疗的适应症的实例包括但不限于代谢障碍,如2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖症和痛风;以及中枢神经系统的疾病,如阿尔茨海默病和多发性硬化症和肌萎缩性侧索硬化症和帕金森病;肺疾病,如哮喘和COPD和肺部特发性纤维化;肝疾病,如NASH综合征、病毒性肝炎和肝硬化;胰腺疾病,如急性和慢性胰腺炎;肾疾病,如急性和慢性肾损伤;肠疾病,如克罗恩病和溃疡性结肠炎;皮肤病,如牛皮癣;肌肉骨骼疾病,如硬皮病;血管障碍,如巨细胞性动脉炎;骨障碍,如骨关节炎、骨质疏松症和骨硬化病的障碍;眼疾病,如青光眼和黄斑变性;由病毒感染引起的疾病,如HIV和AIDS;自身免疫性疾病,如类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、自身免疫性甲状腺炎、阿狄森病、恶性贫血、癌症和衰老。

[0032] 所述方法可以进一步包括鉴定所述受试者。

[0033] 其他实施例包括具体实施方式和/或权利要求中所述的那些。

[0034] 另外的定义

[0035] 为了有利于理解本文所阐述的披露内容,在下面定义多个另外的术语。一般来讲,本文使用的命名法和本文所述的有机化学、药物化学和药理学中的实验室程序是在本领域中熟知且常用的那些。除非另外定义,否则本文所用的全部技术和科学术语通常具有与本披露内容所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的意义。整个说明书提到的每个专

利、申请、公开的申请和其他出版物以及所附的附录均通过援引以其全文并入本文。

[0036] 如本文所用,术语“NLRP3”意指包括但不限于核酸、多核苷酸、寡核苷酸、有义和反义多核苷酸链、互补序列、肽、多肽、蛋白质、同源和/或直系同源NLRP3分子、同种型、前体、突变体、变体、衍生物、剪接变体、等位基因、不同物种、及其活性片段。

[0037] 如本文所用,关于配制品、组合物或成分的术语“可接受”意指对所治疗的受试者的一般健康没有持续的有害影响。

[0038] “API”是指活性药物成分。

[0039] 如本文所用,术语“有效量”或“治疗有效量”是指化学实体(例如展现出作为NLRP3调节剂的活性的化合物,或其药学上可接受的盐和/或水合物和/或共晶体;)的足够量,所述量在施用时将在一定程度上减轻所治疗的疾病或病症的一个或多个症状。结果包括疾病的体征、症状或病因的减轻和/或缓解或者生物系统的任何其他期望变化。例如,用于治疗用途的“有效量”为使疾病症状在临床上显著减少所需要的包含如本文披露的化合物的组合物的量。在任意个体情况中的适当“有效”量使用任何合适的技术如剂量递增研究来确定。

[0040] 术语“赋形剂”或“药学上可接受的赋形剂”意指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,如液体或固体填充剂、稀释剂、载体、溶剂、或包封材料。在一个实施例中,每种组分在于药物配制品的其他成分相容,且适用于与人和动物的组织或器官接触而无过度毒性、刺激、过敏应答、免疫原性或其他问题或并发症,与合理益处/风险比相称的意义上是“药学上可接受的”。参见,例如The Science and Practice of Pharmacy[雷明顿:药物科学与实践],第21版.;Lippincott Williams&Wilkins:Philadelphia,PA[利平科特·威廉斯和威尔金斯出版公司:宾夕法尼亚州费城],2005;Handbook of Pharmaceutical Excipients[药物赋形剂手册],第6版;Rowe等人编;The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association[英国医药出版社和美国医药协会]:2009;Handbook of Pharmaceutical Additives[药物添加剂手册],第3版;Ash和Ash编;Gower Publishing Company[高尔出版公司]:2007;Pharmaceutical Preformulation and Formulation[药物处方前和处方研究],第2版;Gibson编;CRC Press LLC:Boca Raton,FL[CRC出版社有限责任公司:佛罗里达州波卡拉顿],2009。

[0041] 术语“药学上可接受的盐”可以是指由药学上可接受的无毒酸(包括无机酸和有机酸)制备的药学上可接受的加成盐。在某些情况下,药学上可接受的盐是通过使本文所述的化合物与酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等反应而获得的。术语“药学上可接受的盐”还可以是指通过以下方式或通过先前确定的其他方法制备的药学上可接受的加成盐:使具有酸性基团的化合物与碱反应以形成盐如铵盐、碱金属盐(如钠盐或钾盐)、碱土金属盐(如钙盐或镁盐)、有机碱如二环己基胺、N-甲基-D-葡糖胺、三(羟甲基)甲基胺的盐,以及与氨基酸如精氨酸、赖氨酸等反应形成的盐。药理学上可接受的盐没有特别限制,只要它可以用于药物中。本文所述的化合物与碱形成的盐的实例包括以下:其与无机碱如钠、钾、镁、钙和铝的盐;其与有机碱如甲胺、乙胺和乙醇胺的盐;其与碱性氨基酸如赖氨酸和鸟氨酸的盐;以及铵盐。所述盐可以是酸加成盐,其具体示例为与以下的酸加成盐:无机酸,如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸和磷酸;有机酸,如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸和乙

磺酸;酸性氨基酸,如天冬氨酸和谷氨酸。

[0042] 术语“药物组合物”是指本文所述的化合物与其他化学组分(在本文中统称为“赋形剂”)如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、和/或增稠剂的混合物。药物组合物有助于将化合物施用于生物体。本领域中存在施用化合物的多种技术,包括但不限于:直肠、口服、静脉内、气雾剂、肠胃外、眼、肺部和外用施用。

[0043] 术语“受试者”是指动物,包括但不限于灵长类动物(例如,人)、猴、牛、猪、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠或小鼠。术语“受试者”和“患者”在本文中例如关于哺乳动物受试者(如人)可互换使用。

[0044] 在治疗疾病或障碍的背景下,术语“治疗(treat、treating和treatment)”意指包括缓解或消除障碍、疾病或病症,或与所述障碍、疾病或病症相关的一个或多个症状;或减慢疾病、障碍或病症或其一个或多个症状的进展、扩散或恶化。

[0045] 关于疾病或障碍的术语“预防(prevent、preventing或prevention)”是指对处于发展病症(例如,具体疾病或障碍或其临床症状)风险中的受试者进行预防性治疗,导致所述受试者发展病症的可能性降低。

[0046] 术语“氢”和“H”在本文中可互换使用。

[0047] 术语“卤代”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)、或碘(I)。

[0048] 术语“烷基”是指可以是直链或支链、饱和的或不饱和的、包含所指示数目的碳原子的烃链。例如,C_{1-10}指示所述基团可以在其中具有从1至10个(包括端值在内)碳原子。非限制性实例包括甲基、乙基、异丙基、叔丁基、正己基。

[0049] 术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子被独立选择的卤代置换的烷基。

[0050] 术语“烷氧基”是指-O-烷基(例如,$-OCH_3$)。

[0051] 如本文所用,术语“碳环”包括可以任选地取代的具有3至10个碳(除非另有说明),如3至8个碳、如3至7个碳的芳族或非芳族环状烃基。碳环可以是单环或双环的,并且当双环时,可以是稠合双环、桥联双环或螺环的。碳环的实例包括五元、六元和七元碳环。

[0052] 术语“杂环”是指具有1-3个杂原子(如果是单环)、1-6个杂原子(如果是双环)或1-9个杂原子(如果是三环)的芳族或非芳族5-8元单环、8-12元双环或11-14元三环体系(例如,碳原子,以及对于单环、双环或三环分别1-3个、1-6个或1-9个N、O或S的杂原子),所述杂原子选自O、N或S,其中每个环的0、1、2或3个原子可以被取代基取代。当杂环是双环或三环时,所述双环或三环的任何两个连接的环可以是稠合双环、桥联双环或螺环的。杂环的实例包括五元、六元和七元杂环。

[0053] 如本文所用,术语“环烷基”包括具有3至10个碳,如3至8个碳、如3至7个碳的非芳族环状、双环、稠合、或螺烃基,其中环烷基基团可以是任选取代的。环烷基的实例包括五元、六元和七元环。实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、和环辛基。

[0054] 术语“杂环烷基”是指具有1-3个杂原子(如果是单环)、1-6个杂原子(如果是双环)或1-9个杂原子(如果是三环)的非芳族5-8元单环、8-12元双环或11-14元三环、稠合或螺体系基团(例如,碳原子,以及对于单环、双环或三环分别1-3个、1-6个或1-9个N、O或S的杂原子),所述杂原子选自O、N或S,其中每个环的0、1、2或3个原子可以被取代基取代。杂环烷基的实例包括五元、六元和七元杂环。实例包括哌嗪基、吡咯烷基、二噁烷基、吗啉基、四氢呋

喃基等。

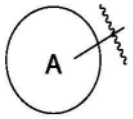
[0055] 术语“芳基”旨在意指包含6至10个环碳的芳族环基团。实例包括苯基和萘基。

[0056] 术语“杂芳基”旨在意指可以是单环、两个稠合环或三个稠合环的包含5至14个芳族环原子的芳族环体系,其中至少一个芳族环原子是选自但不限于由O、S和N组成的组的杂原子。实例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、吡唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基等。实例还包括吲唑基、喹嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、三嗪基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、吲嗪基、嘌呤基、萘啶基、蝶啶基、吖啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、1H-苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、异苯并呋喃等。

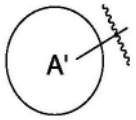
[0057] 术语“羟基”是指OH基团。

[0058] 术语“氨基”是指NH_2基团。

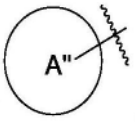
[0059] 术语“氧代”是指O。作为实例,用氧代取代CH_2基团得到C=O基团。

[0060] 如本文所用,术语“环A”或“A”可互换地用于指示式AA中的 

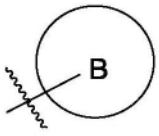
其中由波形线 示出为断裂的键将A连接至式AA的S(O)(NHR^3)=N部分。

[0061] 如本文所用,术语“环A’”或“A’”可互换地用于指示式AA-1中的 

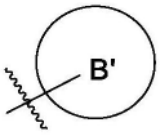
其中由波形线 示出为断裂的键将A’连接至式AA-1的S(O)(NHR^3)=N部分。

[0062] 如本文所用,术语“环A’”或“A’”可互换地用于指示式AA-2、式AA-3和式AA-4中的 

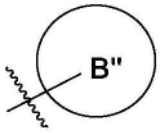
其中由波形线 示出为断裂的键将A”连接至式AA-2、式AA-3或式AA-4的S(O)(NHR^3)=N部分。

[0063] 如本文所用,术语“环B”或“B”可互换地用于指示式AA中的 

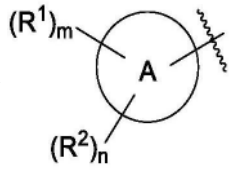
其中由波形线 示出为断裂的键将B连接至式AA的NHC(O)基团。

[0064] 如本文所用,术语“环B’”或“B’”可互换地用于指示式AA-4中的 

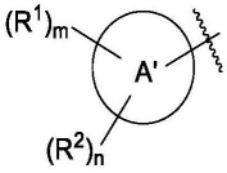
其中由波形线 示出为断裂的键将B’连接至式AA-4的NHC(O)基团。

[0065] 如本文所用,术语“环B””或“B””可互换地用于指示式AA-5中的 

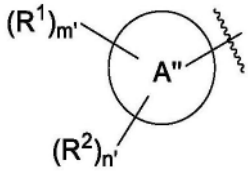
其中由波形线 示出为断裂的键将B”连接至式AA-5的NHC(O)基团。

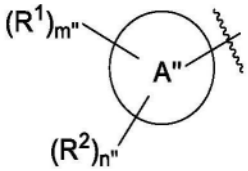
[0066] 如本文所用,术语“任选取代的环A”用于指示式AA中的 

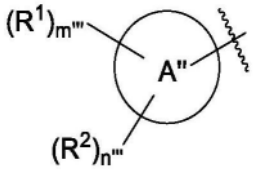
其中由波形线 示出为断裂的键将A连接至式AA的S(O)(NHR3)=N部分。

[0067] 如本文所用,术语“任选取代的环A’”用于指示式AA-1中的 

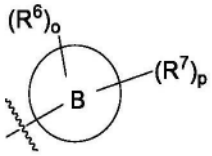
其中由波形线 示出为断裂的键将A’连接至式AA-1的S(O)(NHR3)=N部分。

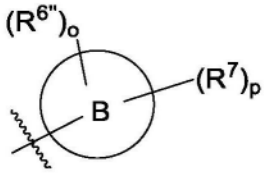
[0068] 如本文所用,术语“任选取代的环A””用于指示式AA-2中的 

式AA-3中的 

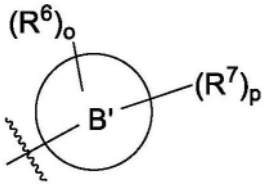
和式AA-4中的 

其中由波形线 示出为断裂的键将A”连接至式AA-2、式AA-3或式AA-4的S(O)(NHR3)=N部分。

[0069] 如本文所用,术语“取代的环B”用于指示式AA中的 

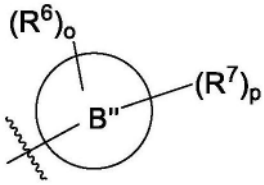
和式AA-1中的 

其中由波形线 示出为断裂的键将B连接至式AA和式AA-1的NHC(O)基团。

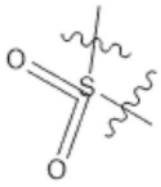
[0070] 如本文所用,术语“取代的环B’”用于指示式AA-4中的 

其中由

波形线 示出为断裂的键将B'连接至式AA-4的NHC(O)基团。

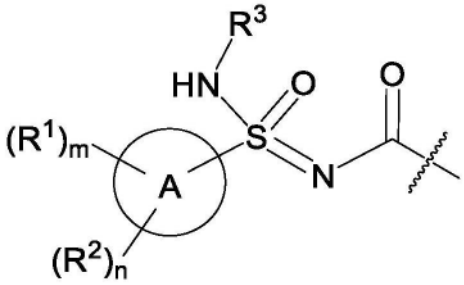
[0071] 如本文所用,术语"取代的环B""用于指示式AA-5中的  其中由

波形线 示出为断裂的键将B"连接至式AA-5的NHC(O)基团。

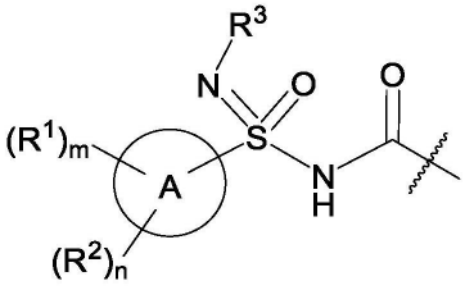
[0072] 如本文所用,表述"S(O_2)",单独地或作为更大表述的一部分,是指基团  。

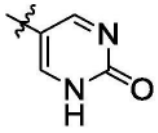
[0073] 此外,组成本发明实施例的化合物的原子旨在包括此类原子的所有同位素形式。如本文所用,同位素包括原子数相同但质量数不同的那些原子。作为实例而非限制,氢的同位素包括氚和氘,并且碳的同位素包括^{13}C和^{14}C。

[0074] 本文披露的化合物的范围包括化合物的互变异构形式。因此,作为实例,表示为含有以下部分的化合物

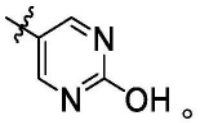
[0075] 

[0076] 也旨在包括含有以下部分的互变异构形式

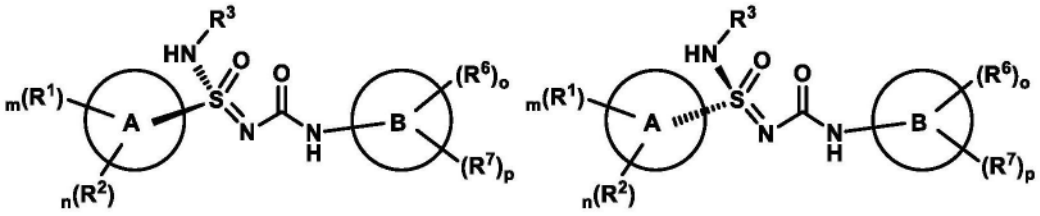
[0077]  此外,作为实例,表示为含有以下部分的化合物 。

[0078] 

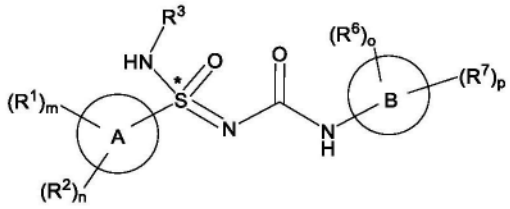
[0079] 也旨在包括含有以下部分的互变异构形式

[0080]  。

[0081] 具有本文所述的式的非限制性例示化合物包含立体硫原子和任选的一个或多个立体碳原子。本披露提供了立体异构体混合物(例如,对映异构体的外消旋或部分消旋(scalemic)混合物;非对映异构体的混合物)的实例。本披露还描述和例示了用于分离所述立体异构体混合物的单独组分(例如,拆分外消旋混合物的对映异构体)的方法。在仅包含立体硫原子的化合物的情况下,拆分的对映异构体使用以下两种形式之一来图形绘示:式A/B(散列和实心楔形三维表示);和式C(“具有*-标记的立体硫的平面结构)。

[0082] 

式A 式B



式C

[0083] 在示出外消旋混合物的拆分的反应方案中,式A/B和C仅旨在传达:构成对映异构体拆分为对映异构体纯的形式(约98%ee或更大)。使用式A/B形式显示拆分产物的方案并非旨在披露或暗示绝对构型与洗脱顺序之间的任何相关性。

[0084] 类似的式用于包含立体硫和碳原子两者的化合物。

[0085] 下表中示出的一些化合物使用式A/B形式图形表示。然而,除非另外指明(例如,当化合物由对映异构体富集的起始物质合成(参见,例如化合物964a,实例573)时,立体中心是基于起始物质指定的),否则在针对以式A/B形式绘制的每种列表化合物示出的硫处所绘示的立体化学是暂定性指定并且类比地基于对本文的化合物162bb指定的绝对立体化学(参见图5)。

[0086] 在一些实施例中,对于在S(O)NHR^3(=N)部分的硫原子处的立体化学构型不同的式AA化合物的两种对映异构体或两种差向异构体,两种对映异构体或差向异构体之一相比于另一种具有更大的NLRP3拮抗活性。

[0087] 在某些实施例中,当R^3=H时,对于在S(O)NHR^3(=N)部分的硫原子处的立体化学构型不同的式AA化合物的两种对映异构体或两种差向异构体,在硫原子处具有(R)-立体化学构型的对映异构体或差向异构体相比于在硫原子处具有(S)-立体化学构型的对映异构体或差向异构体具有更大的NLRP3拮抗活性。例如,在硫原子处具有(R)-立体化学构型的对映异构体或差向异构体在本文所述的hTHP-1测定中展现出较低的IC$_{50}$值。

[0088] 本发明的一个或多个实施例的细节陈述于附图和下文的描述中。根据说明书和附

图并且根据权利要求,本发明的其他特征和优点将是清楚的。

附图说明

[0089] 图1:对英夫利昔单抗(infliximab)有应答和无应答的克罗恩病患者中编码NLRP3的RNA的表达水平。

[0090] 图2:对英夫利昔单抗有应答和无应答的克罗恩病患者中编码IL-1β的RNA的表达水平。

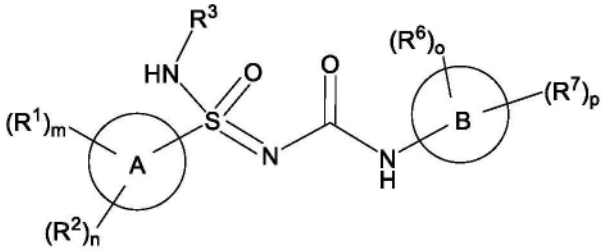
[0091] 图3:对英夫利昔单抗有应答和无应答的溃疡性结肠炎(UC)患者中编码NLRP3的RNA的表达水平。

[0092] 图4:对英夫利昔单抗有应答和无应答的溃疡性结肠炎(UC)患者中编码IL-1β的RNA的表达水平。

[0093] 图5绘示了非对称单元中化合物162bb的两个晶体学独立的分子的球棒表示。

具体实施方式

[0094] 在一个方面,本文提供了具有式AA的化合物

[0095] 

式 AA

[0096] 其中

[0097] m=0、1或2;

[0098] n=0、1或2;

[0099] o=1或2;

[0100] p=0、1、2或3;其中o和p的和为从1至4;

[0101] 其中

[0102] A是5至10元杂芳基或C_6-C_{10}芳基;

[0103] B是含有1-3个N原子的6元杂芳族环,或其N氧化物;

[0104] 其中至少一个R^6处于将所述B环连接至式AA的NHC(O)基团的键的邻位;

[0105] R^1和R^2各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、NO_2、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NR^8R^9、$C(O)R^{13}$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、$S(O_2)NR^{11}R^{12}$、$S(O)C_1$-C_6烷基、C_3-C_7环烷基和3至7元杂环烷基,

[0106] 其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_7环烷基、和3至7元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、R^{15}、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、

和OCO(3至7元杂环烷基)；

[0107] 其中所述R^1或R^2 C_3-C_7环烷基或所述R^1或R^2 3至7元杂环烷基的每个C_1-C_6烷基取代基和每个C_1-C_6烷氧基取代基进一步任选地独立地被一至三个羟基、-O(C_0-C_3亚烷基)C_6-C_{10}芳基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代；

[0108] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、和5至10元杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代；

[0109] 或者位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或至少一个单环或双环5至12元杂环，其中：

[0110] a)当所述相邻原子中的每一个是碳原子时，则所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团：O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$；并且

[0111] b)当所述相邻原子中的一个或两个是氮原子时，则所述杂环包含从0-2个独立地选自以下的杂原子和/杂原子基团：O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$(除了前述的连接至R^1和/或R^2的一个或多个氮原子之外)，并且

[0112] 其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$，

[0113] 其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$；

[0114] R^6和R^7各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、羟基、氧代、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基，

[0115] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳氧基、和$S(O_2)C_1$-C_6烷基；并且其中取代R^6或R^7的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代，或其中R^6或R^7任选地稠合成五至七元碳环或杂环，所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子；

[0116] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代；

[0117] 或者位于相邻原子上的至少一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环，所述杂环含有1或2个独立地选自O、NH、NR^{13}、和S的杂原子，其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=

NR^{10}、COOH、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$；

[0118] R^{10}是C_1-C_6烷基；

[0119] R^8和R^9中的每一个在每次出现时独立地选自氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6卤代烷基、$(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、$S(O_2)NR^{11}R^{12}$、COR^{13}、CO_2R^{13}和$CONR^{11}R^{12}$；其中所述C_1-C_6烷基任选地被以下取代：一个或多个羟基、卤代、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_7环烷基、3至7元杂环烷基、或$NR^{11}R^{12}$；

[0120] 或者R^8和R^9与它们所连接的氮合在一起形成任选地含有除它们所连接的氮之外的一个或多个杂原子的3至10元单环或双环，其中所述环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、NH_2、$NH(C_1$-C_6烷基)、和羟基；

[0121] R^{13}是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、或$-(Z^1$-$Z^2)_{a1}$-Z^3；

[0122] R^{11}和R^{12}中的每一个在每次出现时独立地选自氢、C_1-C_6烷基和$-(Z^1$-$Z^2)_{a1}$-Z^3；

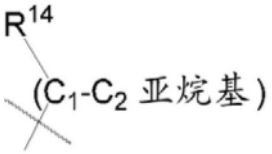
[0123] a1是选自0-10(例如,0-5)的整数；

[0124] 每个Z^1独立地是任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤代、和羟基的取代基取代的C_1-C_6亚烷基；

[0125] 每个Z^2独立地是键、NH、$N(C_1$-C_6烷基)、-O-、-S-、或5-10元杂亚芳基；

[0126] Z^3独立地是C_6-C_{10}芳基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、5至10元杂芳基、或3至10元杂环烷基，其中每一个任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤代、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、NH_2、$NH(C_1$-C_6烷基)、和羟基；

[0127] R^3选自氢、氰基、羟基、CO_2C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、和



其中所述C_1-C_2亚烷基基团任选地被氧代取代；

[0128] R^{14}是氢、C_1-C_6烷基、5至10元单环或双环杂芳基或C_6-C_{10}单环或双环芳基，其中每个C_1-C_6烷基、芳基或杂芳基任选地独立地被1或2个R^6取代；

[0129] R^{15}是$-(Z^4$-$Z^5)_{a2}$-Z^6；

[0130] a2是选自1-10(例如,1-5(例如,2-5))的整数；

[0131] 每个Z^4独立地选自-O-、-S-、-NH-、和$-N(C_1$-C_3烷基)-；

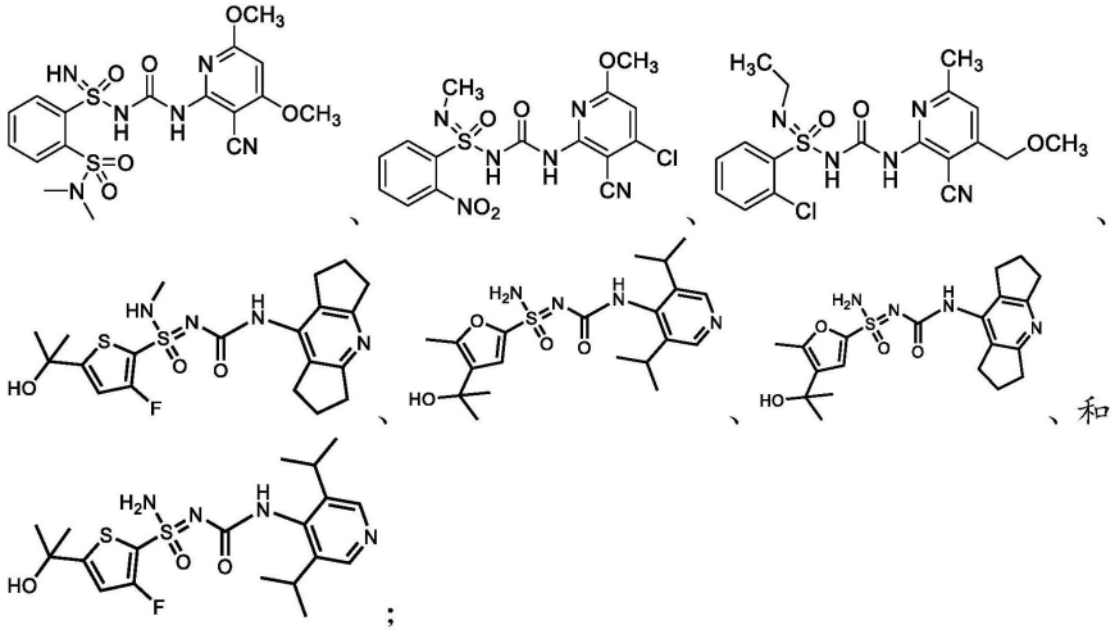
[0132] 前提条件是直接连接至R^1或R^2的Z^4基团是-O-或-S-；

[0133] 每个Z^5独立地是任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤代、和羟基的取代基取代的C_1-C_6亚烷基；并且

[0134] Z^6是OH、OC_1-C_6烷基、NH_2、$NH(C_1$-C_6烷基)、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$NHC(O)(C_1$-C_6烷基)、$NHC(O)(C_1$-C_6烷氧基)、或任选取代的选自由以下组成的组的基团：

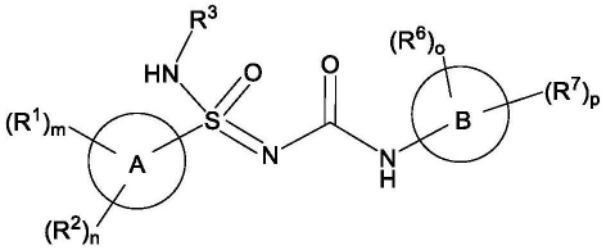
[0135] C_6-C_{10}芳基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、5至10元杂芳基、或3至10元杂环烷基，其中每一个任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤代、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、NH_2、$NH(C_1$-C_6烷基)、和羟基；

[0136] 条件是所述具有式AA的化合物不是选自由以下组成的组的化合物：

[0137] 

[0138] 或其药学上可接受的盐。

[0139] 在一个方面,本文提供了具有式AA的化合物:

[0140] 

[0141] 式AA

[0142] 其中

[0143] m=0、1或2;

[0144] n=0、1或2;

[0145] o=1或2;

[0146] p=0、1、2或3;其中o和p的和为从1至4;

[0147] 其中

[0148] A是5至10元杂芳基或C_6-C_{10}芳基;

[0149] B是含有1-3个N原子的6元杂芳族环,或其N氧化物;

[0150] 其中至少一个R^6处于将所述B环连接至式AA的NHC(O)基团的键的邻位;

[0151] R^1和R^2各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、NO_2、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NR^8R^9、$C(O)R^{13}$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、$S(O_2)NR^{11}R^{12}$、$S(O)C_1$-C_6烷基、C_3-C_7环烷基和3至7元杂环烷基,

[0152] 其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_7环烷基、和3至7元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、R^{15}、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元

杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、和OCO(3至7元杂环烷基)；

[0153] 其中所述R^1或R^2 C_3-C_7环烷基或所述R^1或R^2 3至7元杂环烷基的每个C_1-C_6烷基取代基和每个C_1-C_6烷氧基取代基进一步任选地独立地被一至三个羟基、-O(C_0-C_3亚烷基)C_6-C_{10}芳基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代；

[0154] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、和5至10元杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代；

[0155] 或者位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或至少一个单环或双环5至12元杂环,其中：

[0156] a)当所述相邻原子中的每一个是碳原子时,则所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$;并且

[0157] b)当所述相邻原子中的一个或两个是氮原子时,则所述杂环包含从0-2个独立地选自以下的杂原子和/杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$(除了前述的连接至R^1和/或R^2的一个或多个氮原子之外),并且

[0158] 其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,

[0159] 其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$;

[0160] R^6和R^7各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基,

[0161] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳氧基、和$S(O_2)C_1$-C_6烷基;并且其中取代R^6或R^7的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代,或其中R^6或R^7任选地稠合成五至七元碳环或杂环,所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子；

[0162] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代；

[0163] 或者位于相邻原子上的至少一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自O、NH、NR^{13}、和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取

代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、COOH、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$;

[0164] R^{10}是C_1-C_6烷基;

[0165] R^8和R^9中的每一个在每次出现时独立地选自氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6卤代烷基、$(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、$S(O_2)NR^{11}R^{12}$、COR^{13}、CO_2R^{13}和$CONR^{11}R^{12}$;其中所述C_1-C_6烷基任选地被以下取代:一个或多个羟基、卤代、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_7环烷基、3至7元杂环烷基、或$NR^{11}R^{12}$;

[0166] 或者R^8和R^9与它们所连接的氮合在一起形成任选地含有除它们所连接的氮之外的一个或多个杂原子的3至10元单环或双环,其中所述环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、和羟基;

[0167] R^{13}是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、或-$(Z^1$-$Z^2)_{a1}$-Z^3;

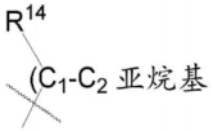
[0168] R^{11}和R^{12}中的每一个在每次出现时独立地选自氢、C_1-C_6烷基和-$(Z^1$-$Z^2)_{a1}$-Z^3;

[0169] a1是选自0-10(例如,0-5)的整数;

[0170] 每个Z^1独立地是任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤代、和羟基的取代基取代的C_1-C_6亚烷基;

[0171] 每个Z^2独立地是键、NH、$N(C_1$-C_6烷基)、-O-、-S-、或5-10元杂亚芳基;

[0172] Z^3独立地是C_6-C_{10}芳基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、5至10元杂芳基、或3至10元杂环烷基,其中每一个任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤代、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、和羟基;

[0173] R^3选自氢、氰基、羟基、CO_2C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、和 

,

其中所述C_1-C_2亚烷基基团任选地被氧代取代;

[0174] R^{14}是氢、C_1-C_6烷基、5至10元单环或双环杂芳基或C_6-C_{10}单环或双环芳基,其中每个C_1-C_6烷基、芳基或杂芳基任选地独立地被1或2个R^6取代;

[0175] R^{15}是-$(Z^4$-$Z^5)_{a2}$-Z^6;

[0176] a2是选自1-10(例如,1-5(例如,2-5))的整数;

[0177] 每个Z^4独立地选自-O-、-S-、-NH-、和-$N(C_1$-C_3烷基)-;

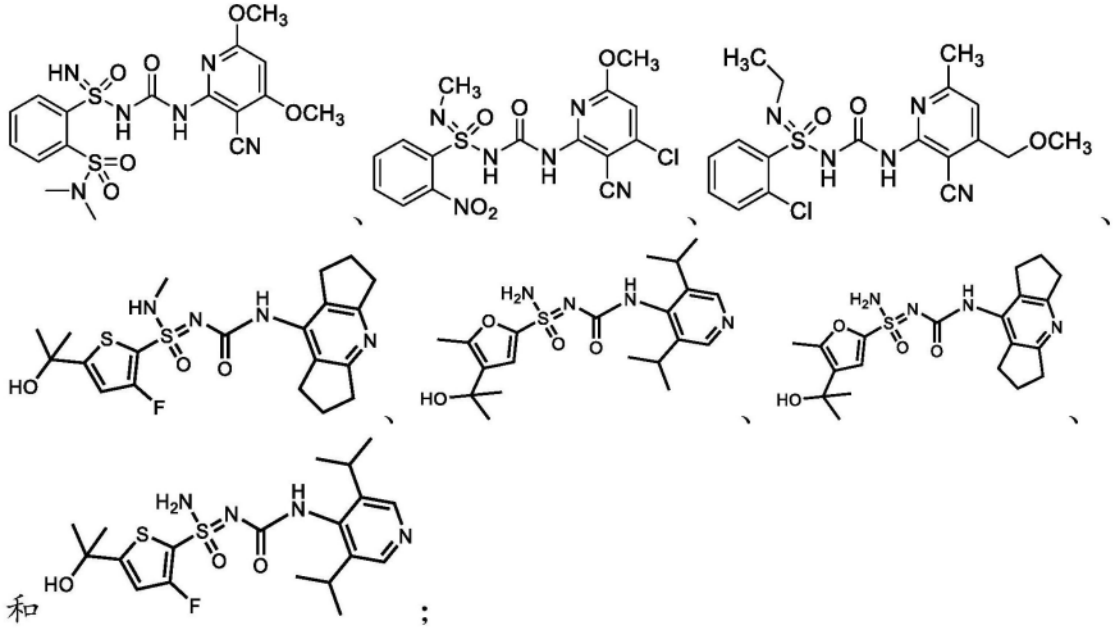
[0178] 前提条件是直接连接至R^1或R^2的Z^4基团是-O-或-S-;

[0179] 每个Z^5独立地是任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤代、和羟基的取代基取代的C_1-C_6亚烷基;并且

[0180] Z^6是OH、OC_1-C_6烷基、NH_2、$NH(C_1$-C_6烷基)、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、NHC(O)(C_1-C_6烷基)、NHC(O)(C_1-C_6烷氧基)、或任选取代的选自由以下组成的组的基团:

[0181] C_6-C_{10}芳基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、5至10元杂芳基、或3至10元杂环烷基,其中每一个任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤代、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、NH_2、$NH(C_1$-C_6烷基)、和羟基;

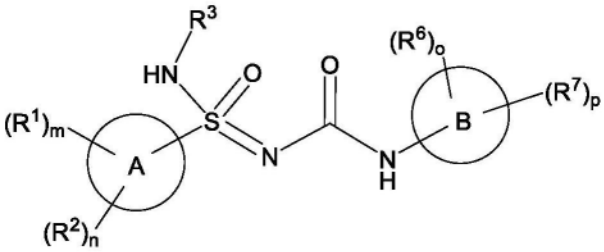
[0182] 条件是所述具有式AA的化合物不是选自由以下组成的组的化合物:

[0183] 

和 ;

[0184] 或其药学上可接受的盐。

[0185] 在一个方面,本文提供了具有式AA的化合物

[0186] 

式 AA

[0187] 其中

[0188] m＝0、1或2;

[0189] n＝0、1或2;

[0190] o＝1或2;

[0191] p＝0、1、2或3;

[0192] 其中o和p的和为从1至4;

[0193] 其中

[0194] A是5至10元杂芳基或C_6-C_{10}芳基;

[0195] B是含有1-3个N原子的6元杂芳族环,或其N氧化物;

[0196] 其中

[0197] 至少一个R^6处于将所述B环连接至式AA的NHC(O)基团的键的邻位;

[0198] R^1和R^2各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO-C_6-C_{10}芳基、CO(5至10元杂芳基)、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、N(C_1-C_6烷基)$_2$、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、$NHCOOC_1$-C_6烷基、NH-(C＝NR^{13})

$NR^{11}R^{12}$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、$S(O_2)NR^{11}R^{12}$、$S(O)C_1$-C_6烷基、C_3-C_7环烷基和3至7元杂环烷基，

[0199] 其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基和3至7元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基；

[0200] 其中所述R^1或R^2 C_3-C_7环烷基或所述R^1或R^2 3至7元杂环烷基的每个C_1-C_6烷基取代基和每个C_1-C_6烷氧基取代基进一步任选地独立地被一至三个羟基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代；

[0201] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代；

[0202] 或者位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环，其中a)当所述相邻原子中的每一个是碳原子时，则所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团：O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$；并且b)当所述相邻原子中的一个或两个是氮原子时，则所述杂环包含从0-2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团：O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$(除了前述的连接至R^1和/或R^2的一个或多个氮原子之外)，并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$，其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$；

[0203] R^6和R^7各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基，

[0204] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、C_6-C_{10}芳氧基、和$S(O_2)C_1$-C_6烷基；并且其中取代R^6或R^7的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代，或其中R^6或R^7任选地稠合成五至七元碳环或杂环，所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子；

[0205] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至

10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[0206] 或者位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$;

[0207] R^{10}是C_1-C_6烷基;

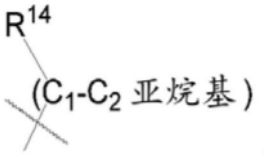
[0208] R^8和R^9中的每一个在每次出现时独立地选自氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、$(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、$S(O_2)NR^{11}R^{12}$、COR^{13}、CO_2R^{13}和$CONR^{11}R^{12}$;其中所述C_1-C_6烷基任选地被以下取代:一个或多个羟基、卤代、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_7环烷基、或3至7元杂环烷基;或者R^8和R^9与它们所连接的氮合在一起形成任选地除它们所连接的氮之外还含有一个或多个杂原子的3至7元环;

[0209] R^{13}是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_6-C_{10}芳基、或5至10元杂芳基;

[0210] R^{11}和R^{12}中的每一个在每次出现时独立地选自氢和C_1-C_6烷基;

[0211] 并且

[0212] R^3选自氢、氰基、羟基、CO_2C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、和

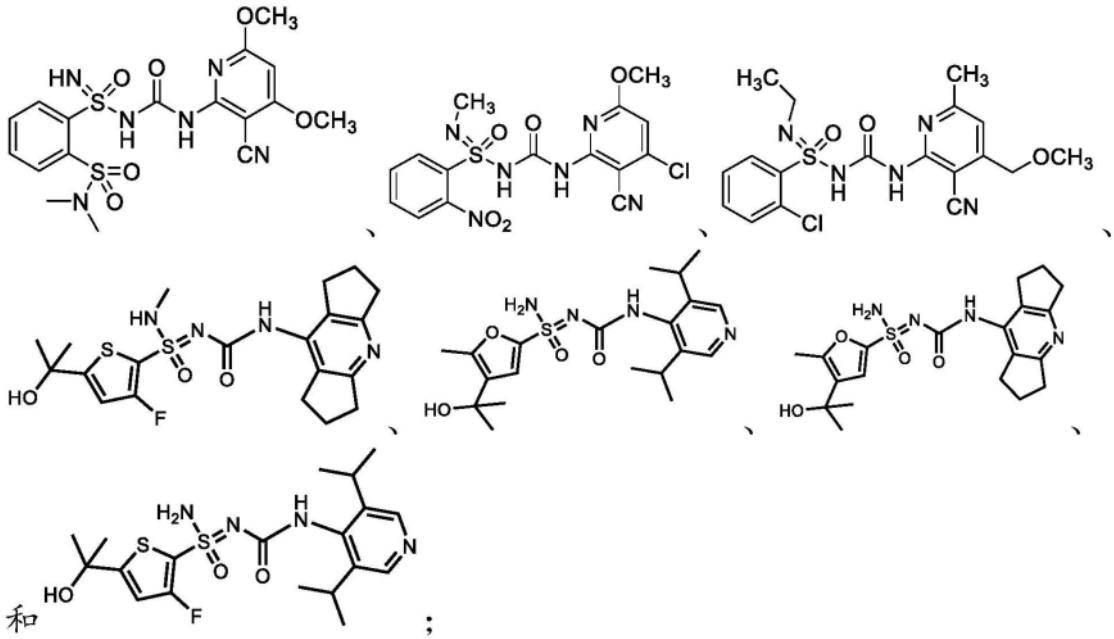


其中所述C_1-C_2亚烷基基团任选地被氧代取代;

,

[0213] R^{14}是氢、C_1-C_6烷基、5至10元单环或双环杂芳基或C_6-C_{10}单环或双环芳基,其中每个C_1-C_6烷基、芳基或杂芳基任选地独立地被1或2个R^6取代;

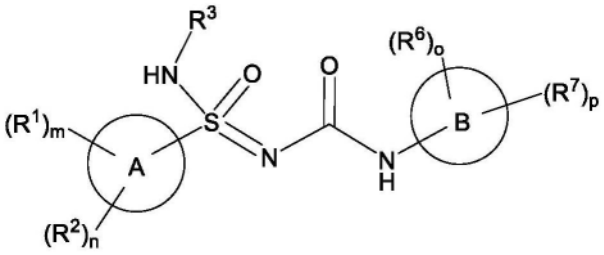
[0214] 条件是所述具有式AA的化合物不是选自由以下组成的组的化合物:

[0215] 

;

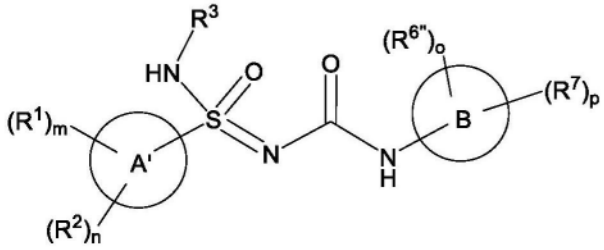
[0216] 或其药学上可接受的盐。

[0217] 在另一个方面,本文提供了具有式AA的化合物

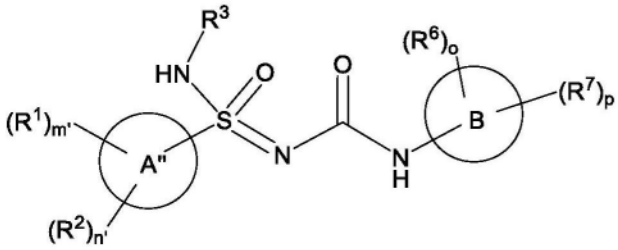
[0218] 

[0219] 式 AA

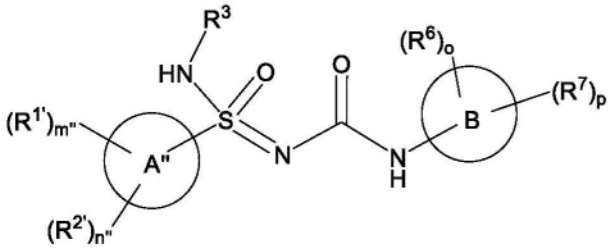
[0220] 其中所述具有式AA的化合物选自



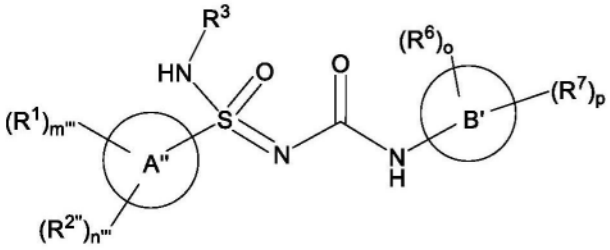
（式 AA-1）、



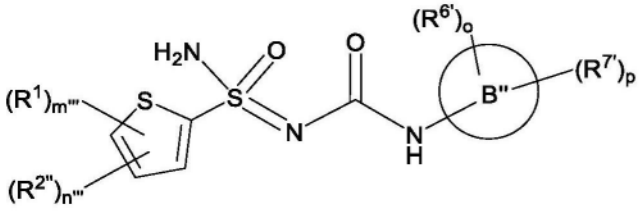
（式 AA-2）、

[0221] 

（式 AA-3）、



（式 AA-4）、和



（式 AA-5）、

[0222] 其中

[0223] m＝0、1或2;

[0224] n＝0、1或2;

[0225] m'＝0、1或2;

[0226] n'＝0、1或2;其中m'和n'的和为0、1或3;m"＝0、1或2;

[0227] n"＝0、1或2;其中m"和n"的和为2;

[0228] m"'＝1;

[0229] n"'＝1;

[0230] o＝1或2;

[0231] p＝0、1、2或3;其中o和p的和为从1至4;

[0232] 其中

[0233] A'选自:

[0234] 6至10元杂芳基、

[0235] C_6-C_{10}芳基、

[0236] 包含2个或更多个杂原子的5元杂芳基、

[0237] 包含1个选自N、NH、和NR^1的杂原子或杂原子基团的5元杂芳基、以及

[0238] 包含1个选自O和S的杂原子的5元杂芳基,其中所述杂原子不与所述杂芳基的键合至S(O)(NHR^3)＝N部分的位置键合;

[0239] A"是包含1个选自O和S的杂原子的5元杂芳基,其中所述杂原子与所述杂芳基的键合至S(O)(NHR^3)＝N部分的位置键合;

[0240] B是含有1-3个N原子的6元杂芳族环,或其N氧化物;

[0241] B'是2-吡啶基、3-吡啶基,或其N-氧化物;

[0242] B"是4-吡啶基或其N-氧化物;

[0243] 其中

[0244] 至少一个R^6处于将所述B环连接至式AA-2、式AA-3、和式AA-4的NHC(O)基团的键的邻位;

[0245] 至少一个$R^{6'}$处于将所述B环连接至式AA-5的NHC(O)基团的键的邻位;

[0246] 至少一个$R^{6"}$处于将所述B环连接至式AA-1的NHC(O)基团的键的邻位;

[0247] R^1和R^2各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、NO_2、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NR^8R^9、C(O)R^{13}、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、S(O_2)C_1-C_6烷基、S(O_2)$NR^{11}R^{12}$、S(O)C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基和3至7元杂环烷基,

[0248] 其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_7环烷基、和3至7元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、R^{15}、NR^8R^9、＝NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、和OCO(3至7元杂环烷基);

[0249] 其中所述R^1或R^2 C_3-C_7环烷基或所述R^1或R^2 3至7元杂环烷基的每个C_1-C_6烷基取代基和每个C_1-C_6烷氧基取代基进一步任选地独立地被一至三个羟基、-O(C_0-C_3亚烷基)C_6-C_{10}芳基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代;

[0250] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、和5至10元杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[0251] 或者位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,其中:

[0252] a)当所述相邻原子中的每一个是碳原子时,则所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$;并且

[0253] b)当所述相邻原子中的一个或两个是氮原子时,则所述杂环包含从0-2个独立地选自以下的杂原子和/杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$(除了前述的连接至R^1和/或R^2的一个或多个氮原子之外),并且

[0254] 其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,

[0255] 其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$;

[0256] $R^{1'}$和$R^{2'}$各自独立地选自C_2-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、Cl、Br、I、CN、NO_2、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NR^8R^9、$C(O)R^{13}$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、$S(O_2)NR^{11}R^{12}$、$S(O)C_1$-C_6烷基、C_3-C_7环烷基和3至7元杂环烷基,

[0257] 其中所述C_2-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_7环烷基、和3至7元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、R^{15}、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、和OCO(3至7元杂环烷基);

[0258] 其中所述$R^{1'}$或$R^{2'}$$C_3$-$C_7$环烷基或所述$R^{1'}$或$R^{2'}$3至7元杂环烷基的每个$C_1$-$C_6$烷基取代基和每个$C_1$-$C_6$烷氧基取代基进一步任选地独立地被一至三个羟基、-O(C_0-C_3亚烷基)C_6-C_{10}芳基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代;

[0259] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、和5至10元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[0260] 或者位于相邻原子上的一对$R^{1'}$和$R^{2'}$与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且

[0261] 其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,

[0262] 其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取

代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$;

[0263] $R^{2"}$是F或CH_3;或者

[0264] 当所述具有式AA的化合物是具有式AA-4的化合物时,位于相邻原子上的一对R^1和$R^{2"}$与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且

[0265] 其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,

[0266] 其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$;

[0267] R^6和R^7各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、羟基、氧代、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基,

[0268] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳氧基、和$S(O_2)C_1$-C_6烷基;并且其中取代R^6或R^7的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代,或其中R^6或R^7任选地稠合成五至七元碳环或杂环,所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

[0269] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、和5至10元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[0270] 或者位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、COOH、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$;

[0271] $R^{6'}$和$R^{7'}$各自独立地选自非支链C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、羟基、氧代、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基,

[0272] 其中$R^{6'}$和$R^{7'}$各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤

代、CN、氧代、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳氧基、和S(O_2)C_1-C_6烷基;并且其中取代$R^{6'}$或$R^{7'}$的所述C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代,或其中$R^{6'}$或$R^{7'}$任选地稠合成五至七元碳环或杂环,所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

[0273] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、和5至10元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[0274] 或者位于相邻原子上的一对$R^{6'}$和$R^{7'}$与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和S($O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、COOH、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$;

[0275] $R^{6''}$选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、羟基、氧代、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、N(C_1-C_6烷基)$_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、S(O_2)C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基,

[0276] 其中$R^{6''}$任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳氧基、和S(O_2)C_1-C_6烷基;并且

[0277] 其中取代$R^{6''}$的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代,或其中$R^{6''}$任选地稠合成五至七元碳环或杂环,所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

[0278] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、和5至10元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[0279] 或者位于相邻原子上的一对$R^{6''}$和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和S($O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、COOH、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$;

[0280] R^{10}是C_1-C_6烷基;

[0281] R^8和R^9中的每一个在每次出现时独立地选自氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6卤代烷基、(C=NR^{13})$NR^{11}R^{12}$、S(O_2)C_1-C_6烷基、S(O_2)$NR^{11}R^{12}$、COR^{13}、CO_2R^{13}和$CONR^{11}R^{12}$;其中所述C_1-C_6烷基任选地被以下取代:一个或多个羟基、卤代、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_7环烷基、3至7元杂环烷基、或$NR^{11}R^{12}$;

[0282] 或者R^8和R^9与它们所连接的氮合在一起形成任选地含有除它们所连接的氮之外的一个或多个杂原子的3至10元单环或双环,其中所述环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、N(C_1-C_6烷基)$_2$、NH_2、NH

(C_1-C_6烷基)、和羟基;

[0283] R^{13}是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、或-$(Z^1$-$Z^2)_{a1}$-Z^3;

[0284] R^{11}和R^{12}中的每一个在每次出现时独立地选自氢、C_1-C_6烷基和-$(Z^1$-$Z^2)_{a1}$-Z^3;

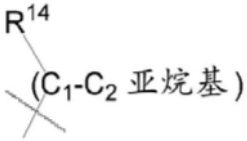
[0285] a1是选自0-10(例如,0-5)的整数;

[0286] 每个Z^1独立地是任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤代、和羟基的取代基取代的C_1-C_6亚烷基;

[0287] 每个Z^2独立地是键、NH、N(C_1-C_6烷基)、-O-、-S-、或5-10元杂亚芳基;

[0288] Z^3独立地是C_6-C_{10}芳基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、5至10元杂芳基、或3至10元杂环烷基,其中每一个任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤代、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、N(C_1-C_6烷基)$_2$、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、和羟基;

[0289] R^3选自氢、氰基、羟基、CO_2C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、和



其中所述C_1-C_2亚烷基基团任选地被氧代取代;

,

[0290] R^{14}是氢、C_1-C_6烷基、5至10元单环或双环杂芳基或C_6-C_{10}单环或双环芳基,其中每个C_1-C_6烷基、芳基或杂芳基任选地独立地被1或2个R^6取代;

[0291] R^{15}是-$(Z^4$-$Z^5)_{a2}$-Z^6;

[0292] a2是选自1-10(例如,1-5(例如,2-5))的整数;

[0293] 每个Z^4独立地选自-O-、-S-、-NH-、和-N(C_1-C_3烷基)-;

[0294] 前提条件是直接连接至R^1或R^2的Z^4基团是-O-或-S-;

[0295] 每个Z^5独立地是任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤代、和羟基的取代基取代的C_1-C_6亚烷基;并且

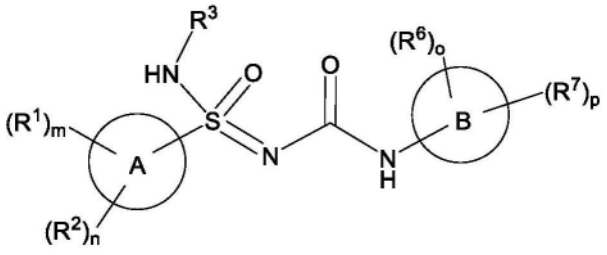
[0296] Z^6是OH、OC_1-C_6烷基、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、NHC(O)(C_1-C_6烷基)、NHC(O)(C_1-C_6烷氧基)、或任选取代的选自由以下组成的组的基团:

[0297] C_6-C_{10}芳基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、5至10元杂芳基、或3至10元杂环烷基,其中每一个任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤代、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、N(C_1-C_6烷基)$_2$、NH_2、NH(C_1-C_6烷基)、和羟基;

[0298] 或其药学上可接受的盐。

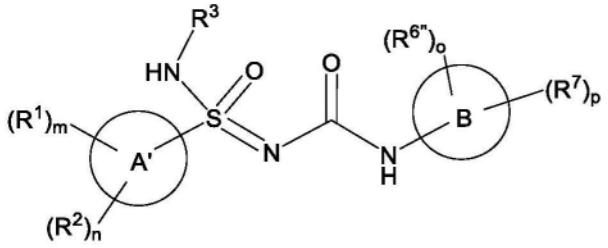
[0299] 在另一个方面,本文提供了具有式AA的化合物:

[0300]

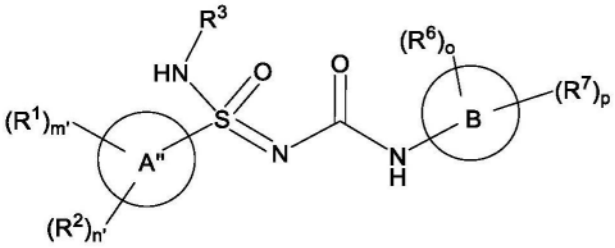


式 AA

[0301] 其中所述具有式AA的化合物选自

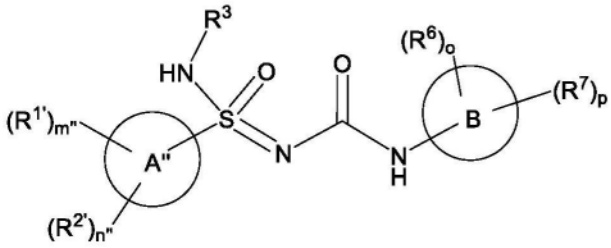


（式 AA-1）、

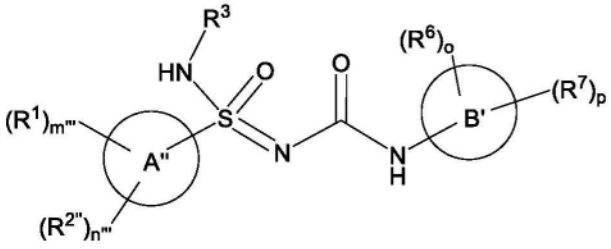


（式 AA-2）、

[0302]

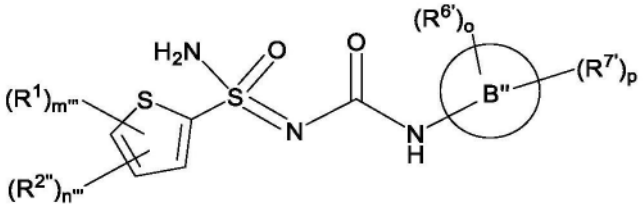


（式 AA-3）、



（式 AA-4）、和

[0303]



（式 AA-5）、

[0304] 其中

[0305] m＝0、1或2；

[0306] n＝0、1或2；

[0307] m’＝0、1或2；

[0308] n’＝0、1或2；其中m’和n’的和为0、1或3；

[0309] m”＝0、1或2；

[0310] n”＝0、1或2；其中m”和n”的和为2；

[0311] m”’＝1；

[0312] n”’＝1；

[0313] o＝1或2；

[0314] p＝0、1、2或3；其中o和p的和为从1至4；

[0315] 其中

[0316] A'选自:

[0317] 6至10元杂芳基、

[0318] C_6-C_{10}芳基、

[0319] 包含2个或更多个杂原子的5元杂芳基、

[0320] 包含1个选自N、NH、和NR^1的杂原子或杂原子基团的5元杂芳基、以及

[0321] 包含1个选自O和S的杂原子的5元杂芳基,其中所述杂原子不与所述杂芳基的键合至S(O)(NHR^3)=N部分的位置键合;

[0322] A"是包含1个选自O和S的杂原子的5元杂芳基,其中所述杂原子与所述杂芳基的键合至S(O)(NHR^3)=N部分的位置键合;

[0323] B是含有1-3个N原子的6元杂芳族环,或其N氧化物;

[0324] B'是2-吡啶基、3-吡啶基,或其N-氧化物;

[0325] B"是4-吡啶基或其N-氧化物;

[0326] 其中

[0327] 至少一个R^6处于将所述B环连接至式AA-2、式AA-3、和式AA-4的NHC(O)基团的键的邻位;

[0328] 至少一个$R^{6'}$处于将所述B环连接至式AA-5的NHC(O)基团的键的邻位;

[0329] 至少一个$R^{6''}$处于将所述B环连接至式AA-1的NHC(O)基团的键的邻位;

[0330] R^1和R^2各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、NO_2、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NR^8R^9、$C(O)R^{13}$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、$S(O_2)NR^{11}R^{12}$、$S(O)C_1$-C_6烷基、C_3-C_7环烷基和3至7元杂环烷基,

[0331] 其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_7环烷基、和3至7元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、R^{15}、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、和OCO(3至7元杂环烷基);

[0332] 其中所述R^1或R^2 C_3-C_7环烷基或所述R^1或R^2 3至7元杂环烷基的每个C_1-C_6烷基取代基和每个C_1-C_6烷氧基取代基进一步任选地独立地被一至三个羟基、-O(C_0-C_3亚烷基)C_6-C_{10}芳基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代;

[0333] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、和5至10元杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[0334] 或者位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,其中:

[0335] a)当所述相邻原子中的每一个是碳原子时,则所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$;并且

[0336] b)当所述相邻原子中的一个或两个是氮原子时,则所述杂环包含从0-2个独立地选自以下的杂原子和/杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$(除了前述的连接至R^1和/或R^2的一个或多个氮原子之外),并且

[0337] 其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基

取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,

[0338] 其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$;

[0339] $R^{1'}$和$R^{2'}$各自独立地选自C_2-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、Cl、Br、I、CN、NO_2、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NR^8R^9、$C(O)R^{13}$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、$S(O_2)NR^{11}R^{12}$、$S(O)C_1$-C_6烷基、C_3-C_7环烷基和3至7元杂环烷基,

[0340] 其中所述C_2-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_7环烷基、和3至7元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、R^{15}、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、和OCO(3至7元杂环烷基);

[0341] 其中所述$R^{1'}$或$R^{2'}$$C_3$-$C_7$环烷基或所述$R^{1'}$或$R^{2'}$3至7元杂环烷基的每个$C_1$-$C_6$烷基取代基和每个$C_1$-$C_6$烷氧基取代基进一步任选地独立地被一至三个羟基、-O(C_0-C_3亚烷基)C_6-C_{10}芳基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代;

[0342] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、和5至10元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[0343] 或者位于相邻原子上的一对$R^{1'}$和$R^{2'}$与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且

[0344] 其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,

[0345] 其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$;

[0346] $R^{2''}$是F或CH_3;或者

[0347] 当所述具有式AA的化合物是具有式AA-4的化合物时,位于相邻原子上的一对R^1和$R^{2''}$与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且

[0348] 其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:

羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,

[0349] 其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$;

[0350] R^6和R^7各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基,

[0351] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳氧基、和$S(O_2)C_1$-C_6烷基;并且其中取代R^6或R^7的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代,或其中R^6或R^7任选地稠合成五至七元碳环或杂环,所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

[0352] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、和5至10元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[0353] 或者位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、COOH、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$;

[0354] $R^{6'}$和$R^{7'}$各自独立地选自非支链C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基,

[0355] 其中$R^{6'}$和$R^{7'}$各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳氧基、和$S(O_2)C_1$-C_6烷基;并且其中取代$R^{6'}$或$R^{7'}$的所述C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代,或其中$R^{6'}$或$R^{7'}$任选地稠合成五至七元碳环或杂环,所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

[0356] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、和5至10元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[0357] 或者位于相邻原子上的一对$R^{6'}$和$R^{7'}$与连接它们的原子合在一起、独立地形成至

少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、COOH、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$;

[0358] $R^{6"}$选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基,

[0359] 其中$R^{6"}$任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳氧基、和$S(O_2)C_1$-C_6烷基;并且

[0360] 其中取代$R^{6"}$的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代,或其中$R^{6"}$任选地稠合成五至七元碳环或杂环,所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

[0361] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、和5至10元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[0362] 或者位于相邻原子上的一对$R^{6"}$和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、COOH、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$;

[0363] R^{10}是C_1-C_6烷基;

[0364] R^8和R^9中的每一个在每次出现时独立地选自氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6卤代烷基、$(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、$S(O_2)NR^{11}R^{12}$、COR^{13}、CO_2R^{13}和$CONR^{11}R^{12}$;其中所述C_1-C_6烷基任选地被以下取代:一个或多个羟基、卤代、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_7环烷基、3至7元杂环烷基、或$NR^{11}R^{12}$;

[0365] 或者R^8和R^9与它们所连接的氮合在一起形成任选地含有除它们所连接的氮之外的一个或多个杂原子的3至10元单环或双环,其中所述环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、NH_2、$NH(C_1$-C_6烷基)、和羟基;

[0366] R^{13}是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、或-$(Z^1$-$Z^2)_{a1}$-Z^3;

[0367] R^{11}和R^{12}中的每一个在每次出现时独立地选自氢、C_1-C_6烷基和-$(Z^1$-$Z^2)_{a1}$-Z^3;

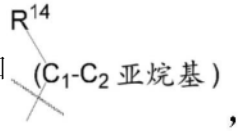
[0368] a1是选自0-10(例如,0-5)的整数;

[0369] 每个Z^1独立地是任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤代、和羟基的取代基取代的C_1-C_6亚烷基;

[0370] 每个Z^2独立地是键、NH、$N(C_1$-C_6烷基)、-O-、-S-、或5-10元杂亚芳基;

[0371] Z^3独立地是C_6-C_{10}芳基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、5至10元杂芳基、或3至10元杂环烷基,其中每一个任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤代、C_1-C_6

烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、NH_2、$NH(C_1$-C_6烷基)、和羟基；

[0372] R^3选自氢、氰基、羟基、CO_2C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、和 

，

其中所述C_1-C_2亚烷基基团任选地被氧代取代；

[0373] R^{14}是氢、C_1-C_6烷基、5至10元单环或双环杂芳基或C_6-C_{10}单环或双环芳基，其中每个C_1-C_6烷基、芳基或杂芳基任选地独立地被1或2个R^6取代；

[0374] R^{15}是-$(Z^4$-$Z^5)_{a2}$-Z^6；

[0375] a2是选自1-10(例如,1-5(例如,2-5))的整数；

[0376] 每个Z^4独立地选自-O-、-S-、-NH-、和-N(C_1-C_3烷基)-；

[0377] 前提条件是直接连接至R^1或R^2的Z^4基团是-O-或-S-；

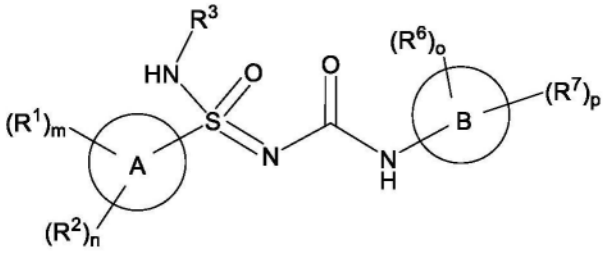
[0378] 每个Z^5独立地是任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤代、和羟基的取代基取代的C_1-C_6亚烷基；并且

[0379] Z^6是OH、OC_1-C_6烷基、NH_2、$NH(C_1$-C_6烷基)、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、NHC(O)(C_1-C_6烷基)、NHC(O)(C_1-C_6烷氧基)、或任选取代的选自由以下组成的组的基团：

[0380] C_6-C_{10}芳基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、5至10元杂芳基、或3至10元杂环烷基，其中每一个任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤代、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、NH_2、$NH(C_1$-C_6烷基)、和羟基；

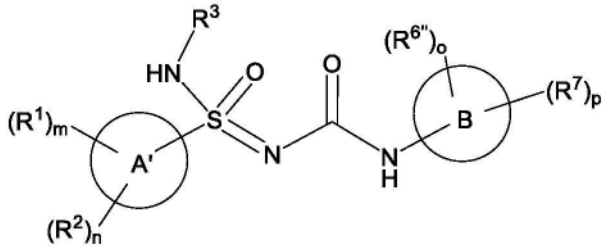
[0381] 或其药学上可接受的盐。

[0382] 在另一个方面，本文描述了具有式AA的化合物

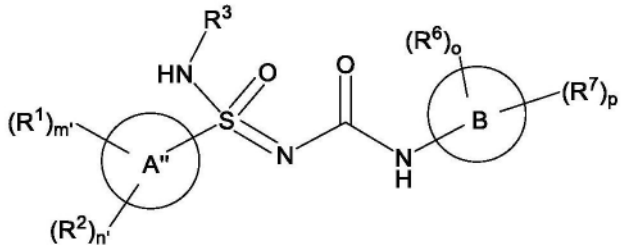
[0383] 

式 AA

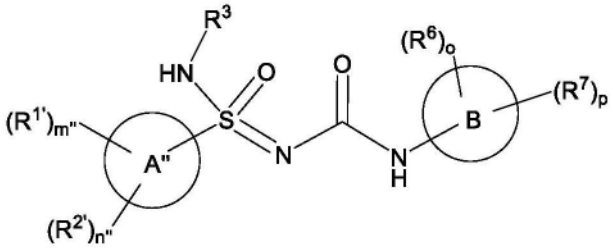
[0384] 其中所述具有式AA的化合物选自

[0385] 

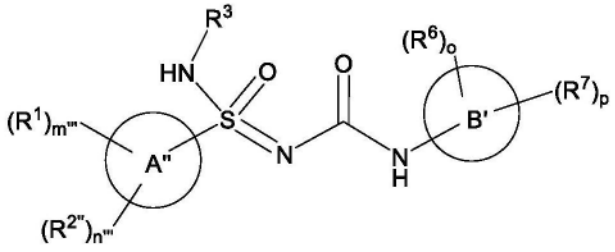
（式 AA-1）、



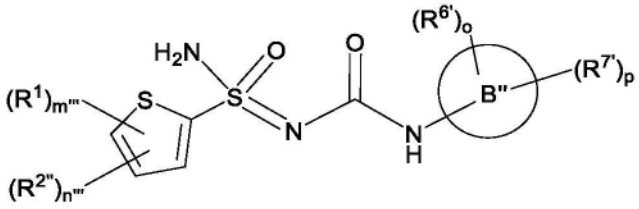
（式 AA-2）、



[0386] （式 AA-3）、



（式 AA-4）、和



（式 AA-5）、

[0387] 其中

[0388] m＝0、1或2；

[0389] n＝0、1或2；

[0390] m’＝0、1或2；

[0391] n’＝0、1或2；

[0392] 其中m’和n’的和为0、1或3；

[0393] m”＝0、1或2；

[0394] n”＝0、1或2；

[0395] 其中m”和n”的和为2；

[0396] m”’＝1；

[0397] n”’＝1；

[0398] o＝1或2；

[0399] p＝0、1、2或3；

[0400] 其中o和p的和为从1至4；

[0401] 其中

[0402] A’选自：

[0403] 6至10元杂芳基、

[0404] C_6-C_{10}芳基、

[0405] 包含2个或更多个杂原子的5元杂芳基、

[0406] 包含1个选自N、NH、和NR^1的杂原子或杂原子基团的5元杂芳基、以及

[0407] 包含1个选自O和S的杂原子的5元杂芳基，其中所述杂原子不与所述杂芳基的键合至S(O)(NHR^3)＝N部分的位置键合；

[0408] A”是包含1个选自O和S的杂原子的5元杂芳基，其中所述杂原子与所述杂芳基的键合至S(O)(NHR^3)＝N部分的位置键合；

[0409] B是含有1-3个N原子的6元杂芳族环，或其N氧化物；

[0410] B’是2-吡啶基、3-吡啶基，或其N-氧化物；

[0411] B”是4-吡啶基或其N-氧化物；

[0412] 其中

[0413] 至少一个R^6处于将所述B环连接至式AA-2、式AA-3、和式AA-4的NHC(O)基团的键的邻位；

[0414] 至少一个$R^{6'}$处于将所述B环连接至式AA-5的NHC(O)基团的键的邻位；

[0415] 至少一个$R^{6''}$处于将所述B环连接至式AA-1的NHC(O)基团的键的邻位；

[0416] R^1和R^2各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO-C_6-C_{10}芳基、CO(5至10元杂芳基)、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、N(C_1-C_6烷基)$_2$、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、$NHCOOC_1$-C_6烷基、NH-(C＝NR^{13})$NR^{11}R^{12}$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、S(O_2)C_1-C_6烷基、S(O_2)$NR^{11}R^{12}$、S(O)C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基和3至7元杂环烷基，

[0417] 其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基、和3至7元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、＝NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基；

[0418] 其中所述R^1或R^2 C_3-C_7环烷基或所述R^1或R^2 3至7元杂环烷基的每个C_1-C_6烷基取代基和每个C_1-C_6烷氧基取代基进一步任选地独立地被一至三个羟基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代；

[0419] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代；

[0420] 或者位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环，其中a)当所述相邻原子中的每一个是碳原子时，则所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团：O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和S(O)$_2$；并且b)当所述相邻原子中的一个或两个是氮原子时，则所述杂环包含从0-2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团：O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和S(O)$_2$(除了前述的连接至R^1和/或R^2的一个或多个氮原子之外)，并且其中所述碳环或杂环任选地独立地

被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$;

[0421] $R^{1'}$和$R^{2'}$各自独立地选自C_2-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、Cl、Br、I、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO-C_6-C_{10}芳基、CO(5至10元杂芳基)、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、$NHCOOC_1$-C_6烷基、NH-(C=NR^{13})$NR^{11}R^{12}$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、$S(O_2)NR^{11}R^{12}$、$S(O)C_1$-C_6烷基、C_3-C_7环烷基和3至7元杂环烷基,

[0422] 其中所述C_2-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基和3至7元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基;

[0423] 其中所述$R^{1'}$或$R^{2'}$$C_3$-$C_7$环烷基或所述$R^{1'}$或$R^{2'}$3至7元杂环烷基的每个$C_1$-$C_6$烷基取代基和每个$C_1$-$C_6$烷氧基取代基进一步任选地独立地被一至三个羟基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代;

[0424] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[0425] 或者位于相邻原子上的一对$R^{1'}$和$R^{2'}$与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$;

[0426] $R^{2''}$是F或CH_3;

[0427] 或者,当所述具有式AA的化合物是具有式AA-4的化合物时,位于相邻原子上的一对R^1和$R^{2''}$与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、

NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$，并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$，其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$；

[0428] R^6和R^7各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基，

[0429] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、C_6-C_{10}芳氧基、和$S(O_2)C_1$-C_6烷基；并且其中取代R^6或R^7的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代，或其中R^6或R^7任选地稠合成五至七元碳环或杂环，所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子；

[0430] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代；

[0431] 或者位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环，所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团：O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$，其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$；

[0432] $R^{6'}$和$R^{7'}$各自独立地选自非支链C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基，

[0433] 其中$R^{6'}$和$R^{7'}$各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、C_6-C_{10}芳氧基、和$S(O_2)C_1$-C_6烷基；并且其中取代$R^{6'}$或$R^{7'}$的所述C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代，或其中$R^{6'}$或$R^{7'}$任选地稠合成五至七元碳环或杂环，所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子；

[0434] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[0435] 或者位于相邻原子上的一对$R^{6'}$和$R^{7'}$与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$;

[0436] $R^{6''}$选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基,

[0437] 其中$R^{6''}$任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、C_6-C_{10}芳氧基、和$S(O_2)C_1$-C_6烷基;并且其中取代$R^{6''}$的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代,或其中$R^{6''}$任选地稠合成五至七元碳环或杂环,所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

[0438] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[0439] 或者位于相邻原子上的一对$R^{6''}$和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$;

[0440] R^{10}是C_1-C_6烷基;

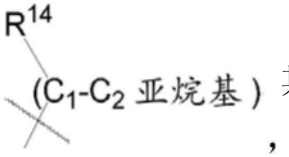
[0441] R^8和R^9中的每一个在每次出现时独立地选自氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、$(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、$S(O_2)NR^{11}R^{12}$、COR^{13}、CO_2R^{13}和$CONR^{11}R^{12}$;其中所述C_1-C_6烷基任选地被以下取代:一个或多个羟基、卤代、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_7环烷基、或3至7元杂环烷基;或者R^8和R^9与它们所连接的氮合在一起形成任选地除它们所连接的氮之外还含有一个或多个杂原子的3至7元环;

[0442] R^{13}是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_6-C_{10}芳基、或5至10元杂芳基;

[0443] R^{11}和R^{12}中的每一个在每次出现时独立地选自氢和C_1-C_6烷基;

[0444] 并且

[0445] R^3选自氢、氰基、羟基、CO_2C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、和



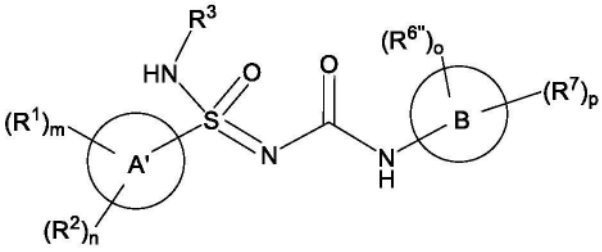
，其中所述C_1-C_2亚烷基基团任选地被氧代取代；

[0446] R^{14}是氢、C_1-C_6烷基、5至10元单环或双环杂芳基或C_6-C_{10}单环或双环芳基，其中每个C_1-C_6烷基、芳基或杂芳基任选地独立地被1或2个R^6取代；

[0447] 或其药学上可接受的盐。

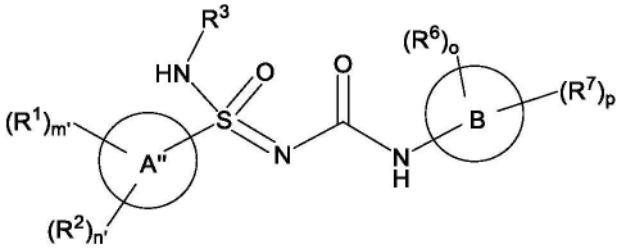
[0448] 式AA

[0449] 在一些实施例中，式AA是式AA-1

[0450] 

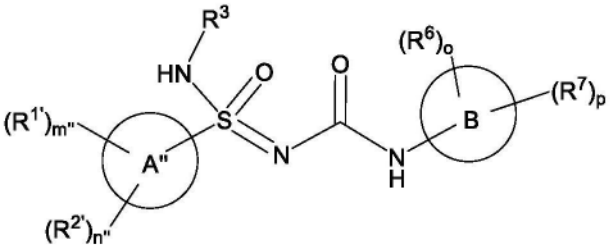
（式 AA-1）。

[0451] 在一些实施例中，式AA是式AA-2

[0452] 

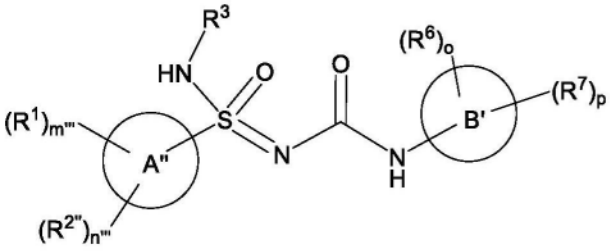
（式 AA-2）。

[0453] 在一些实施例中，式AA是式AA-3

[0454] 

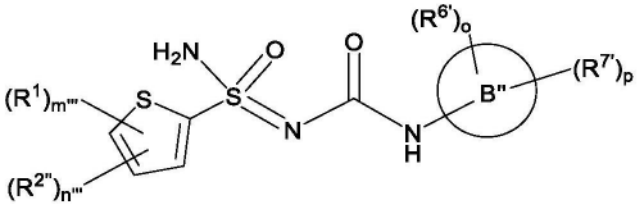
（式 AA-3）。

[0455] 在一些实施例中，式AA是式AA-4

[0456] 

（式 AA-4）。

[0457] 在一些实施例中，式AA是式AA-5

[0458] 

（式 AA-5）。

[0459] 在一些实施例中,本文的式中示出的变量如下:

[0460] 变量m、m'、m''、n、n'、和n''

[0461] 在一些实施例中,m＝0、1或2。

[0462] 在一些实施例中,m＝0或1。

[0463] 在一些实施例中,m＝1或2。

[0464] 在一些实施例中,m＝0或2。

[0465] 在一些实施例中,m＝0。

[0466] 在一些实施例中,m＝1。

[0467] 在一些实施例中,m＝2。

[0468] 在一些实施例中,n＝0、1或2。

[0469] 在一些实施例中,n＝0或1。

[0470] 在一些实施例中,n＝1或2。

[0471] 在一些实施例中,n＝0或2。

[0472] 在一些实施例中,n＝0。

[0473] 在一些实施例中,n＝1。

[0474] 在一些实施例中,n＝2。

[0475] 在一些实施例中,m＝0并且n＝0。

[0476] 在一些实施例中,m＝1并且n＝0。

[0477] 在一些实施例中,m＝1并且n＝1。

[0478] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,m＝1,并且n＝0。

[0479] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,m＝1,并且n＝1。

[0480] 在一些实施例中,m'＝0、1或2。

[0481] 在一些实施例中,m'＝0或1。

[0482] 在一些实施例中,m'＝1或2。

[0483] 在一些实施例中,m'＝0或2。

[0484] 在一些实施例中,m'＝0。

[0485] 在一些实施例中,m'＝1。

[0486] 在一些实施例中,m'＝2。

[0487] 在一些实施例中,n'＝0、1或2。

[0488] 在一些实施例中,n'＝0或1。

[0489] 在一些实施例中,n'＝1或2。

[0490] 在一些实施例中,n'＝0或2。

[0491] 在一些实施例中,n'＝0。

[0492] 在一些实施例中,n'＝1。

[0493] 在一些实施例中,n'=2。

[0494] 在一些实施例中,m'=0并且n'=0。

[0495] 在一些实施例中,m'=1并且n'=0。

[0496] 在一些实施例中,m'=2并且n'=1。

[0497] 在一些实施例中,m'=1并且n'=2。

[0498] 其中m'和n'的和为0、1或3。

[0499] 在具有式AA-2的化合物的一些实施例中,m'=1并且n'=0。

[0500] 在一些实施例中,m"=0、1或2。

[0501] 在一些实施例中,m"=0或1。

[0502] 在一些实施例中,m"=1或2。

[0503] 在一些实施例中,m"=0或2。

[0504] 在一些实施例中,m"=0。

[0505] 在一些实施例中,m"=1。

[0506] 在一些实施例中,m"=2。

[0507] 在一些实施例中,n"=0、1或2。

[0508] 在一些实施例中,n"=0或1。

[0509] 在一些实施例中,n"=1或2。

[0510] 在一些实施例中,n"=0或2。

[0511] 在一些实施例中,n"=0。

[0512] 在一些实施例中,n"=1。

[0513] 在一些实施例中,n"=2。

[0514] 在一些实施例中,m"=0并且n"=2。

[0515] 在一些实施例中,m"=2并且n"=0。

[0516] 在一些实施例中,m"=1并且n"=1。

[0517] 其中m"和n"的和为2。

[0518] 在具有式AA-3的化合物的一些实施例中,m"=1并且n"=1。

[0519] 环A、A'和A"以及环A、A'和A"上的取代

[0520] 环A

[0521] 在一些实施例中,A是5至10元杂芳基或C_7-C_{10}芳基。

[0522] 在一些实施例中,A是5元杂芳基。

[0523] 在一些实施例中,A是6至10元杂芳基。

[0524] 在一些实施例中,A是6元杂芳基。

[0525] 在一些实施例中,A是C_6-C_{10}芳基。

[0526] 在一些实施例中,A是包含1个选自N、NH、和NR^1的杂原子或杂原子基团的5元杂芳基。

[0527] 在一些实施例中,A是包含1个选自O和S的杂原子的5元杂芳基,其中所述杂原子不与所述杂芳基的键合至S(O)(NHR^3)=N部分的位置键合。

[0528] 在一些实施例中,A不是选自由以下组成的组的部分:在将苯基连接至S(O)(NH)部分的键的邻位被R^1或R^2单取代的吡唑基、2-噻吩基、2-呋喃基、或苯基。

[0529] 在一些实施例中,A选自由以下组成的组:3-呋喃基、3-噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、三嗪基、苯并咪唑基、苯并噻吩、苯并呋喃基、吲唑基、苯并三唑基、苯并三唑基、喹啉基、喹唑啉基、和苯并三嗪基。

[0530] 在一些实施例中,A是噻吩基。

[0531] 在一些实施例中,A是噻唑基。

[0532] 在一些实施例中,A是吡唑基。

[0533] 在一些实施例中,A是咪唑基。

[0534] 在一些实施例中,A是吡咯基。

[0535] 在一些实施例中,A是噁唑基。

[0536] 在一些实施例中,A是呋喃基。

[0537] 在一些实施例中,A是异噁唑基。

[0538] 在一些实施例中,A是异噻唑基。

[0539] 在一些实施例中,A是三唑基(例如,1,2,3-三唑基或1,2,4-三唑基)。

[0540] 在一些实施例中,A是吡啶基。

[0541] 在一些实施例中,A是嘧啶基。

[0542] 在一些实施例中,A是吡嗪基。

[0543] 在一些实施例中,A是哒嗪基。

[0544] 在一些实施例中,A是三嗪基。

[0545] 在一些实施例中,A是苯基。

[0546] 在一些实施例中,A是任选地被1或2个R^1取代且任选地被1或2个R^2取代的苯基。

[0547] 在一些实施例中,A是任选地被1或2个R^1取代且任选地被1或2个R^2取代的萘基。

[0548] 在一些实施例中,A是任选地被1或2个R^1取代且任选地被1个R^2取代的呋喃基。

[0549] 在一些实施例中,A是任选地被1个R^1取代且任选地被1或2个R^2取代的呋喃基。

[0550] 在一些实施例中,A是任选地被1或2个R^1取代且任选地被1或2个R^2取代的噻吩基。

[0551] 在一些实施例中,A是任选地被1或2个R^1取代且任选地被1或2个R^2取代的噁唑基。

[0552] 在一些实施例中,A是任选地被1或2个R^1取代且任选地被1或2个R^2取代的噻唑基。

[0553] 在一些实施例中,A是任选地被2个R^1取代或任选地被2个R^2取代的噁唑基。

[0554] 在一些实施例中,A是任选地被2个R^1取代或任选地被2个R^2取代的噻唑基。

[0555] 在一些实施例中,A是任选地被1或2个R^1取代且任选地被1或2个R^2取代的吡唑基。

[0556] 在一些实施例中,A是任选地被1个R^1取代且任选地被1或2个R^2取代的吡唑基。

[0557] 在一些实施例中,A是任选地被1或2个R^1取代且任选地被1个R^2取代的吡唑基。

[0558] 在一些实施例中,A是任选地被1或2个R^1取代且任选地被1或2个R^2取代的吡啶基。

[0559] 在一些实施例中,A是任选地被1或2个R^1取代且任选地被1或2个R^2取代的吲唑基。

[0560] 在一些实施例中,A是任选地被1或2个R^1取代且任选地被1或2个R^2取代的咪唑基。

[0561] 在一些实施例中,A是任选地被1或2个R^1取代且任选地被1或2个R^2取代的吡咯基。

[0562] 在一些实施例中,A是任选地被1或2个R^1取代且任选地被1或2个R^2取代的噁唑基。

[0563] 在一些实施例中,A是任选地被1或2个R^1取代且任选地被1或2个R^2取代的呋喃基。

[0564] 在一些实施例中,A是任选地被1或2个R^1取代且任选地被1或2个R^2取代的异噁唑基。

[0565] 在一些实施例中,A是任选地被1或2个R^1取代且任选地被1或2个R^2取代的异噻唑基。

[0566] 在一些实施例中,A是任选地被1个R^1取代且任选地被1个R^2取代的三唑基(例如,1,2,3-三唑基或1,2,4-三唑基)。

[0567] 在一些实施例中,A是任选地被1或2个R^1取代且任选地被1或2个R^2取代的吡啶基。

[0568] 在一些实施例中,A是任选地被1或2个R^1取代且任选地被1或2个R^2取代的嘧啶基。

[0569] 在一些实施例中,A是任选地被1或2个R^1取代且任选地被1或2个R^2取代的吡嗪基。

[0570] 在一些实施例中,A是任选地被1或2个R^1取代且任选地被1或2个R^2取代的哒嗪基。

[0571] 在一些实施例中,A是任选地被1或2个R^1取代且任选地被1或2个R^2取代的三嗪基。

[0572] 在一些实施例中,A是被1个R^1取代且任选地被1个R^2取代的苯基。

[0573] 在一些实施例中,A是被1个R^1取代且任选地被1个R^2取代的萘基。

[0574] 在一些实施例中,A是被1个R^1取代且任选地被1个R^2取代的呋喃基。

[0575] 在一些实施例中,A是被1个R^1取代且任选地被1个R^2取代的噻吩基。

[0576] 在一些实施例中,A是被1个R^1取代且任选地被1个R^2取代的噁唑基。

[0577] 在一些实施例中,A是被1个R^1取代且任选地被1个R^2取代的噻唑基。

[0578] 在一些实施例中,A是被1个R^1取代且任选地被1个R^2取代的吡唑基。

[0579] 在一些实施例中,A是被1个R^1取代且任选地被1个R^2取代的吡啶基。

[0580] 在一些实施例中,A是任选地被1个R^1取代且任选地被1个R^2取代的吲唑基。

[0581] 在一些实施例中,A是被1个R^1取代且被1个R^2取代的苯基。

[0582] 在一些实施例中,A是被1个R^1取代且被1个R^2取代的呋喃基。

[0583] 在一些实施例中,A是被1个R^1取代且被1个R^2取代的噻吩基。

[0584] 在一些实施例中,A是被1个R^1取代且被1个R^2取代的噁唑基。

[0585] 在一些实施例中,A是被1个R^1取代且被1个R^2取代的噻唑基。

[0586] 在一些实施例中,A是被1个R^1取代且被1个R^2取代的吡唑基。

[0587] 在一些实施例中,A是被1个R^1取代且被1个R^2取代的吡啶基。

[0588] 在一些实施例中,A是被1个R^1取代且被1个R^2取代的咪唑基。

[0589] 在一些实施例中,A是被1个R^1取代且被1个R^2取代的吡咯基。

[0590] 在一些实施例中,A是被1个R^1取代且被1个R^2取代的噁唑基。

[0591] 在一些实施例中,A是被1个R^1取代且被1个R^2取代的呋喃基。

[0592] 在一些实施例中,A是被1个R^1取代且被1个R^2取代的异噁唑基。

[0593] 在一些实施例中,A是被1个R^1取代且被1个R^2取代的异噻唑基。

[0594] 在一些实施例中,A是被1个R^1取代且被1个R^2取代的三唑基(例如,1,2,3-三唑基或1,2,4-三唑基)。

[0595] 在一些实施例中,A是被1个R^1取代且被1个R^2取代的嘧啶基。

[0596] 在一些实施例中,A是被1个R^1取代且被1个R^2取代的吡嗪基。

[0597] 在一些实施例中,A是被1个R^1取代且被1个R^2取代的哒嗪基。

[0598] 在一些实施例中,A是被1个R^1取代且被1个R^2取代的三嗪基。

[0599] 在一些实施例中,A是苯基,m是0或1,并且n是0、1或2。

[0600] 在一些实施例中,A是呋喃基,m是0或1,并且n是0、1或2。

[0601] 在一些实施例中,A是噻吩基,m是0或1,并且n是0、1或2。

[0602] 在一些实施例中,A是噁唑基,m是0或1,并且n是0、1或2。

[0603] 在一些实施例中,A是噻唑基,m是0或1,并且n是0、1或2。

[0604] 在一些实施例中,A是吡唑基,m是0或1,并且n是0、1或2。

[0605] 在一些实施例中,A是吡啶基,m是0或1,并且n是0、1或2。

[0606] 在一些实施例中,A是吲唑基,m是0或1,并且n是0、1或2。

[0607] 在一些实施例中,A是苯基,m是0,并且n是0或1。

[0608] 在一些实施例中,A是呋喃基,m是0,并且n是0或1。

[0609] 在一些实施例中,A是噻吩基,m是0,并且n是0或1。

[0610] 在一些实施例中,A是噁唑基,m是0,并且n是0或1。

[0611] 在一些实施例中,A是噻唑基,m是0,并且n是0或1。

[0612] 在一些实施例中,A是吡唑基,m是0,并且n是0或1。

[0613] 在一些实施例中,A是吡啶基,m是0,并且n是0或1。

[0614] 在一些实施例中,A是噻唑基,m是1,并且n是1。

[0615] 在一些实施例中,A是吡唑基,m是1或2,并且n是1或2。

[0616] 在一些实施例中,A是咪唑基,m是1或2,并且n是1或2。

[0617] 在一些实施例中,A是吡咯基,m是1或2,并且n是1或2。

[0618] 在一些实施例中,A是噁唑基,m是1,并且n是1。

[0619] 在一些实施例中,A是呋喃基,m是1或2,并且n是1或2。

[0620] 在一些实施例中,A是异噁唑基,m是1,并且n是1。

[0621] 在一些实施例中,A是异噻唑基,m是1,并且n是1。

[0622] 在一些实施例中,A是三唑基(例如,1,2,3-三唑基或1,2,4-三唑基),m是1,并且n是1。

[0623] 在一些实施例中,A是吡啶基,m是1或2,并且n是1或2。

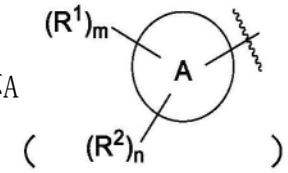
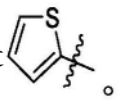
[0624] 在一些实施例中,A是嘧啶基,m是1或2,并且n是1或2。

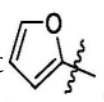
[0625] 在一些实施例中,A是吡嗪基,m是1或2,并且n是1或2。

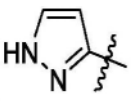
[0626] 在一些实施例中,A是哒嗪基,m是1或2,并且n是1或2。

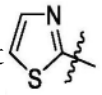
[0627] 在一些实施例中,A是三嗪基,m是1,并且n是1。

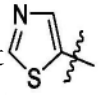
[0628] 在一些实施例中,A是如下文所披露那样任选取代的下文所披露的环之一,其中在每种情况下,由波形线 示出为断裂的键将A连接至式AA的$S(O)(NHR^3)=N$部分。

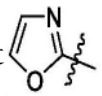
[0629] 在一些实施例中,所述任选取代的环A  是  。

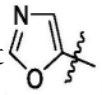
[0630] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

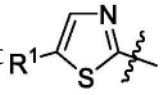
[0631] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

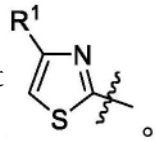
[0632] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

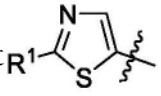
[0633] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

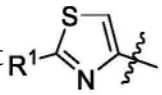
[0634] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

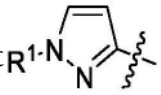
[0635] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

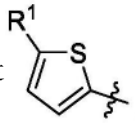
[0636] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

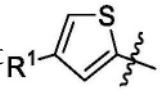
[0637] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

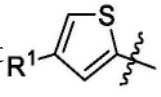
[0638] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

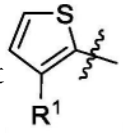
[0639] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

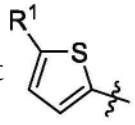
[0640] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

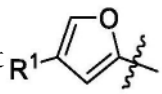
[0641] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

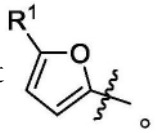
[0642] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

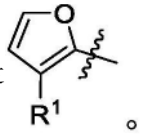
[0643] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

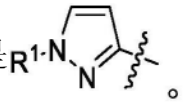
[0644] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

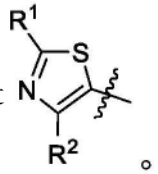
[0645] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

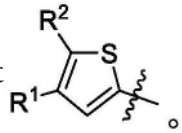
[0646] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

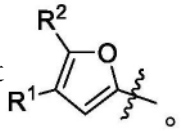
[0647] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

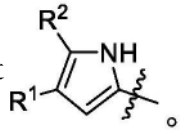
[0648] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

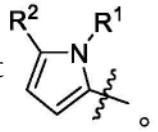
[0649] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

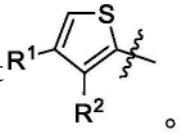
[0650] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

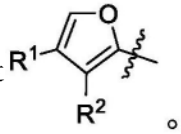
[0651] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

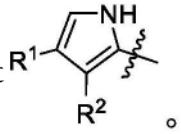
[0652] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

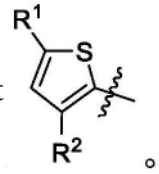
[0653] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

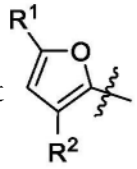
[0654] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

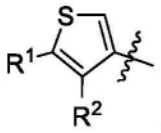
[0655] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

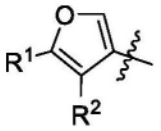
[0656] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

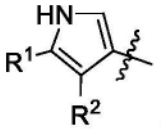
[0657] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

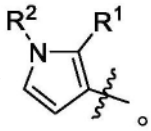
[0658] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

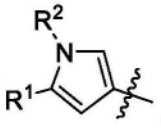
[0659] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

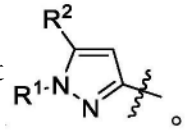
[0660] 在一些实施例中,所述取代的环A是  。

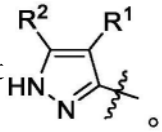
[0661] 在一些实施例中,所述取代的环A是  。

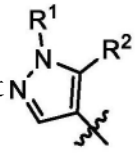
[0662] 在一些实施例中,所述取代的环A是  。

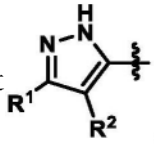
[0663] 在一些实施例中,所述取代的环A是  。

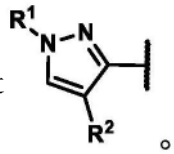
[0664] 在一些实施例中,所述取代的环A是  。

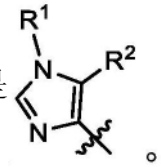
[0665] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

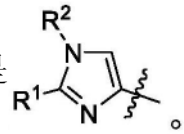
[0666] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

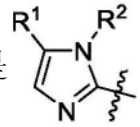
[0667] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

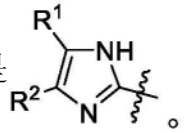
[0668] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

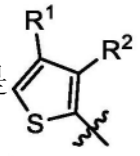
[0669] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

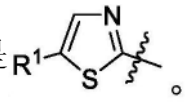
[0670] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

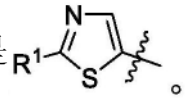
[0671] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

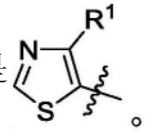
[0672] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

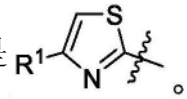
[0673] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

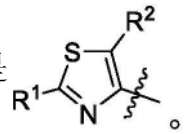
[0674] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

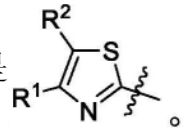
[0675] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

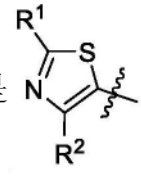
[0676] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

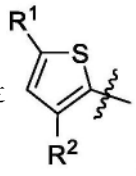
[0677] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

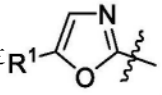
[0678] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

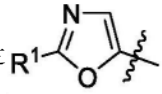
[0679] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

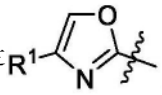
[0680] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

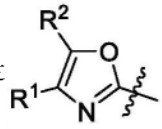
[0681] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

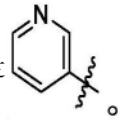
[0682] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

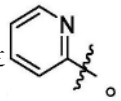
[0683] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

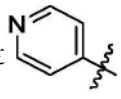
[0684] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

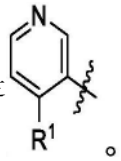
[0685] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

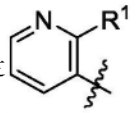
[0686] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

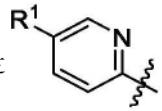
[0687] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

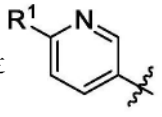
[0688] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

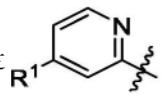
[0689] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

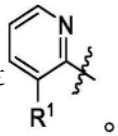
[0690] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

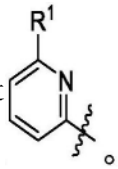
[0691] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

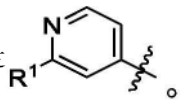
[0692] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

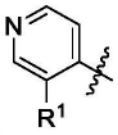
[0693] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

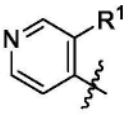
[0694] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

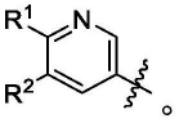
[0695] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

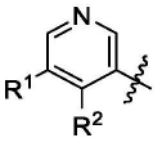
[0696] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

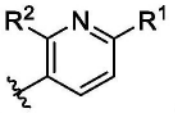
[0697] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

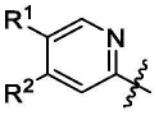
[0698] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

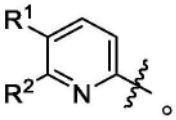
[0699] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

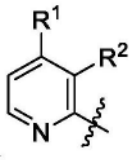
[0700] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

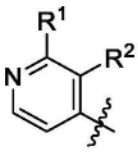
[0701] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

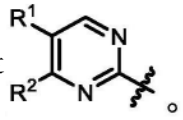
[0702] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

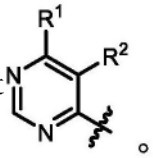
[0703] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

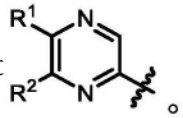
[0704] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

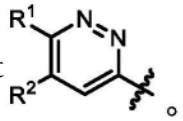
[0705] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

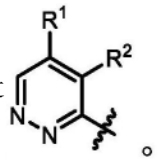
[0706] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

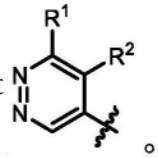
[0707] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

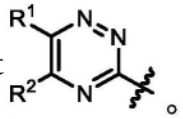
[0708] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

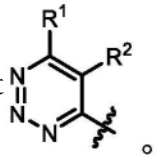
[0709] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

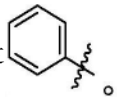
[0710] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

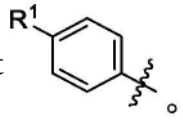
[0711] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

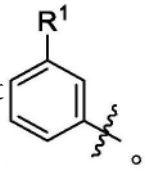
[0712] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

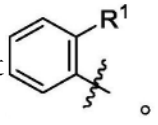
[0713] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

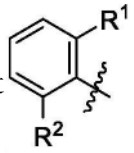
[0714] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

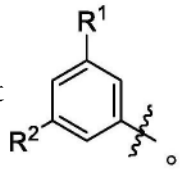
[0715] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

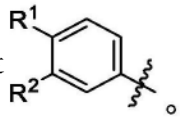
[0716] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

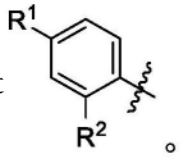
[0717] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

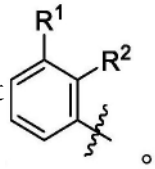
[0718] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

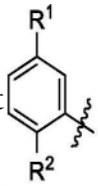
[0719] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

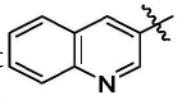
[0720] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

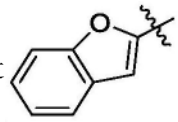
[0721] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

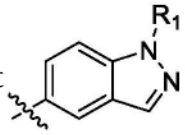
[0722] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

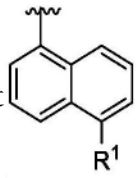
[0723] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

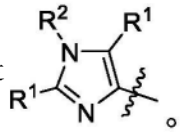
[0724] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

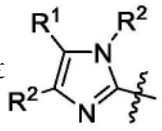
[0725] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

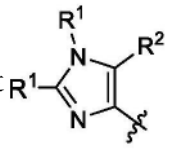
[0726] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

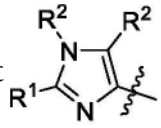
[0727] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

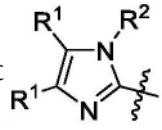
[0728] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

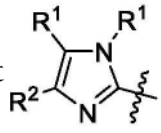
[0729] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

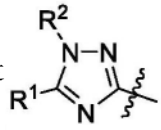
[0730] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

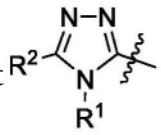
[0731] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

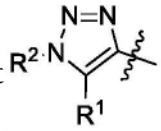
[0732] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

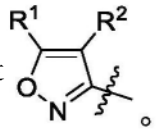
[0733] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

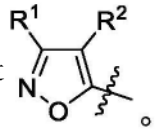
[0734] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

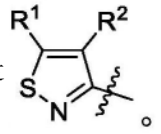
[0735] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

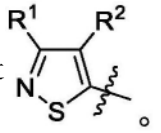
[0736] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

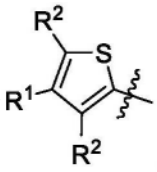
[0737] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

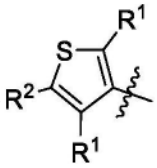
[0738] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

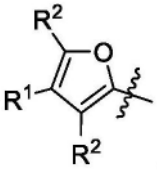
[0739] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

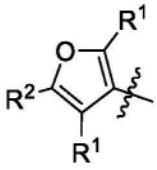
[0740] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

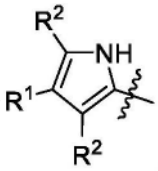
[0741] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

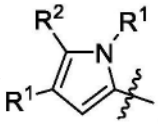
[0742] 在一些实施例中,所述取代的环A是  。

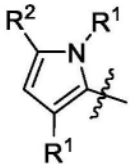
[0743] 在一些实施例中,所述取代的环A是  。

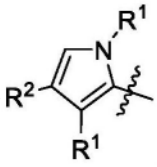
[0744] 在一些实施例中,所述取代的环A是  。

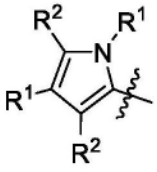
[0745] 在一些实施例中,所述取代的环A是  。

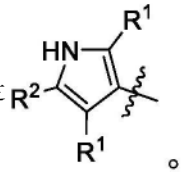
[0746] 在一些实施例中,所述取代的环A是  。

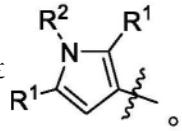
[0747] 在一些实施例中,所述取代的环A是  。

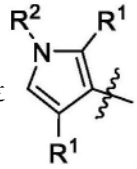
[0748] 在一些实施例中,所述取代的环A是  。

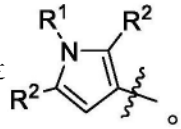
[0749] 在一些实施例中,所述取代的环A是  。

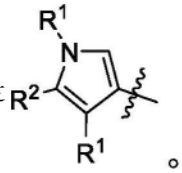
[0750] 在一些实施例中,所述取代的环A是  。

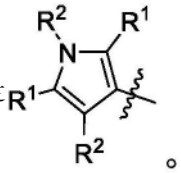
[0751] 在一些实施例中,所述取代的环A是  。

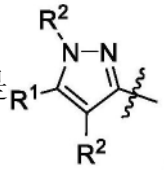
[0752] 在一些实施例中,所述取代的环A是  。

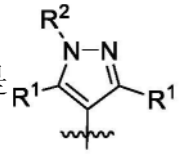
[0753] 在一些实施例中,所述取代的环A是  。

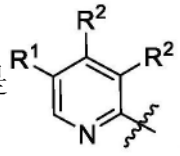
[0754] 在一些实施例中,所述取代的环A是  。

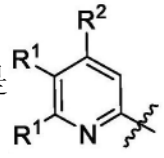
[0755] 在一些实施例中,所述取代的环A是  。

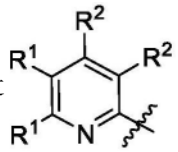
[0756] 在一些实施例中,所述取代的环A是  。

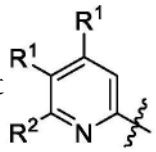
[0757] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

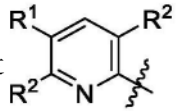
[0758] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

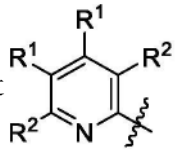
[0759] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

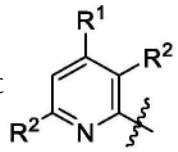
[0760] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

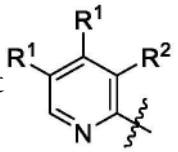
[0761] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

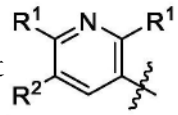
[0762] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

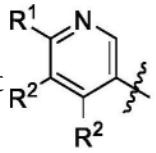
[0763] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

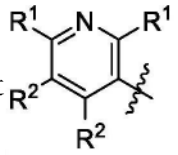
[0764] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

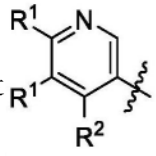
[0765] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

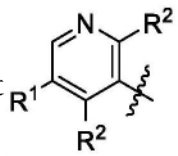
[0766] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

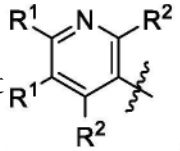
[0767] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

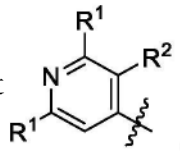
[0768] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

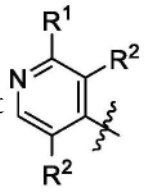
[0769] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

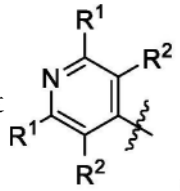
[0770] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

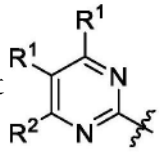
[0771] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

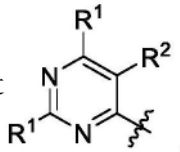
[0772] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

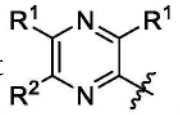
[0773] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

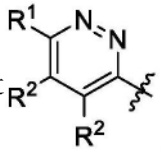
[0774] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

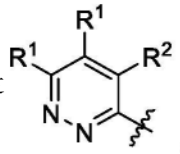
[0775] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

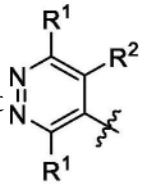
[0776] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

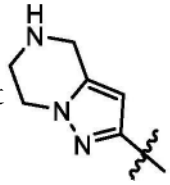
[0777] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

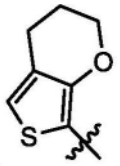
[0778] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

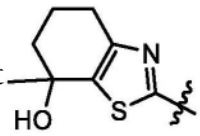
[0779] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

[0780] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

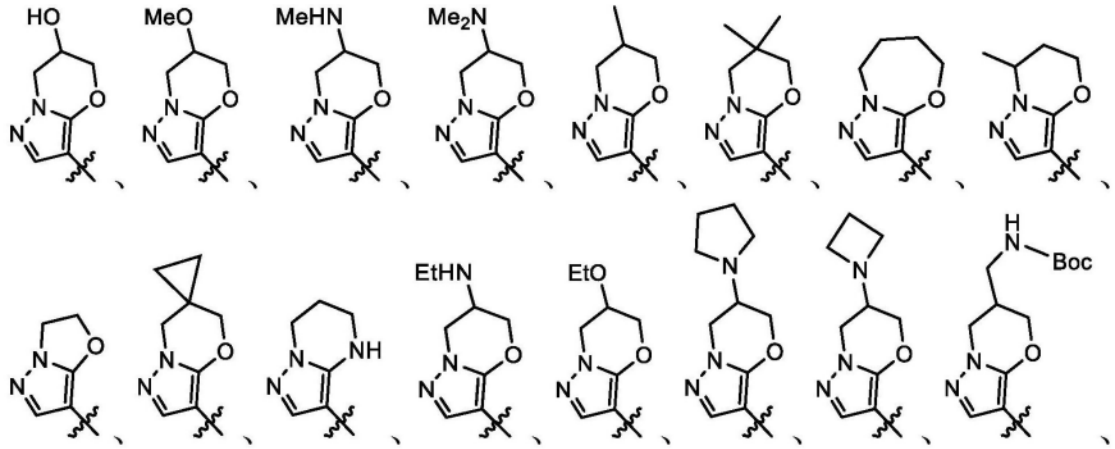
[0781] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

[0782] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是 

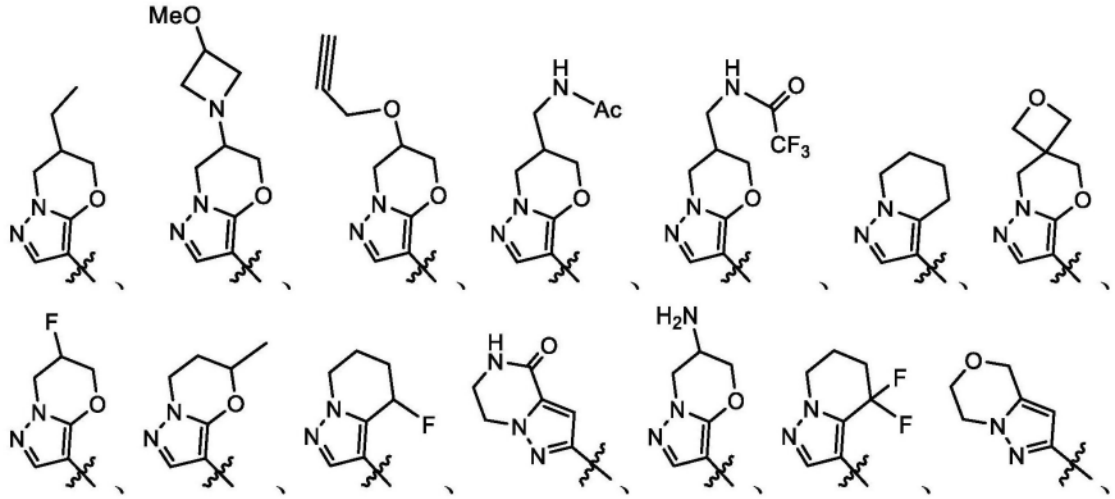
[0783] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是 

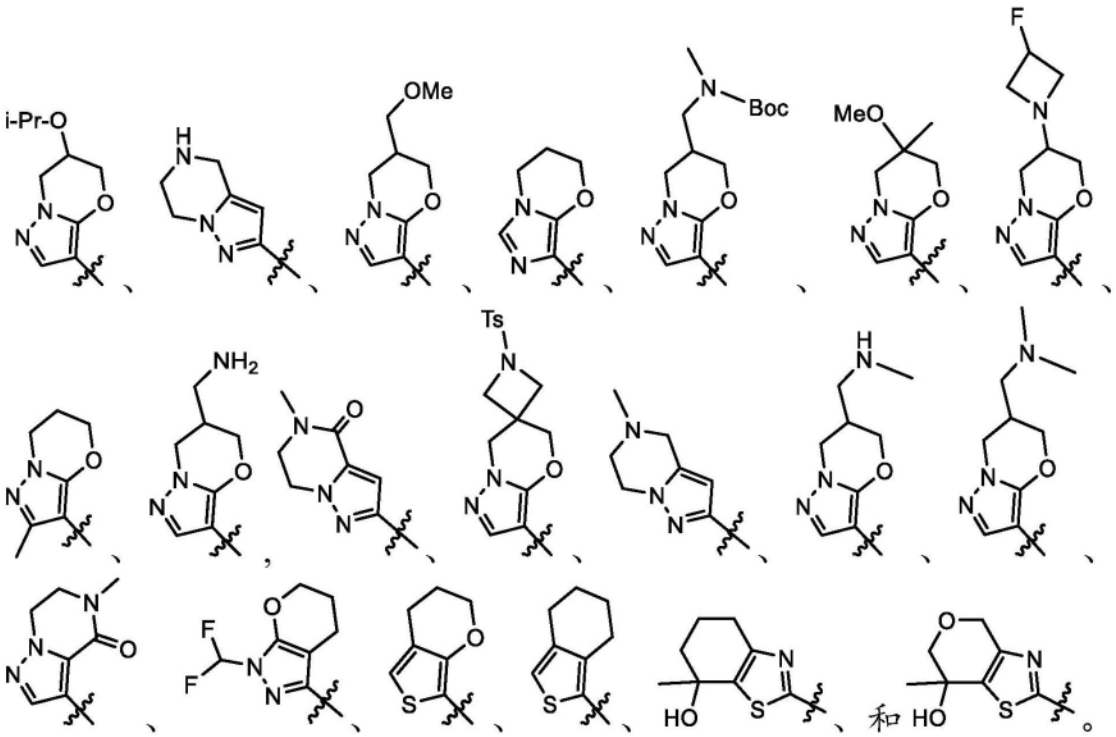
[0784] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是 

[0785] 在一些实施例中,所述任选取代的环A选自由以下组成的组:

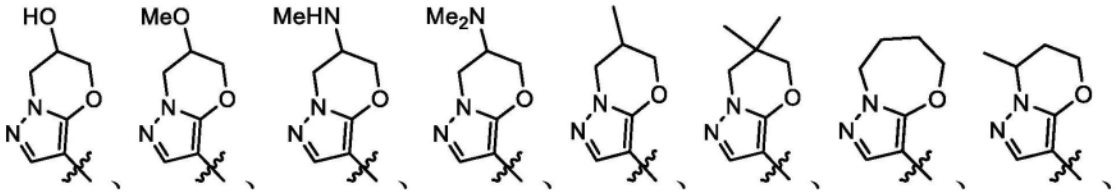


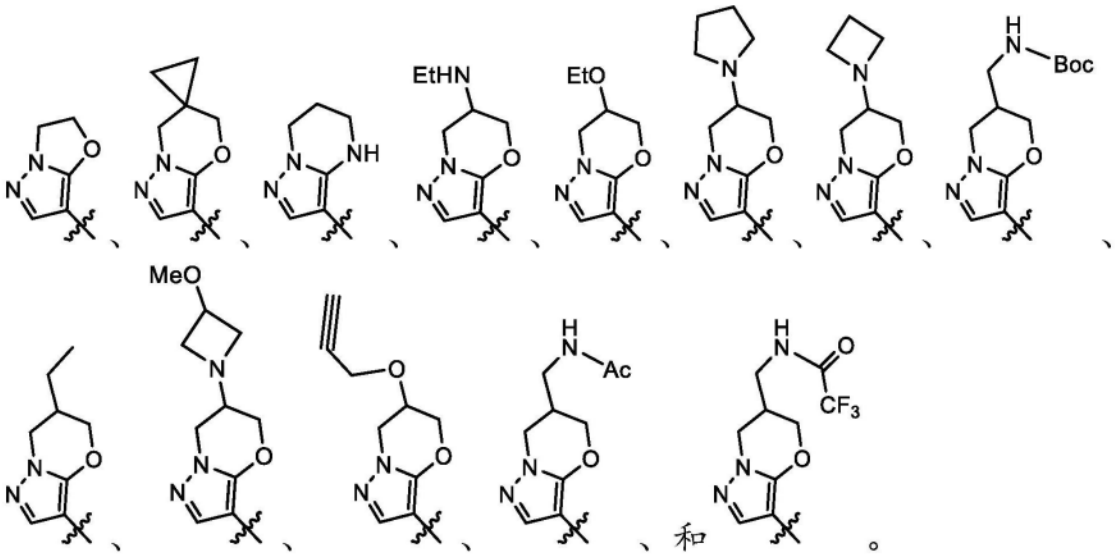
[0786]



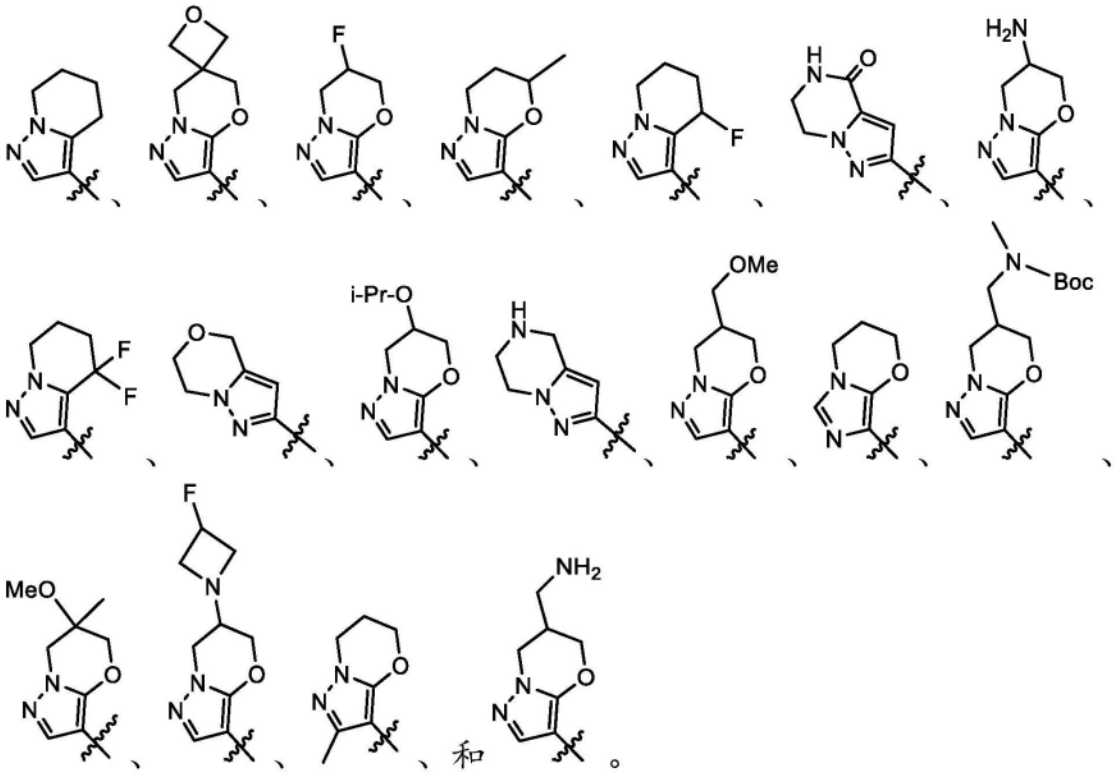
[0787] 

[0788] 在一些实施例中,所述任选取代的环A选自由以下组成的组:

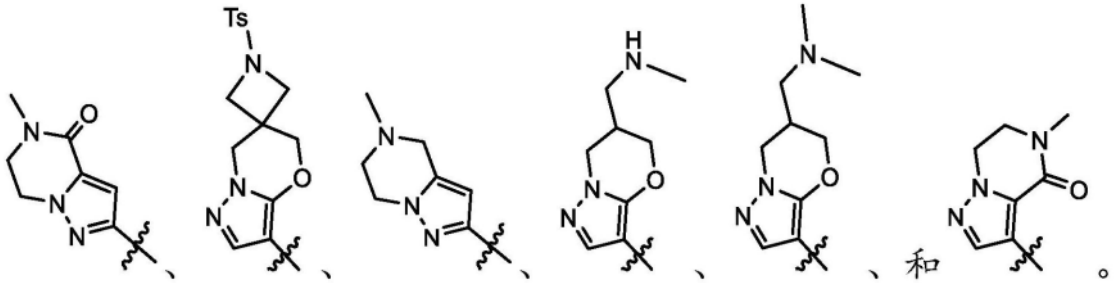


[0789] 

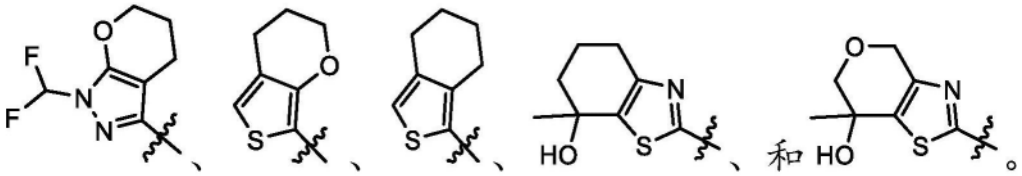
[0790] 在一些实施例中,所述任选取代的环A选自由以下组成的组:

[0791] 

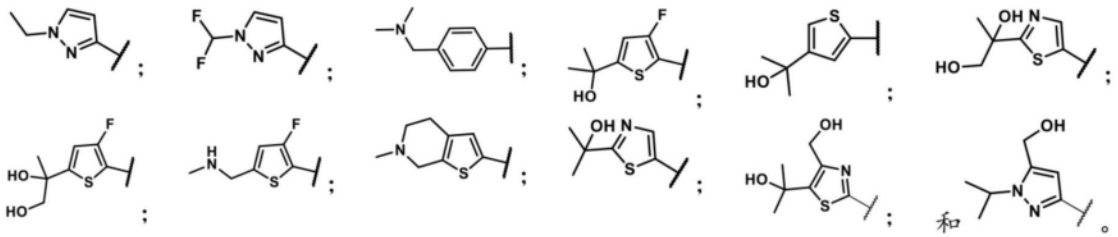
[0792] 在一些实施例中,所述任选取代的环A选自由以下组成的组:

[0793] 

[0794] 在一些实施例中,所述任选取代的环A选自由以下组成的组:

[0795] 

[0796] 在一些实施例中,所述任选取代的环A选自以下:

[0797] 

[0798] 在具有式AA的化合物的一些实施例中,当环A是苯基时,则R^1和R^2各自独立地选自C_3烷基、C_5-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、F、I、CN、NO_2、COC_2-C_6烷基、CO-C_6-C_{10}芳基、CO(5至10元杂芳基)、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_2$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、

NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、$NHCOOC_1$-C_6烷基、NH-(C=NR^{13})$NR^{11}R^{12}$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、$S(O_2)NR^{11}R^{12}$、$S(O)C_1$-C_6烷基、C_3-C_7环烷基和3至7元杂环烷基，

[0799] 其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基和3至7元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基;

[0800] 其中所述R^1或R^2 C_3-C_7环烷基或所述R^1或R^2 3至7元杂环烷基的每个C_1-C_6烷基取代基和每个C_1-C_6烷氧基取代基进一步任选地独立地被一至三个羟基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代;

[0801] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[0802] 或者位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4或C_6-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[0803] 在具有式AA的化合物的一些实施例中,当环A是吡啶基时,则R^1和R^2各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO-C_6-C_{10}芳基、CO(5至10元杂芳基)、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_2-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、$NHCOOC_1$-C_6烷基、NH-(C=NR^{13})$NR^{11}R^{12}$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、$S(O_2)NR^{11}R^{12}$、$S(O)C_1$-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、和3至7元杂环烷基，

[0804] 其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基、和3至7元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至5元杂环烷基、5元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基;

[0805] 其中所述R^1或R^2 C_3-C_7环烷基或所述R^1或R^2 3至7元杂环烷基的每个C_1-C_6烷基取代基和每个C_1-C_6烷氧基取代基进一步任选地独立地被一至三个羟基、卤代、NR^8R^9、或氧代取

代；

[0806] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代；

[0807] 或者位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环，所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团：O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$，并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$，其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[0808] 当式AA是式AA-1时的环A'

[0809] 在一些实施例中，A'是6至10元(例如，6元)杂芳基或C_6-C_{10}(例如，C_6)单环或双环芳基，如苯基。

[0810] 在一些实施例中，A'是6至10元(例如，6元)杂芳基或C_7-C_{10}(例如，C_6)单环或双环芳基。

[0811] 在一些实施例中，A'是6至10元(例如，6元)杂芳基。

[0812] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中，A'是C_6-C_{10}芳基。

[0813] 在一些实施例中，A'是包含2个或更多个杂原子的5元杂芳基。

[0814] 在一些实施例中，A'是包含1个选自N、NH、和NR^1的杂原子和/或杂原子基团的5元杂芳基。

[0815] 在一些实施例中，A'是包含1个选自O和S的杂原子的5元杂芳基，其中所述杂原子不与所述杂芳基的键合至S(O)(NHR^3)=N部分的位置键合。

[0816] 在一些实施例中，A'是含有硫和任选的一个或多个氮的5元杂芳基。

[0817] 在一些实施例中，A'是C_6-C_{10}芳基。

[0818] 在一些实施例中，A'不是吡唑基。

[0819] 在一些实施例中，A'是噻吩基(例如，噻吩-3-基)。

[0820] 在一些实施例中，A'是噻唑基(例如，噻唑-2-基或噻唑-3-基)。

[0821] 在一些实施例中，A'是吡唑基(例如，吡唑-2-基)。

[0822] 在一些实施例中，A'是咪唑基(例如，咪唑-2-基)。

[0823] 在一些实施例中，A'是萘基。

[0824] 在一些实施例中，A'是呋喃基。

[0825] 在一些实施例中，A'是吡啶基。

[0826] 在一些实施例中，A'是吲唑基。

[0827] 在一些实施例中，A'是苯基，m是0或1，并且n是0、1或2。

[0828] 在一些实施例中，A'是呋喃基，m是0或1，并且n是0、1或2。

[0829] 在一些实施例中,A'是噻吩基,m是0或1,并且n是0、1或2。

[0830] 在一些实施例中,A'是噻唑基,m是0或1,并且n是0、1或2。

[0831] 在一些实施例中,A'是吡唑基,m是0或1,并且n是0、1或2。

[0832] 在一些实施例中,A'是吡啶基,m是0或1,并且n是0、1或2。

[0833] 在一些实施例中,A'是吲唑基,m是0或1,并且n是0、1或2。

[0834] 在一些实施例中,A'是噻唑基,m是1,并且n是1。

[0835] 在一些实施例中,A'是吡唑基,m是1或2,并且n是1或2。

[0836] 在一些实施例中,A'是咪唑基,m是1或2,并且n是1或2。

[0837] 在一些实施例中,A'是吡咯基,m是1或2,并且n是1或2。

[0838] 在一些实施例中,A'是噁唑基,m是1,并且n是1。

[0839] 在一些实施例中,A'是呋喃基,m是1或2,并且n是1或2。

[0840] 在一些实施例中,A'是异噁唑基,m是1,并且n是1。

[0841] 在一些实施例中,A'是异噻唑基,m是1,并且n是1。

[0842] 在一些实施例中,A'是三唑基(例如,1,2,3-三唑基或1,2,4-三唑基),m是1,并且n是1。

[0843] 在一些实施例中,A'是吡啶基,m是1或2,并且n是1或2。

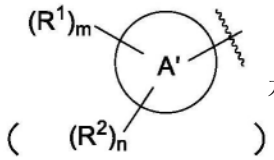
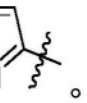
[0844] 在一些实施例中,A'是嘧啶基,m是1或2,并且n是1或2。

[0845] 在一些实施例中,A'是吡嗪基,m是1或2,并且n是1或2。

[0846] 在一些实施例中,A'是哒嗪基,m是1或2,并且n是1或2。

[0847] 在一些实施例中,A'是三嗪基,m是1,并且n是1。

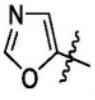
[0848] 在一些实施例中,A'是如下文所披露那样任选取代的下文所披露的环之一,其中在每种情况下,由波形线 示出为断裂的键将A连接至式AA的S(O)(NHR^3)=N部分。

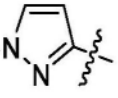
[0849] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'  是  。

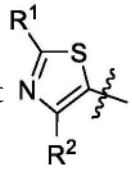
[0850] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

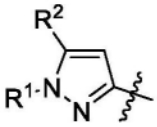
[0851] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

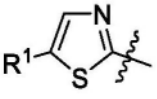
[0852] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

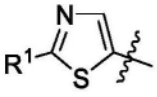
[0853] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

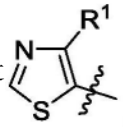
[0854] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

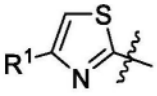
[0855] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

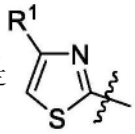
[0856] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

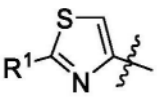
[0857] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

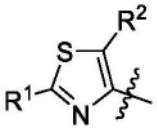
[0858] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

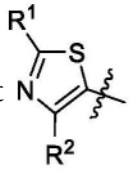
[0859] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

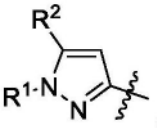
[0860] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

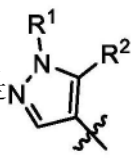
[0861] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

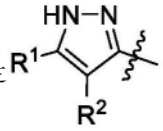
[0862] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

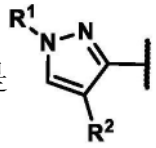
[0863] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

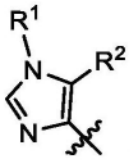
[0864] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

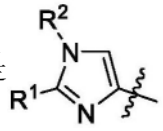
[0865] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

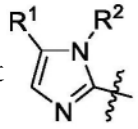
[0866] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

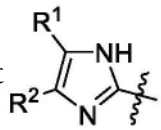
[0867] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

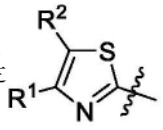
[0868] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

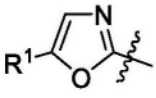
[0869] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

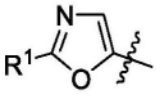
[0870] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

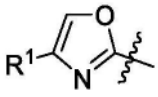
[0871] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

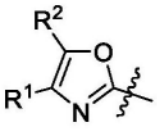
[0872] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

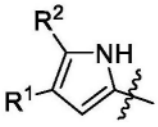
[0873] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

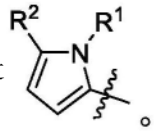
[0874] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

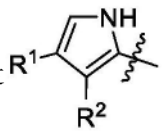
[0875] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

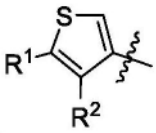
[0876] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

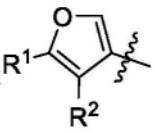
[0877] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

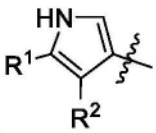
[0878] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

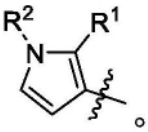
[0879] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

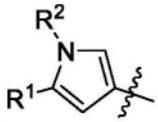
[0880] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

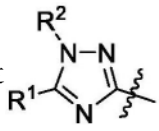
[0881] 在一些实施例中,所述取代的环A'是  。

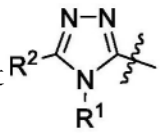
[0882] 在一些实施例中,所述取代的环A'是  。

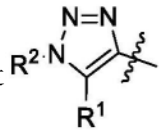
[0883] 在一些实施例中,所述取代的环A'是  。

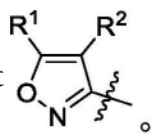
[0884] 在一些实施例中,所述取代的环A'是  。

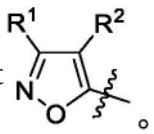
[0885] 在一些实施例中,所述取代的环A'是  。

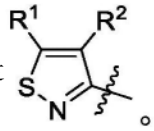
[0886] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

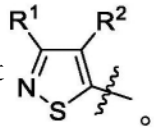
[0887] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

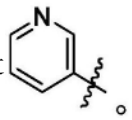
[0888] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

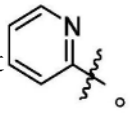
[0889] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

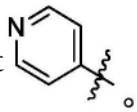
[0890] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

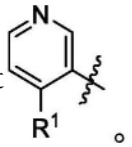
[0891] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

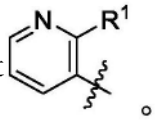
[0892] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

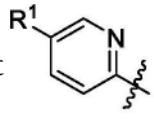
[0893] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

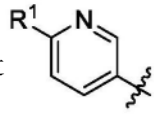
[0894] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

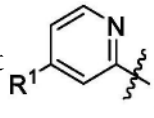
[0895] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

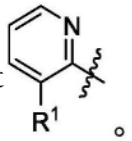
[0896] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

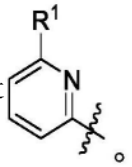
[0897] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

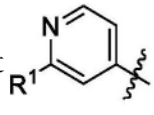
[0898] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

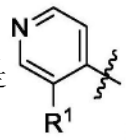
[0899] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

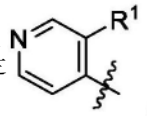
[0900] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

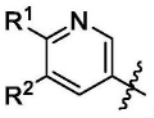
[0901] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

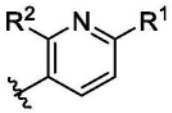
[0902] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

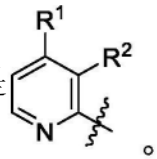
[0903] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

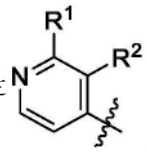
[0904] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

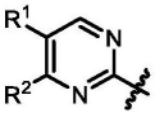
[0905] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

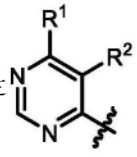
[0906] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

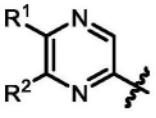
[0907] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

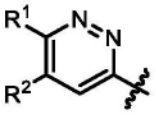
[0908] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

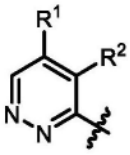
[0909] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

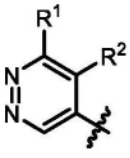
[0910] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

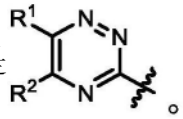
[0911] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

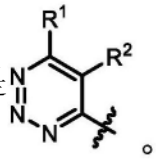
[0912] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

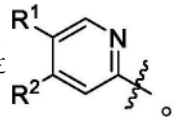
[0913] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

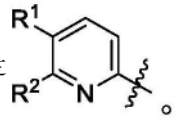
[0914] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

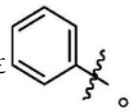
[0915] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

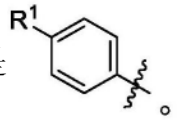
[0916] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

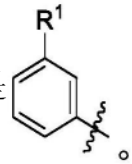
[0917] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

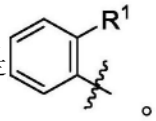
[0918] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

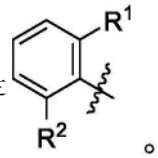
[0919] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

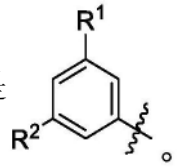
[0920] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

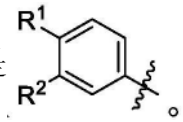
[0921] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

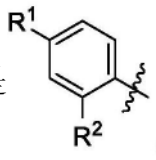
[0922] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

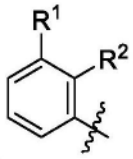
[0923] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

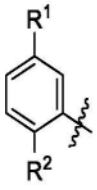
[0924] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

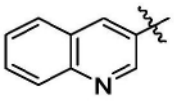
[0925] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

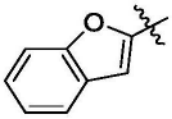
[0926] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

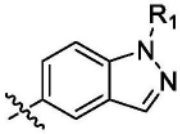
[0927] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

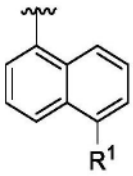
[0928] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

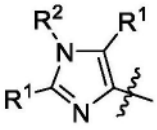
[0929] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

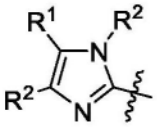
[0930] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

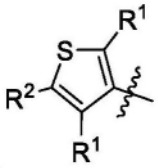
[0931] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

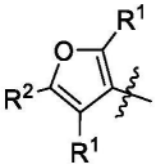
[0932] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

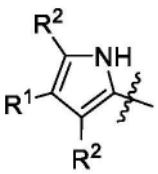
[0933] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

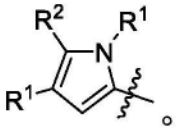
[0934] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

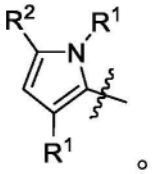
[0935] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

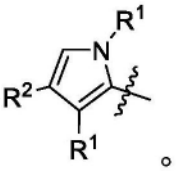
[0936] 在一些实施例中,所述取代的环A'是  。

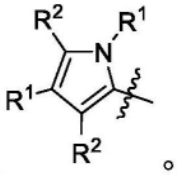
[0937] 在一些实施例中,所述取代的环A'是  。

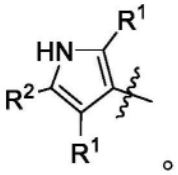
[0938] 在一些实施例中,所述取代的环A'是  。

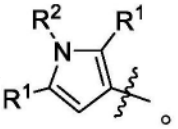
[0939] 在一些实施例中,所述取代的环A'是  。

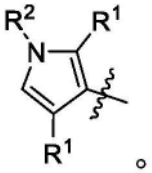
[0940] 在一些实施例中,所述取代的环A'是  。

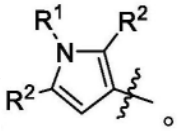
[0941] 在一些实施例中,所述取代的环A'是  。

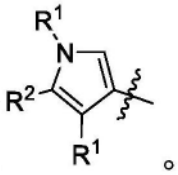
[0942] 在一些实施例中,所述取代的环A'是  。

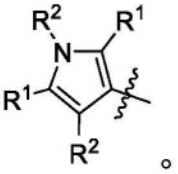
[0943] 在一些实施例中,所述取代的环A'是  。

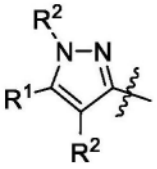
[0944] 在一些实施例中,所述取代的环A'是  。

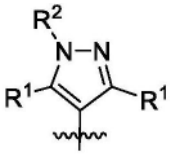
[0945] 在一些实施例中,所述取代的环A'是  。

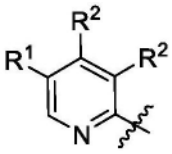
[0946] 在一些实施例中,所述取代的环A'是  。

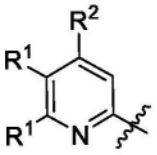
[0947] 在一些实施例中,所述取代的环A'是  。

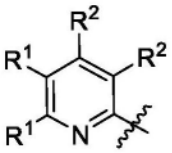
[0948] 在一些实施例中,所述取代的环A'是  。

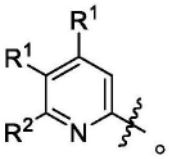
[0949] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

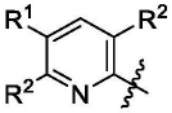
[0950] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

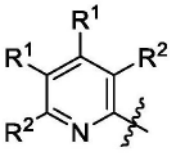
[0951] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

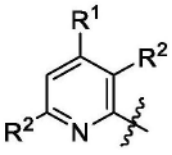
[0952] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

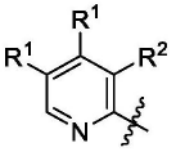
[0953] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

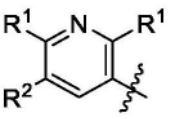
[0954] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

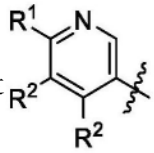
[0955] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

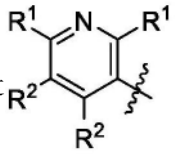
[0956] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

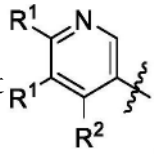
[0957] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

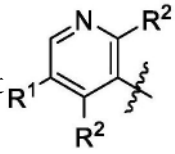
[0958] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

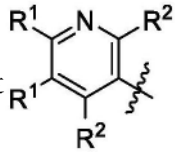
[0959] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

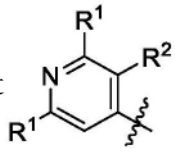
[0960] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

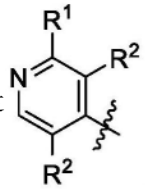
[0961] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

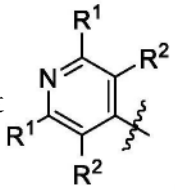
[0962] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

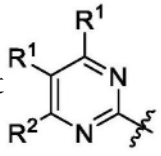
[0963] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

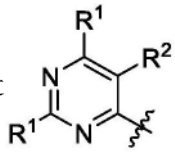
[0964] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

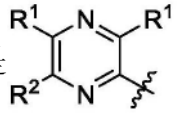
[0965] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

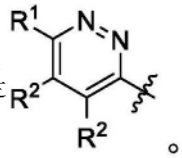
[0966] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

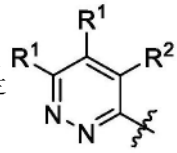
[0967] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

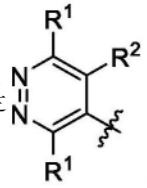
[0968] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

[0969] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

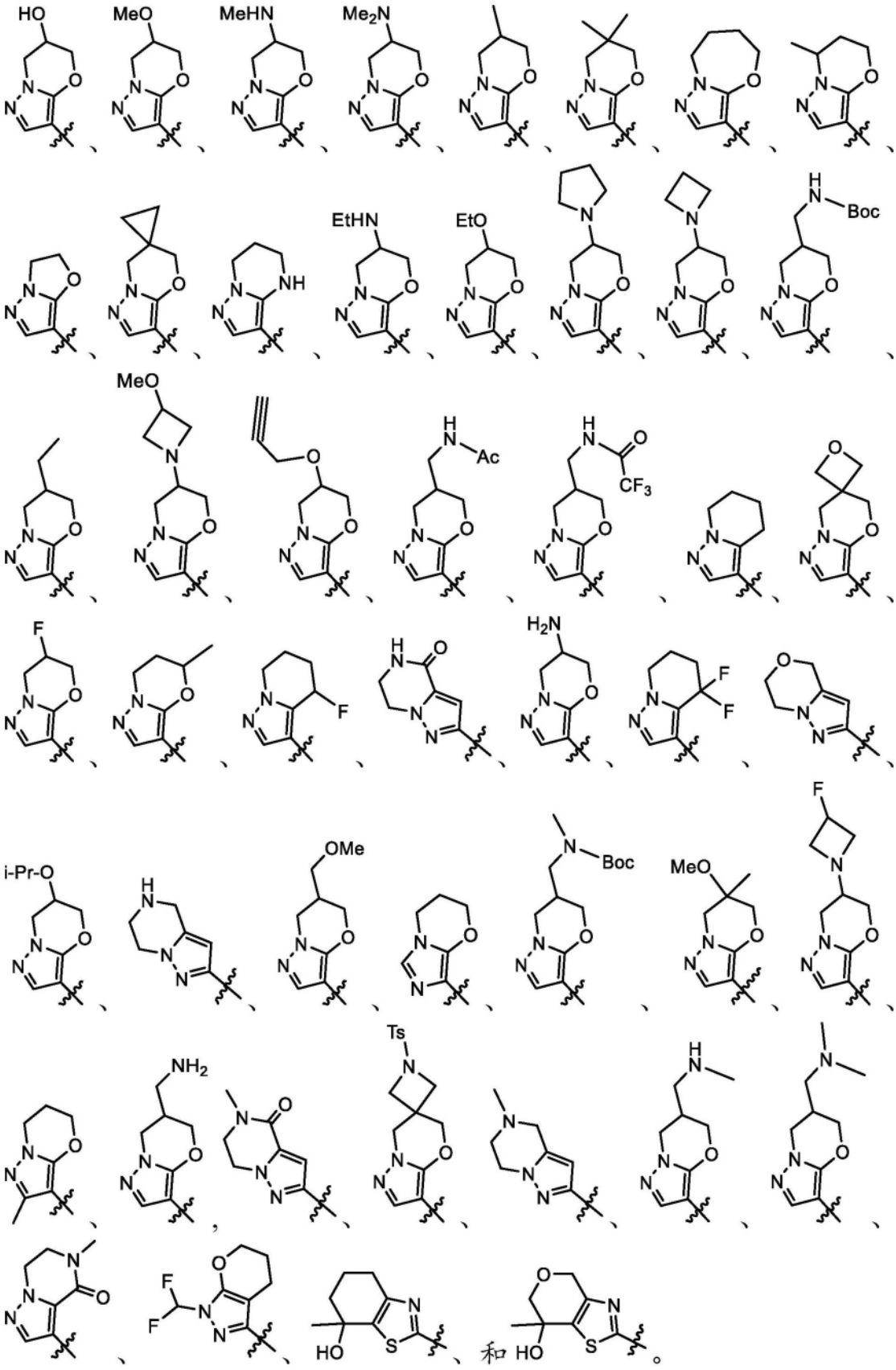
[0970] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

[0971] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

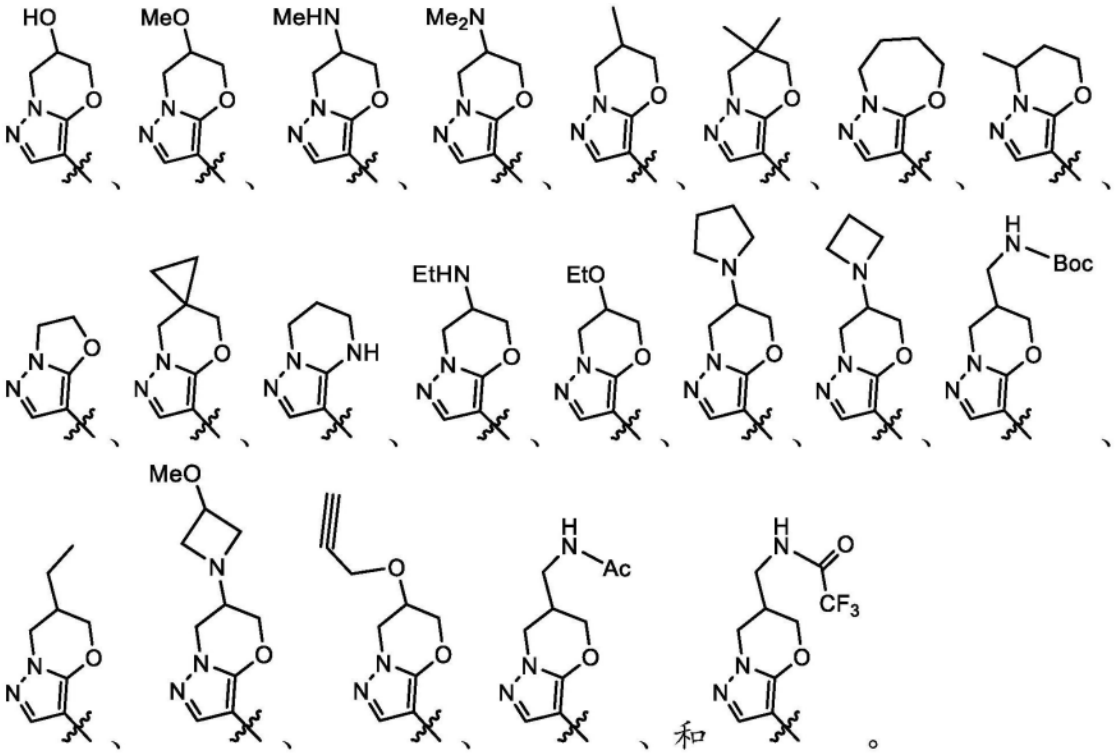
[0972] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

[0973] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'是  。

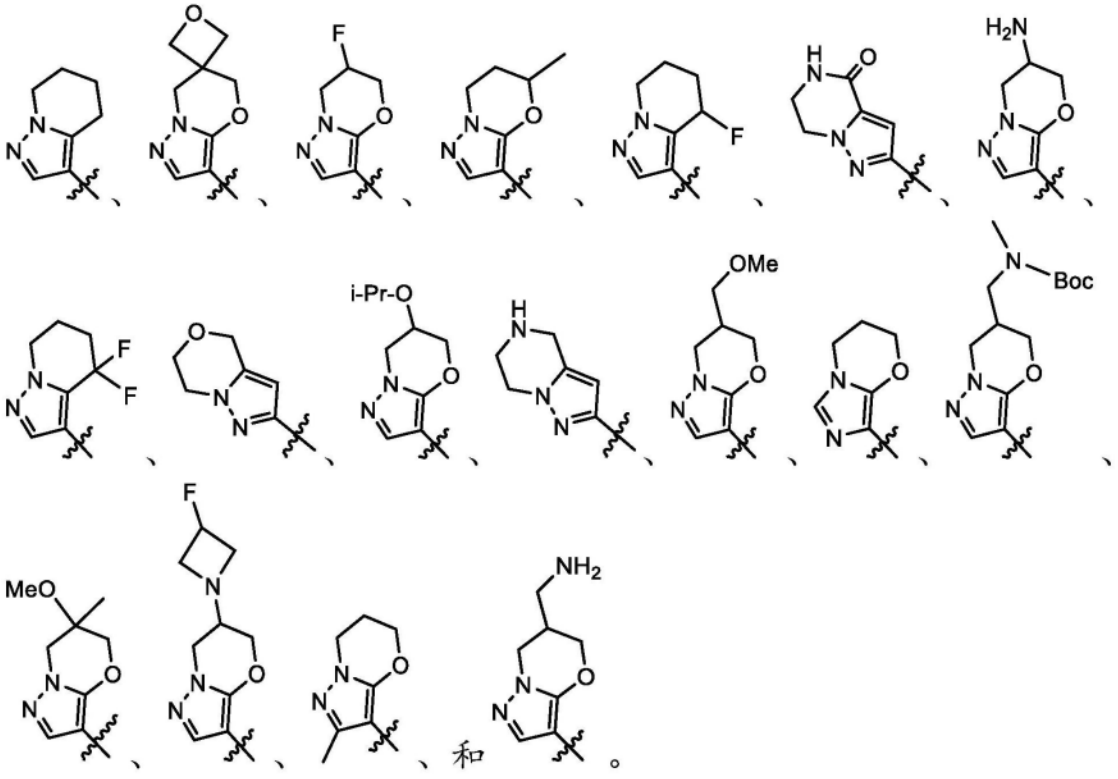
[0974] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'选自由以下组成的组:

[0975] 

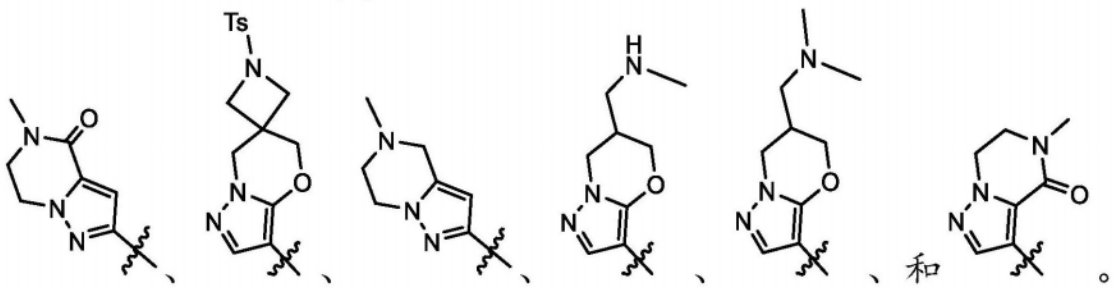
[0976] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'选自由以下组成的组:

[0977] 

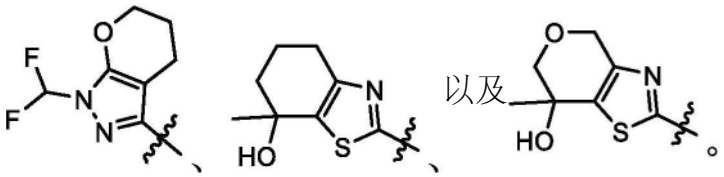
[0978] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'选自由以下组成的组:

[0979] 

[0980] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'选自由以下组成的组:



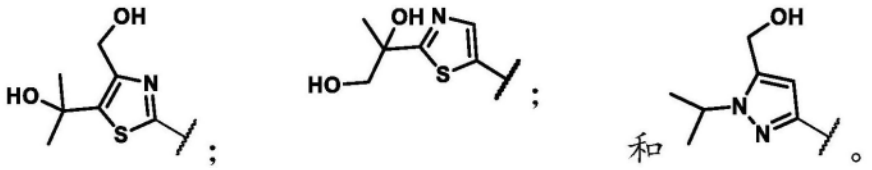
[0981] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'选自由以下组成的组:



[0982] 在一些实施例中,所述任选取代的环A'选自以下:



[0983]



[0984] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,当环A'是苯基时,则R^1和R^2各自独立地选自C_3烷基、C_5-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、F、I、CN、NO_2、COC_2-C_6烷基、CO-C_6-C_{10}芳基、CO(5至10元杂芳基)、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_2$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、$NHCOOC_1$-C_6烷基、NH-(C=NR^{13})$NR^{11}R^{12}$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、S(O_2)C_1-C_6烷基、S(O_2)$NR^{11}R^{12}$、S(O)C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基和3至7元杂环烷基,

[0985] 其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基和3至7元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基;

[0986] 其中所述R^1或R^2 C_3-C_7环烷基或所述R^1或R^2 3至7元杂环烷基的每个C_1-C_6烷基取代基和每个C_1-C_6烷氧基取代基进一步任选地独立地被一至三个羟基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代;

[0987] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[0988] 或者位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个

单环或双环C_4或C_6-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)$$C_6$-$C_{10}$芳基、$S(O_2)$$C_6$-$C_{10}$芳基、$C_6$-$C_{10}$芳基、5至10元杂芳基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基、$S(O_2)$$C_6$-$C_{10}$芳基、$C_6$-$C_{10}$芳基、5至10元杂芳基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[0989] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,当环A是吡啶基时,则R^1和R^2各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO-C_6-C_{10}芳基、CO(5至10元杂芳基)、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_2-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、$NHCOOC_1$-C_6烷基、NH-(C=NR^{13})$NR^{11}R^{12}$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)$$C_1$-$C_6$烷基、$S(O_2)$$NR^{11}R^{12}$、S(O)$C_1$-$C_6$烷基、$C_3$-$C_7$环烷基、和3至7元杂环烷基,

[0990] 其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基、和3至7元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至5元杂环烷基、5元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基;

[0991] 其中所述R^1或R^2 C_3-C_7环烷基或所述R^1或R^2 3至7元杂环烷基的每个C_1-C_6烷基取代基和每个C_1-C_6烷氧基取代基进一步任选地独立地被一至三个羟基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代;

[0992] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[0993] 或者位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)$$C_6$-$C_{10}$芳基、$S(O_2)$$C_6$-$C_{10}$芳基、$C_6$-$C_{10}$芳基、5至10元杂芳基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基、$S(O_2)$$C_6$-$C_{10}$芳基、$C_6$-$C_{10}$芳基、5至10元杂芳基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[0994] 当式AA是式AA-2时的环A”

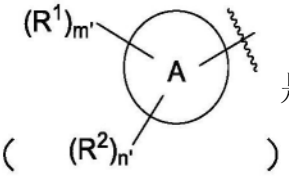
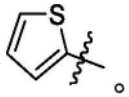
[0995] 在一些实施例中,A”是包含1个选自O和S的杂原子的5元杂芳基,其中所述杂原子

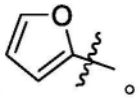
与所述杂芳基的键合至S(O)(NHR^3)=N部分的位置键合。

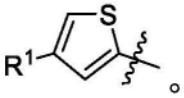
[0996] 在一些实施例中,A”是噻吩-2-基。

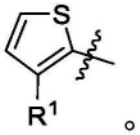
[0997] 在一些实施例中,A”是呋喃-2-基。

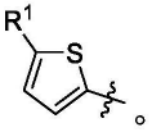
[0998] 在一些实施例中,A”是如下文所披露那样任选取代的下文所披露的环之一,其中在每种情况下,由波形线 示出为断裂的键将A连接至式AA的S(O)(NHR^3)=N部分。

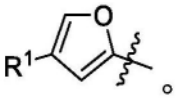
[0999] 在一些实施例中,所述任选取代的环A”  是  。

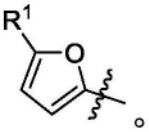
[1000] 在一些实施例中,所述任选取代的环A”是  。

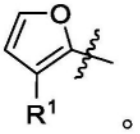
[1001] 在一些实施例中,所述任选取代的环A”是  。

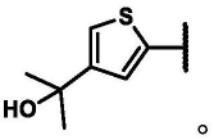
[1002] 在一些实施例中,所述任选取代的环A”是  。

[1003] 在一些实施例中,所述任选取代的环A”是  。

[1004] 在一些实施例中,所述任选取代的环A”是  。

[1005] 在一些实施例中,所述任选取代的环A”是  。

[1006] 在一些实施例中,所述任选取代的环A”是  。

[1007] 在一些实施例中,所述任选取代的环A”是  。

[1008] 当式AA是式AA-3时的环A”

[1009] 在一些实施例中,A”是包含1个选自O和S的杂原子的5元杂芳基,其中所述杂原子与所述杂芳基的键合至S(O)(NHR^3)=N部分的位置键合。

[1010] 在一些实施例中,A”是噻吩-2-基。

[1011] 在一些实施例中,A”是呋喃-2-基。

[1012] 在一些实施例中,A”是被2个R$^{1'}$取代的呋喃-2-基。

[1013] 在一些实施例中,A”是被2个$R^{2'}$取代的呋喃-2-基。

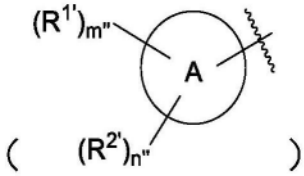
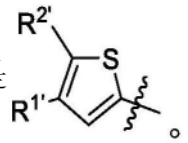
[1014] 在一些实施例中,A”是被1个$R^{1'}$取代且被1个$R^{2'}$取代的呋喃-2-基。

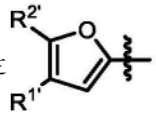
[1015] 在一些实施例中,A”是被2个$R^{1'}$取代的噻吩-2-基。

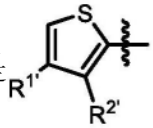
[1016] 在一些实施例中,A”是被2个$R^{2'}$取代的噻吩-2-基。

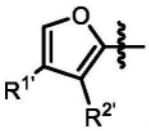
[1017] 在一些实施例中,A”是被1个$R^{1'}$取代且被1个$R^{2'}$取代的噻吩-2-基。

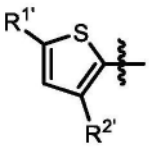
[1018] 在一些实施例中,A”是如下文所披露那样任选取代的下文所披露的环之一,其中在每种情况下,由波形线示出为断裂的键将A”连接至式AA的S(O)(NHR^3)=N部分。

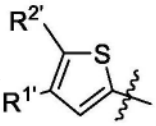
[1019] 在一些实施例中,所述任选取代的环A  是  。

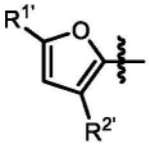
[1020] 在一些实施例中,所述任选取代的环A”是  。

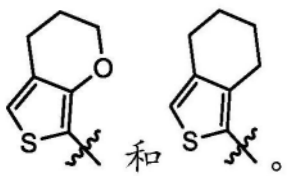
[1021] 在一些实施例中,所述任选取代的环A”是  。

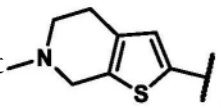
[1022] 在一些实施例中,所述任选取代的环A”是  。

[1023] 在一些实施例中,所述任选取代的环A”是  。

[1024] 在一些实施例中,所述任选取代的环A”是  。

[1025] 在一些实施例中,所述任选取代的环A”是  。

[1026] 在一些实施例中,所述任选取代的环A选自由以下组成的组:  。

[1027] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  。

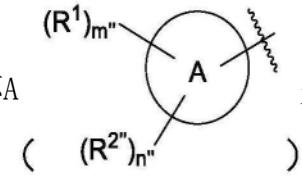
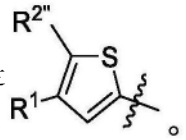
[1028] 当所述化合物是具有式AA-4的化合物时的环A”

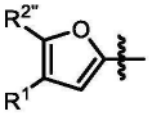
[1029] 在一些实施例中,A”是包含1个选自O和S的杂原子的5元杂芳基,其中所述杂原子与所述杂芳基的键合至S(O)(NHR^3)=N部分的位置键合。

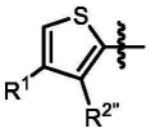
[1030] 在一些实施例中,A”是噻吩-2-基。

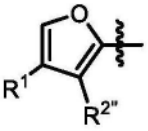
[1031] 在一些实施例中,A”是呋喃-2-基。

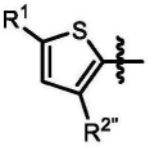
[1032] 在一些实施例中,A”是如下文所披露那样任选取代的下文所披露的环之一,其中在每种情况下,由波形线示出为断裂的键将A连接至式AA的S(O)(NHR^3)=N部分。

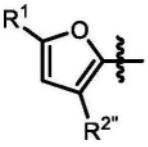
[1033] 在一些实施例中,所述任选取代的环A  是  。

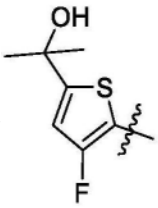
[1034] 在一些实施例中,所述任选取代的环A”是  。

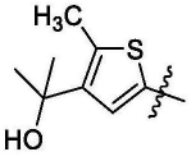
[1035] 在一些实施例中,所述任选取代的环A”是  。

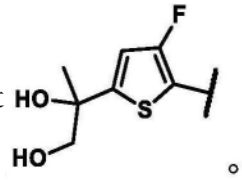
[1036] 在一些实施例中,所述任选取代的环A”是  。

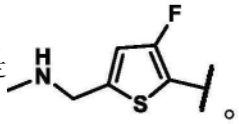
[1037] 在一些实施例中,所述任选取代的环A”是  。

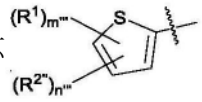
[1038] 在一些实施例中,所述任选取代的环A”是  。

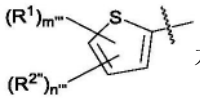
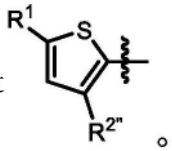
[1039] 在一些实施例中,所述任选取代的环A”是  。

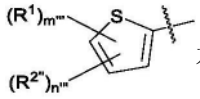
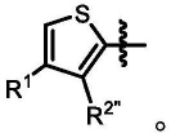
[1040] 在一些实施例中,所述任选取代的环A”是  。

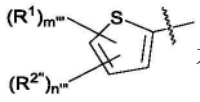
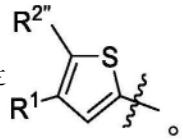
[1041] 在一些实施例中,所述任选取代的环A”是  。

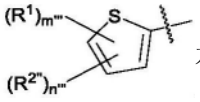
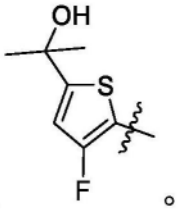
[1042] 在一些实施例中,所述任选取代的环A”是  。

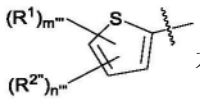
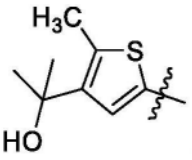
[1043] 当式AA是式AA-5时的环 

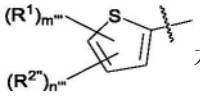
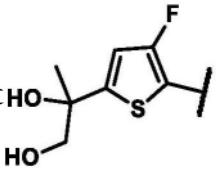
[1044] 在一些实施例中,  是  。

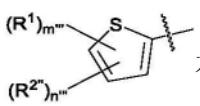
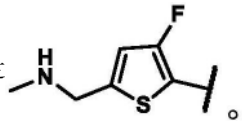
[1045] 在一些实施例中,  是  。

[1046] 在一些实施例中,  是  。

[1047] 在一些实施例中,  是  。

[1048] 在一些实施例中,  是  。

[1049] 在一些实施例中,  是  。

[1050] 在一些实施例中,  是  。

[1051] 基团R^1、$R^{1'}$、R^2、$R^{2'}$和$R^{2''}$

[1052] 基团R^1和R^2

[1053] 在一些实施例中,R^1当存在时独立地选自由以下组成的组:任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基,任选地被一个或多个卤代、氧代、C_1-C_6烷氧基、或NR^8R^9取代的C_1-C_6烷

基;任选地被一个或多个羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、或NR^8R^9取代的C_3-C_7环烷基,其中所述C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基进一步任选地被一至三个羟基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代;任选地被一个或多个羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、或NR^8R^9取代的3至7元杂环烷基,其中所述C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基进一步任选地被一至三个羟基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代;C_1-C_6卤代烷基;C_1-C_6烷氧基;C_1-C_6卤代烷氧基;卤代;CN;CO-C_1-C_6烷基;CO-C_6-C_{10}芳基;CO(5至10元杂芳基);CO_2C_1-C_6烷基;CO_2C_3-C_8环烷基;$OCOC_1$-C_6烷基;$OCOC_6$-C_{10}芳基;OCO(5至10元杂芳基);OCO(3至7元杂环烷基);C_6-C_{10}芳基;5至10元杂芳基;NH_2;NHC_1-C_6烷基;$N(C_1$-C_6烷基$)_2$;$CONR^8R^9$;SF_5;$S(O_2)NR^{11}R^{12}$;S(O)C_1-C_6烷基;和$S(O_2)C_1$-C_6烷基。

[1054] 在一些实施例中,R^1当存在时独立地选自由以下组成的组:任选地被一个或多个羟基、卤代、或NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基。

[1055] 在一些实施例中,R^1当存在时选自由以下组成的组:1-羟基-2-甲基丙-2-基;1,2-二羟基-2-丙基;甲基;乙基;二氟甲基;异丙基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;1-羟乙基;2-羟乙基;1-羟基-2-丙基;1-羟基-1-环丙基;1-羟基-1-环丁基;1-羟基-1-环戊基;1-羟基-1-环己基;吗啉基;1,3-二氧戊环-2-基;$COCH_3$;$COCH_2CH_3$;2-甲氧基-2-丙基;(二甲基氨基)甲基;(甲基氨基)甲基;1-(二甲基氨基)乙基;氟;氯;苯基;吡啶基;吡唑基;$S(O_2)CH_3$;和$S(O_2)NR^{11}R^{12}$。

[1056] 在一些实施例中,R1当存在时选自由以下组成的组:1-羟基-2-甲基丙-2-基;甲基;二氟甲基;异丙基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;1-羟乙基;2-羟乙基;1-羟基-2-丙基;1-羟基-1-环丙基;1-羟基-1-环丁基;1-羟基-1-环戊基;1-羟基-1-环己基;吗啉基;1,3-二氧戊环-2-基;$COCH_3$;$COCH_2CH_3$;2-甲氧基-2-丙基;(二甲基氨基)甲基;1-(二甲基氨基)乙基;氟;氯;苯基;吡啶基;吡唑基;$S(O_2)CH_3$;和$S(O_2)NR^{11}R^{12}$。

[1057] 在一些实施例中,R^1当存在时选自由以下组成的组:甲基;二氟甲基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;(二甲基氨基)甲基;和氟。例如,R^1是2-羟基-2-丙基。例如,R^1是氟。

[1058] 在一些实施例中,R^1当存在时选自由以下组成的组:甲基;乙基;二氟甲基;2-羟基-2-丙基;1,2-二羟基-2-丙基;羟甲基;(二甲基氨基)甲基;(甲基氨基)甲基;和氟。例如,R^1是2-羟基-2-丙基或1,2-二羟基-2-丙基(例如,R^1是2-羟基-2-丙基;或R^1是1,2-二羟基-2-丙基)。

[1059] 在一些实施例中,R^2当存在时独立地选自由以下组成的组:任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基,任选地被一个或多个卤代、氧代、C_1-C_6烷氧基、或NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基;任选地被一个或多个羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、或NR^8R^9取代的C_3-C_7环烷基,其中所述C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基进一步任选地被一至三个羟基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代;任选地被一个或多个羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、或NR8R9取代的3至7元杂环烷基,其中所述C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基进一步任选地被一至三个羟基、卤代、NR8R9、或氧代取代;C_1-C_6卤代烷基;C_1-C_6烷氧基;C_1-C_6卤代烷氧基;卤代;CN;CO-C_1-C_6烷基;CO-C_6-C_{10}芳基;CO(5至10元杂芳基);CO_2C_1-C_6烷基;CO_2C_3-C_8环烷基;$OCOC_1$-C_6烷基;$OCOC_6$-C_{10}芳基;OCO(5至10元杂芳基);OCO(3至7元杂环烷基);C_6-C_{10}芳基;5至10元杂芳基;NH_2;NHC_1-C_6烷基;$N(C_1$-C_6烷基$)_2$;$CONR^8R^9$;SF_5;$S(O_2)NR^{11}R^{12}$;S(O)C_1-C_6烷基;和$S(O_2)C_1$-C_6烷基。

[1060] 在一些实施例中,R^2当存在时独立地选自由以下组成的组:任选地被一个或多个羟基、卤代、或NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基。

[1061] 在一些实施例中,R^2当存在时选自由以下组成的组:1-羟基-2-甲基丙-2-基;1,2-二羟基-2-丙基;甲基;乙基;二氟甲基;异丙基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;1-羟乙基;2-羟乙基;1-羟基-2-丙基;1-羟基-1-环丙基;1-羟基-1-环丁基;1-羟基-1-环戊基;1-羟基-1-环己基;吗啉基;1,3-二氧戊环-2-基;$COCH_3$;$COCH_2CH_3$;2-甲氧基-2-丙基;(二甲基氨基)甲基;(甲基氨基)甲基;1-(二甲基氨基)乙基;氟;氯;苯基;吡啶基;吡唑基;$S(O_2)CH_3$;和$S(O_2)NR^{11}R^{12}$。

[1062] 在一些实施例中,R^2当存在时选自由以下组成的组:1-羟基-2-甲基丙-2-基;甲基;二氟甲基;异丙基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;1-羟乙基;2-羟乙基;1-羟基-2-丙基;1-羟基-1-环丙基;1-羟基-1-环丁基;1-羟基-1-环戊基;1-羟基-1-环己基;吗啉基;1,3-二氧戊环-2-基;$COCH_3$;$COCH_2CH_3$;2-甲氧基-2-丙基;(二甲基氨基)甲基;1-(二甲基氨基)乙基;氟;氯;苯基;吡啶基;吡唑基;$S(O_2)CH_3$;和$S(O_2)NR^{11}R^{12}$。

[1063] 在一些实施例中,R^2当存在时选自由以下组成的组:甲基;乙基;二氟甲基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;1,2-二羟基-2-丙基;(二甲基氨基)甲基;(甲基氨基)甲基;和氟。

[1064] 在一些实施例中,R^2当存在时选自由以下组成的组:甲基;二氟甲基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;(二甲基氨基)甲基;和氟。

[1065] 在一些实施例中,一个或多个R^1当存在时独立地是被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基。

[1066] 在这些实施例的某些中,一个或多个R^1独立地选自1-羟基-2-甲基丙-2-基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;1-羟乙基;2-羟乙基;1-羟基-2-丙基;1,2-二羟基-2-丙基;和1,2,3-三羟基-2-丙基。

[1067] 在一些实施例中,一个或多个R^1当存在时独立地是被一个或多个羟基取代并且进一步被一个或多个(例如,一个)NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基。

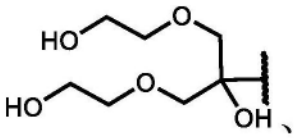
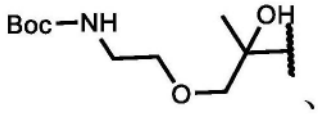
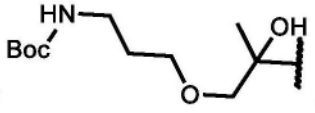
[1068] 在这些实施例的某些中,一个或多个R^1独立地选自1-氨基-2-羟基-丙-2-基;1-乙酰胺基-2-羟基-丙-2-基;和1-(叔丁氧羰基)氨基-2-羟基-丙-2-基。

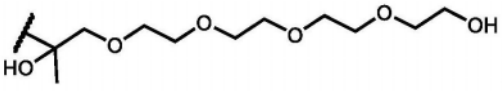
[1069] 在一些实施例中,一个或多个R^1当存在时独立地是被一个或多个羟基取代并且进一步被一个或多个(例如,一个)R^{15}取代的C_1-C_6烷基。

[1070] 在这些实施例的某些(例如,a2=1或2)中,一个或多个R^1独立地选自1-(2-羟基乙氧基)-2-羟基-2-丙基;1-(2-苄氧基乙氧基)-2-羟基-2-丙基;和1-(2-甲氧基乙氧基)-2-羟基-2-丙基。

[1071] 在这些实施例的某些(例如,a2=1)中,一个或多个R^1独立地选自1-(2-羟基乙氧基)-2-羟基-2-丙基和1-(2-甲氧基乙基)-2-羟基-2-丙基。

[1072] 在某些实施例(例如,a2=1)中,一个或多个R^1独立地选自:

[1073]  、  、和  。

[1074] 在某些实施例(例如,a2>1)中,一个或多个R^1是  。

[1075] 在一些实施例中,一个或多个R^1独立地是被一个或多个(例如,一个)NR^8R^9取代并且进一步任选地被一个或多个卤代取代的C_1-C_6烷基。

[1076] 在这些实施例的某些中,一个或多个R^1独立地选自:(甲基氨基)甲基;(2,2-二氟乙-1-基)(甲基)氨基甲基;(2,2,2-三氟乙-1-基)(甲基)氨基甲基;(二甲基氨基)甲基;1-(二甲基氨基)乙基;2-((甲基)氨基甲基)-丙-2-基;2-((甲基)氨基)-丙-2-基;(甲基)(环丙基甲基)氨基甲基;(甲基)(2-(二甲基氨基)乙-1-基)氨基甲基;(环丁基)(甲基)氨基甲基;1-(环丁基)氨基-乙-1-基;异丙基氨基甲基;(环丁基)氨基甲基;环庚基氨基甲基;四氢吡喃基氨基甲基;仲丁基氨基甲基;乙基氨基甲基;烯丙基氨基甲基;(2,2-二氟乙-1-基)氨基甲基;(2-甲氧基-乙-1-基)氨基甲基;(2-甲氧基-乙-1-基)(甲基)氨基甲基;2-氟-1-二甲基氨基-乙-1-基;1-二甲基氨基-2,2-二氟乙-1-基;1-二甲基氨基-2,2,2-三氟乙-1-基;1-二甲基氨基-2,2,2-三甲基乙-1-基;和二甲基氨基(环丙基)甲基(例如,一个或多个R^1是二甲基氨基甲基或甲基氨基甲基)。

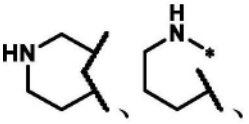
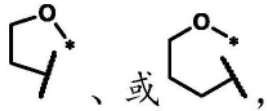
[1077] 在一些实施例中,一个或多个R^1是任选地被一个或多个卤代取代的C_1-C_6烷基。在这些实施例的某些中,一个或多个R^1是任选地被一个或多个卤代取代的C_2-C_6烷基。作为非限制性实例,R^1是乙基或二氟甲基。

[1078] 在一些实施例中,一个或多个R^1当存在时是任选地被一个或多个氧代取代并且进一步任选地被一个或多个C1-C6烷基取代的3至7元杂环烷基。例如,R^1是5-甲基-噁唑烷-2-酮-5-基。

[1079] 在R^1的前述实施例的任何某些中,一个或多个R^2独立地选自C_1-C_6烷基、任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基、任选地被一个或多个C_1-C_6烷氧基取代的C_1-C_6烷基、和卤代。

[1080] 在一些实施例中,R^1和R^2位于相邻原子上,并且与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环(例如,C_5或C_6碳环)或一个单环或双环5至12元杂环,其中a)当所述相邻原子中的每一个是碳原子时,则所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$;并且b)当所述相邻原子中的一个或两个是氮原子时,则所述杂环包含从0-2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$(除了前述的连接至R^1和/或R^2的一个或多个氮原子之外),并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基(例如,甲基)、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基(例如,异丙氧基)、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基(例如氮杂环丁烷基或氧杂环丁烷基)、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代(例如,氟)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9(例如,氨基、甲基氨基、或二甲基氨基)、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1081] 在一些实施例中,R^1和R^2位于相邻原子上,并且与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_5-C_6碳环,所述碳环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、甲基、异丙氧基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基,其中所述甲基、异丙氧基、氮杂环丁烷基、和氧杂环丁烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、氟、氨基、甲基氨基、和二甲基氨基;或者

[1082] R^1和R^2位于相邻原子上，并且合在一起、独立地形成  、  、或，其中每一个任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、氧代、甲基、异丙氧基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基，其中所述甲基、异丙氧基、氮杂环丁烷基、和氧杂环丁烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代：羟基、氟、氨基、甲基氨基、和二甲基氨基；其中所述星号表示与碳原子的连接点；并且所述  表示与碳或氮原子的连接点。

[1083] 在一些实施例中，R^1和R^2位于相邻原子上，并且与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个双环螺环C_4-C_{12}碳环，其中所述碳环任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、氧代、甲基、异丙氧基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基，其中所述甲基、异丙氧基、氮杂环丁烷基、和氧杂环丁烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代：羟基、氟、氨基、甲基氨基、和二甲基氨基。

[1084] 在一些实施例中，R^1和R^2位于相邻原子上，并且与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个双环螺环5至12元杂环，其中a)当所述相邻原子中的每一个是碳原子时，则所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团：O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$；并且b)当所述相邻原子中的一个或两个是氮原子时，则所述杂环包含从0-2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团：O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$(除了前述的连接至R^1和/或R^2的一个或多个氮原子之外)，其中所述碳环或杂环任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、氧代、甲基、异丙氧基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基，其中所述甲基、异丙氧基、氮杂环丁烷基、和氧杂环丁烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代：羟基、氟、氨基、甲基氨基、和二甲基氨基。

[1085] 在一些实施例中，R^1和R^2是不同的。

[1086] 在一些实施例中，R^1和R^2是相同的。

[1087] 在一些实施例中，R^1位于R^2的对位或间位。

[1088] 在一些实施例中，R^1位于R^2的对位或邻位。

[1089] 在一些实施例中，R^1位于R^2的邻位或间位。

[1090] 在一些实施例中，R^1位于R^2的对位。

[1091] 在一些实施例中，R^1位于R^2的间位。

[1092] 在一些实施例中，R^1位于R^2的邻位。

[1093] 当式AA是式AA-1时的基团R^1和R^2

[1094] 在一些实施例中，R^1当存在时独立地选自由以下组成的组：任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基，任选地被一个或多个卤代、氧代、C_1-C_6烷氧基、或NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基；任选地被一个或多个羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、或NR^8R^9取代的C_3-C_7环烷基，其中所述C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基进一步任选地被一至三个羟基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代；任选地被一个或多个羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、或NR8R9取代的3至7元杂环烷基，其中所述C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基进一步任选地被一至三个羟基、卤代、NR8R9、或氧代取代；C_1-

C_6卤代烷基;C_1-C_6烷氧基;C_1-C_6卤代烷氧基;卤代;CN;CO-C_1-C_6烷基;CO-C_6-C_{10}芳基;CO(5至10元杂芳基);CO_2C_1-C_6烷基;CO_2C_3-C_8环烷基;$OCOC_1$-C_6烷基;$OCOC_6$-C_{10}芳基;OCO(5至10元杂芳基);OCO(3至7元杂环烷基);C_6-C_{10}芳基;5至10元杂芳基;NH_2;NHC_1-C_6烷基;$N(C_1$-C_6烷基$)_2$;$CONR^8R^9$;SF_5;$S(O_2)NR^{11}R^{12}$;$S(O)C_1$-C_6烷基;和$S(O_2)C_1$-C_6烷基。

[1095] 在一些实施例中,R^1当存在时独立地选自由以下组成的组:任选地被一个或多个羟基、卤代、或NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基。

[1096] 在一些实施例中,R^1当存在时选自由以下组成的组:1-羟基-2-甲基丙-2-基;1,2-二羟基-2-丙基;甲基;乙基;二氟甲基;异丙基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;1-羟乙基;2-羟乙基;1-羟基-2-丙基;1-羟基-1-环丙基;1-羟基-1-环丁基;1-羟基-1-环戊基;1-羟基-1-环己基;吗啉基;1,3-二氧戊环-2-基;$COCH_3$;$COCH_2CH_3$;2-甲氧基-2-丙基;(二甲基氨基)甲基;(甲基氨基)甲基;1-(二甲基氨基)乙基;氟;氯;苯基;吡啶基;吡唑基;$S(O_2)CH_3$;和$S(O_2)NR^{11}R^{12}$。

[1097] 在一些实施例中,R^1当存在时选自由以下组成的组:1-羟基-2-甲基丙-2-基;甲基;二氟甲基;异丙基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;1-羟乙基;2-羟乙基;1-羟基-2-丙基;1-羟基-1-环丙基;1-羟基-1-环丁基;1-羟基-1-环戊基;1-羟基-1-环己基;吗啉基;1,3-二氧戊环-2-基;$COCH_3$;$COCH_2CH_3$;2-甲氧基-2-丙基;(二甲基氨基)甲基;1-(二甲基氨基)乙基;氟;氯;苯基;吡啶基;吡唑基;$S(O_2)CH_3$;和$S(O_2)NR^{11}R^{12}$。

[1098] 在一些实施例中,R^1当存在时选自由以下组成的组:甲基;乙基;二氟甲基;2-羟基-2-丙基;1,2-二羟基-2-丙基;羟甲基;(二甲基氨基)甲基;(甲基氨基)甲基;和氟。例如,R^1是2-羟基-2-丙基或1,2-二羟基-2-丙基(例如,R^1是2-羟基-2-丙基;或R^1是1,2-二羟基-2-丙基)。

[1099] 在一些实施例中,R^1当存在时选自由以下组成的组:甲基;二氟甲基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;(二甲基氨基)甲基;和氟。例如,R^1是2-羟基-2-丙基。例如,R^1是氟。

[1100] 在一些实施例中,R^2当存在时独立地选自由以下组成的组:任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基,任选地被一个或多个卤代、氧代、C_1-C_6烷氧基、或NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基;任选地被一个或多个羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、或NR^8R^9取代的C_3-C_7环烷基,其中所述C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基进一步任选地被一至三个羟基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代;任选地被一个或多个羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、或NR8R9取代的3至7元杂环烷基,其中所述C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基进一步任选地被一至三个羟基、卤代、NR8R9、或氧代取代;C_1-C_6卤代烷基;C_1-C_6烷氧基;C_1-C_6卤代烷氧基;卤代;CN;CO-C_1-C_6烷基;CO-C_6-C_{10}芳基;CO(5至10元杂芳基);CO_2C_1-C_6烷基;CO_2C_3-C_8环烷基;$OCOC_1$-C_6烷基;$OCOC_6$-C_{10}芳基;OCO(5至10元杂芳基);OCO(3至7元杂环烷基);C_6-C_{10}芳基;5至10元杂芳基;NH_2;NHC_1-C_6烷基;$N(C_1$-C_6烷基$)_2$;$CONR^8R^9$;SF_5;$S(O_2)NR^{11}R^{12}$;$S(O)C_1$-C_6烷基;和$S(O_2)C_1$-C_6烷基。

[1101] 在一些实施例中,R^2当存在时独立地选自由以下组成的组:任选地被一个或多个羟基、卤代、或NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基。

[1102] 在一些实施例中,R^2当存在时选自由以下组成的组:1-羟基-2-甲基丙-2-基;1,2-二羟基-2-丙基;甲基;乙基;二氟甲基;异丙基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;1-羟乙基;2-羟乙基;1-羟基-2-丙基;1-羟基-1-环丙基;1-羟基-1-环丁基;1-羟基-1-环戊基;1-羟基-1-环己基;吗啉基;1,3-二氧戊环-2-基;$COCH_3$;$COCH_2CH_3$;2-甲氧基-2-丙基;(二甲基氨基)甲基;

(甲基氨基)甲基;1-(二甲基氨基)乙基;氟;氯;苯基;吡啶基;吡唑基;$S(O_2)CH_3$;和$S(O_2)NR^{11}R^{12}$。

[1103] 在一些实施例中,R^2当存在时选自由以下组成的组:1-羟基-2-甲基丙-2-基;甲基;二氟甲基;异丙基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;1-羟乙基;2-羟乙基;1-羟基-2-丙基;1-羟基-1-环丙基;1-羟基-1-环丁基;1-羟基-1-环戊基;1-羟基-1-环己基;吗啉基;1,3-二氧戊环-2-基;$COCH_3$;$COCH_2CH_3$;2-甲氧基-2-丙基;(二甲基氨基)甲基;1-(二甲基氨基)乙基;氟;氯;苯基;吡啶基;吡唑基;$S(O_2)CH_3$;和$S(O_2)NR^{11}R^{12}$。

[1104] 在一些实施例中,R^2当存在时选自由以下组成的组:甲基;乙基;二氟甲基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;1,2-二羟基-2-丙基;(二甲基氨基)甲基;(甲基氨基)甲基;和氟。

[1105] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,R^2当存在时选自由以下组成的组:甲基;二氟甲基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;(二甲基氨基)甲基;和氟。

[1106] 在一些实施例中,一个或多个R^1当存在时独立地是被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基。

[1107] 在这些实施例的某些中,一个或多个R^1独立地选自1-羟基-2-甲基丙-2-基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;1-羟乙基;2-羟乙基;1-羟基-2-丙基;1,2-二羟基-2-丙基;和1,2,3-三羟基-2-丙基。

[1108] 在一些实施例中,一个或多个R^1当存在时独立地是被一个或多个羟基取代并且进一步被一个或多个(例如,一个)NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基。

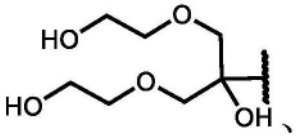
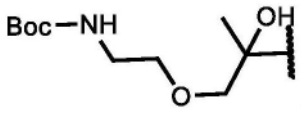
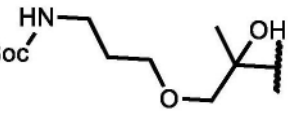
[1109] 在这些实施例的某些中,一个或多个R^1独立地选自1-氨基-2-羟基-丙-2-基;1-乙酰胺基-2-羟基-丙-2-基;和1-(叔丁氧羰基)氨基-2-羟基-丙-2-基。

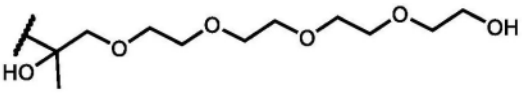
[1110] 在一些实施例中,一个或多个R^1当存在时独立地是被一个或多个羟基取代并且进一步被一个或多个(例如,一个)R^{15}取代的C_1-C_6烷基。

[1111] 在这些实施例的某些(例如,a2=1或2)中,一个或多个R^1独立地选自1-(2-羟基乙氧基)-2-羟基-2-丙基;1-(2-苄氧基乙氧基)-2-羟基-2-丙基;和1-(2-甲氧基乙氧基)-2-羟基-2-丙基。

[1112] 在这些实施例的某些(例如,a2=1)中,一个或多个R^1独立地选自1-(2-羟基乙氧基)-2-羟基-2-丙基和1-(2-甲氧基乙基)-2-羟基-2-丙基。

[1113] 在某些实施例(例如,a2=1)中,一个或多个R^1独立地选自:

[1114]  、  、以及  。

[1115] 在某些实施例(例如,a2>1)中,一个或多个R^1是  。

[1116] 在一些实施例中,一个或多个R^1独立地是被一个或多个(例如,一个)NR^8R^9取代并且进一步任选地被一个或多个卤代取代的C_1-C_6烷基。

[1117] 在这些实施例的某些中,一个或多个R^1独立地选自:(甲基氨基)甲基;(2,2-二氟乙-1-基)(甲基)氨基甲基;(2,2,2-三氟乙-1-基)(甲基)氨基甲基;(二甲基氨基)甲基;1-(二甲基氨基)乙基;2-((甲基)氨基甲基)-丙-2-基;2-((甲基)氨基)-丙-2-基;(甲基)(环丙基甲基)氨基甲基;(甲基)(2-(二甲基氨基)乙-1-基)氨基甲基;(环丁基)(甲基)氨基甲

基;1-(环丁基)氨基-乙-1-基;异丙基氨基甲基;(环丁基)氨基甲基;环庚基氨基甲基;四氢吡喃基氨基甲基;仲丁基氨基甲基;乙基氨基甲基;烯丙基氨基甲基;(2,2-二氟乙-1-基)氨基甲基;(2-甲氧基-乙-1-基)氨基甲基;(2-甲氧基-乙-1-基)(甲基)氨基甲基;2-氟-1-二甲基氨基-乙-1-基;1-二甲基氨基-2,2-二氟乙-1-基;1-二甲基氨基-2,2,2-三氟乙-1-基;1-二甲基氨基-2,2,2-三甲基乙-1-基;和二甲基氨基(环丙基)甲基(例如,一个或多个R^1是二甲基氨基甲基或甲基氨基甲基)。

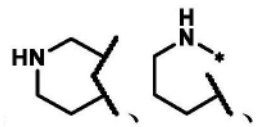
[1118] 在一些实施例中,一个或多个R^1是任选地被一个或多个卤代取代的C_1-C_6烷基。在这些实施例的某些中,一个或多个R^1是任选地被一个或多个卤代取代的C_2-C_6烷基。作为非限制性实例,R^1是乙基或二氟甲基。

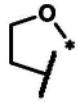
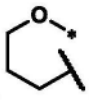
[1119] 在一些实施例中,一个或多个R^1当存在时是任选地被一个或多个氧代取代并且进一步任选地被一个或多个C1-C6烷基取代的3至7元杂环烷基。例如,R^1是5-甲基-噁唑烷-2-酮-5-基。

[1120] 在R^1的前述实施例的任何某些中,一个或多个R^2独立地选自C_1-C_6烷基、任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基、任选地被一个或多个C_1-C_6烷氧基取代的C_1-C_6烷基、和卤代。

[1121] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,R^1和R^2位于相邻原子上,并且与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环(例如,C_5或C_6碳环)或一个单环或双环5至12元杂环,其中a)当所述相邻原子中的每一个是碳原子时,则所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$;并且b)当所述相邻原子中的一个或两个是氮原子时,则所述杂环包含从0-2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$(除了前述的连接至R^1和/或R^2的一个或多个氮原子之外),并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基(例如,甲基)、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基(例如,异丙氧基)、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基(例如氮杂环丁烷基或氧杂环丁烷基)、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代(例如,氟)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9(例如,氨基、甲基氨基、或二甲基氨基)、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1122] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,R^1和R^2位于相邻原子上,并且与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_5-C_6碳环,所述碳环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、甲基、异丙氧基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基,其中所述甲基、异丙氧基、氮杂环丁烷基、和氧杂环丁烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、氟、氨基、甲基氨基、和二甲基氨基;或者

[1123] R^1和R^2位于相邻原子上,并且合在一起、独立地形成 

 、或  ，其中每一个任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、甲基、异丙氧基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基,其中所述甲基、异丙氧基、氮杂环丁烷基、和氧杂环丁烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、氟、氨基、甲基氨基、和二甲基氨基;其中所述星号表示与碳原子的连接点;并且所述  表示与碳或氮原子的连接点。

[1124] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,R^1和R^2位于相邻原子上,并且与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个双环螺环C_4-C_{12}碳环,其中所述碳环任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、甲基、异丙氧基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基,其中所述甲基、异丙氧基、氮杂环丁烷基、和氧杂环丁烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、氟、氨基、甲基氨基、和二甲基氨基。

[1125] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,R^1和R^2位于相邻原子上,并且与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个双环螺环5至12元杂环,其中a)当所述相邻原子中的每一个是碳原子时,则所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$;并且b)当所述相邻原子中的一个或两个是氮原子时,则所述杂环包含从0-2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$(除了前述的连接至R^1和/或R^2的一个或多个氮原子之外),其中所述碳环或杂环任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、甲基、异丙氧基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基,其中所述甲基、异丙氧基、氮杂环丁烷基、和氧杂环丁烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、氟、氨基、甲基氨基、和二甲基氨基。

[1126] 当式AA是式AA-2时的基团R^1和R^2

[1127] 在一些实施例中,R^1当存在时独立地选自由以下组成的组:任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基,任选地被一个或多个卤代、氧代、C_1-C_6烷氧基、或NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基;任选地被一个或多个羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、或NR^8R^9取代的C_3-C_7环烷基,其中所述C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基进一步任选地被一至三个羟基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代;任选地被一个或多个羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、或NR8R9取代的3至7元杂环烷基,其中所述C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基进一步任选地被一至三个羟基、卤代、NR8R9、或氧代取代;C_1-C_6卤代烷基;C_1-C_6烷氧基;C_1-C_6卤代烷氧基;卤代;CN;CO-C_1-C_6烷基;CO-C_6-C_{10}芳基;CO(5至10元杂芳基);CO_2C_1-C_6烷基;CO_2C_3-C_8环烷基;$OCOC_1$-C_6烷基;$OCOC_6$-C_{10}芳基;OCO(5至10元杂芳基);OCO(3至7元杂环烷基);C_6-C_{10}芳基;5至10元杂芳基;NH_2;NHC_1-C_6烷基;$N(C_1$-C_6烷基$)_2$;$CONR^8R^9$;SF_5;$S(O_2)NR^{11}R^{12}$;S(O)C_1-C_6烷基;和$S(O_2)C_1$-C_6烷基。

[1128] 在一些实施例中,R^1当存在时独立地选自由以下组成的组:任选地被一个或多个羟基、卤代、或NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基。

[1129] 在一些实施例中,R^1当存在时选自由以下组成的组:1-羟基-2-甲基丙-2-基;1,2-二羟基-2-丙基;甲基;乙基;二氟甲基;异丙基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;1-羟乙基;2-羟乙基;1-羟基-2-丙基;1-羟基-1-环丙基;1-羟基-1-环丁基;1-羟基-1-环戊基;1-羟基-1-环己基;吗啉基;1,3-二氧戊环-2-基;$COCH_3$;$COCH_2CH_3$;2-甲氧基-2-丙基;(二甲基氨基)甲基;(甲基氨基)甲基;1-(二甲基氨基)乙基;氟;氯;苯基;吡啶基;吡唑基;$S(O_2)CH_3$;和$S(O_2)$

$NR^{11}R^{12}$。

[1130] 在一些实施例中,R^1当存在时选自由以下组成的组:1-羟基-2-甲基丙-2-基;甲基;二氟甲基;异丙基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;1-羟乙基;2-羟乙基;1-羟基-2-丙基;1-羟基-1-环丙基;1-羟基-1-环丁基;1-羟基-1-环戊基;1-羟基-1-环己基;吗啉基;1,3-二氧戊环-2-基;$COCH_3$;$COCH_2CH_3$;2-甲氧基-2-丙基;(二甲基氨基)甲基;1-(二甲基氨基)乙基;氟;氯;苯基;吡啶基;吡唑基;$S(O_2)CH_3$;和$S(O_2)NR^{11}R^{12}$。

[1131] 在一些实施例中,R^1当存在时选自由以下组成的组:甲基;二氟甲基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;(二甲基氨基)甲基;和氟。例如,R^1是2-羟基-2-丙基。例如,R^1是氟。

[1132] 在一些实施例中,R^1当存在时选自由以下组成的组:甲基;乙基;二氟甲基;2-羟基-2-丙基;1,2-二羟基-2-丙基;羟甲基;(二甲基氨基)甲基;(甲基氨基)甲基;和氟。例如,R^1当存在时是2-羟基-2-丙基或1,2-二羟基-2-丙基(例如,R^1是2-羟基-2-丙基;或R^1是1,2-二羟基-2-丙基)。

[1133] 在一些实施例中,R^2当存在时独立地选自由以下组成的组:任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基,任选地被一个或多个卤代、氧代、C_1-C_6烷氧基、或NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基;任选地被一个或多个羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、或NR^8R^9取代的C_3-C_7环烷基,其中所述C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基进一步任选地被一至三个羟基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代;任选地被一个或多个羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、或NR8R9取代的3至7元杂环烷基,其中所述C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基进一步任选地被一至三个羟基、卤代、NR8R9、或氧代取代;C_1-C_6卤代烷基;C_1-C_6烷氧基;C_1-C_6卤代烷氧基;卤代;CN;CO-C_1-C_6烷基;CO-C_6-C_{10}芳基;CO(5至10元杂芳基);CO_2C_1-C_6烷基;CO_2C_3-C_8环烷基;$OCOC_1$-C_6烷基;$OCOC_6$-C_{10}芳基;OCO(5至10元杂芳基);OCO(3至7元杂环烷基);C_6-C_{10}芳基;5至10元杂芳基;NH_2;NHC_1-C_6烷基;$N(C_1$-C_6烷基$)_2$;$CONR^8R^9$;SF_5;$S(O_2)NR^{11}R^{12}$;S(O)C_1-C_6烷基;和$S(O_2)C_1$-C_6烷基。

[1134] 在一些实施例中,R^2当存在时独立地选自由以下组成的组:任选地被一个或多个羟基、卤代、或NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基。

[1135] 在一些实施例中,R^2当存在时选自由以下组成的组:1-羟基-2-甲基丙-2-基;1,2-二羟基-2-丙基;甲基;乙基;二氟甲基;异丙基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;1-羟乙基;2-羟乙基;1-羟基-2-丙基;1-羟基-1-环丙基;1-羟基-1-环丁基;1-羟基-1-环戊基;1-羟基-1-环己基;吗啉基;1,3-二氧戊环-2-基;$COCH_3$;$COCH_2CH_3$;2-甲氧基-2-丙基;(二甲基氨基)甲基;(甲基氨基)甲基;1-(二甲基氨基)乙基;氟;氯;苯基;吡啶基;吡唑基;$S(O_2)CH_3$;和$S(O_2)NR^{11}R^{12}$。

[1136] 在一些实施例中,R^2当存在时选自由以下组成的组:1-羟基-2-甲基丙-2-基;甲基;二氟甲基;异丙基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;1-羟乙基;2-羟乙基;1-羟基-2-丙基;1-羟基-1-环丙基;1-羟基-1-环丁基;1-羟基-1-环戊基;1-羟基-1-环己基;吗啉基;1,3-二氧戊环-2-基;$COCH_3$;$COCH_2CH_3$;2-甲氧基-2-丙基;(二甲基氨基)甲基;1-(二甲基氨基)乙基;氟;氯;苯基;吡啶基;吡唑基;$S(O_2)CH_3$;和$S(O_2)NR^{11}R^{12}$。

[1137] 在一些实施例中,R^2当存在时选自由以下组成的组:甲基;乙基;二氟甲基;2-羟基-2-丙基;1,2-二羟基-2-丙基;羟甲基;(二甲基氨基)甲基;(甲基氨基)甲基;和氟。

[1138] 在一些实施例中,R^2当存在时选自由以下组成的组:甲基;二氟甲基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;(二甲基氨基)甲基;和氟。

[1139] 在一些实施例中,一个或多个R^1当存在时独立地是被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基。

[1140] 在这些实施例的某些中,一个或多个R^1独立地选自1-羟基-2-甲基丙-2-基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;1-羟乙基;2-羟乙基;1-羟基-2-丙基;1,2-二羟基-2-丙基;和1,2,3-三羟基-2-丙基。

[1141] 在一些实施例中,一个或多个R^1当存在时独立地是被一个或多个羟基取代并且进一步被一个或多个(例如,一个)NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基。

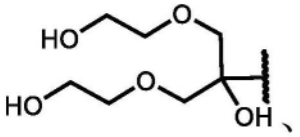
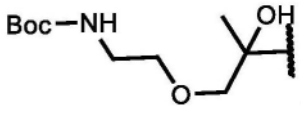
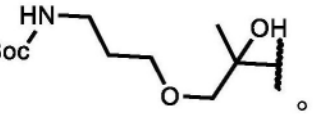
[1142] 在这些实施例的某些中,一个或多个R^1独立地选自1-氨基-2-羟基-丙-2-基;1-乙酰胺基-2-羟基-丙-2-基;和1-(叔丁氧羰基)氨基-2-羟基-丙-2-基。

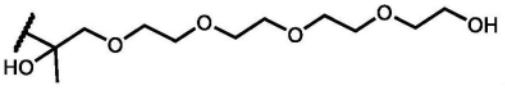
[1143] 在一些实施例中,一个或多个R^1当存在时独立地是被一个或多个羟基取代并且进一步被一个或多个(例如,一个)R^{15}取代的C_1-C_6烷基。

[1144] 在这些实施例的某些(例如,a2=1或2)中,一个或多个R^1独立地选自1-(2-羟基乙氧基)-2-羟基-2-丙基;1-(2-苄氧基乙氧基)-2-羟基-2-丙基;和1-(2-甲氧基乙氧基)-2-羟基-2-丙基。

[1145] 在这些实施例的某些(例如,a2=1)中,一个或多个R^1独立地选自1-(2-羟基乙氧基)-2-羟基-2-丙基和1-(2-甲氧基乙基)-2-羟基-2-丙基。

[1146] 在某些实施例(例如,a2=1)中,一个或多个R^1独立地选自:

[1147]  、  、以及  。

[1148] 在某些实施例(例如,a2>1)中,一个或多个R^1是  。

[1149] 在一些实施例中,一个或多个R^1独立地是被一个或多个(例如,一个)NR^8R^9取代并且进一步任选地被一个或多个卤代取代的C_1-C_6烷基。

[1150] 在这些实施例的某些中,一个或多个R^1独立地选自:(甲基氨基)甲基;(2,2-二氟乙-1-基)(甲基)氨基甲基;(2,2,2-三氟乙-1-基)(甲基)氨基甲基;(二甲基氨基)甲基;1-(二甲基氨基)乙基;2-((甲基)氨基甲基)-丙-2-基;2-((甲基)氨基)-丙-2-基;(甲基)(环丙基甲基)氨基甲基;(甲基)(2-(二甲基氨基)乙-1-基)氨基甲基;(环丁基)(甲基)氨基甲基;1-(环丁基)氨基-乙-1-基;异丙基氨基甲基;(环丁基)氨基甲基;环庚基氨基甲基;四氢吡喃基氨基甲基;仲丁基氨基甲基;乙基氨基甲基;烯丙基氨基甲基;(2,2-二氟乙-1-基)氨基甲基;(2-甲氧基-乙-1-基)氨基甲基;(2-甲氧基-乙-1-基)(甲基)氨基甲基;2-氟-1-二甲基氨基-乙-1-基;1-二甲基氨基-2,2-二氟乙-1-基;1-二甲基氨基-2,2,2-三氟乙-1-基;1-二甲基氨基-2,2,2-三甲基乙-1-基;和二甲基氨基(环丙基)甲基(例如,一个或多个R^1是二甲基氨基甲基或甲基氨基甲基)。

[1151] 在一些实施例中,一个或多个R^1是任选地被一个或多个卤代取代的C_1-C_6烷基。在这些实施例的某些中,一个或多个R^1是任选地被一个或多个卤代取代的C_2-C_6烷基。作为非限制性实例,R^1是乙基或二氟甲基。

[1152] 在一些实施例中,一个或多个R^1当存在时是任选地被一个或多个氧代取代并且进一步任选地被一个或多个C1-C6烷基取代的3至7元杂环烷基。例如,R^1是5-甲基-噁唑烷-2-

酮-5-基。

[1153] 在R^1的前述实施例的任何某些中,一个或多个R^2独立地选自C_1-C_6烷基、任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基、任选地被一个或多个C_1-C_6烷氧基取代的C_1-C_6烷基、和卤代。

[1154] 在一些实施例中,当所述具有式AA的化合物是具有式AA-2的化合物时,位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1155] 当式AA是式AA-3时的基团$R^{1'}$和$R^{2'}$

[1156] 在一些实施例中,$R^{1'}$当存在时独立地选自由以下组成的组:任选地被一个或多个羟基取代的C_2-C_6烷基,任选地被一个或多个卤代、氧代、C_1-C_6烷氧基、或NR^8R^9取代的C_2-C_6烷基;任选地被一个或多个羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、或NR^8R^9取代的C_3-C_7环烷基,其中所述C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基进一步任选地被一至三个羟基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代;任选地被一个或多个羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、或NR8R9取代的3至7元杂环烷基,其中所述C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基进一步任选地被一至三个羟基、卤代、NR8R9、或氧代取代;C_1-C_6卤代烷基;C_1-C_6烷氧基;C_1-C_6卤代烷氧基;Cl;Br;I;CN;CO-C_1-C_6烷基;CO-C_6-C_{10}芳基;CO(5至10元杂芳基);CO_2C_1-C_6烷基;CO_2C_3-C_8环烷基;$OCOC_1$-C_6烷基;$OCOC_6$-C_{10}芳基;OCO(5至10元杂芳基);OCO(3至7元杂环烷基);C_6-C_{10}芳基;5至10元杂芳基;NH_2;NHC_1-C_6烷基;$N(C_1$-C_6烷基)$_2$;$CONR^8R^9$;SF_5;$S(O_2)NR^{11}R^{12}$;S(O)C_1-C_6烷基;和$S(O_2)C_1$-C_6烷基。

[1157] 在一些实施例中,$R^{1'}$当存在时独立地选自由以下组成的组:任选地被一个或多个羟基、或NR^8R^9取代的C_2-C_6烷基。

[1158] 在一些实施例中,$R^{1'}$当存在时选自由以下组成的组:1-羟基-2-甲基丙-2-基;1,2-二羟基-2-丙基;异丙基;乙基;2-羟基-2-丙基;1-羟乙基;2-羟乙基;1-羟基-2-丙基;1-羟基-1-环丙基;1-羟基-1-环丁基;1-羟基-1-环戊基;1-羟基-1-环己基;吗啉基;1,3-二氧戊环-2-基;$COCH_3$;$COCH_2CH_3$;2-甲氧基-2-丙基;1-(二甲基氨基)乙基;氯;苯基;吡啶基;吡唑基;$S(O_2)CH_3$;和$S(O_2)NR^{11}R^{12}$。在这些实施例的某些中,$R^{1'}$是2-羟基-2-丙基或1,2-二羟基-2-丙基。例如,$R^{1'}$是2-羟基-2-丙基。又如,$R^{1'}$是1,2-二羟基-2-丙基。

[1159] 在一些实施例中,$R^{1'}$当存在时选自由以下组成的组:1-羟基-2-甲基丙-2-基;异丙基;2-羟基-2-丙基;1-羟乙基;2-羟乙基;1-羟基-2-丙基;1-羟基-1-环丙基;1-羟基-1-环丁基;1-羟基-1-环戊基;1-羟基-1-环己基;吗啉基;1,3-二氧戊环-2-基;$COCH_3$;$COCH_2CH_3$;2-甲氧基-2-丙基;1-(二甲基氨基)乙基;氯;苯基;吡啶基;吡唑基;$S(O_2)CH_3$;和$S(O_2)NR^{11}R^{12}$。例如,$R^{1'}$是2-羟基-2-丙基。

[1160] 在一些实施例中,$R^{2'}$当存在时独立地选自由以下组成的组:任选地被一个或多个羟基取代的C_2-C_6烷基,任选地被一个或多个卤代、氧代、C_1-C_6烷氧基、或NR^8R^9取代的C_2-C_6烷基;任选地被一个或多个羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、或NR^8R^9取代的C_3-C_7环烷基,其中所述C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基进一步任选地被一至三个羟基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代;任选地被一个或多个羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、或NR8R9取代的3至7元杂环烷基,其中所述C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基进一步任选地被一至三个羟基、卤代、NR8R9、或氧代取代;C_1-C_6卤代烷基;C_1-C_6烷氧基;C_1-C_6卤代烷氧基;Cl;Br;I;CN;CO-C_1-C_6烷基;CO-C_6-C_{10}芳基;CO(5至10元杂芳基);CO_2C_1-C_6烷基;CO_2C_3-C_8环烷基;$OCOC_1$-C_6烷基;$OCOC_6$-C_{10}芳基;OCO(5至10元杂芳基);OCO(3至7元杂环烷基);C_6-C_{10}芳基;5至10元杂芳基;NH_2;NHC_1-C_6烷基;N(C_1-C_6烷基)$_2$;$CONR^8R^9$;SF_5;S(O_2)$NR^{11}R^{12}$;S(O)C_1-C_6烷基;和S(O_2)C_1-C_6烷基。

[1161] 在一些实施例中,$R^{2'}$当存在时独立地选自由以下组成的组:任选地被一个或多个羟基、卤代、或NR^8R^9取代的C_2-C_6烷基。

[1162] 在一些实施例中,$R^{2'}$当存在时选自由以下组成的组:1-羟基-2-甲基丙-2-基;1,2-二羟基-2-丙基;异丙基;乙基;2-羟基-2-丙基;1-羟乙基;2-羟乙基;1-羟基-2-丙基;1-羟基-1-环丙基;1-羟基-1-环丁基;1-羟基-1-环戊基;1-羟基-1-环己基;吗啉基;1,3-二氧戊环-2-基;$COCH_3$;$COCH_2CH_3$;2-甲氧基-2-丙基;1-(二甲基氨基)乙基;氯;苯基;吡啶基;吡唑基;S(O_2)CH_3;和S(O_2)$NR^{11}R^{12}$。例如,$R^{2'}$是2-羟基-2-丙基或1,2-二羟基-2-丙基(例如,$R^{2'}$是2-羟基-2-丙基;或$R^{2'}$是1,2-二羟基-2-丙基)。

[1163] 在一些实施例中,$R^{2'}$当存在时选自由以下组成的组:1-羟基-2-甲基丙-2-基;异丙基;2-羟基-2-丙基;1-羟乙基;2-羟乙基;1-羟基-2-丙基;1-羟基-1-环丙基;1-羟基-1-环丁基;1-羟基-1-环戊基;1-羟基-1-环己基;吗啉基;1,3-二氧戊环-2-基;$COCH_3$;$COCH_2CH_3$;2-甲氧基-2-丙基;1-(二甲基氨基)乙基;氯;苯基;吡啶基;吡唑基;S(O_2)CH_3;和S(O_2)$NR^{11}R^{12}$。例如,$R^{2'}$是2-羟基-2-丙基。

[1164] 在一些实施例中,一个或多个$R^{1'}$当存在时独立地是被一个或多个羟基取代的C_2-C_6烷基。

[1165] 在这些实施例的某些中,一个或多个$R^{1'}$独立地选自1-羟基-2-甲基丙-2-基;2-羟基-2-丙基;1-羟乙基;2-羟乙基;1-羟基-2-丙基;1,2-二羟基-2-丙基;和1,2,3-三羟基-2-丙基。

[1166] 在一些实施例中,一个或多个$R^{1'}$当存在时独立地是被一个或多个羟基取代并且进一步被一个或多个(例如,一个)NR^8R^9取代的C_2-C_6烷基。

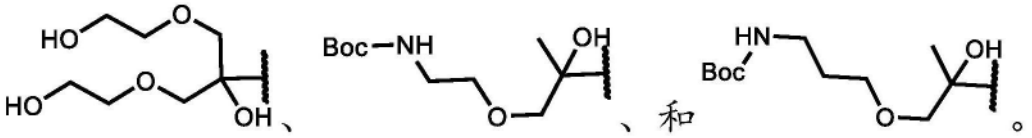
[1167] 在这些实施例的某些中,一个或多个$R^{1'}$独立地选自1-氨基-2-羟基-丙-2-基;1-乙酰胺基-2-羟基-丙-2-基;和1-(叔丁氧羰基)氨基-2-羟基-丙-2-基。

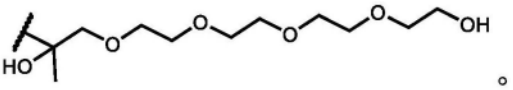
[1168] 在一些实施例中,一个或多个$R^{1'}$当存在时独立地是被一个或多个羟基取代并且进一步被一个或多个(例如,一个)R^{15}取代的C_2-C_6烷基。

[1169] 在这些实施例的某些(例如,a2=1或2)中,一个或多个$R^{1'}$独立地选自1-(2-羟基乙氧基)-2-羟基-2-丙基;1-(2-苄氧基乙氧基)-2-羟基-2-丙基;和1-(2-甲氧基乙氧基)-2-羟基-2-丙基。

[1170] 在这些实施例的某些(例如,a2=1)中,一个或多个$R^{1'}$独立地选自1-(2-羟基乙氧基)-2-羟基-2-丙基和1-(2-甲氧基乙基)-2-羟基-2-丙基。

[1171] 在某些实施例(例如,a2=1)中,一个或多个$R^{1'}$独立地选自:

[1172] 

[1173] 在某些实施例(例如,a2>1)中,一个或多个$R^{1'}$是  。

[1174] 在一些实施例中,一个或多个$R^{1'}$独立地是被一个或多个(例如,一个)NR^8R^9取代并且进一步任选地被一个或多个卤代取代的C_2-C_6烷基。

[1175] 在这些实施例的某些中,一个或多个$R^{1'}$独立地选自:1-(二甲基氨基)乙基;2-((甲基)氨基甲基)-丙-2-基;2-((甲基)氨基)-丙-2-基;(1-(环丁基)氨基-乙-1-基;2-氟-1-二甲基氨基-乙-1-基;1-二甲基氨基-2,2-二氟乙-1-基;1-二甲基氨基-2,2,2-三氟乙-1-基;和1-二甲基氨基-2,2,2-三甲基乙-1-基。

[1176] 在一些实施例中,一个或多个$R^{1'}$是任选地被一个或多个卤代取代的C_2-C_6烷基。在这些实施例的某些中,一个或多个$R^{1'}$是任选地被一个或多个卤代取代的C_2-C_6烷基。作为非限制性实例,$R^{1'}$是乙基或二氟乙基。

[1177] 在一些实施例中,一个或多个$R^{1'}$当存在时是任选地被一个或多个氧代取代并且进一步任选地被一个或多个C_1-C_6烷基取代的3至7元杂环烷基。例如,$R^{1'}$是5-甲基-噁唑烷-2-酮-5-基。

[1178] 在$R^{1'}$的前述实施例的任何某些中,一个或多个$R^{2'}$独立地选自C_2-C_6烷基、任选地被一个或多个羟基取代的C_2-C_6烷基、任选地被一个或多个C_1-C_6烷氧基取代的C_2-C_6烷基、Br、Cl和I。

[1179] 在一些实施例中,位于相邻原子上的一对$R^{1'}$和$R^{2'}$与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1180] 在一些实施例中,$R^{1'}$和$R^{2'}$是相同的。

[1181] 在一些实施例中,$R^{1'}$和$R^{2'}$是不同的。

[1182] 在一些实施例中,$R^{1'}$位于$R^{2'}$的间位。

[1183] 在一些实施例中,$R^{1'}$位于$R^{2'}$的邻位。

[1184] 当式AA是式AA-4时的基团R^1和$R^{2''}$

[1185] 在一些实施例中,R^1独立地选自由以下组成的组:任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基,任选地被一个或多个卤代、氧代、C_1-C_6烷氧基、或NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基;任选

地被一个或多个羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、或NR^8R^9取代的C_3-C_7环烷基，其中所述C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基进一步任选地被一至三个羟基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代；任选地被一个或多个羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、或NR8R9取代的3至7元杂环烷基，其中所述C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基进一步任选地被一至三个羟基、卤代、NR8R9、或氧代取代；C_1-C_6卤代烷基；C_1-C_6烷氧基；C_1-C_6卤代烷氧基；卤代；CN；CO-C_1-C_6烷基；CO-C_6-C_{10}芳基；CO(5至10元杂芳基)；CO_2C_1-C_6烷基；CO_2C_3-C_8环烷基；$OCOC_1$-C_6烷基；$OCOC_6$-C_{10}芳基；OCO(5至10元杂芳基)；OCO(3至7元杂环烷基)；C_6-C_{10}芳基；5至10元杂芳基；NH_2；NHC_1-C_6烷基；$N(C_1$-C_6烷基$)_2$；$CONR^8R^9$；SF_5；$S(O_2)NR^{11}R^{12}$；S(O)C_1-C_6烷基；和$S(O_2)C_1$-C_6烷基。

[1186] 在一些实施例中，R^1独立地选自由以下组成的组：任选地被一个或多个羟基、卤代、或NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基。

[1187] 在一些实施例中，R^1选自由以下组成的组：1-羟基-2-甲基丙-2-基；1,2-二羟基-2-丙基；甲基；乙基；二氟甲基；异丙基；2-羟基-2-丙基；羟甲基；1-羟乙基；2-羟乙基；1-羟基-2-丙基；1-羟基-1-环丙基；1-羟基-1-环丁基；1-羟基-1-环戊基；1-羟基-1-环己基；吗啉基；1,3-二氧戊环-2-基；$COCH_3$；$COCH_2CH_3$；2-甲氧基-2-丙基；(二甲基氨基)甲基；(甲基氨基)甲基；1-(二甲基氨基)乙基；氟；氯；苯基；吡啶基；吡唑基；$S(O_2)CH_3$；和$S(O_2)NR^{11}R^{12}$。

[1188] 在一些实施例中，R^1选自由以下组成的组：1-羟基-2-甲基丙-2-基；甲基；二氟甲基；异丙基；2-羟基-2-丙基；羟甲基；1-羟乙基；2-羟乙基；1-羟基-2-丙基；1-羟基-1-环丙基；1-羟基-1-环丁基；1-羟基-1-环戊基；1-羟基-1-环己基；吗啉基；1,3-二氧戊环-2-基；$COCH_3$；$COCH_2CH_3$；2-甲氧基-2-丙基；(二甲基氨基)甲基；1-(二甲基氨基)乙基；氟；氯；苯基；吡啶基；吡唑基；$S(O_2)CH_3$；和$S(O_2)NR^{11}R^{12}$。

[1189] 在某些实施例中，R^1选自由以下组成的组：甲基；乙基；二氟甲基；2-羟基-2-丙基；1,2-二羟基-2-丙基；羟甲基；(甲基氨基)甲基；(二甲基氨基)甲基；和氟。作为前述实施例的非限制性实例，例如，R^1是2-羟基-2-丙基或1,2-二羟基-2-丙基(例如，R^1是2-羟基-2-丙基；或R^1是1,2-二羟基-2-丙基)。

[1190] 在一些实施例中，R^1选自由以下组成的组：甲基；二氟甲基；2-羟基-2-丙基；羟甲基；(二甲基氨基)甲基；和氟。在具有式AA-4的化合物的一些实施例中，R^1是2-羟基-2-丙基。在具有式AA-4的化合物的一些实施例中，R^1是氟。

[1191] 在一些实施例中，$R^{2''}$是氟。

[1192] 在一些实施例中，$R^{2''}$是甲基。

[1193] 在一些实施例中，一个或多个R^1当存在时独立地是被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基。

[1194] 在这些实施例的某些中，一个或多个R^1独立地选自1-羟基-2-甲基丙-2-基；2-羟基-2-丙基；羟甲基；1-羟乙基；2-羟乙基；1-羟基-2-丙基；1,2-二羟基-2-丙基；和1,2,3-三羟基-2-丙基。

[1195] 在一些实施例中，一个或多个R^1当存在时独立地是被一个或多个羟基取代并且进一步被一个或多个(例如，一个)NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基。

[1196] 在这些实施例的某些中，一个或多个R^1独立地选自1-氨基-2-羟基-丙-2-基；1-乙酰胺基-2-羟基-丙-2-基；和1-(叔丁氧羰基)氨基-2-羟基-丙-2-基。

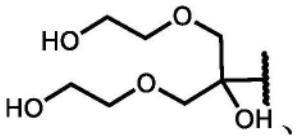
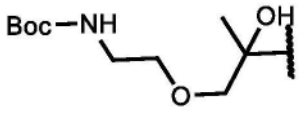
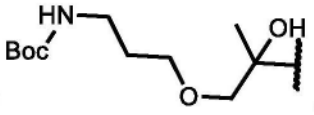
[1197] 在一些实施例中，一个或多个R^1当存在时独立地是被一个或多个羟基取代并且进

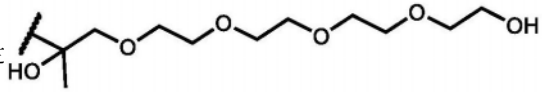
一步被一个或多个(例如,一个)R^{15}取代的C_1-C_6烷基。

[1198] 在这些实施例的某些(例如,a2＝1或2)中,一个或多个R^1独立地选自1-(2-羟基乙氧基)-2-羟基-2-丙基;1-(2-苄氧基乙氧基)-2-羟基-2-丙基;和1-(2-甲氧基乙氧基)-2-羟基-2-丙基。

[1199] 在这些实施例的某些(例如,a2＝1)中,一个或多个R^1独立地选自1-(2-羟基乙氧基)-2-羟基-2-丙基和1-(2-甲氧基乙基)-2-羟基-2-丙基。

[1200] 在某些实施例(例如,a2＝1)中,一个或多个R^1独立地选自:

[1201]  、  、和  。

[1202] 在某些实施例(例如,a2>1)中,一个或多个R^1是  。

[1203] 在一些实施例中,一个或多个R^1独立地是被一个或多个(例如,一个)NR^8R^9取代并且进一步任选地被一个或多个卤代取代的C_1-C_6烷基。

[1204] 在这些实施例的某些中,一个或多个R^1独立地选自:(甲基氨基)甲基;(2,2-二氟乙-1-基)(甲基)氨基甲基;(2,2,2-三氟乙-1-基)(甲基)氨基甲基;(二甲基氨基)甲基;1-(二甲基氨基)乙基;2-((甲基)氨基甲基)-丙-2-基;2-((甲基)氨基)-丙-2-基;(甲基)(环丙基甲基)氨基甲基;(甲基)(2-(二甲基氨基)乙-1-基)氨基甲基;(环丁基)(甲基)氨基甲基;1-(环丁基)氨基-乙-1-基;异丙基氨基甲基;(环丁基)氨基甲基;环庚基氨基甲基;四氢吡喃基氨基甲基;仲丁基氨基甲基;乙基氨基甲基;烯丙基氨基甲基;(2,2-二氟乙-1-基)氨基甲基;(2-甲氧基-乙-1-基)氨基甲基;(2-甲氧基-乙-1-基)(甲基)氨基甲基;2-氟-1-二甲基氨基-乙-1-基;1-二甲基氨基-2,2-二氟乙-1-基;1-二甲基氨基-2,2,2-三氟乙-1-基;1-二甲基氨基-2,2,2-三甲基乙-1-基;和二甲基氨基(环丙基)甲基(例如,一个或多个R^1是二甲基氨基甲基或甲基氨基甲基)。

[1205] 在一些实施例中,一个或多个R^1是任选地被一个或多个卤代取代的C_1-C_6烷基。在这些实施例的某些中,一个或多个R^1是任选地被一个或多个卤代取代的C_2-C_6烷基。作为非限制性实例,R^1是乙基或二氟甲基。

[1206] 在一些实施例中,一个或多个R^1当存在时是任选地被一个或多个氧代取代并且进一步任选地被一个或多个C1-C6烷基取代的3至7元杂环烷基。例如,R^1是5-甲基-噁唑烷-2-酮-5-基。

[1207] 在一些实施例中,位于相邻原子上的一对R^1和$R^{2"}$与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、＝NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基

取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1208] 在一些实施例中,R^1和$R^{2"}$是相同的。

[1209] 在一些实施例中,R^1和$R^{2"}$是不同的。

[1210] 在一些实施例中,R^1位于$R^{2"}$的间位。

[1211] 在一些实施例中,R^1位于$R^{2"}$的邻位。

[1212] 当式AA是式AA-5时的基团R^1和$R^{2"}$

[1213] 在一些实施例中,R^1独立地选自由以下组成的组:任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基,任选地被一个或多个卤代、氧代、C_1-C_6烷氧基、或NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基;任选地被一个或多个羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、或NR^8R^9取代的C_3-C_7环烷基,其中所述C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基进一步任选地被一至三个羟基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代;任选地被一个或多个羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、或NR8R9取代的3至7元杂环烷基,其中所述C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6烷基进一步任选地被一至三个羟基、卤代、NR8R9、或氧代取代;C_1-C_6卤代烷基;C_1-C_6烷氧基;C_1-C_6卤代烷氧基;卤代;CN;CO-C_1-C_6烷基;CO-C_6-C_{10}芳基;CO(5至10元杂芳基);CO_2C_1-C_6烷基;CO_2C_3-C_8环烷基;$OCOC_1$-C_6烷基;$OCOC_6$-C_{10}芳基;OCO(5至10元杂芳基);OCO(3至7元杂环烷基);C_6-C_{10}芳基;5至10元杂芳基;NH_2;NHC_1-C_6烷基;$N(C_1$-C_6烷基$)_2$;$CONR^8R^9$;SF_5;$S(O_2)NR^{11}R^{12}$;S(O)C_1-C_6烷基;和$S(O_2)C_1$-C_6烷基。

[1214] 在一些实施例中,R^1独立地选自由以下组成的组:任选地被一个或多个羟基、卤代、或NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基。

[1215] 在一些实施例中,R^1选自由以下组成的组:1-羟基-2-甲基丙-2-基;1,2-二羟基-2-丙基;甲基;乙基;二氟甲基;异丙基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;1-羟乙基;2-羟乙基;1-羟基-2-丙基;1-羟基-1-环丙基;1-羟基-1-环丁基;1-羟基-1-环戊基;1-羟基-1-环己基;吗啉基;1,3-二氧戊环-2-基;$COCH_3$;$COCH_2CH_3$;2-甲氧基-2-丙基;(二甲基氨基)甲基;(甲基氨基)甲基;1-(二甲基氨基)乙基;氟;氯;苯基;吡啶基;吡唑基;$S(O_2)CH_3$;和$S(O_2)NR^{11}R^{12}$。

[1216] 在一些实施例中,R^1选自由以下组成的组:1-羟基-2-甲基丙-2-基;甲基;二氟甲基;异丙基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;1-羟乙基;2-羟乙基;1-羟基-2-丙基;1-羟基-1-环丙基;1-羟基-1-环丁基;1-羟基-1-环戊基;1-羟基-1-环己基;吗啉基;1,3-二氧戊环-2-基;$COCH_3$;$COCH_2CH_3$;2-甲氧基-2-丙基;(二甲基氨基)甲基;1-(二甲基氨基)乙基;氟;氯;苯基;吡啶基;吡唑基;$S(O_2)CH_3$;和$S(O_2)NR^{11}R^{12}$。

[1217] 在一些实施例中,R^1选自由以下组成的组:甲基;乙基;二氟甲基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;1,2-二羟基-2-丙基;(二甲基氨基)甲基;(甲基氨基)甲基;和氟。例如,R^1是2-羟基-2-丙基或1,2-二羟基-2-丙基(例如,R^1是2-羟基-2-丙基;或R^1是1,2-二羟基-2-丙基)。

[1218] 在一些实施例中,R^1选自由以下组成的组:甲基;二氟甲基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;(二甲基氨基)甲基;和氟。例如,R^1是2-羟基-2-丙基。例如,R^1是氟。

[1219] 在一些实施例中,一个或多个R^1当存在时独立地是被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基。

[1220] 在这些实施例的某些中,一个或多个R^1独立地选自1-羟基-2-甲基丙-2-基;2-羟基-2-丙基;羟甲基;1-羟乙基;2-羟乙基;1-羟基-2-丙基;1,2-二羟基-2-丙基;和1,2,3-三羟基-2-丙基。

[1221] 在一些实施例中,一个或多个R^1当存在时独立地是被一个或多个羟基取代并且进一步被一个或多个(例如,一个)NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基。

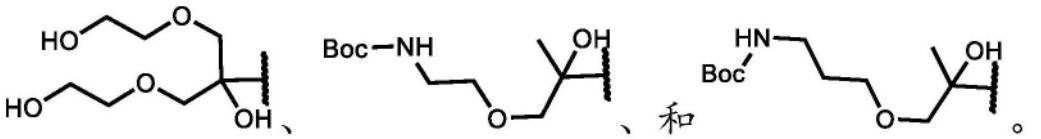
[1222] 在这些实施例的某些中,一个或多个R^1独立地选自1-氨基-2-羟基-丙-2-基;1-乙酰胺基-2-羟基-丙-2-基;和1-(叔丁氧羰基)氨基-2-羟基-丙-2-基。

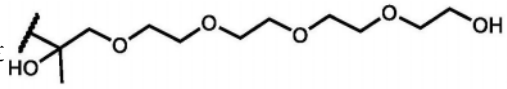
[1223] 在一些实施例中,一个或多个R^1当存在时独立地是被一个或多个羟基取代并且进一步被一个或多个(例如,一个)R^{15}取代的C_1-C_6烷基。

[1224] 在这些实施例的某些(例如,a2=1或2)中,一个或多个R^1独立地选自1-(2-羟基乙氧基)-2-羟基-2-丙基;1-(2-苄氧基乙氧基)-2-羟基-2-丙基;和1-(2-甲氧基乙氧基)-2-羟基-2-丙基。

[1225] 在这些实施例的某些(例如,a2=1)中,一个或多个R^1独立地选自1-(2-羟基乙氧基)-2-羟基-2-丙基和1-(2-甲氧基乙基)-2-羟基-2-丙基。

[1226] 在某些实施例(例如,a2=1)中,一个或多个R^1独立地选自:

[1227] 

[1228] 在某些实施例(例如,a2>1)中,一个或多个R^1是  。

[1229] 在一些实施例中,一个或多个R^1独立地是被一个或多个(例如,一个)NR^8R^9取代并且进一步任选地被一个或多个卤代取代的C_1-C_6烷基。

[1230] 在这些实施例的某些中,一个或多个R^1独立地选自:(甲基氨基)甲基;(2,2-二氟乙-1-基)(甲基)氨基甲基;(2,2,2-三氟乙-1-基)(甲基)氨基甲基;(二甲基氨基)甲基;1-(二甲基氨基)乙基;2-((甲基)氨基甲基)-丙-2-基;2-((甲基)氨基)-丙-2-基;(甲基)(环丙基甲基)氨基甲基;(甲基)(2-(二甲基氨基)乙-1-基)氨基甲基;(环丁基)(甲基)氨基甲基;1-(环丁基)氨基-乙-1-基;异丙基氨基甲基;(环丁基)氨基甲基;环庚基氨基甲基;四氢吡喃基氨基甲基;仲丁基氨基甲基;乙基氨基甲基;烯丙基氨基甲基;(2,2-二氟乙-1-基)氨基甲基;(2-甲氧基-乙-1-基)氨基甲基;(2-甲氧基-乙-1-基)(甲基)氨基甲基;2-氟-1-二甲基氨基-乙-1-基;1-二甲基氨基-2,2-二氟乙-1-基;1-二甲基氨基-2,2,2-三氟乙-1-基;1-二甲基氨基-2,2,2-三甲基乙-1-基;和二甲基氨基(环丙基)甲基(例如,一个或多个R^1是二甲基氨基甲基或甲基氨基甲基)。

[1231] 在一些实施例中,一个或多个R^1是任选地被一个或多个卤代取代的C_1-C_6烷基。在这些实施例的某些中,一个或多个R^1是任选地被一个或多个卤代取代的C_2-C_6烷基。作为非限制性实例,R^1是乙基或二氟甲基。

[1232] 在一些实施例中,一个或多个R^1当存在时是任选地被一个或多个氧代取代并且进一步任选地被一个或多个C1-C6烷基取代的3至7元杂环烷基。例如,R^1是5-甲基-噁唑烷-2-酮-5-基。

[1233] 在R^1的前述实施例的任何某些中,一个或多个R^2独立地选自C_1-C_6烷基、任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基、任选地被一个或多个C_1-C_6烷氧基取代的C_1-C_6烷基、和卤代。

[1234] 在一些实施例中,$R^{2"}$是氟。

[1235] 在一些实施例中,$R^{2"}$是甲基。

[1236] 变量o和p

[1237] 在一些实施例中,o=1或2。

[1238] 在一些实施例中,o=1。

[1239] 在一些实施例中,o=2。

[1240] 在一些实施例中,p=0、1、2或3。

[1241] 在一些实施例中,p=0。

[1242] 在一些实施例中,p=1。

[1243] 在一些实施例中,p=2。

[1244] 在一些实施例中,o=1并且p=0。

[1245] 在一些实施例中,o=2并且p=0。

[1246] 在一些实施例中,o=1并且p=1。

[1247] 在一些实施例中,o=1并且p=2。

[1248] 在一些实施例中,o=2并且p=1。

[1249] 在一些实施例中,o=2并且p=2。

[1250] 在一些实施例中,o=2并且p=3。

[1251] 环B和环B上的取代

[1252] 在一些实施例中,B是吡啶基或其N氧化物(例如,2-吡啶基或其N氧化物、3-吡啶基或其N氧化物、或4-吡啶基或其N氧化物)。

[1253] 在一些实施例中,B是吡啶基(例如,2-吡啶基、3-吡啶基、或4-吡啶基)。

[1254] 在一些实施例中,B是吡啶基N氧化物(例如,2-吡啶基N氧化物、3-吡啶基N氧化物、或4-吡啶基N氧化物)。

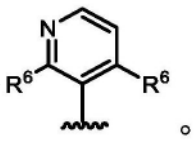
[1255] 在一些实施例中,B是嘧啶基或其N氧化物(例如,4-嘧啶基或其N氧化物、或5-嘧啶基或其N氧化物)。

[1256] 在一些实施例中,B是哒嗪基。

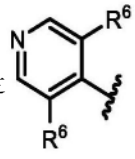
[1257] 在一些实施例中,B是吡嗪基。

[1258] 在一些实施例中,B是三嗪基。

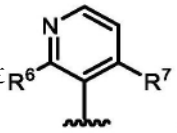
[1259] 在一些实施例中,B是下文所披露的如下文所披露那样取代的环之一,其中在每种情况下,由波形线 示出为断裂的键将B连接至式AA的NHC(O)基团。

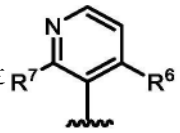
[1260] 在一些实施例中,所述取代的环B是 

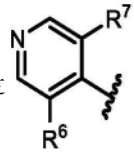
。

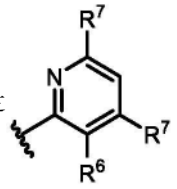
[1261] 在一些实施例中,所述取代的环B是 

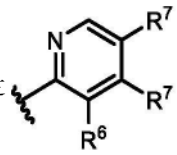
。

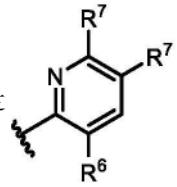
[1262] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

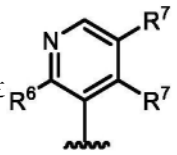
[1263] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

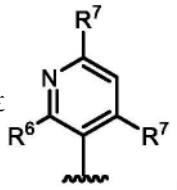
[1264] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

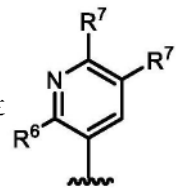
[1265] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

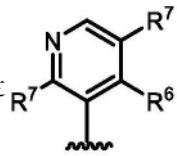
[1266] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

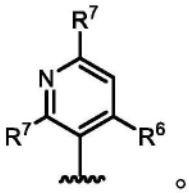
[1267] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

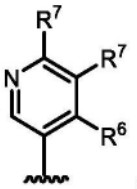
[1268] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

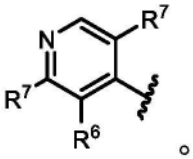
[1269] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

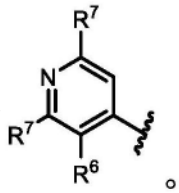
[1270] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

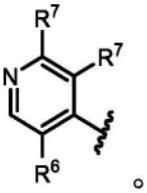
[1271] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

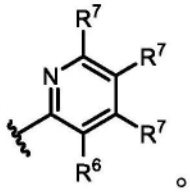
[1272] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

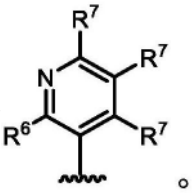
[1273] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

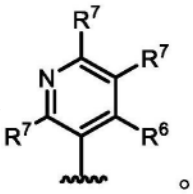
[1274] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

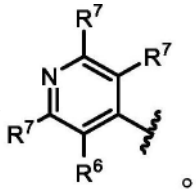
[1275] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

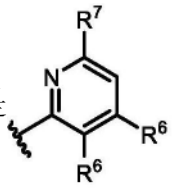
[1276] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

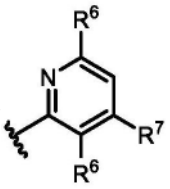
[1277] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

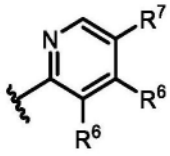
[1278] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

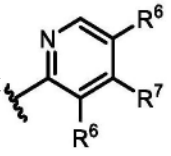
[1279] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

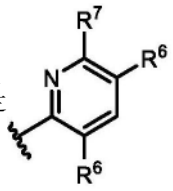
[1280] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

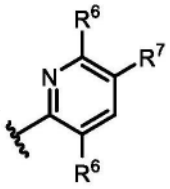
[1281] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

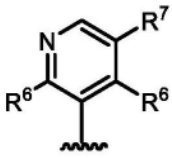
[1282] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

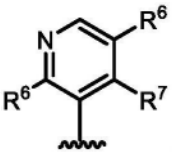
[1283] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

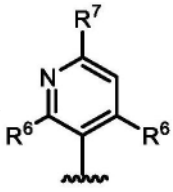
[1284] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

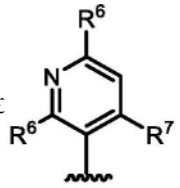
[1285] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

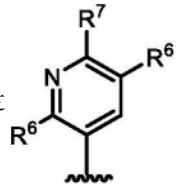
[1286] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

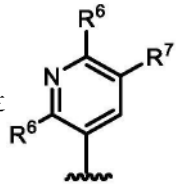
[1287] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

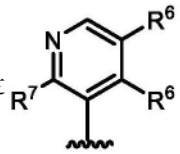
[1288] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

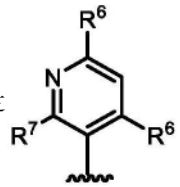
[1289] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

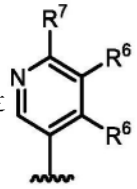
[1290] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

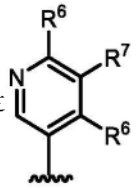
[1291] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

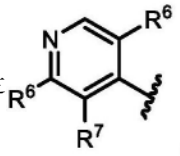
[1292] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

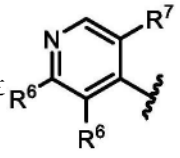
[1293] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

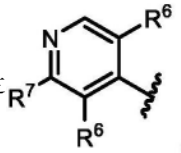
[1294] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

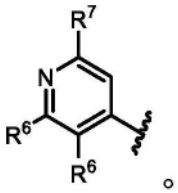
[1295] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

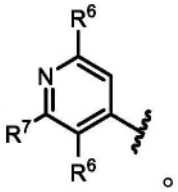
[1296] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

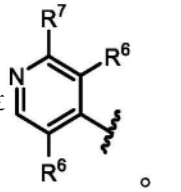
[1297] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

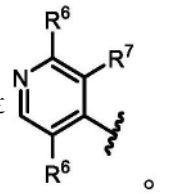
[1298] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

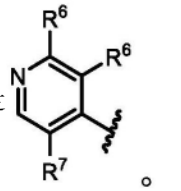
[1299] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

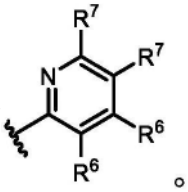
[1300] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

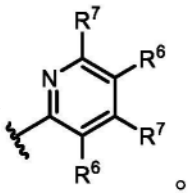
[1301] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

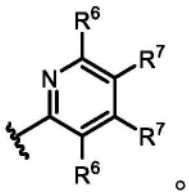
[1302] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

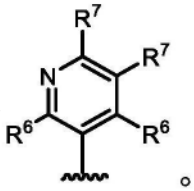
[1303] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

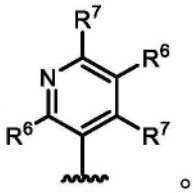
[1304] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

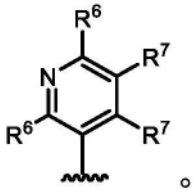
[1305] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

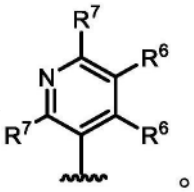
[1306] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

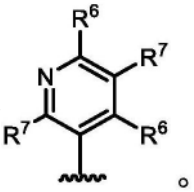
[1307] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

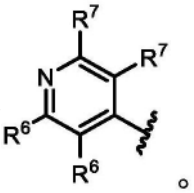
[1308] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

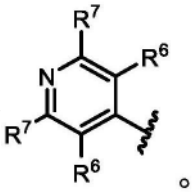
[1309] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

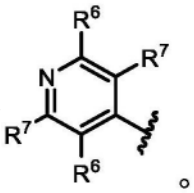
[1310] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

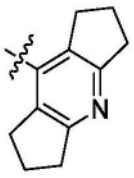
[1311] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

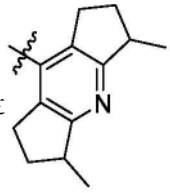
[1312] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

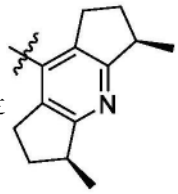
[1313] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

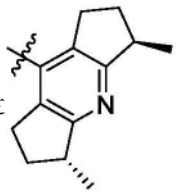
[1314] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

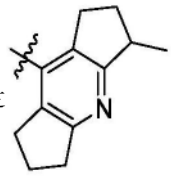
[1315] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

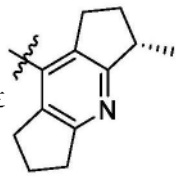
[1316] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

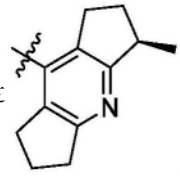
[1317] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

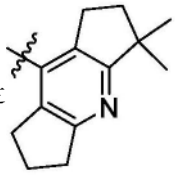
[1318] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

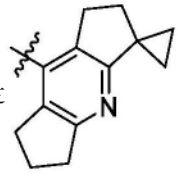
[1319] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

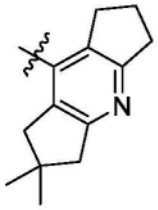
[1320] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

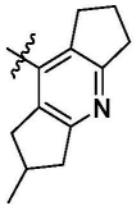
[1321] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

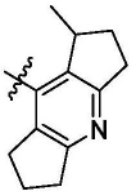
[1322] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

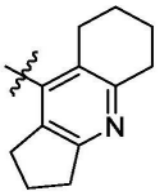
[1323] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

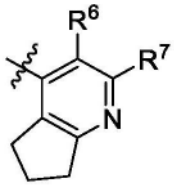
[1324] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

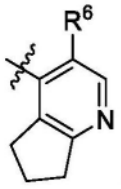
[1325] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

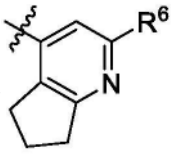
[1326] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

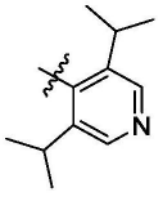
[1327] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

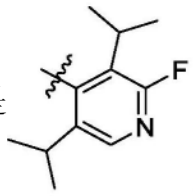
[1328] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

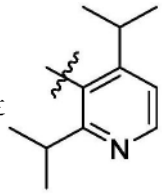
[1329] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

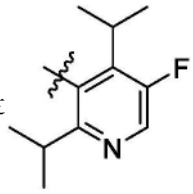
[1330] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

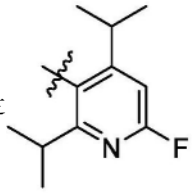
[1331] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

[1332] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

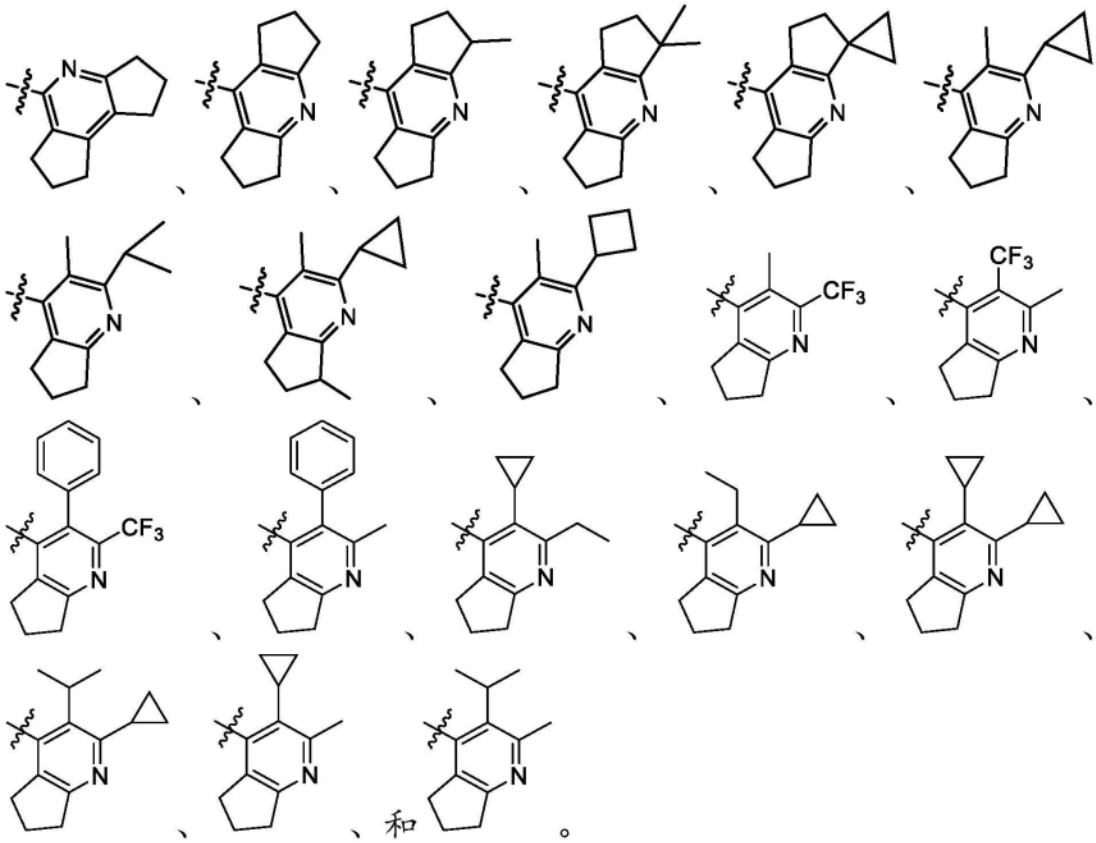
[1333] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

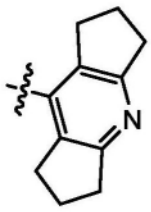
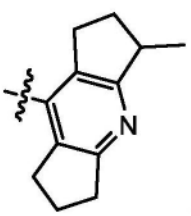
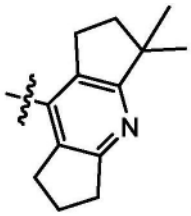
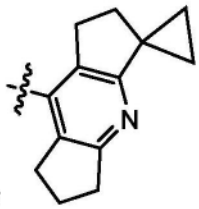
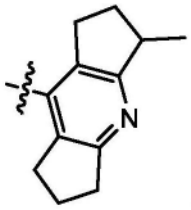
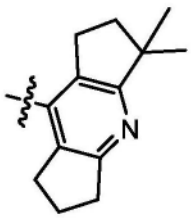
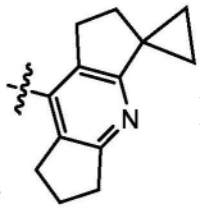
[1334] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

[1335] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

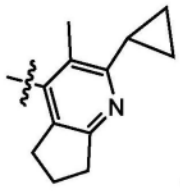
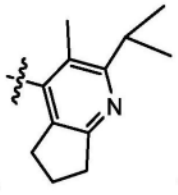
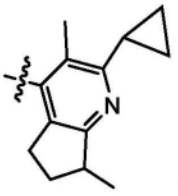
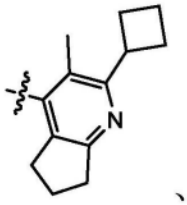
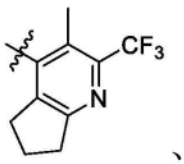
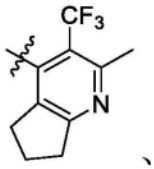
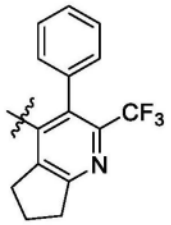
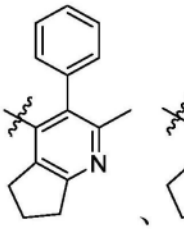
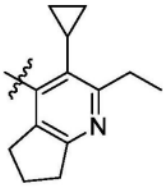
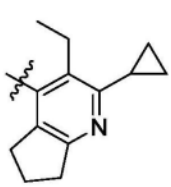
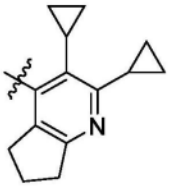
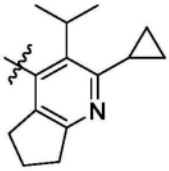
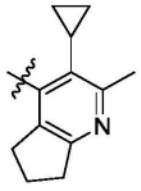
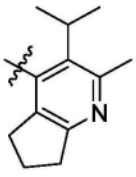
[1336] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

[1337] 在一些实施例中,所述取代的环B选自由以下组成的组:

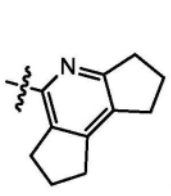
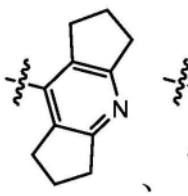
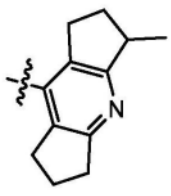
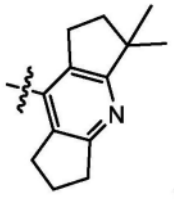
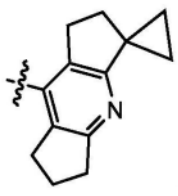
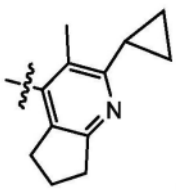
[1338] 

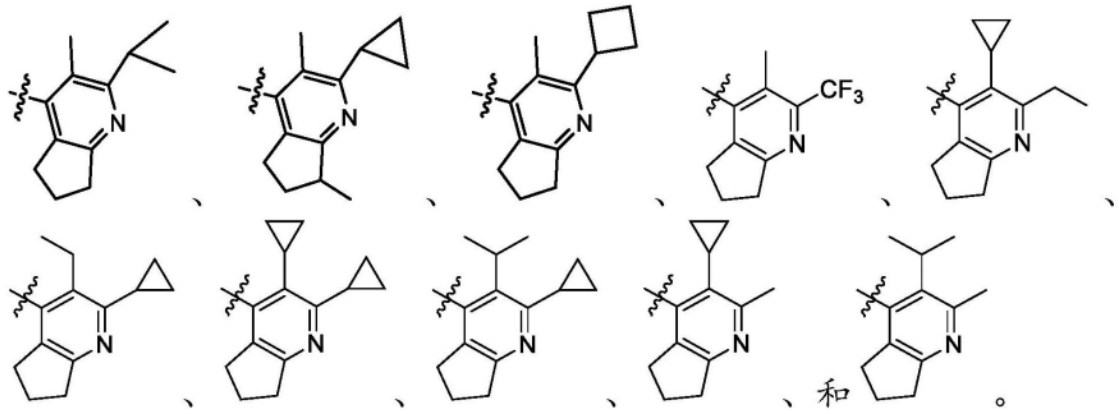
[1339] 在一些实施例中,所述取代的环B选自由以下组成的组:  、  、  、和  (例如,  、  、  和 )。

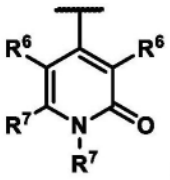
[1340] 在一些实施例中,所述取代的环B选自由以下组成的组:

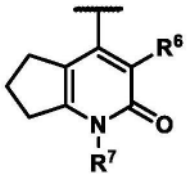
[1341]  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  和。

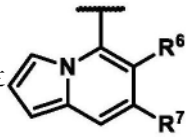
[1342] 在一些实施例中,所述取代的环B选自由以下组成的组:

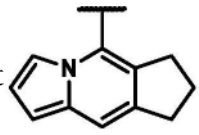
[1343]  、  、  、  、  、  、

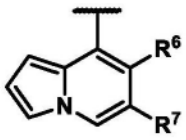
[1344] 

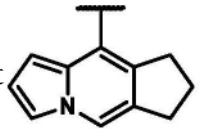
[1345] 在一些实施例中,所述取代的环B是:  。

[1346] 在这些实施例的某些中,所述取代的环B是:  。

[1347] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

[1348] 在这些实施例的某些中,所述取代的环B是  。

[1349] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

[1350] 在这些实施例的某些中,所述取代的环B是  。

[1351] 当式AA是式AA-1时的环B

[1352] 在一些实施例中,B是吡啶基或其N氧化物(例如,2-吡啶基或其N氧化物、3-吡啶基或其N氧化物、或4-吡啶基或其N氧化物)。

[1353] 在一些实施例中,B是吡啶基(例如,2-吡啶基、3-吡啶基、或4-吡啶基)。

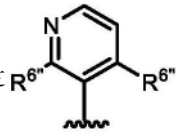
[1354] 在一些实施例中,B是吡啶基N氧化物(例如,2-吡啶基N氧化物、3-吡啶基N氧化物、或4-吡啶基N氧化物)。

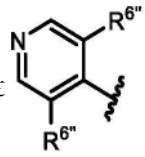
[1355] 在一些实施例中,B是嘧啶基或其N氧化物(例如,4-嘧啶基或其N氧化物、或5-嘧啶基或其N氧化物)。

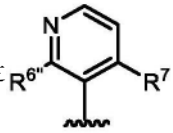
[1356] 在一些实施例中,B是哒嗪基。

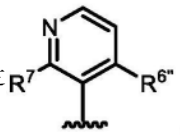
[1357] 在一些实施例中,B是吡嗪基。

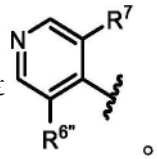
[1358] 在一些实施例中,B是三嗪基。

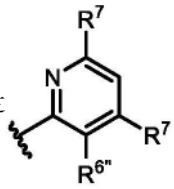
[1359] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

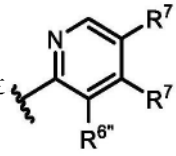
[1360] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

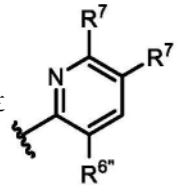
[1361] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

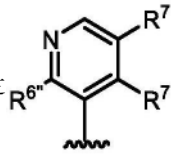
[1362] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

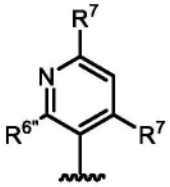
[1363] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

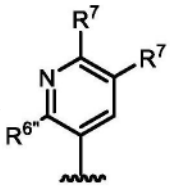
[1364] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

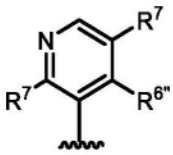
[1365] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

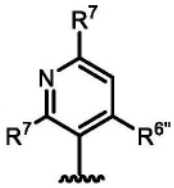
[1366] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

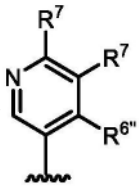
[1367] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

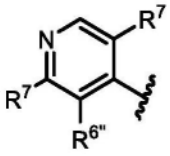
[1368] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

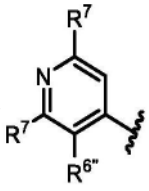
[1369] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

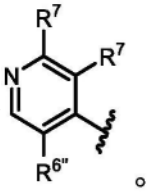
[1370] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

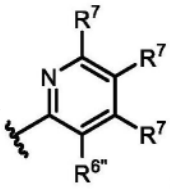
[1371] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

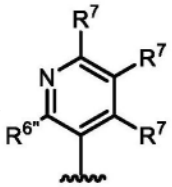
[1372] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

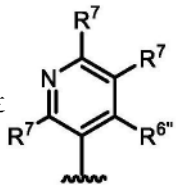
[1373] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

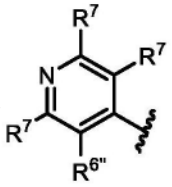
[1374] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

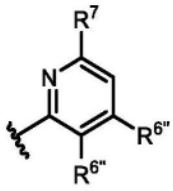
[1375] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

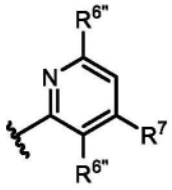
[1376] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

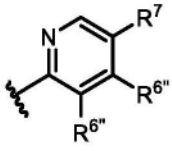
[1377] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

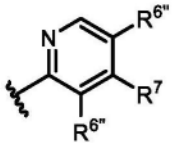
[1378] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

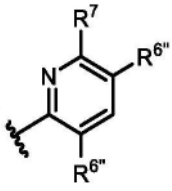
[1379] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

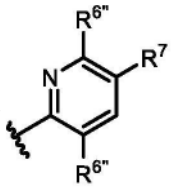
[1380] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

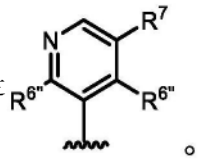
[1381] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

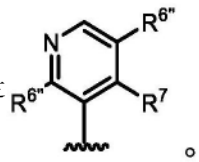
[1382] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

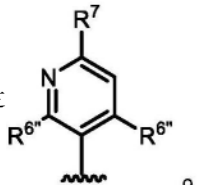
[1383] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

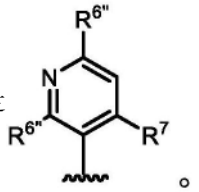
[1384] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

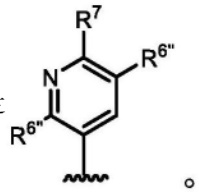
[1385] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

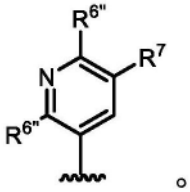
[1386] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

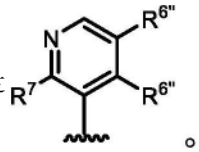
[1387] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

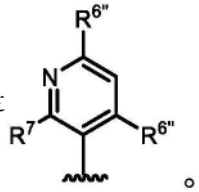
[1388] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

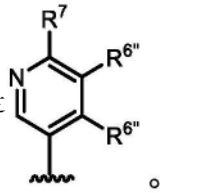
[1389] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

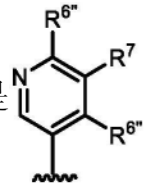
[1390] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

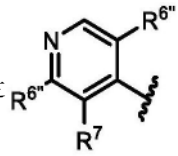
[1391] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

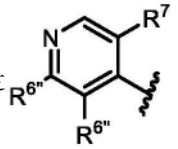
[1392] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

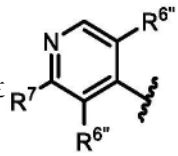
[1393] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

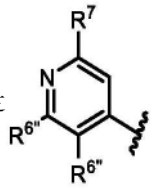
[1394] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

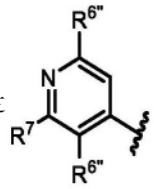
[1395] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

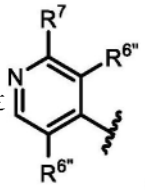
[1396] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

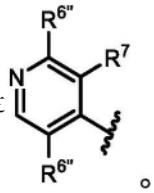
[1397] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

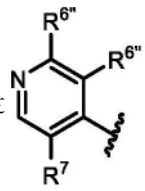
[1398] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

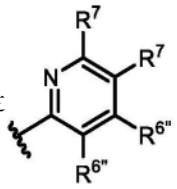
[1399] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

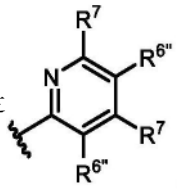
[1400] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

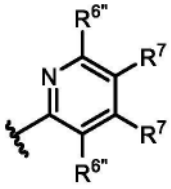
[1401] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

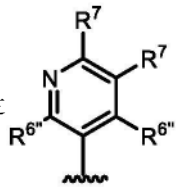
[1402] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

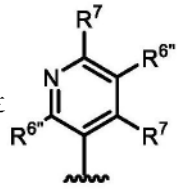
[1403] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

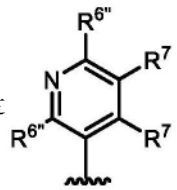
[1404] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

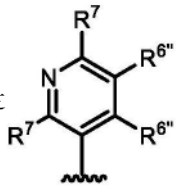
[1405] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

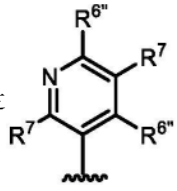
[1406] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

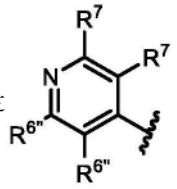
[1407] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

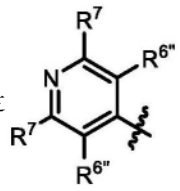
[1408] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

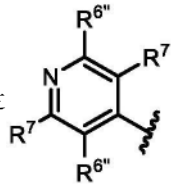
[1409] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

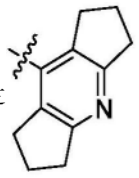
[1410] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

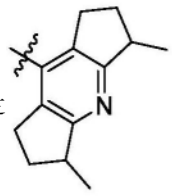
[1411] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

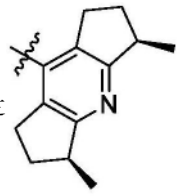
[1412] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

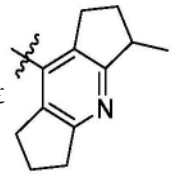
[1413] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

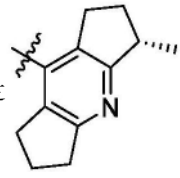
[1414] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

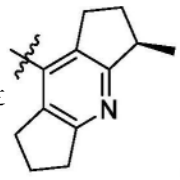
[1415] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

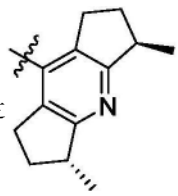
[1416] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

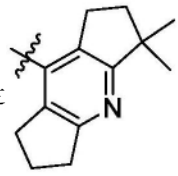
[1417] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

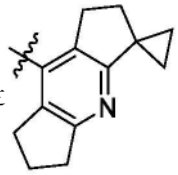
[1418] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

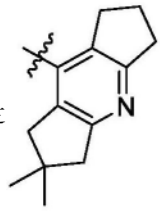
[1419] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

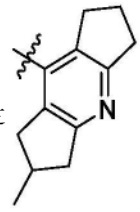
[1420] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

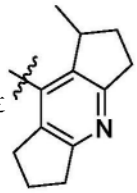
[1421] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

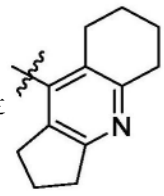
[1422] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

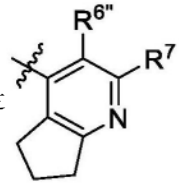
[1423] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

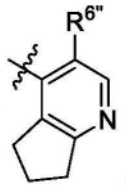
[1424] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

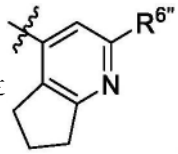
[1425] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

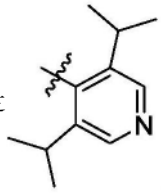
[1426] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

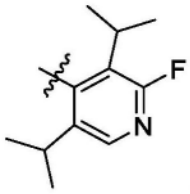
[1427] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

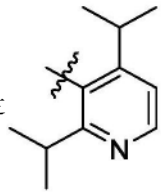
[1428] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

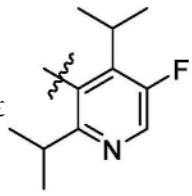
[1429] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

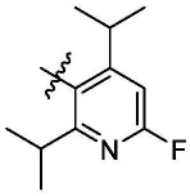
[1430] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

[1431] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

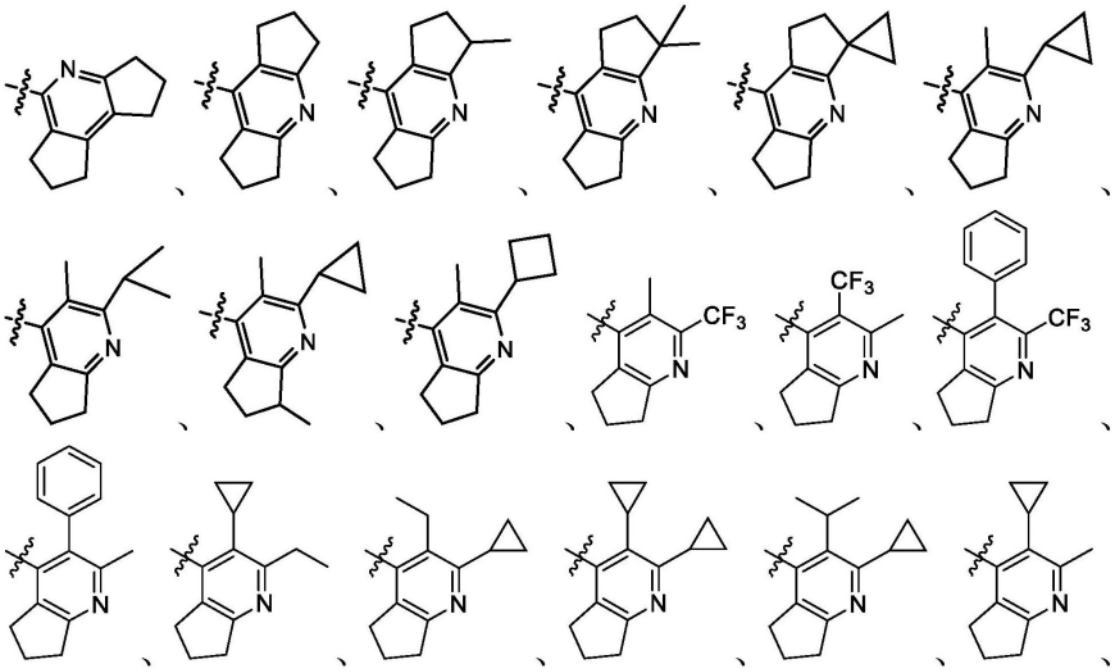
[1432] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

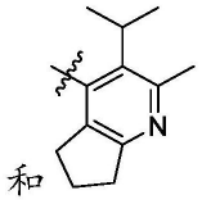
[1433] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

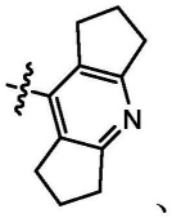
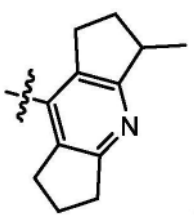
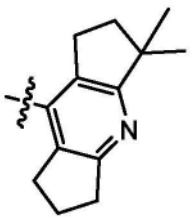
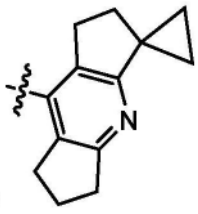
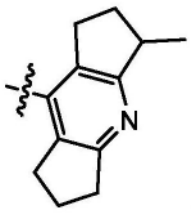
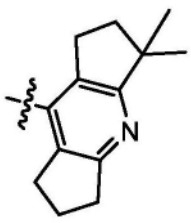
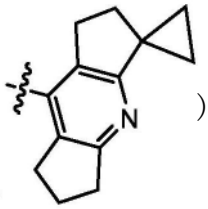
[1434] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

[1435] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

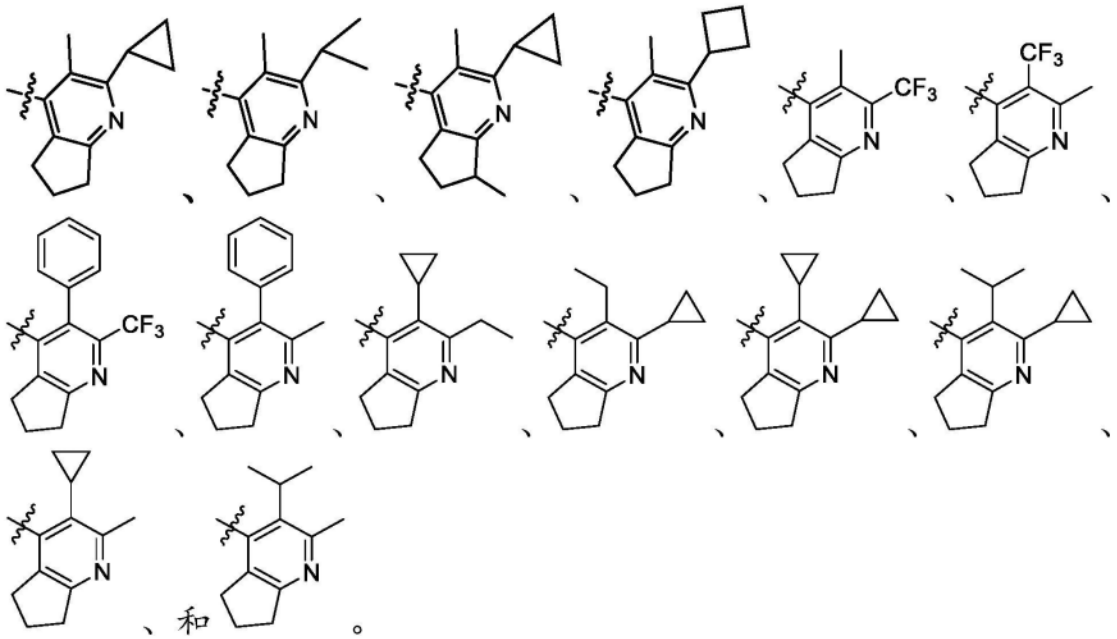
[1436] 在一些实施例中,所述取代的环B选自由以下组成的组:

[1437] 

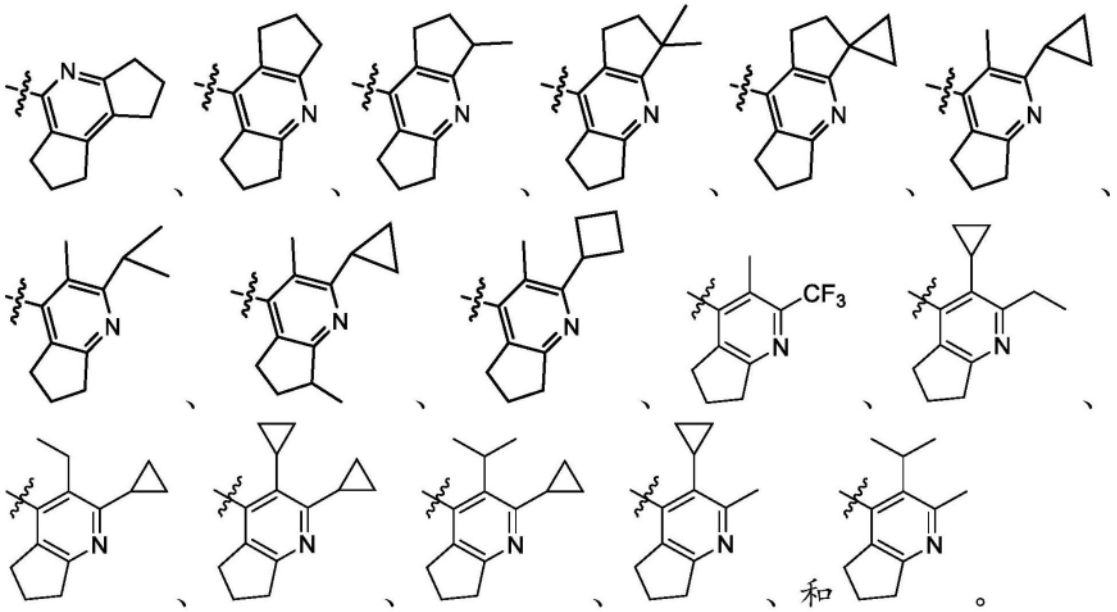
[1438] 

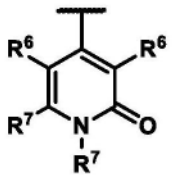
[1439] 在一些实施例中，所述取代的环B选自由以下组成的组：  、  、  、  （例如，  、  、  ）。

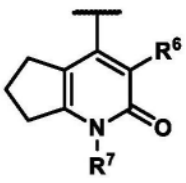
[1440] 在一些实施例中，所述取代的环B选自由以下组成的组：

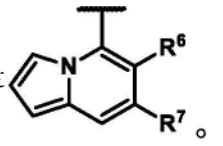
[1441] 

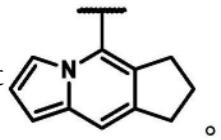
[1442] 在一些实施例中,所述取代的环B选自由以下组成的组:

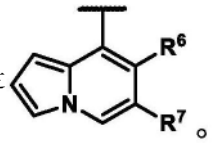


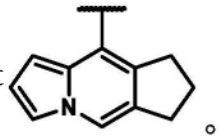
[1443] 在一些实施例中,所述取代的环B是:  。

[1444] 在这些实施例的某些中,所述取代的环B是:  。

[1445] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

[1446] 在这些实施例的某些中,所述取代的环B是  。

[1447] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

[1448] 在这些实施例的某些中,所述取代的环B是  。

[1449] 当式AA是式AA-2时的环B

[1450] 在一些实施例中,B是吡啶基或其N氧化物(例如,2-吡啶基或其N氧化物、3-吡啶基或其N氧化物、或4-吡啶基或其N氧化物)。

[1451] 在一些实施例中,B是吡啶基(例如,2-吡啶基、3-吡啶基、或4-吡啶基)。

[1452] 在一些实施例中,B是吡啶基N氧化物(例如,2-吡啶基N氧化物、3-吡啶基N氧化物、或4-吡啶基N氧化物)。

[1453] 在一些实施例中,B是嘧啶基或其N氧化物(例如,4-嘧啶基或其N氧化物、或5-嘧啶基或其N氧化物)。

[1454] 在一些实施例中,B是哒嗪基。

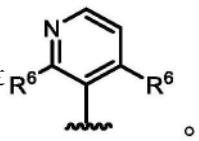
[1455] 在一些实施例中,B是吡嗪基。

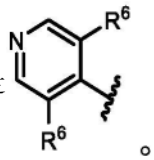
[1456] 在一些实施例中,B是三嗪基。

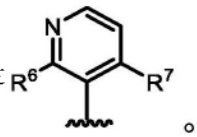
[1457] 在一些实施例中,B是包含从1-2个任选取代的氮原子的6元杂芳基。

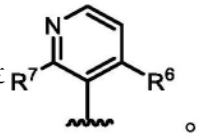
[1458] 在一些实施例中,B是N取代的吡啶酮基(pyridonyl)(例如,N取代的吡啶-2-酮-4-基)。

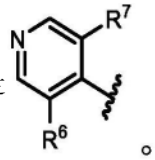
[1459] 在一些实施例中,B是下文所披露的如下文所披露那样取代的环之一,其中在每种情况下,由波形线  示出为断裂的键将B连接至式AA的NHC(O)基团。

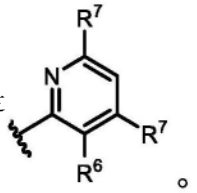
[1460] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

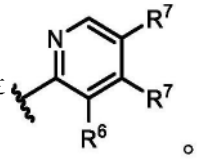
[1461] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

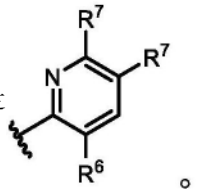
[1462] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

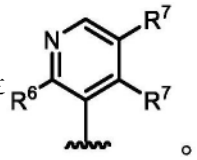
[1463] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

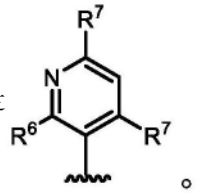
[1464] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

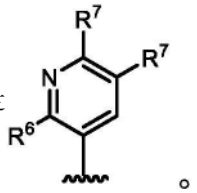
[1465] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

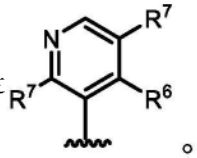
[1466] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

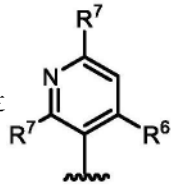
[1467] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

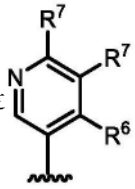
[1468] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

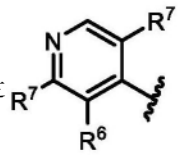
[1469] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

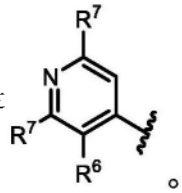
[1470] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

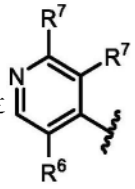
[1471] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

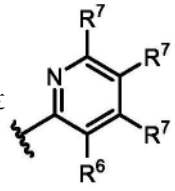
[1472] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

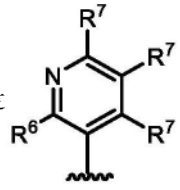
[1473] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

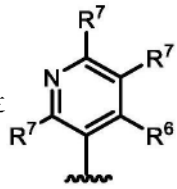
[1474] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

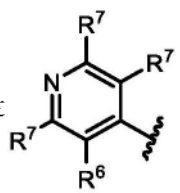
[1475] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

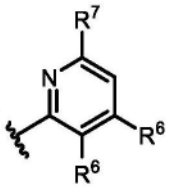
[1476] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

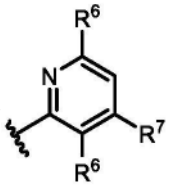
[1477] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

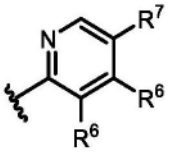
[1478] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

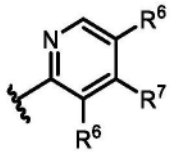
[1479] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

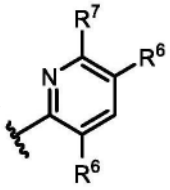
[1480] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

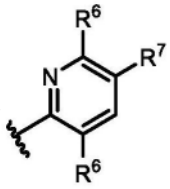
[1481] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

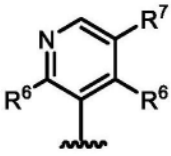
[1482] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

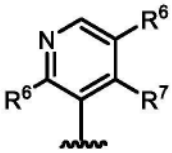
[1483] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

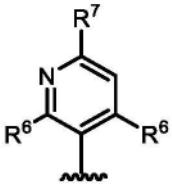
[1484] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

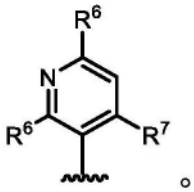
[1485] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

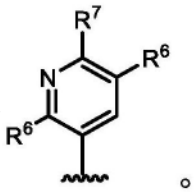
[1486] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

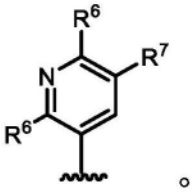
[1487] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

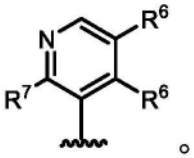
[1488] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

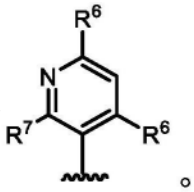
[1489] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

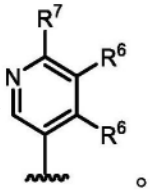
[1490] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

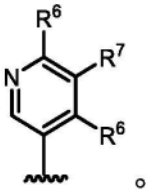
[1491] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

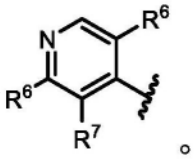
[1492] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

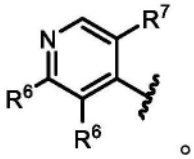
[1493] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

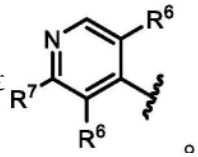
[1494] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

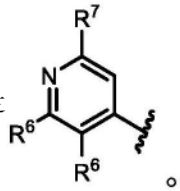
[1495] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

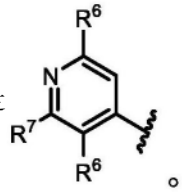
[1496] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

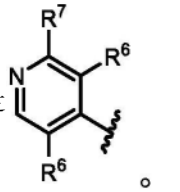
[1497] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

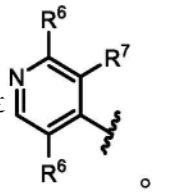
[1498] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

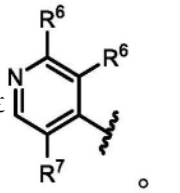
[1499] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

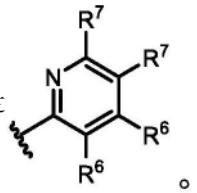
[1500] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

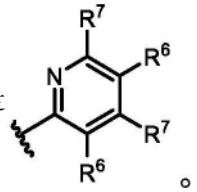
[1501] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

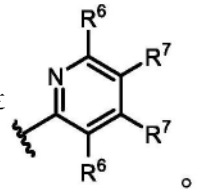
[1502] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

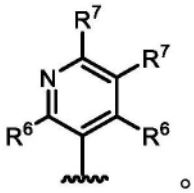
[1503] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

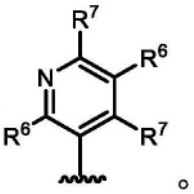
[1504] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

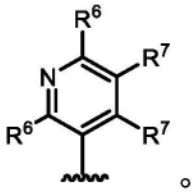
[1505] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

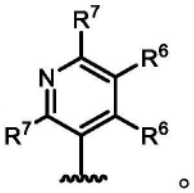
[1506] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

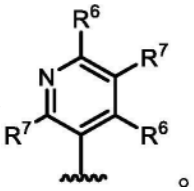
[1507] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

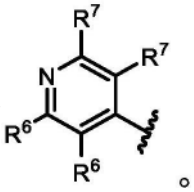
[1508] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

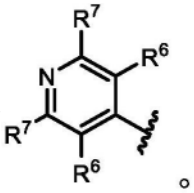
[1509] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

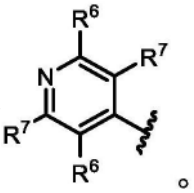
[1510] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

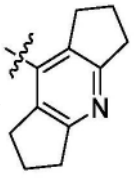
[1511] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

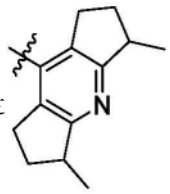
[1512] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

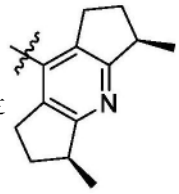
[1513] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

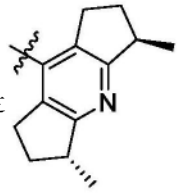
[1514] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

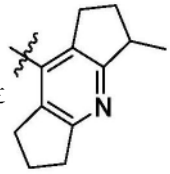
[1515] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

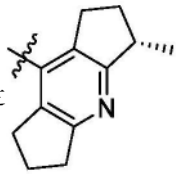
[1516] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

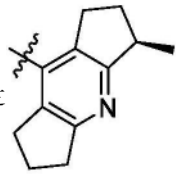
[1517] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

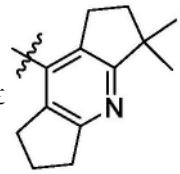
[1518] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

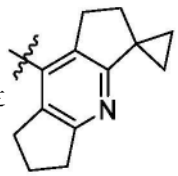
[1519] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

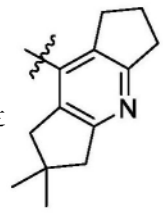
[1520] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

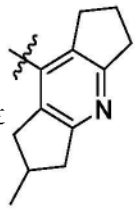
[1521] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

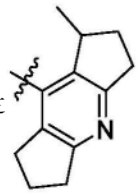
[1522] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

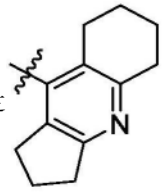
[1523] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

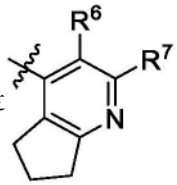
[1524] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

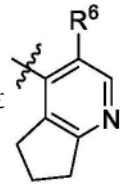
[1525] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

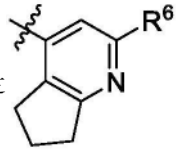
[1526] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

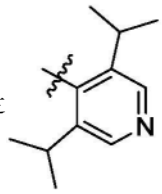
[1527] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

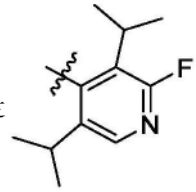
[1528] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

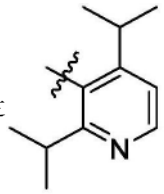
[1529] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

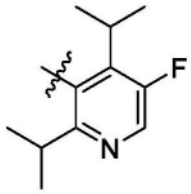
[1530] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

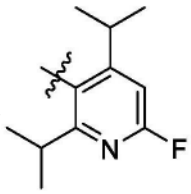
[1531] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

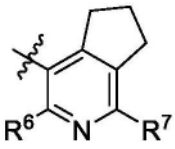
[1532] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

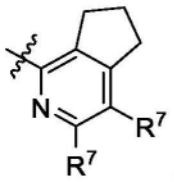
[1533] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

[1534] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

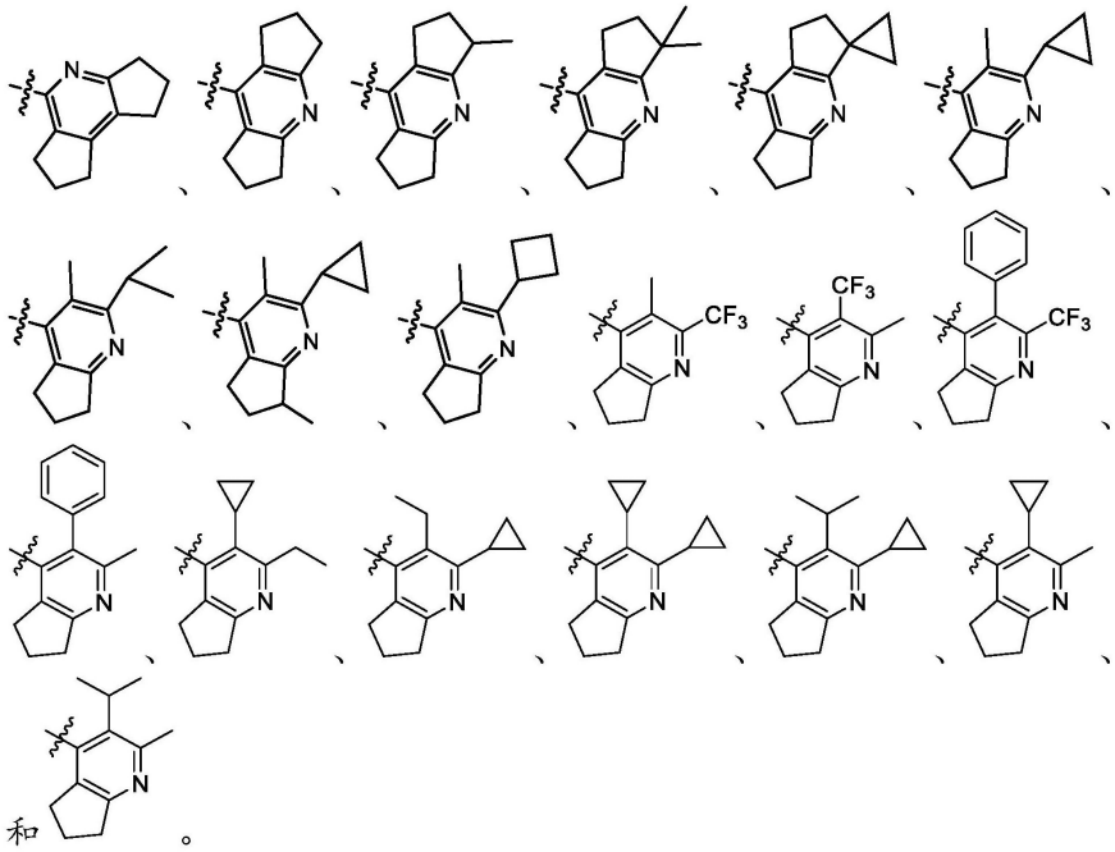
[1535] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

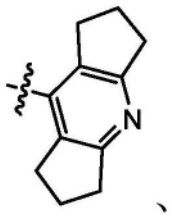
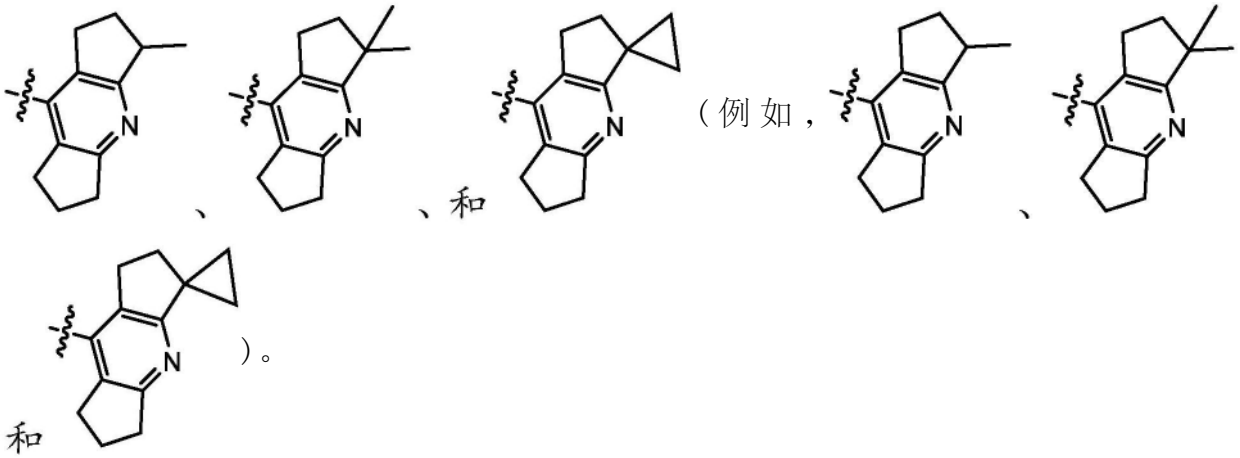
[1536] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

[1537] 在一些实施例中,所述取代的环B是:  。

[1538] 在一些实施例中,所述取代的环B是:  。

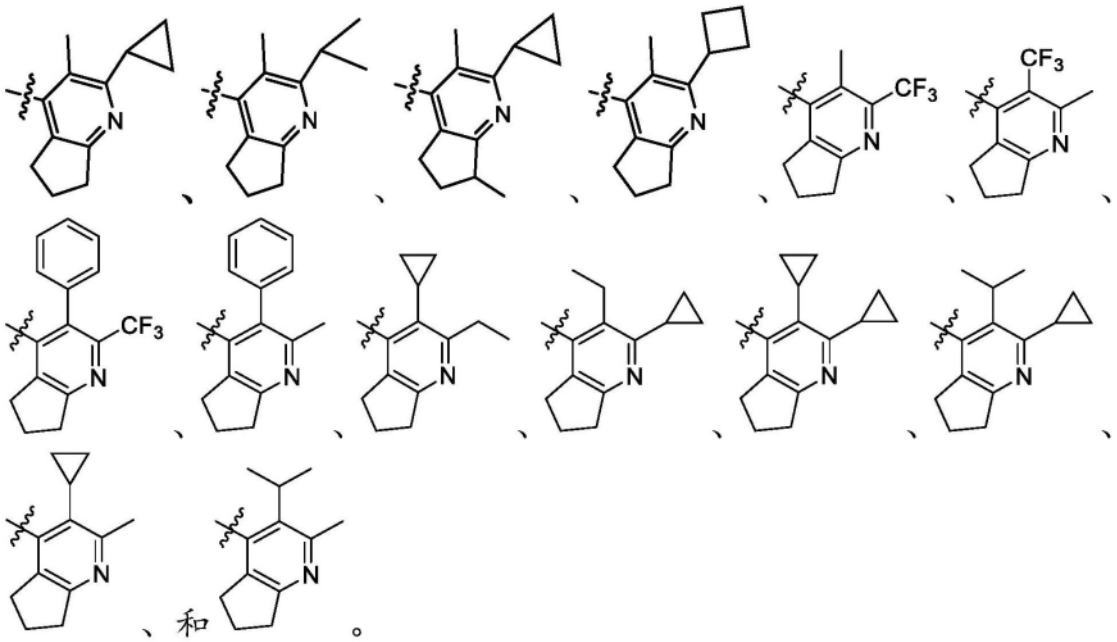
[1539] 在一些实施例中,所述取代的环B选自由以下组成的组:

[1540] 

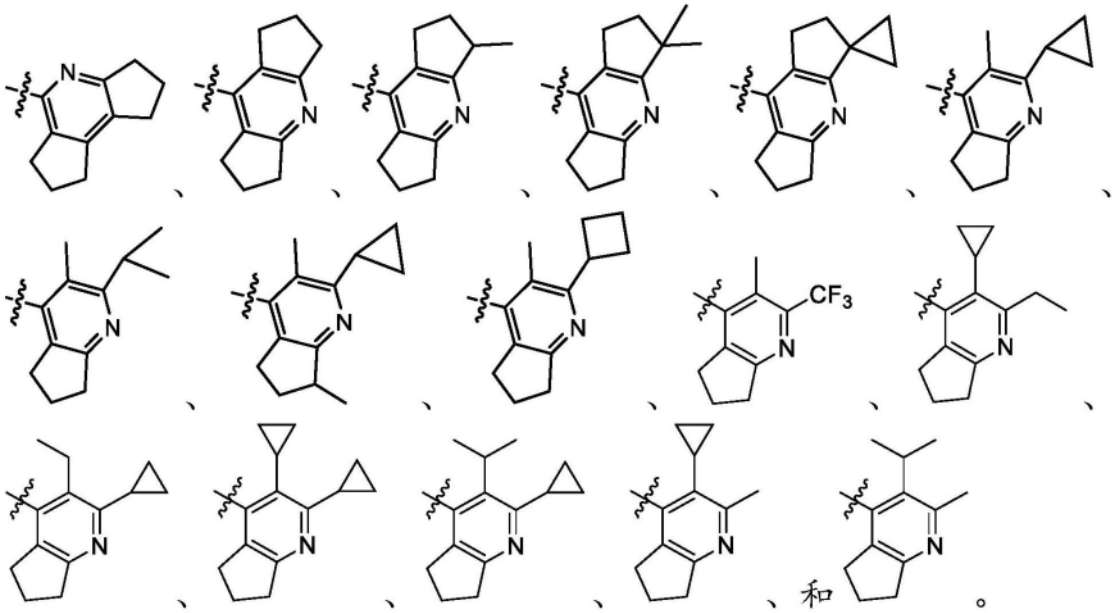
[1541] 在一些实施例中，所述取代的环B选自由以下组成的组：  、 

（例如，、）。

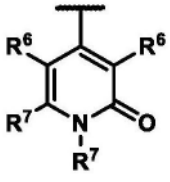
[1542] 在一些实施例中，所述取代的环B选自由以下组成的组：

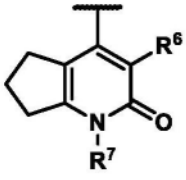
[1543] 

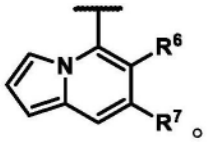
[1544] 在一些实施例中,所述取代的环B选自由以下组成的组:

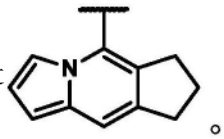


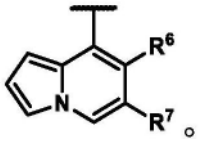
[1545]

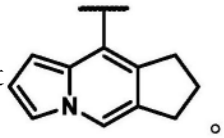
[1546] 在一些实施例中,所述取代的环B是:  。

[1547] 在这些实施例的某些中,所述取代的环B是:  。

[1548] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

[1549] 在这些实施例的某些中,所述取代的环B是  。

[1550] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

[1551] 在这些实施例的某些中,所述取代的环B是  。

[1552] 当式AA是式AA-3时的环B

[1553] 在一些实施例中,B是吡啶基或其N氧化物(例如,2-吡啶基或其N氧化物、3-吡啶基或其N氧化物、或4-吡啶基或其N氧化物)。

[1554] 在一些实施例中,B是吡啶基(例如,2-吡啶基、3-吡啶基、或4-吡啶基)。

[1555] 在一些实施例中,B是吡啶基N氧化物(例如,2-吡啶基N氧化物、3-吡啶基N氧化物、或4-吡啶基N氧化物)。

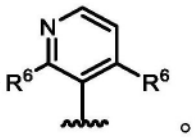
[1556] 在一些实施例中,B是嘧啶基或其N氧化物(例如,4-嘧啶基或其N氧化物、或5-嘧啶基或其N氧化物)。

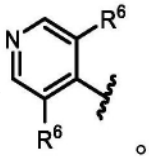
[1557] 在一些实施例中,B是哒嗪基。

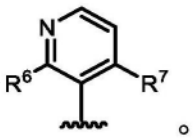
[1558] 在一些实施例中,B是吡嗪基。

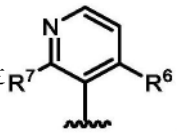
[1559] 在一些实施例中,B是三嗪基。

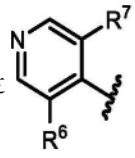
[1560] 在一些实施例中,B是下文所披露的如下文所披露那样取代的环之一,其中在每种情况下,由波形线 示出为断裂的键将B连接至式AA的NHC(O)基团。

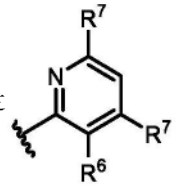
[1561] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

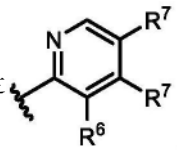
[1562] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

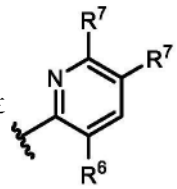
[1563] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

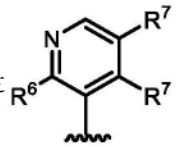
[1564] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

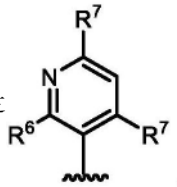
[1565] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

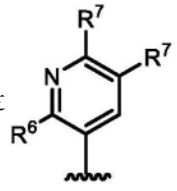
[1566] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

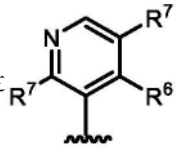
[1567] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

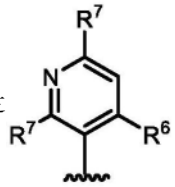
[1568] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

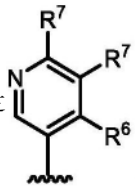
[1569] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

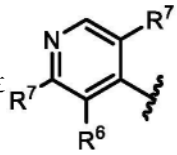
[1570] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

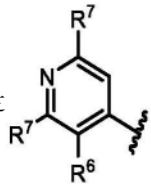
[1571] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

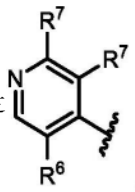
[1572] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

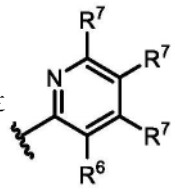
[1573] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

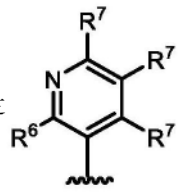
[1574] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

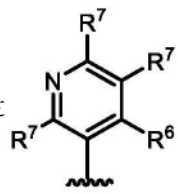
[1575] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

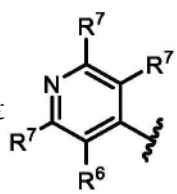
[1576] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

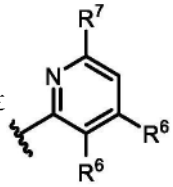
[1577] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

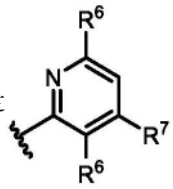
[1578] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

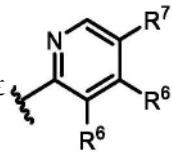
[1579] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

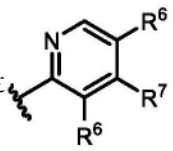
[1580] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

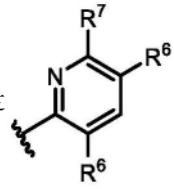
[1581] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

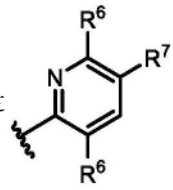
[1582] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

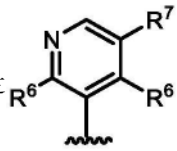
[1583] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

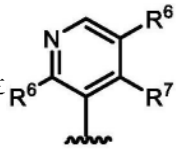
[1584] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

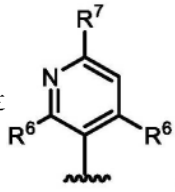
[1585] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

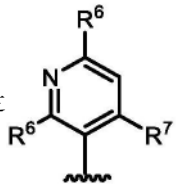
[1586] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

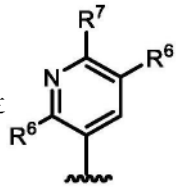
[1587] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

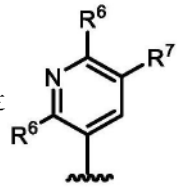
[1588] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

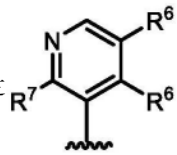
[1589] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

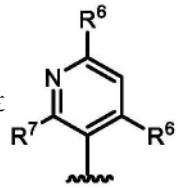
[1590] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

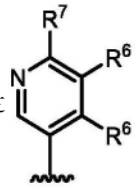
[1591] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

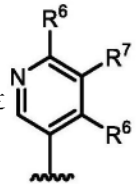
[1592] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

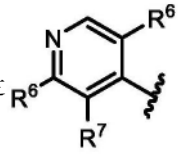
[1593] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

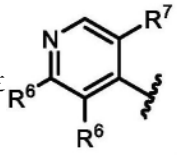
[1594] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

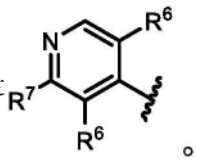
[1595] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

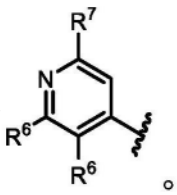
[1596] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

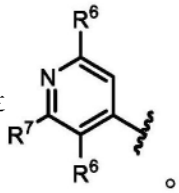
[1597] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

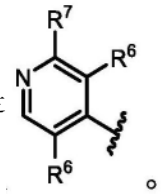
[1598] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

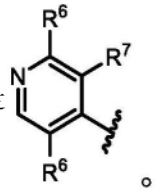
[1599] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

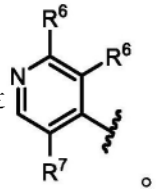
[1600] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

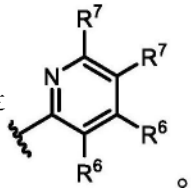
[1601] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

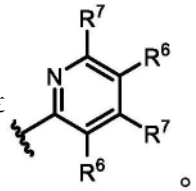
[1602] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

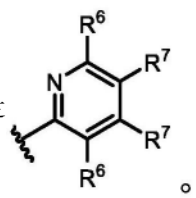
[1603] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

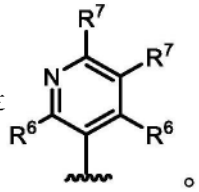
[1604] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

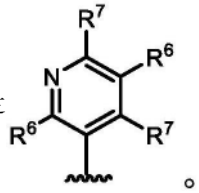
[1605] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

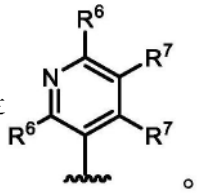
[1606] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

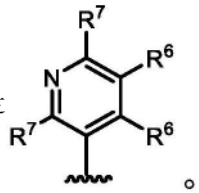
[1607] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

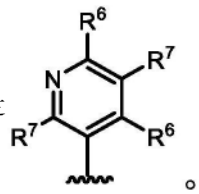
[1608] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

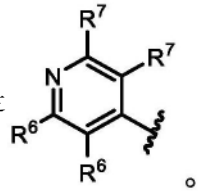
[1609] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

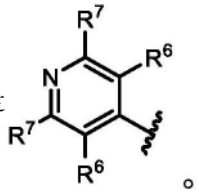
[1610] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

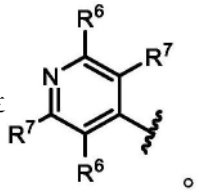
[1611] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

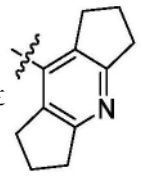
[1612] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

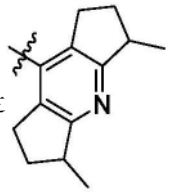
[1613] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

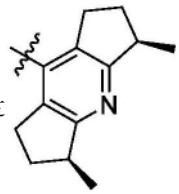
[1614] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

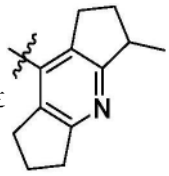
[1615] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

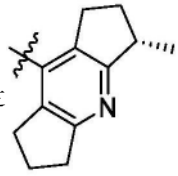
[1616] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

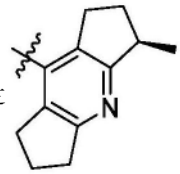
[1617] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

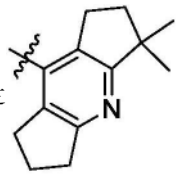
[1618] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

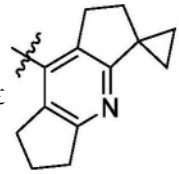
[1619] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

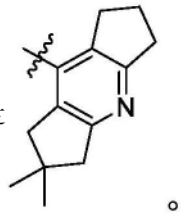
[1620] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

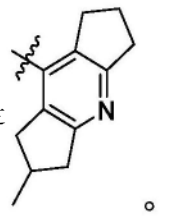
[1621] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

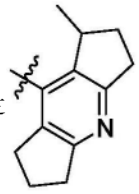
[1622] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

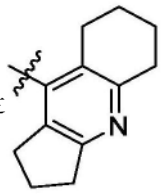
[1623] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

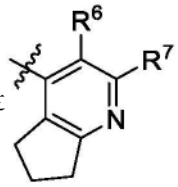
[1624] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

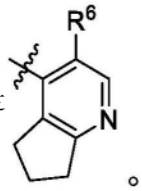
[1625] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

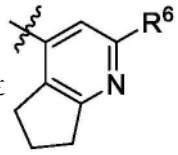
[1626] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

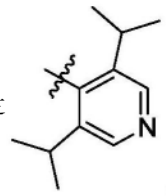
[1627] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

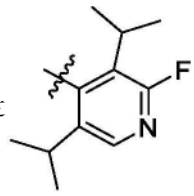
[1628] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

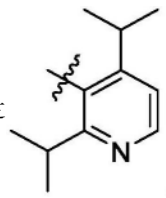
[1629] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

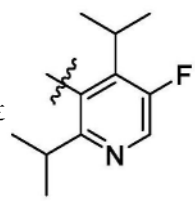
[1630] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

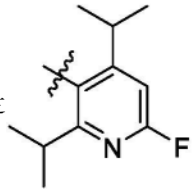
[1631] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

[1632] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

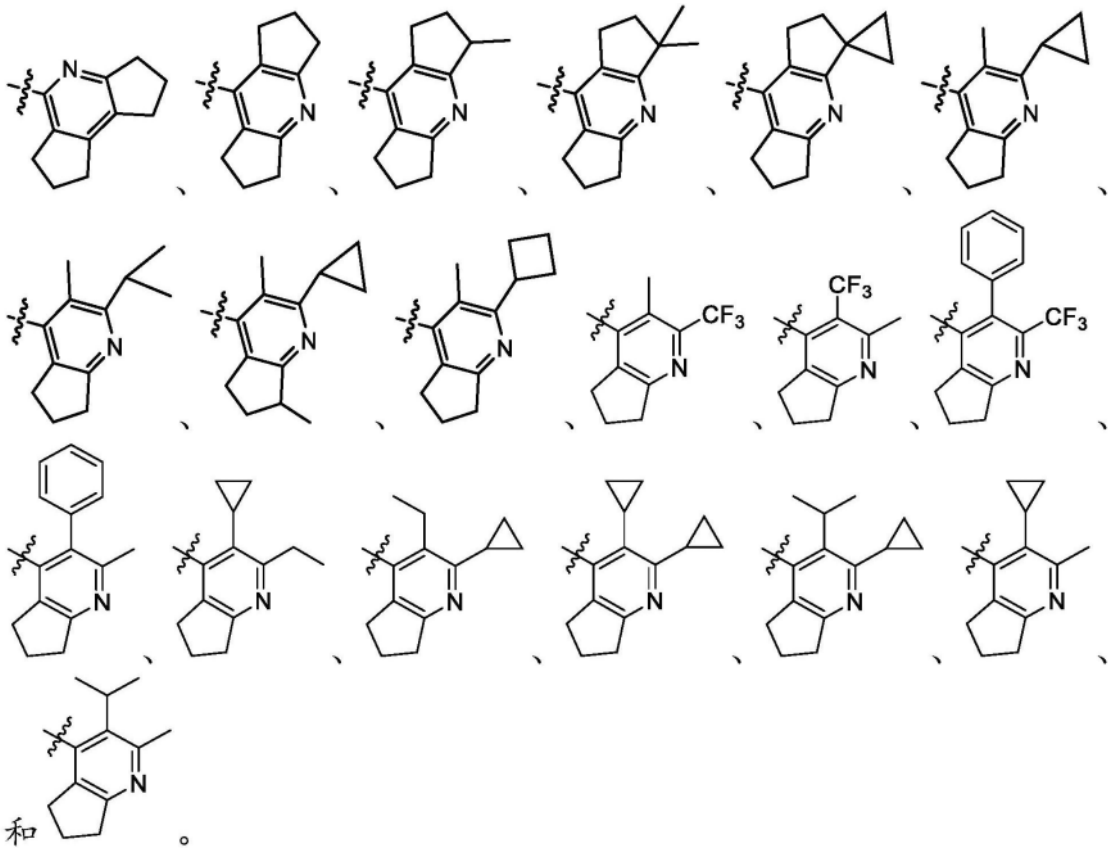
[1633] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

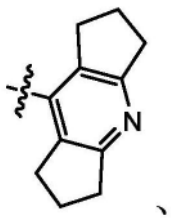
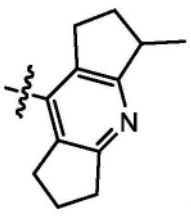
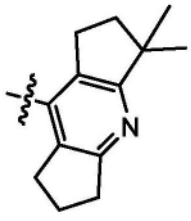
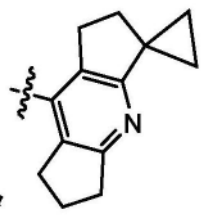
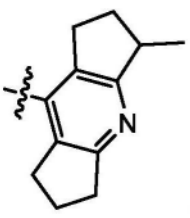
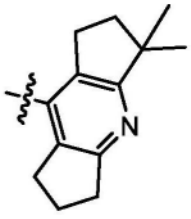
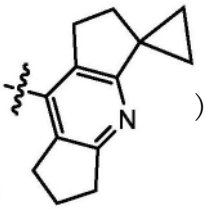
[1634] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

[1635] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

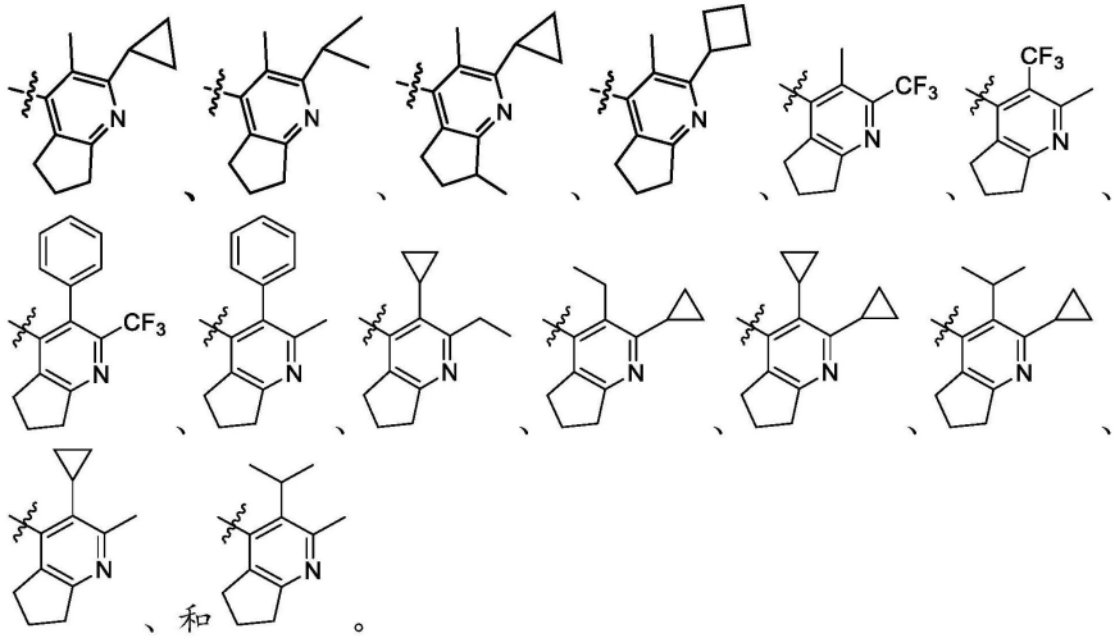
[1636] 在一些实施例中,所述取代的环B是  。

[1637] 在一些实施例中,所述取代的环B选自由以下组成的组:

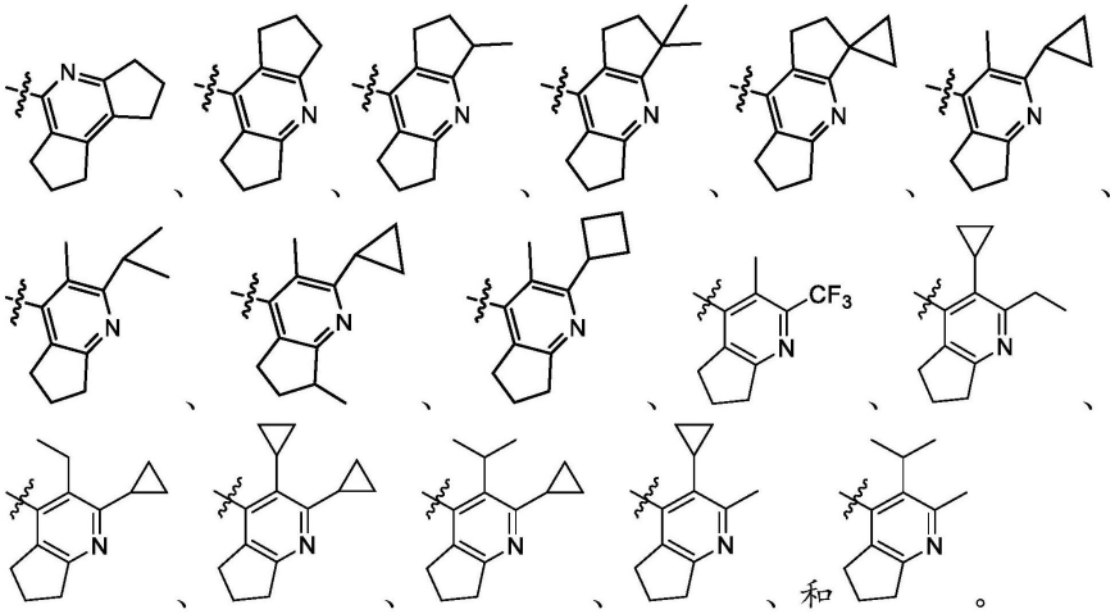
[1638] 

[1639] 在一些实施例中,所述取代的环B选自由以下组成的组:  、  、  、  和(例如,  、  和 )。

[1640] 在一些实施例中,所述取代的环B选自由以下组成的组:

[1641] 

[1642] 在一些实施例中,所述取代的环B选自由以下组成的组:



[1643]

[1644] 当式AA是式AA-4时的环B'

[1645] 在一些实施例中,B'是2-吡啶基或3-吡啶基、或其N-氧化物。

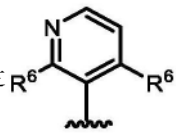
[1646] 在一些实施例中,B'是2-吡啶基。

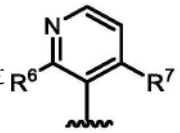
[1647] 在一些实施例中,B'是3-吡啶基。

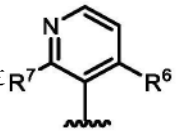
[1648] 在一些实施例中,B'是2-吡啶基N氧化物。

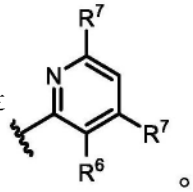
[1649] 在一些实施例中,B'是3-吡啶基N氧化物。

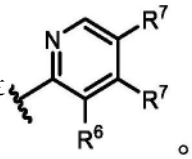
[1650] 在一些实施例中,B'是下文所披露的如下文所披露那样取代的环之一,其中在每种情况下,由波形线 示出为断裂的键将B'连接至式AA的NHC(O)基团。

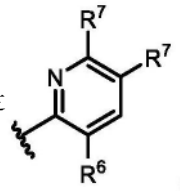
[1651] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

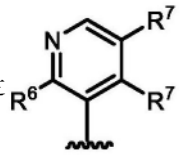
[1652] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

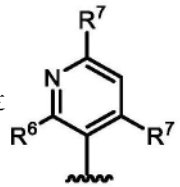
[1653] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

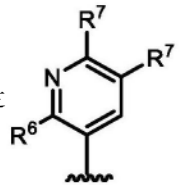
[1654] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

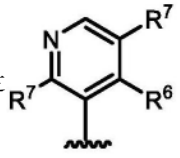
[1655] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

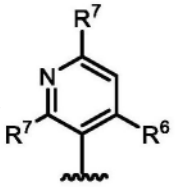
[1656] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

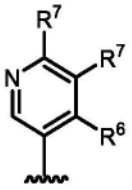
[1657] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

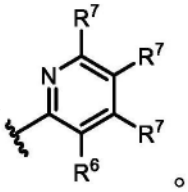
[1658] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

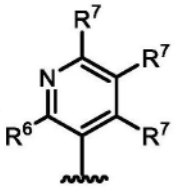
[1659] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

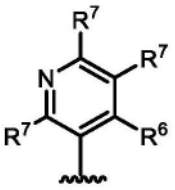
[1660] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

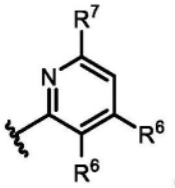
[1661] 在一些实施例中,所述取代的环B'是 

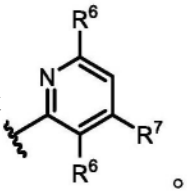
[1662] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

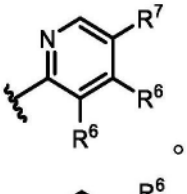
[1663] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

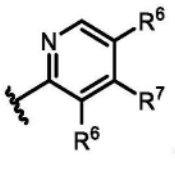
[1664] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

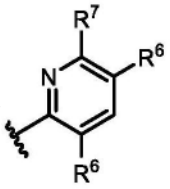
[1665] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

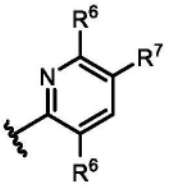
[1666] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

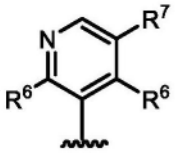
[1667] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

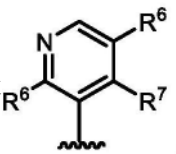
[1668] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

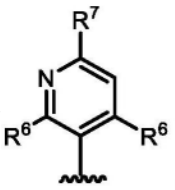
[1669] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

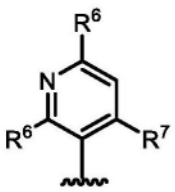
[1670] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

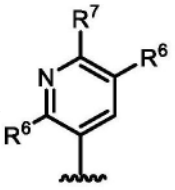
[1671] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

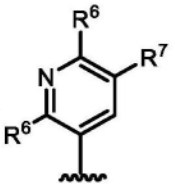
[1672] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

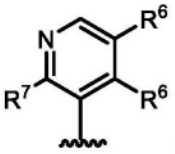
[1673] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

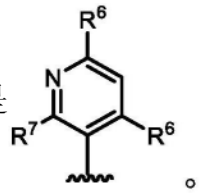
[1674] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

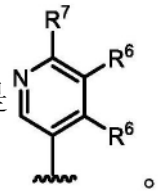
[1675] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

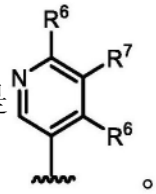
[1676] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

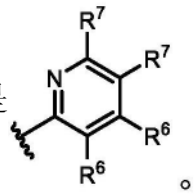
[1677] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

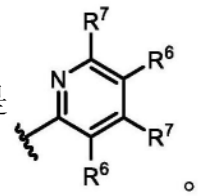
[1678] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

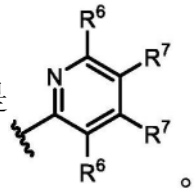
[1679] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

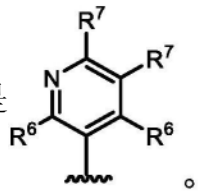
[1680] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

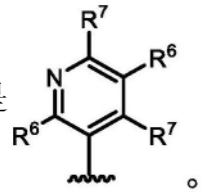
[1681] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

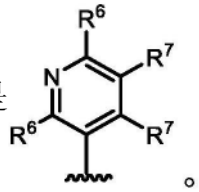
[1682] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

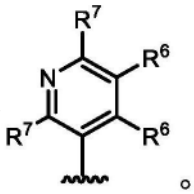
[1683] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

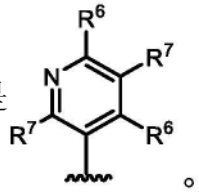
[1684] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

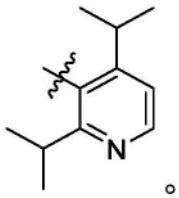
[1685] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

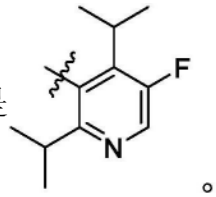
[1686] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

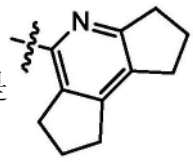
[1687] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

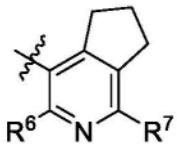
[1688] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

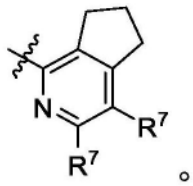
[1689] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

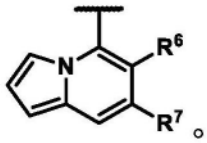
[1690] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

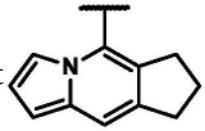
[1691] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

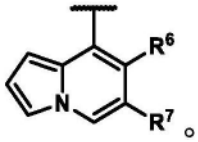
[1692] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

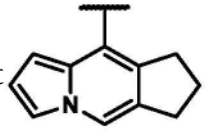
[1693] 在一些实施例中,所述取代的环B'是:  。

[1694] 在一些实施例中,所述取代的环B'是:  。

[1695] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

[1696] 在这些实施例的某些中,所述取代的环B'是  。

[1697] 在一些实施例中,所述取代的环B'是  。

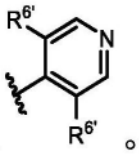
[1698] 在这些实施例的某些中,所述取代的环B'是  。

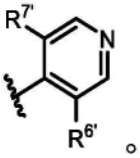
[1699] 环B"

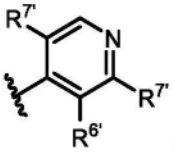
[1700] 在一些实施例中,B"是4-吡啶基。

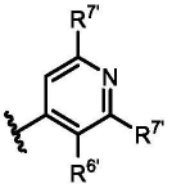
[1701] 在一些实施例中,B"是4-吡啶基N氧化物。

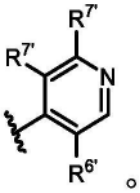
[1702] 在一些实施例中,B"是下文所披露的如下文所披露那样取代的环之一,其中在每种情况下,由波形线 示出为断裂的键将B"连接至式AA的NHC(O)基团。

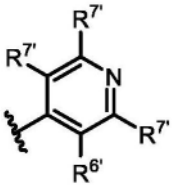
[1703] 在一些实施例中,所述取代的环B"是  。

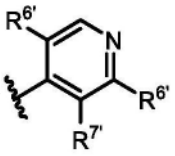
[1704] 在一些实施例中,所述取代的环B"是  。

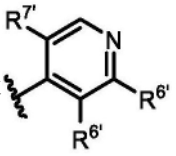
[1705] 在一些实施例中,所述取代的环B"是  。

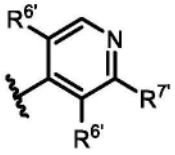
[1706] 在一些实施例中,所述取代的环B"是  。

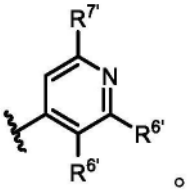
[1707] 在一些实施例中,所述取代的环B"是  。

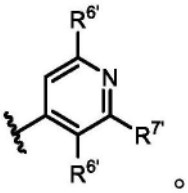
[1708] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

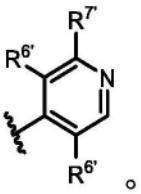
[1709] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

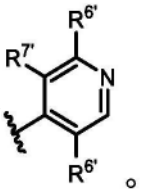
[1710] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

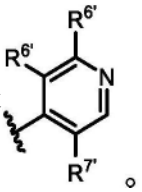
[1711] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

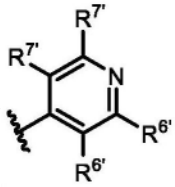
[1712] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

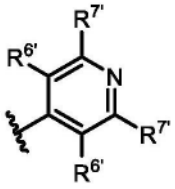
[1713] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

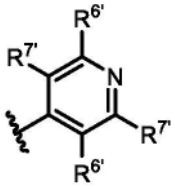
[1714] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

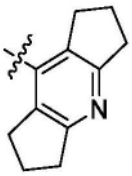
[1715] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

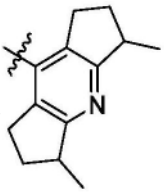
[1716] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

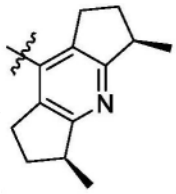
[1717] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

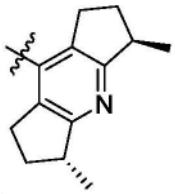
[1718] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

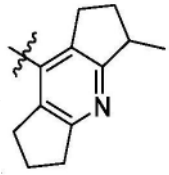
[1719] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

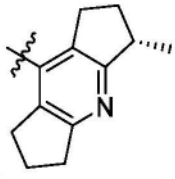
[1720] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

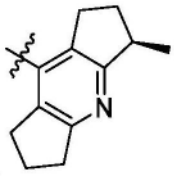
[1721] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

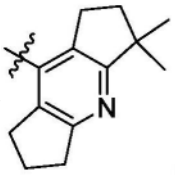
[1722] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

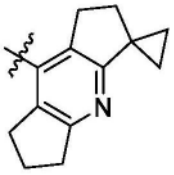
[1723] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

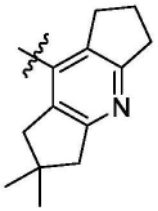
[1724] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

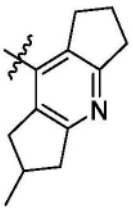
[1725] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

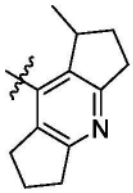
[1726] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

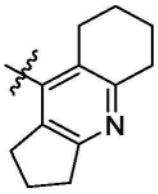
[1727] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

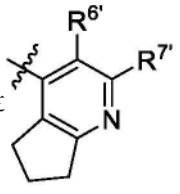
[1728] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

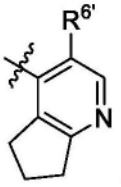
[1729] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

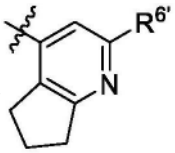
[1730] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

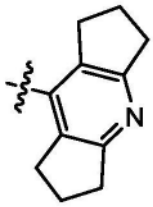
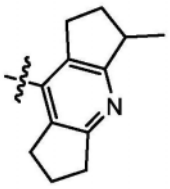
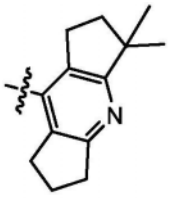
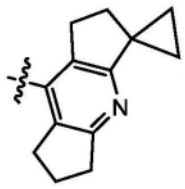
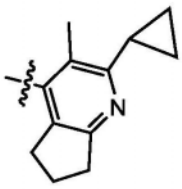
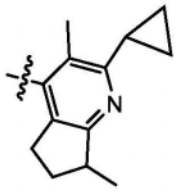
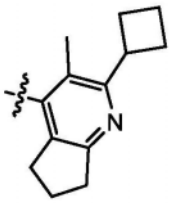
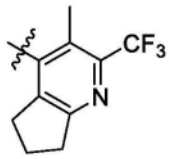
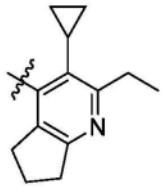
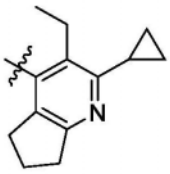
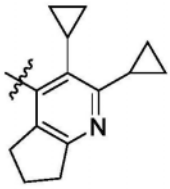
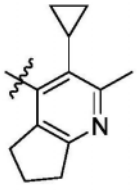
[1731] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

[1732] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

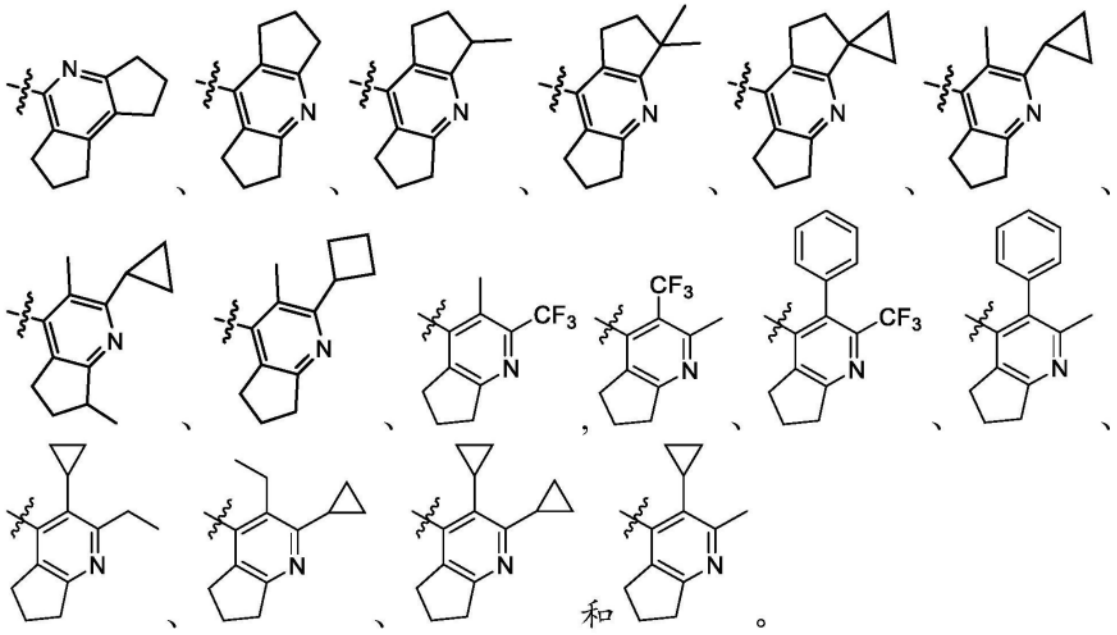
[1733] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

[1734] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

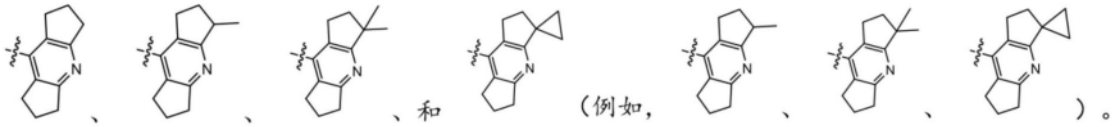
[1735] 在一些实施例中,所述取代的环B”是  。

[1736] 在一些实施例中,所述取代的环B”选自由以下组成的组:  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、和  。

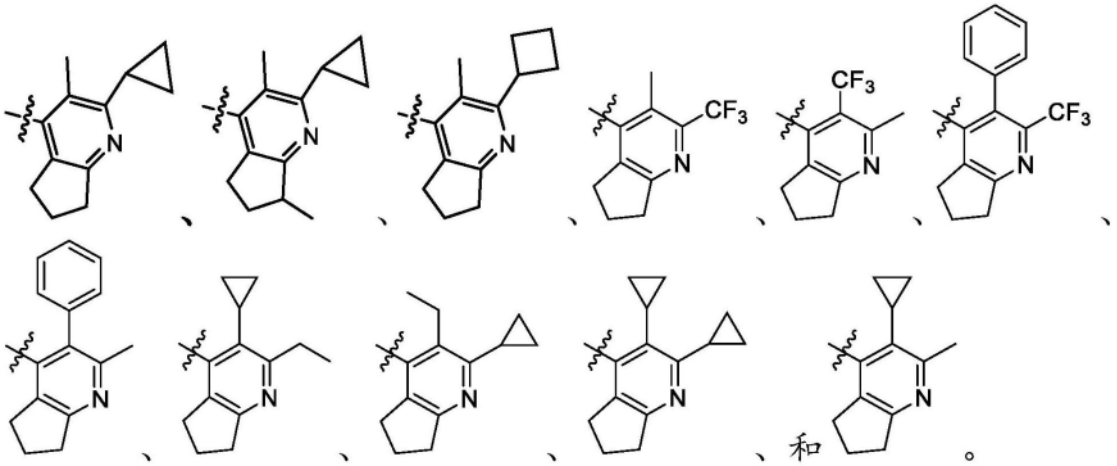
[1737] 在一些实施例中,所述取代的环B”选自由以下组成的组:

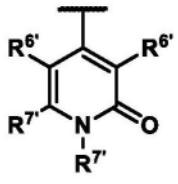
[1738] 

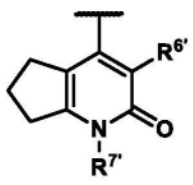
[1739] 在一些实施例中,所述取代的环B”选自由以下组成的组:

[1740] 

[1741] 在一些实施例中,所述取代的环B”选自由以下组成的组:



[1742] 在一些实施例中,所述取代的环B”是:  。

[1743] 在这些实施例的某些中,所述取代的环B”是:  。

[1744] 基团R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$、R^7和$R^{7'}$

[1745] 基团R^6和R^7

[1746] 在一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基。

[1747] 在一些实施例中,每个R^6独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、CO-C_1-C_6烷基;$CONR^8R^9$、和4至6元杂环烷基,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基和4至6元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

[1748] 在一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自C_2-C_6烷基、C_2-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、I、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基,

[1749] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、C_6-C_{10}芳氧基、和$S(O_2)C_1$-C_6烷基;并且其中取代R^6或R^7的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代,或其中R^6或R^7任选地稠合成五至七元碳环或杂环,所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

[1750] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[1751] 或者位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1752] 在一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自C_2-C_6烷基、C_2-C_6卤代烷基、C_2-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、I、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基,

[1753] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、

CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、C_6-C_{10}芳氧基、和$S(O_2)C_1$-C_6烷基;并且其中取代R^6或R^7的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代,或其中R^6或R^7任选地稠合成五至七元碳环或杂环,所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

[1754] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[1755] 或者位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1756] 在一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自C_2-C_6烷基、C_2-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、I、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基,

[1757] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、C_6-C_{10}芳氧基、和$S(O_2)C_1$-C_6烷基;并且其中取代R^6或R^7的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代,或其中R^6或R^7任选地稠合成五至七元碳环或杂环,所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

[1758] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[1759] 或者位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1760] 在一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自C_2-C_6烷基、C_2-C_6卤代烷基、C_2-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、I、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基,

[1761] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、C_6-C_{10}芳氧基、和S(O_2)C_1-C_6烷基;并且其中取代R^6或R^7的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代,或其中R^6或R^7任选地稠合成五至七元碳环或杂环,所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

[1762] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[1763] 或者位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和S($O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1764] 在一些实施例中,每个R^6独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、卤代、和C_6-C_{10}芳基。

[1765] 在一些实施例中,每个R^6独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、卤代、C_3-C_7环烷基、和C_6-C_{10}芳基。

[1766] 在一些实施例中,每个R^6独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基和C_3-C_7环烷基。

[1767] 在一些实施例中,每个R^6独立地选自由以下组成的组:甲基、异丙基、环丙基、氟、和苯基。例如,每个R^6是异丙基。

[1768] 在一些实施例中,每个R^7当存在时独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、CO-C_1-C_6烷基;$CONR^8R^9$、和4至6元杂环烷基,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基和4至6元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

[1769] 在一些实施例中,每个R^7当存在时独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、卤代、和C_6-C_{10}芳基。

[1770] 在一些实施例中,每个R^7当存在时独立地选自由以下组成的组:甲基、异丙基、环丙基、氟、和苯基。

[1771] 在一些实施例中,位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和S($O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1772] 在一些实施例中,位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环,其中所述碳环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1773] 在某些实施例(当位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$时)中,所述C_4-C_8碳环是任选地被一个或多个氧代、CH_3、或羟基取代的C_5碳环。例如,所述C_5碳环被一个CH_3取代。例如,所述C_5碳环被两个CH_3双取代。

[1774] 在某些实施例(当位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$时)中,所述C_4-C_8碳环是C_7碳环,其中所述C_7碳环是双环螺环,其中所述双环螺环包括5元环和3元环。

[1775] 在一些实施例中,R^6和R^7中的每一个独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基、卤代、和C_6-C_{10}芳基;或者

[1776] 位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1777] 当式AA是式AA-1时的基团$R^{6"}$和R^7

[1778] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,$R^{6"}$选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基,

[1779] 其中$R^{6"}$任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳氧基、和$S(O_2)C_1$-C_6烷基;并且

[1780] 其中取代$R^{6"}$的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代,或其中$R^{6"}$任选地稠合成五至七元碳环或杂环,所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

[1781] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、和5至10元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[1782] 或者位于相邻原子上的一对$R^{6"}$和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、COOH、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$;

[1783] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,每个$R^{6"}$独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、CO-C_1-C_6烷基;$CONR^8R^9$、和4至6元杂环烷基,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基和4至6元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

[1784] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,每个$R^{6"}$独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、卤代、C_3-C_7环烷基、和C_6-C_{10}芳基。

[1785] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,每个$R^{6"}$独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基和C_3-C_7环烷基。

[1786] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,每个$R^{6"}$独立地选自由以下组成的组:甲基、异丙基、环丙基、氟、和苯基。例如,每个$R^{6"}$是异丙基。

[1787] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,每个R^7当存在时独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、CO-C_1-C_6烷基;$CONR^8R^9$、和4至6元杂环烷基,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基和4至6元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

[1788] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,R^7各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基。

[1789] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,每个R^7当存在时独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、卤代、和C_6-C_{10}芳基。

[1790] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,每个R^7当存在时独立地选自由以下组成的组:甲基、异丙基、环丙基、氟、和苯基。

[1791] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,位于相邻原子上的一对$R^{6"}$和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳

环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1792] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,位于相邻原子上的一对$R^{6"}$和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环,其中所述碳环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1793] 在具有式AA-1的化合物的某些实施例(当位于相邻原子上的一对$R^{6"}$和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$时)中,所述C_4-C_8碳环是任选地被一个或多个氧代、CH_3、或羟基取代的C_5碳环。例如,所述C5碳环被一个CH_3取代。例如,所述C5碳环被两个CH_3双取代。

[1794] 在具有式AA-1的化合物的某些实施例(当位于相邻原子上的一对$R^{6"}$和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$时)中,所述C_4-C_8碳环是C_7碳环,其中所述C_7碳环是双环螺环,其中所述双环螺环包括5元环和3元环。

[1795] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,$R^{6"}$选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基,

[1796] 其中$R^{6"}$任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、C_6-C_{10}芳氧基、和$S(O_2)C_1$-C_6烷基;并且其中取代$R^{6"}$的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代,或其中$R^{6"}$任选地稠合成五至七元碳环或杂环,所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

[1797] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[1798] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,$R^{6"}$选自C_2-C_6烷基、C_2-C_6卤代烷基、C_2-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、I、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷

基、3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基，

[1799] 其中$R^{6"}$任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：羟基、Cl、Br、I、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、C_6-C_{10}芳氧基、和S(O_2)C_1-C_6烷基；并且其中取代$R^{6"}$的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代，或其中$R^{6"}$任选地稠合成五至七元碳环或杂环，所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子；

[1800] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代；

[1801] R^7选自C_2-C_6烷基、C_2-C_6卤代烷基、C_2-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、I、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、N(C_1-C_6烷基)$_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、S(O_2)C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基，

[1802] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、C_6-C_{10}芳氧基、和S(O_2)C_1-C_6烷基；并且其中取代R^6或R^7的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代，或其中R^6或R^7任选地稠合成五至七元碳环或杂环，所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子；

[1803] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代；

[1804] 或者位于相邻原子上的一对$R^{6"}$和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环，所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团：O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和S(O)$_2$，其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1805] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中，$R^{6"}$选自C_2-C_6烷基、C_2-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、I、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、N(C_1-C_6烷基)$_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、S(O_2)C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基，

[1806] 其中$R^{6"}$任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：羟基、Cl、Br、I、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、

$NHCOC_2$-C_6炔基、C_6-C_{10}芳氧基、和$S(O_2)C_1$-C_6烷基;并且其中取代$R^{6"}$的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代,或其中$R^{6"}$任选地稠合成五至七元碳环或杂环,所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

[1807] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[1808] R^7选自C_2-C_6烷基、C_2-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、I、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基,

[1809] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、C_6-C_{10}芳氧基、和$S(O_2)C_1$-C_6烷基;并且其中取代R^6或R^7的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代,或其中R^6或R^7任选地稠合成五至七元碳环或杂环,所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

[1810] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[1811] 或者位于相邻原子上的一对$R^{6"}$和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1812] 在一些实施例中,$R^{6"}$和R^7中的每一个独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基、卤代、和C_6-C_{10}芳基;或者

[1813] 位于相邻原子上的一对$R^{6"}$和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1814] 当式AA是式AA-2时的基团R^6和R^7

[1815] 在具有式AA-2的化合物的一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自C_2-C_6烷基、C_2-C_6卤代烷基、C_2-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、I、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基,

[1816] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、

CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、C_6-C_{10}芳氧基、和S(O_2)C_1-C_6烷基;并且其中取代R^6或R^7的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代,或其中R^6或R^7任选地稠合成五至七元碳环或杂环,所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

[1817] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[1818] 或者位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和S($O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1819] 在具有式AA-2的化合物的一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自C_2-C_6烷基、C_2-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、I、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、N(C_1-C_6烷基)$_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、S(O_2)C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基,

[1820] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、C_6-C_{10}芳氧基、和S(O_2)C_1-C_6烷基;并且其中取代R^6或R^7的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代,或其中R^6或R^7任选地稠合成五至七元碳环或杂环,所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

[1821] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[1822] 或者位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和S($O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1823] 在具有式AA-2的化合物的一些实施例中,每个R^6独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、CO-C_1-C_6烷基;$CONR^8R^9$、和4至6元杂环烷基,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基和4至6元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6

元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

[1824] 在具有式AA-2的化合物的一些实施例中,每个R^6独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、卤代、C_3-C_7环烷基、和C_6-C_{10}芳基。

[1825] 在具有式AA-2的化合物的一些实施例中,每个R^7独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、卤代、和C_6-C_{10}芳基。

[1826] 在具有式AA-2的化合物的一些实施例中,每个R^6独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基和C_3-C_7环烷基。

[1827] 在具有式AA-2的化合物的一些实施例中,每个R^6独立地选自由以下组成的组:甲基、异丙基、环丙基、氟、和苯基。例如,每个R^6是异丙基。

[1828] 在具有式AA-2的化合物的一些实施例中,每个R^7当存在时独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、CO-C_1-C_6烷基;$CONR^8R^9$、和4至6元杂环烷基,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基和4至6元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

[1829] 在具有式AA-2的化合物的一些实施例中,每个R^7独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、卤代、和C_6-C_{10}芳基。

[1830] 在具有式AA-2的化合物的一些实施例中,每个R^7独立地选自由以下组成的组:甲基、异丙基、环丙基、氟、和苯基。

[1831] 在具有式AA-2的化合物的一些实施例中,位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1832] 在具有式AA-2的化合物的一些实施例中,位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环,其中所述碳环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1833] 在具有式AA-2的化合物的某些实施例(当位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$时。)中,所述C_4-C_8碳环是任选地被一个或多个氧代、CH_3、或羟基取代的C_5碳环。例如,所述C5碳环被一个CH_3取代。例如,所述C5碳环被两个CH_3双取代。

[1834] 在具有式AA-2的化合物的某些实施例(当位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$时。)中,所述C_7碳环是双环螺环,其中所述双环螺环包括5元环和3元环。

[1835] 在一些实施例中,R^6和R^7中的每一个独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基、卤代、和C_6-C_{10}芳基;或者

[1836] 位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1837] 当式AA是式AA-3时的基团R^6和R^7

[1838] 在具有式AA-3的化合物的一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自C_2-C_6烷基、C_2-C_6卤代烷基、C_2-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、I、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基,

[1839] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、C_6-C_{10}芳氧基、和$S(O_2)C_1$-C_6烷基;并且其中取代R^6或R^7的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代,或其中R^6或R^7任选地稠合成五至七元碳环或杂环,所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

[1840] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[1841] 或者位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1842] 在具有式AA-3的化合物的一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自C_2-C_6烷基、C_2-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、I、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基,

[1843] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、C_6-C_{10}芳氧基、和S(O_2)C_1-C_6烷基;并且其中取代R^6或R^7的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代,或其中R^6或R^7任选地稠合成五至七元碳环或杂环,所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

[1844] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[1845] 或者位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和S($O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1846] 在具有式AA-3的化合物的一些实施例中,每个R^6独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、CO-C_1-C_6烷基;$CONR^8R^9$、和4至6元杂环烷基,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基和4至6元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

[1847] 在具有式AA-3的化合物的一些实施例中,每个R^6独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、卤代、C_3-C_7环烷基、和C_6-C_{10}芳基。

[1848] 在具有式AA-3的化合物的一些实施例中,每个R^6独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基和C_3-C_7环烷基。

[1849] 在具有式AA-3的化合物的一些实施例中,每个R^6独立地选自由以下组成的组:甲基、异丙基、环丙基、氟、和苯基。例如,每个R^6是异丙基。

[1850] 在具有式AA-3的化合物的一些实施例中,每个R^7当存在时独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、CO-C_1-C_6烷基;$CONR^8R^9$、和4至6元杂环烷基,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基和4至6元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

[1851] 在具有式AA-3的化合物的一些实施例中,每个R^7当存在时独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、卤代、和C_6-C_{10}芳基。

[1852] 在具有式AA-3的化合物的一些实施例中,每个R^7当存在时独立地选自由以下组成的组:甲基、异丙基、环丙基、氟、和苯基。

[1853] 在具有式AA-3的化合物的一些实施例中,位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1854] 在具有式AA-3的化合物的一些实施例中,位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环,其中所述碳环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1855] 在具有式AA-3的化合物的某些实施例(当位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$时)中,所述C_4-C_8碳环是任选地被一个或多个氧代、CH_3、或羟基取代的C_5碳环。例如,所述C5碳环被一个CH_3取代。例如,所述C5碳环被两个CH_3双取代。

[1856] 在具有式AA-3的化合物的某些实施例(当位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$时)中,所述C_4-C_8碳环是C_7碳环,其中所述C_7碳环是双环螺环,其中所述双环螺环包括5元环和3元环。

[1857] 在一些实施例中,R^6和R^7中的每一个独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基、卤代、和C_6-C_{10}芳基;或者

[1858] 位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1859] 当式AA是式AA-4时的基团R^6和R^7

[1860] 在具有式AA-4的化合物的一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自C_2-C_6烷基、C_2-C_6卤代烷基、C_2-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、I、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基,

[1861] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、

CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、C_6-C_{10}芳氧基、和S(O_2)C_1-C_6烷基;并且其中取代R^6或R^7的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代,或其中R^6或R^7任选地稠合成五至七元碳环或杂环,所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

[1862] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[1863] 或者位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和S($O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1864] 在具有式AA-4的化合物的一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自C_2-C_6烷基、C_2-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、I、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、N(C_1-C_6烷基)$_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、S(O_2)C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基,

[1865] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、C_6-C_{10}芳氧基、和S(O_2)C_1-C_6烷基;并且其中取代R^6或R^7的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代,或其中R^6或R^7任选地稠合成五至七元碳环或杂环,所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

[1866] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[1867] 或者位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和S($O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1868] 在具有式AA-4的化合物的一些实施例中,每个R^6独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、CO-C_1-C_6烷基;$CONR^8R^9$、和4至6元杂环烷基,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基和4至6元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6

元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

[1869] 在具有式AA-4的化合物的一些实施例中,每个R^6独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、卤代、C_3-C_7环烷基、和C_6-C_{10}芳基。

[1870] 在具有式AA-4的化合物的一些实施例中,每个R^6独立地选自由以下组成的组:甲基、异丙基、环丙基、氟、和苯基。

[1871] 在具有式AA-4的化合物的一些实施例中,每个R^7当存在时独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、CO-C_1-C_6烷基;$CONR^8R^9$、和4至6元杂环烷基,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基和4至6元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

[1872] 在具有式AA-4的化合物的一些实施例中,每个R^7当存在时独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、卤代、和C_6-C_{10}芳基。

[1873] 在具有式AA-4的化合物的一些实施例中,每个R^7当存在时独立地选自由以下组成的组:甲基、异丙基、环丙基、氟、和苯基。

[1874] 在一些实施例中,R^6和R^7中的每一个独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基、卤代、和C_6-C_{10}芳基;或者

[1875] 位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1876] 当式AA是式AA-5时的基团$R^{6'}$和$R^{7'}$

[1877] 在具有式AA-5的化合物的一些实施例中,$R^{6'}$和$R^{7'}$各自独立地选自非支链C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基,

[1878] 其中$R^{6'}$和$R^{7'}$各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳氧基、和$S(O_2)C_1$-C_6烷基;并且其中取代$R^{6'}$或$R^{7'}$的所述C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代,或其中$R^{6'}$或$R^{7'}$任选地稠合成五至七元碳环或杂环,所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

[1879] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、和5至10元杂芳基任选地被一个或多个独

立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代；

[1880] 或者位于相邻原子上的一对$R^{6'}$和$R^{7'}$与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环，所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团：O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$，其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、COOH、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1881] 在具有式AA-5的化合物的一些实施例中，$R^{6'}$和$R^{7'}$各自独立地选自非支链C_2-C_6烷基、C_2-C_6卤代烷基、C_2-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、I、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基，

[1882] 其中$R^{6'}$和$R^{7'}$各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、C_6-C_{10}芳氧基、和$S(O_2)C_1$-C_6烷基；并且其中取代$R^{6'}$或$R^{7'}$的所述C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代，或其中$R^{6'}$或$R^{7'}$任选地稠合成五至七元碳环或杂环，所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子；

[1883] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代；

[1884] 或者位于相邻原子上的一对$R^{6'}$和$R^{7'}$与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环，所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团：O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$，其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1885] 在具有式AA-5的化合物的一些实施例中，$R^{6'}$和$R^{7'}$各自独立地选自非支链C_2-C_6烷基、C_2-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、I、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基，

[1886] 其中$R^{6'}$和$R^{7'}$各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、C_6-C_{10}芳氧基、和$S(O_2)C_1$-C_6烷基；并且其中取代$R^{6'}$或$R^{7'}$的所述C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代，或其中$R^{6'}$或$R^{7'}$任选地稠合成五至七元碳环或杂环，所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子；

[1887] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至

10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[1888] 或者位于相邻原子上的一对$R^{6'}$和$R^{7'}$与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1889] 在具有式AA-5的化合物的一些实施例中,每个$R^{6'}$独立地选自由以下组成的组:非支链C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、CO-C_1-C_6烷基;$CONR^8R^9$、和4至6元杂环烷基,其中所述非支链C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基和4至6元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

[1890] 在具有式AA-5的化合物的一些实施例中,每个$R^{6'}$独立地选自由以下组成的组:非支链C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、卤代、和C_6-C_{10}芳基。

[1891] 在具有式AA-5的化合物的一些实施例中,每个$R^{6'}$独立地选自由以下组成的组:非支链C_1-C_6烷基和C_3-C_7环烷基。

[1892] 在具有式AA-5的化合物的一些实施例中,每个$R^{6'}$独立地选自由以下组成的组:甲基、环丙基、氟、和苯基。

[1893] 在具有式AA-5的化合物的一些实施例中,每个$R^{7'}$独立地选自由以下组成的组:非支链C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、CO-C_1-C_6烷基;$CONR^8R^9$、和4至6元杂环烷基,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基和4至6元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

[1894] 在具有式AA-5的化合物的一些实施例中,每个$R^{7'}$独立地选自由以下组成的组:非支链C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、卤代、和C_6-C_{10}芳基。

[1895] 在具有式AA-5的化合物的一些实施例中,每个$R^{7'}$独立地选自由以下组成的组:甲基、环丙基、氟、和苯基。

[1896] 在具有式AA-5的化合物的一些实施例中,位于相邻原子上的一对$R^{6'}$和$R^{7'}$与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1897] 在具有式AA-5的化合物的一些实施例中,位于相邻原子上的一对$R^{6'}$和$R^{7'}$与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环,其中所述碳环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

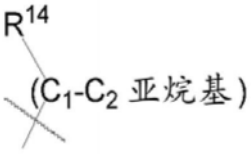
[1898] 在具有式AA-5的化合物的某些实施例(当位于相邻原子上的一对$R^{6'}$和$R^{7'}$与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$时)中,所述C_4-C_8碳环是任选地被一个或多个氧代、CH_3、或羟基取代的C_5碳环。例如,所述C5碳环被一个CH_3取代。例如,所述C5碳环被两个CH_3双取代。

[1899] 在具有式AA-5的化合物的某些实施例(当位于相邻原子上的一对$R^{6'}$和$R^{7'}$与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$时)中,所述C_4-C_8碳环是C_7碳环,其中所述C_7碳环是双环螺环,其中所述双环螺环包括5元环和3元环。

[1900] 在一些实施例中,$R^{6'}$和$R^{7'}$中的每一个独立地选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基、卤代、和C_6-C_{10}芳基;或者

[1901] 位于相邻原子上的一对$R^{6'}$和$R^{7'}$与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[1902] 基团R^3

[1903] 在一些实施例中,R^3选自氢、C_1-C_6烷基、和 

其中所述C_1-C_2亚烷基基团任选地被氧代取代。

[1904] 在一些实施例中,R^3是氢。

[1905] 在一些实施例中,R^3不是氢。

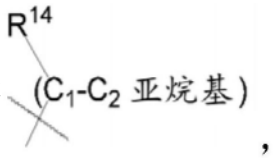
[1906] 在一些实施例中,R^3是氰基。

[1907] 在一些实施例中,R^3是羟基。

[1908] 在一些实施例中,R^3是C_1-C_6烷氧基。

[1909] 在一些实施例中,R^3是C_1-C_6烷基。

[1910] 在一些实施例中,R^3是甲基。

[1911] 在一些实施例中，R^3是 

，其中所述C_1-C_2亚烷基基团任选地被氧代取代。

[1912] 在一些实施例中，R^3是-CH_2R^{14}。

[1913] 在一些实施例中，R^3是-C(O)R^{14}。在这些实施例的某些中，R^3是CHO。在这些实施例的某些其他中，R^3是C(O)C_1-C_6烷基。

[1914] 在一些实施例中，R^3是-$CH_2CH_2R^{14}$。

[1915] 在一些实施例中，R^3是-$CHR^{14}CH_3$。

[1916] 在一些实施例中，R^3是-CH_2C(O)R^{14}。

[1917] 在一些实施例中，R^3是-C(O)CH_2R^{14}。

[1918] 在一些实施例中，R^3是CO_2C_1-C_6烷基(例如，CO_2t-Bu)。

[1919] 基团R^{14}

[1920] 在一些实施例中，R^{14}是氢、C_1-C_6烷基、5至10元单环或双环杂芳基或C_6-C_{10}单环或双环芳基，其中每个C_1-C_6烷基、芳基或杂芳基任选地独立地被1或2个R^6取代。

[1921] 在一些实施例中，R^{14}是氢或C_1-C_6烷基。

[1922] 在一些实施例中，R^{14}是氢、5至10元单环或双环杂芳基或C_6-C_{10}单环或双环芳基，其中每个C_1-C_6烷基、芳基或杂芳基任选地独立地被1或2个R^6取代。

[1923] 在一些实施例中，R^{14}是氢。

[1924] 在一些实施例中，R^{14}是C_1-C_6烷基。

[1925] 在一些实施例中，R^{14}是甲基。

[1926] 在一些实施例中，R^{14}是任选地独立地被1或2个R^6取代的5至10元单环或双环杂芳基。

[1927] 在一些实施例中，R^{14}是任选地独立地被1或2个R^6取代的C_6-C_{10}单环或双环芳基。

[1928] 部分S(=O)(NHR^3)=N-

[1929] 在一些实施例中，所述部分S(=O)(NHR^3)=N-中的硫具有(S)立体化学。

[1930] 在一些实施例中，所述部分S(=O)(NHR^3)=N-中的硫具有(R)立体化学。

[1931] 基团R^{10}

[1932] 在一些实施例中，R^{10}是C_1-C_6烷基。

[1933] 在一些实施例中，R^{10}是甲基。

[1934] 在一些实施例中，R^{10}是乙基。

[1935] 基团R^8和R^9

[1936] 在一些实施例中，R^8和R^9中的每一个在每次出现时独立地选自氢、C_1-C_6烷基、(C=NR^{13})N$R^{11}R^{12}$、S(O_2)C_1-C_6烷基、S(O_2)N$R^{11}R^{12}$、C(O)R^{13}、CO_2R^{13}和C(O)N$R^{11}R^{12}$；其中所述C_1-C_6烷基任选地被以下取代：一个或多个羟基、卤代、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_7环烷基、或3至7元杂环烷基；或者R^8和R^9与它们所连接的氮合在一起形成任选地除它们所连接的氮之外还含有一个或多个杂原子的3至7元环。

[1937] 在一些实施例中，R^8和R^9中的每一个在每次出现时独立地选自氢、C_1-C_6烷基、(C=

$NR^{13})NR^{11}R^{12}$、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、$S(O_2)NR^{11}R^{12}$、COR^{13}、CO_2R^{13}和$CONR^{11}R^{12}$;其中所述C_1-C_6烷基任选地被以下取代:一个或多个羟基、卤代、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_7环烷基、或3至7元杂环烷基;或者R^8和R^9与它们所连接的氮合在一起形成任选地除它们所连接的氮之外还含有一个或多个杂原子的3至7元环。

[1938] 在一些实施例中,R^8和R^9中的每一个在每次出现时是氢。

[1939] 在一些实施例中,每个R^8在每次出现时是氢并且每个R^9在每次出现时是C_1-C_6烷基。

[1940] 在一些实施例中,每个R^8在每次出现时是氢并且每个R^9在每次出现时是甲基。

[1941] 在一些实施例中,每个R^8在每次出现时是氢并且每个R^9在每次出现时是乙基。

[1942] 在一些实施例中,R^8和R^9中的每一个在每次出现时是甲基。

[1943] 在一些实施例中,R^8和R^9中的每一个在每次出现时是乙基。

[1944] 在一些实施例中,R^8和R^9与它们所连接的氮一起形成3元环。

[1945] 在一些实施例中,R^8和R^9与它们所连接的氮一起形成4元环。

[1946] 在一些实施例中,R^8和R^9与它们所连接的氮一起形成5元环。

[1947] 在一些实施例中,R^8和R^9与它们所连接的氮合在一起形成任选地除它们所连接的氮之外还含有一个或多个氧原子的6元环。

[1948] 在一些实施例中,R^8和R^9与它们所连接的氮合在一起形成任选地除它们所连接的氮之外还含有一个或多个氮原子的6元环。

[1949] 在一些实施例中,R^8和R^9与它们所连接的氮一起形成7元环。

[1950] 在一些实施例中,R^8和R^9之一是$C(O)R^{13}$;R^{13}是$-(Z^1-Z^2)_{a1}-Z^3$;并且a1是0。

[1951] 在这些实施例的某些中,R^8和R^9中的另一个是氢。

[1952] 作为前述实施例的非限制性实例,NR^8R^9选自由以下组成的组:$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

[1953] 在一些实施例中,R^8和R^9之一是$C(O)R^{13}$;R^{13}是C_1-C_6烷基。

[1954] 在某些实施例中,NR^8R^9选自由以下组成的组:NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、$NHCOOC_1$-C_6烷基、和$NH(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$。

[1955] 在某些实施例中,NR^8R^9选自由以下组成的组:NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、和$NHCOOC_1$-C_6烷基。

[1956] 基团R^{13}

[1957] 在一些实施例中,R^{13}是C_1-C_6烷基。

[1958] 在一些实施例中,R^{13}是甲基。

[1959] 在一些实施例中,R^{13}是乙基。

[1960] 在一些实施例中,R^{13}是C_6-C_{10}芳基。

[1961] 在一些实施例中,R^{13}是苯基。

[1962] 在一些实施例中,R^{13}是5至10元杂芳基。

[1963] 在一些实施例中,R^{13}是$-(Z^1-Z^2)_{a1}-Z^3$。

[1964] 在这些实施例的某些中,a1是0。在某些实施例中,Z^3是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳

基。

[1965] 在一些实施例中,R^{13}是C_6-C_{10}芳基。

[1966] 在一些实施例中,R^{13}是苯基。

[1967] 在一些实施例中,R^{13}是5至10元杂芳基。

[1968] 在一些实施例中,C(O)R^{13}选自COC_1-C_6烷基、CO-C_6-C_{10}芳基、和CO(5至10元杂芳基)。

[1969] 基团R^{11}和R^{12}

[1970] 在一些实施例中,R^{11}和R^{12}中的每一个在每次出现时独立地选自氢和C_1-C_6烷基。

[1971] 在一些实施例中,R^{11}和R^{12}中的每一个在每次出现时是氢。

[1972] 在一些实施例中,每个R11在每次出现时是氢并且每个R^{12}在每次出现时是C_1-C_6烷基。

[1973] 在一些实施例中,每个R^{11}在每次出现时是氢并且每个R^{12}在每次出现时是甲基。

[1974] 在一些实施例中,每个R^{11}在每次出现时是氢并且每个R^{12}在每次出现时是乙基。

[1975] 在一些实施例中,R^{11}和R^{12}中的每一个在每次出现时是甲基。

[1976] 在一些实施例中,R^{11}和R^{12}中的每一个在每次出现时是乙基。

[1977] 基团R^{15}

[1978] 在一些实施例中,R^{15}是-$(Z^4$-$Z^5)_{a2}$-Z^6。

[1979] 在某些实施例中,a2是1-5。

[1980] 在某些实施例中,直接连接至R^1或R^2的所述Z^4基团是-O-。

[1981] 在某些实施例中,每个Z^4独立地是-O-或-NH-,前提条件是直接连接至R^1或R^2的所述Z^4基团是-O-。

[1982] 在某些实施例中,每个Z^4是-O-。

[1983] 在某些实施例中,每个Z^5独立地是任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤代、和羟基的取代基取代的C_2-C_6亚烷基。在某些这些实施例中,每个Z^5独立地是C_2-C_4(例如,C_2-C_3(例如,C_2或C_3))亚烷基。

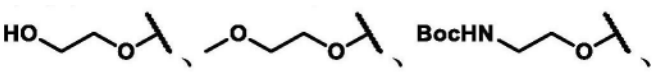
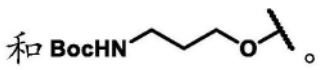
[1984] 在某些实施例中,Z^6是OH。

[1985] 在某些实施例中,Z^6是NHC(O)(C_1-C_6烷氧基)。

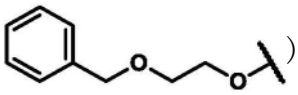
[1986] 在某些实施例中,Z^6是C_6-C_{10}芳基。

[1987] 在某些实施例中,Z^6是C_1-C_6烷氧基。

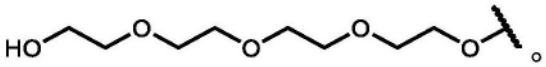
[1988] 在R^{15}的某些实施例中,a2=1;并且Z^4是O。在这些实施例的某些中,Z^5是C_2-C_4(例如,C_2-C_3(例如,C_2或C_3))亚烷基。在前述实施例的某些中,Z^6选自OH、NHC(O)(C1-C6烷氧基)、和C_1-C_6烷氧基。

[1989] 作为非限制性实例,R^{15}选自:  、  。

[1990] 在R^{15}的某些实施例中,a2=1;并且每个Z^4是O。在这些实施例的某些中,Z^5是C_2-C_4(例如,C_2-C_3(例如,C_2或C_3))亚烷基。在前述实施例的某些中,Z^6选自OH、NHC(O)(C1-C6烷氧基)、和C_1-C_6烷氧基。在前述实施例的某些其他中,Z^6是C_6-C_{10}芳基(例如,R^{15}是

)。

[1991] 在R^{15}的某些实施例中,a2≥2(例如,a2是3或4);每个Z^4是O;并且每个Z^5是乙烯。在这些实施例中的某些中,Z^6是OH。在某些其他实施例中,Z^6是NHC(O)(C_1-C_6烷氧基)(例如,Boc)。作为非限制性实例,R^{15}是:

[1992]  。

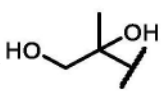
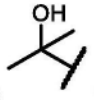
[1993] 非限制性组合

[1994] 在一些实施例中,环A是含有各自独立地选自N、O、和S(例如,N和S)的两个或更多个(例如,两个)杂原子的5元杂芳基;m是1;并且n是0或1。在这些实施例的某些中,环A是噻唑基(例如,噻唑-5-基)或吡唑基(例如,吡唑-3-基)。

[1995] 在某些实施例(当环A是含有各自独立地选自N、O、和S(例如,N和S)的两个或更多个杂原子的5元杂芳基;m是1;并且n是0或1时)中,R^1是C_1-C_6(例如,C_2-C_4)烷基,所述烷基任选地被一个或多个各自独立地选自羟基、NR^8R^9、和卤代(例如,羟基)的取代基取代。在这些实施例的某些中,n是1;并且R^2是卤代(例如,F)。在某些其他实施例中,n是1;并且R^2是任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基。

[1996] 在一些实施例中,环A是含有一个环硫原子和任选的一个或多个环氮原子的5元杂芳基;m是1;并且n是0或1。在这些实施例的某些中,环A是噻吩基或噻唑基(例如,噻唑基(例如,噻唑-5-基))。

[1997] 在某些实施例(当环A是含有一个环硫原子的5元杂芳基;m是1;并且n是0或1时)中,R^1是C_1-C_6烷基,所述烷基任选地被一个或多个各自独立地选自羟基、NR^8R^9、和卤代(例如,羟基)的取代基取代。在这些实施例的某些中,n是1;并且R^2是卤代(例如,F)。在某些其他实施例中,n是1;并且R^2是任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基。

[1998] 在一些实施例中,环A是噻唑基(例如,噻唑-5-基);m是1;并且n是0或1。在这些实施例的某些中,R^1是C_1-C_6烷基,所述烷基任选地被一个或多个羟基(例如,1、2或3(例如,1或2))取代。例如,R^1是  或  。在前述实施例的某些中,n是1;并且R^2是任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基。在某些其他实施例中,n是0。

[1999] 在一些实施例中,环A是吡唑基;m是1;并且n是0或1。在这些实施例的某些中,R^1是C_1-C_6(例如,C_2-C_4)烷基,所述烷基任选地被一个或多个卤代(例如,0、1、2或3(例如,0、2或3))取代。在前述实施例的某些中,R^2是卤代(例如,F)。

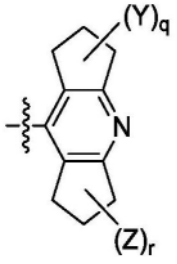
[2000] 在一些实施例中,A是噻唑基(例如,2-噻唑基或5-噻唑基);m是1;n是0或1;R^1是任选地被羟基取代的C_1-C_6烷基(例如,2-羟基-2-丙基);并且R^2当存在时是任选地被羟基取代的C_1-C_6烷基(例如,甲基、羟甲基、或羟乙基)。

[2001] 在一些实施例中,A是吡唑基(例如,3-吡唑基);m是1;n是0;并且R^1是任选地被1-3个卤代(例如,氟)取代的C_1-C_6烷基。

[2002] 在一些实施例中,A是苯基;m是1;n是0或1;并且R^1是任选地被NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基(例如,二甲基氨基);并且R^2当存在时是卤代(例如,氟)。

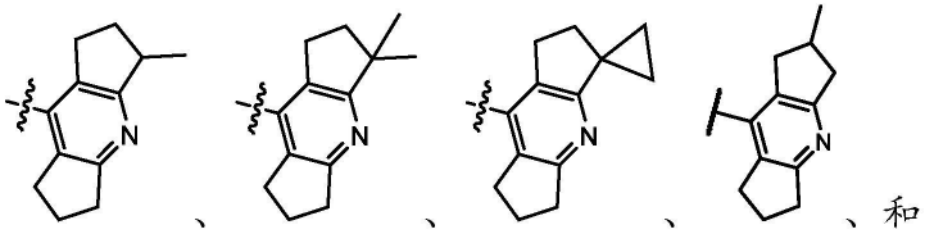
[2003] 在一些实施例中,A是噻吩基(例如,2-噻吩基);m是1;n是0;并且R^1是任选地被羟

基或氧代取代的C_1-C_6烷基(例如,异丙基、2-羟基-2-丙基、或1-丙酰基)。

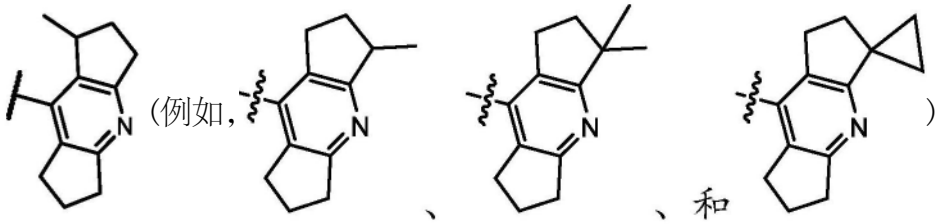
[2004] 在本文所述的一个或多个式的一些实施例中,所述取代的环B是 

;q是0、1或2;r是0、1或2;其中Y和Z中的每一个独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基)和羟基;或者其中当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环;或者其中当两个Z连接至同一个碳时,两个Z与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。在这些实施例的某些中,q是0;并且r是1或2。

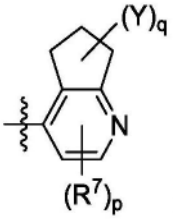
[2005] 例如,所述取代的环B选自:

[2006] 

、、、、和

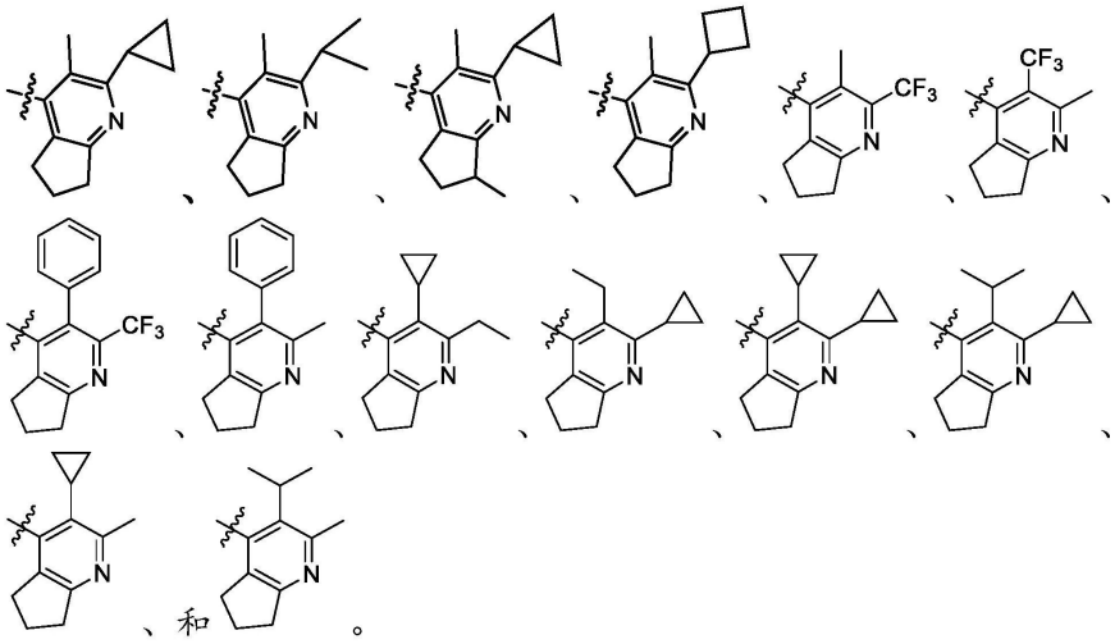
[2007] 

(例如,、、和)。

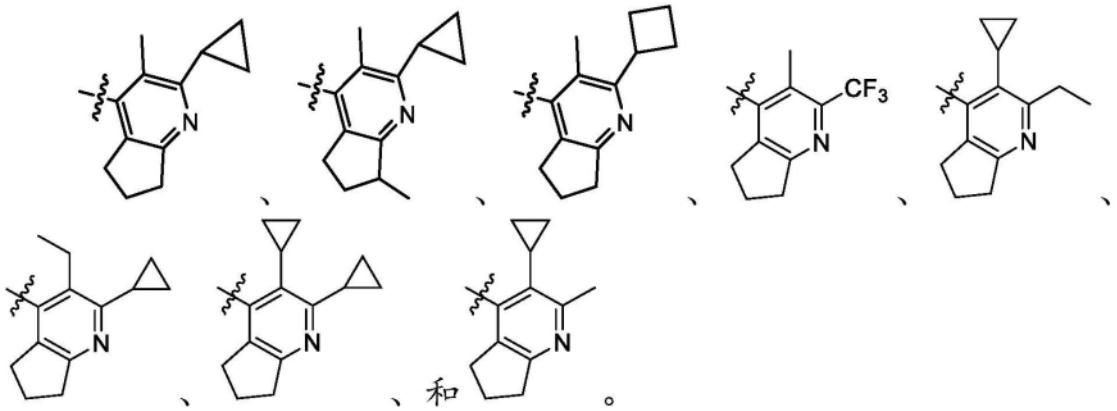
[2008] 在本文所述的一个或多个式的一些实施例中,所述取代的环B是 

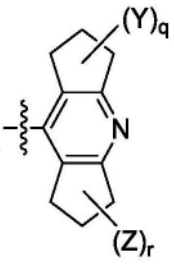
;R^7选自C_1-C_6烷基(例如,甲基、乙基、或异丙基)、C_6-C_{10}芳基(例如,苯基)、和C_3-C_{10}环烷基(例如,环丙基);p是0、1或2;q是0、1或2;其中每个Y独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基)和羟基;或者当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。在这些实施例的某些中,q是0。

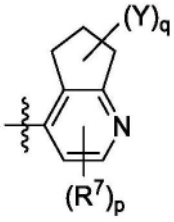
[2009] 在前述实施例的某些中,所述取代的环B选自由以下组成的组:



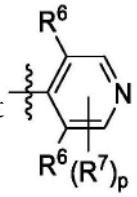
[2010] 例如,所述取代的环B选自:

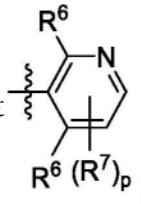
[2011] 

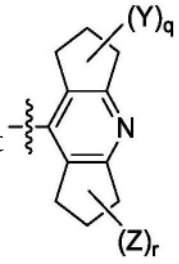
[2012] 在一些实施例中,所述取代的环B是  ;q是0、1或2;r是0、1或2;其中Y和Z中的每一个独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基)和羟基;或者其中当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环;或者其中当两个Z连接至同一个碳时,两个Z与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

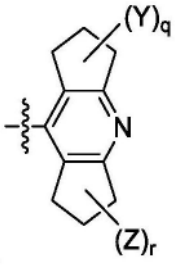
[2013] 在一些实施例中,所述取代的环B是  ;R^7选自C_1-C_6烷基(例如,甲基、乙基、或异丙基)、C_6-C_{10}芳基(例如,苯基)、和C_3-C_{10}环烷基(例如,环丙基);p是0、1或2;q是0、1

或2;其中每个Y独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基)和羟基;或者当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

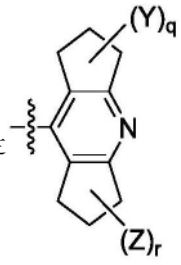
[2014] 在一些实施例中,所述取代的环B是  每个R^6独立地选自C_1-C_6烷基(例如,异丙基);每个R^7独立地选自卤代(例如,氟);p是0或1。

[2015] 在一些实施例中,所述取代的环B是  每个R^6独立地选自C_1-C_6烷基(例如,异丙基);每个R^7独立地选自卤代(例如,氟);p是0或1。

[2016] 在一些实施例中,A是噻唑基(例如,2-噻唑基或5-噻唑基);m是1;n是0或1;R^1是任选地被羟基取代的C_1-C_6烷基(例如,2-羟基-2-丙基);R^2当存在时是任选地被羟基取代的C_1-C_6烷基(例如,甲基、羟甲基、或羟乙基);所述取代的环B是  q是0、1或2;r是0、1或2;其中Y和Z中的每一个独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基)和羟基;或者其中当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环;或者其中当两个Z连接至同一个碳时,两个Z与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

[2017] 在一些实施例中,A是吡唑基(例如,3-吡唑基);m是1;n是0;R^1是任选地被1-3个卤代(例如,氟)取代的C_1-C_6烷基;所述取代的环B是  q是0、1或2;r是0、1或2;其中Y和Z中的每一个独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基)和羟基;或者其中当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环;或者其中当两个Z连接至同一个碳时,两个Z与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

[2018] 在一些实施例中,A是苯基;m是1;n是0或1;并且R^1是任选地被NR^8R^9取代的C_1-C_6烷

基(例如,二甲基氨基);R^2当存在时是卤代(例如,氟);所述取代的环B是 

q是0、1或2;r是0、1或2;其中Y和Z中的每一个独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基)和羟基;或者其中当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环;或者其中当两个Z连接至同一个碳时,两个Z与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

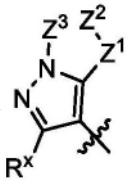
[2019] 在一些实施例中,所述任选取代的环A选自由以下组成的组:包含2个或更多个杂原子的5元杂芳基、包含1个选自N、NH、和NR^1的杂原子或杂原子基团的5元杂芳基、以及包含1个选自O和S的杂原子的5元杂芳基,其中所述杂原子不与所述杂芳基的键合至S(O)(NHR^3)=N部分的位置键合;m是1;n是1;R^1和R^2位于相邻原子上,并且与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,其中a)当所述相邻原子中的每一个是碳原子时,则所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$;并且b)当所述相邻原子中的一个或两个是氮原子时,则所述杂环包含从0-2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$(除了前述的连接至R^1和/或R^2的一个或多个氮原子之外),其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[2020] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是吡唑基;m是1;n是1;R^1和R^2位于相邻原子上,并且与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,其中a)当所述相邻原子中的每一个是碳原子时,则所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$;并且b)当所述相邻原子中的一个或两个是氮原子时,则所述杂环包含从0-2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$(除了前述的连接至R^1和/或R^2的一个或多个氮原子之外),其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

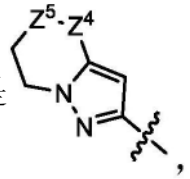
[2021] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是咪唑基;m是1;n是1;R^1和R^2位于相邻原子

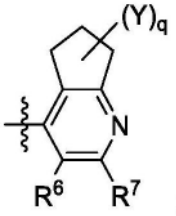
上,并且与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,其中a)当所述相邻原子中的每一个是碳原子时,则所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$;并且b)当所述相邻原子中的一个或两个是氮原子时,则所述杂环包含从0-2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$(除了前述的连接至R^1和/或R^2的一个或多个氮原子之外),其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

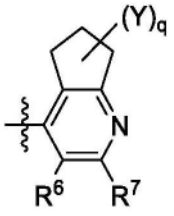
[2022] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是噻吩基;m是1;n是1;R^1和R^2位于相邻原子上,并且与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

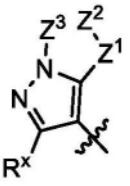
[2023] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是 

,其中R^x选自由以下组成的组:H和C_1-C_6烷基(例如,甲基);Z^1选自由以下组成的组:O、NH、和任选地被1-2个R^{20}取代的-CH_2-;Z^2选自由以下组成的组:NH和任选地被1-2个R^{20}取代的-CH_2-;Z^3选自由以下组成的组:任选地被1-2个R^{20}取代的-CH_2-、任选地被1-2个R^{20}取代的-CH_2CH_2-、和任选地被1-2个R^{20}取代的-$CH_2CH_2CH_2$-;R^{20}选自由以下组成的组:羟基、卤代(例如,氟)、氧代、任选地被一个R^{21}取代的C_1-C_6烷基(例如甲基或乙基)、任选地被一个R^{21}取代的C_1-C_6烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、或异丙氧基)、NR^8R^9、任选地被一个R^{21}取代的3至10元杂环烷基(例如,氮杂环丁烷基或吡咯烷基),或者同一原子上的一对R^{20}与连接它们的原子合在一起、独立地形成单环C_3-C_4碳环或含有1个O原子的单环3至4元杂环,所述碳环或杂环任选地被$OS(O)_2Ph$取代;R^{21}选自由以下组成的组:卤代(例如,氟)、NR^8R^9、C_2-C_6炔基(例如,乙炔基)、和C_1-C_6烷氧基(例如,甲氧基);R^8和R^9在每次出现时独立地选自氢、C_1-C_6烷基(例如,甲基或乙基)、COR^{13}、和CO_2R^{13};R^{13}选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基(例如,甲基或叔丁基)和C_1-C_6卤代烷基(例如,三氟甲基)。

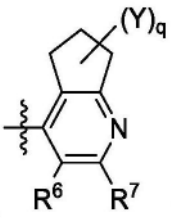
[2024] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  ,其中Z^4选自由以下组成的组:CH_2-、-C(O)-、和NH;Z^5选自由以下组成的组:O、NH、N-CH_3、和-CH_2-。

[2025] 在一些实施例中,所述取代的环B是  ;R^6选自C_1-C_6烷基(例如,甲基、乙基、或异丙基)和C_3-C_{10}环烷基(例如,环丙基);R^7选自C_1-C_6烷基(例如,甲基、乙基、或异丙基)、C_1-C_6卤代烷基(例如,三氟甲基)和C_3-C_{10}环烷基(例如,环丙基或环丁基);或者R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成任选地被一个或多个C_1-C_6烷基(例如,甲基)取代的C_5碳环;q是0、1或2;每个Y独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基);或者当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

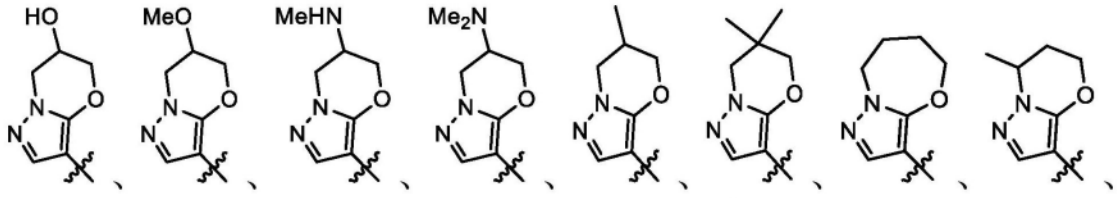
[2026] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,所述取代的环B是  ;R^6选自C_1-C_6烷基(例如,甲基、乙基、或异丙基)和C_3-C_{10}环烷基(例如,环丙基);R^7选自C_1-C_6烷基(例如,甲基、乙基、或异丙基)、C_1-C_6卤代烷基(例如,三氟甲基)和C_3-C_{10}环烷基(例如,环丙基或环丁基);或者R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成任选地被一个或多个C_1-C_6烷基(例如,甲基)取代的C_5碳环;q是0、1或2;每个Y独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基);或者当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

[2027] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  ,其中R^x选自由以下组成的组:H和C_1-C_6烷基(例如,甲基);Z^1选自由以下组成的组:O、NH、和任选地被1-2个R^{20}取代的-CH_2-;Z^2选自由以下组成的组:NH和任选地被1-2个R^{20}取代的-CH_2-;Z^3选自由以下组成的组:任选地被1-2个R^{20}取代的-CH_2-、任选地被1-2个R^{20}取代的-CH_2CH_2-、和任选地被1-2个R^{20}取代的-$CH_2CH_2CH_2$-;R^{20}选自由以下组成的组:羟基、卤代(例如,氟)、氧代、任选地被一个R^{21}取代的C_1-C_6烷基(例如甲基或乙基)、任选地被一个R^{21}取代的C_1-C_6烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、或异丙氧基)、NR^8R^9、任选地被一个R^{21}取代的3至10元杂环烷基(例如,氮杂环丁烷基或吡咯烷基),或者同一原子上的一对R^{20}与连接它们的原子合在一起、独立地形成单环C_3-C_4碳环或含有1个O原子的单环3至4元杂环,所述碳环或杂环任选地被$OS(O)_2Ph$取代;R^{21}选自由以下组成的组:卤代(例如,氟)、NR^8R^9、C_2-C_6炔基(例如,乙炔基)、和C_1-C_6烷氧基(例如,甲氧基);R^8和R^9在每次出现时独立地选自氢、C_1-C_6烷基(例如,甲基或乙基)、COR^{13}、和CO_2R^{13};R^{13}

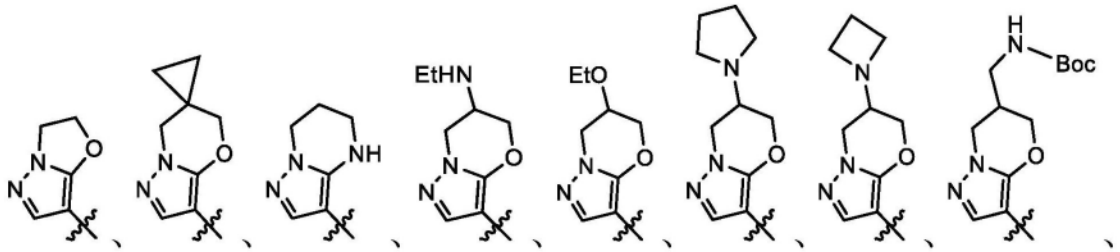
选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基(例如,甲基或叔丁基)和C_1-C_6卤代烷基(例如,三氟甲基);并且

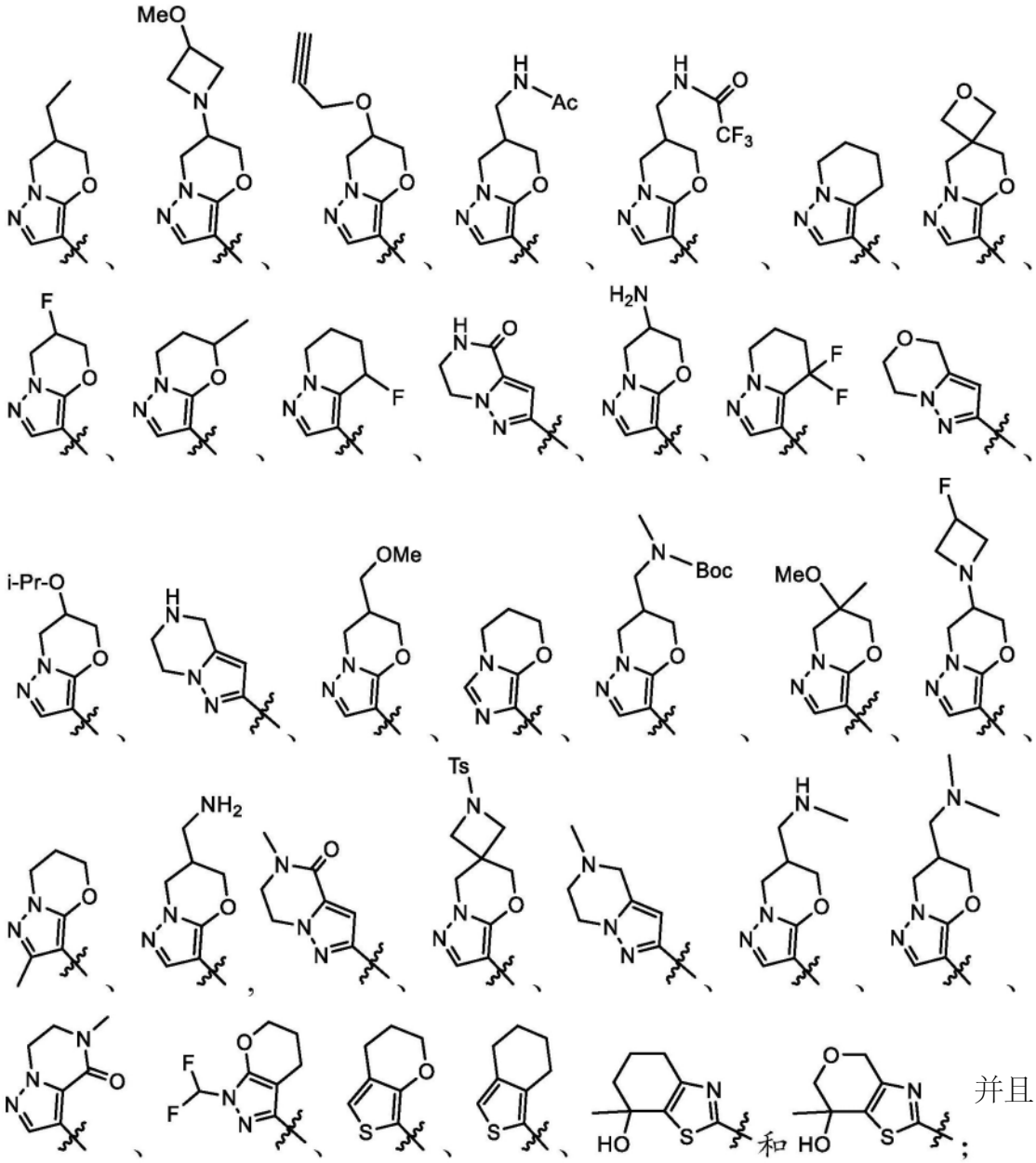
[2028] 所述取代的环B是  ;R^6选自C_1-C_6烷基(例如,甲基、乙基、或异丙基)和C_3-C_{10}环烷基(例如,环丙基);R^7选自C_1-C_6烷基(例如,甲基、乙基、或异丙基)、C_1-C_6卤代烷基(例如,三氟甲基)和C_3-C_{10}环烷基(例如,环丙基或环丁基);或者R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成任选地被一个或多个C_1-C_6烷基(例如,甲基)取代的C_5碳环;q是0、1或2;每个Y独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基);或者当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

[2029] 在一些实施例中,所述任选取代的环A选自由以下组成的组:

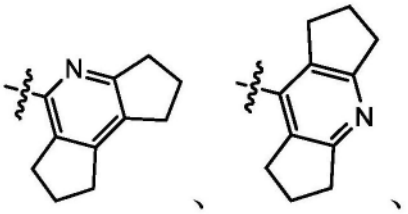


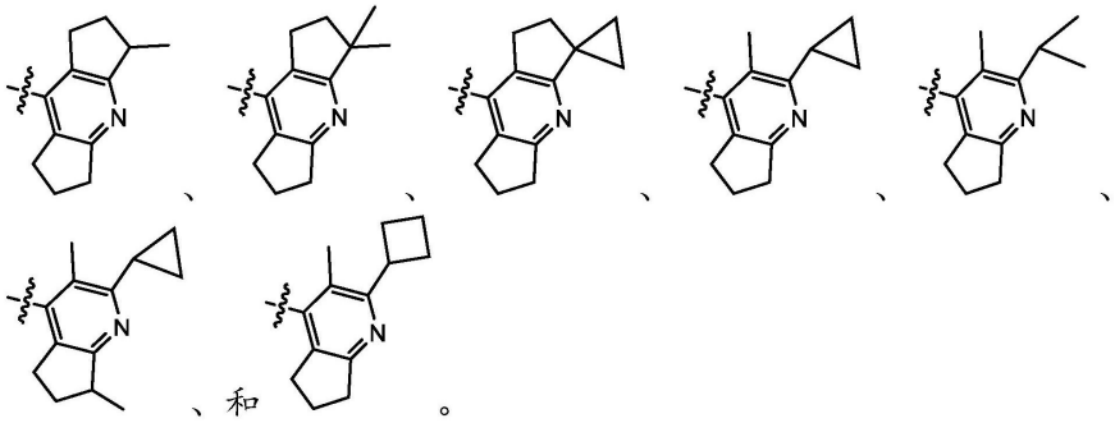
[2030]





并且

[2031] 所述取代的环B选自由以下组成的组： 



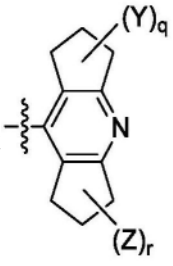
[2032] [4A]

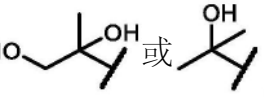
[2033] 在一些实施例中,环A是含有各自独立地选自N、O、和S的两个或更多个杂原子的5元杂芳基((例如,N和S,例如,环A是吡唑基(例如,吡唑-3-基)或噻唑基(例如,噻唑-5-基));

[2034] m是1;n是0或1;

[2035] R^1是C_1-C_6(例如,C_2-C_4)烷基,所述烷基任选地被一个或多个各自独立地选自羟基和卤代的取代基取代;

[2036] R^2是卤代或任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基;

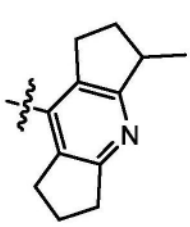
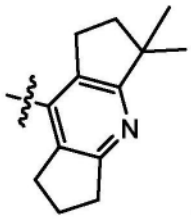
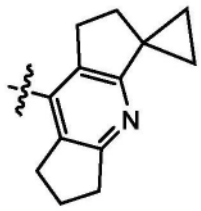
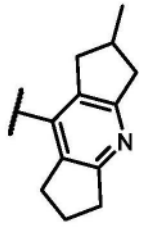
[2037] 所述取代的环B是  q是0、1或2;r是0、1或2;其中Y和Z中的每一个独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基)和羟基;或者其中当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环;或者其中当两个Z连接至同一个碳时,两个Z与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

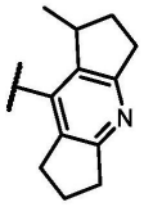
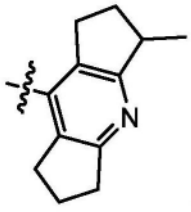
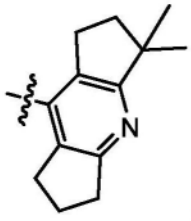
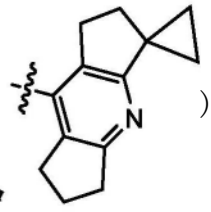
[2038] 在[4A]的某些实施例中,环A是噻唑基(例如,噻唑-5-基)。在这些实施例的某些中,R^1是C_1-C_6(例如,C_2-C_4)烷基,所述烷基任选地被一个或多个羟基(例如,1、2或3(例如,1或2))取代。例如,R^1是  或。在前述实施例的某些中,n是1;并且R^2是任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基。在某些其他实施例中,n是0。

[2039] 在[4A]的某些实施例中,环A是吡唑基。在这些实施例的某些中,R^1是C_1-C_6烷基,所述烷基任选地被一个或多个卤代(例如,0、1、2或3(例如,0、2或3))取代。在前述实施例的某些中,R^2是卤代(例如,F)。

[2040] 在[4A]的某些实施例中,q是0;并且r是1或2。

[2041] 例如,所述取代的环B选自:

[2042]  、  、  、  、和

[2043]  (例如,  、  、和 )。

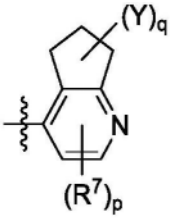
[2044] [4B]

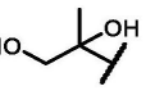
[2045] 在一些实施例中,环A是含有各自独立地选自N、O、和S的两个或更多个(例如,两个)杂原子的5元杂芳基((例如,N和S,例如,环A是吡唑基(例如,吡唑-3-基)或噻唑基(例如,噻唑-5-基));

[2046] m是1;n是0或1;

[2047] R^1是C_1-C_6(例如,C_2-C_4)烷基,所述烷基任选地被一个或多个各自独立地选自羟基和卤代的取代基取代;

[2048] R^2是卤代或任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基;并且

[2049] 所述取代的环B是  ;R^7选自C_1-C_6烷基(例如,甲基、乙基、或异丙基)、C_6-C_{10}芳基(例如,苯基)、和C_3-C_{10}环烷基(例如,环丙基);p是0、1或2;q是0、1或2;其中每个Y独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基)和羟基;或者当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

[2050] 在[4B]的某些实施例中,环A是噻唑基(例如,噻唑-5-基)。在这些实施例的某些中,R^1是C_1-C_6(例如,C_2-C_4)烷基,所述烷基任选地被一个或多个羟基(例如,1、2或3(例如,1或2))取代。例如,R^1是  或  。在前述实施例的某些中,n是1;并且R^2是任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基。在某些其他实施例中,n是0。

[2051] 在[4B]的某些实施例中,环A是吡唑基。在这些实施例的某些中,R^1是C_1-C_6烷基,所述烷基任选地被一个或多个卤代(例如,0、1、2或3(例如,0、2或3))取代。在前述实施例的某些中,R^2是卤代(例如,F)。

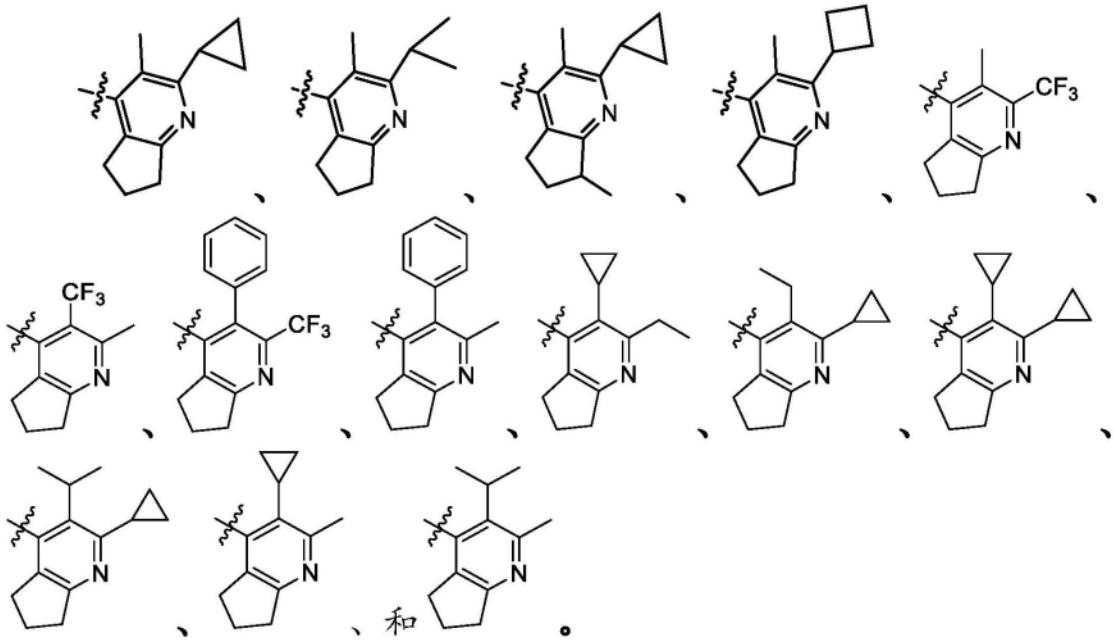
[2052] 在[4B]的实施例的某些中,p是1或2。

[2053] 在这些实施例的某些中,p是2。

[2054] 在某些其他实施例中,p是1;并且R^7选自C_1-C_6烷基(例如,甲基、乙基、或异丙基)、和C_3-C_{10}环烷基(例如,环丙基)。

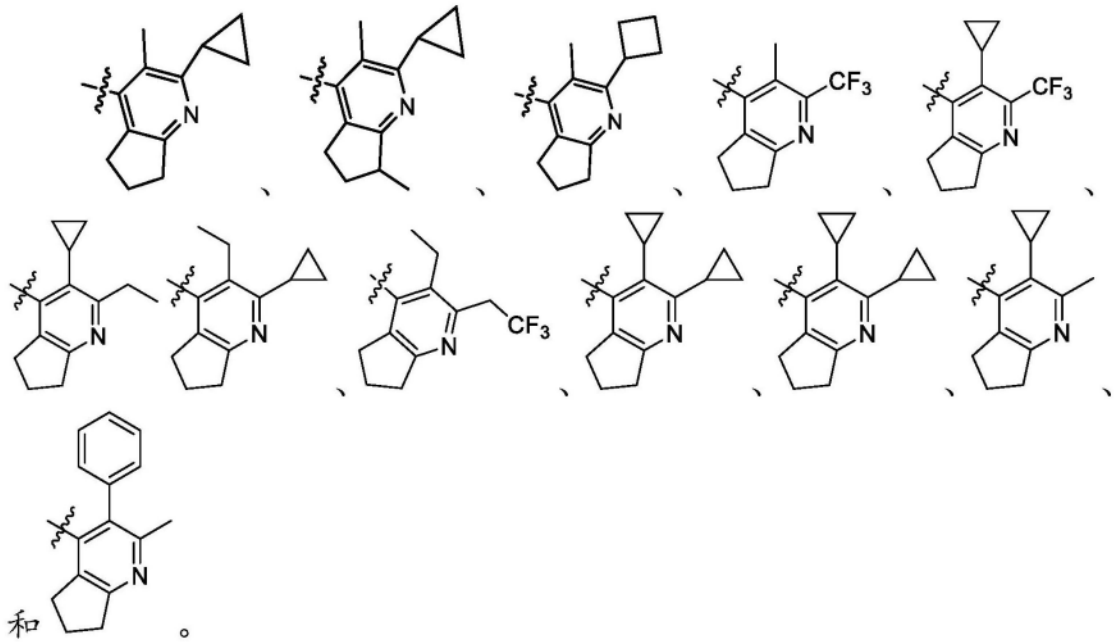
[2055] 在[4B]的某些实施例中,q是0。

[2056] 在[4B]的某些实施例中,所述取代的环B选自由以下组成的组:



[2057] 例如,所述取代的环B选自:

[2058]

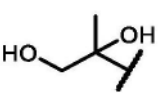
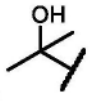


[2059] 在具有式AA-1的一些实施例中,环A'是含有各自独立地选自N、O、和S(例如,N和S)的两个或更多个(例如,两个)杂原子的5元杂芳基;m是1;并且n是0或1。在这些实施例的某些中,环A'是噻唑基(例如,噻唑-5-基)或吡唑基(例如,吡唑-3-基)。

[2060] 在某些实施例(当环A'是含有各自独立地选自N、O、和S(例如,N和S)的两个或更多个杂原子的5元杂芳基;m是1;并且n是0或1时)中,R^1是C_1-C_6(例如,C_2-C_4)烷基,所述烷基任选地被一个或多个各自独立地选自羟基、NR^8R^9、和卤代(例如,羟基)的取代基取代。在这些实施例的某些中,n是1;并且R^2是卤代(例如,F)。在某些其他实施例中,n是1;并且R^2是任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基。

[2061] 在式AA-1的一些实施例中,环A'是含有一个环硫原子和任选的一个或多个环氮原子的5元杂芳基;m是1;并且n是0或1。在这些实施例的某些中,环A'是噻吩基或噻唑基(例如,噻唑基(例如,噻唑-5-基))。

[2062] 在某些实施例(当环A'是含有一个环硫原子的5元杂芳基;m是1;并且n是0或1时)中,R^1是C_1-C_6烷基,所述烷基任选地被一个或多个各自独立地选自羟基、NR^8R^9、和卤代(例如,羟基)的取代基取代。在这些实施例的某些中,n是1;并且R^2是卤代(例如,F)。在某些其他实施例中,n是1;并且R^2是任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基。

[2063] 在一些实施例中,环A'是噻唑基(例如,噻唑-5-基);m是1;并且n是0或1。在这些实施例的某些中,R^1是C_1-C_6烷基,所述烷基任选地被一个或多个羟基(例如,1、2或3(例如,1或2))取代。例如,R^1是  或  。在前述实施例的某些中,n是1;并且R^2是任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基。在某些其他实施例中,n是0。

[2064] 在一些实施例中,环A'是吡唑基;m是1;并且n是0或1。在这些实施例的某些中,R^1是C_1-C_6(例如,C_2-C_4)烷基,所述烷基任选地被一个或多个卤代(例如,0、1、2或3(例如,0、2或3))取代。在前述实施例的某些中,R^2是卤代(例如,F)。

[2065] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,A'是噻唑基(例如,2-噻唑基或5-噻唑基);m是1;n是0或1;R^1是任选地被羟基取代的C_1-C_6烷基(例如,2-羟基-2-丙基);并且R^2当存在时是任选地被羟基取代的C_1-C_6烷基(例如,甲基、羟甲基、或羟乙基)。

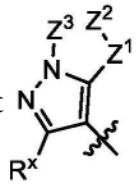
[2066] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,A'是吡唑基(例如,3-吡唑基);m是1;n是0;并且R^1是任选地被1-3个卤代(例如,氟)取代的C_1-C_6烷基。

[2067] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,A'是苯基;m是1;n是0或1;并且R^1是任选地被NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基(例如,二甲基氨基);并且R^2当存在时是卤代(例如,氟)。

[2068] 在具有式AA-1的化合物一些实施例中,所述任选取代的环A'选自由以下组成的组:包含2个或更多个杂原子的5元杂芳基、包含1个选自N、NH、和NR^1的杂原子或杂原子基团的5元杂芳基、以及包含1个选自O和S的杂原子的5元杂芳基,其中所述杂原子不与所述杂芳基的键合至S(O)(NHR^3)=N部分的位置键合;m是1;n是1;R^1和R^2位于相邻原子上,并且与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,其中a)当所述相邻原子中的每一个是碳原子时,则所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$;并且b)当所述相邻原子中的一个或两个是氮原子时,则所述杂环包含从0-2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$(除了前述的连接至R^1和/或R^2的一个或多个氮原子之外),其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[2069] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,所述任选取代的环A'是吡唑基;m是1;n是1;R^1和R^2位于相邻原子上,并且与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,其中a)当所述相邻原子中的每一个是碳原子时,则所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$;并且b)当所述相邻原子中的一个或两个是氮原子时,则所述杂环包含从0-2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$(除了前述的连接至R^1和/或R^2的一个或多个氮原子之外),其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

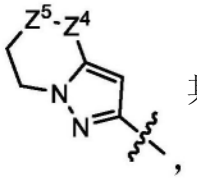
[2070] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,所述任选取代的环A'是咪唑基;m是1;n是1;R^1和R^2位于相邻原子上,并且与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,其中a)当所述相邻原子中的每一个是碳原子时,则所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$;并且b)当所述相邻原子中的一个或两个是氮原子时,则所述杂环包含从0-2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$(除了前述的连接至R^1和/或R^2的一个或多个氮原子之外),其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

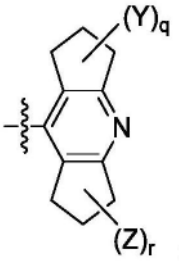
[2071] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,所述任选取代的环A'是  其中

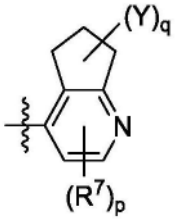
,

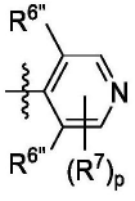
R^x选自由以下组成的组:H和C_1-C_6烷基(例如,甲基);Z^1选自由以下组成的组:O、NH、和任选地被1-2个R^{20}取代的-CH_2-;Z^2选自由以下组成的组:NH和任选地被1-2个R^{20}取代的-CH_2-;Z^3选自由以下组成的组:任选地被1-2个R^{20}取代的-CH_2-、任选地被1-2个R^{20}取代的-CH_2CH_2-、和任选地被1-2个R^{20}取代的-$CH_2CH_2CH_2$-;R^{20}选自由以下组成的组:羟基、卤代(例如,氟)、氧代、任选地被一个R^{21}取代的C_1-C_6烷基(例如甲基或乙基)、任选地被一个R^{21}取代的C_1-C_6烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、或异丙氧基)、NR^8R^9、任选地被一个R^{21}取代的3至10元杂环烷基(例如,氮杂环丁烷基或吡咯烷基),或者同一原子上的一对R^{20}与连接它们的原子合在一起、独立地形成单环C_3-C_4碳环或含有1个O原子的单环3至4元杂环,所述碳环或杂环任选地被$OS(O)_2Ph$取代;R^{21}选自由以下组成的组:卤代(例如,氟)、NR^8R^9、C_2-C_6炔基(例如,乙炔基)、和

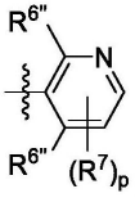
C_1-C_6烷氧基(例如,甲氧基);R^8和R^9在每次出现时独立地选自氢、C_1-C_6烷基(例如,甲基或乙基)、COR^{13}、和CO_2R^{13};R^{13}选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基(例如,甲基或叔丁基)和C_1-C_6卤代烷基(例如,三氟甲基)。

[2072] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,所述任选取代的环A'是  其中Z^4选自由以下组成的组:CH_2-、-C(O)-、和NH;Z^5选自由以下组成的组:O、NH、N-CH_3、和-CH_2-。

[2073] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,所述取代的环B是  q是0、1或2;r是0、1或2;其中Y和Z中的每一个独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基)和羟基;或者其中当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环;或者其中当两个Z连接至同一个碳时,两个Z与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

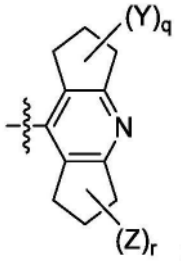
[2074] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,所述取代的环B是  R^7选自C_1-C_6烷基(例如,甲基、乙基、或异丙基)、C_6-C_{10}芳基(例如,苯基)、和C_3-C_{10}环烷基(例如,环丙基);p是0、1或2;q是0、1或2;其中每个Y独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基)和羟基;或者当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

[2075] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,所述取代的环B是  每个$R^{6"}$独立地选自C_1-C_6烷基(例如,异丙基);每个R^7独立地选自卤代(例如,氟);p是0或1。

[2076] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,所述取代的环B是  每个$R^{6"}$独立地选自C_1-C_6烷基(例如,异丙基);每个R^7独立地选自卤代(例如,氟);p是0或1。

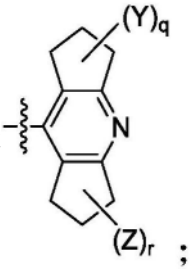
[2077] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,A'是噻唑基(例如,2-噻唑基或5-噻唑

基);m是1;n是0或1;R^1是任选地被羟基取代的C_1-C_6烷基(例如,2-羟基-2-丙基);R^2当存在时是任选地被羟基取代的C_1-C_6烷基(例如,甲基、羟甲基、或羟乙基);所述取代的环B是



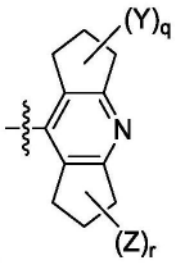
;q是0、1或2;r是0、1或2;其中Y和Z中的每一个独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基)和羟基;或者其中当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环;或者其中当两个Z连接至同一个碳时,两个Z与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

[2078] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,A'是吡唑基(例如,3-吡唑基);m是1;n是0;R^1是任选地被1-3个卤代(例如,氟)取代的C_1-C_6烷基;所述取代的环B是



;q是0、1或2;r是0、1或2;其中Y和Z中的每一个独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基)和羟基;或者其中当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环;或者其中当两个Z连接至同一个碳时,两个Z与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

[2079] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,A'是苯基;m是1;n是0或1;R^1是任选地被NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基(例如,二甲基氨基);并且R^2当存在时是卤代(例如,氟);所述取代的环B是



;q是0、1或2;r是0、1或2;其中Y和Z中的每一个独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基)和羟基;或者其中当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环;或者其中当两个Z连接至同一个碳时,两个Z与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

[2080] 在具有式AA-1的化合物一些实施例中,所述任选取代的环A'选自由以下组成的组:包含2个或更多个杂原子的5元杂芳基、包含1个选自N、NH、和NR^1的杂原子或杂原子基团的5元杂芳基、以及包含1个选自O和S的杂原子的5元杂芳基,其中所述杂原子不与所述杂芳基的键合至S(O)(NHR^3)=N部分的位置键合;m是1;n是1;R^1和R^2位于相邻原子上,并且与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,其中a)当所述相邻原子中的每一个是碳原子时,则所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$;并且b)当所述相邻原子中的

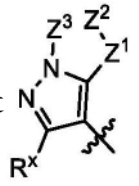
一个或两个是氮原子时,则所述杂环包含从0-2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$(除了前述的连接至R^1和/或R^2的一个或多个氮原子之外),其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[2081] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,所述任选取代的环A'是吡唑基;m是1;n是1;R^1和R^2位于相邻原子上,并且与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,其中a)当所述相邻原子中的每一个是碳原子时,则所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$;并且b)当所述相邻原子中的一个或两个是氮原子时,则所述杂环包含从0-2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$(除了前述的连接至R^1和/或R^2的一个或多个氮原子之外),其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

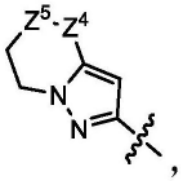
[2082] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,所述任选取代的环A'是咪唑基;m是1;n是1;R^1和R^2位于相邻原子上,并且与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,其中a)当所述相邻原子中的每一个是碳原子时,则所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$;并且b)当所述相邻原子中的一个或两个是氮原子时,则所述杂环包含从0-2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$(除了前述的连接至R^1和/或R^2的一个或多个氮原子之外),其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

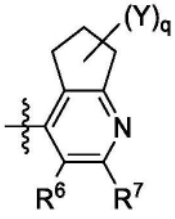
[2083] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,所述任选取代的环A'是噻吩基;m是1;n是1;R^1和R^2位于相邻原子上,并且与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一

个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

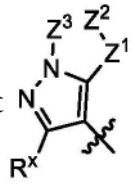
[2084] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,所述任选取代的环A'是  其中

R^x选自由以下组成的组:H和C_1-C_6烷基(例如,甲基);Z^1选自由以下组成的组:O、NH、和任选地被1-2个R^{20}取代的-CH_2-;Z^2选自由以下组成的组:NH和任选地被1-2个R^{20}取代的-CH_2-;Z^3选自由以下组成的组:任选地被1-2个R^{20}取代的-CH_2-、任选地被1-2个R^{20}取代的-CH_2CH_2-、和任选地被1-2个R^{20}取代的-$CH_2CH_2CH_2$-;R^{20}选自由以下组成的组:羟基、卤代(例如,氟)、氧代、任选地被一个R^{21}取代的C_1-C_6烷基(例如甲基或乙基)、任选地被一个R^{21}取代的C_1-C_6烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、或异丙氧基)、NR^8R^9、任选地被一个R^{21}取代的3至10元杂环烷基(例如,氮杂环丁烷基或吡咯烷基),或者同一原子上的一对R^{20}与连接它们的原子合在一起、独立地形成单环C_3-C_4碳环或含有1个O原子的单环3至4元杂环,所述碳环或杂环任选地被$OS(O)_2Ph$取代;R^{21}选自由以下组成的组:卤代(例如,氟)、NR^8R^9、C_2-C_6炔基(例如,乙炔基)、和C_1-C_6烷氧基(例如,甲氧基);R^8和R^9在每次出现时独立地选自氢、C_1-C_6烷基(例如,甲基或乙基)、COR^{13}、和CO_2R^{13};R^{13}选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基(例如,甲基或叔丁基)和C_1-C_6卤代烷基(例如,三氟甲基)。

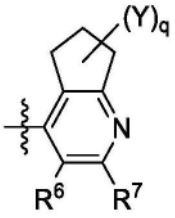
[2085] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,所述任选取代的环A'是  其中Z^4选自由以下组成的组:CH_2-、-C(O)-、和NH;Z^5选自由以下组成的组:O、NH、N-CH_3、和-CH_2-。

[2086] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,所述取代的环B是  R^6选自C_1-C_6烷基(例如,甲基、乙基、或异丙基)和C_3-C_{10}环烷基(例如,环丙基);R^7选自C_1-C_6烷基(例如,甲基、乙基、或异丙基)、C_1-C_6卤代烷基(例如,三氟甲基)和C_3-C_{10}环烷基(例如,环丙基或环丁基);或者R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成任选地被一个或多个C_1-C_6烷基(例如,甲基)取代的C_5碳环;q是0、1或2;每个Y独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基);或者当

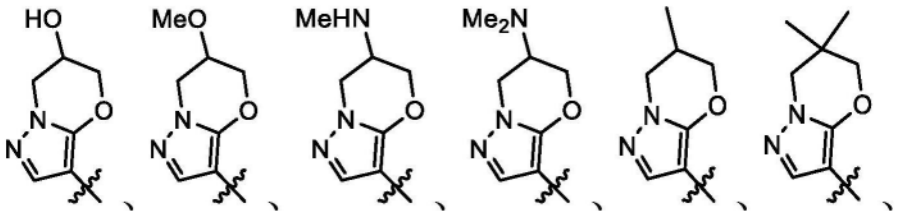
两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

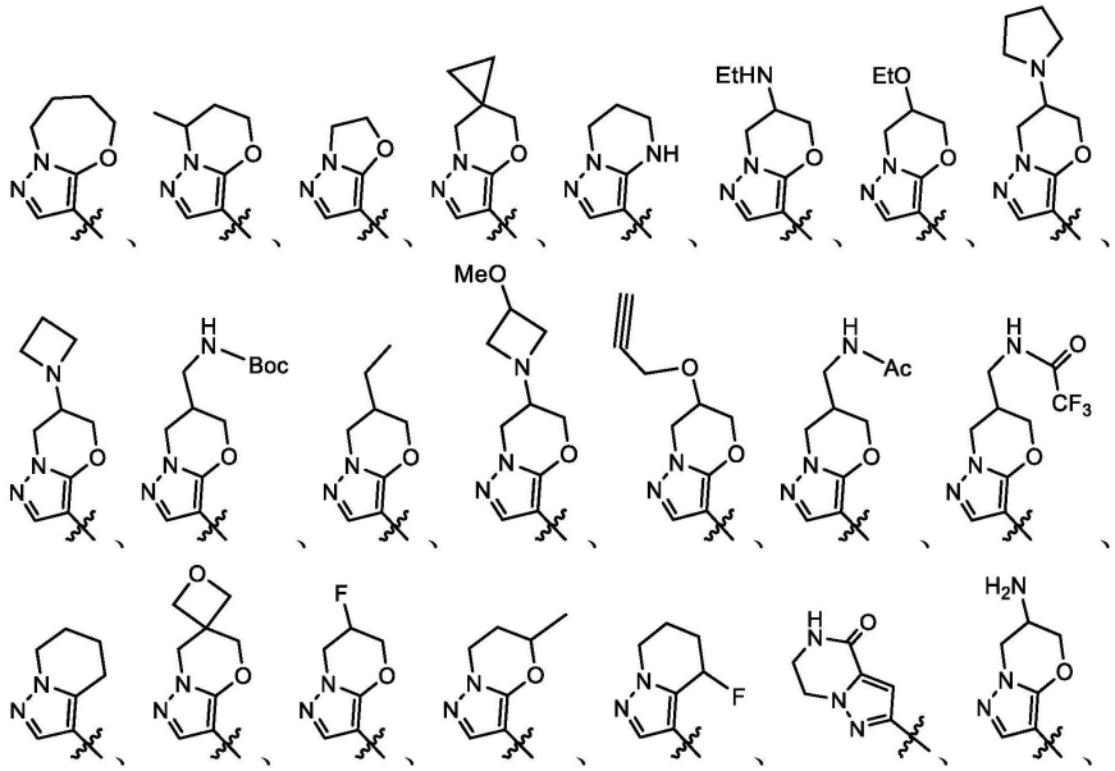
[2087] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,所述任选取代的环A'是  其中

R^x选自由以下组成的组:H和C_1-C_6烷基(例如,甲基);Z^1选自由以下组成的组:O、NH、和任选地被1-2个R^{20}取代的-CH_2-;Z^2选自由以下组成的组:NH和任选地被1-2个R^{20}取代的-CH_2-;Z^3选自由以下组成的组:任选地被1-2个R^{20}取代的-CH_2-、任选地被1-2个R^{20}取代的-CH_2CH_2-、和任选地被1-2个R^{20}取代的-$CH_2CH_2CH_2$-;R^{20}选自由以下组成的组:羟基、卤代(例如,氟)、氧代、任选地被一个R^{21}取代的C_1-C_6烷基(例如甲基或乙基)、任选地被一个R^{21}取代的C_1-C_6烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、或异丙氧基)、NR^8R^9、任选地被一个R^{21}取代的3至10元杂环烷基(例如,氮杂环丁烷基或吡咯烷基),或者同一原子上的一对R^{20}与连接它们的原子合在一起、独立地形成单环C_3-C_4碳环或含有1个O原子的单环3至4元杂环,所述碳环或杂环任选地被$OS(O)_2Ph$取代;R^{21}选自由以下组成的组:卤代(例如,氟)、NR^8R^9、C_2-C_6炔基(例如,乙炔基)、和C_1-C_6烷氧基(例如,甲氧基);R^8和R^9在每次出现时独立地选自氢、C_1-C_6烷基(例如,甲基或乙基)、COR^{13}、和CO_2R^{13};R^{13}选自由以下组成的组:C_1-C_6烷基(例如,甲基或叔丁基)和C_1-C_6卤代烷基(例如,三氟甲基);并且

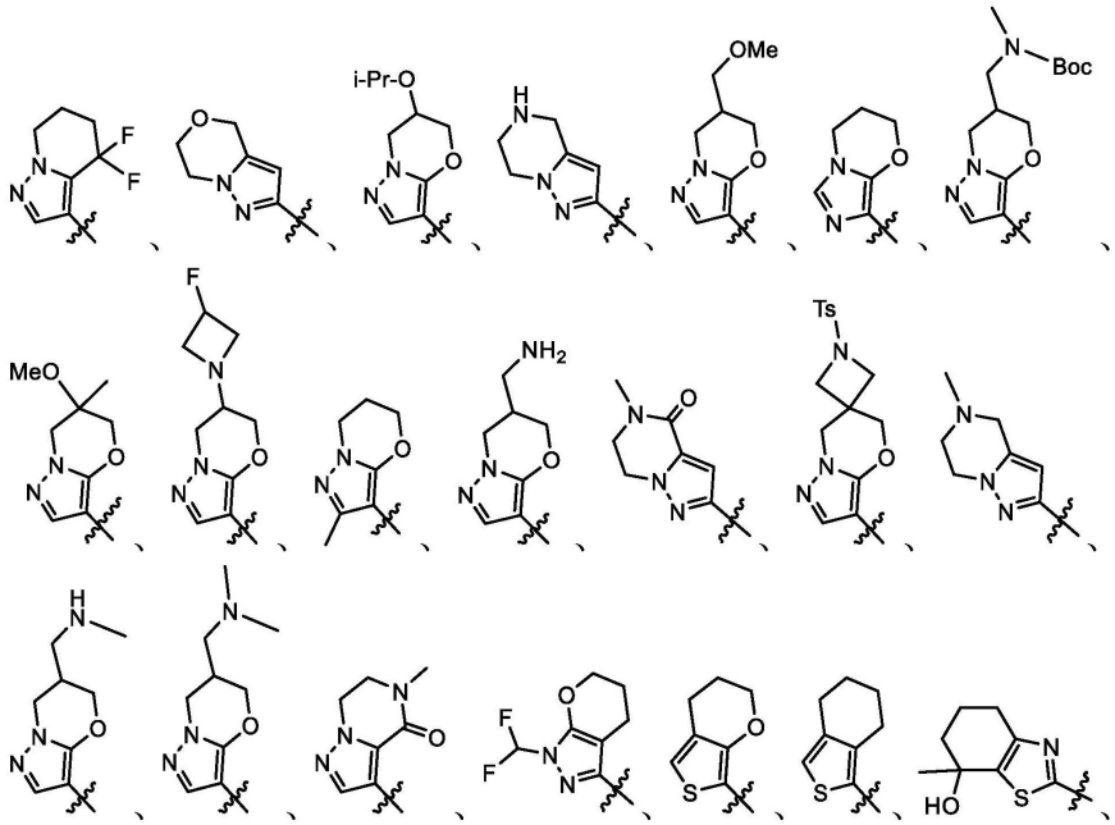
[2088] 所述取代的环B是  ; R^6选自C_1-C_6烷基(例如,甲基);R^7选自C_1-C_6烷基(例如,异丙基)和C_3-C_{10}环烷基(例如,环丙基或环丁基);或者R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成任选地被一个或多个C_1-C_6烷基(例如,甲基)取代的C_5碳环;q是0、1或2;每个Y独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基);或者当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

[2089] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,所述任选取代的环A'选自由以下组成的组:

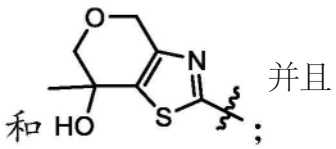




[2090]

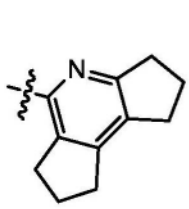
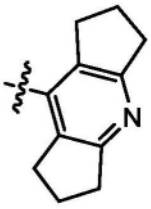
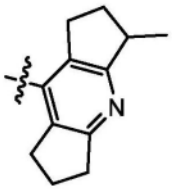
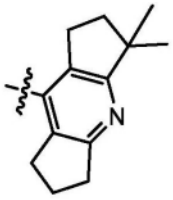
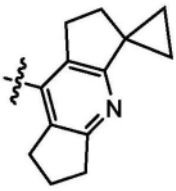
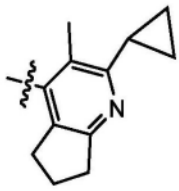
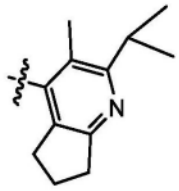
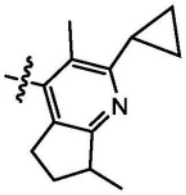
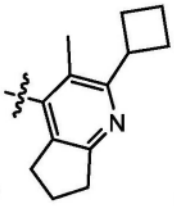


[2091]



并且

和 ;

[2092] 所述取代的环B选自由以下组成的组：  、  、  、  、  、  、  、  、  、和。

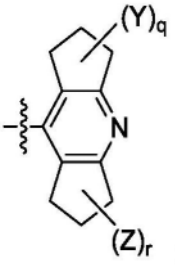
[2093] [4C]

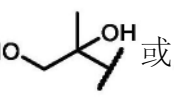
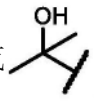
[2094] 在一些实施例中,环A'是含有各自独立地选自N、O、和S的两个或更多个杂原子的5元杂芳基((例如,N和S,例如,环A'是吡唑基(例如,吡唑-3-基)或噻唑基(例如,噻唑-5-基));

[2095] m是1;n是0或1;

[2096] R^1是C_1-C_6(例如,C_2-C_4)烷基,所述烷基任选地被一个或多个各自独立地选自羟基和卤代的取代基取代;

[2097] R^2是卤代或任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基;

[2098] 所述取代的环B是  ;q是0、1或2;r是0、1或2;其中Y和Z中的每一个独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基)和羟基;或者其中当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环;或者其中当两个Z连接至同一个碳时,两个Z与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

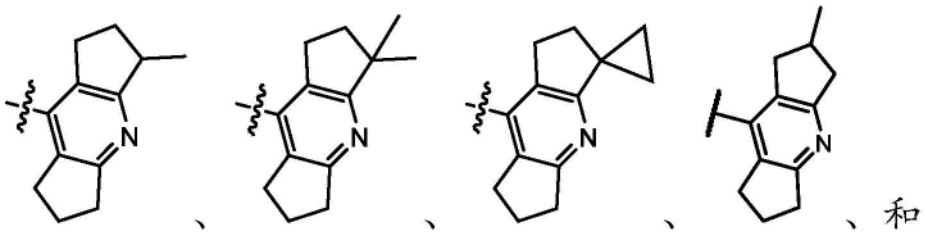
[2099] 在[4C]的某些实施例中,环A'是噻唑基(例如,噻唑-5-基)。在这些实施例的某些中,R^1是C_1-C_6(例如,C_2-C_4)烷基,所述烷基任选地被一个或多个羟基(例如,1、2或3(例如,1或2))取代。例如,R^1是  或  。在前述实施例的某些中,n是1;并且R^2是任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基。在某些其他实施例中,n是0。

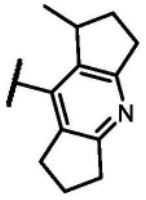
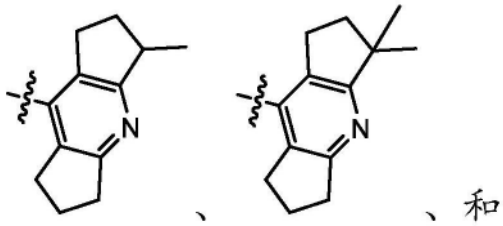
[2100] 在[4C]的某些实施例中,环A'是吡唑基。在这些实施例的某些中,R^1是C_1-C_6烷基,所述烷基任选地被一个或多个卤代(例如,0、1、2或3(例如,0、2或3))取代。在前述实施例的

某些中,R^2是卤代(例如,F)。

[2101] 在[4C]的某些实施例中,q是0;并且r是1或2。

[2102] 例如,所述取代的环B选自:

[2103] 

[2104]  (例如, )。

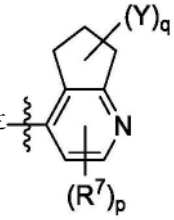
[2105] [4D]

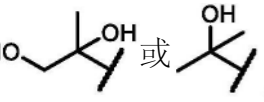
[2106] 在一些实施例中,环A'是含有各自独立地选自N、O、和S的两个或更多个(例如,两个)杂原子的5元杂芳基((例如,N和S,例如,环A'是吡唑基(例如,吡唑-3-基)或噻唑基(例如,噻唑-5-基));

[2107] m是1;n是0或1;

[2108] R^1是C_1-C_6(例如,C_2-C_4)烷基,所述烷基任选地被一个或多个各自独立地选自羟基和卤代的取代基取代;

[2109] R^2是卤代或任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基;并且

[2110] 所述取代的环B是  ;R^7选自C_1-C_6烷基(例如,甲基、乙基、或异丙基)、C_6-C_{10}芳基(例如,苯基)、和C_3-C_{10}环烷基(例如,环丙基);p是0、1或2;q是0、1或2;其中每个Y独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基)和羟基;或者当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

[2111] 在[4D]的某些实施例中,环A'是噻唑基(例如,噻唑-5-基)。在这些实施例的某些中,R^1是C_1-C_6(例如,C_2-C_4)烷基,所述烷基任选地被一个或多个羟基(例如,1、2或3(例如,1或2))取代。例如,R^1是  或。在前述实施例的某些中,n是1;并且R^2是任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_6烷基。在某些其他实施例中,n是0。

[2112] 在[4D]的某些实施例中,环A'是吡唑基。在这些实施例的某些中,R^1是C_1-C_6烷基,所述烷基任选地被一个或多个卤代(例如,0、1、2或3(例如,0、2或3))取代。在前述实施例的某些中,R^2是卤代(例如,F)。

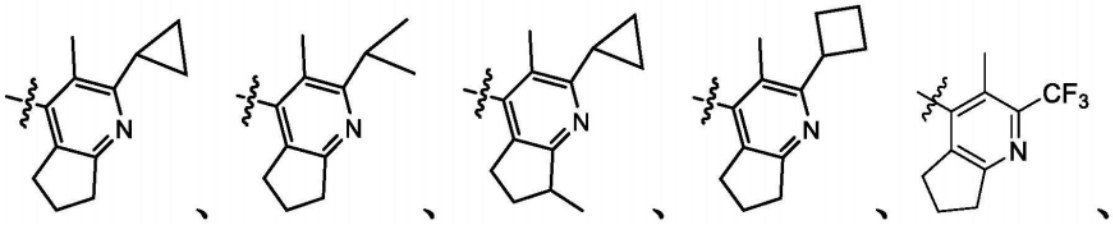
[2113] 在[4D]的某些实施例中,p是1或2。

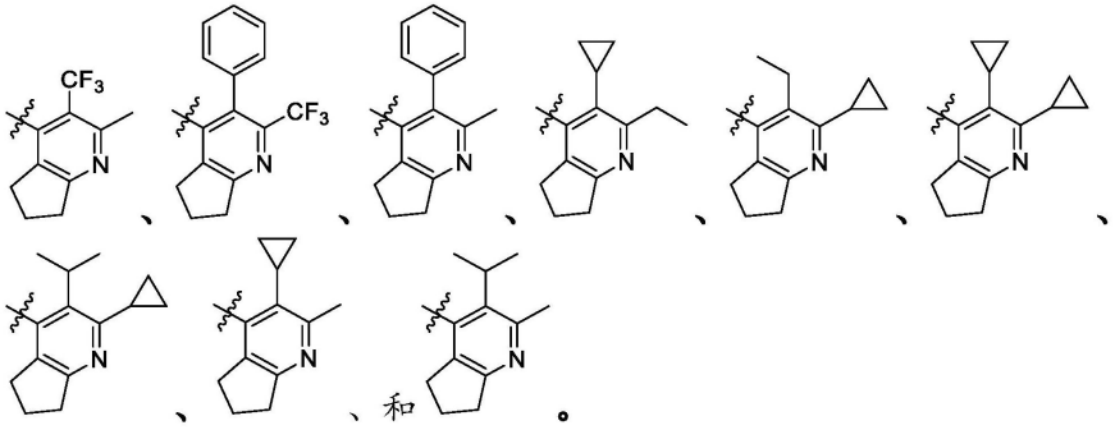
[2114] 在这些实施例的某些中,p是2。

[2115] 在某些其他实施例中,p是1;并且R^7选自C_1-C_6烷基(例如,甲基、乙基、或异丙基)、和C_3-C_{10}环烷基(例如,环丙基)。

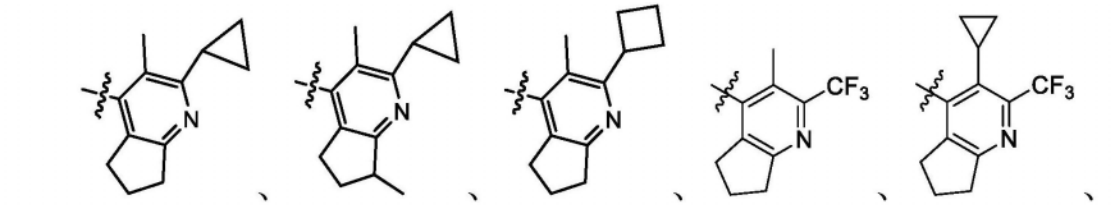
[2116] 在[4D]的某些实施例中,q是0。

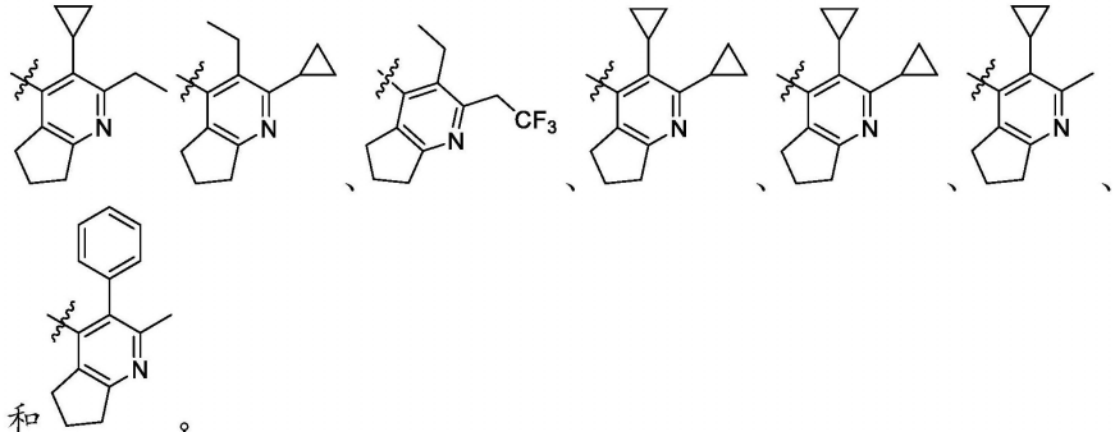
[2117] 在[4D]的某些实施例中,所述取代的环B选自由以下组成的组:

[2118] 

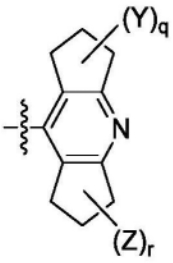
[2119] 

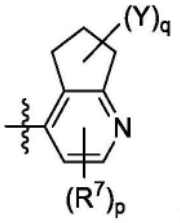
[2120] 例如,所述取代的环B选自:

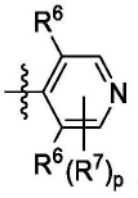


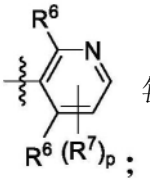
[2121] 

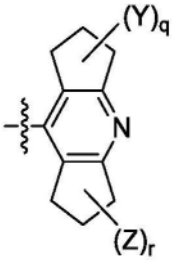
[2122] 在具有式AA-2的化合物的一些实施例中,A"是噻吩基(例如,2-噻吩基);m'是1;n'是0;并且R^1是任选地被羟基或氧代取代的C_1-C_6烷基(例如,异丙基、2-羟基-2-丙基、或1-丙酰基)。

[2123] 在具有式AA-2的化合物的一些实施例中,所述取代的环B是  ;q是0、1或2;r是0、1或2;其中Y和Z中的每一个独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基)和羟基;或者其中当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环;或者其中当两个Z连接至同一个碳时,两个Z与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

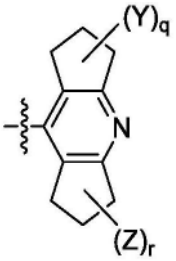
[2124] 在具有式AA-2的化合物的一些实施例中,所述取代的环B是  ;R^7选自C_1-C_6烷基(例如,甲基、乙基、或异丙基)、C_6-C_{10}芳基(例如,苯基)、和C_3-C_{10}环烷基(例如,环丙基);p是0、1或2;q是0、1或2;其中每个Y独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基)和羟基;或者当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

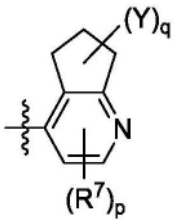
[2125] 在具有式AA-2的化合物的一些实施例中,所述取代的环B是  ;每个R^6独立地选自C_1-C_6烷基(例如,异丙基);每个R^7独立地选自卤代(例如,氟);p是0或1。

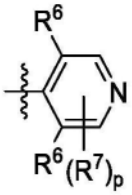
[2126] 在具有式AA-2的化合物的一些实施例中,所述取代的环B是  ;每个R^6独立地选自C_1-C_6烷基(例如,异丙基);每个R^7独立地选自卤代(例如,氟);p是0或1。

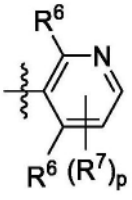
[2127] 在具有式AA-2的化合物的一些实施例中,A”是噻吩基(例如,2-噻吩基);m’是1;n’是0;R^1是任选地被羟基或氧代取代的C_1-C_6烷基(例如,异丙基、2-羟基-2-丙基、或1-丙酰基);所述取代的环B是  ;q是0、1或2;r是0、1或2;其中Y和Z中的每一个独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基)和羟基;或者其中当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环;或者其中当两个Z连接至同一个碳时,两个Z与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

[2128] 在具有式AA-3的化合物的一些实施例中,A"是噻吩基(例如,2-噻吩基);m"是1;n"是1;$R^{1'}$是任选地被羟基或氧代取代的C_2-C_6烷基(例如,2-羟基-2-丙基);并且$R^{2'}$是任选地被羟基或氧代取代的C_2-C_6烷基(例如,2-羟基-2-丙基)。

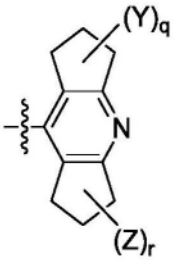
[2129] 在具有式AA-3的化合物的一些实施例中,所述取代的环B是  ;q是0、1或2;r是0、1或2;其中Y和Z中的每一个独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基)和羟基;或者其中当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环;或者其中当两个Z连接至同一个碳时,两个Z与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

[2130] 在具有式AA-3的化合物的一些实施例中,所述取代的环B是  ;R^7选自C_1-C_6烷基(例如,甲基、乙基、或异丙基)、C_6-C_{10}芳基(例如,苯基)、和C_3-C_{10}环烷基(例如,环丙基);p是0、1或2;q是0、1或2;其中每个Y独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基)和羟基;或者当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

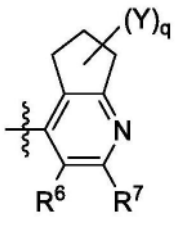
[2131] 在具有式AA-3的化合物的一些实施例中,所述取代的环B是  ;每个R^6独立地选自C_1-C_6烷基(例如,异丙基);每个R^7独立地选自卤代(例如,氟);p是0或1。

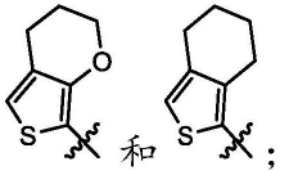
[2132] 在具有式AA-3的化合物的一些实施例中,所述取代的环B是  ;每个R^6独立地选自C_1-C_6烷基(例如,异丙基);每个R^7独立地选自卤代(例如,氟);p是0或1。

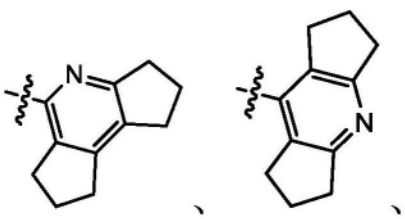
[2133] 在具有式AA-3的化合物的一些实施例中,A"是噻吩基(例如,2-噻吩基);m"是1;n"是1;$R^{1'}$是任选地被羟基或氧代取代的C_2-C_6烷基(例如,2-羟基-2-丙基);$R^{2'}$是任选地被羟

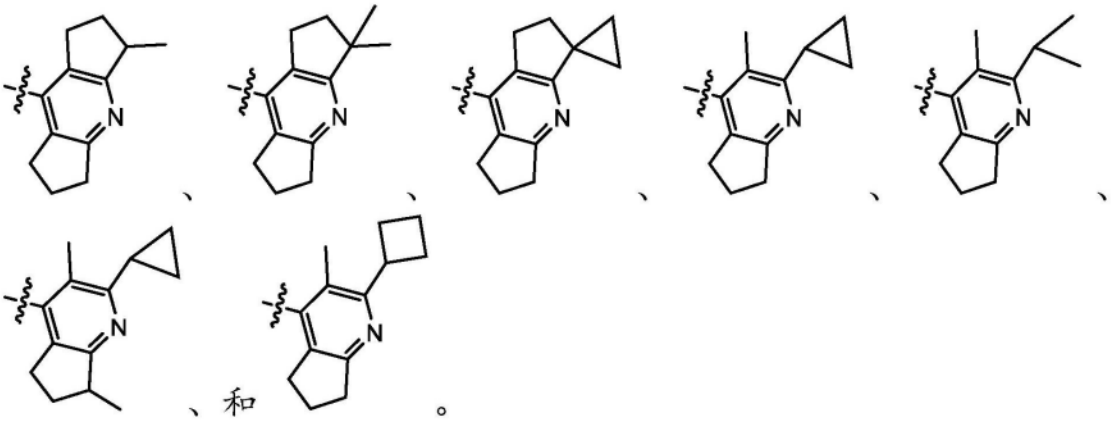
基或氧代取代的C_2-C_6烷基(例如,2-羟基-2-丙基);所述取代的环B是  ;q是0、1或2;r是0、1或2;其中Y和Z中的每一个独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基)和羟基;或者其中当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环;或者其中当两个Z连接至同一个碳时,两个Z与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

[2134] 在具有式AA-3的化合物的一些实施例中,所述任选取代的环A"是噻吩基;m是1;n是1;R^1和R^2位于相邻原子上,并且与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

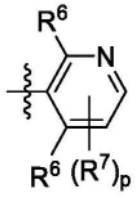
[2135] 在具有式AA-3的化合物的一些实施例中,所述取代的环B是  ;R^6选自C_1-C_6烷基(例如,甲基);R^7选自C_1-C_6烷基(例如,异丙基)和C_3-C_{10}环烷基(例如,环丙基或环丁基);或者R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成任选地被一个或多个C_1-C_6烷基(例如,甲基)取代的C_5碳环;q是0、1或2;每个Y独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基);或者当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

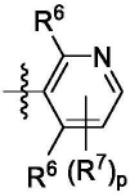
[2136] 在一些实施例中,所述任选取代的环A"选自由以下组成的组:  ;并且

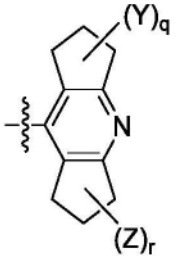
[2137] 所述取代的环B选自由以下组成的组:  、

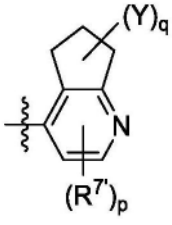


[2138] 在具有式AA-4的化合物的一些实施例中,A”是噻吩基(例如,2-噻吩基);R^1是任选地被羟基或氧代取代的C_1-C_6烷基(例如,甲基或2-羟基-2-丙基);并且$R^{2”}$是甲基。

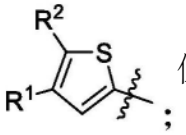
[2139] 在具有式AA-4的化合物的一些实施例中,所述取代的环B’是  每个R^6独立地选自C_1-C_6烷基(例如,异丙基);每个R^7独立地选自卤代(例如,氟);p是0或1。

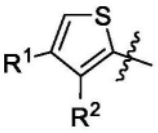
[2140] 在具有式AA-4的化合物的一些实施例中,A”是噻吩基(例如,2-噻吩基);R^1是任选地被羟基或氧代取代的C_1-C_6烷基(例如,甲基或2-羟基-2-丙基);$R^{2”}$是甲基;所述取代的环B’是  每个R^6独立地选自C_1-C_6烷基(例如,异丙基);每个R^7独立地选自卤代(例如,氟);p是0或1。

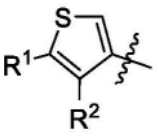
[2141] 在具有式AA-5的化合物的一些实施例中,所述取代的环B”是  q是0、1或2;r是0、1或2;其中Y和Z中的每一个独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基)和羟基;或者其中当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环;或者其中当两个Z连接至同一个碳时,两个Z与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

[2142] 在具有式AA-5的化合物的一些实施例中,所述取代的环B”是  $R^{7’}$选自

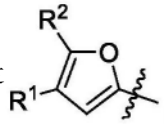
非支链C_1-C_6烷基(例如,甲基或乙基)、C_6-C_{10}芳基(例如,苯基)、和C_3-C_{10}环烷基(例如,环丙基);p是0、1或2;q是0、1或2;其中每个Y独立地选自C_1-C_6烷基(例如,甲基)和羟基;或者当两个Y连接至同一个碳时,两个Y与它们所连接的碳合在一起以形成环丙基环。

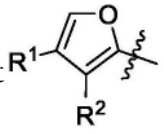
[2143] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  ;位于相邻原子上的R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

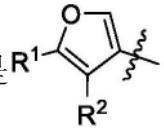
[2144] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  ;位于相邻原子上的R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

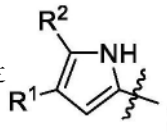
[2145] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  ;位于相邻原子上的R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、

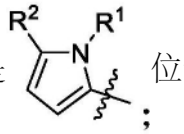
C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

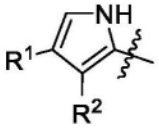
[2146] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  位于相邻原子上的R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

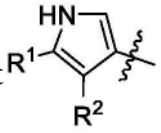
[2147] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  位于相邻原子上的R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

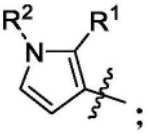
[2148] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  位于相邻原子上的R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

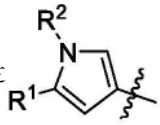
[2149] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  ;位于相邻原子上的R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

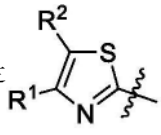
[2150] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  ;位于相邻原子上的R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从0-2个独立地选自以下的杂原子和/杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$(除了连接至R^1的氮原子之外),并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

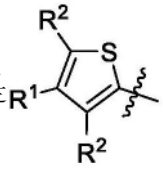
[2151] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  ;位于相邻原子上的R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

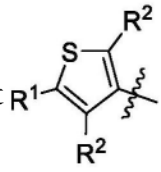
[2152] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  位于相邻原子上的R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

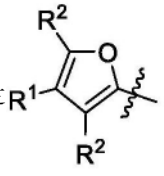
[2153] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  位于相邻原子上的R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从0-2个独立地选自以下的杂原子和/杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$(除了连接至R^2的氮原子之外),并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

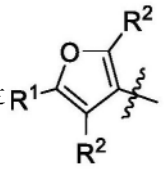
[2154] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  位于相邻原子上的R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从0-2个独立地选自以下的杂原子和/杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$(除了连接至R^2的氮之外),并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

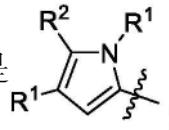
[2155] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  ;位于相邻原子上的R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[2156] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  ;位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

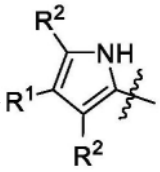
[2157] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  ;位于相邻原子上的R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

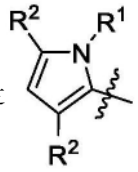
[2158] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

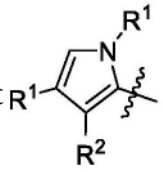
[2159] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  位于相邻原子上的R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[2160] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,其中a)当所述相邻原子中的每一个是碳原子时,则所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$;并且b)当所述相邻原子中的一个是氮原子时,则所述杂环包含从0-2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$(除了前述的连接至R^1的氮原子之外),并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代

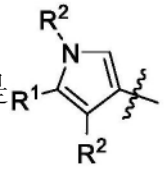
基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

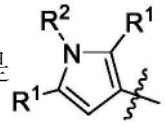
[2161] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[2162] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  位于相邻原子上的R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从0-2个独立地选自以下的杂原子和/杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$(除了连接至R^1的氮原子之外),并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[2163] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  位于相邻原子上的R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、S

$(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[2164] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,其中a)当所述相邻原子中的每一个是碳原子时,则所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$;并且b)当所述相邻原子中的一个是氮原子时,则所述杂环包含从0-2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$(除了前述的连接至R^2的氮原子之外),并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[2165] 在一些实施例中,所述任选取代的环A是  位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从0-2个独立地选自以下的杂原子和/杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$(除了连接至R^2的一个或多个氮原子之外),并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[2166] 在具有式AA的化合物的一些实施例中,当环A是苯基时,则R^1和R^2各自独立地选自C_3-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、F、I、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO-C_6-C_{10}芳基、CO(5至10元杂芳基)、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_2$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、$NHCOOC_1$-C_6烷基、NH-(C=NR^{13})$NR^{11}R^{12}$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、$S(O_2)NR^{11}R^{12}$、$S(O)C_1$-C_6烷基、C_3-C_7环烷基和3至7元杂环烷基,

[2167] 其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基和3至7元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基;

[2168] 其中所述R^1或R^2 C_3-C_7环烷基或所述R^1或R^2 3至7元杂环烷基的每个C_1-C_6烷基取代基和每个C_1-C_6烷氧基取代基进一步任选地独立地被一至三个羟基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代;

[2169] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[2170] 或者位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4或C_6-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[2171] 在具有式AA的化合物的一些实施例中,当环A是吡啶基时,则R^1和R^2各自独立地选自C_3-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、F、I、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO-C_6-C_{10}芳基、CO(5至10元杂芳基)、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_2$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、$NHCOOC_1$-C_6烷基、NH-$(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、$S(O_2)NR^{11}R^{12}$、$S(O)C_1$-C_6烷基、和3至7元杂环烷基,

[2172] 其中所述C_3-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、和3至7元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基;

[2173] 其中所述R^1或R^2 C_3-C_7环烷基或所述R^1或R^2 3至7元杂环烷基的每个C_1-C_6烷基取代基和每个C_1-C_6烷氧基取代基进一步任选地独立地被一至三个羟基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代;

[2174] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[2175] 或者位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4或C_6-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[2176] 在具有式AA的化合物的一些实施例中,当环A是苯基时,则R^1和R^2各自独立地选自C_3烷基、C_5-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、F、I、CN、NO_2、COC_2-C_6烷基、CO-C_6-C_{10}芳基、CO(5至10元杂芳基)、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_2$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、$NHCOOC_1$-C_6烷基、NH-(C=NR^{13})$NR^{11}R^{12}$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、$S(O_2)NR^{11}R^{12}$、$S(O)C_1$-C_6烷基、C_3-C_7环烷基和3至7元杂环烷基,

[2177] 其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基和3至7元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基;

[2178] 其中所述R^1或R^2 C_3-C_7环烷基或所述R^1或R^2 3至7元杂环烷基的每个C_1-C_6烷基取代基和每个C_1-C_6烷氧基取代基进一步任选地独立地被一至三个羟基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代;

[2179] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[2180] 或者位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4或C_6-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$OS(O_2)C_6$-C_{10}芳基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$;

[2181] 当环A是吡啶基时,则R^1和R^2各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO-C_6-C_{10}芳基、CO(5至10元杂芳基)、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_2-C_6烷基、N(C_1-C_6烷基)$_2$、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、$NHCOOC_1$-C_6烷基、NH-(C=NR^{13})$NR^{11}R^{12}$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、S(O_2)C_1-C_6烷基、S(O_2)$NR^{11}R^{12}$、S(O)C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、和3至7元杂环烷基,

[2182] 其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基、和3至7元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至5元杂环烷基、5元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基;

[2183] 其中所述R^1或R^2 C_3-C_7环烷基或所述R^1或R^2 3至7元杂环烷基的每个C_1-C_6烷基取代基和每个C_1-C_6烷氧基取代基进一步任选地独立地被一至三个羟基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代;

[2184] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[2185] 或者位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和S(O)$_2$,并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、OS(O_2)C_6-C_{10}芳基、S(O_2)C_6-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、S(O_2)C_6-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$;并且

[2186] R^6和R^7各自独立地选自C_2-C_6烷基、C_2-C_6卤代烷基、C_2-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、I、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、N(C_1-C_6烷基)$_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、S(O_2)C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基,

[2187] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、C_6-C_{10}芳氧基、和S(O_2)C_1-C_6烷基;并且其中取代R^6或R^7的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代,或其中R^6或R^7任选地稠合

成五至七元碳环或杂环,所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

[2188] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[2189] 或者位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[2190] 在具有式AA-1的化合物的一些实施例中,当环A'是苯基时,则R^1和R^2各自独立地选自C_3烷基、C_5-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、F、I、CN、NO_2、COC_2-C_6烷基、CO-C_6-C_{10}芳基、CO(5至10元杂芳基)、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_2$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、N(C_1-C_6烷基)$_2$、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、$NHCOOC_1$-C_6烷基、NH-(C=NR^{13})$NR^{11}R^{12}$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、S(O_2)C_1-C_6烷基、S(O_2)$NR^{11}R^{12}$、S(O)C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基和3至7元杂环烷基,

[2191] 其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基和3至7元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基;

[2192] 其中所述R^1或R^2 C_3-C_7环烷基或所述R^1或R^2 3至7元杂环烷基的每个C_1-C_6烷基取代基和每个C_1-C_6烷氧基取代基进一步任选地独立地被一至三个羟基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代;

[2193] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[2194] 或者位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4或C_6-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、OS(O_2)C_6-C_{10}芳基、S(O_2)C_6-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、S(O_2)C_6-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$;

[2195] 当环A是吡啶基时,则R^1和R^2各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧

基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO-C_6-C_{10}芳基、CO(5至10元杂芳基)、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_2-C_6烷基、N(C_1-C_6烷基)$_2$、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、$NHCOOC_1$-C_6烷基、NH-(C=NR^{13})$NR^{11}R^{12}$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、S(O_2)C_1-C_6烷基、S(O_2)$NR^{11}R^{12}$、S(O)C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、和3至7元杂环烷基,

[2196] 其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_7环烷基、和3至7元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至5元杂环烷基、5元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基;

[2197] 其中所述R^1或R^2 C_3-C_7环烷基或所述R^1或R^2 3至7元杂环烷基的每个C_1-C_6烷基取代基和每个C_1-C_6烷氧基取代基进一步任选地独立地被一至三个羟基、卤代、NR^8R^9、或氧代取代;

[2198] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

[2199] 或者位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环包含从1-3个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和S(O)$_2$,并且其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、OS(O_2)C_6-C_{10}芳基、S(O_2)C_6-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、S(O_2)C_6-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$;

[2200] $R^{6"}$选自C_2-C_6烷基、C_2-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、I、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、N(C_1-C_6烷基)$_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、S(O_2)C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基,

[2201] 其中$R^{6"}$任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、Cl、Br、I、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、C_6-C_{10}芳氧基、和S(O_2)C_1-C_6烷基;并且其中取代$R^{6"}$的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代,或其中$R^{6"}$任选地稠合成五至七元碳环或杂环,所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

[2202] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至

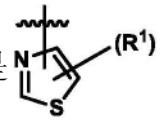
10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

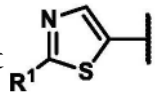
[2203] R^7选自C_2-C_6烷基、C_2-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、I、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基,

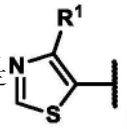
[2204] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(3至7元杂环烷基)、$NHCOC_2$-C_6炔基、C_6-C_{10}芳氧基、和$S(O_2)C_1$-C_6烷基;并且其中取代R^6或R^7的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代,或其中R^6或R^7任选地稠合成五至七元碳环或杂环,所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

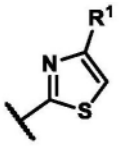
[2205] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代;

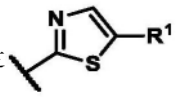
[2206] 或者位于相邻原子上的一对$R^{6"}$和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环或至少一个5至8元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自以下的杂原子和/或杂原子基团:O、NH、NR^{13}、S、S(O)、和$S(O)_2$,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、羟甲基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$CH_2NR^8R^9$、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

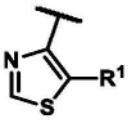
[2207] 在式AA的一些实施例中,环A是  ;并且R^1是被一个或多个(例如,从1-2个)羟基取代的C_1-C_6烷基(例如,2-羟基-2-丙基或1,2-二羟基-2-丙基)。

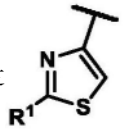
[2208] 在式AA的一些实施例中,环A是  ;并且R^1是被一个或多个(例如,从1-2个)羟基取代的C_1-C_6烷基(例如,2-羟基-2-丙基或1,2-二羟基-2-丙基)。

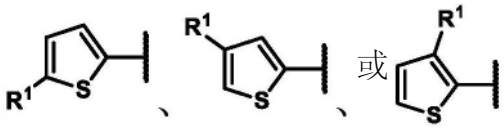
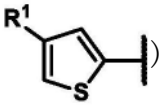
[2209] 在式AA的一些实施例中,环A是  ;并且R^1是被一个或多个(例如,从1-2个)羟基取代的C_1-C_6烷基(例如,2-羟基-2-丙基或1,2-二羟基-2-丙基)。

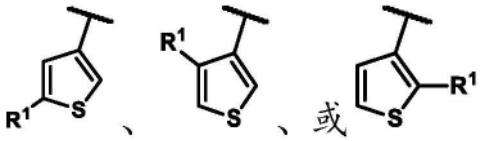
[2210] 在式AA的一些实施例中,环A是  ;并且R^1是被一个或多个(例如,从1-2个)羟基取代的C_1-C_6烷基(例如,2-羟基-2-丙基或1,2-二羟基-2-丙基)。

[2211] 在式AA的一些实施例中,环A是  ;并且R^1是被一个或多个(例如,从1-2个)羟基取代的C_1-C_6烷基(例如,2-羟基-2-丙基或1,2-二羟基-2-丙基)。

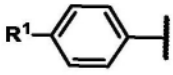
[2212] 在式AA的一些实施例中,环A是  ;并且R^1是被一个或多个(例如,从1-2个)羟基取代的C_1-C_6烷基(例如,2-羟基-2-丙基或1,2-二羟基-2-丙基)。

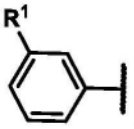
[2213] 在式AA的一些实施例中,环A是  ;并且R^1是被一个或多个(例如,从1-2个)羟基取代的C_1-C_6烷基(例如,2-羟基-2-丙基或1,2-二羟基-2-丙基)。

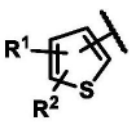
[2214] 在式AA的一些实施例中,环A是  (例如, );并且R^1是被一个或多个(例如,从1-2个)羟基取代的C_1-C_6烷基(例如,2-羟基-2-丙基或1,2-二羟基-2-丙基)。

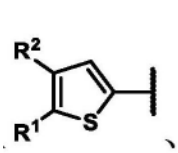
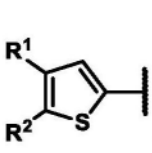
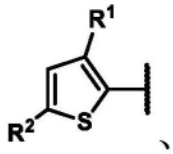
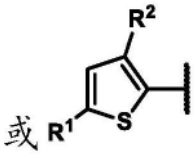
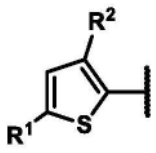
[2215] 在式AA的一些实施例中,环A是  ;并且R^1是被一个或多个(例如,从1-2个)羟基取代的C_1-C_6烷基(例如,2-羟基-2-丙基或1,2-二羟基-2-丙基)。

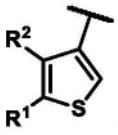
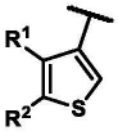
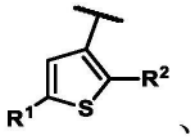
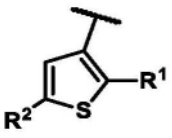
[2216] 在式AA的一些实施例中,环A是  ;并且R^1是被一个或多个(例如,一个)NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基。

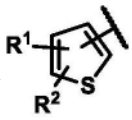
[2217] 在式AA的一些实施例中,环A是  ;并且R^1是被一个或多个(例如,一个)NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基。

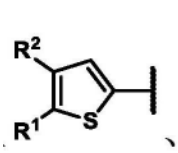
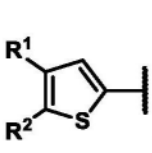
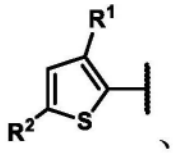
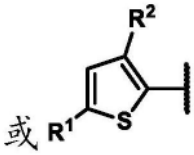
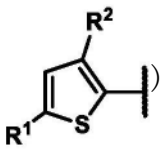
[2218] 在式AA的一些实施例中,环A是  ;并且R^1是被一个或多个(例如,一个)NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基。

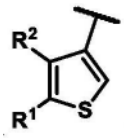
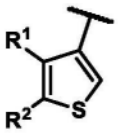
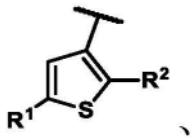
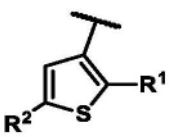
[2219] 在式AA的一些实施例中,环A是  ;R^1是被一个或多个(例如,从1-2个)羟基取代的C_1-C_6烷基(例如,2-羟基-2-丙基或1,2-二羟基-2-丙基);并且R^2是卤代。

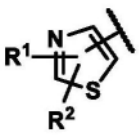
[2220] 在式AA的一些实施例中，环A是  、  、  、  或  (例如，)；R^1是被一个或多个(例如，从1-2个)羟基取代的C_1-C_6烷基(例如，2-羟基-2-丙基或1,2-二羟基-2-丙基)；并且R^2是卤代。

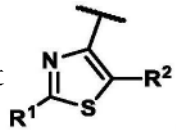
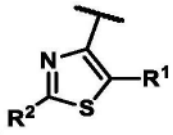
[2221] 在式AA的一些实施例中，环A是  、  、  、 或  ；R^1是被一个或多个(例如，从1-2个)羟基取代的C_1-C_6烷基(例如，2-羟基-2-丙基或1,2-二羟基-2-丙基)；并且R^2是卤代。

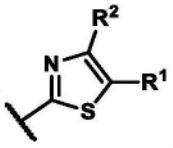
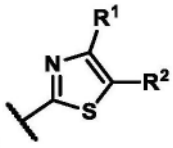
[2222] 在式AA的一些实施例中，环A是  ；R^1是被一个或多个(例如，一个)NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基；并且R^2是卤代。

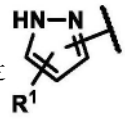
[2223] 在式AA的一些实施例中，环A是  、  、  、  或  (例如，)；R^1是被一个或多个(例如，一个)NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基；并且R^2是卤代。

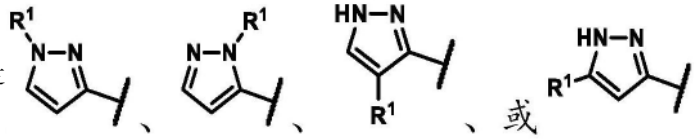
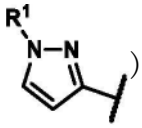
[2224] 在式AA的一些实施例中，环A是  、  、  、 或  ；R^1是被一个或多个(例如，一个)NR^8R^9取代的C_1-C_6烷基；并且R^2是卤代。

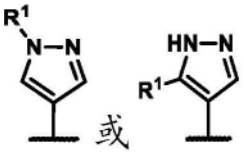
[2225] 在式AA的一些实施例中，环A是  并且R^1和R^2中的每一个是被一个或多个(例如，从1-2个)羟基取代的C_1-C_6烷基。

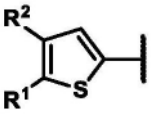
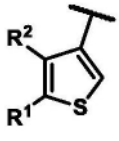
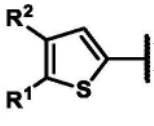
[2226] 在式AA的一些实施例中,环A是  或  ;并且R^1和R^2中的每一个是被一个或多个(例如,从1-2个)羟基取代的C_1-C_6烷基。

[2227] 在式AA的一些实施例中,环A是  或  ;并且R^1和R^2中的每一个是被一个或多个(例如,从1-2个)羟基取代的C_1-C_6烷基。在这些实施例的某些中,R^2是羟甲基。

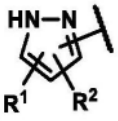
[2228] 在式AA的一些实施例中,环A是  ;并且R^1是任选地被一个或多个卤代取代的C_1-C_6烷基(例如,乙基或二氟甲基)。

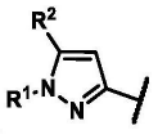
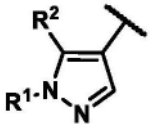
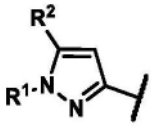
[2229] 在式AA的一些实施例中,环A是  (例如, );并且R^1是任选地被一个或多个卤代取代的C_1-C_6烷基(例如,乙基或二氟甲基)。

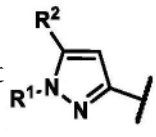
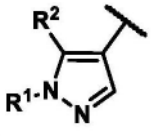
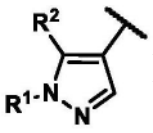
[2230] 在式AA的一些实施例中,环A是:  或;并且R^1是任选地被一个或多个卤代取代的C_1-C_6烷基(例如,乙基或二氟甲基)。

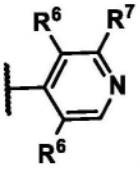
[2231] 在式AA的一些实施例中,环A是  或  (例如, );并且R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环(例如,C_5或C_6碳环)或一个单环或双环5至12元(例如,6元或5元)杂环,所述杂环含有1-3个(例如,1-2个,例如1个)独立地选自O、N、和S(例如,N或O)的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基(例如,甲基)、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环烷基(例如氮杂环丁烷基或氧杂环丁烷基)、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)C_6$-C_{10}芳基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、C_3-C_{10}环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代(例如,氟)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9(例如,氨基、甲基氨基、或二甲基氨

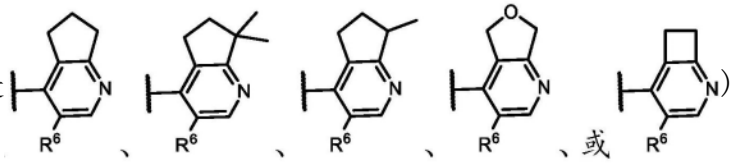
基)、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

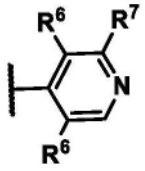
[2232] 在式AA的一些实施例中,环A是  并且R^1和R^2中的每一个是被一个或多个(例如,从1-2个)羟基取代的C_1-C_6烷基。

[2233] 在式AA的一些实施例中,环A是  或  (例如, );并且R^1和R^2中的每一个是被一个或多个(例如,从1-2个)羟基取代的C_1-C_6烷基。

[2234] 在式AA的一些实施例中,环A是  或  (例如, );并且R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成一个单环或双环C_4-C_{12}碳环(例如,C_5或C_6碳环)或一个单环或双环5至12元杂环,所述杂环含有1-3个(例如,1-2个,例如1个)独立地选自O、N、和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基(例如,甲基)、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、OC_3-C_{10}环烷基、NR^8R^9、=NR^{10}、CN、$COOC_1$-C_6烷基、$S(O_2)$$C_6$-$C_{10}$芳基、$C_6$-$C_{10}$芳基、5至10元杂芳基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、3至10元杂环烷基(例如氮杂环丁烷基或氧杂环丁烷基)、和$CONR^8R^9$,其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$S(O_2)$$C_6$-$C_{10}$芳基、$C_6$-$C_{10}$芳基、5至10元杂芳基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、和3至10元杂环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代(例如,氟)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧代、NR^8R^9(例如,氨基、甲基氨基、或二甲基氨基)、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。

[2235] 在式AA的一些实施例中,所述取代的环B是  。

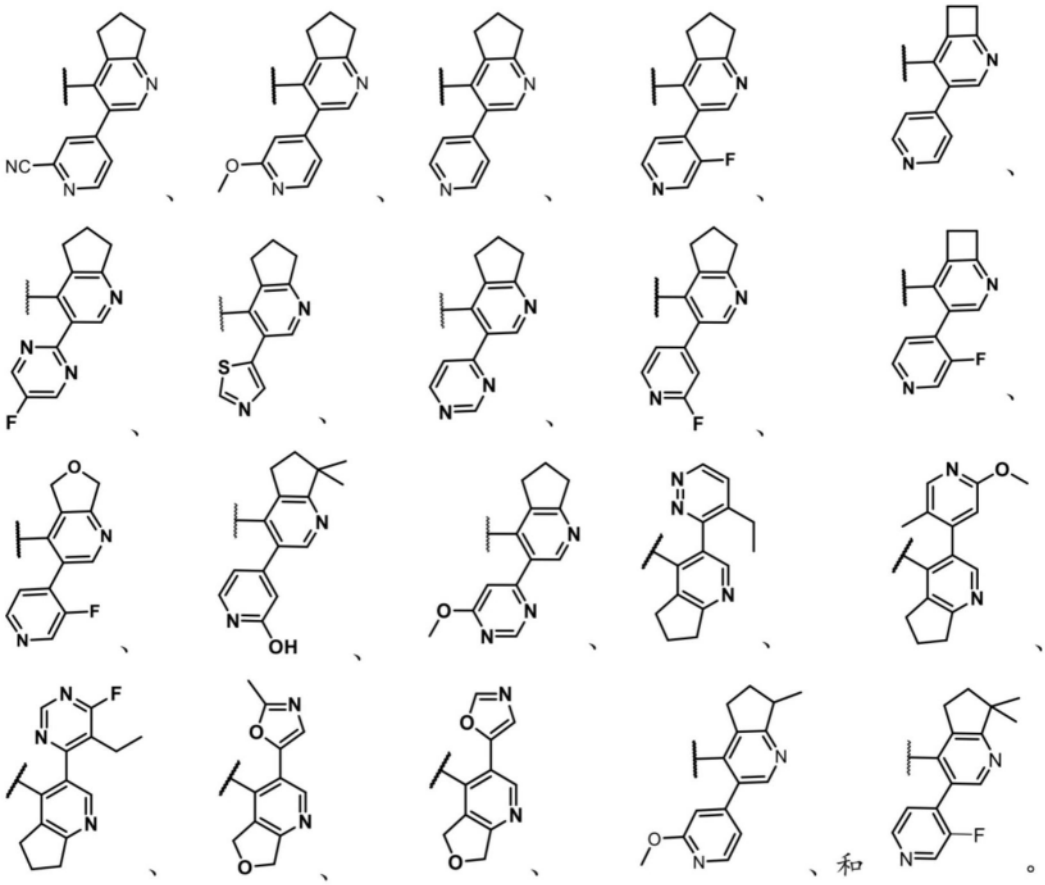
[2236] 在这些实施例的某些中,位于相邻原子上的R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_4或C_5)碳环或5至7元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。例如,位于相邻原子上的R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_5)碳环。例如,所述取代的环B是 )。

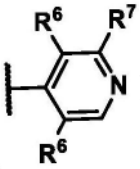
[2237] 在某些实施例(当所述取代的环B选自：  ；并且位于相邻原子上的R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_4或C_5)碳环或5至7元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$时)中:

[2238] 剩余的R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

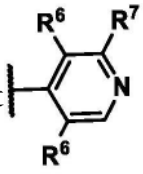
[2239] 在这些实施例的某些中,剩余的R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,所述芳基或杂芳基任选地被选自以下的取代基取代:卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。例如,R^6是任选地被选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基(例如,吡啶基(例如,吡啶-4-基)、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、或噻唑基):卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。

[2240] 作为前述实施例的非限制性实例,取代的环B选自:

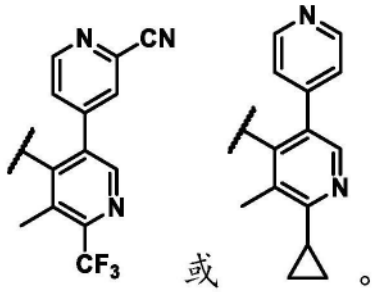
[2241] 

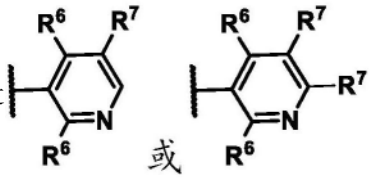
[2242] 在某些实施例(当所述取代的环B是  时)中,一个R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

[2243] 在这些实施例的某些中,一个R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,所述芳基或杂芳基任选地被选自以下的取代基取代:卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。例如,R^6是任选地被选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基(例如,吡啶基(例如,吡啶-4-基)、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、或噻唑基):卤代、CN、C1-C6烷基、和C1-C6烷氧基。

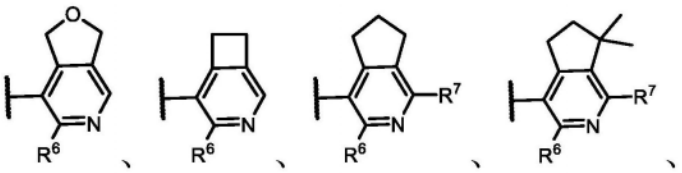
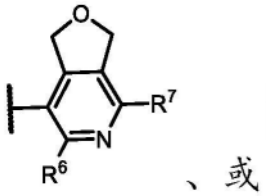
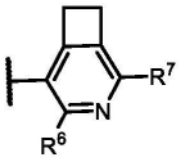
[2244] 在某些实施例(当所述取代的环B是  并且一个R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基时)中:

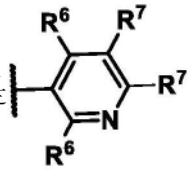
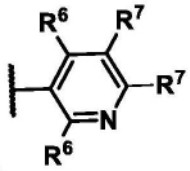
[2245] 剩余的R^6和R^7独立地选自由以下组成的组:氰基、卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、和C_3-C_7环烷基。

[2246] 作为前述实施例的非限制性实例,B是:  。

[2247] 在式AA的一些实施例中,所述取代的环B是  。

[2248] 在这些实施例的某些中,位于相邻原子上的R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_4或C_5)碳环或5至7元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和

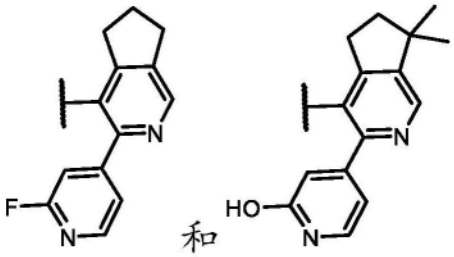
$CONR^8R^9$。例如,位于相邻原子上的R6和R7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C4-C7(例如,C5)碳环。例如,所述取代的环B是  、  、或 )。

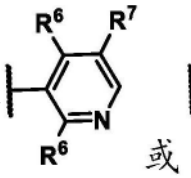
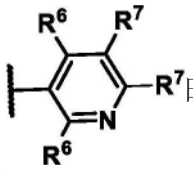
[2249] 在某些实施例(当所述取代的环B是  或  ;并且位于相邻原子上的R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_4或C_5)碳环或5至7元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$时)中:

[2250] 剩余的R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

[2251] 在这些实施例的某些中,剩余的R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,所述芳基或杂芳基任选地被选自以下的取代基取代:卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。例如,R^6是任选地被选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基(例如,吡啶基(例如,吡啶-4-基)、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、或噻唑基):卤代、CN、C1-C6烷基、和C1-C6烷氧基。

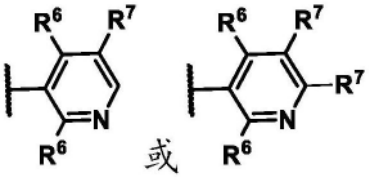
[2252] 作为前述实施例的非限制性实例,取代的环B选自:

[2253]  。

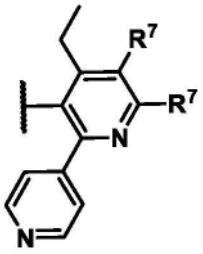
[2254] 在某些实施例(当所述取代的环B是  或  时)中,一个R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4

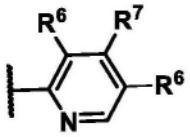
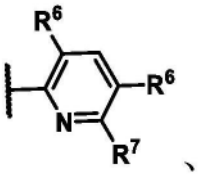
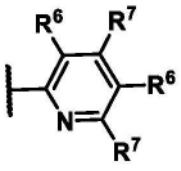
至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

[2255] 在这些实施例的某些中,一个R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,所述芳基或杂芳基任选地被选自以下的取代基取代:卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。例如,R^6是任选地被选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基(例如,吡啶基(例如,吡啶-4-基)、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、或噻唑基):卤代、CN、C1-C6烷基、和C1-C6烷氧基。

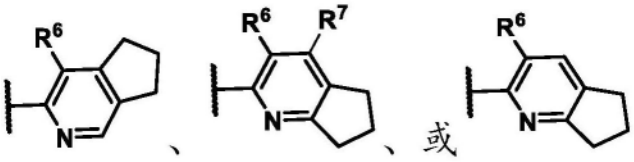
[2256] 在某些实施例(当所述取代的环B是  并且一个R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$=NR^{10}$、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基时)中:

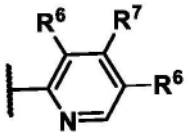
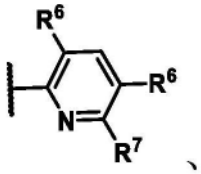
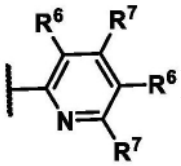
[2257] 剩余的R^6和每个R^7独立地选自由以下组成的组:氰基、卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、和C_3-C_7环烷基。

[2258] 作为前述实施例的非限制性实例,B是:  。

[2259] 在式AA的一些实施例中,所述取代的环B是  、  、  。

[2260] 在这些实施例的某些中,位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_4或C_5)碳环或5至7元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、$=NR^{10}$、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。例如,位于相邻原子上的R6和R7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C4-C7

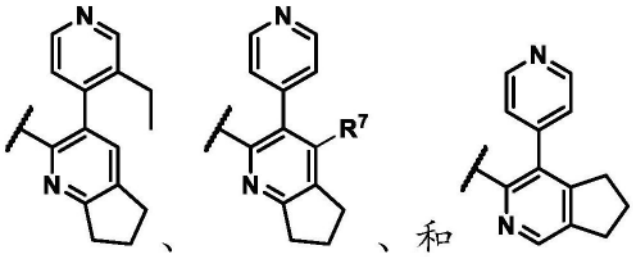
(例如,C5)碳环。例如,所述取代的环B是  、、或

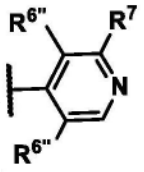
[2261] 在某些实施例(当所述取代的环B是  、  、 );并且位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_4或C_5)碳环或5至7元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$时)中:

[2262] 剩余的R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

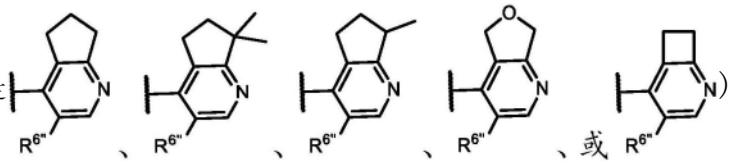
[2263] 在这些实施例的某些中,剩余的R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,所述芳基或杂芳基任选地被选自以下的取代基取代:卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。例如,R^6是任选地被选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基(例如,吡啶基(例如,吡啶-4-基)、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、或噻唑基):卤代、CN、C1-C6烷基、和C1-C6烷氧基。

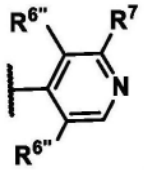
[2264] 作为前述实施例的非限制性实例,取代的环B选自:

[2265]  (例如,R^7是氰基或卤代(例如,卤代如F))。

[2266] 在式AA-1的一些实施例中,所述取代的环B是  。

[2267] 在这些实施例的某些中,位于相邻原子上的$R^{6"}$和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_4或C_5)碳环或5至7元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、

和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。例如,位于相邻原子上的$R^{6"}$和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_5)碳环。例如,所述取代的环B是 )。

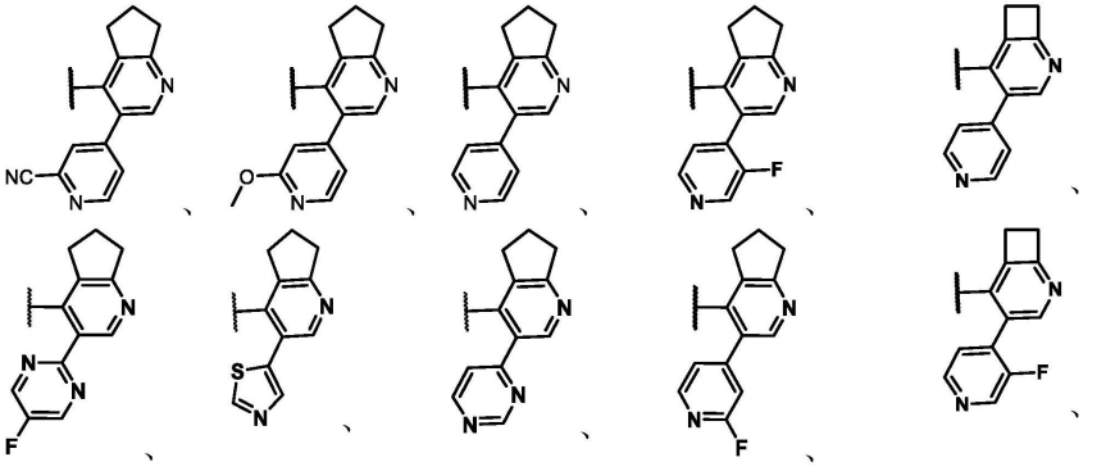
[2268] 在某些实施例(当所述取代的环B选自:  并且位于相邻原子上的$R^{6"}$和R^7;

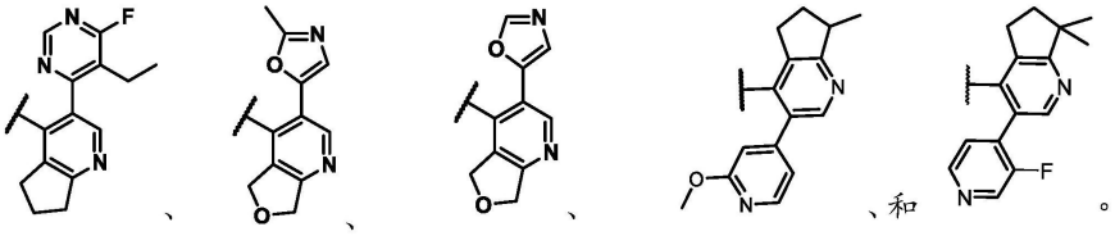
与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_4或C_5)碳环或5至7元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$时)中:

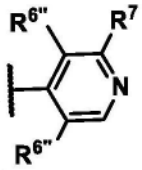
[2269] 剩余的$R^{6"}$是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

[2270] 在这些实施例的某些中,剩余的$R^{6"}$是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,所述芳基或杂芳基任选地被选自以下的取代基取代:卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。例如,$R^{6"}$是任选地被选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基(例如,吡啶基(例如,吡啶-4-基)、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、或噻唑基):卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。

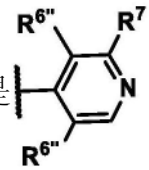
[2271] 作为前述实施例的非限制性实例,取代的环B选自:

[2272] 

[2273] 

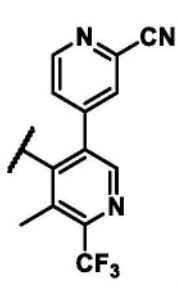
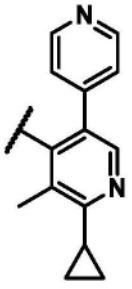
[2274] 在某些实施例(当所述取代的环B是  时)中,一个$R^{6"}$是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

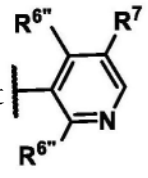
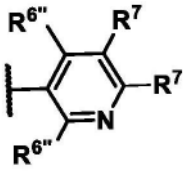
[2275] 在这些实施例的某些中,一个$R^{6"}$是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,所述芳基或杂芳基任选地被选自以下的取代基取代:卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。例如,$R^{6"}$是任选地被选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基(例如,吡啶基(例如,吡啶-4-基)、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、或噻唑基):卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。

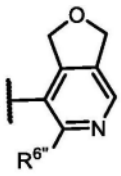
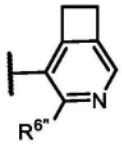
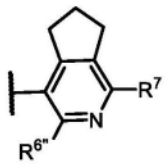
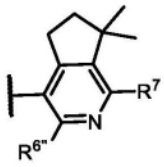
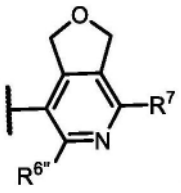
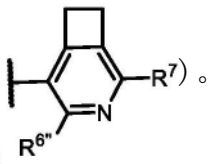
[2276] 在某些实施例(当所述取代的环B是  并且一个$R^{6"}$是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤

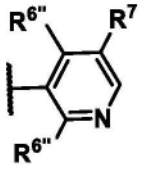
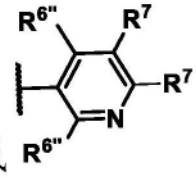
代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基时)中:

[2277] 剩余的$R^{6"}$和R^7独立地选自由以下组成的组:卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、和C_3-C_7环烷基。

[2278] 作为前述实施例的非限制性实例,B是:  或  。

[2279] 在式AA-1的一些实施例中,所述取代的环B是  或  。

[2280] 在这些实施例的某些中,位于相邻原子上的$R^{6"}$和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_4或C_5)碳环或5至7元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。例如,位于相邻原子上的R6"和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_5)碳环。例如,所述取代的环B是  、  、  、  、  、或 )。

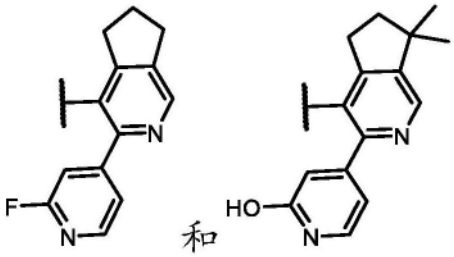
[2281] 在某些实施例(当所述取代的环B是  或  ;并且位于相邻原子上的$R^{6"}$和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_4或C_5)碳环或5至7元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$时)中:

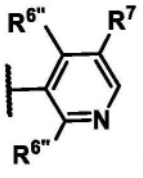
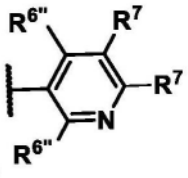
[2282] 剩余的$R^{6"}$是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独

立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

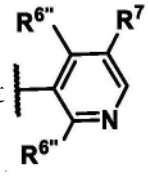
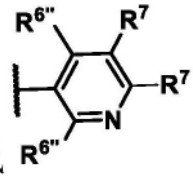
[2283] 在这些实施例的某些中,剩余的$R^{6"}$是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,所述芳基或杂芳基任选地被选自以下的取代基取代:卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。例如,$R^{6"}$是任选地被选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基(例如,吡啶基(例如,吡啶-4-基)、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、或噻唑基):卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。

[2284] 作为前述实施例的非限制性实例,取代的环B选自:

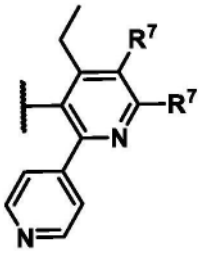
[2285]  和 。

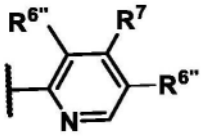
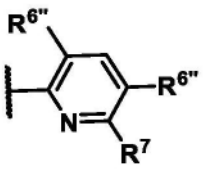
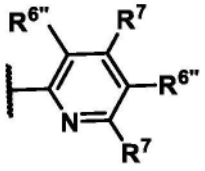
[2286] 在某些实施例(当所述取代的环B是  或  时)中,一个$R^{6"}$是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

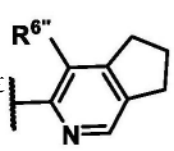
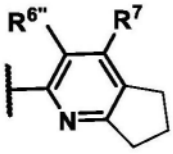
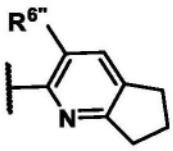
[2287] 在这些实施例的某些中,一个R6"是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,所述芳基或杂芳基任选地被选自以下的取代基取代:卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。例如,$R^{6"}$是任选地被选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基(例如,吡啶基(例如,吡啶-4-基)、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、或噻唑基):卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。

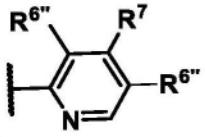
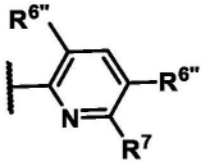
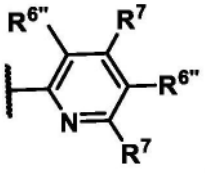
[2288] 在某些实施例(当所述取代的环B是  或  ;并且一个$R^{6"}$是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基时)中:

[2289] 剩余的$R^{6"}$和每个R^7独立地选自由以下组成的组:卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、和C_3-C_7环烷基。

[2290] 作为前述实施例的非限制性实例,B是:  。

[2291] 在式AA-1的一些实施例中,所述取代的环B是  、  、或  。

[2292] 在这些实施例的某些中,位于相邻原子上的一对$R^{6"}$和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_4或C_5)碳环或5至7元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。例如,位于相邻原子上的R6"和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_5)碳环。例如,所述取代的环B是  、  、或  。

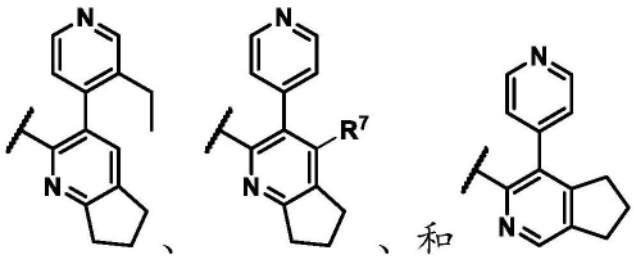
[2293] 在某些实施例(当所述取代的环B是  、  、或  并且位于相邻原子上的一对$R^{6"}$和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_4或C_5)碳环或5至7元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$时)中:

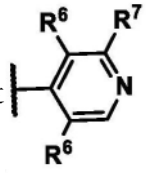
;

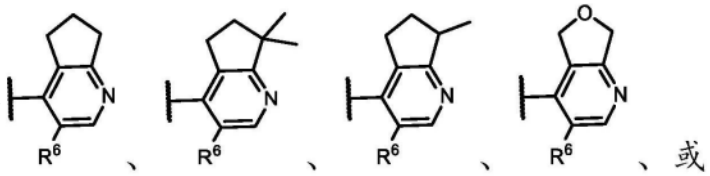
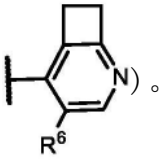
[2294] 剩余的$R^{6"}$是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

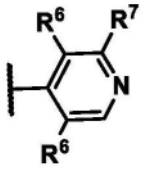
[2295] 在这些实施例的某些中,剩余的$R^{6"}$是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,所述芳基或杂芳基任选地被选自以下的取代基取代:卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。例如,$R^{6"}$是任选地被选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基(例如,吡啶基(例如,吡啶-4-基)、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、或噻唑基):卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。

[2296] 作为前述实施例的非限制性实例,取代的环B选自:

[2297]  (例如,R^7是氰基或卤代(例如,卤代如F))。

[2298] 在式AA-2的一些实施例中,所述取代的环B是  。

[2299] 在这些实施例的某些中,位于相邻原子上的R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_4或C_5)碳环或5至7元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。例如,位于相邻原子上的R6和R7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C4-C7(例如,C5)碳环。例如,所述取代的环B是  、  。

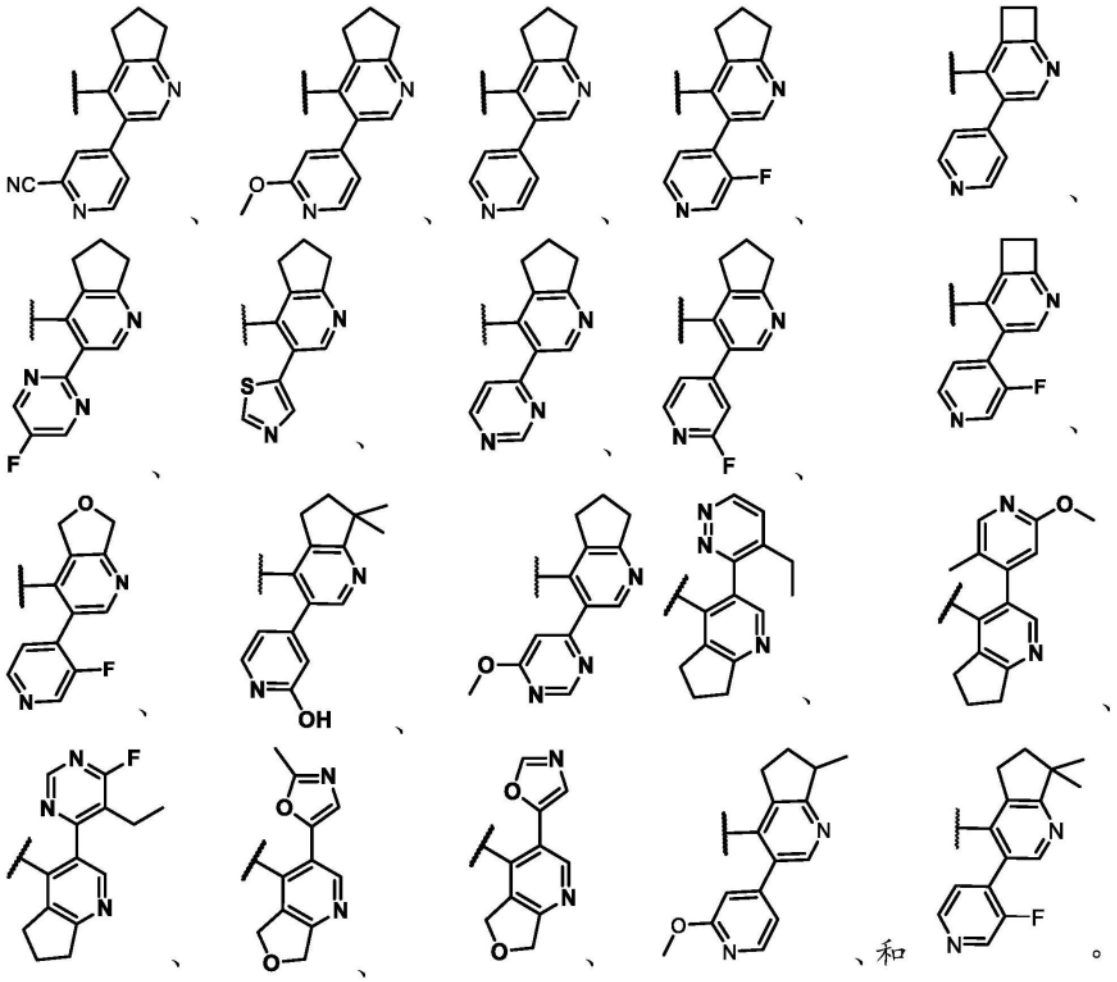
[2300] 在某些实施例(当所述取代的环B选自:  并且位于相邻原子上的R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_4或C_5)碳环或5至7元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$时)中:

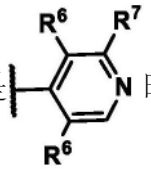
[2301] 剩余的R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-

C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

[2302] 在这些实施例的某些中,剩余的R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,所述芳基或杂芳基任选地被选自以下的取代基取代:卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。例如,R^6是任选地被选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基(例如,吡啶基(例如,吡啶-4-基)、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、或噻唑基):卤代、CN、C1-C6烷基、和C1-C6烷氧基。

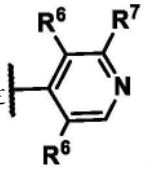
[2303] 作为前述实施例的非限制性实例,取代的环B选自:

[2304] 

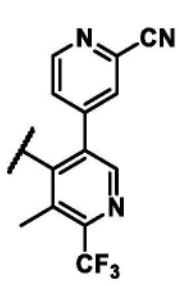
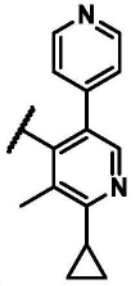
[2305] 在某些实施例(当所述取代的环B是  时)中,一个R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

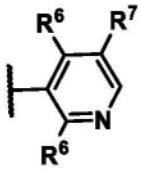
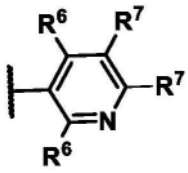
[2306] 在这些实施例的某些中,一个R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,所述芳基或杂芳基任选地被选自以下的取代基取代:卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。例如,R^6是任选地

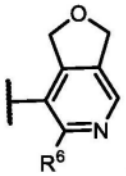
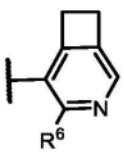
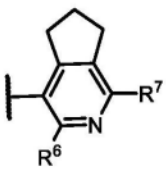
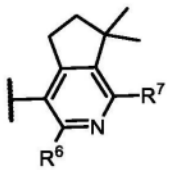
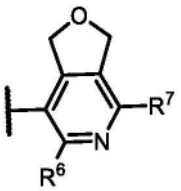
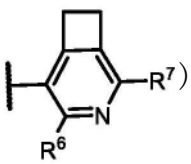
被选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基(例如,吡啶基(例如,吡啶-4-基)、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、或噻唑基):卤代、CN、C1-C6烷基、和C1-C6烷氧基。

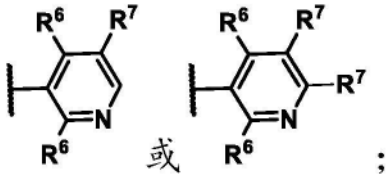
[2307] 在某些实施例(当所述取代的环B是  ;并且一个R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基时)中:

[2308] 剩余的R^6和R^7独立地选自由以下组成的组:氰基、卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、和C_3-C_7环烷基。

[2309] 作为前述实施例的非限制性实例,B是:  或  。

[2310] 在式AA-2的一些实施例中,所述取代的环B是  或  。

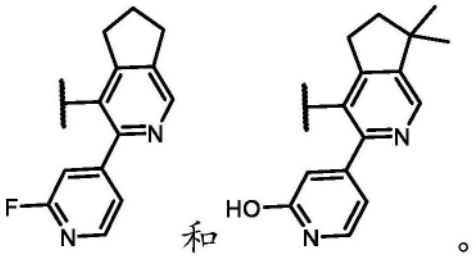
[2311] 在这些实施例的某些中,位于相邻原子上的R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_4或C_5)碳环或5至7元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。例如,位于相邻原子上的R6和R7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C4-C7(例如,C5)碳环。例如,所述取代的环B是  、  、  、  、  、或 )。

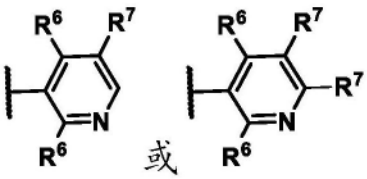
[2312] 在某些实施例(当所述取代的环B是  并且位于相邻原子上的R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_4或C_5)碳环或5至7元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$时)中:

[2313] 剩余的R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

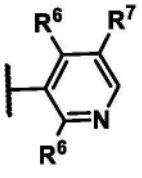
[2314] 在这些实施例的某些中,剩余的R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,所述芳基或杂芳基任选地被选自以下的取代基取代:卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。例如,R^6是任选地被选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基(例如,吡啶基(例如,吡啶-4-基)、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、或噻唑基):卤代、CN、C1-C6烷基、和C1-C6烷氧基。

[2315] 作为前述实施例的非限制性实例,取代的环B选自:

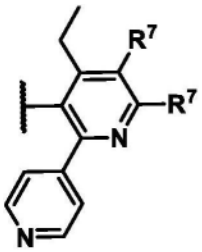
[2316]  。

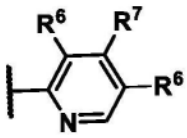
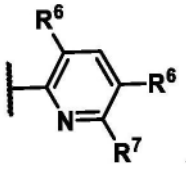
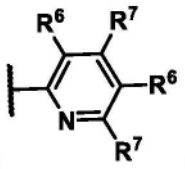
[2317] 在某些实施例(当所述取代的环B是  时)中,一个R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

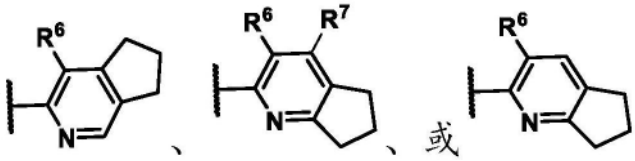
[2318] 在这些实施例的某些中,一个R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,所述芳基或杂芳基任选地被选自以下的取代基取代:卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。例如,R^6是任选地被选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基(例如,吡啶基(例如,吡啶-4-基)、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、或噻唑基):卤代、CN、C1-C6烷基、和C1-C6烷氧基。

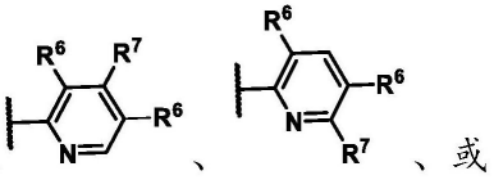
[2319] 在某些实施例(当所述取代的环B是  并且一个R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基时)中:

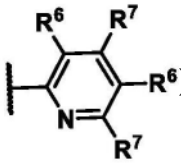
[2320] 剩余的R^6和每个R^7独立地选自由以下组成的组:氰基、卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、和C_3-C_7环烷基。

[2321] 作为前述实施例的非限制性实例,B是:  。

[2322] 在式AA-2的一些实施例中,所述取代的环B是  、  、  。

[2323] 在这些实施例的某些中,位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_4或C_5)碳环或5至7元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。例如,位于相邻原子上的R6和R7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C4-C7(例如,C5)碳环。例如,所述取代的环B是 

[2324] 在某些实施例(当所述取代的环B是 

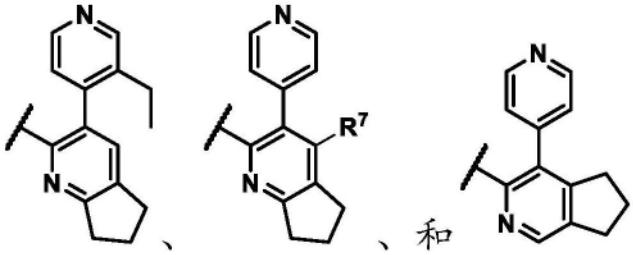


)；并且位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如，C_4或C_5)碳环或5至7元杂环，所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子，其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$时)中：

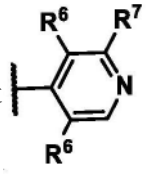
[2325] 剩余的R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基，其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

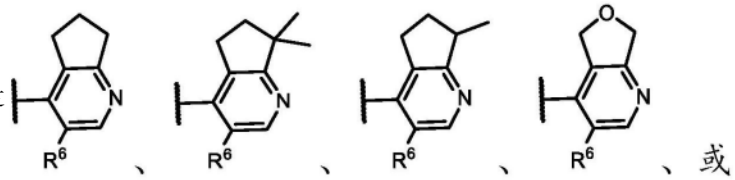
[2326] 在这些实施例的某些中，剩余的R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基，所述芳基或杂芳基任选地被选自以下的取代基取代：卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。例如，R^6是任选地被选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基(例如，吡啶基(例如，吡啶-4-基)、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、或噻唑基)：卤代、CN、C1-C6烷基、和C1-C6烷氧基。

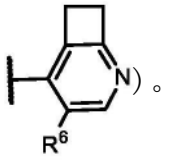
[2327] 作为前述实施例的非限制性实例，取代的环B选自：

[2328] 

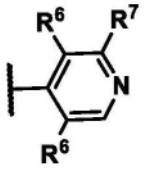
(例如，R^7是氰基或卤代(例如，卤代如F))。

[2329] 在式AA-3的一些实施例中，所述取代的环B是  。

[2330] 在这些实施例的某些中，位于相邻原子上的R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如，C_4或C_5)碳环或5至7元杂环，所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子，其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。例如，位于相邻原子上的R6和R7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C4-C7(例如，C5)碳环。例如，所述取代的环B是 



。

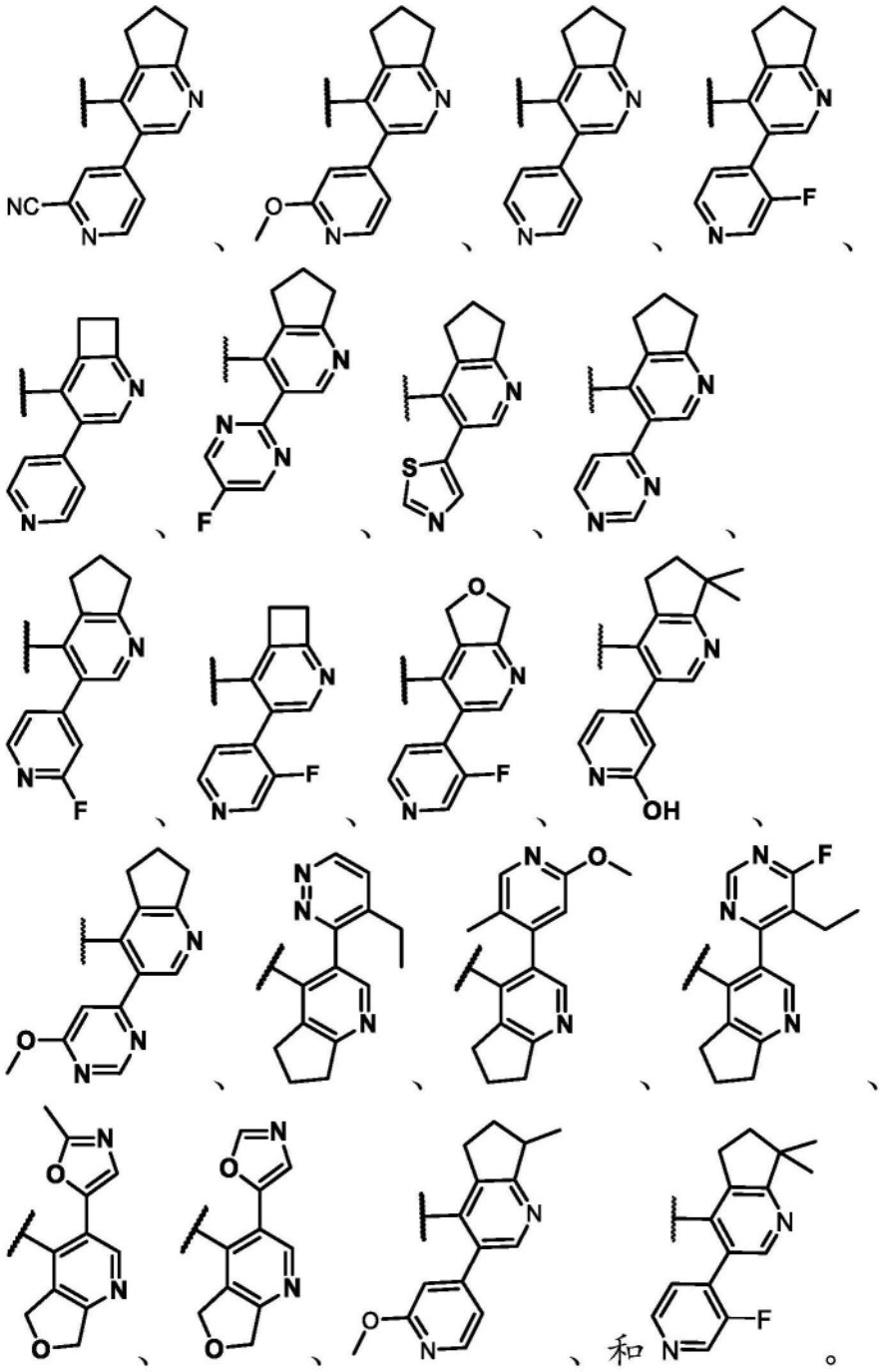
[2331] 在某些实施例(当所述取代的环B选自:  并且位于相邻原子上的R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_4或C_5)碳环或5至7元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$时)中:

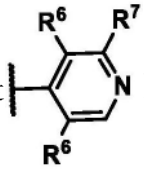
;

[2332] 剩余的R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

[2333] 在这些实施例的某些中,剩余的R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,所述芳基或杂芳基任选地被选自以下的取代基取代:卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。例如,R^6是任选地被选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基(例如,吡啶基(例如,吡啶-4-基)、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、或噻唑基):卤代、CN、C1-C6烷基、和C1-C6烷氧基。

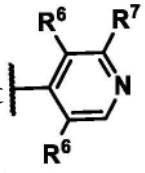
[2334] 作为前述实施例的非限制性实例,取代的环B选自:

[2335] 

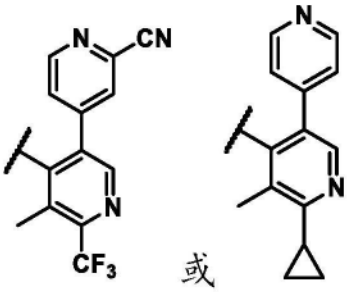
[2336] 在某些实施例(当所述取代的环B是  时)中,一个R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

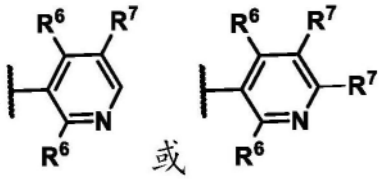
[2337] 在这些实施例的某些中,一个R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,所述芳基或杂芳

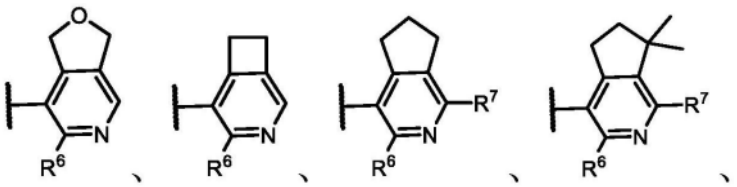
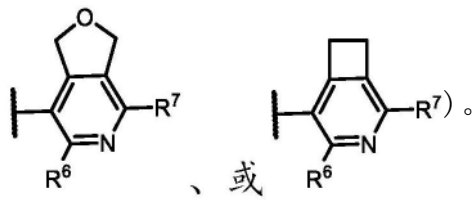
基任选地被选自以下的取代基取代:卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。例如,R^6是任选地被选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基(例如,吡啶基(例如,吡啶-4-基)、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、或噻唑基):卤代、CN、C1-C6烷基、和C1-C6烷氧基。

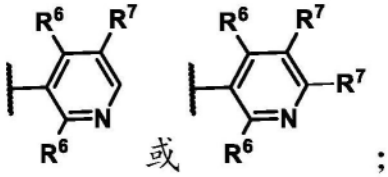
[2338] 在某些实施例(当所述取代的环B是  并且一个R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基时)中:

[2339] 剩余的R^6和R^7独立地选自由以下组成的组:氰基、卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、和C_3-C_7环烷基。

[2340] 作为前述实施例的非限制性实例,B是:  或。

[2341] 在式AA-3的一些实施例中,所述取代的环B是  或。

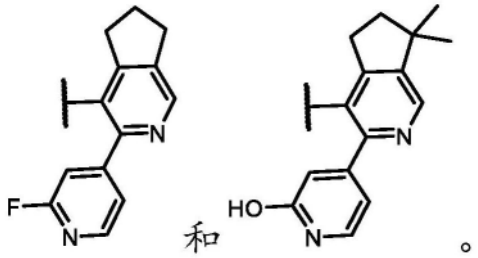
[2342] 在这些实施例的某些中,位于相邻原子上的R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_4或C_5)碳环或5至7元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。例如,位于相邻原子上的R6和R7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C4-C7(例如,C5)碳环。例如,所述取代的环B是  、  、或)。

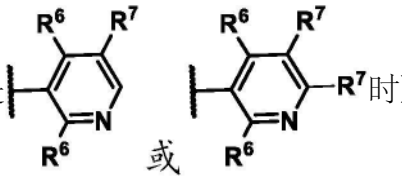
[2343] 在某些实施例(当所述取代的环B是  并且位于相邻原子上的R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_4或C_5)碳环或5至7元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$时)中:

[2344] 剩余的R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

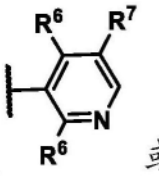
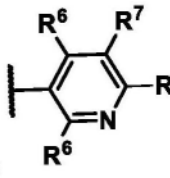
[2345] 在这些实施例的某些中,剩余的R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,所述芳基或杂芳基任选地被选自以下的取代基取代:卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。例如,R^6是任选地被选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基(例如,吡啶基(例如,吡啶-4-基)、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、或噻唑基):卤代、CN、C1-C6烷基、和C1-C6烷氧基。

[2346] 作为前述实施例的非限制性实例,取代的环B选自:

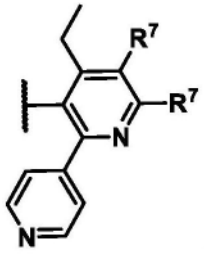
[2347]  。

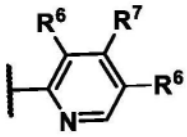
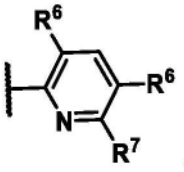
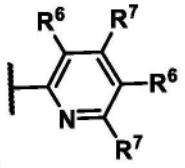
[2348] 在某些实施例(当所述取代的环B是  时)中,一个R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

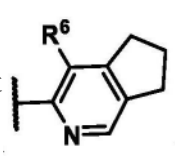
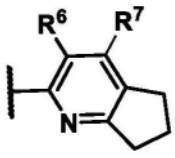
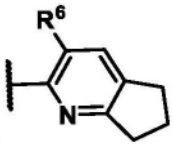
[2349] 在这些实施例的某些中,一个R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,所述芳基或杂芳基任选地被选自以下的取代基取代:卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。例如,R^6是任选地被选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基(例如,吡啶基(例如,吡啶-4-基)、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、或噻唑基):卤代、CN、C1-C6烷基、和C1-C6烷氧基。

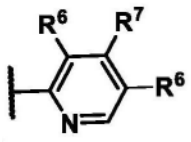
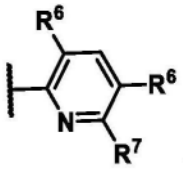
[2350] 在某些实施例(当所述取代的环B是  或  ;并且一个R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基时)中:

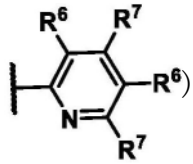
[2351] 剩余的R^6和每个R^7独立地选自由以下组成的组:氰基、卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、和C_3-C_7环烷基。

[2352] 作为前述实施例的非限制性实例,B是:  。

[2353] 在式AA-3的一些实施例中,所述取代的环B是  、  、或  。

[2354] 在这些实施例的某些中,位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_4或C_5)碳环或5至7元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。例如,位于相邻原子上的R6和R7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C4-C7(例如,C5)碳环。例如,所述取代的环B是  、  、或 

[2355] 在某些实施例(当所述取代的环B是  、  、或

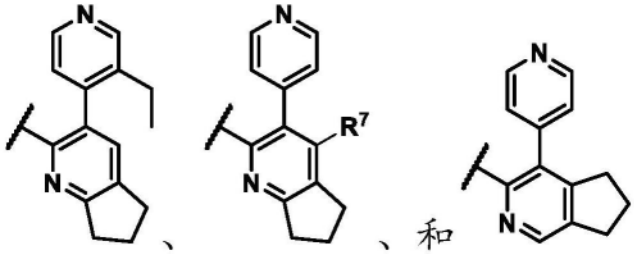


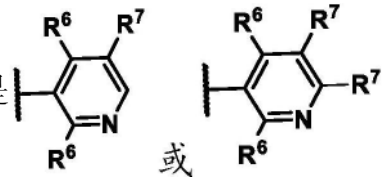
);并且位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_4或C_5)碳环或5至7元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$时)中:

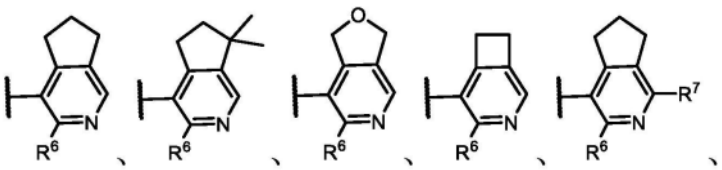
[2356] 剩余的R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

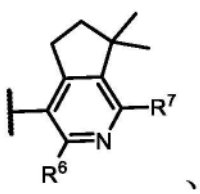
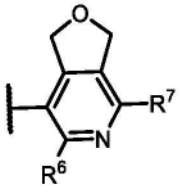
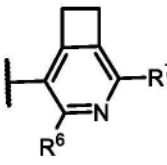
[2357] 在这些实施例的某些中,剩余的R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,所述芳基或杂芳基任选地被选自以下的取代基取代:卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。例如,R^6是任选地被选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基(例如,吡啶基(例如,吡啶-4-基)、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、或噻唑基):卤代、CN、C1-C6烷基、和C1-C6烷氧基。

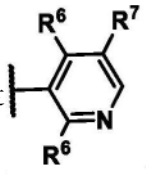
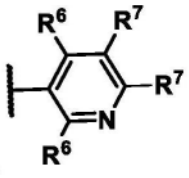
[2358] 作为前述实施例的非限制性实例,取代的环B选自:

[2359] 
(例如,R^7是氰基或卤代(例如,卤代如F))。

[2360] 在式AA-4的一些实施例中,所述取代的环B'是  。

[2361] 在这些实施例的某些中,位于相邻原子上的R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_4或C_5)碳环或5至7元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。例如,位于相邻原子上的R6和R7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C4-C7(例如,C5)碳环。例如,所述取代的环B'是 


、 
、或  ）。

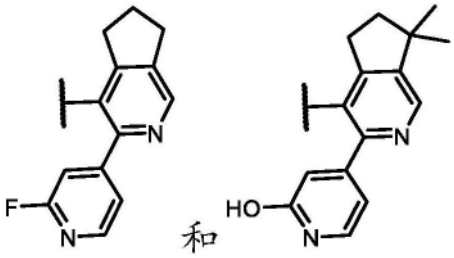
[2362] 在某些实施例(当所述取代的环B'是 
或 
；

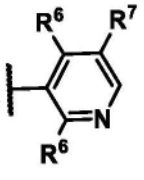
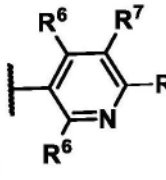
子上的R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_4或C_5)碳环或5至7元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$时)中:

[2363] 剩余的R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

[2364] 在这些实施例的某些中,剩余的R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,所述芳基或杂芳基任选地被选自以下的取代基取代:卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。例如,R^6是任选地被选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基(例如,吡啶基(例如,吡啶-4-基)、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、或噻唑基):卤代、CN、C1-C6烷基、和C1-C6烷氧基。

[2365] 作为前述实施例的非限制性实例,取代的环B'选自:

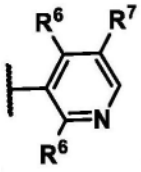
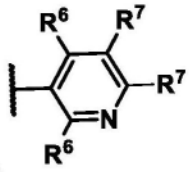
[2366] 
和
。

[2367] 在某些实施例(当所述取代的环B'是 
或 
时)中,一个R^6是

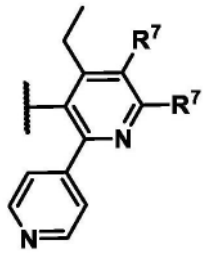
C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

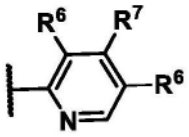
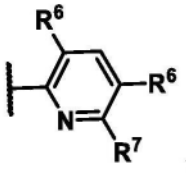
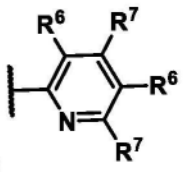
[2368] 在这些实施例的某些中,一个R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,所述芳基或杂芳基任选地被选自以下的取代基取代:卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。例如,R^6是任选地

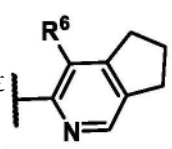
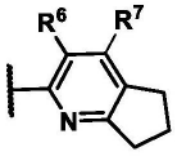
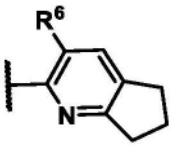
被选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基(例如,吡啶基(例如,吡啶-4-基)、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、或噻唑基):卤代、CN、C1-C6烷基、和C1-C6烷氧基。

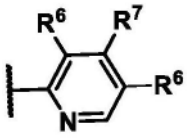
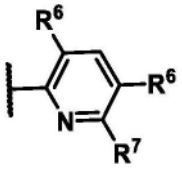
[2369] 在某些实施例(当所述取代的环B'是  或  ;并且一个R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基时)中:

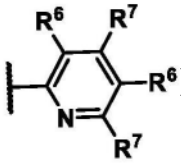
[2370] 剩余的R^6和每个R^7独立地选自由以下组成的组:氰基、卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、和C_3-C_7环烷基。

[2371] 作为前述实施例的非限制性实例,B是:  。

[2372] 在式AA-4的一些实施例中,所述取代的环B'是  、  、或  。

[2373] 在这些实施例的某些中,位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_4或C_5)碳环或5至7元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。例如,位于相邻原子上的R6和R7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C4-C7(例如,C5)碳环。例如,所述取代的环B'是  、  、或 

[2374] 在某些实施例(当所述取代的环B'是  、  、或

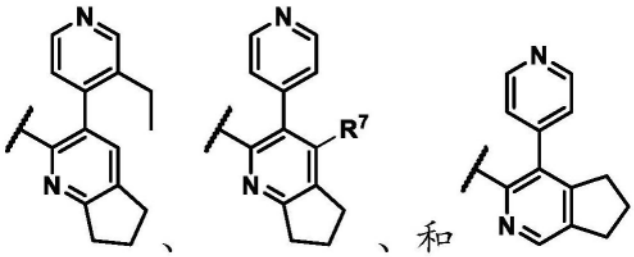


)；并且位于相邻原子上的一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如，C_4或C_5)碳环或5至7元杂环，所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子，其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$时)中：

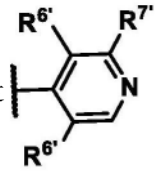
[2375] 剩余的R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基，其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

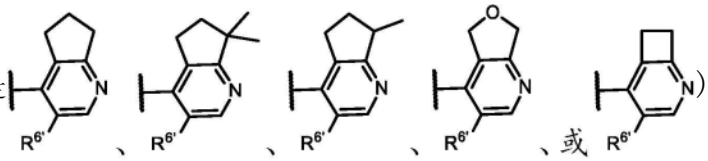
[2376] 在这些实施例的某些中，剩余的R^6是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基，所述芳基或杂芳基任选地被选自以下的取代基取代：卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。例如，R^6是任选地被选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基(例如，吡啶基(例如，吡啶-4-基)、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、或噻唑基)：卤代、CN、C1-C6烷基、和C1-C6烷氧基。

[2377] 作为前述实施例的非限制性实例，取代的环B'选自：

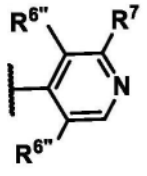
[2378] 

(例如，R^7是氰基或卤代(例如，卤代如F))。

[2379] 在式AA-5的一些实施例中，所述取代的环B"是  。

[2380] 在这些实施例的某些中，位于相邻原子上的$R^{6'}$和$R^{7'}$与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如，C_4或C_5)碳环或5至7元杂环，所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子，其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$。例如，位于相邻原子上的$R^{6'}$和$R^{7'}$与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如，C_5)碳环。例如，所述取代的环B"是 

)。

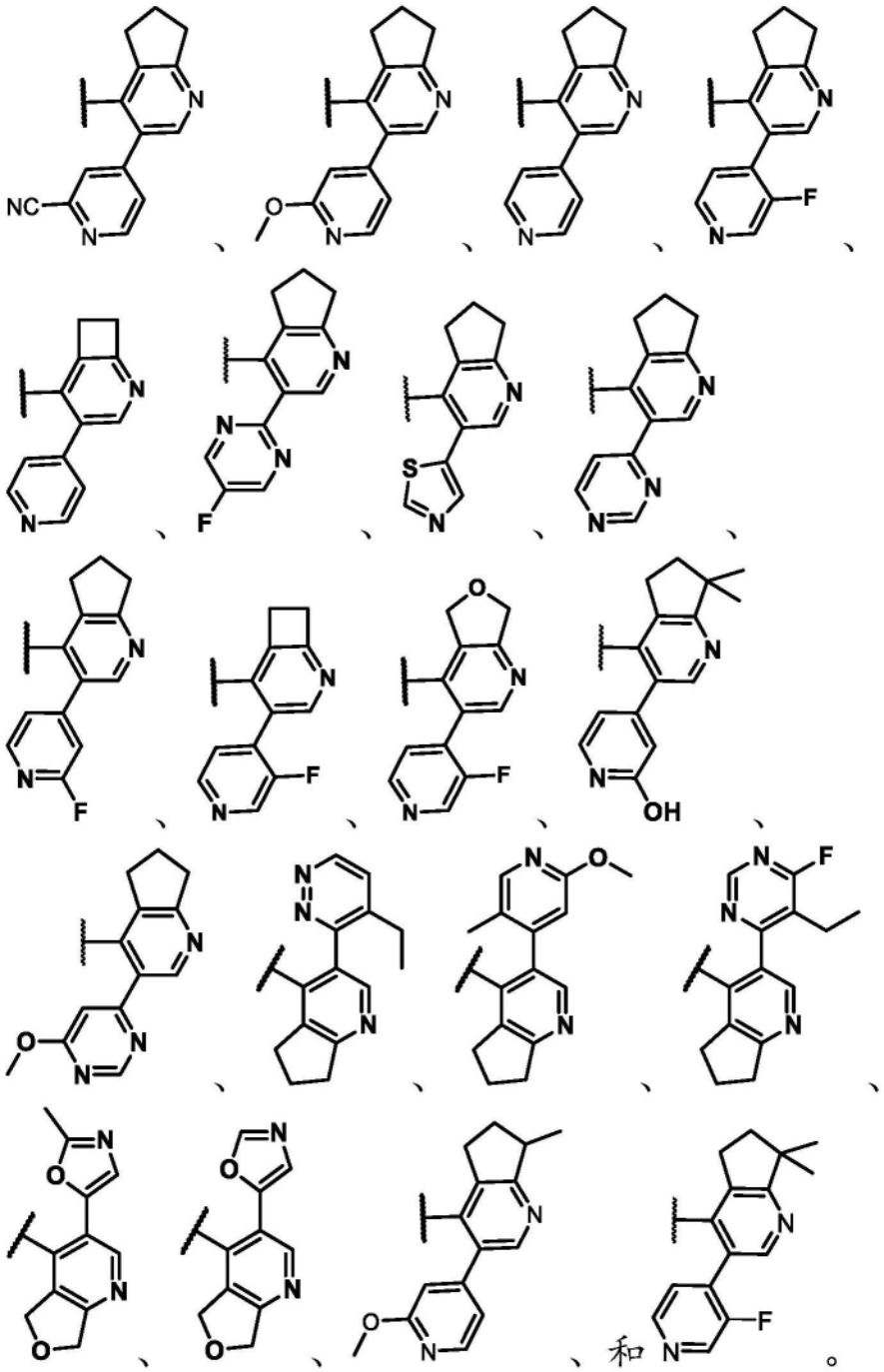
[2381] 在某些实施例(当所述取代的环B"选自: 

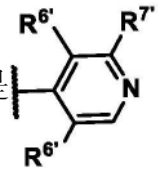
;并且位于相邻原子上的$R^{6'}$和$R^{7'}$与连接它们的原子合在一起、独立地形成C_4-C_7(例如,C_4或C_5)碳环或5至7元杂环,所述杂环含有1或2个独立地选自O、N、和S的杂原子,其中所述碳环或杂环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、和$CONR^8R^9$时)中:

[2382] 剩余的$R^{6'}$是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

[2383] 在这些实施例的某些中,剩余的$R^{6'}$是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,所述芳基或杂芳基任选地被选自以下的取代基取代:卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。例如,$R^{6'}$是任选地被选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基(例如,吡啶基(例如,吡啶-4-基)、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、或噻唑基):卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。

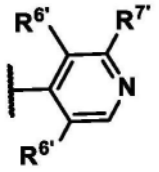
[2384] 作为前述实施例的非限制性实例,取代的环B"选自:

[2385] 

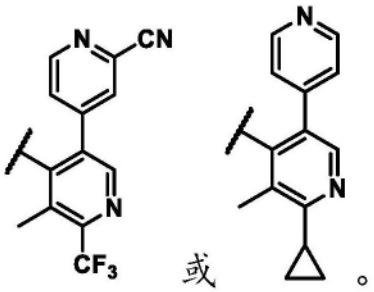
[2386] 在某些实施例(当所述取代的环B"是  时)中,一个$R^{6'}$是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基。

[2387] 在这些实施例的某些中,一个$R^{6'}$是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,所述芳基或杂芳

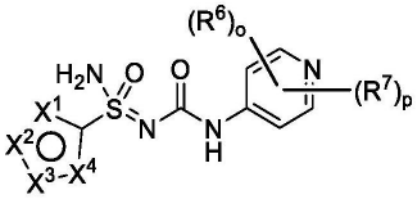
基任选地被选自以下的取代基取代:卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。例如,$R^{6'}$是任选地被选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基(例如,吡啶基(例如,吡啶-4-基)、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、或噻唑基):卤代、CN、C_1-C_6烷基、和C_1-C_6烷氧基。

[2388] 在某些实施例(当所述取代的环B"是  并且一个$R^{6'}$是C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、4至6元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(4至6元杂环烷基)、$NHCOC_1$-C_6烷基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)、NHCO(4至6元杂环烷基)、和$NHCOC_2$-C_6炔基时)中:

[2389] 剩余的$R^{6'}$和$R^{7'}$独立地选自由以下组成的组:CN、卤代、非支链C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、和C_3-C_7环烷基。

[2390] 作为前述实施例的非限制性实例,B"是:  或。

[2391] 在一些实施例中,所述具有式AA的化合物是具有式BB的化合物

[2392]  (式BB)

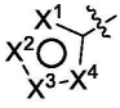
[2393] 其中

[2394] X^1选自CH、CR^1、CR^2、N、NH、NR^1、NR^2、和S;

[2395] X^2选自CH、CR^1、CR^2、N、NH、NR^1、NR^2、和S;

[2396] X^3选自CH、CR^1、CR^2、N、NH、NR^1、NR^2、和S;

[2397] X^4选自CH、CR^1、CR^2、N、NH、NR^1、NR^2、和S;

[2398]  是芳族的和电中性的;

[2399] X^1、X^2、X^3、和X^4共同包括从0-2个R^1和从0-2个R^2,其中R^1和R^2的和为从0-3;

[2400] o是1或2并且是1或2,其中o和p的和为3或4;并且

[2401] 并且其中R^1、R^2、R^6、和R^7如本文先前所定义。

[2402] 在式BB的一些实施例中,X^1是CR^1或CR^2。

[2403] 在式BB的一些实施例中,X^1是CH。

[2404] 在式BB的一些实施例中,X^2是N。

[2405] 在式BB的一些实施例中,X^2是CH。

[2406] 在式BB的一些实施例中,X^2是CR^1或CR^2。

[2407] 在式BB的一些实施例中,X^3是CR^1或CR^2。

[2408] 在式BB的一些实施例中,X^3是NR^1或NR^2。

[2409] 在式BB的一些实施例中,X^4是N。

[2410] 在式BB的一些实施例中,X^4是S。

[2411] 在式BB的一些实施例中,X^1是CR^1,X^2是CR^1,X^3是NR^2,并且X^4是N。

[2412] 在式BB-1的一些实施例中,X^1是CR^1,X^2是CH,X^3是NR^2,并且X^4是N。

[2413] 在式BB-1的一些实施例中,X^1是CH,X^2是CR^1,X^3是NR^2,并且X^4是N。

[2414] 在式BB的一些实施例中,X^1是CR^1,X^2是N,X^3是CR^2,并且X^4是S。

[2415] 在式BB的一些实施例中,X^1是CH,X^2是N,X^3是CR^2,并且X^4是S。

[2416] 在式BB的一些实施例中,X^1是S,X^2是CR^1,X^3是CR^2,并且X^4是CR^1。

[2417] 在式BB的一些实施例中,X^1是S,X^2是CR^1,X^3是CH,并且X^4是CR^2。

[2418] 在式BB的一些实施例中,X^1是CR^1,X^2是NR^2,X^3是N,并且X^4是CR^1。

[2419] 在式BB的一些实施例中,R^1和R^2各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基,卤代、和C(O)R^{13}(例如,C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、和卤代),

[2420] 其中所述C_1-C_6烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基或R^{15}(例如,羟基);

[2421] 或者位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个单环5至12元杂环,其中:

[2422] a)当所述相邻原子中的每一个是碳原子时,则所述杂环包含1个氧原子;并且

[2423] b)当所述相邻原子中的一个或两个是氮原子时,则所述杂环包含从0-1个氧原子(除了前述的连接至R^1和/或R^2的一个或多个氮原子之外),并且

[2424] 其中所述杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、C_1-C_6烷氧基、和NR^8R^9。

[2425] 在式BB的一些实施例中,R^1和R^2各自独立地选自甲基、乙基、异丙基、羟甲基、羟乙基、1,2-二羟基-2-丙基、2-羟基-2-丙基、2-羟乙基、1,2,3-三羟基-2-丙基、氟甲基、二氟甲基、氟、和乙酰基(例如,甲基、乙基、异丙基、羟甲基、羟乙基、1,2-二羟基-2-丙基、2-羟基-2-丙基、2-羟乙基、1,2,3-三羟基-2-丙基、氟甲基、二氟甲基、和氟),

[2426] 或者位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个单环6元杂环,其中:

[2427] a)当所述相邻原子中的每一个是碳原子时,则所述杂环包含1个氧原子;并且

[2428] b)当所述相邻原子中的一个或两个是氮原子时,则所述杂环包含从0-1个氧原子(除了前述的连接至R^1和/或R^2的一个或多个氮原子之外),并且

[2429] 其中所述杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、甲氧基、和甲基氨基。

[2430] 在具有式BB的一些实施例中,R^1和R^2各自独立地选自甲基、乙基、异丙基、1,2-二羟基-2-丙基、2-羟基-2-丙基、氟甲基、二氟甲基、和氟。

[2431] 在具有式BB的一些实施例中,R^1和R^2各自独立地选自乙基、1,2-二羟基-2-丙基、和氟。

[2432] 在具有式BB的一些实施例中,o是1并且p是2。

[2433] 在具有式BB的一些实施例中,o是2并且p是1。

[2434] 在具有式BB的一些实施例中,o是2并且p是2。

[2435] 在具有式BB的一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_6-C_{10}芳基、CO_2C_1-C_6烷基、和C_3-C_{10}环烷基,

[2436] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自卤代和C_1-C_6烷基的取代基取代;

[2437] 或者位于相邻原子上的至少一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环,其中所述碳环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、氧代、和C_1-C_6烷基。

[2438] 在具有式BB的一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、CO_2C_1-C_6烷基、和C_3-C_{10}环烷基,

[2439] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自卤代和C_1-C_6烷基的取代基取代;

[2440] 或者位于相邻原子上的至少一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环,其中所述碳环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、氧代、和C_1-C_6烷基。

[2441] 在具有式BB的一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、苯基、CO_2Et、和环丙基,

[2442] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自氟和甲基的取代基取代;

[2443] 或者位于相邻原子上的至少一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_5碳环,其中所述碳环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、氧代、和甲基。

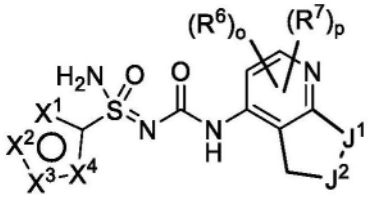
[2444] 在具有式BB的一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、和环丙基;

[2445] 或者位于相邻原子上的至少一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_5碳环,其中所述碳环任选地独立地被一个或多个甲基取代。

[2446] 在具有式BB的一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自甲基和三氟甲基;

[2447] 或者位于相邻原子上的至少一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_5碳环,其中所述碳环任选地独立地被一个或多个甲基取代。

[2448] 在一些实施例中,所述具有式AA的化合物是具有式BB-1的化合物

[2449] 

(式 BB-1)

[2450] 其中

[2451] J^1和J^2各自独立地选自由以下组成的组:-CH_2-、  、-CHR-、-C(=O)-、和-CR_2-;

[2452] 每个R独立地选自羟基和C_1-C_6烷基;

[2453] o是0或1并且是0或1,其中o和p的和为1或2;

[2454] X^1选自CH和CR^1;并且

[2455] X^2、X^3、X^4、R^6、和R^7如本文先前所定义。

[2456] 在式BB-1的一些实施例中,X^1是CH。

[2457] 在式BB-1的一些实施例中,X^1是CR^1。

[2458] 在式BB-1的一些实施例中,X^2是N。

[2459] 在式BB-1的一些实施例中,X^2是CH。

[2460] 在式BB-1的一些实施例中,X^2是CR^1或CR^2。

[2461] 在式BB-1的一些实施例中,X^3是CR^1或CR^2。

[2462] 在式BB-1的一些实施例中,X^3是NR^1或NR^2。

[2463] 在式BB-1的一些实施例中,X^4是N。

[2464] 在式BB-1的一些实施例中,X^4是S。

[2465] 在式BB-1的一些实施例中,X^1是CR^1,X^2是CR^1,X^3是NR^2,并且X^4是N。

[2466] 在式BB-1的一些实施例中,X^1是CR^1,X^2是CH,X^3是NR^2,并且X^4是N。

[2467] 在式BB-1的一些实施例中,X^1是CH,X^2是CR^1,X^3是NR^2,并且X^4是N。

[2468] 在式BB的一些实施例中,X^1是CR^1,X^2是N,X^3是CR^2,并且X^4是S。

[2469] 在式BB-1的一些实施例中,X^1是CH,X^2是N,X^3是CR^2,并且X^4是S。

[2470] 在式BB-1的一些实施例中,X^1是S,X^2是CR^1,X^3是CR^2,并且X^4是CR^1。

[2471] 在式BB的一些实施例中,X^1是S,X^2是CR^1,X^3是CH,并且X^4是CR^2。

[2472] 在式BB-1的一些实施例中,X^1是CR^1,X^2是NR^2,X^3是N,并且X^4是CR^1。

[2473] 在式BB-1的一些实施例中,R^1和R^2各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基,卤代、和C(O)R^{13}(例如,C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、和卤代),其中所述C_1-C_6烷基任选地被一个或多个各自独立地选自羟基或R^{15}(例如,羟基)的取代基取代;

[2474] 或者位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个单环5至12元杂环,其中:

[2475] a)当所述相邻原子中的每一个是碳原子时,则所述杂环包含1个氧原子;并且

[2476] b)当所述相邻原子中的一个或两个是氮原子时,则所述杂环包含从0-1个氧原子(除了前述的连接至R^1和/或R^2的一个或多个氮原子之外),并且

[2477] 其中所述杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、C_1-C_6烷氧基、和NR^8R^9。

[2478] 在式BB-1的一些实施例中,R^1和R^2各自独立地选自甲基、乙基、异丙基、羟甲基、羟乙基、1,2-二羟基-2-丙基、2-羟基-2-丙基、2-羟乙基、1,2,3-三羟基-2-丙基、氟甲基、二氟甲基、氟、和乙酰基(例如,甲基、乙基、异丙基、羟甲基、羟乙基、1,2-二羟基-2-丙基、2-羟基-2-丙基、2-羟乙基、1,2,3-三羟基-2-丙基、氟甲基、二氟甲基、和氟),

[2479] 或者位于相邻原子上的一对R^1和R^2与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个单环6元杂环,其中:

[2480] a)当所述相邻原子中的每一个是碳原子时,则所述杂环包含1个氧原子;并且

[2481] b)当所述相邻原子中的一个或两个是氮原子时,则所述杂环包含从0-1个氧原子

(除了前述的连接至R^1和/或R^2的一个或多个氮原子之外),并且

[2482] 其中所述杂环任选地独立地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基、甲氧基、和甲基氨基。

[2483] 在具有式BB-1的一些实施例中,R^1和R^2各自独立地选自甲基、乙基、异丙基、1,2-二羟基-2-丙基、2-羟基-2-丙基、氟甲基、二氟甲基、和氟。

[2484] 在具有式BB-1的一些实施例中,R^1和R^2各自独立地选自乙基、1,2-二羟基-2-丙基、和氟。

[2485] 在具有式BB-1的一些实施例中,o是1并且p是0。

[2486] 在具有式BB-1的一些实施例中,o是0并且p是1。

[2487] 在具有式BB-1的一些实施例中,o是1并且p是1。

[2488] 在具有式BB-1的一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_6-C_{10}芳基、CO_2C_1-C_6烷基、和C_3-C_{10}环烷基,

[2489] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自卤代和C_1-C_6烷基的取代基取代;

[2490] 或者位于相邻原子上的至少一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环,其中所述碳环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、氧代、和C_1-C_6烷基。

[2491] 在具有式BB-1的一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、CO_2C_1-C_6烷基、和C_3-C_{10}环烷基,

[2492] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自卤代和C_1-C_6烷基的取代基取代;

[2493] 或者位于相邻原子上的至少一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_4-C_8碳环,其中所述碳环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、氧代、和C_1-C_6烷基。

[2494] 在具有式BB-1的一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、苯基、CO_2Et、和环丙基,

[2495] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自氟和甲基的取代基取代;

[2496] 或者位于相邻原子上的至少一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_5碳环,其中所述碳环任选地独立地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、氧代、和甲基。

[2497] 在具有式BB-1的一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、和环丙基;

[2498] 或者位于相邻原子上的至少一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_5碳环,其中所述碳环任选地独立地被一个或多个甲基取代。

[2499] 在具有式BB-1的一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自甲基和三氟甲基;

[2500] 或者位于相邻原子上的至少一对R^6和R^7与连接它们的原子合在一起、独立地形成至少一个C_5碳环,其中所述碳环任选地独立地被一个或多个甲基取代。

[2501] 在具有式BB-1的一些实施例中,J^1选自由以下组成的组:$-CH_2-$、  、-CHR-、-C(=O)-、和$-CR_2-$;并且J^2是$-CH_2-$。在这些实施例中的任一个中,R是C_1-C_6烷基(例如,甲基)。

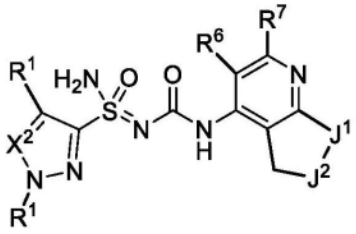
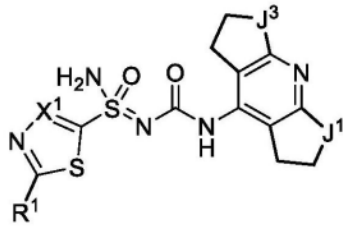
[2502] 在具有式BB-1的一些实施例中,J^1选自由以下组成的组:$-CH_2-$和$-CR_2-$;并且J^2是-

CH_2-。在这些实施例中的任一个中,R是C_1-C_6烷基(例如,甲基)。

[2503] 在式BB-1的一些实施例中,R是C_1-C_6烷基(例如,甲基)。

[2504] 在某些实施例中,J^1是-CH_2-;并且J^2是-CH_2-。

[2505] 在一些实施例中,所述具有式BB的化合物是具有式BB-1a或式BB-1b的化合物

[2506]  (式BB-1a)  (式BB-1a)

[2507] J^1、J^2、和J^3各自独立地选自由以下组成的组:-CH_2-、  、-CHR-、-CR_2-、和C(=O);

[2508] 每个R独立地选自羟基和C_1-C_6烷基;

[2509] X^1选自CH和CR^1;

[2510] X^2选自N、CH、CR^1、和CR^2;

[2511] R^6和R^7各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、N(C_1-C_6烷基)$_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、S(O_2)C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基,

[2512] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳氧基、和S(O_2)C_1-C_6烷基;并且其中取代R^6或R^7的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代,或其中R^6或R^7任选地稠合成五至七元碳环或杂环,所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子;

[2513] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代。

[2514] 在式BB-1a的一些实施例中,X^2是N。

[2515] 在式BB-1a的一些实施例中,X^2是CH。

[2516] 在式BB-1a的一些实施例中,X^2是CR^1或CR^2。

[2517] 在式BB-1b的一些实施例中,X^1选自CH;

[2518] 在式BB-1b的一些实施例中,X^1选自CR^1;

[2519] 在式BB-1a和/或式BB-1b的一些实施例中,每个R^1独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基,卤代、和C(O)R^{13}(例如,C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、和卤代),

[2520] 其中所述C_1-C_6烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基或R^{15}(例如,羟基)。

[2521] 在式BB-1a和/或式BB-1b的一些实施例中,每个R^1独立地选自甲基、乙基、异丙基、

羟甲基、羟乙基、1,2-二羟基-2-丙基、2-羟基-2-丙基、2-羟乙基、1,2,3-三羟基-2-丙基、氟甲基、二氟甲基、氟、和乙酰基(例如,甲基、乙基、异丙基、羟甲基、羟乙基、1,2-二羟基-2-丙基、2-羟基-2-丙基、2-羟乙基、1,2,3-三羟基-2-丙基、氟甲基、二氟甲基、和氟)。

[2522] 在具有式BB-1a和/或式BB-1b的一些实施例中,每个R^1独立地选自甲基、乙基、异丙基、1,2-二羟基-2-丙基、2-羟基-2-丙基、氟甲基、二氟甲基、和氟。

[2523] 在具有式BB-1a和/或式BB-1b的一些实施例中,每个R^1独立地选自乙基、1,2-二羟基-2-丙基、和氟。

[2524] 在式BB-1a的一些实施例中,连接至碳的R^1是卤代;X^2是CH;并且连接至氮的R^1是C_1-C_3烷基。例如,连接至碳的R^1是氟;X^2是CH;并且连接至氮的R^1是乙基。

[2525] 在式BB-1b的一些实施例中,X^1是CH;并且R^1是任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_3烷基。例如,X^1是CH;并且R^1是1,2-二羟基-2-丙基。

[2526] 在前述实施例的任何一些实施例中,1,2-二羟基-2-丙基在2-位置具有(R)构型。在前述实施例的任何其他实施例中,1,2-二羟基-2-丙基在2-位置具有(S)构型。

[2527] 在式BB-1a和/或式BB-1b的一些实施例中,每个R^2独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基,卤代、和C(O)R^{13}(例如,C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、和卤代),

[2528] 其中所述C_1-C_6烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基或R^{15}(例如,羟基)。

[2529] 在式BB-1a和/或式BB-1b的一些实施例中,每个R^2独立地选自甲基、乙基、异丙基、羟甲基、羟乙基、1,2-二羟基-2-丙基、2-羟基-2-丙基、2-羟乙基、1,2,3-三羟基-2-丙基、氟甲基、二氟甲基、氟、和乙酰基(例如,甲基、乙基、异丙基、羟甲基、羟乙基、1,2-二羟基-2-丙基、2-羟基-2-丙基、2-羟乙基、1,2,3-三羟基-2-丙基、氟甲基、二氟甲基、和氟)。

[2530] 在具有式BB-1a和/或式BB-1b的一些实施例中,每个R^2独立地选自甲基、乙基、异丙基、1,2-二羟基-2-丙基、2-羟基-2-丙基、氟甲基、二氟甲基、和氟。

[2531] 在具有式BB-1a和/或式BB-1b的一些实施例中,每个R^2独立地选自乙基、1,2-二羟基-2-丙基、和氟。

[2532] 在具有式BB-1a的一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_6-C_{10}芳基、CO_2C_1-C_6烷基、和C_3-C_{10}环烷基,

[2533] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自卤代和C_1-C_6烷基的取代基取代。

[2534] 在具有式BB-1a的一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、CO_2C_1-C_6烷基、和C_3-C_{10}环烷基,

[2535] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自卤代和C_1-C_6烷基的取代基取代。在具有式BB-1a的一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、苯基、CO_2Et、和环丙基,

[2536] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自氟和甲基的取代基取代。

[2537] 在具有式BB-1a的一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、和环丙基。

[2538] 在具有式BB-1a的一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自甲基和三氟甲基。例如,R^6是甲基;并且R^7是三氟甲基。

[2539] 在具有式BB-1a的一些实施例中,J^1和J^2独立地选自-CH_2-、-CHR-、和-CR_2-。

[2540] 在具有式BB-1a的一些实施例中，J^1选自-CH_2-、-CHR-、和-CR_2-；并且J^2是-CH_2-。

[2541] 在具有式BB-1a的一些实施例中，J^1选自-CH_2-和-CR_2-；并且J^2是-CH_2-。

[2542] 在具有式BB-1b的一些实施例中，J^1和J^3独立地选自由以下组成的组：-CH_2-、  、-CHR-、-CR_2-、和-C(=O)-。在这些实施例中的任一个中，R是C_1-C_6烷基(例如，甲基)。

[2543] 在具有式BB-1b的一些实施例中，J^1和J^3独立地选自由以下组成的组：-CH_2-和-CR_2-。

[2544] 在具有式BB-1b的一些实施例中，J^1和J^3中的一个或两个不是CH_2。

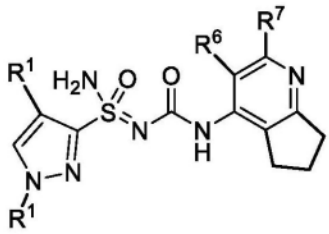
[2545] 在式BB-1b的一些实施例中，J^1是  、-CHR-、-CR_2-、或-C(=O)-(例如，  、-CHR-、-CR_2-)；并且J^3是CH_2。

[2546] 在式BB-1a和/或式BB-1b的一些实施例中，R是C_1-C_6烷基(例如，甲基)。

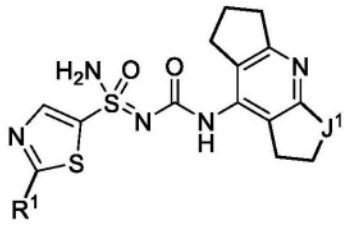
[2547] 在一些实施例中，所述具有式BB的化合物是具有式BB-1a的化合物。

[2548] 在一些实施例中，所述具有式BB的化合物是具有式BB-1b的化合物。

[2549] 在一些实施例中，所述具有式BB的化合物是具有式BB-1a-i或式BB-1b-i的化合物

[2550] 

(式 BB-1a-i)



(式 BB-1a-i)

[2551] J^1选自由以下组成的组：-CH_2-、  、-CHR-、-CR_2-、和-C(=O)-；

[2552] 每个R独立地选自羟基和C_1-C_6烷基；

[2553] R^6和R^7各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤代、CN、NO_2、COC_1-C_6烷基、CO_2C_1-C_6烷基、CO_2C_3-C_8环烷基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、NH_2、NHC_1-C_6烷基、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$CONR^8R^9$、SF_5、SC_1-C_6烷基、$S(O_2)C_1$-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和3至10元杂环烷基、和C_2-C_6烯基，

[2554] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：羟基、卤代、CN、氧代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、NR^8R^9、=NR^{10}、$COOC_1$-C_6烷基、$CONR^8R^9$、3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$OCOC_1$-C_6烷基、$OCOC_6$-C_{10}芳基、OCO(5至10元杂芳基)、OCO(3至7元杂环烷基)、C_6-C_{10}芳氧基、和$S(O_2)C_1$-C_6烷基；并且其中取代R^6或R^7的所述C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基任选地被一个或多个羟基、C_6-C_{10}芳基或NR^8R^9取代，或其中R^6或R^7任选地稠合成五至七元碳环或杂环，所述杂环含有一个或两个独立地选自氧、硫和氮的杂原子；

[2555] 其中所述3至7元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、$NHCOC_6$-C_{10}芳基、NHCO(5至10元杂芳基)和NHCO(3至7元杂环烷基)任选地被一个或多个独立地选自卤代、C_1-C_6烷基、和OC_1-C_6烷基的取代基取代。

[2556] 在式BB-1a-i和/或式BB-1b-i的一些实施例中，每个R^1独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6

卤代烷基,卤代、和C(O)R^{13}(例如,C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、和卤代)

[2557] 其中所述C_1-C_6烷基任选地被一个或多个各自独立地选自以下的取代基取代:羟基或R^{15}(例如,羟基)。

[2558] 在式BB-1a-i和/或式BB-1b-i的一些实施例中,每个R^1独立地选自甲基、乙基、异丙基、羟甲基、羟乙基、1,2-二羟基-2-丙基、2-羟基-2-丙基、2-羟乙基、1,2,3-三羟基-2-丙基、氟甲基、二氟甲基、氟、和乙酰基(例如,甲基、乙基、异丙基、羟甲基、羟乙基、1,2-二羟基-2-丙基、2-羟基-2-丙基、2-羟乙基、1,2,3-三羟基-2-丙基、氟甲基、二氟甲基、和氟)。

[2559] 在具有式BB-1a-i和/或式BB-1b-i的一些实施例中,每个R^1独立地选自甲基、乙基、异丙基、1,2-二羟基-2-丙基、2-羟基-2-丙基、氟甲基、二氟甲基、和氟。

[2560] 在具有式BB-1a-i和/或式BB-1b-i的一些实施例中,每个R^1独立地选自乙基、1,2-二羟基-2-丙基、和氟。

[2561] 在式BB-1a-i的一些实施例中,连接至碳的R^1是卤代;并且连接至氮的R^1是C_1-C_3烷基。

[2562] 在式BB-1b-i的一些实施例中,R^1是任选地被一个或多个羟基取代的C_1-C_3烷基。

[2563] 在具有式BB-1a-i的一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_6-C_{10}芳基、CO_2C_1-C_6烷基、和C_3-C_{10}环烷基,

[2564] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自卤代和C_1-C_6烷基的取代基取代。

[2565] 在具有式BB-1a-i的一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、CO_2C_1-C_6烷基、和C_3-C_{10}环烷基,

[2566] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自卤代和C_1-C_6烷基的取代基取代。

[2567] 在具有式BB-1a-i的一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、苯基、CO_2Et、和环丙基,

[2568] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自氟和甲基的取代基取代。

[2569] 在具有式BB-1a-i的一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、和环丙基,

[2570] 其中R^6和R^7各自任选地被一个或多个独立地选自氟和甲基的取代基取代。

[2571] 在具有式BB-1a-i的一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、和环丙基。

[2572] 在具有式BB-1a-i的一些实施例中,R^6和R^7各自独立地选自甲基和三氟甲基。

[2573] 在具有式BB-1b的一些实施例中,J^1选自由以下组成的组:  、-CHR-、和-CR_2-。

[2574] 在具有式BB-1b的一些实施例中,J^1选自由以下组成的组:-CHR-和-CR_2-。

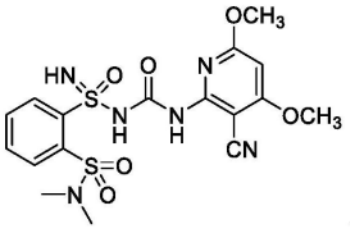
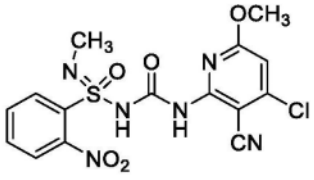
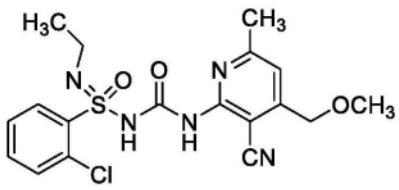
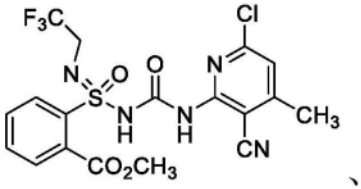
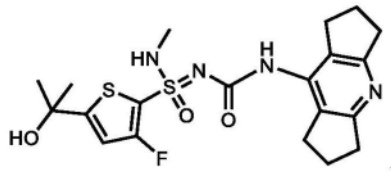
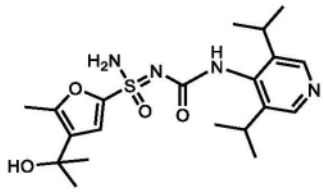
[2575] 在一些实施例中,所述具有式BB的化合物是具有式BB-1a-i的化合物。

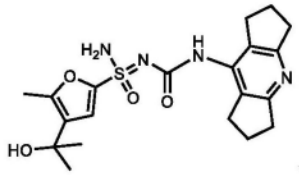
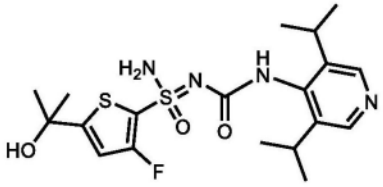
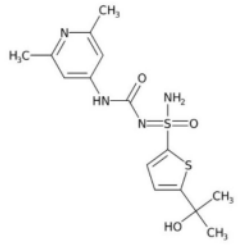
[2576] 在一些实施例中,所述具有式BB的化合物是具有式BB-1b-i的化合物。

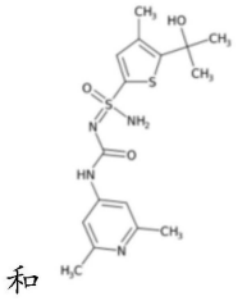
[2577] 本文实施例的另外特征

[2578] 在具有式AA(例如,式AA-1、式AA-2、式AA-3、式AA-4、或式AA-5)的化合物的一些实施例中,R^6不是CN。

[2579] 在一些实施例中,所述具有式AA的化合物不是选自由以下组成的组的化合物:

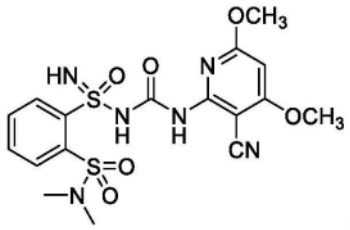
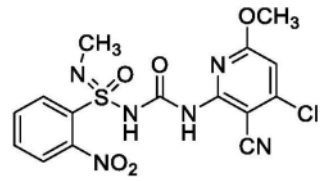
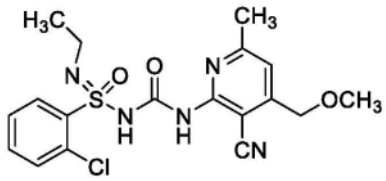
[2580]      

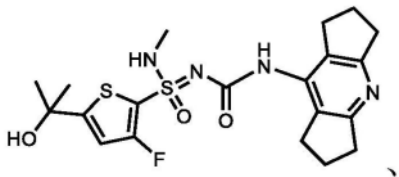
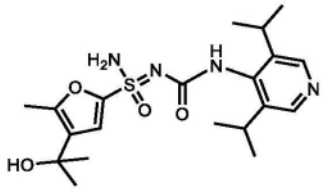
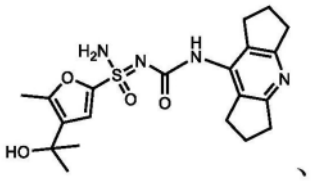
  

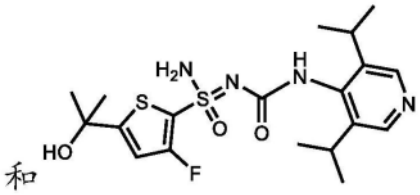
[2581] 

和 。

[2582] 在一些实施例中,所述具有式AA的化合物不是选自由以下组成的组的化合物:

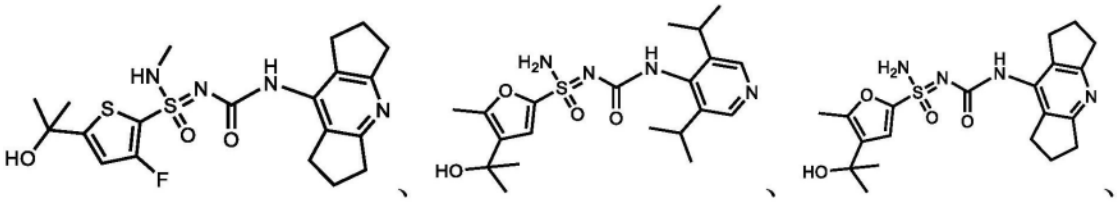
  

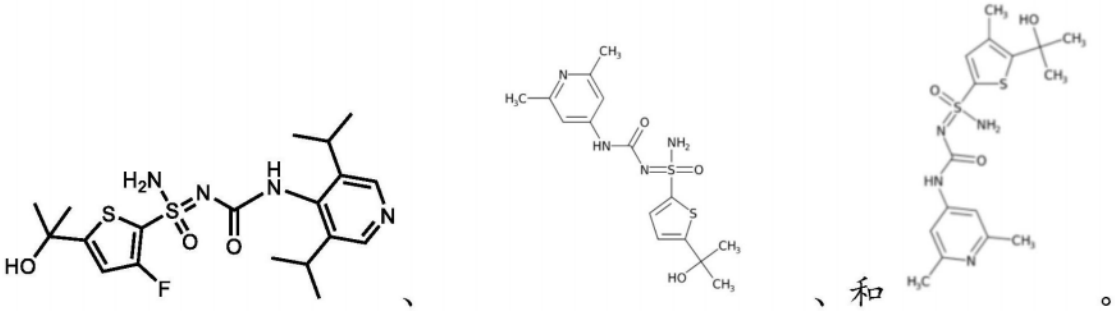
[2583]   



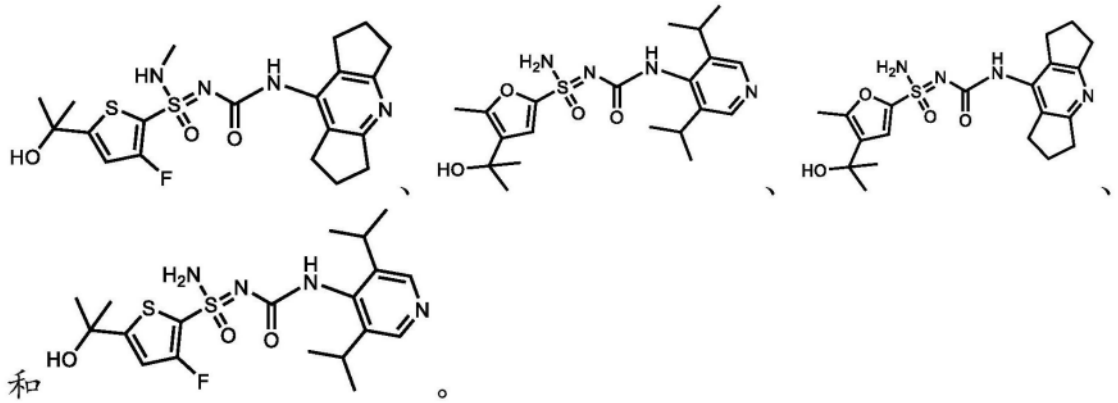
和 。

[2584] 在一些实施例中,所述具有式AA的化合物不是选自由以下组成的组的化合物:

[2585] 

[2586] 

[2587] 在一些实施例中,所述具有式AA的化合物不是选自由以下组成的组的化合物:

[2588] 

[2589] 在一些实施例中,具有本文任一式的化合物不是以下专利中披露的化合物:于2017年7月24日提交的美国临时62/536,271;和于2017年10月18日提交的美国临时62/573,894,所述专利中的每一个通过援引以其全文并入本文。

[2590] 在一些实施例中,具有本文任一式的化合物不是EP 0173498中披露的化合物,所述专利通过援引以其全文并入本文。

[2591] 在一些实施例中,具有本文任一式的化合物不是US 4666506中披露的化合物,所述专利通过援引以其全文并入本文。

[2592] 在一个实施例中,本文提供了任一前述实施例的化合物的组合,用于在有需要的患者中治疗或预防由TNF-α介导的病症,其中将所述化合物以治疗有效量施用于所述患者。优选地,所述受试者对用抗TNFα剂的治疗有抗性。优选地,所述病症是肠道疾病或障碍。

[2593] 在一个实施例中,本文提供了药物组合物,所述药物组合物包含任一前述实施例的化合物、和本文所披露的抗TNFα剂。优选地,其中所述抗TNFα剂是英夫利昔单抗、依那西普(Etanercept)、赛妥珠单抗(Certolizumab pegol)、戈利木单抗(Golimumab)或阿达木单抗(Adalimumab),更优选地,其中所述抗TNFα剂是阿达木单抗。

[2594] 在一个实施例中,本文提供了任一前述实施例的化合物、和抗TNFα剂的药物组合。优选地,其中所述抗TNFα剂是英夫利昔单抗、依那西普(Etanercept)、赛妥珠单抗(Certolizumab pegol)、戈利木单抗(Golimumab)或阿达木单抗(Adalimumab),更优选地,其中所述抗TNFα剂是阿达木单抗。

[2595] 在一个实施例中,本发明涉及NLRP3拮抗剂,用于在有需要的患者中治疗或预防由TNF-α介导的病症、特别是肠道疾病或障碍,其中将所述NLRP3拮抗剂以治疗有效量施用于所述患者。

[2596] 在一个实施例中,本发明涉及NLRP3拮抗剂,用于在有需要的患者中治疗或预防病症、特别是肠道疾病或障碍,其中将所述NLRP3拮抗剂以治疗有效量施用于所述患者。

[2597] 在一个实施例中,本发明涉及NLRP3拮抗剂,用于在有需要的患者中治疗、稳定肠道疾病或障碍或减轻所述肠道疾病或障碍的严重程度或进展,其中将所述NLRP3拮抗剂以治疗有效量施用于所述患者。

[2598] 在一个实施例中,本发明涉及NLRP3拮抗剂,用于在有需要的患者中减慢、停滞、或减少肠道疾病或障碍的发展,其中将所述NLRP3拮抗剂以治疗有效量施用于所述患者。

[2599] 在一个实施例中,本发明涉及NLRP3拮抗剂,用于根据以上列出的实施例的用途,其中所述NLRP3拮抗剂是肠道靶向的NLRP3拮抗剂。

[2600] 在一个实施例中,本发明涉及NLRP3拮抗剂,用于根据以上实施例中的任一个的用途,其中所述肠道疾病是IBD。

[2601] 在一个实施例中,本发明涉及NLRP3拮抗剂,用于根据以上实施例中的任一个的用途,其中所述肠道疾病是US或CD。

[2602] 在一个实施例中,本发明涉及用于在有需要的患者中治疗或预防由TNF-α介导的病症、特别是肠道疾病或障碍的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的肠道靶向的NLRP3拮抗剂。

[2603] 在一个实施例中,本发明涉及用于在有需要的患者中治疗或预防病症、特别是肠道疾病或障碍的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的肠道靶向的NLRP3拮抗剂。

[2604] 在一个实施例中,本发明涉及用于在有需要的患者中治疗、稳定肠道疾病或障碍或减轻所述肠道疾病或障碍的严重程度或进展的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的肠道靶向的NLRP3拮抗剂。

[2605] 在一个实施例中,本发明涉及用于在有需要的患者中减慢、停滞、或减少肠道疾病或障碍的发展的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的肠道靶向的NLRP3拮抗剂。

[2606] 在一个实施例中,本发明涉及根据以上实施例中的任一个的方法,其中所述肠道疾病是IBD。

[2607] 在一个实施例中,本发明涉及根据以上实施例x至xx中的任一个的方法,其中所述肠道疾病是UC或CD。

[2608] 在一个实施例中,本发明涉及用于在有需要的患者中治疗或预防由TNF-α介导的病症、特别是肠道疾病或障碍的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的肠道靶向的NLRP3拮抗剂。

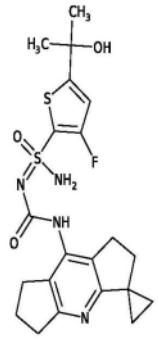
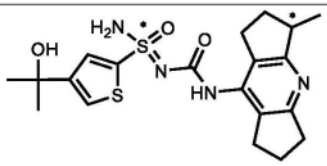
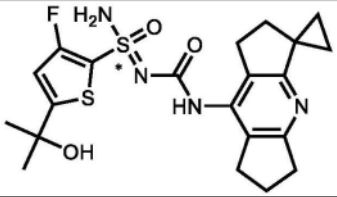
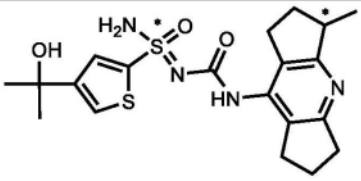
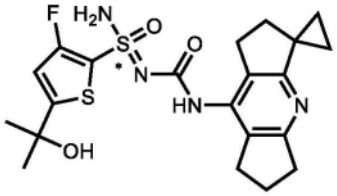
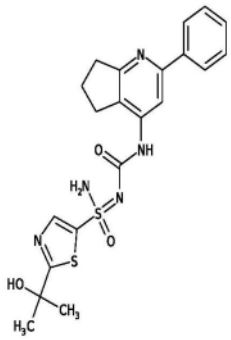
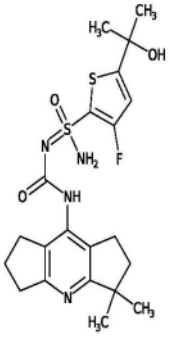
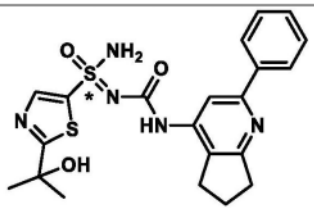
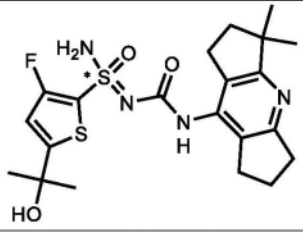
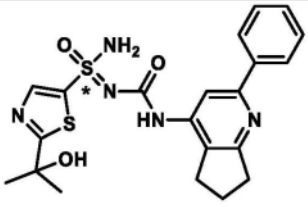
[2609] 除非另外指明,否则当所披露的化合物通过未指定立体化学的结果命名或绘示并且具有一个或多个手性中心时,应理解表示所述化合物的所有可能的立体异构体。

[2610] 应理解,本文式中的变量的组合是使得所述化合物稳定的。

[2611] 在一些实施例中,本文提供了选自由表1A中的化合物组成的组的化合物:

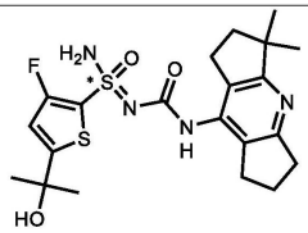
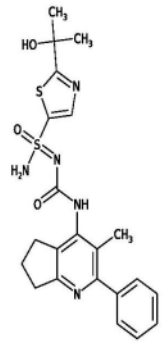
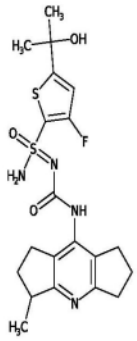
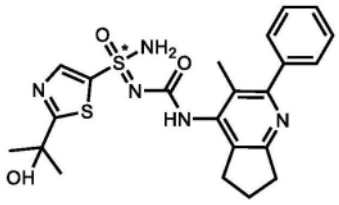
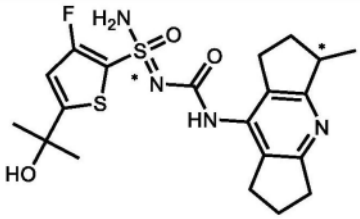
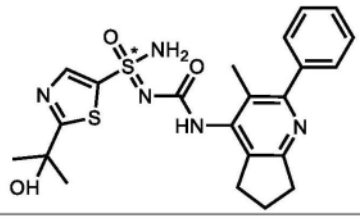
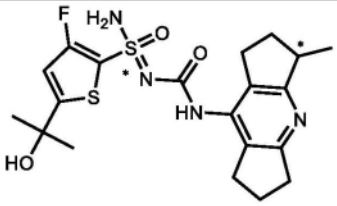
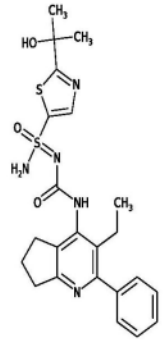
[2612] 表1A.

[2613]

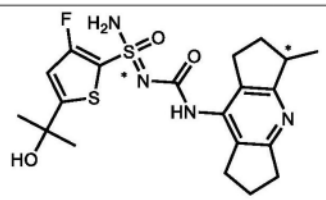
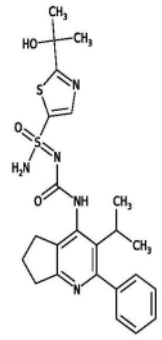
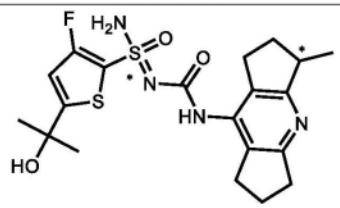
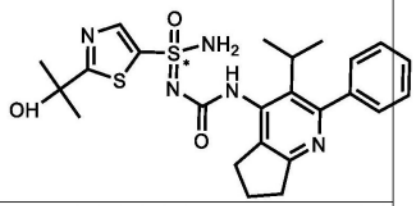
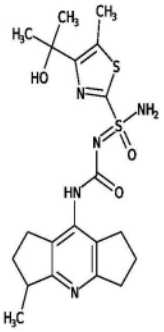
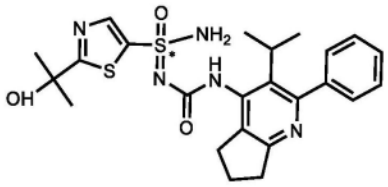
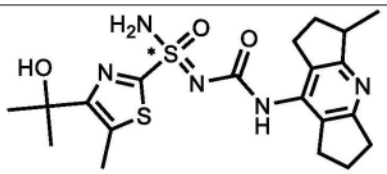
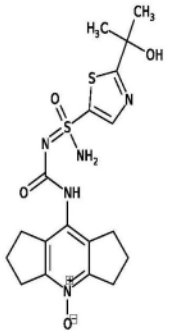
化合物编号	结构	化合物编号	结构
101		141ba	
101a		141bb	
101b		142	
102		142a	
102a		142b	

[2614]

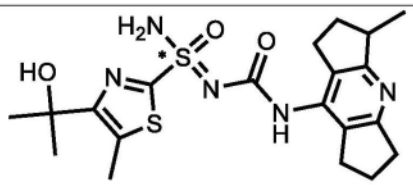
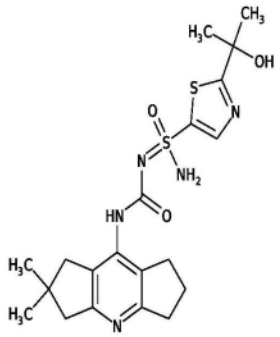
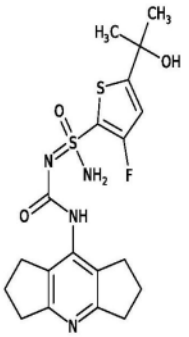
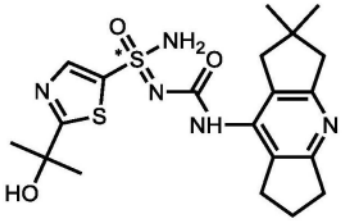
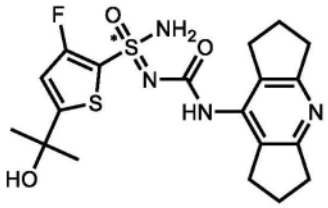
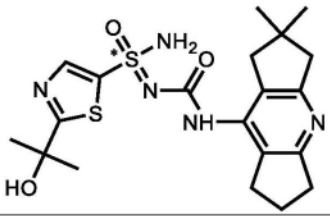
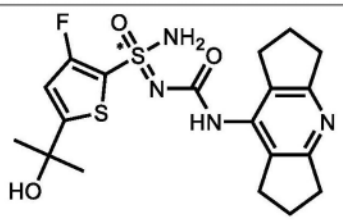
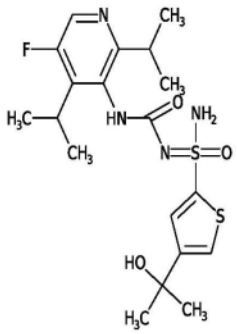
[2615]

102b		**143**	
103		**143a**	
103aa		**143b**	
103ab		**144**	

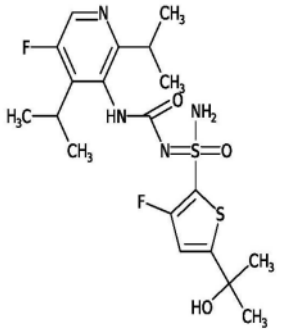
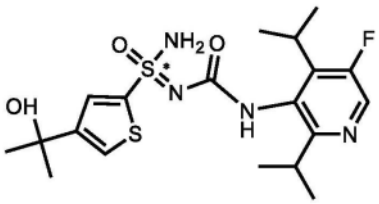
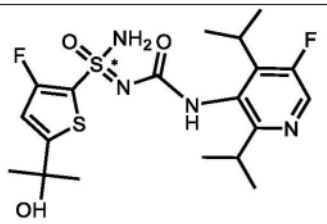
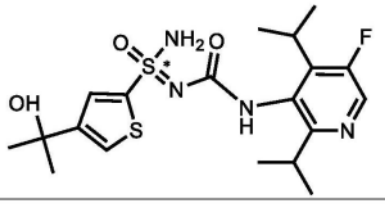
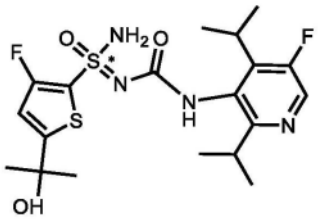
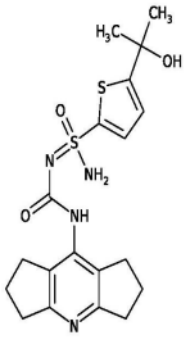
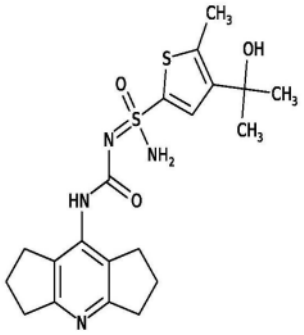
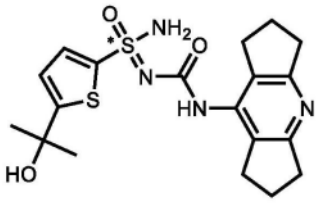
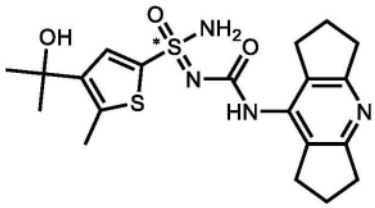
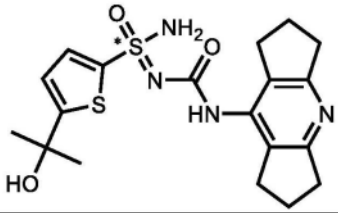
[2616]

103ba		**145**	
103bb		**145a**	
104		**145b**	
104a		**146**	

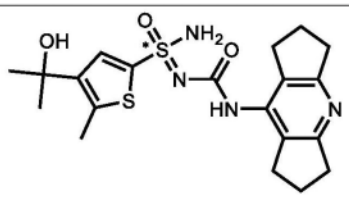
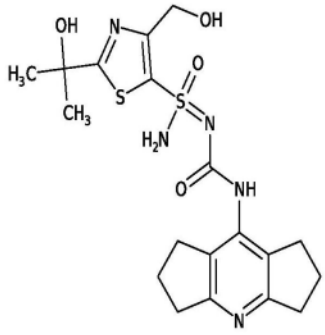
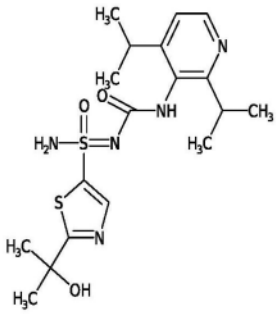
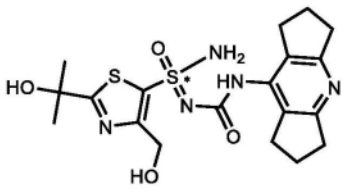
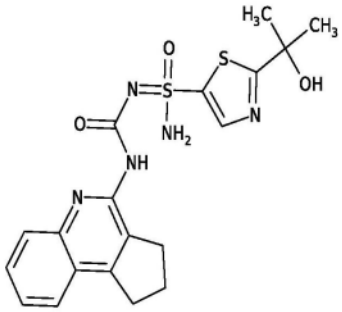
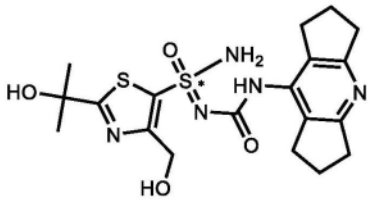
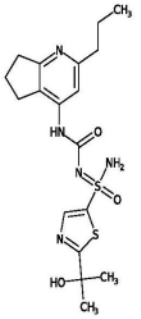
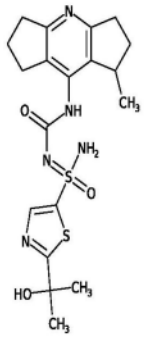
[2617]

104b		**147**	
105		**147a**	
105a		**147b**	
105b		**148**	

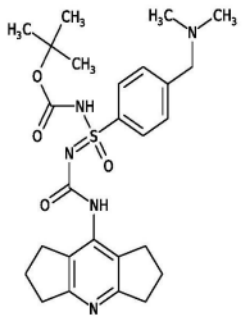
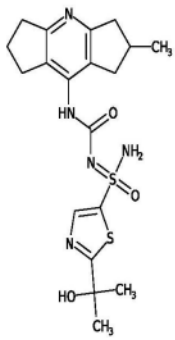
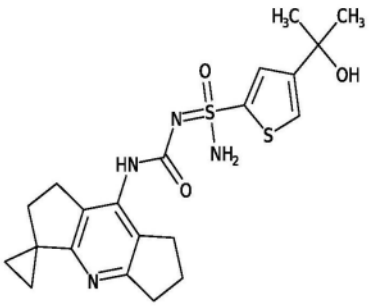
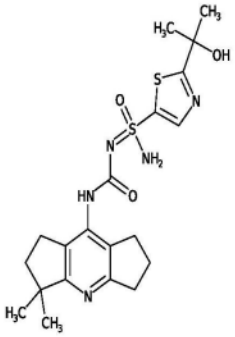
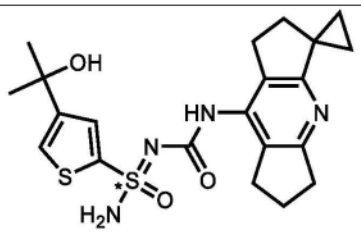
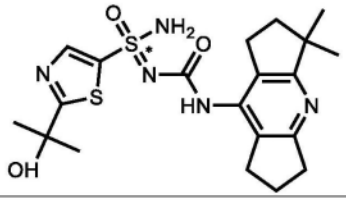
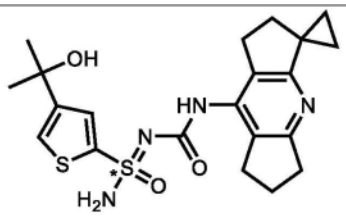
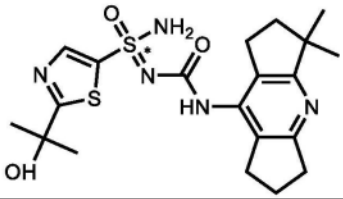
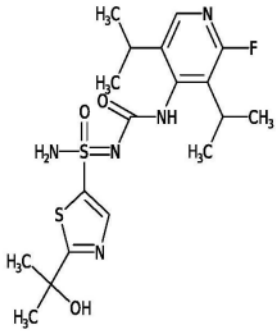
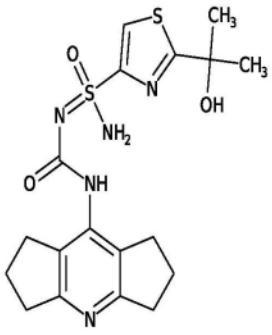
[2618]

106		**148a**	
106a		**148b**	
106b		**149**	
107		**149a**	
107a		**149b**	

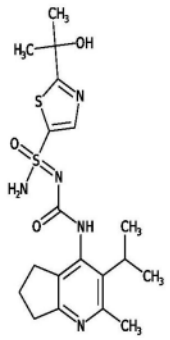
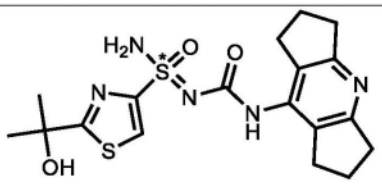
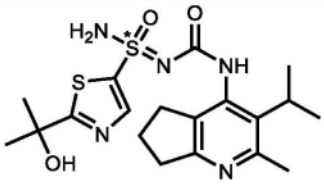
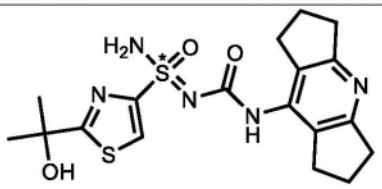
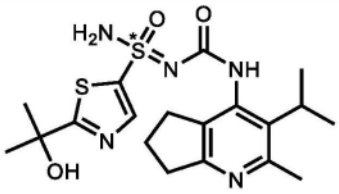
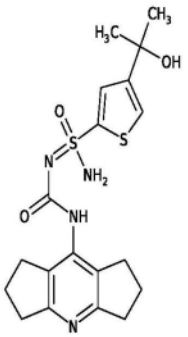
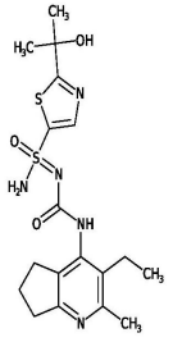
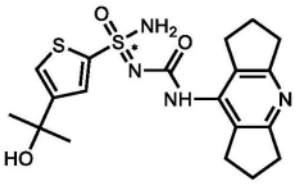
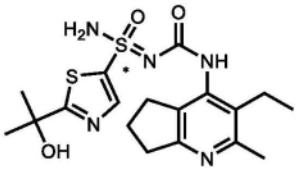
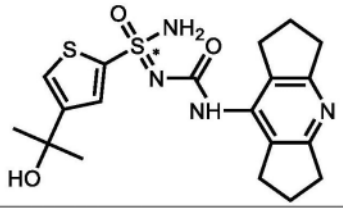
[2619]

107b		**150**	
110		**150a**	
111		**150b**	
112		**151**	

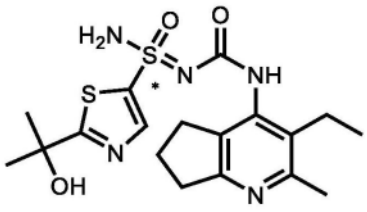
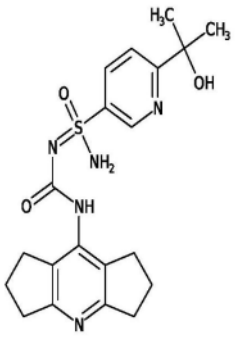
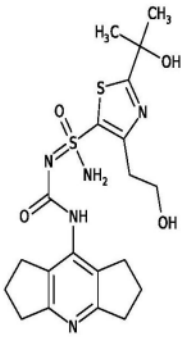
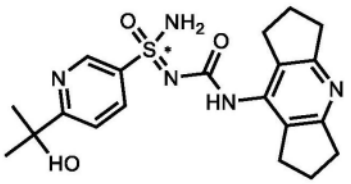
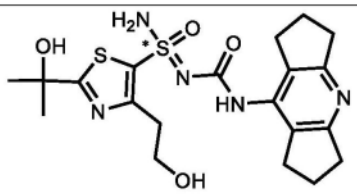
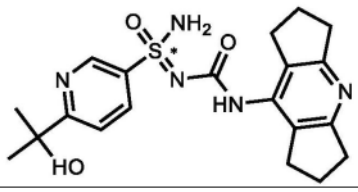
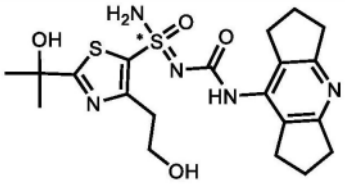
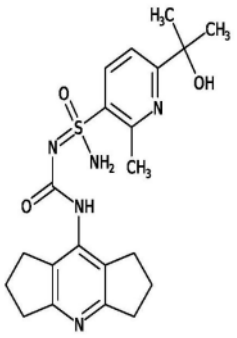
[2620]

113		**152**	
114		**153**	
114a		**153a**	
114b		**153b**	
115		**154**	

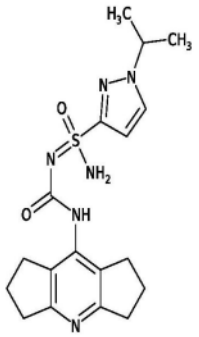
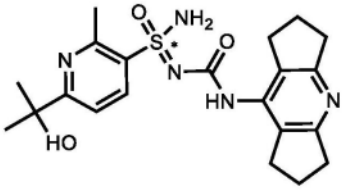
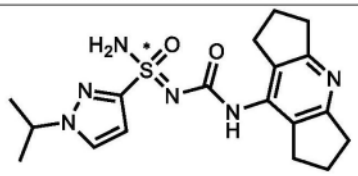
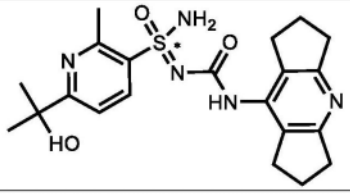
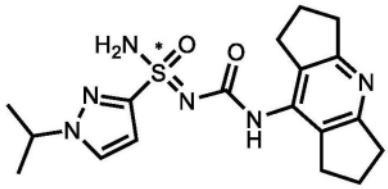
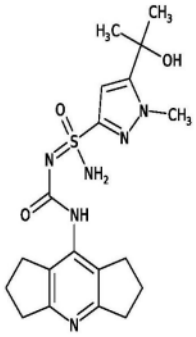
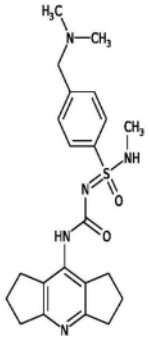
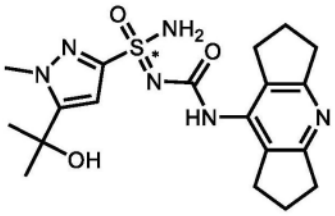
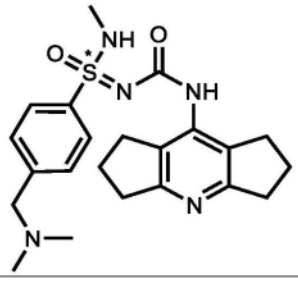
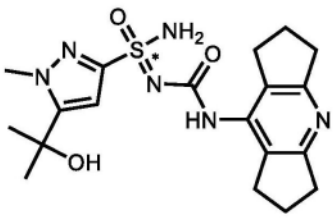
[2621]

116		**154a**	
116a		**154b**	
116b		**155**	
117		**155a**	
117a		**155b**	

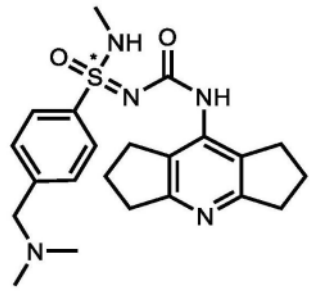
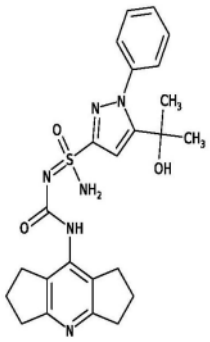
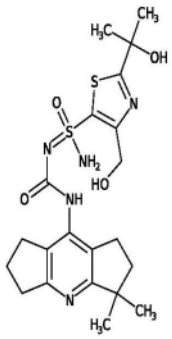
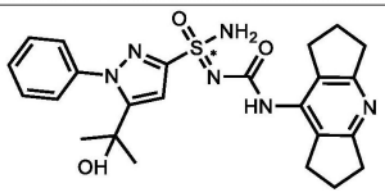
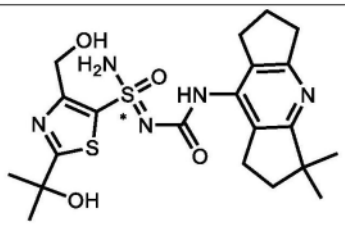
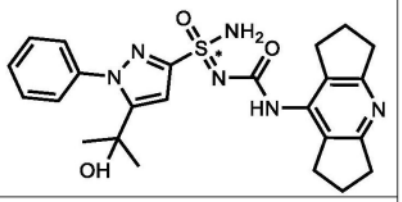
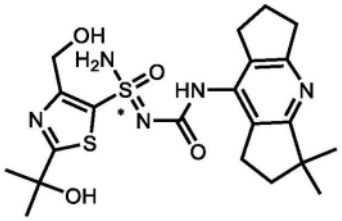
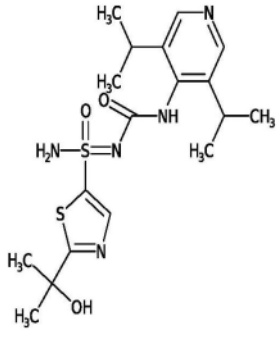
[2622]

117b		**156**	
118		**156a**	
118a		**156b**	
118b		**157**	

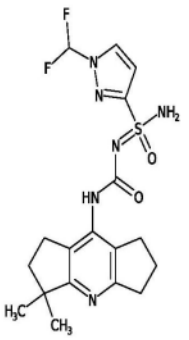
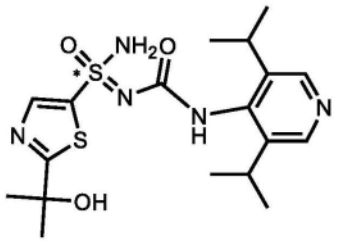
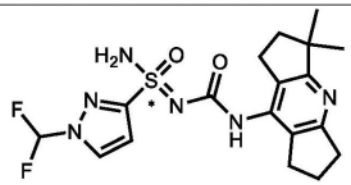
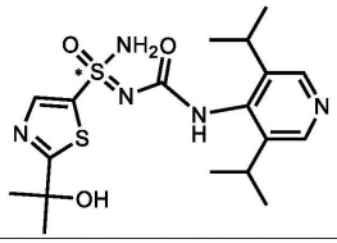
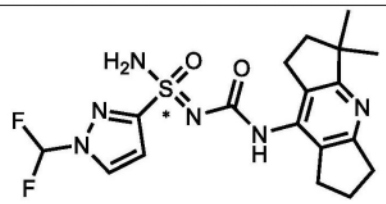
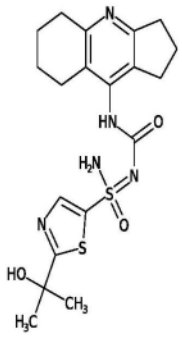
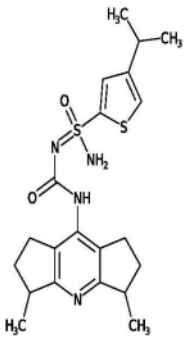
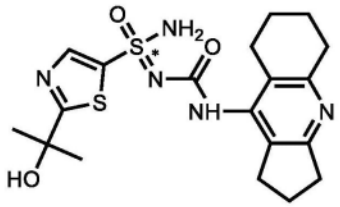
[2623]

119		**157a**	
119a		**157b**	
119b		**158**	
120		**158a**	
120a		**158b**	

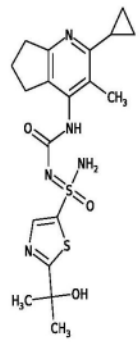
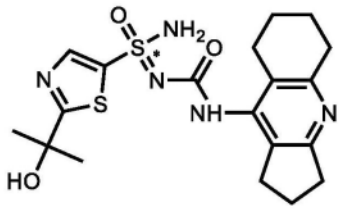
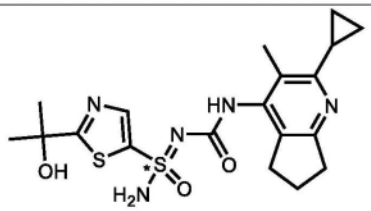
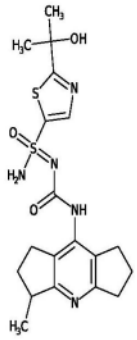
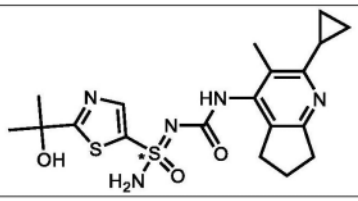
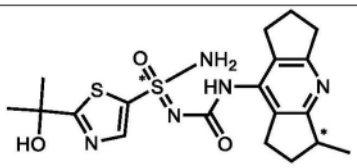
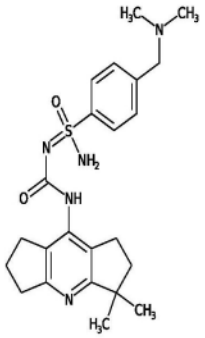
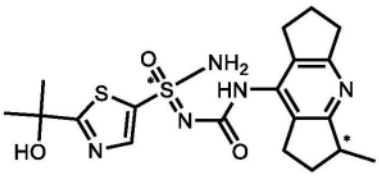
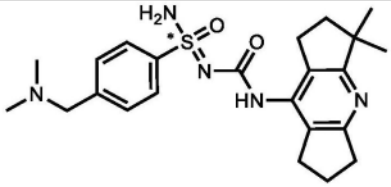
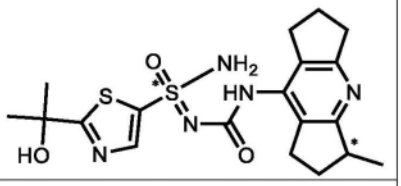
[2624]

120b		**159**	
121		**159a**	
121a		**159b**	
121b		**160**	

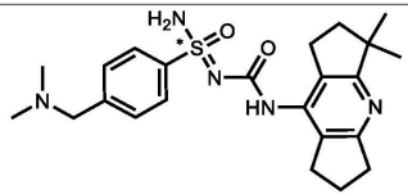
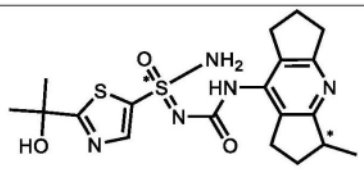
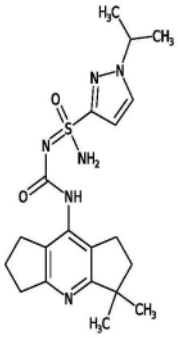
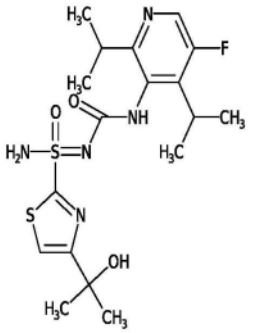
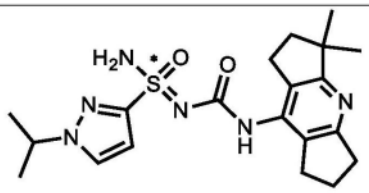
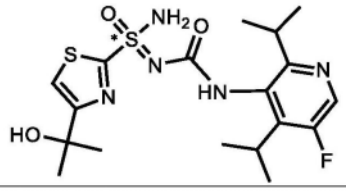
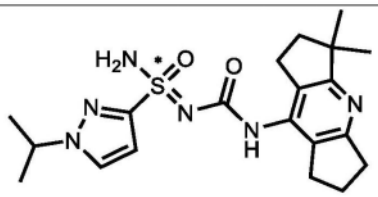
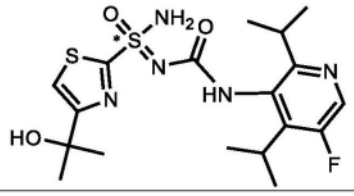
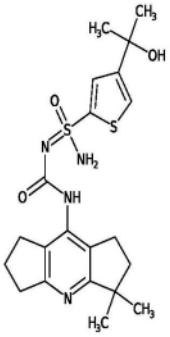
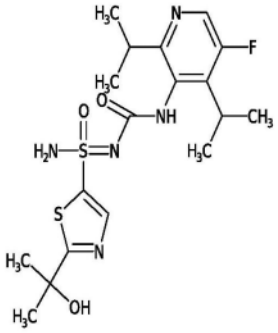
[2625]

122		**160a**	
122a		**160b**	
122b		**161**	
123		**161a**	

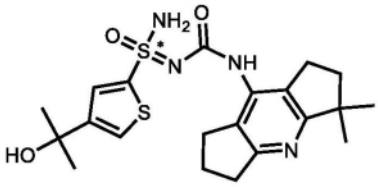
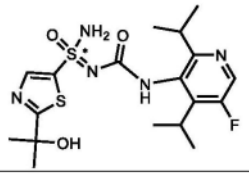
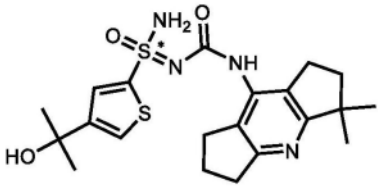
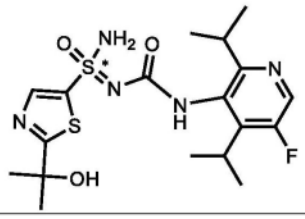
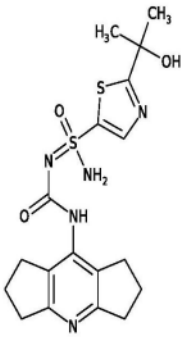
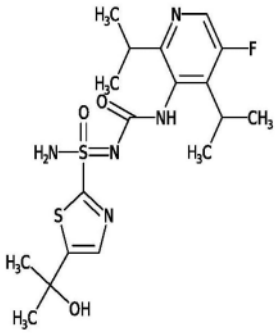
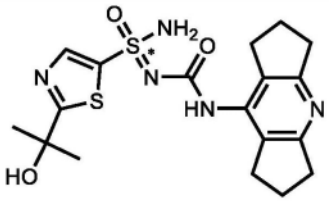
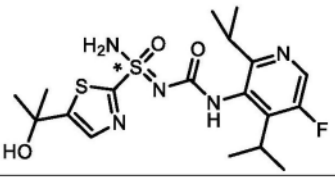
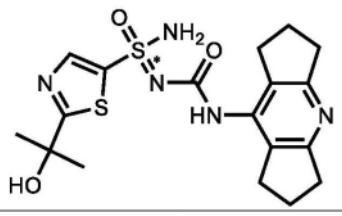
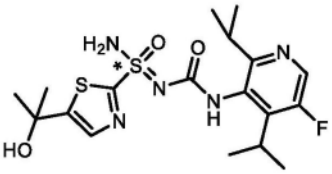
[2626]

124		**161b**	
124a		**162**	
124b		**162aa**	
125		**162ab**	
125a		**162ba**	
125b		**162bb**	

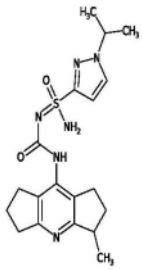
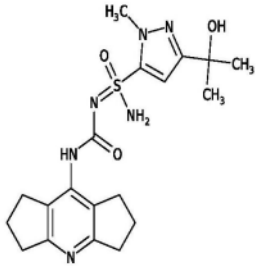
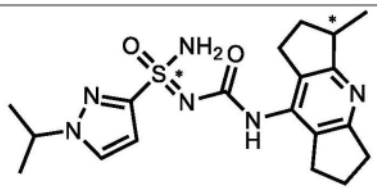
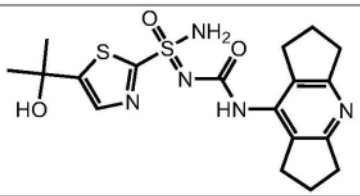
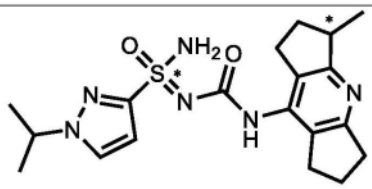
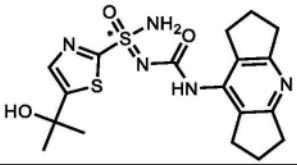
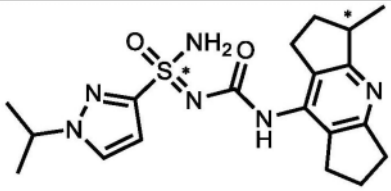
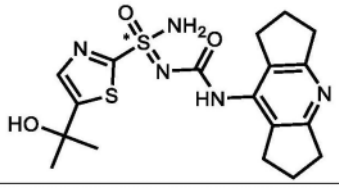
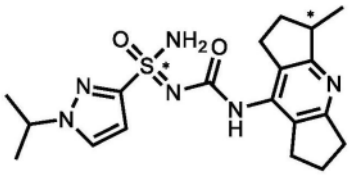
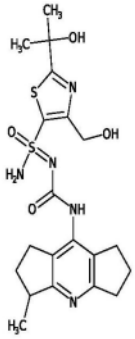
[2627]

			 (R,R)
126		**163**	
126a		**163a**	
126b		**163b**	
127		**164**	

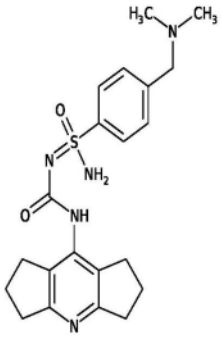
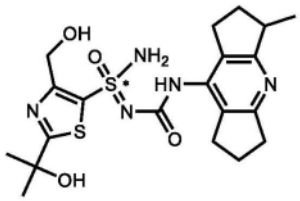
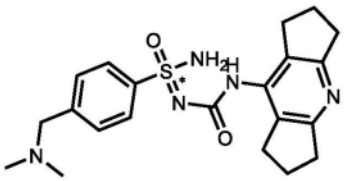
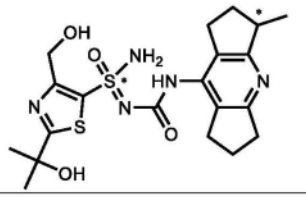
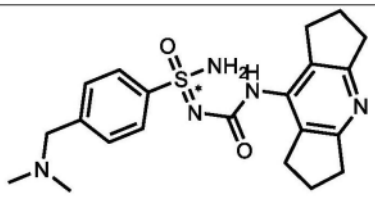
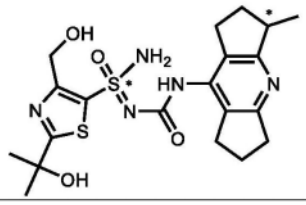
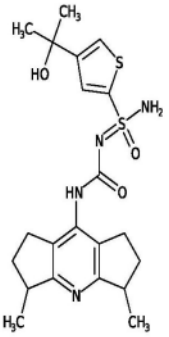
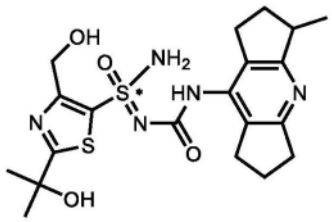
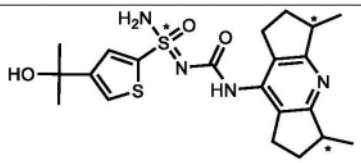
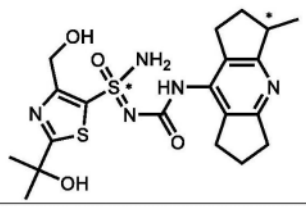
[2628]

127a		**164a**	
127b		**164b**	
128		**165**	
128a		**165a**	
128b		**165b**	

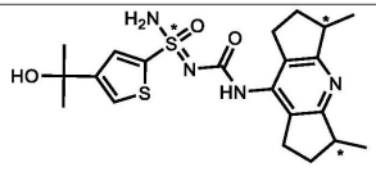
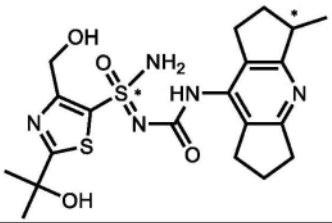
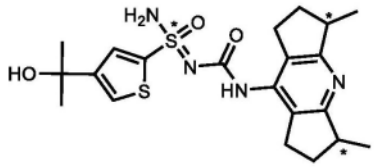
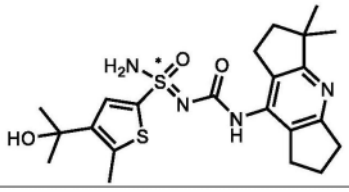
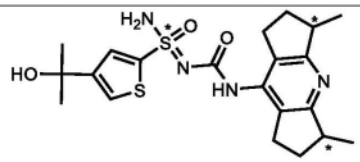
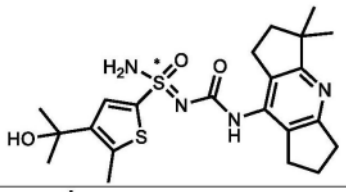
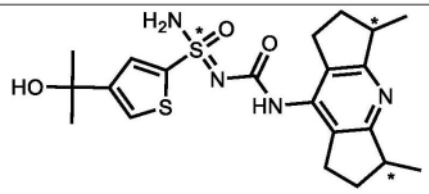
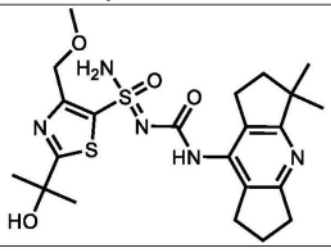
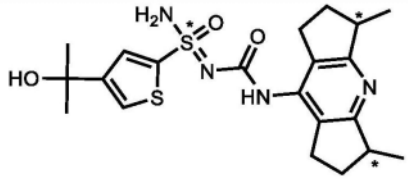
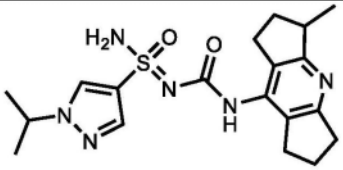
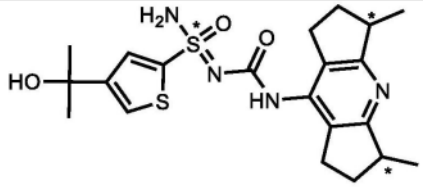
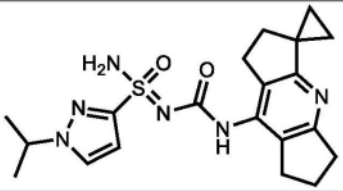
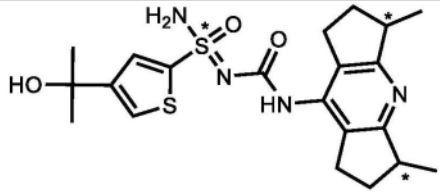
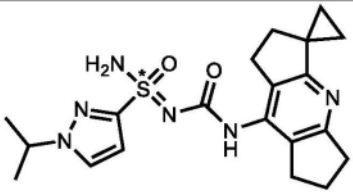
[2629]

129		**166**	
129aa		**167**	
129ab		**167a**	
129ba		**167b**	
129bb		**168**	

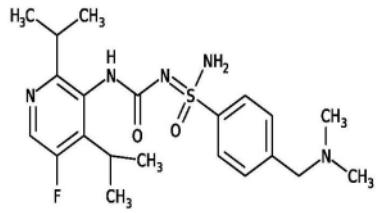
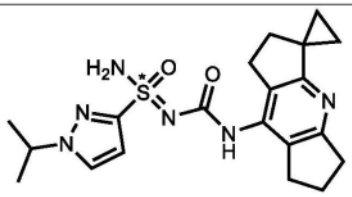
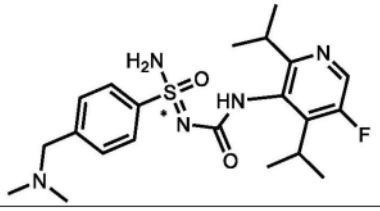
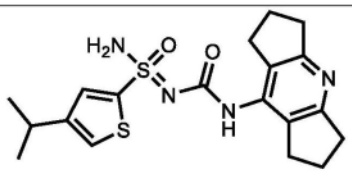
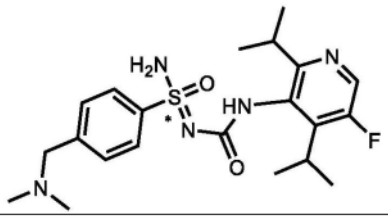
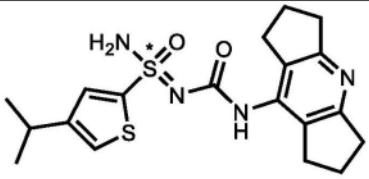
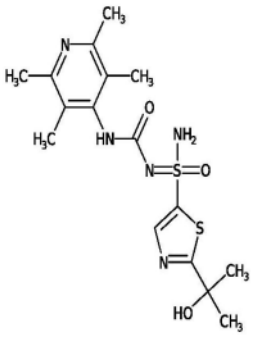
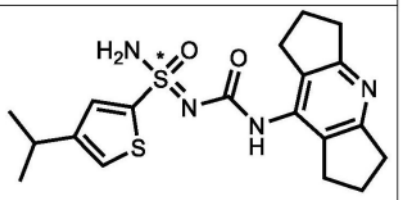
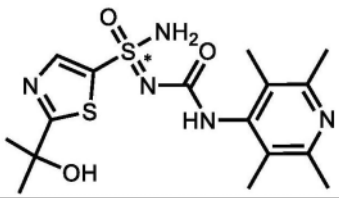
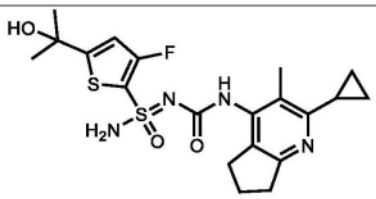
[2630]

130		**168a**	
130a		**168aa**	
130b		**168ab**	
131		**168b**	
131a		**168ba**	

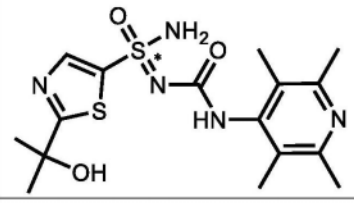
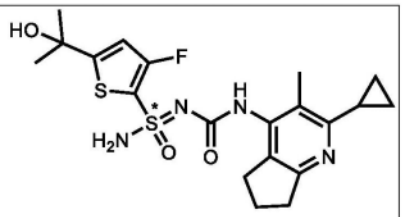
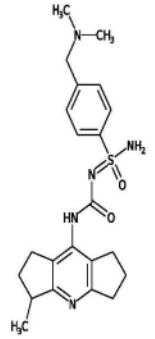
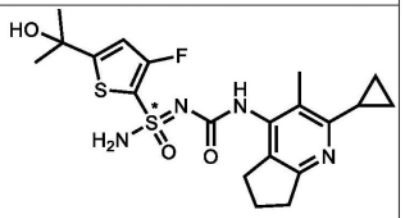
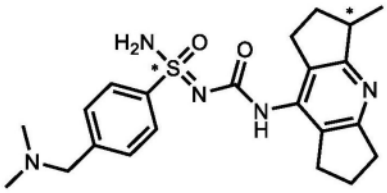
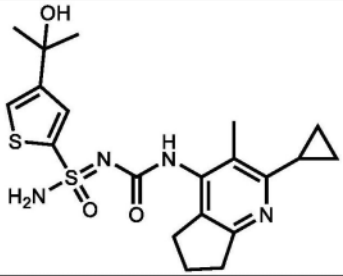
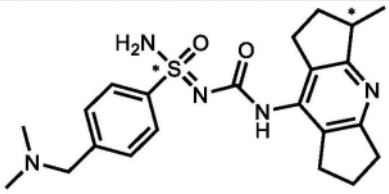
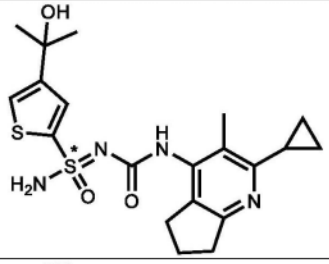
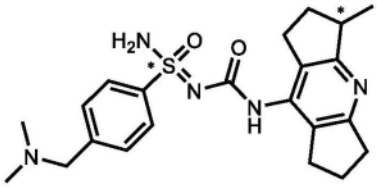
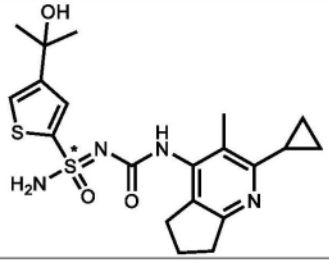
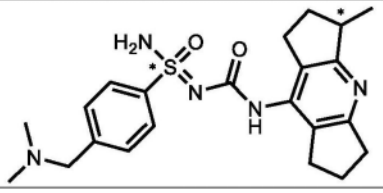
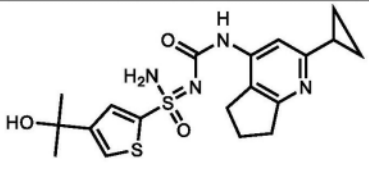
[2631]

131aab		**168bb**	
131b		**169a**	
131c		**169b**	
131d		**170**	
131e		**171**	
131f		**172**	
131g		**172a**	

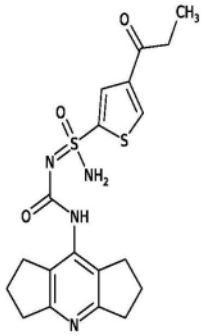
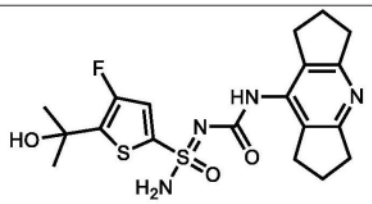
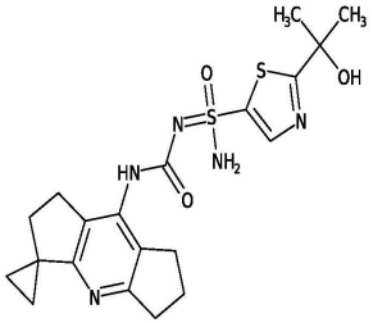
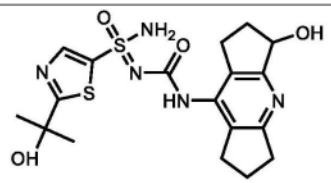
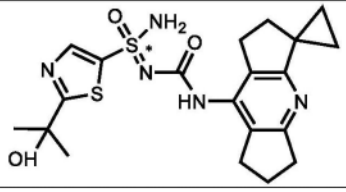
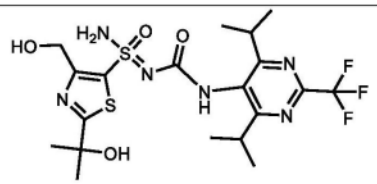
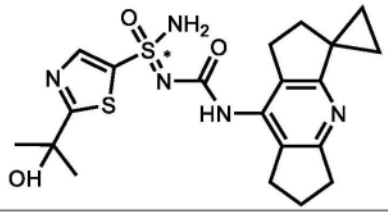
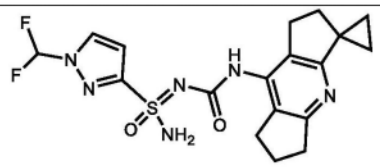
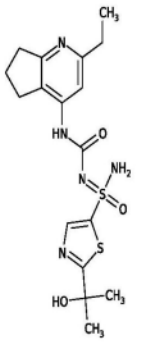
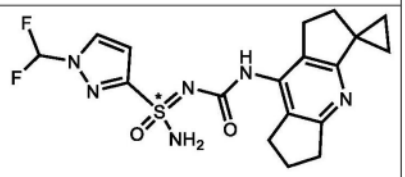
[2632]

132		**172b**	
132a		**173**	
132b		**173a**	
133		**173b**	
133a		**174**	

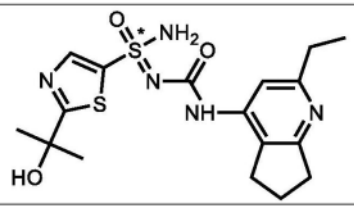
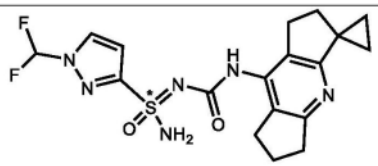
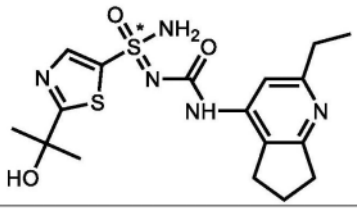
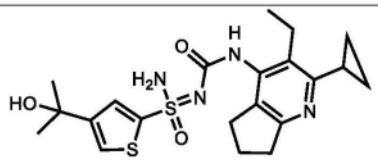
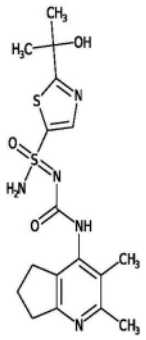
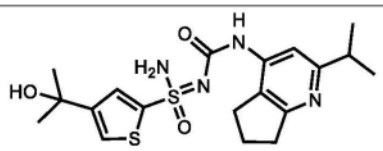
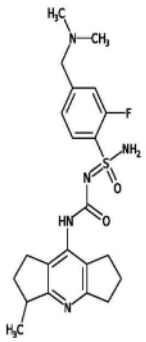
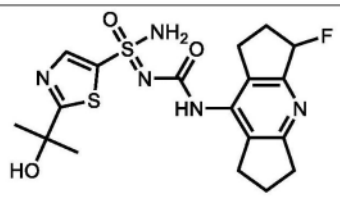
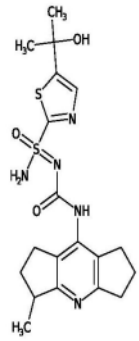
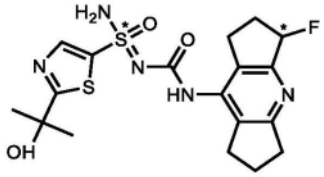
[2633]

133b		**174a**	
134		**174b**	
134aa		**175**	
134ab		**175a**	
134ba		**175b**	
134bb		**176**	

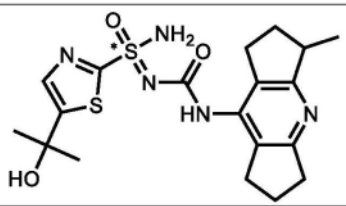
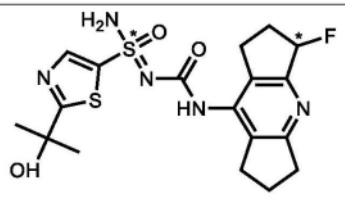
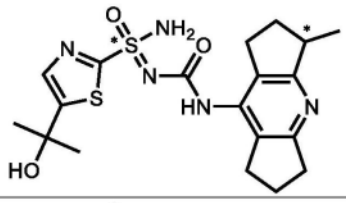
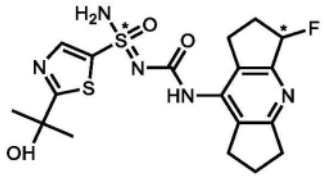
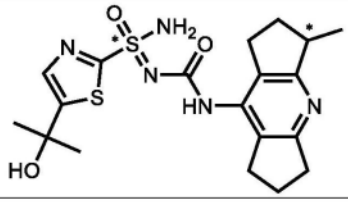
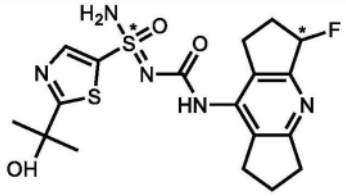
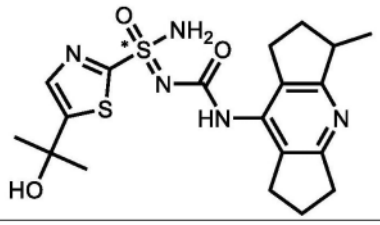
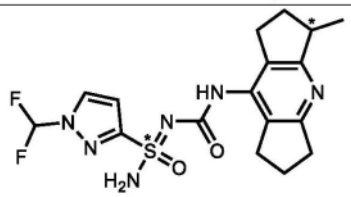
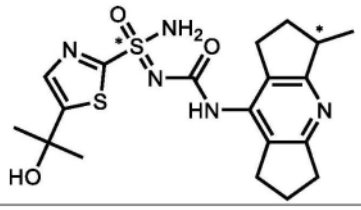
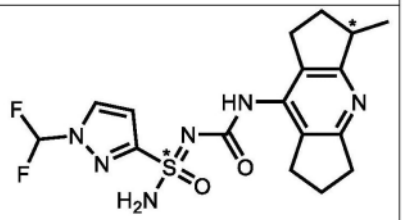
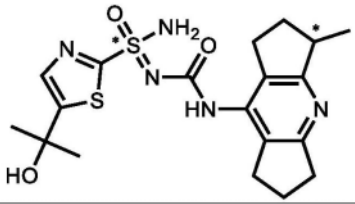
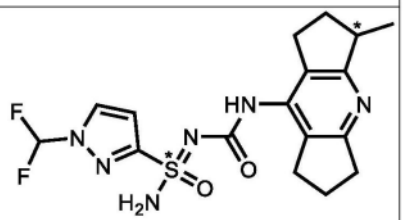
[2634]

135		177	
136		178	
136a		179	
136b		180	
137		180a	

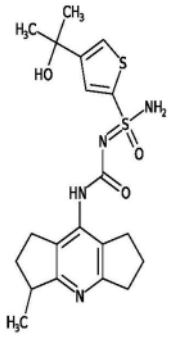
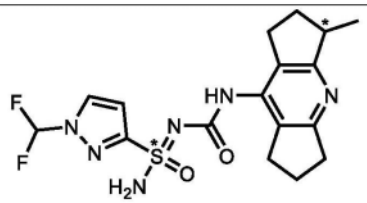
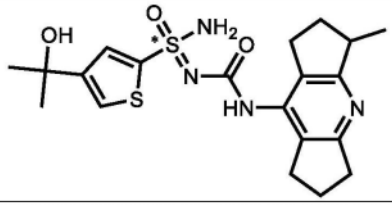
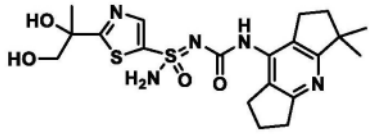
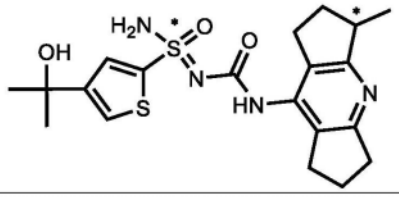
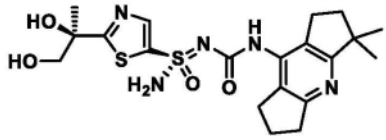
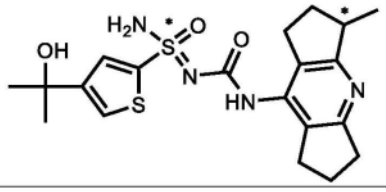
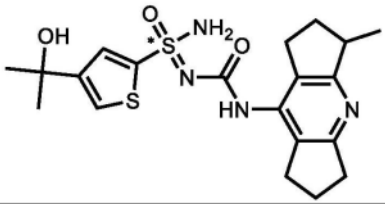
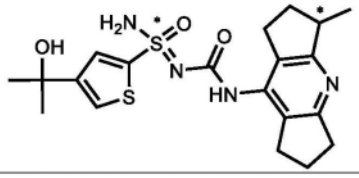
[2635]

137a		**180b**	
137b		**181**	
138		**182**	
139		**183**	
140		**183a**	

[2636]

140a		**183b**	
140aa		**183c**	
140ab		**183d**	
140b		**184a**	
140ba		**184b**	
140bb		**184c**	

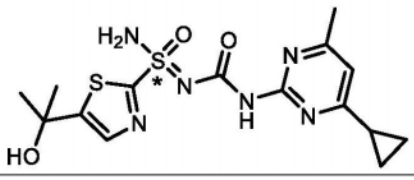
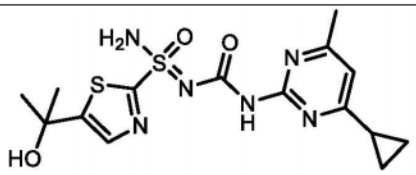
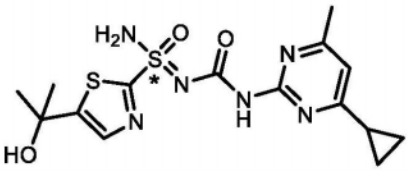
[2637]

141		**184d**	
141a		**201**	
141aa		**201a**	
141ab			
141b			
141ba			

[2638] 及其药学上可接受的盐。

[2639] 在一些实施例中,本文提供了选自以下的化合物:

[2640]

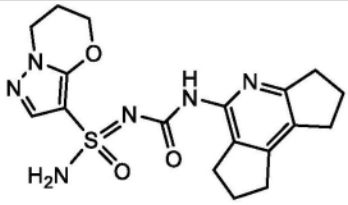
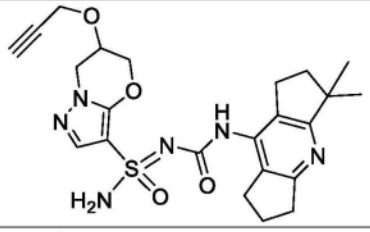
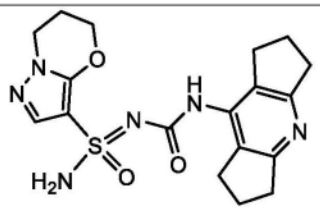
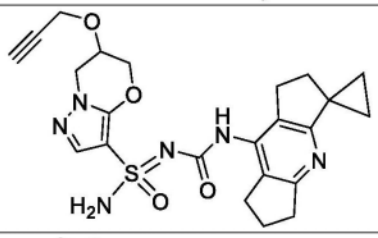
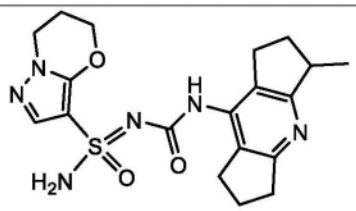
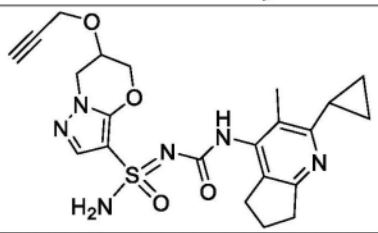
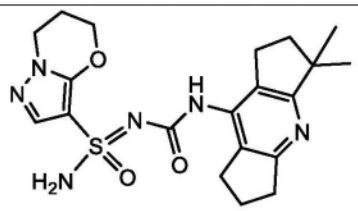
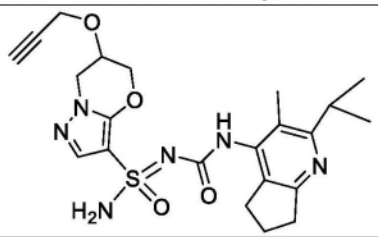
185b		185	
185a			

[2641] 及其药学上可接受的盐。

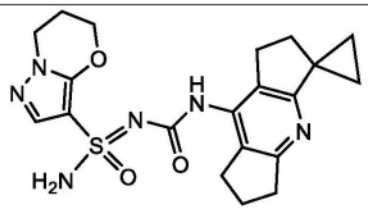
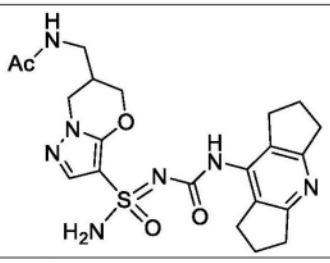
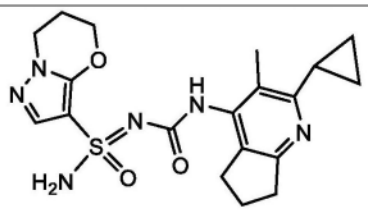
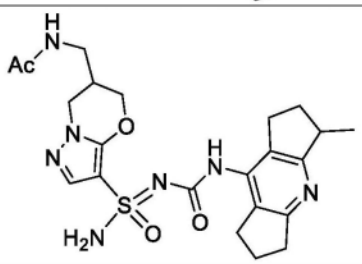
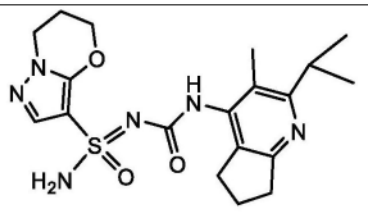
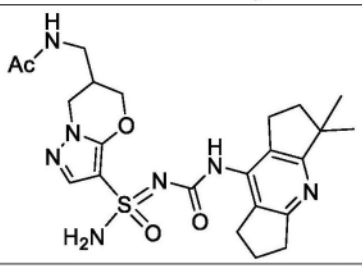
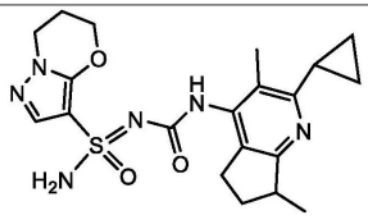
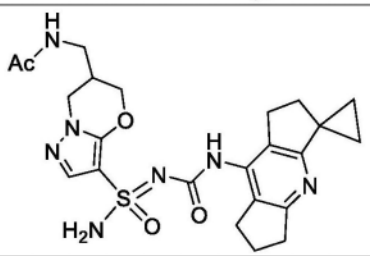
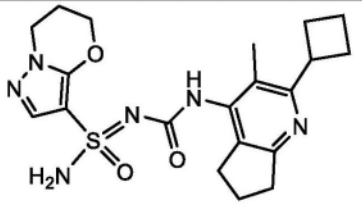
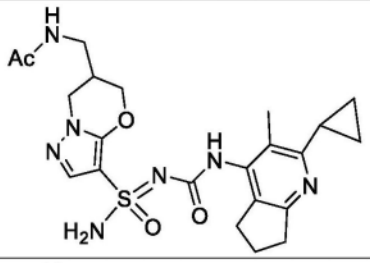
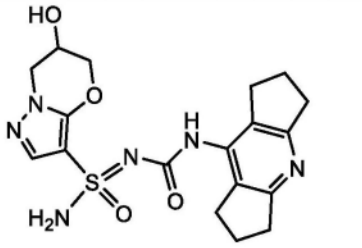
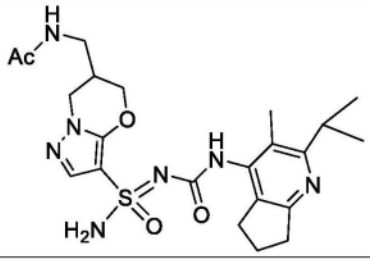
[2642] 在一些实施例中,本文提供了选自由表1B中的化合物组成的组的化合物:

[2643] 表1B.

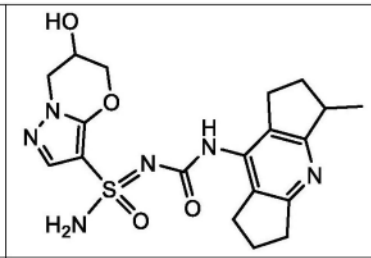
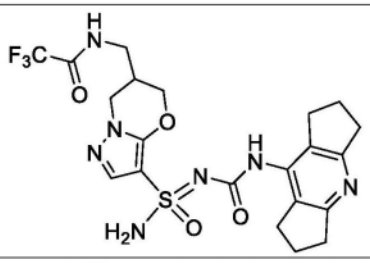
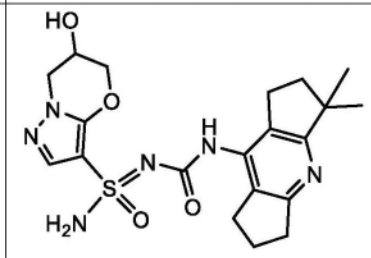
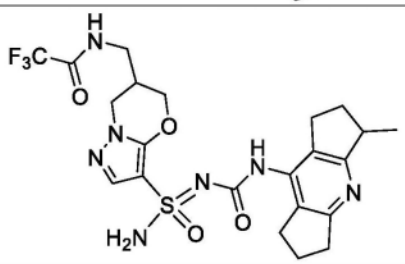
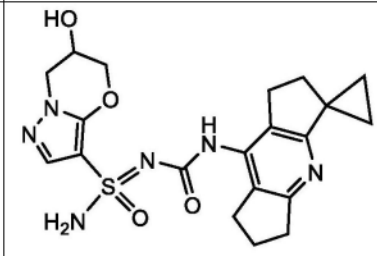
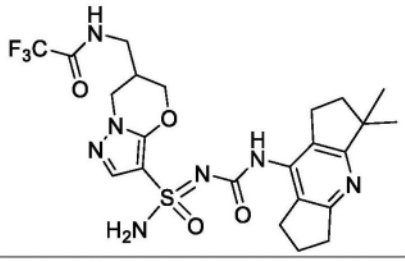
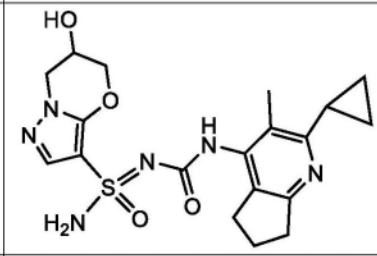
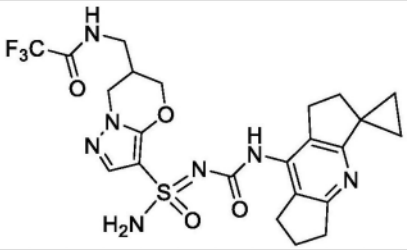
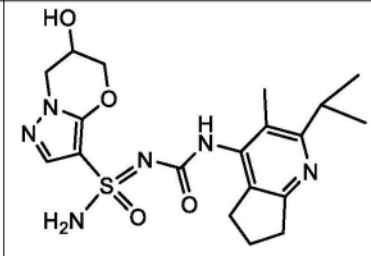
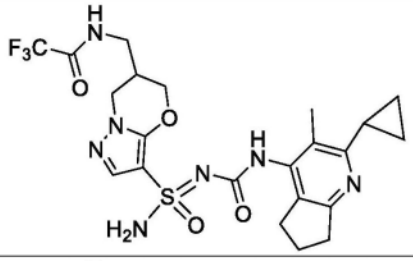
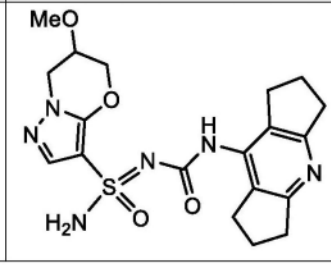
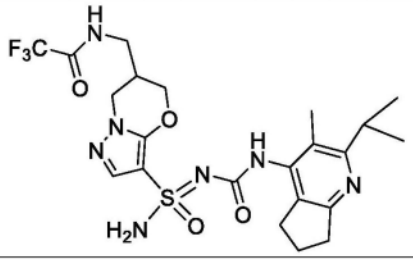
[2644]

301		421	
302		422	
303		423	
304		424	

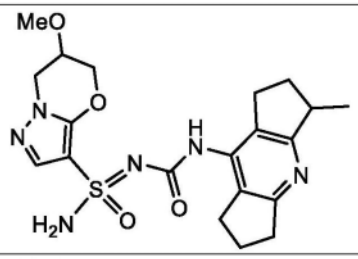
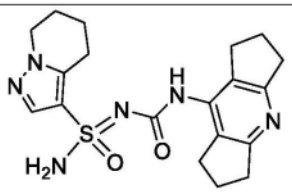
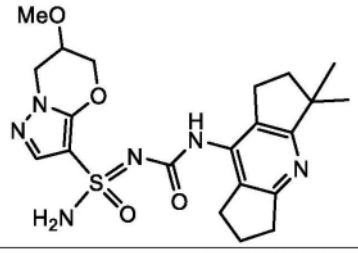
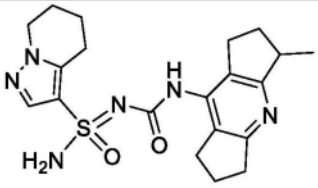
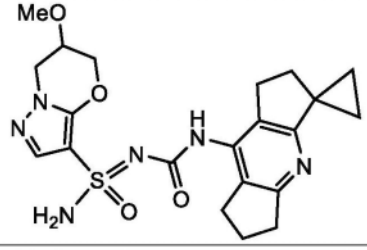
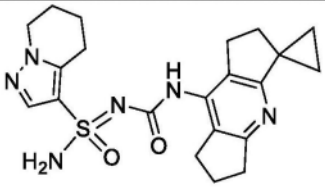
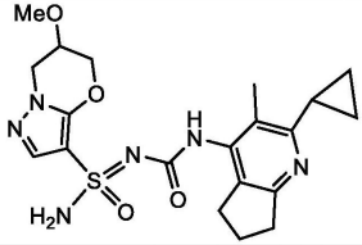
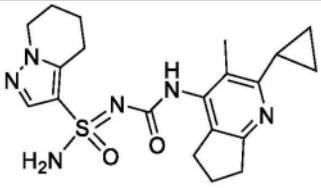
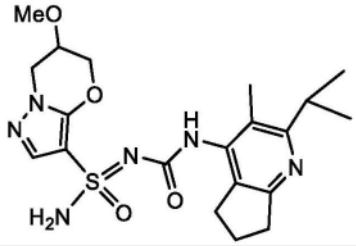
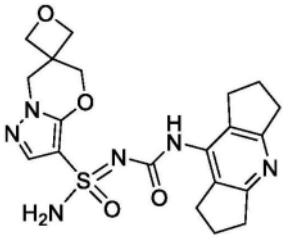
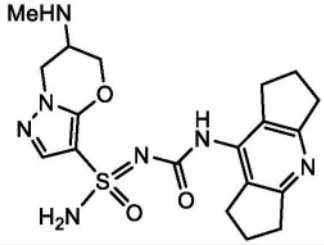
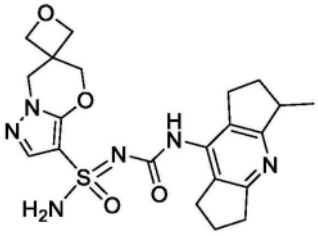
[2645]

305		425	
306		426	
307		427	
308		428	
309		429	
311		430	

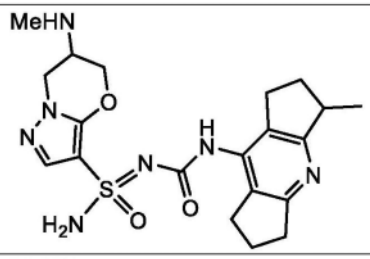
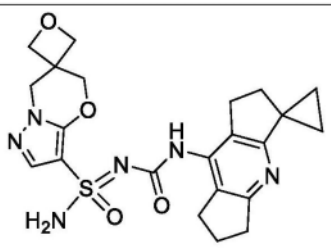
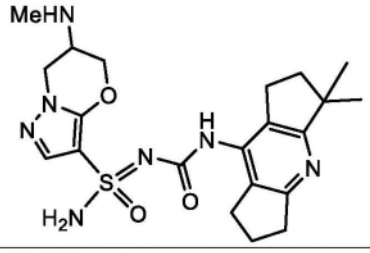
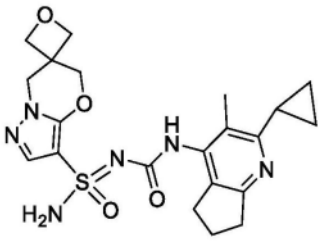
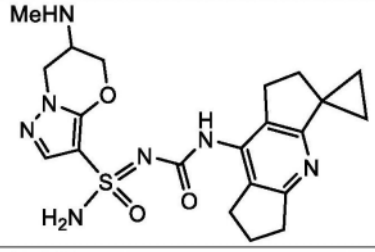
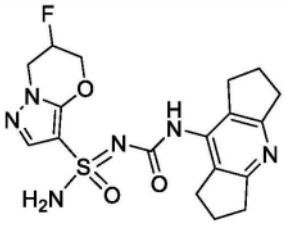
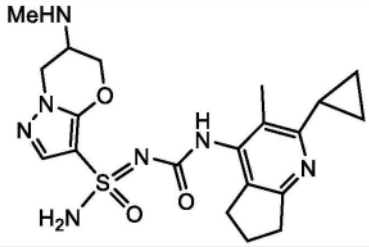
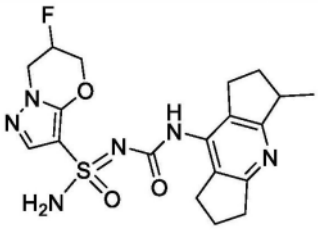
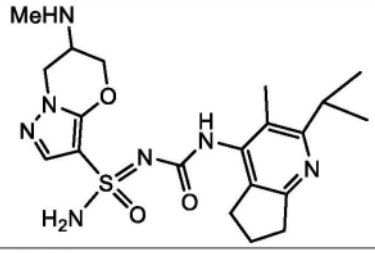
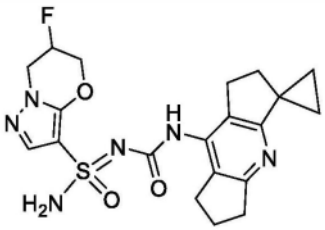
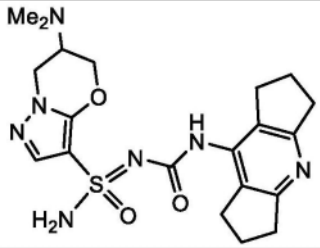
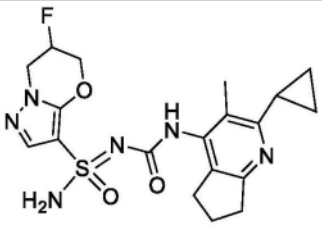
[2646]

312		431	
313		432	
314		433	
315		434	
316		435	
317		436	

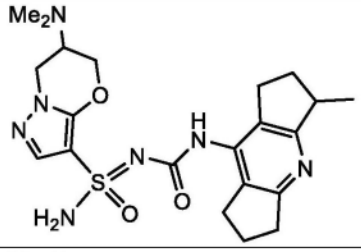
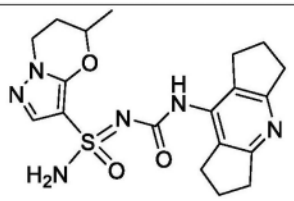
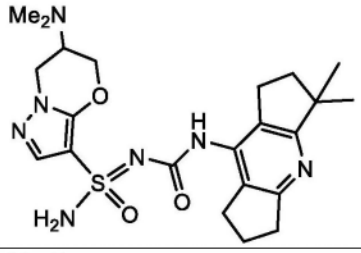
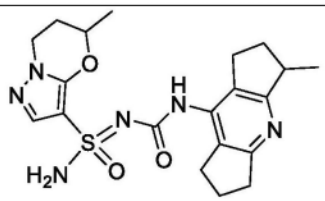
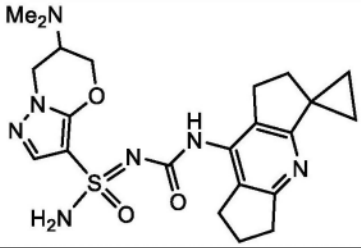
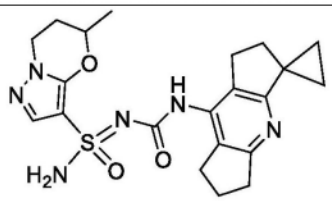
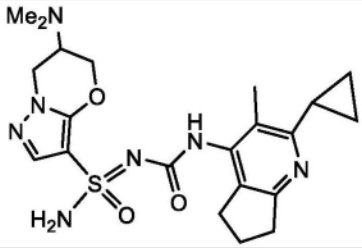
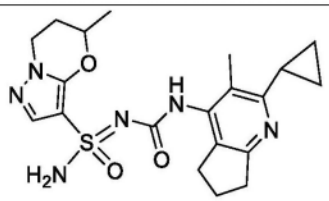
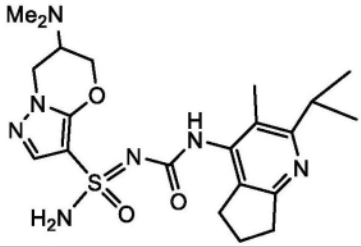
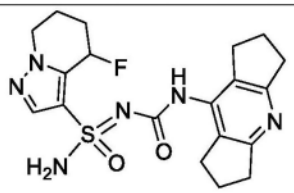
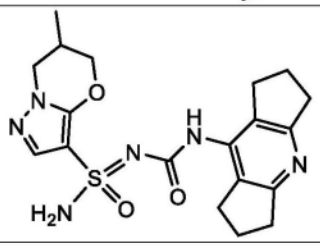
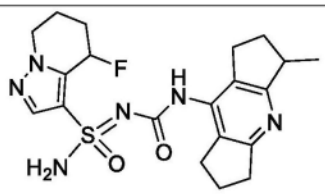
[2647]

318		437	
319		438	
320		439	
321		440	
322		441	
323		442	

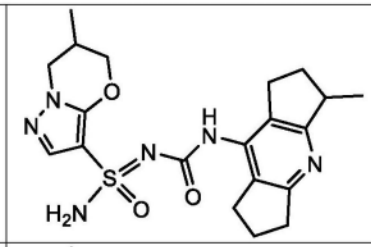
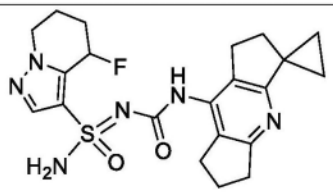
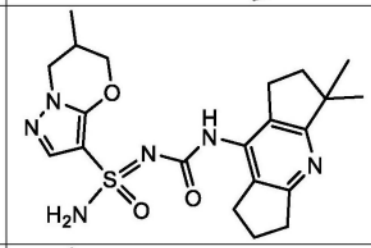
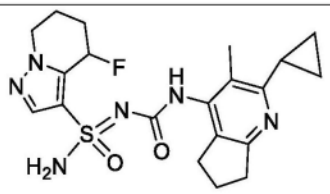
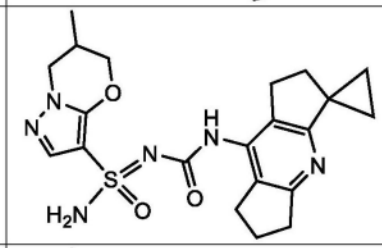
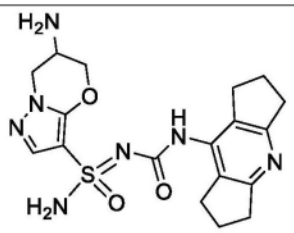
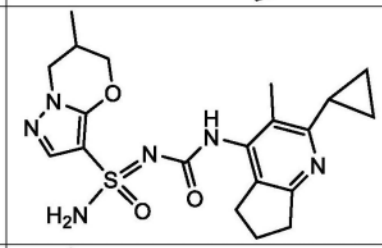
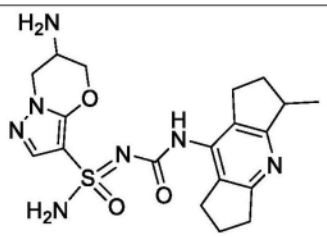
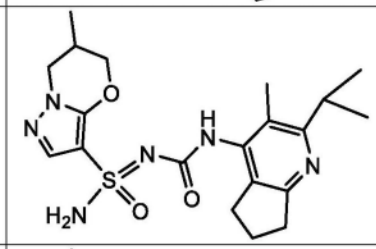
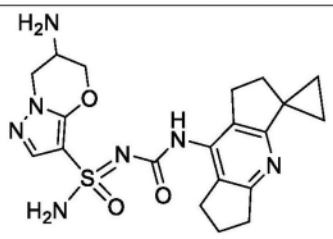
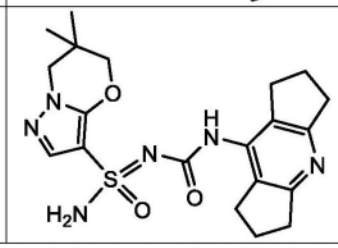
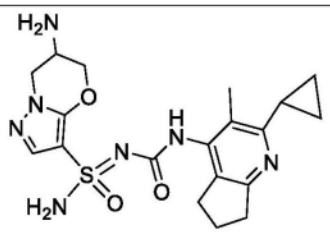
[2648]

324		443	
325		444	
326		445	
327		446	
328		447	
329		448	

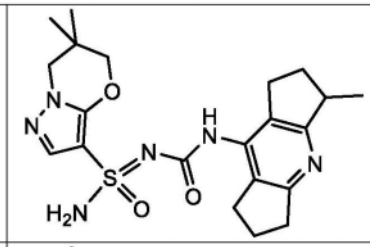
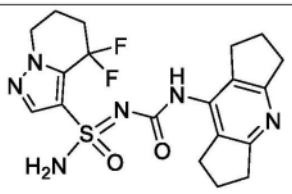
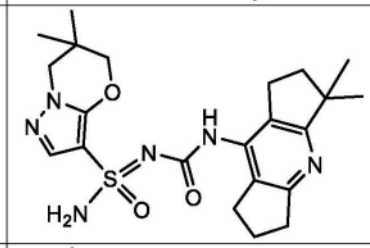
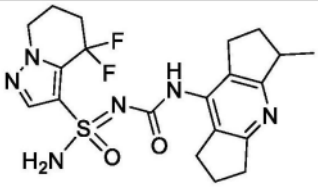
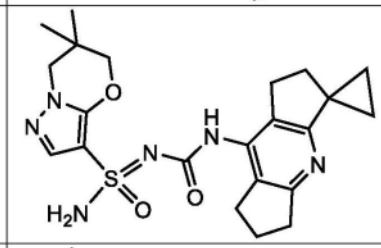
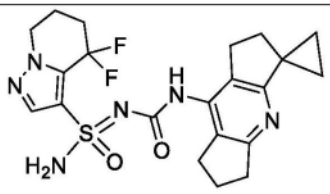
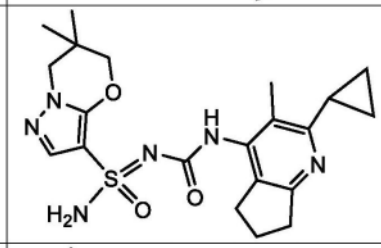
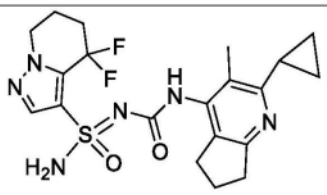
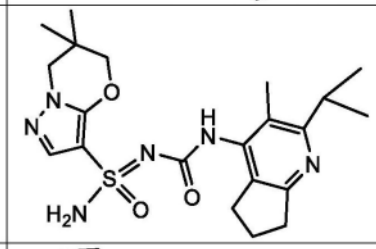
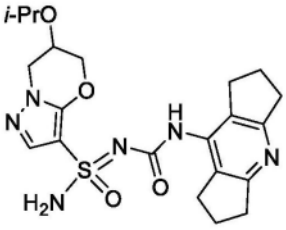
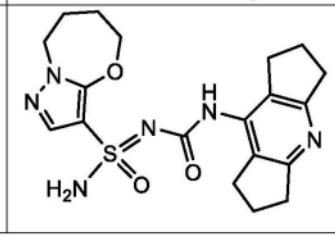
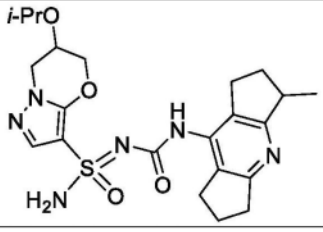
[2649]

330		449	
331		450	
332		451	
333		452	
334		453	
335		454	

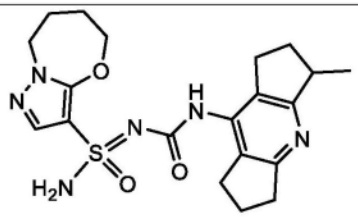
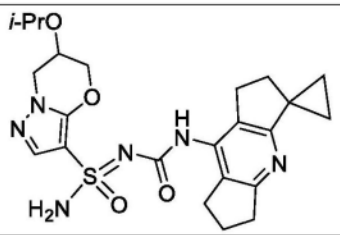
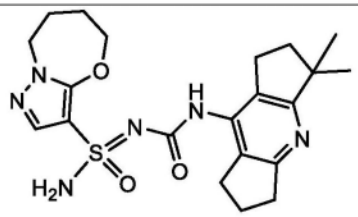
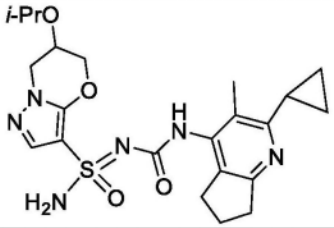
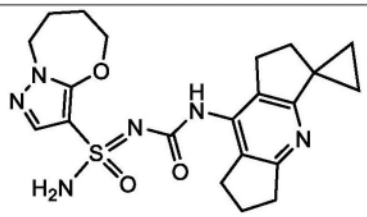
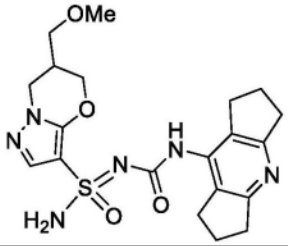
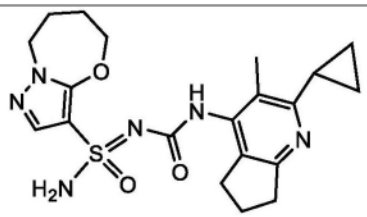
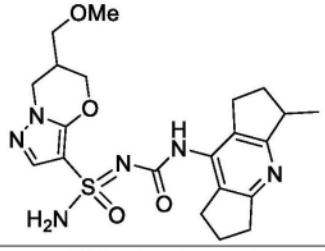
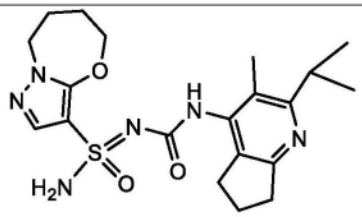
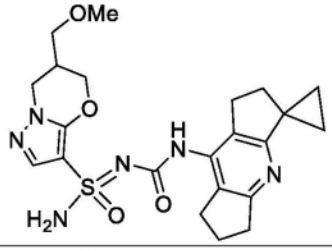
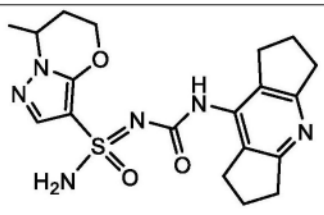
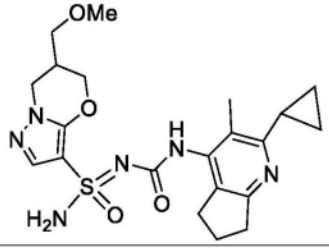
[2650]

336		455	
337		456	
338		457	
339		458	
340		459	
341		460	

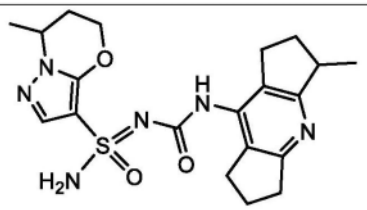
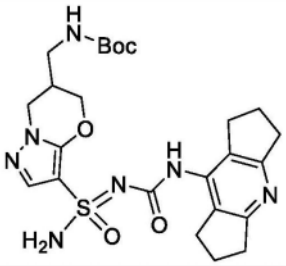
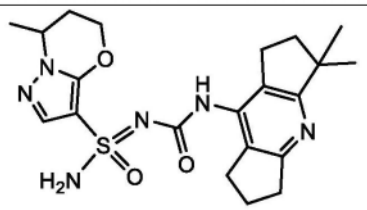
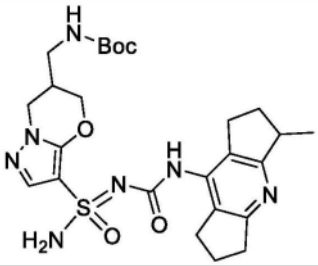
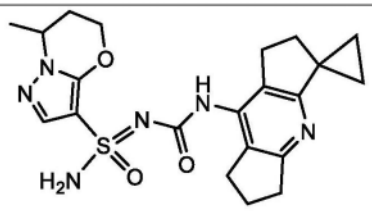
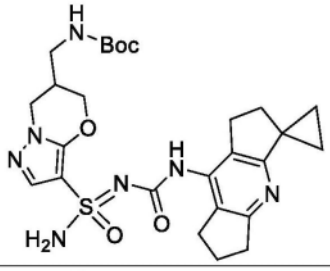
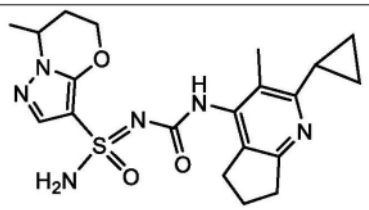
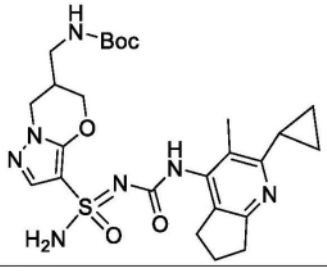
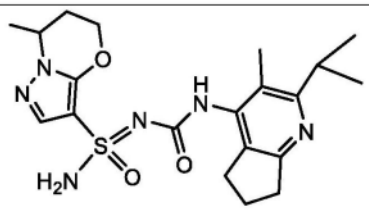
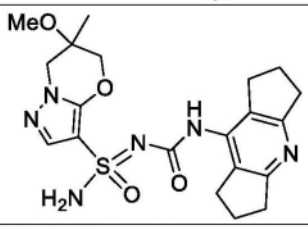
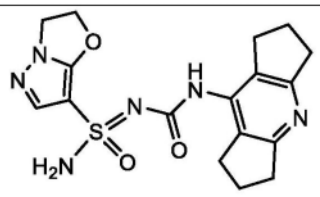
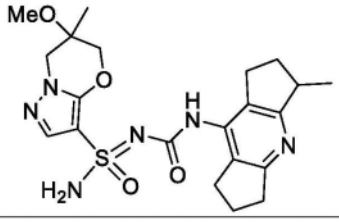
[2651]

342		461	
343		462	
344		463	
345		464	
346		465	
347		466	

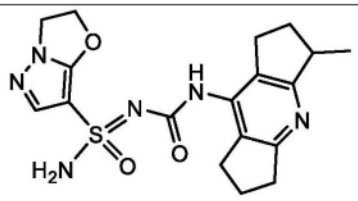
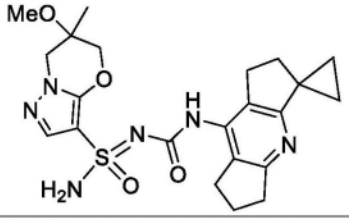
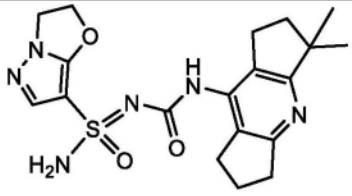
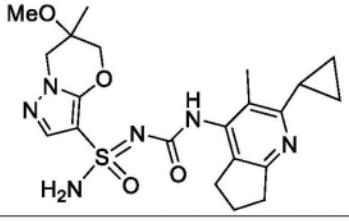
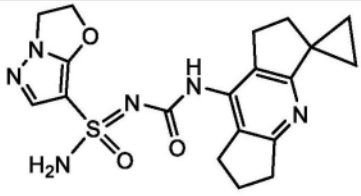
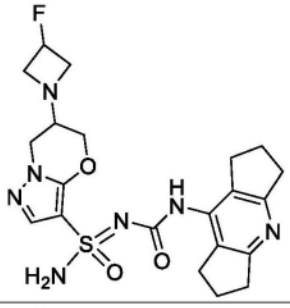
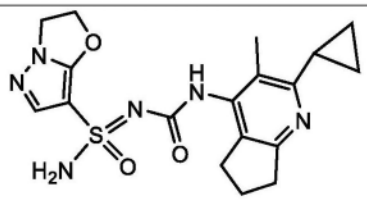
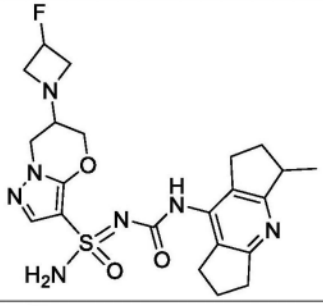
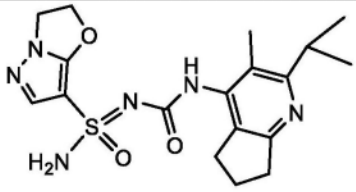
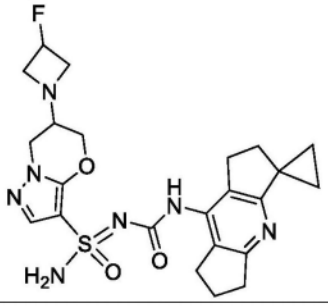
[2652]

348		467	
349		468	
350		469	
351		470	
352		471	
353		472	

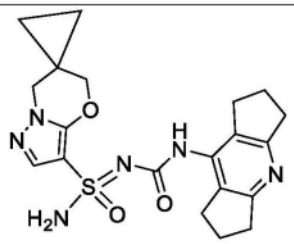
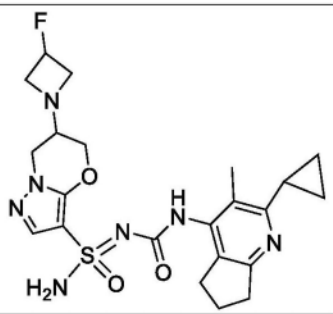
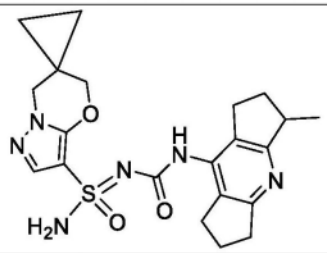
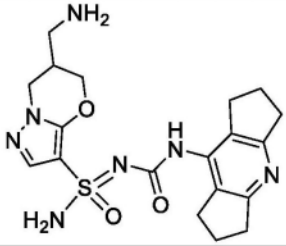
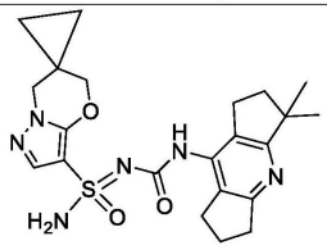
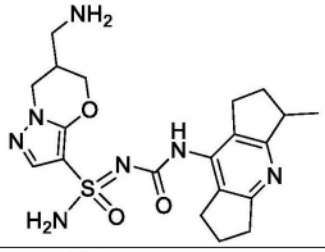
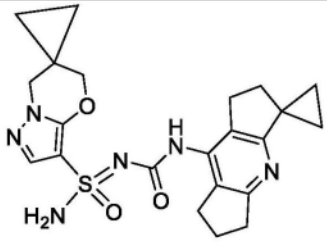
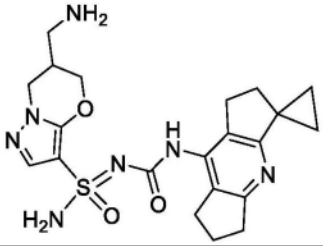
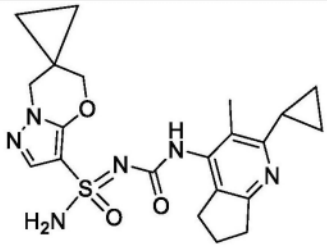
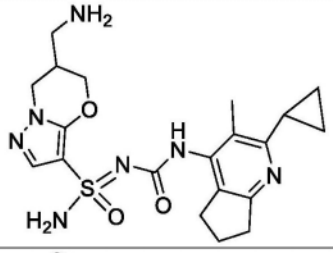
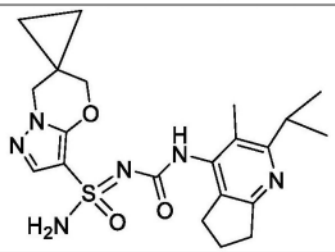
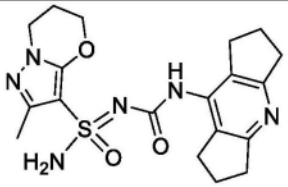
[2653]

354		473	
355		474	
356		475	
357		476	
358		477	
359		478	

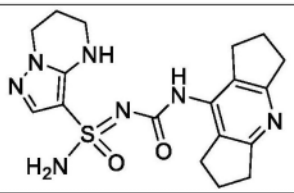
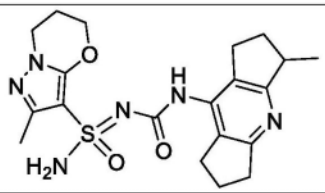
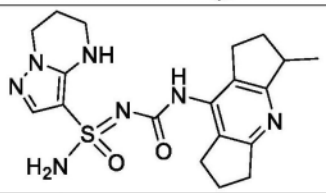
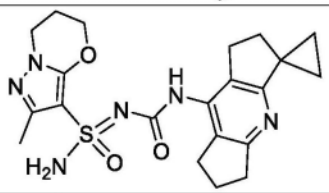
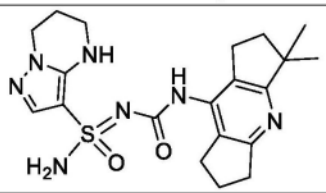
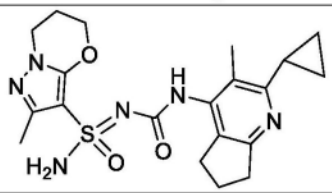
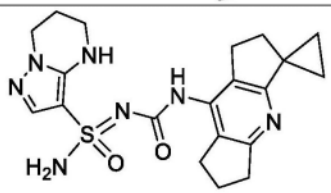
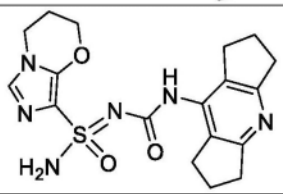
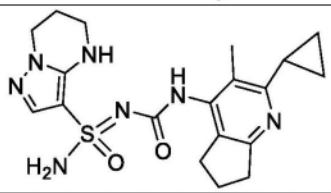
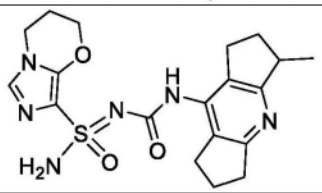
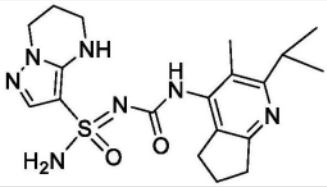
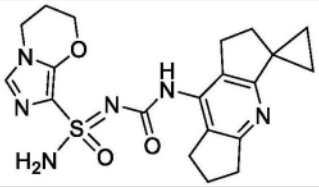
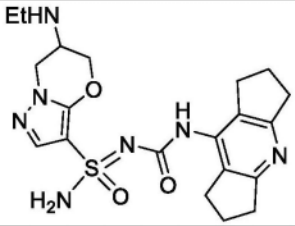
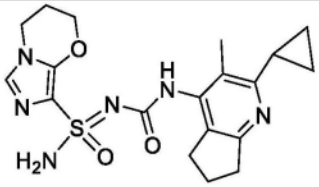
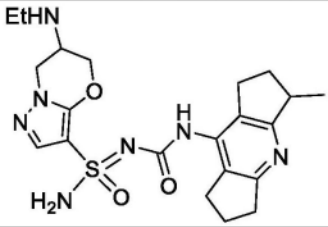
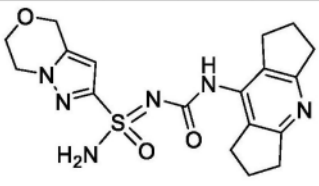
[2654]

360		479	
361		480	
362		481	
363		482	
364		483	

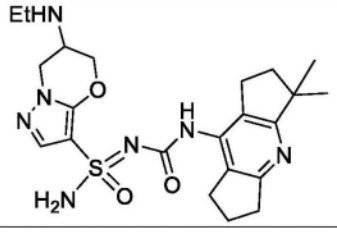
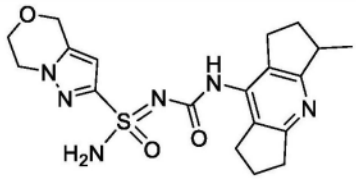
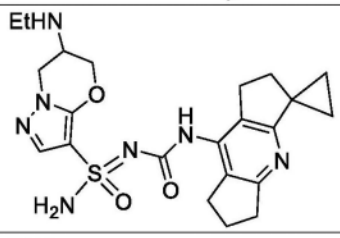
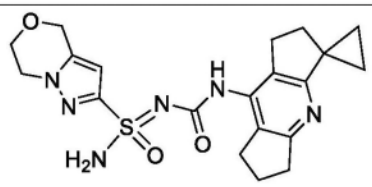
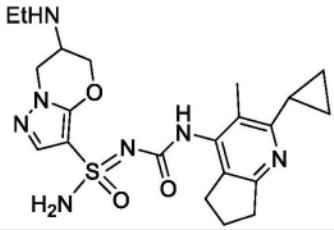
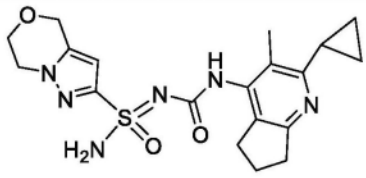
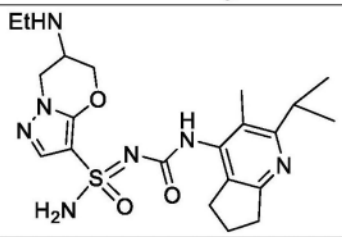
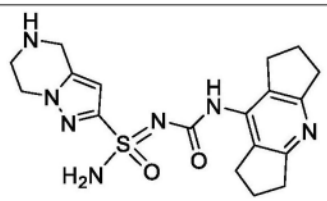
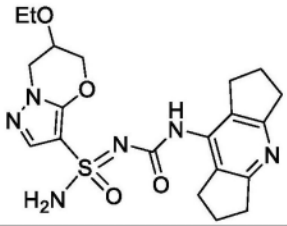
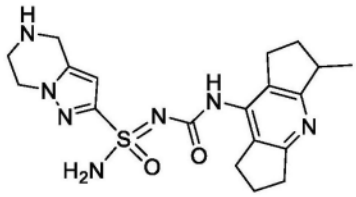
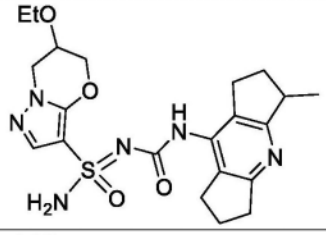
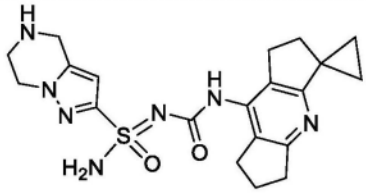
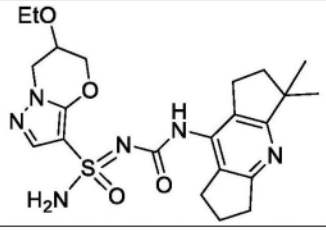
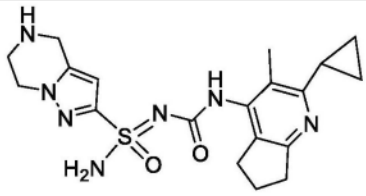
[2655]

365		484	
366		485	
367		486	
368		487	
369		488	
370		489	

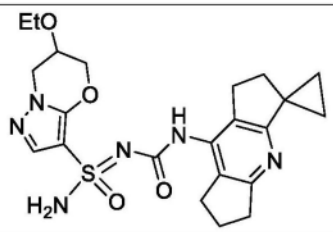
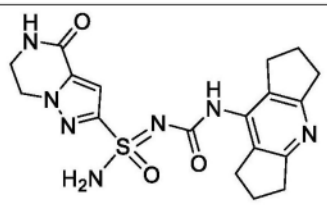
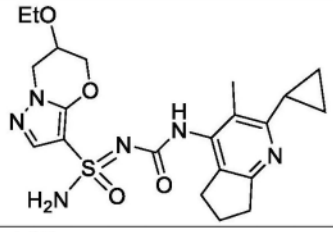
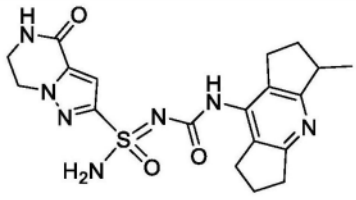
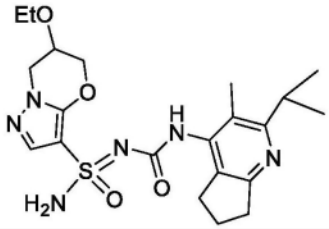
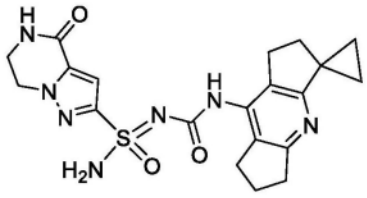
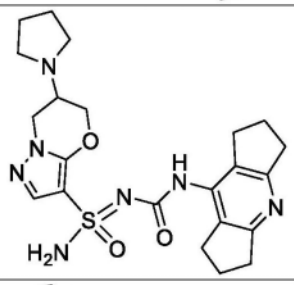
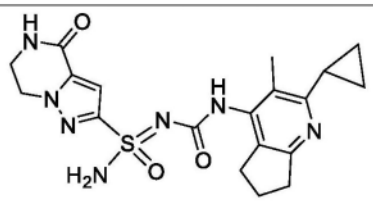
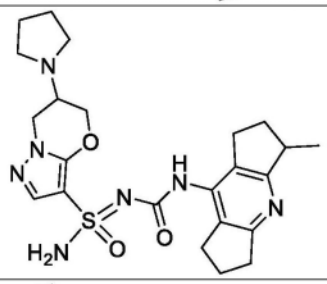
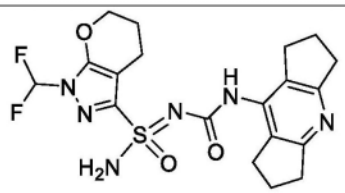
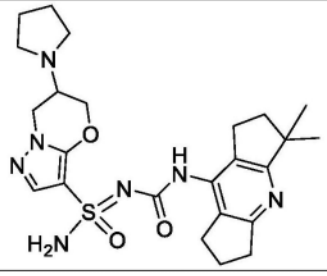
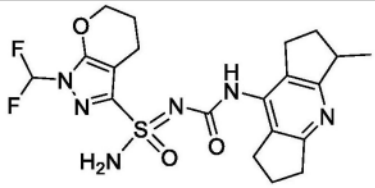
[2656]

371		490	
372		491	
373		492	
374		493	
375		494	
376		495	
377		496	
378		497	

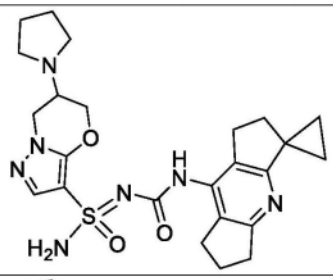
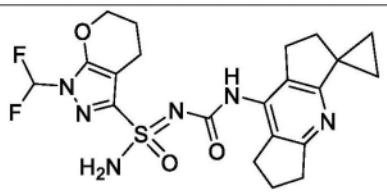
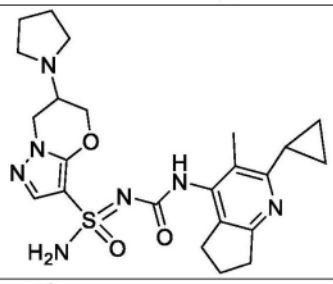
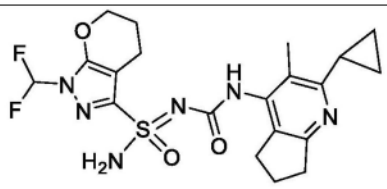
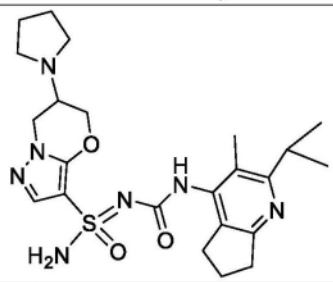
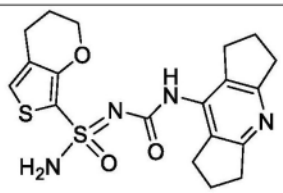
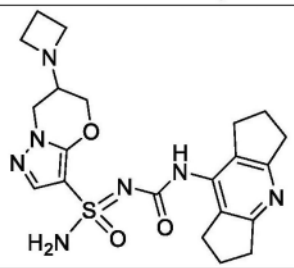
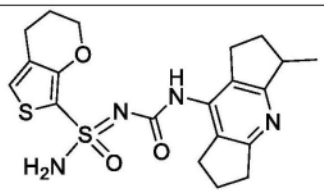
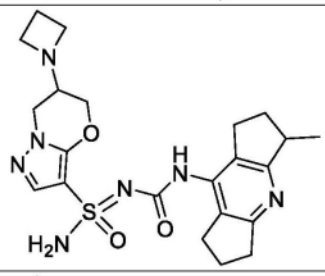
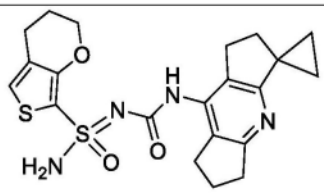
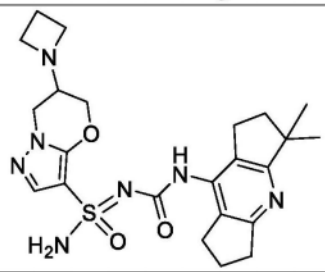
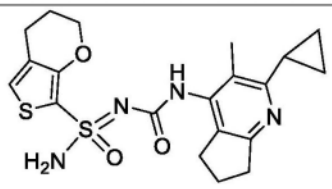
[2657]

379		498	
380		499	
381		500	
382		501	
383		502	
384		503	
385		504	

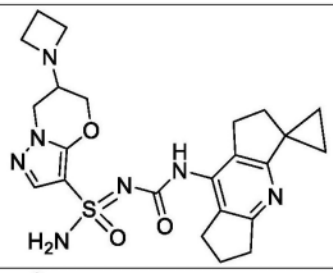
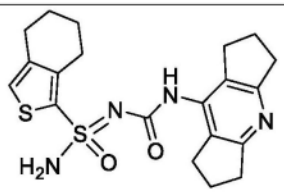
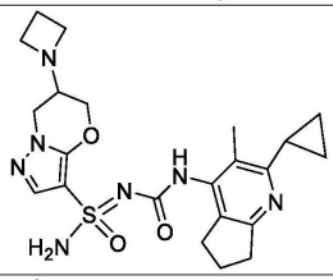
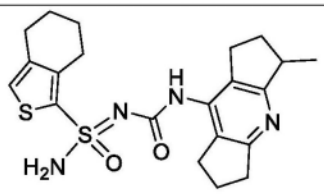
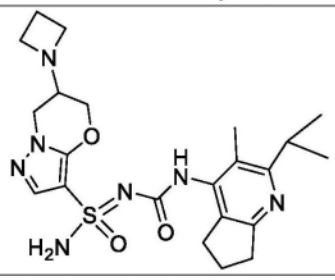
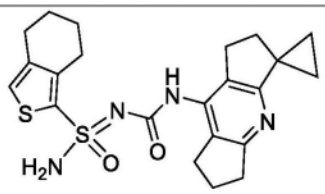
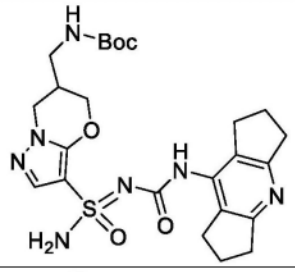
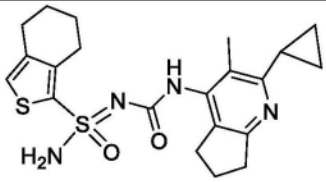
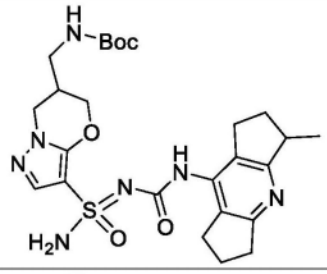
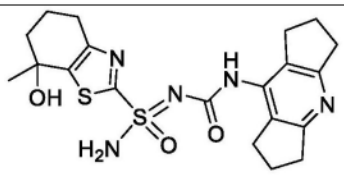
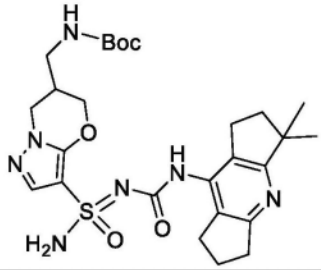
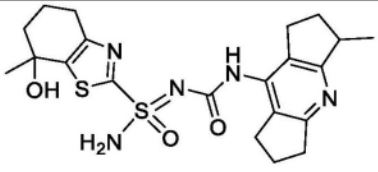
[2658]

386		505	
387		506	
388		507	
389		508	
390		509	
391		510	

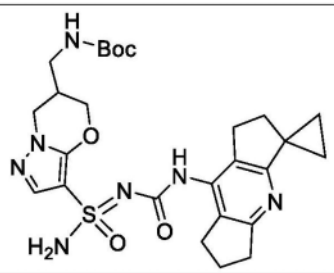
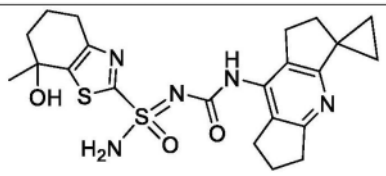
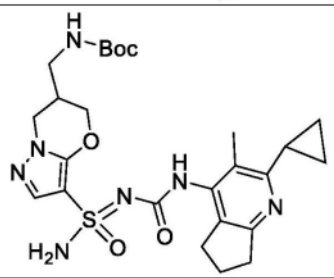
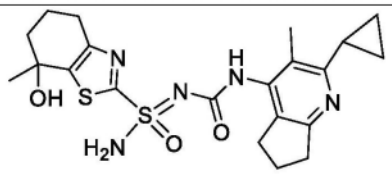
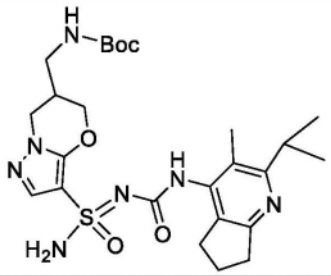
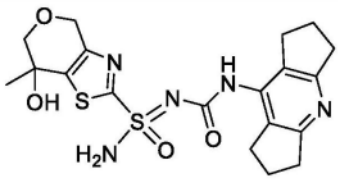
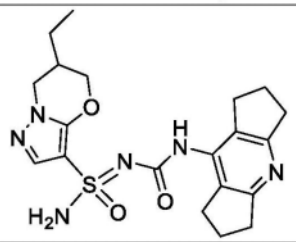
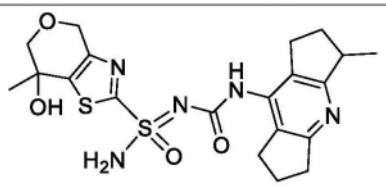
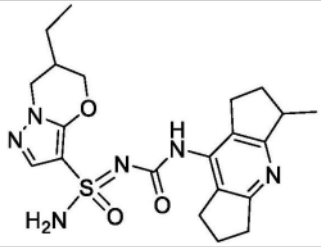
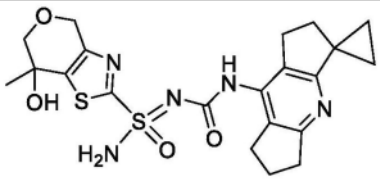
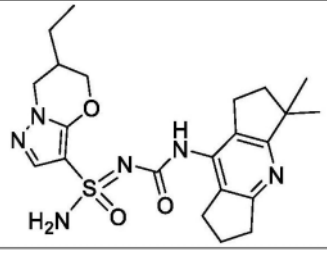
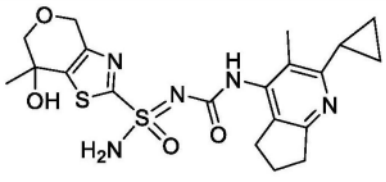
[2659]

392		511	
393		512	
394		513	
395		514	
396		515	
397		516	

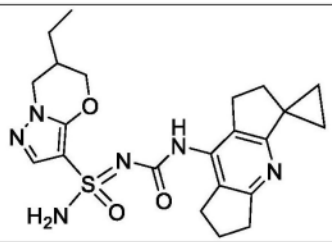
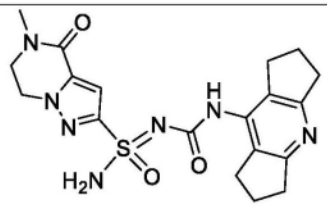
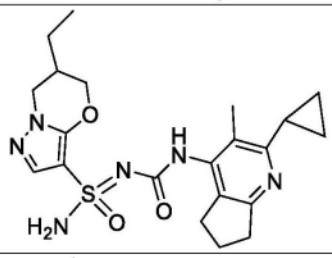
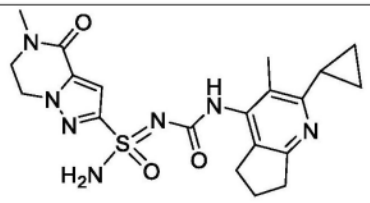
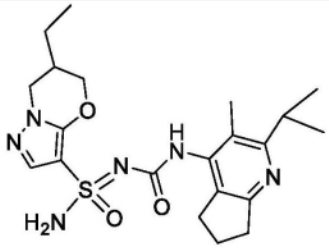
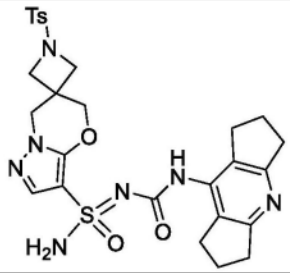
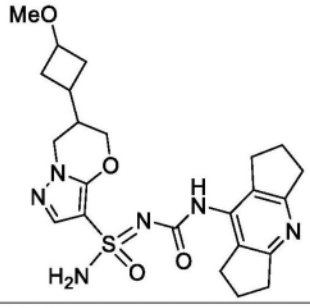
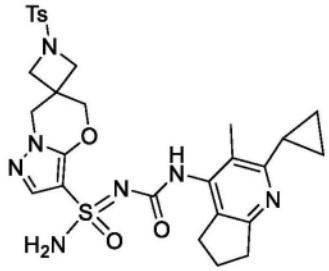
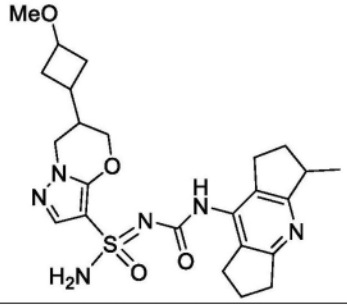
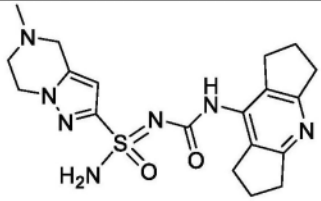
[2660]

398		517	
399		518	
400		519	
401		520	
402		521	
403		522	

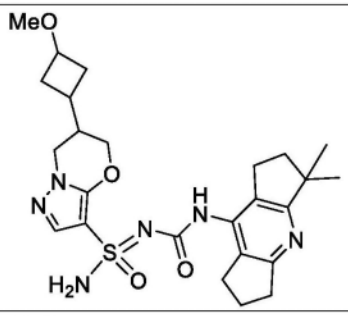
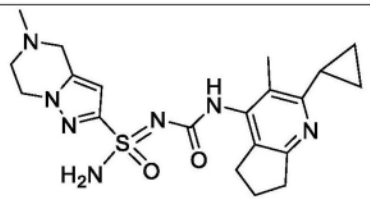
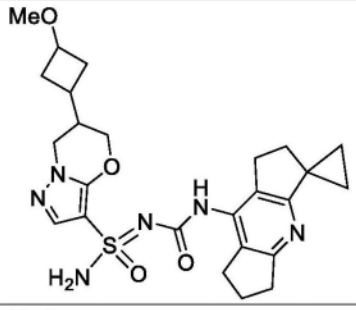
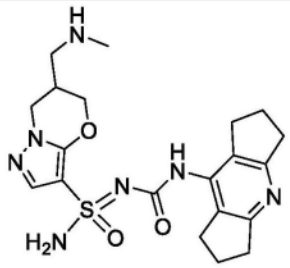
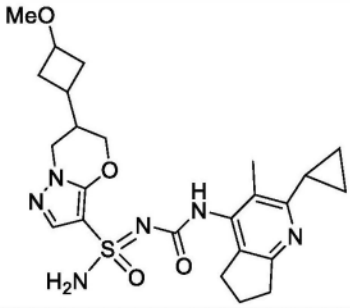
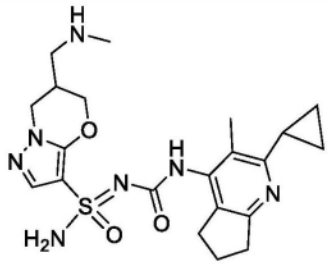
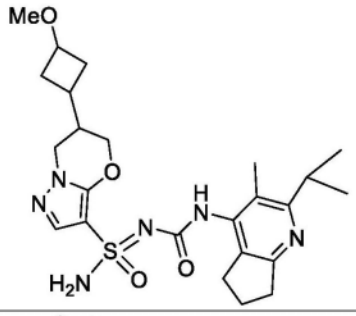
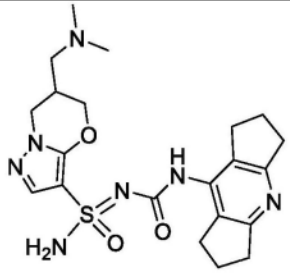
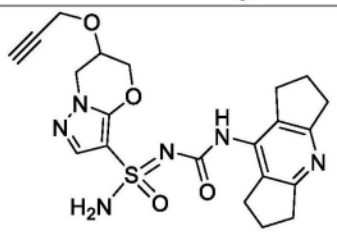
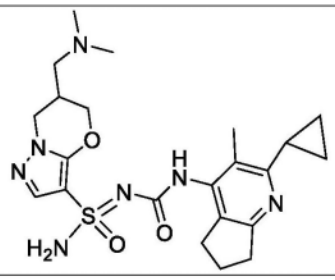
[2661]

404		523	
405		524	
406		525	
407		526	
408		527	
409		528	

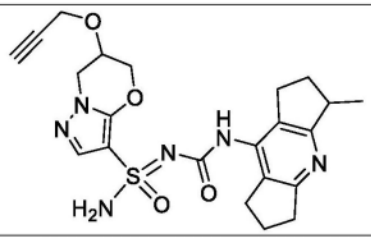
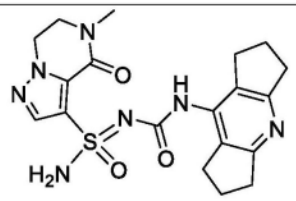
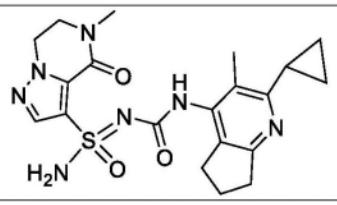
[2662]

410		529	
411		530	
412		531	
413		532	
414		533	

[2663]

415		534	
416		535	
417		536	
418		537	
419		538	

[2664]

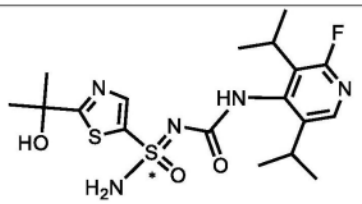
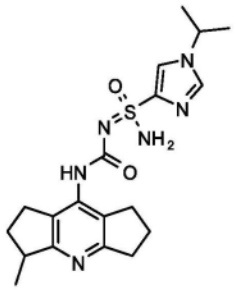
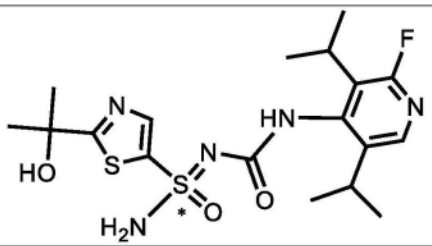
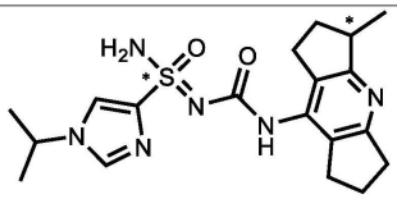
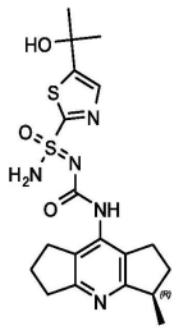
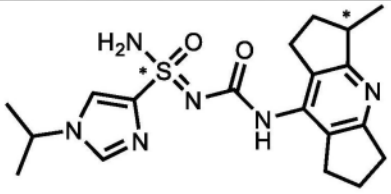
420		539	
		540	

[2665] 及其药学上可接受的盐。

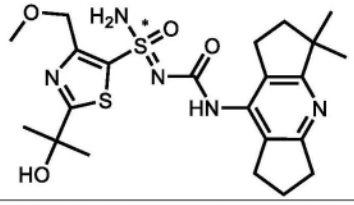
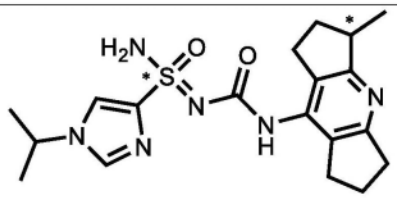
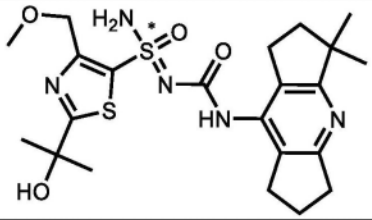
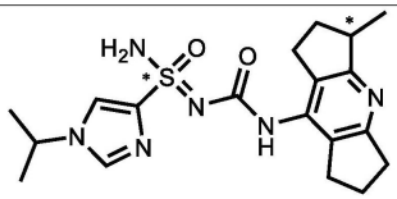
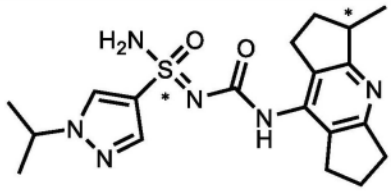
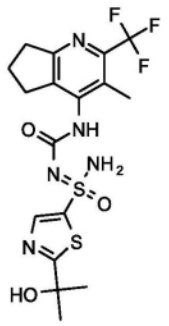
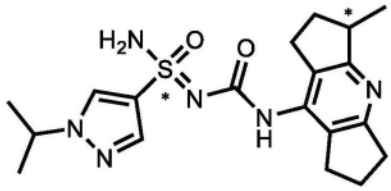
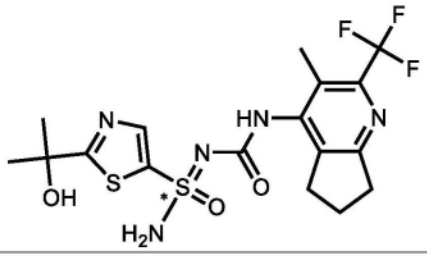
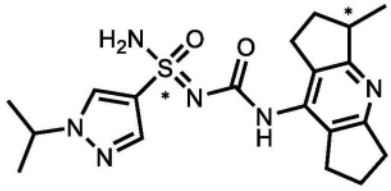
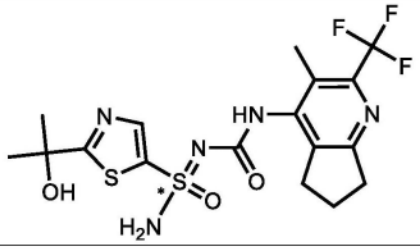
[2666] 在一些实施例中,本文提供了选自由表1C中的化合物组成的组的化合物:

[2667] 表1C

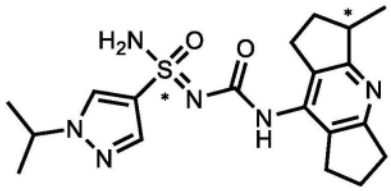
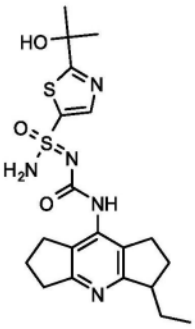
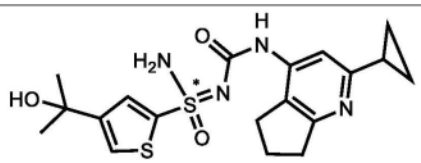
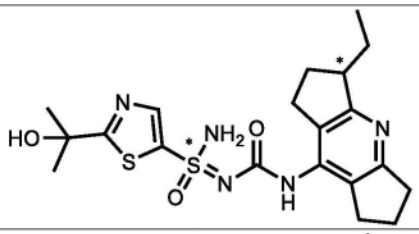
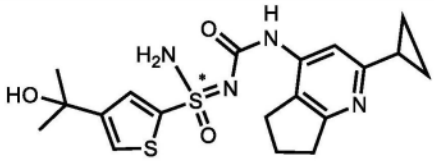
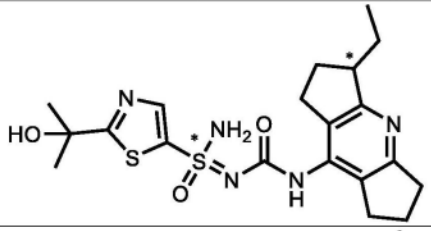
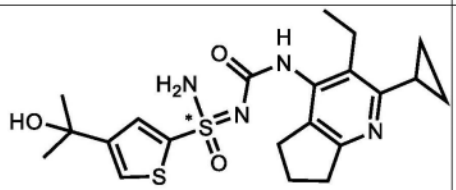
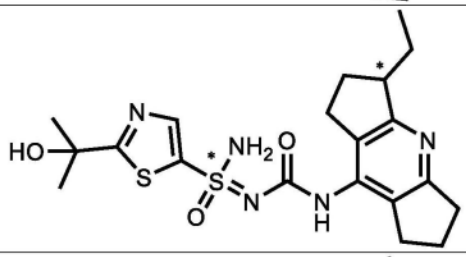
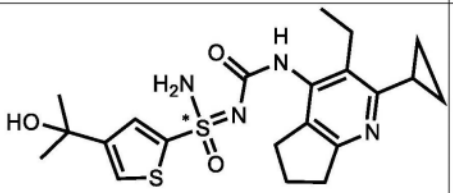
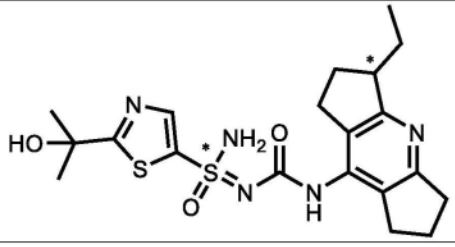
[2668]

115a		660	
115b		660a	
140c		660b	

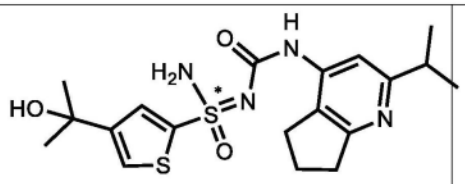
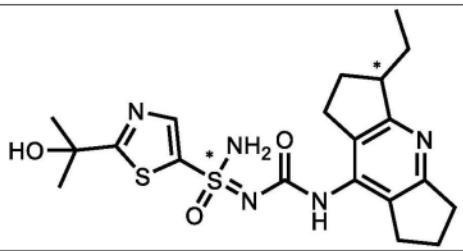
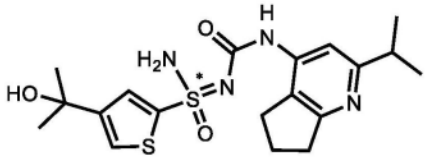
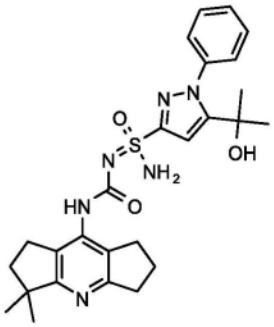
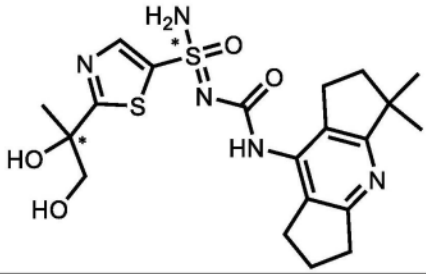
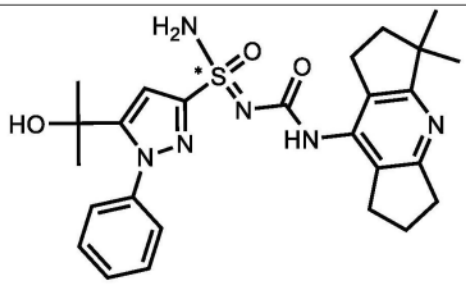
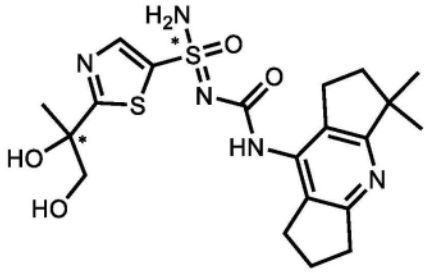
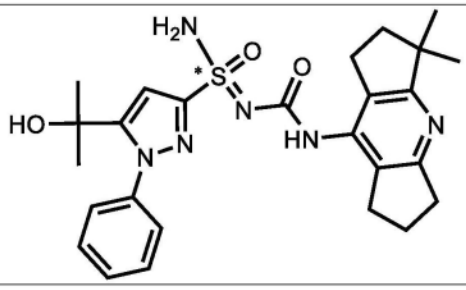
[2669]

170a		**660c**	
170b		**660d**	
171a		**661**	
171b		**661a**	
171c		**661b**	

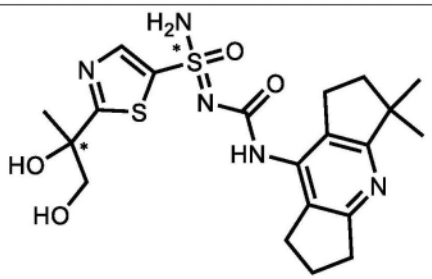
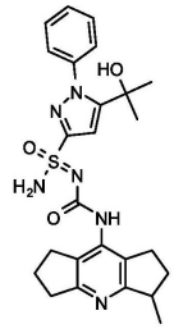
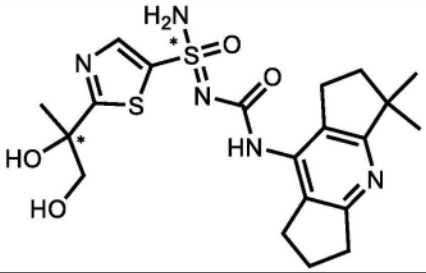
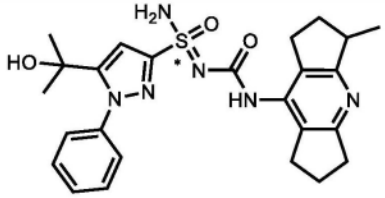
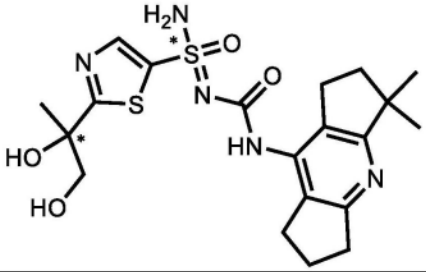
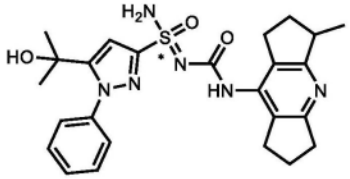
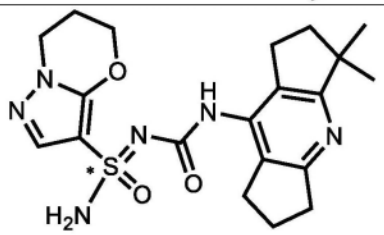
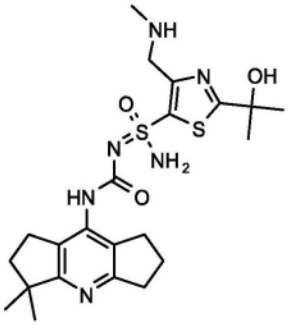
[2670]

171d		662	
176a		662a	
176b		662b	
181a		662c	
181b		662d	

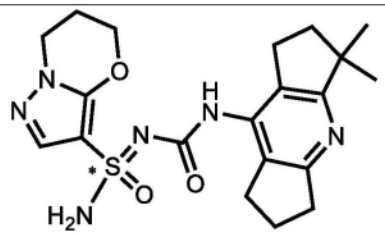
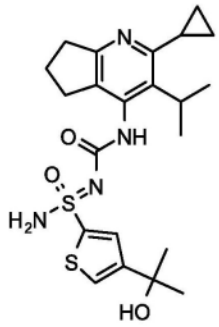
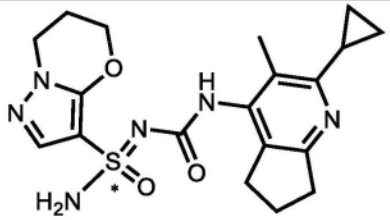
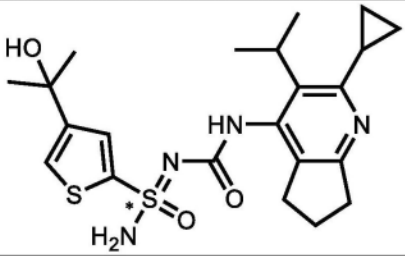
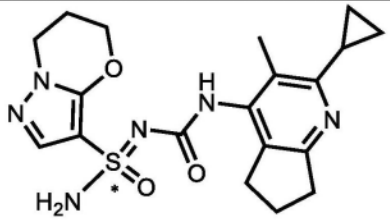
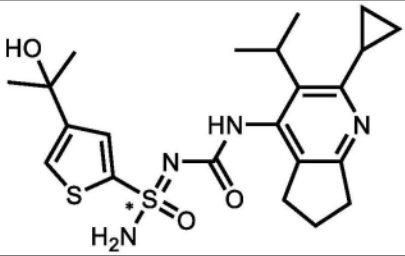
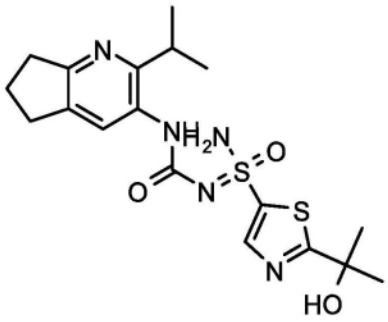
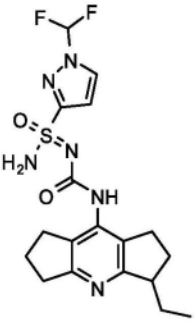
[2671]

182a		662e	
182b		663	
201b		663a	
201c		663b	

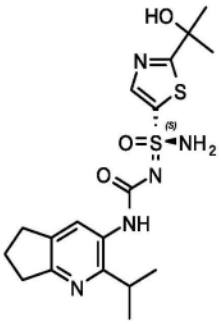
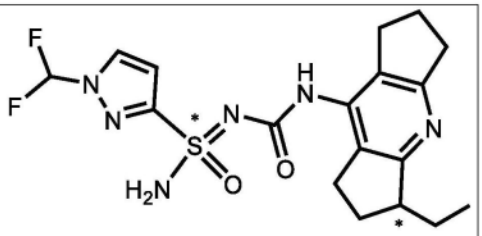
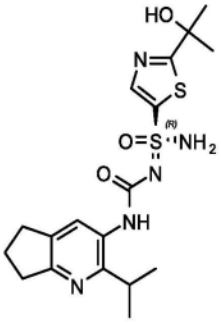
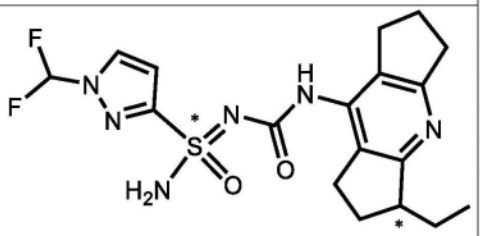
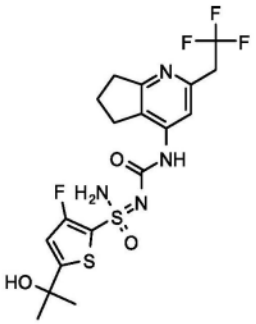
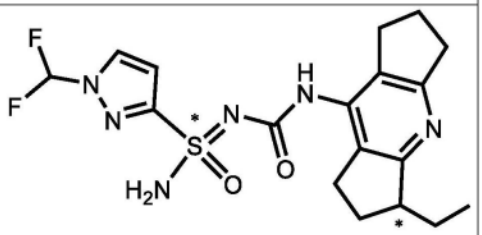
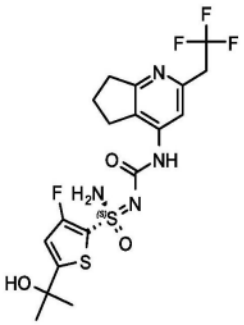
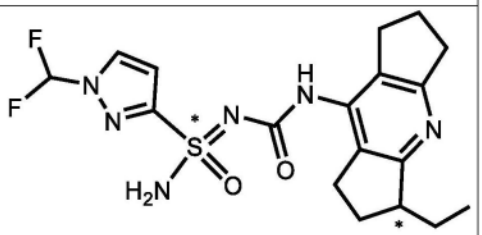
[2672]

201d		**664**	
201e		**664a**	
201f		**664b**	
304a		**665**	

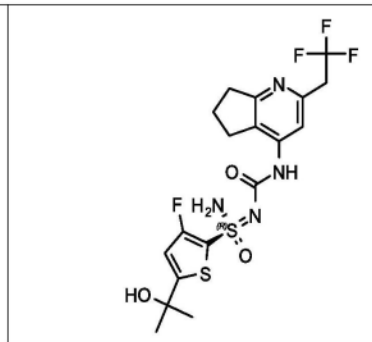
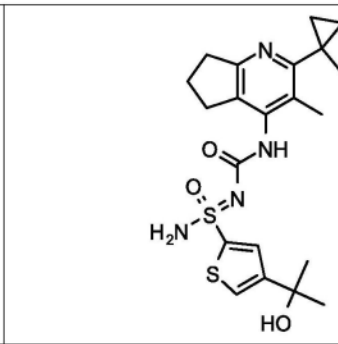
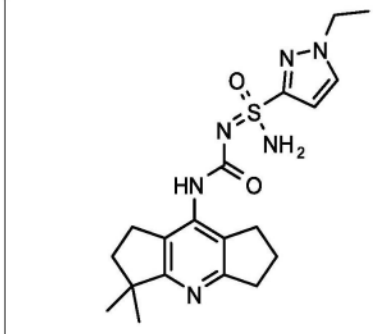
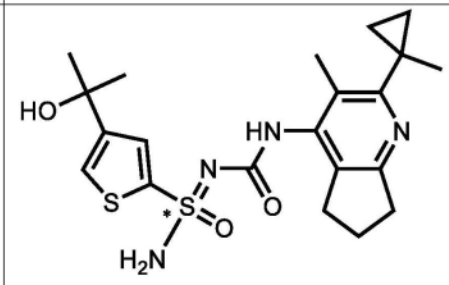
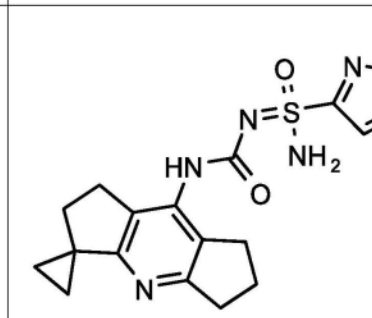
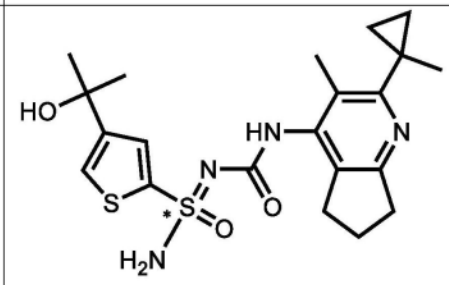
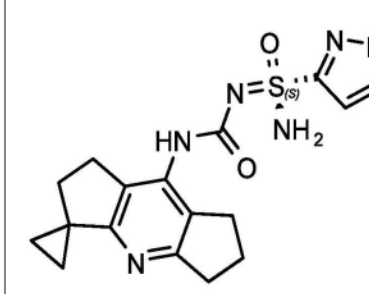
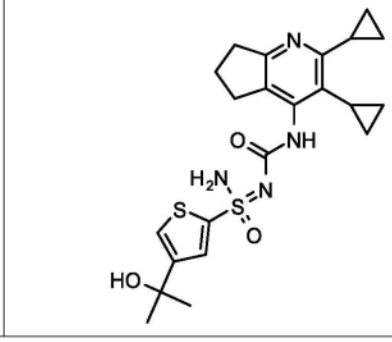
[2673]

304b		667	
306a		667a	
306b		667b	
601		668	

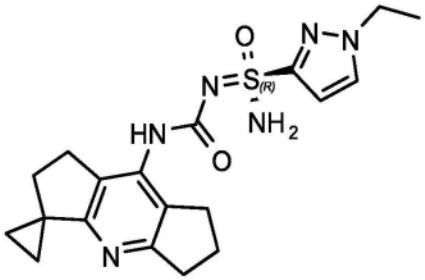
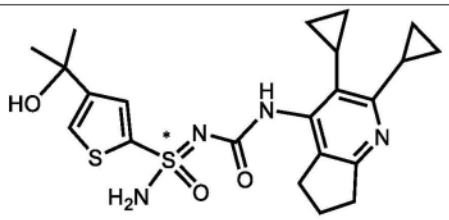
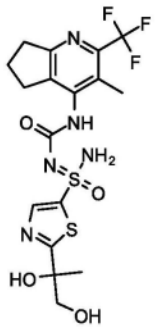
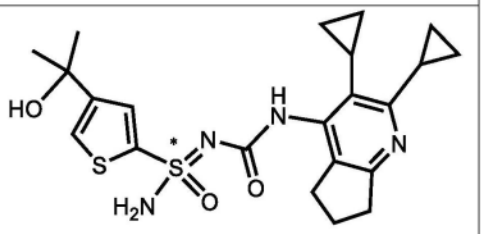
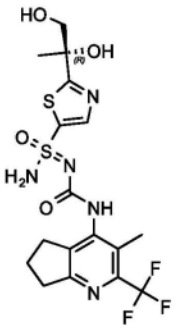
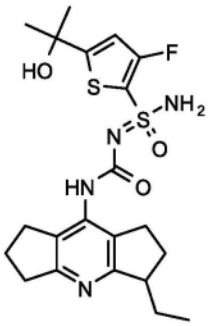
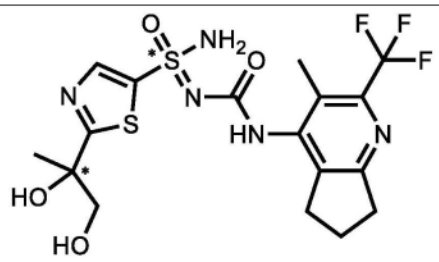
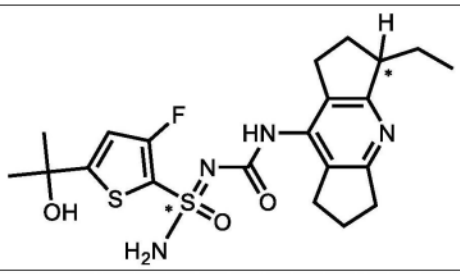
[2674]

601a		**668a**	
601b		**668b**	
602		**668c**	
602a		**668d**	

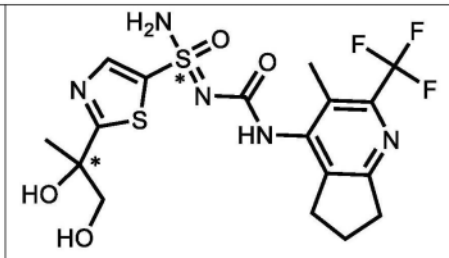
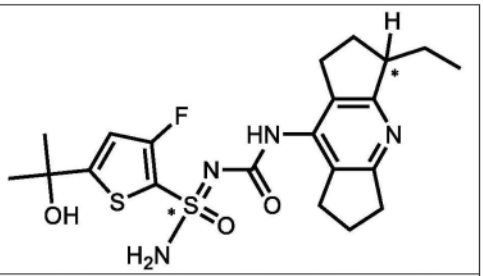
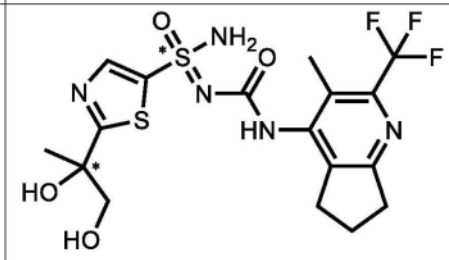
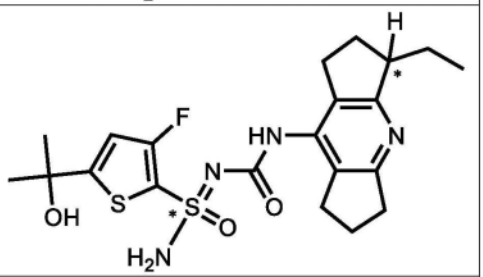
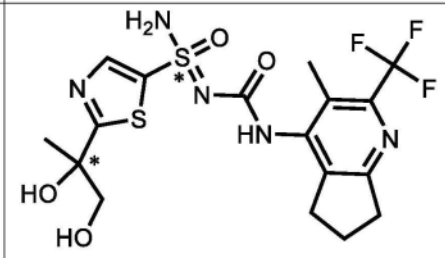
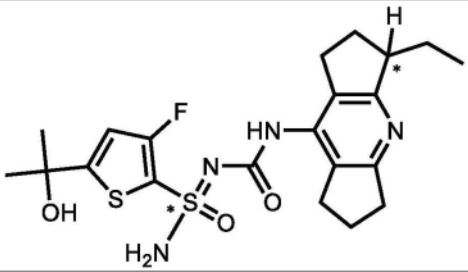
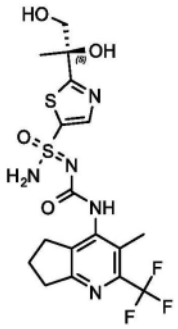
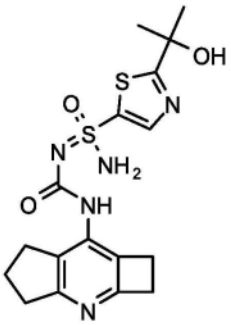
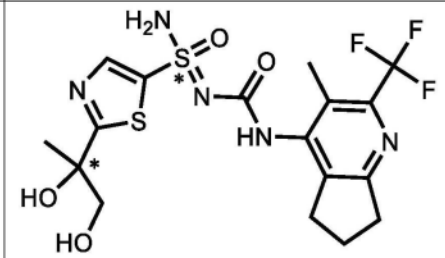
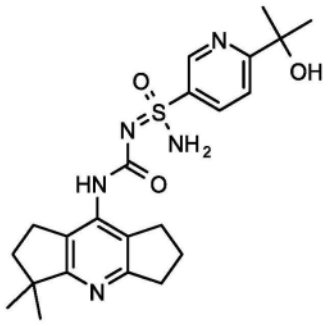
[2675]

602b		669	
603		669a	
604		669b	
604a		670	

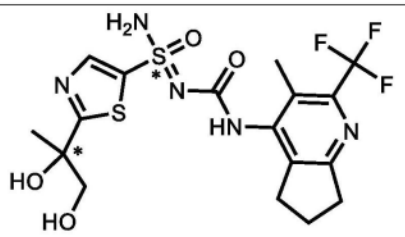
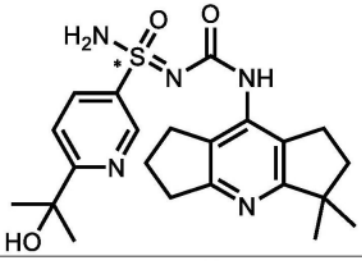
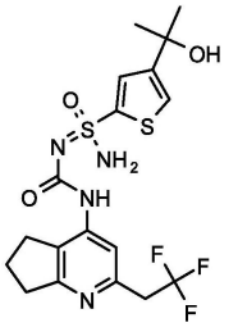
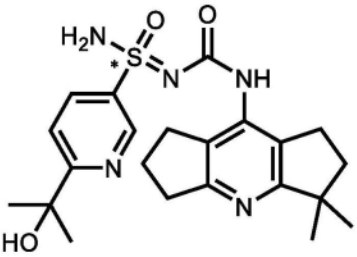
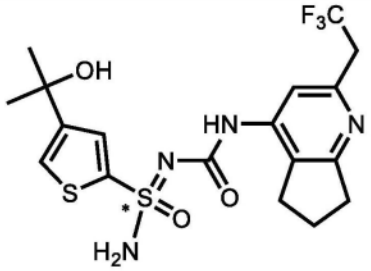
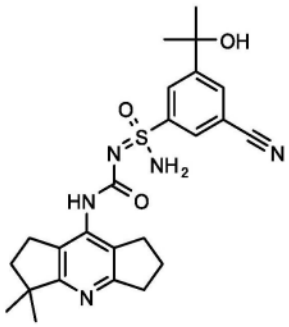
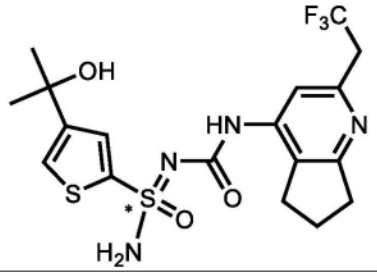
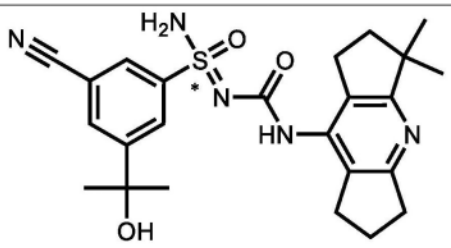
[2676]

604b		670a	
605		670b	
605a		671	
605b		671a	

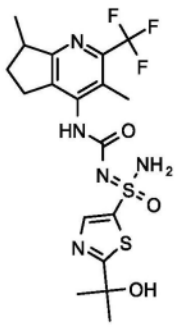
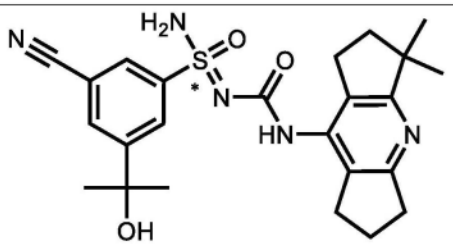
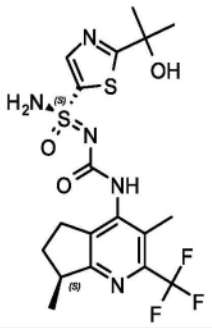
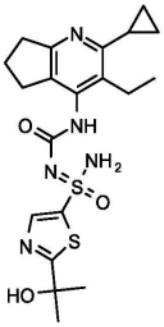
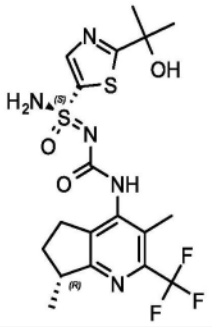
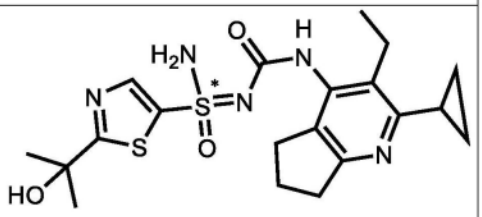
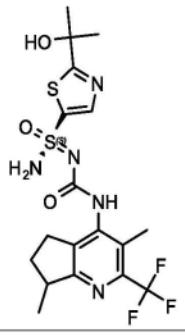
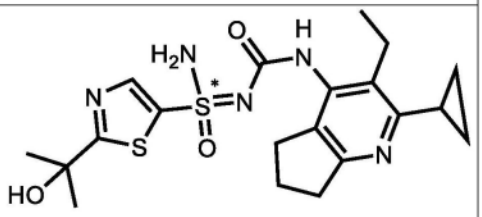
[2677]

605c		671b	
605d		671c	
605e		671d	
605f		672	
605g		673	

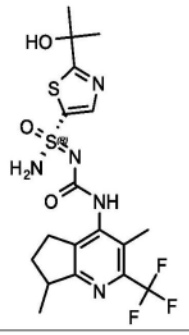
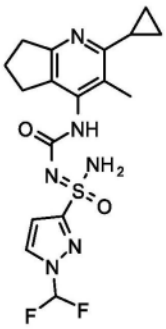
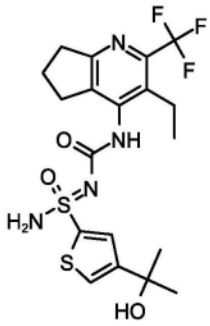
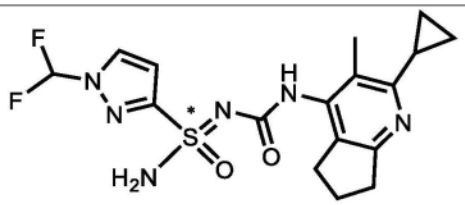
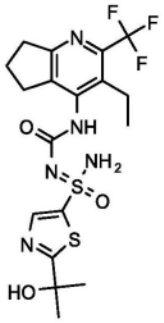
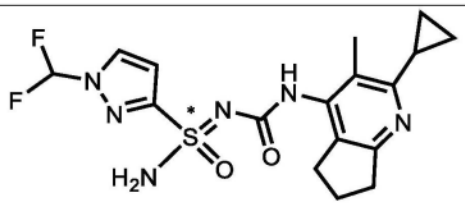
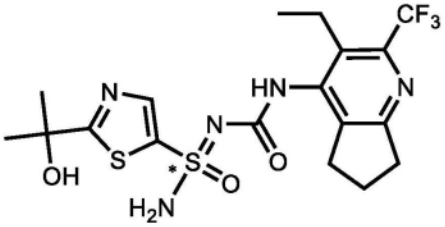
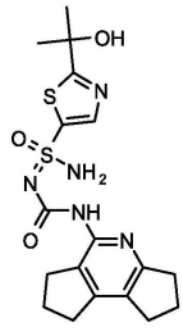
[2678]

605h		673a	
607		673b	
607a		674	
607b		674a	

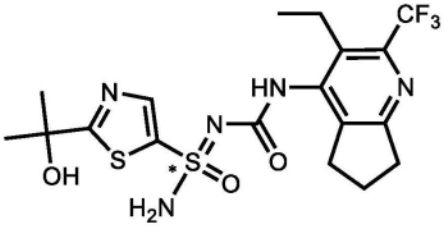
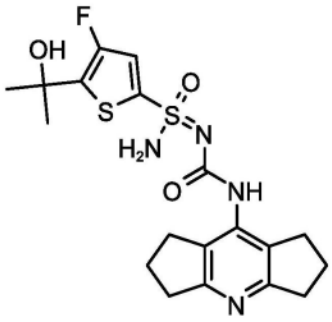
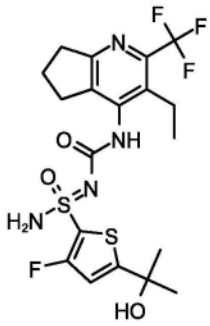
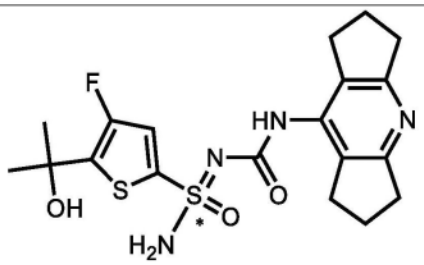
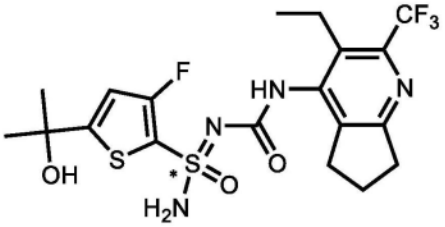
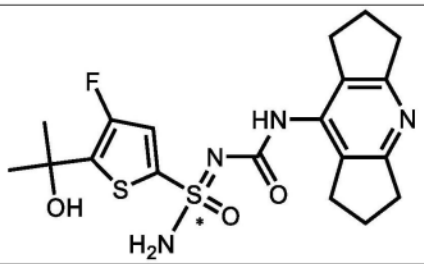
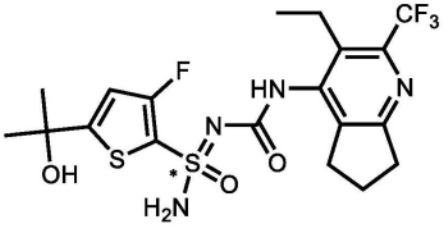
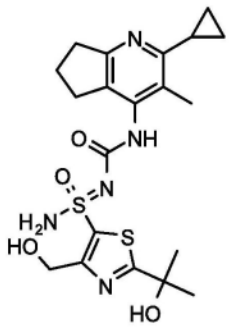
[2679]

608		**674b**	
608a		**675**	
608b		**675a**	
608c		**675b**	

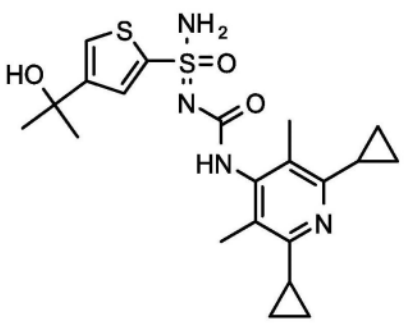
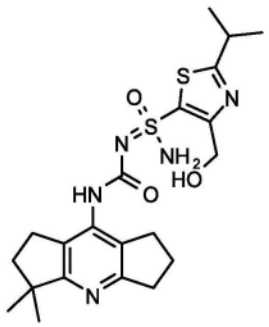
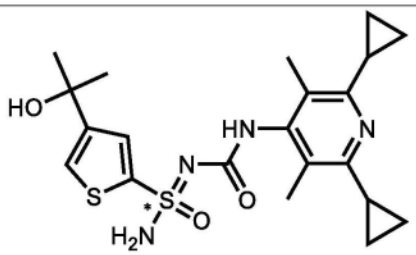
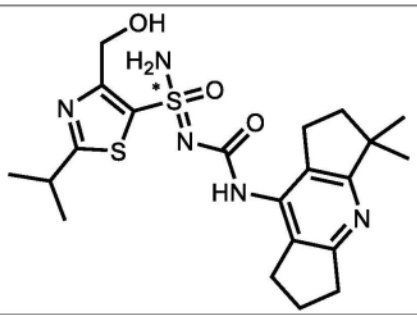
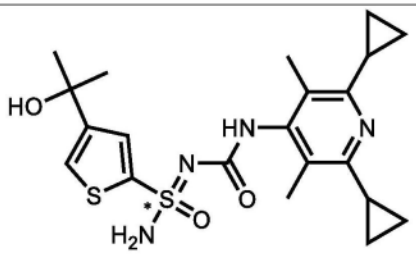
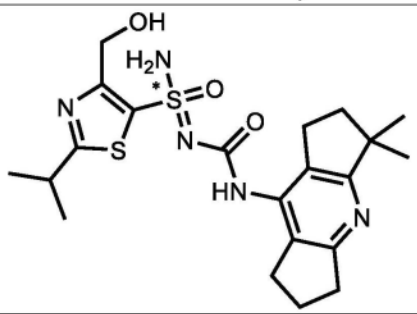
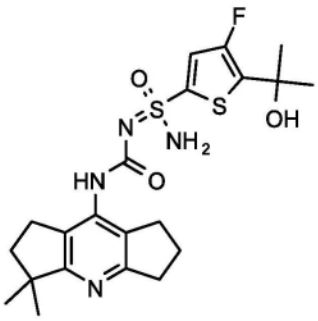
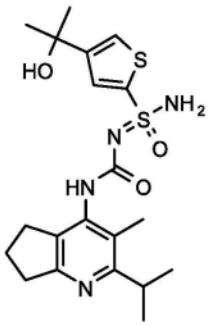
[2680]

608d		676	
609		676a	
610		676b	
610a		677	

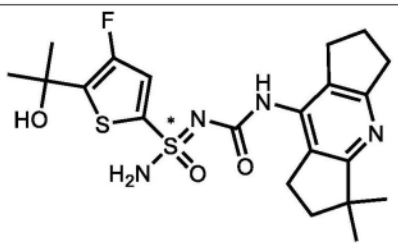
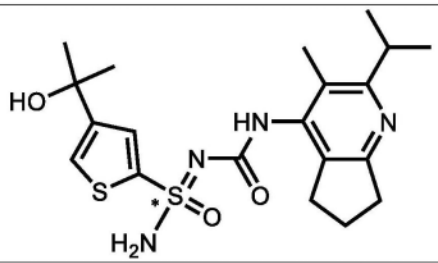
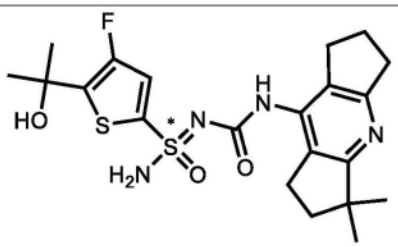
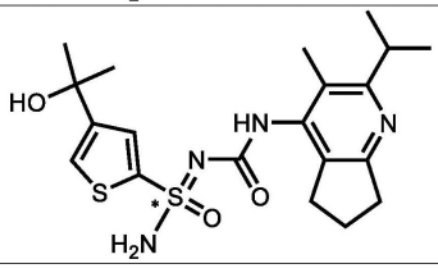
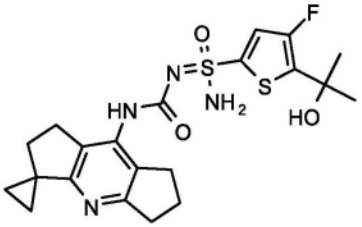
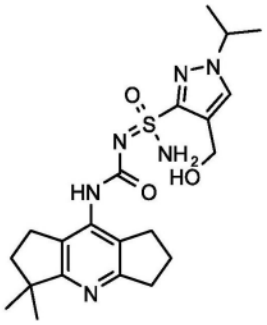
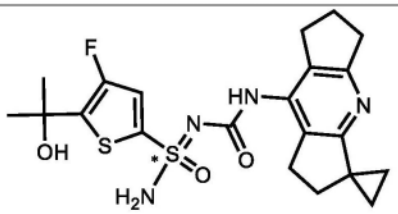
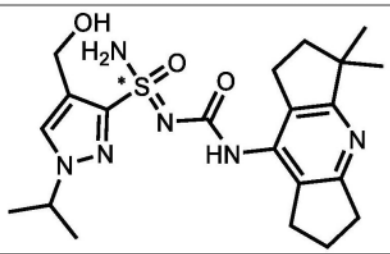
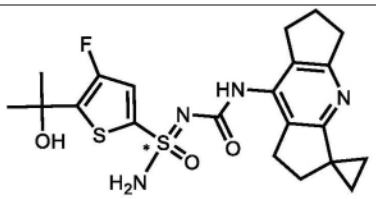
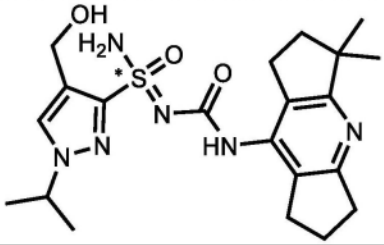
[2681]

610b		678	
611		678a	
611a		678b	
611b		679	

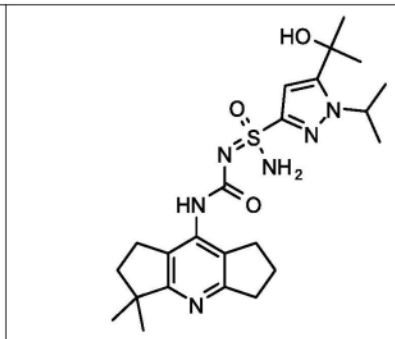
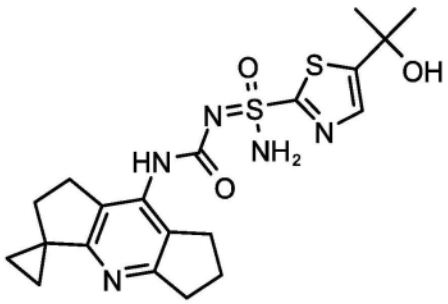
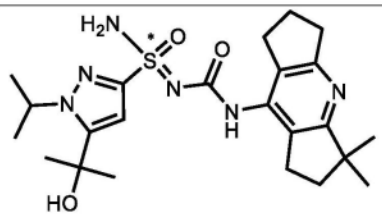
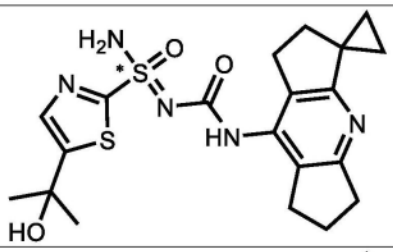
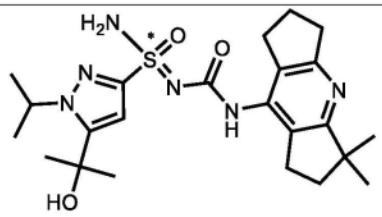
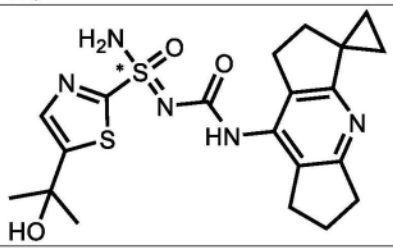
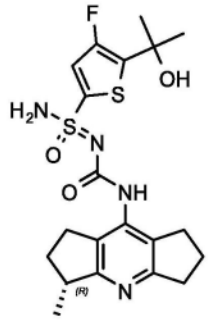
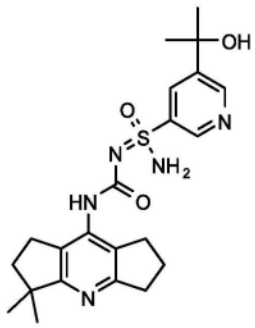
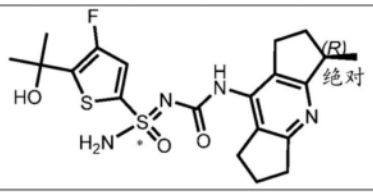
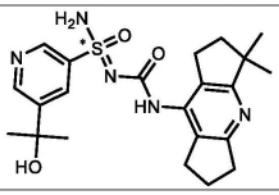
[2682]

612		680	
612a		680a	
612b		680b	
613		681	

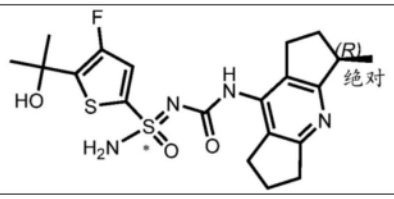
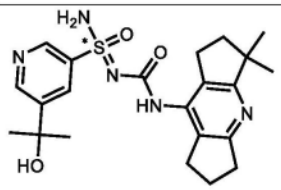
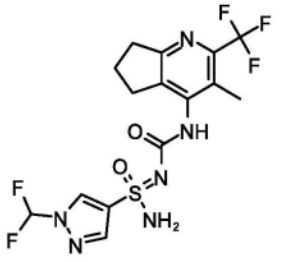
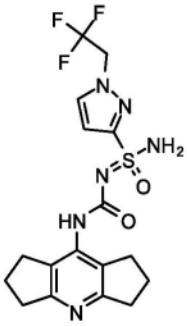
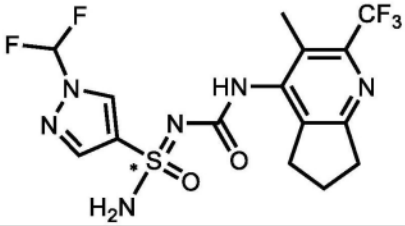
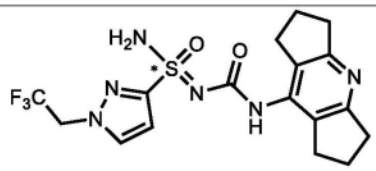
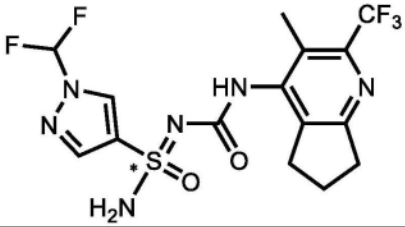
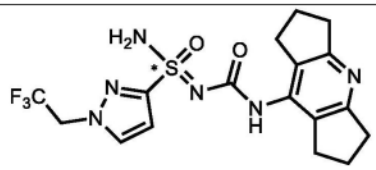
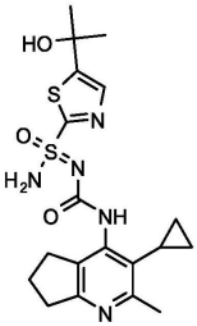
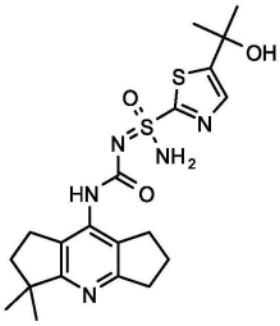
[2683]

613a		681a	
613b		681b	
614		682	
614a		682a	
614b		682b	

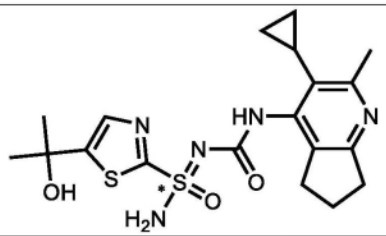
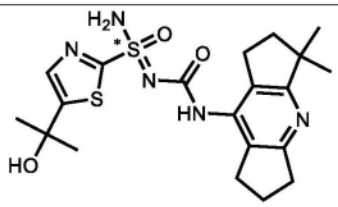
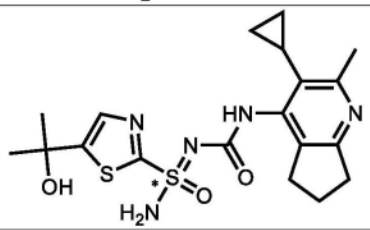
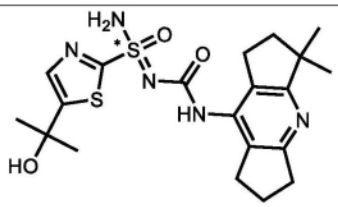
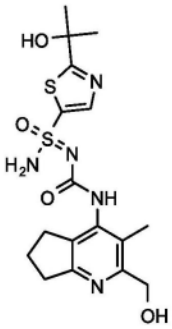
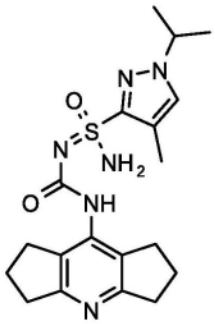
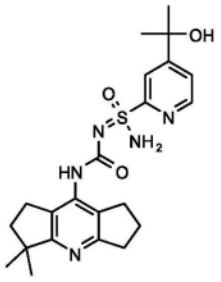
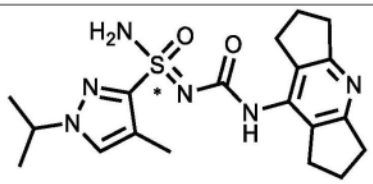
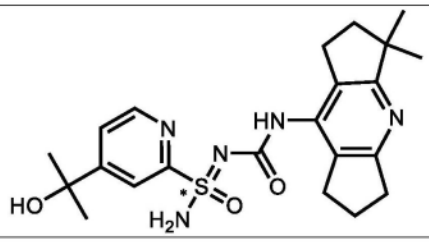
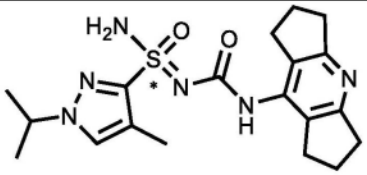
[2684]

615		683	
615a		683a	
615b		683b	
616		684	
616a		684a	

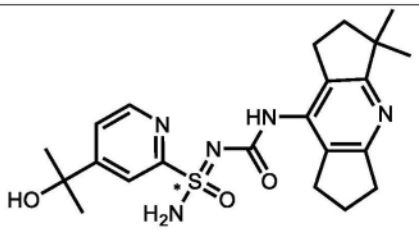
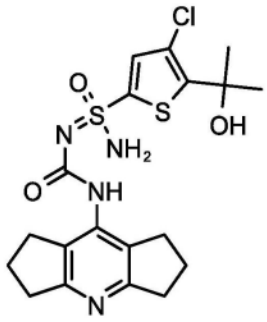
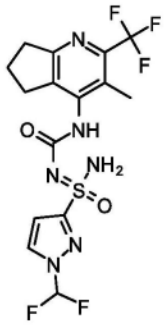
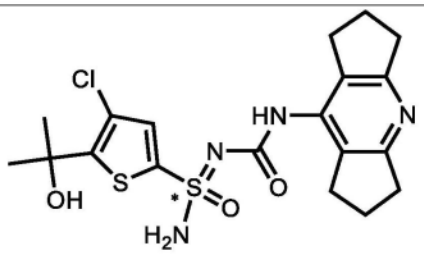
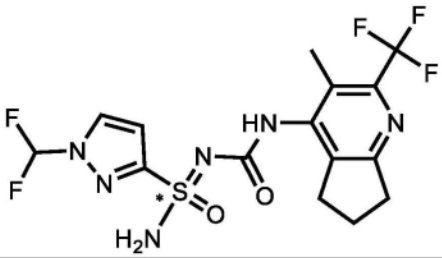
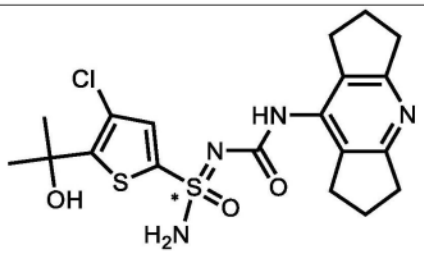
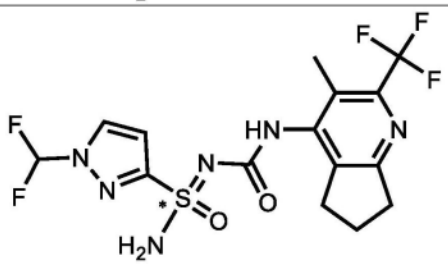
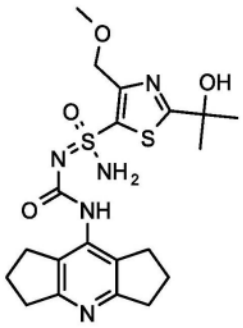
[2685]

616b		684b	
617		685	
617a		685a	
617b		685b	
618		686	

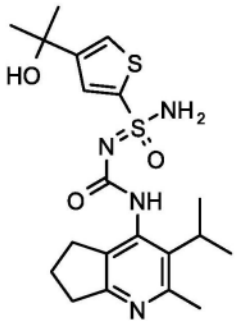
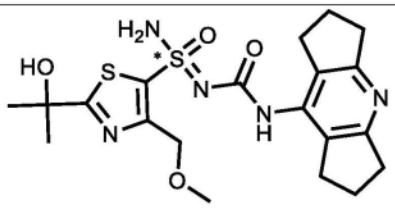
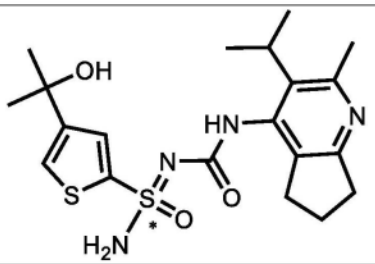
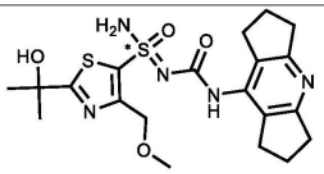
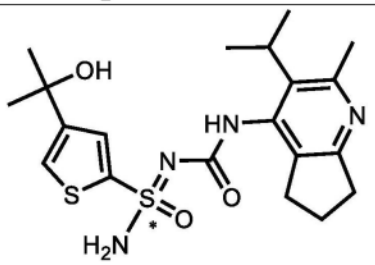
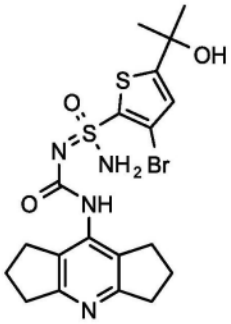
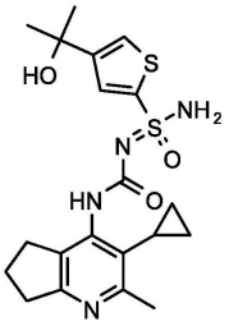
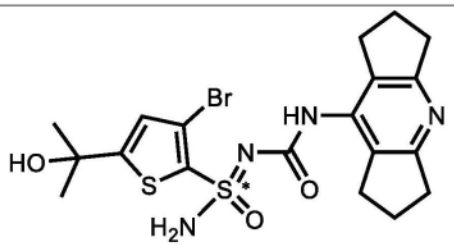
[2686]

618a		686a	
618b		686b	
619		687	
620		687a	
620a		687b	

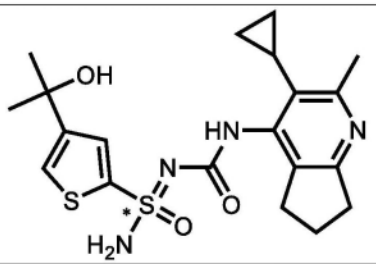
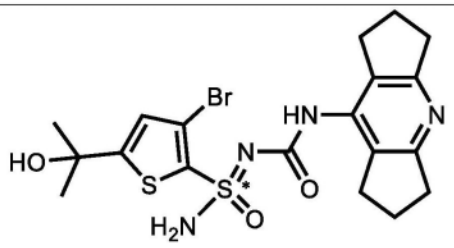
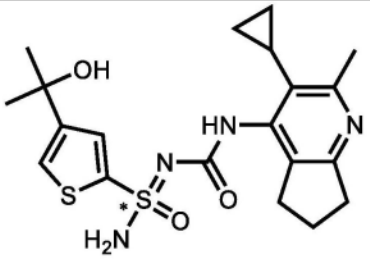
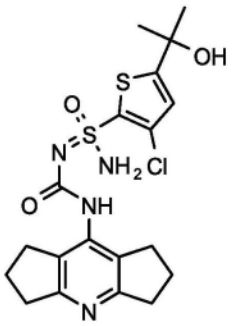
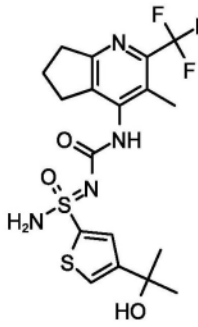
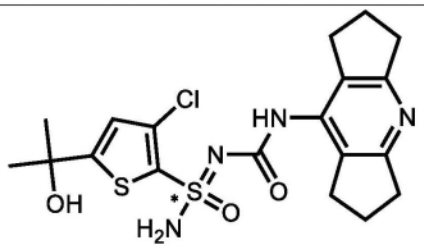
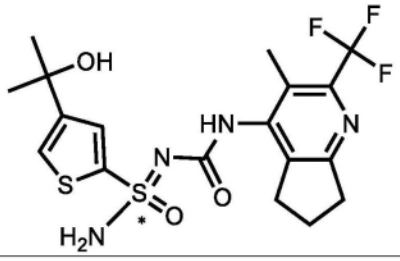
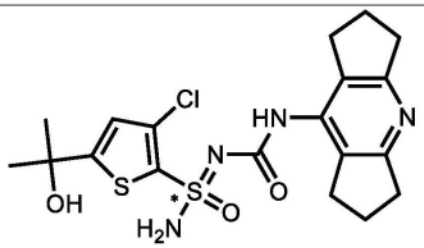
[2687]

620b		**688**	
621		**688a**	
621a		**688b**	
621b		**689**	

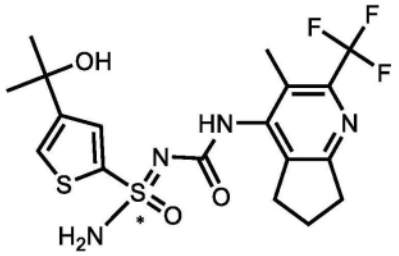
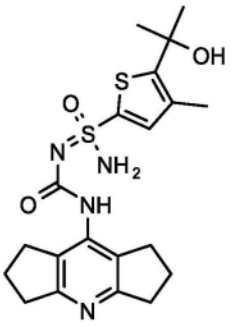
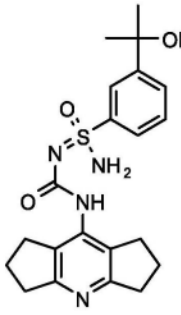
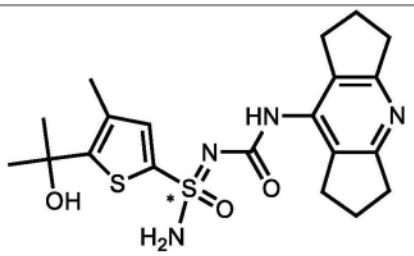
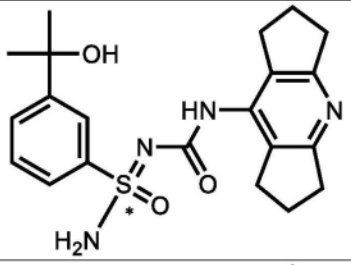
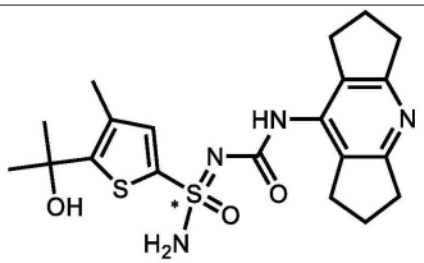
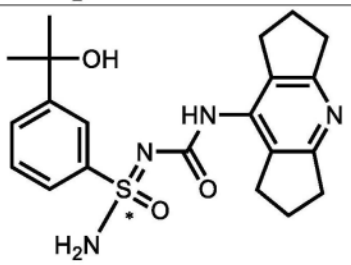
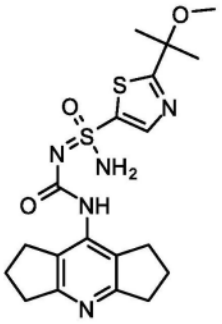
[2688]

622		689a	
622a		689b	
622b		690	
623		690a	

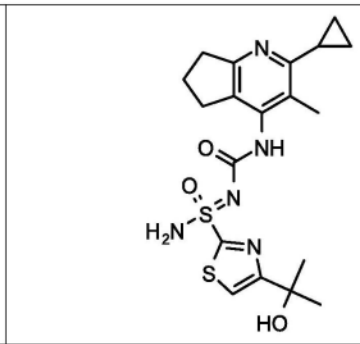
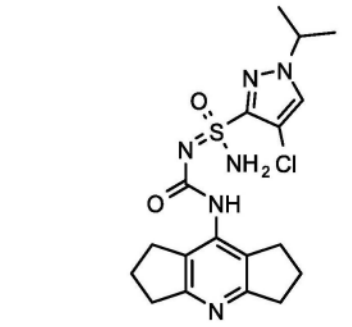
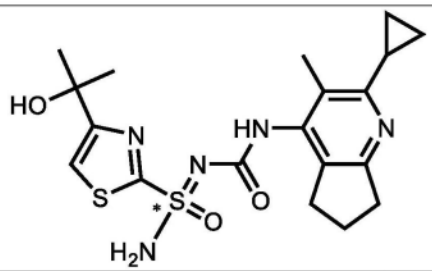
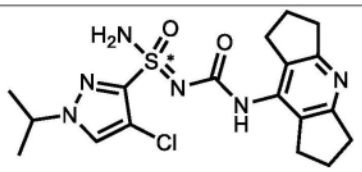
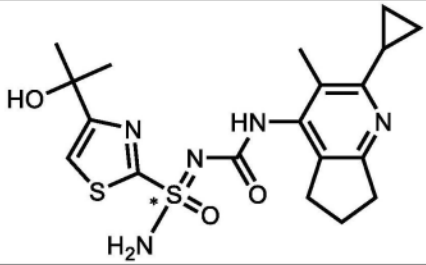
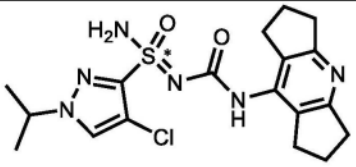
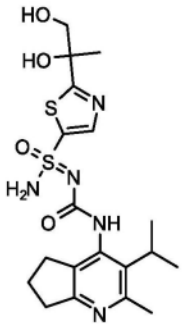
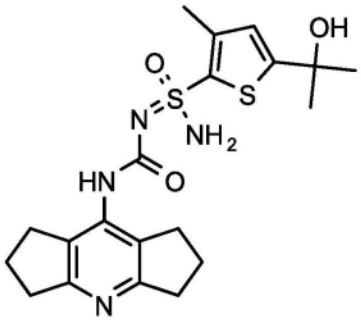
[2689]

623a		690b	
623b		691	
624		691a	
624a		691b	

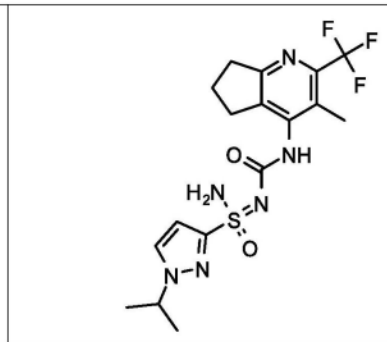
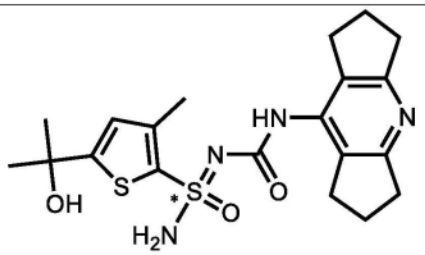
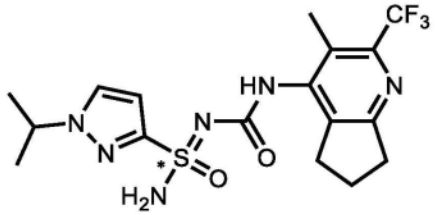
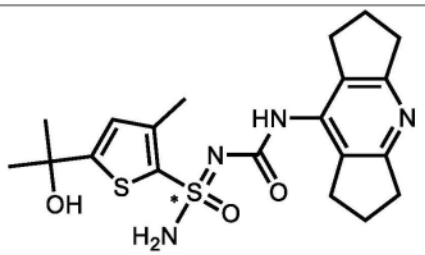
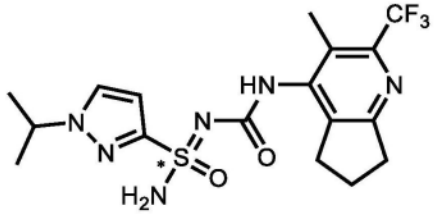
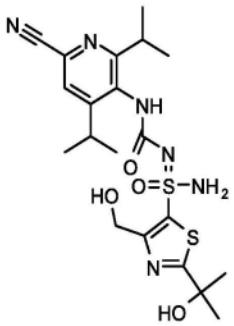
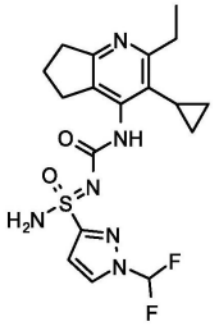
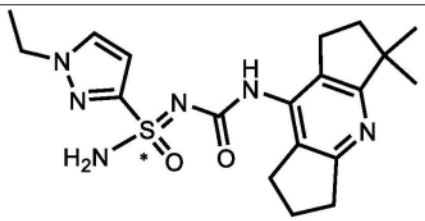
[2690]

624b		692	
625		692a	
625a		692b	
625b		693	

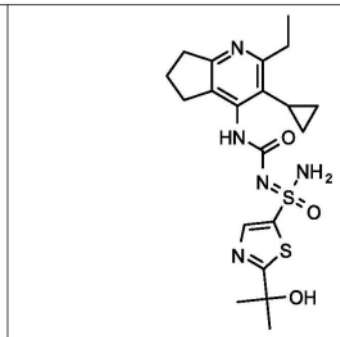
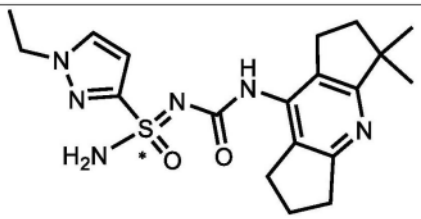
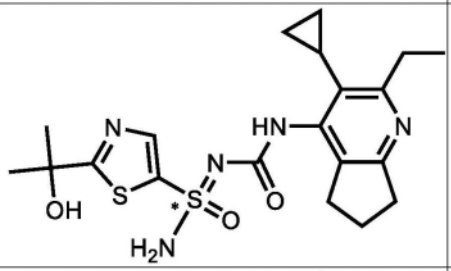
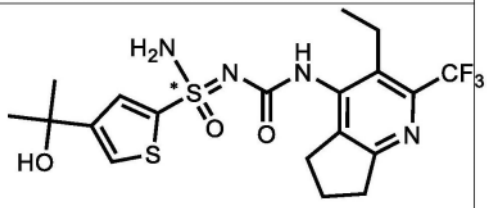
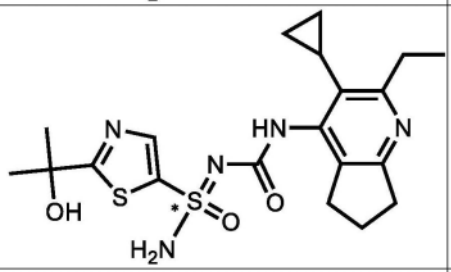
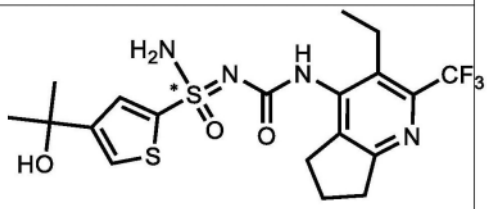
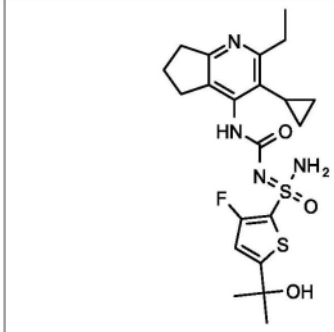
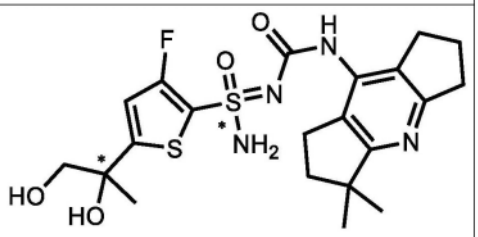
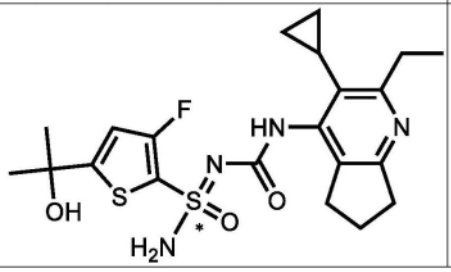
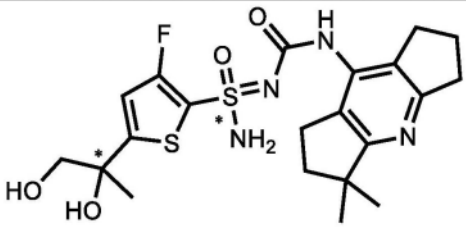
[2691]

626		694	
626a		694a	
626b		694b	
627		695	

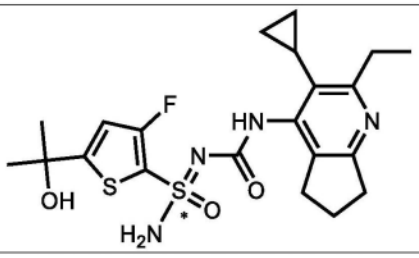
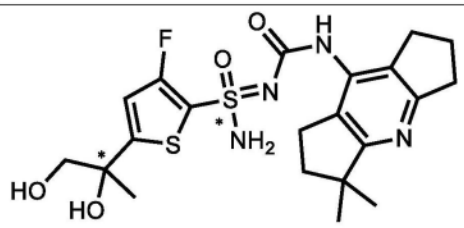
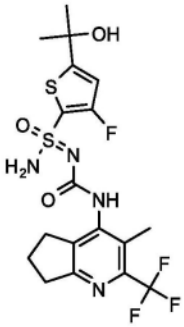
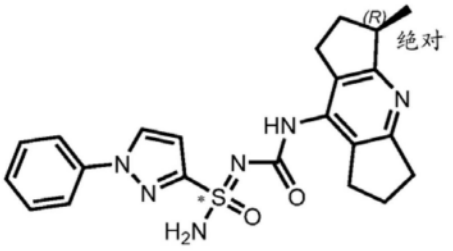
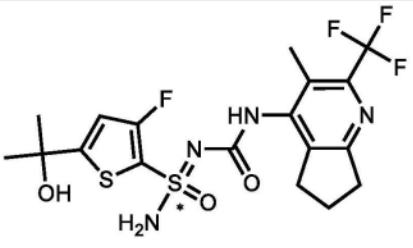
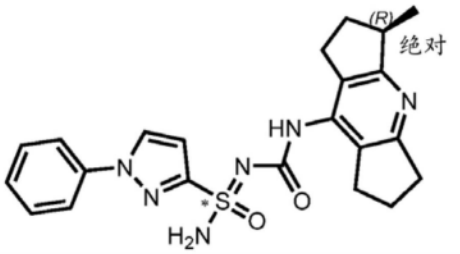
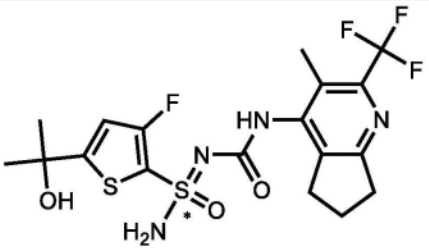
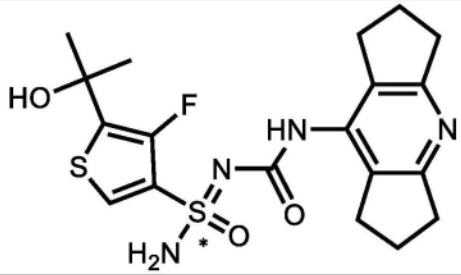
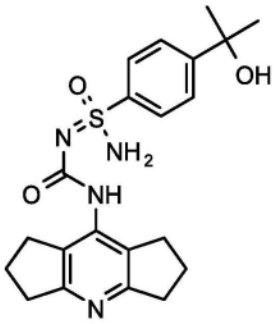
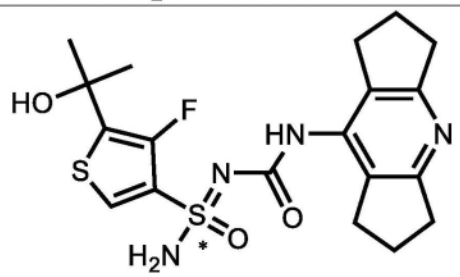
[2692]

628		695a	
628a		695b	
628b		696	
629		697a	

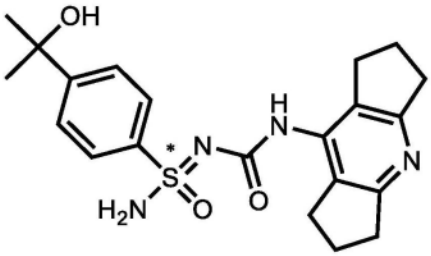
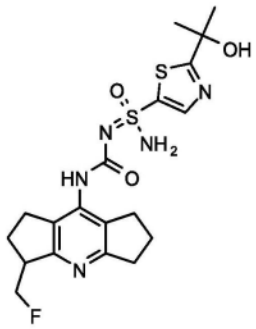
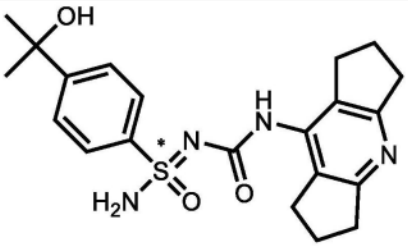
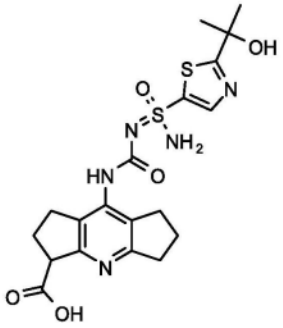
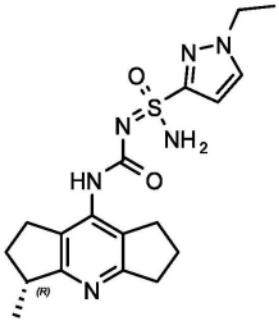
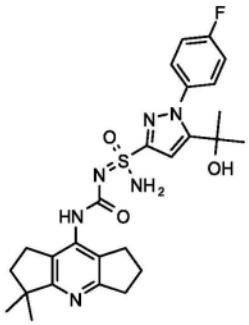
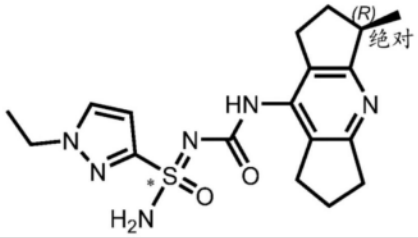
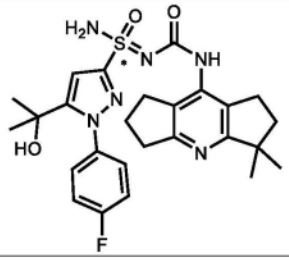
[2693]

630		697b	
630a		698a	
630b		698b	
631		699a	
631a		699b	

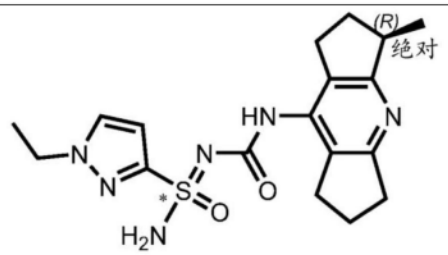
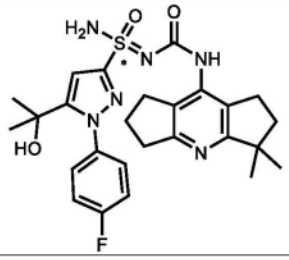
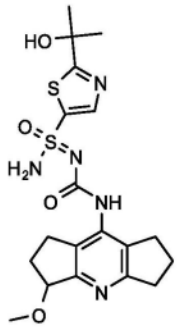
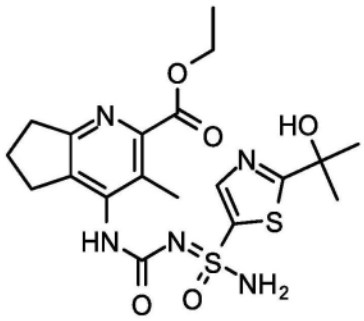
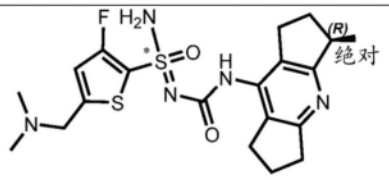
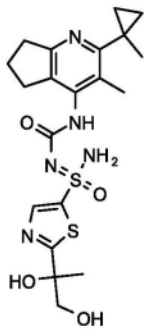
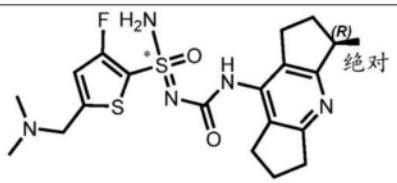
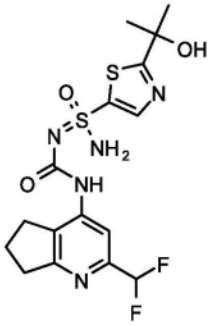
[2694]

631b		699c	
632		700a	
632a		700b	
632b		701a	
633		701b	

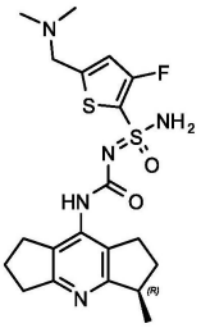
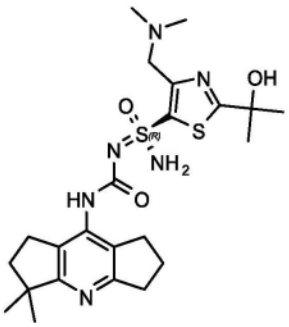
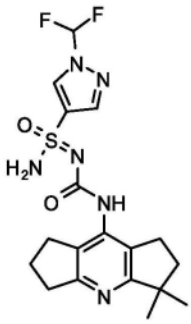
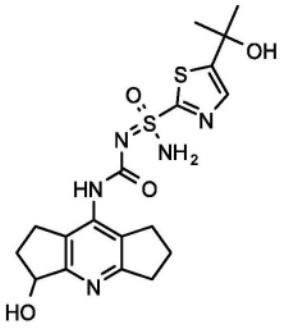
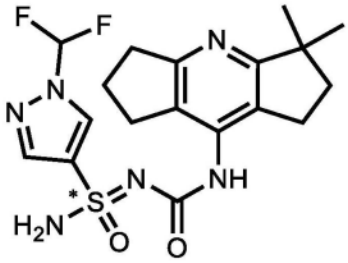
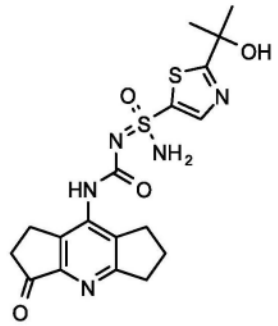
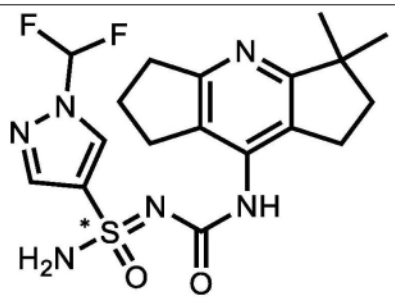
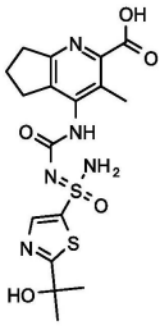
[2695]

633a		702	
633b		703	
634		704	
634a		705a	

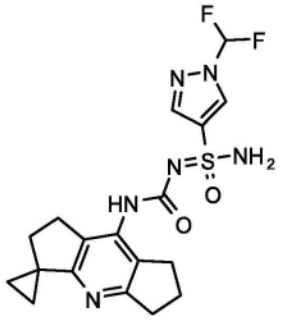
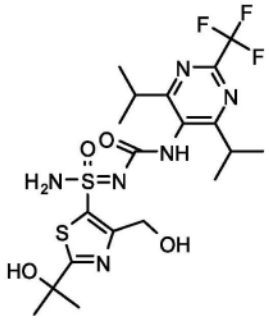
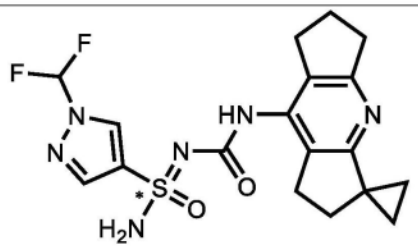
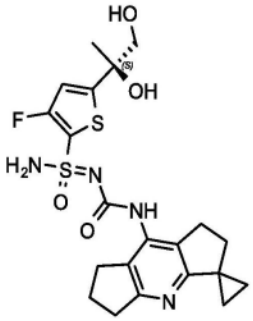
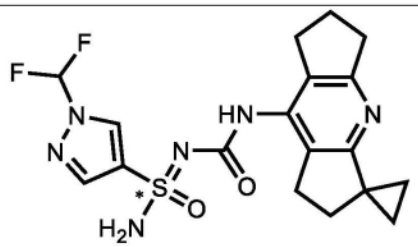
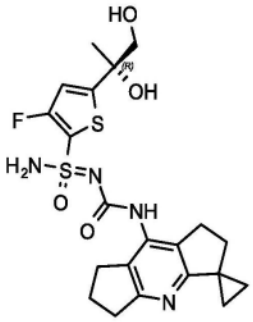
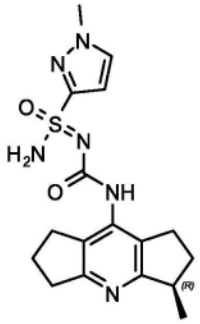
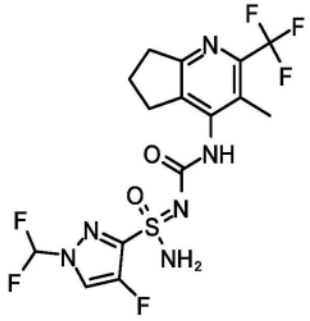
[2696]

634b		705b	
635		706	
636a		707	
636b		708	

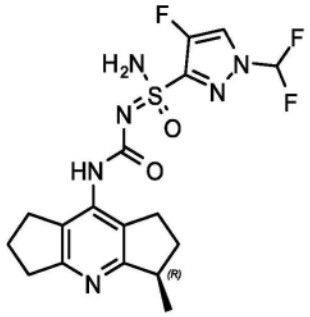
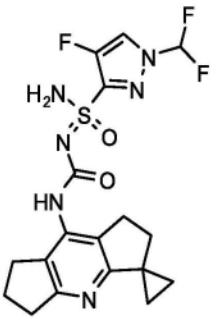
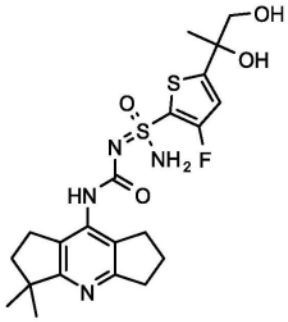
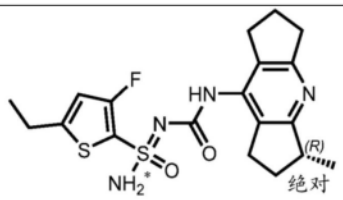
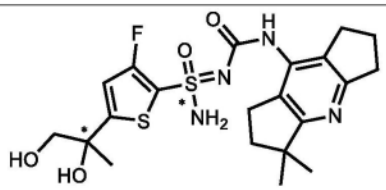
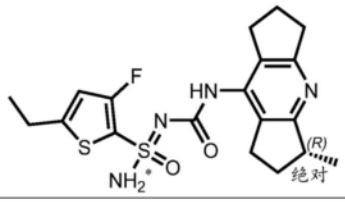
[2697]

636c		709	
637		710	
637a		711	
637b		712	

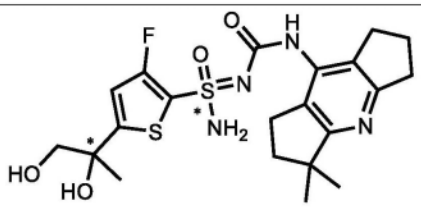
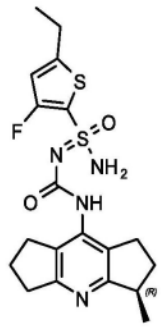
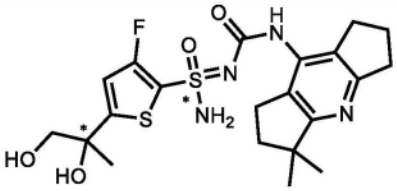
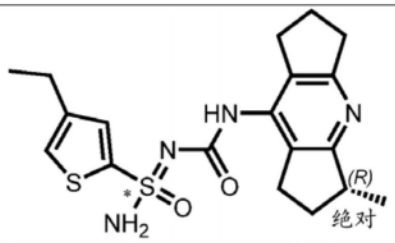
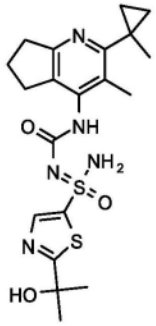
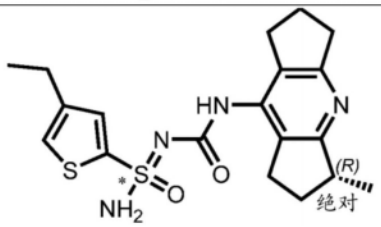
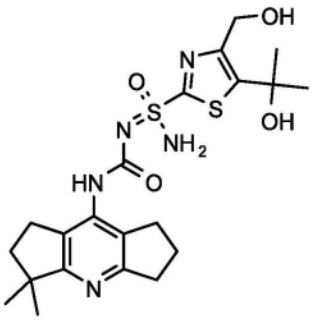
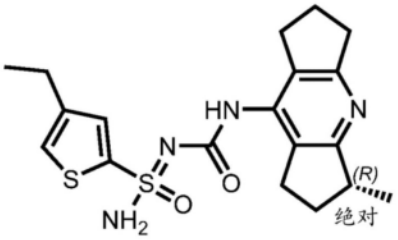
[2698]

638		713	
638a		716a	
638b		716b	
639		717	

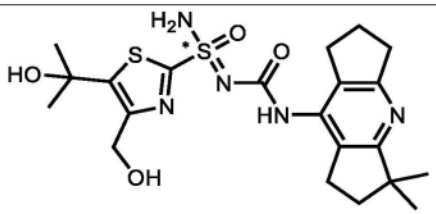
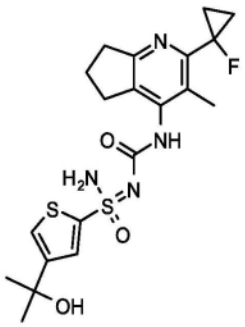
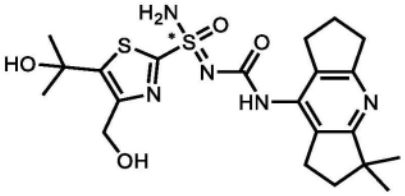
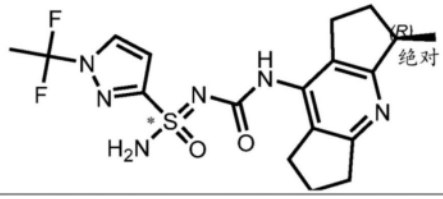
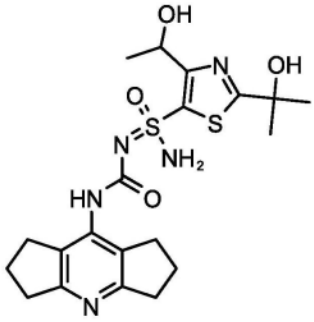
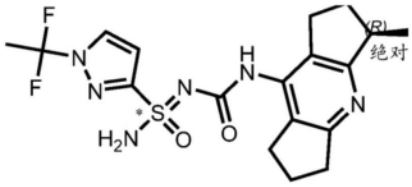
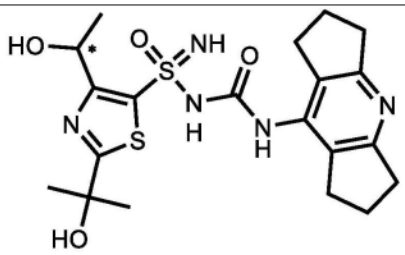
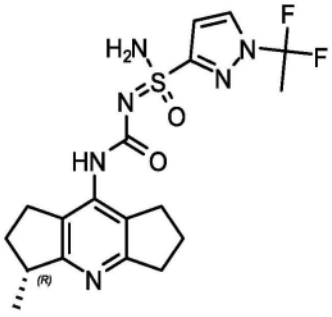
[2699]

639a		**718a**	
639b		**719**	
640		**720a**	
640a		**720b**	

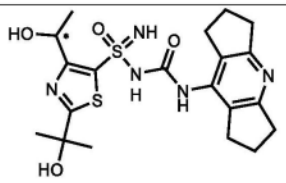
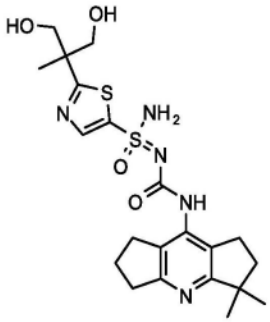
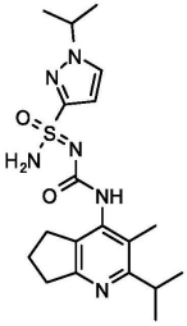
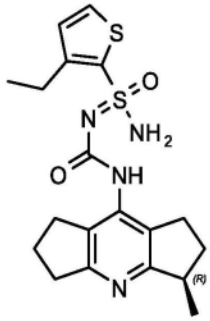
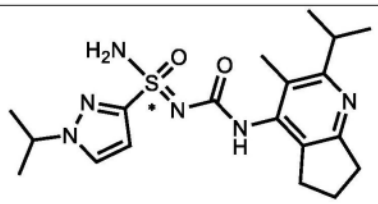
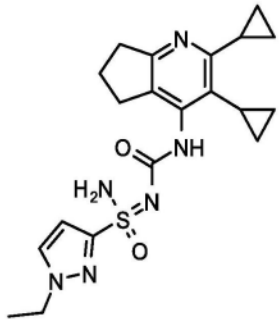
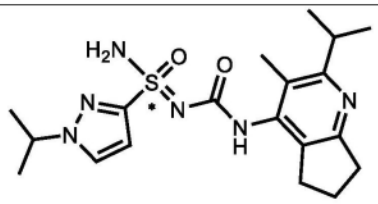
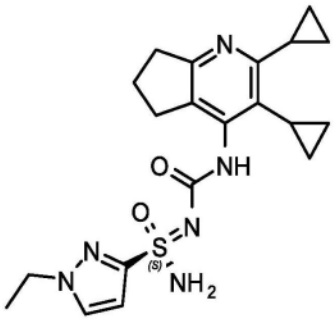
[2700]

640b		720c	
640c		721a	
641		721b	
642		721c	

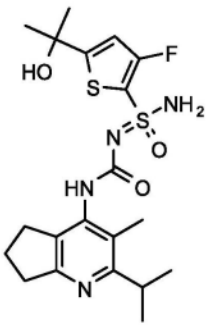
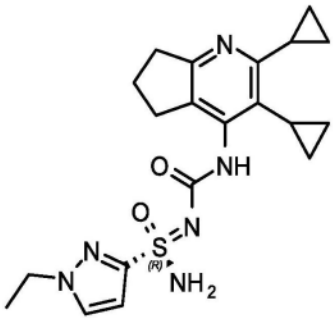
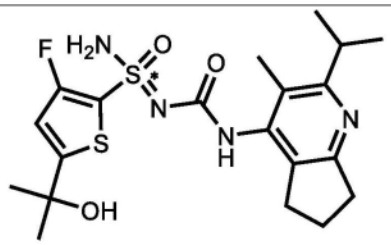
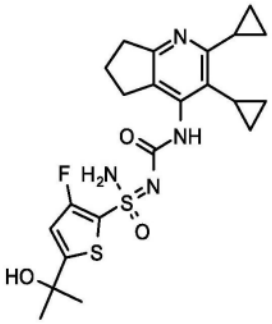
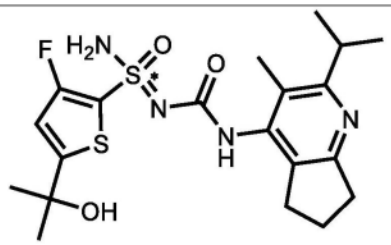
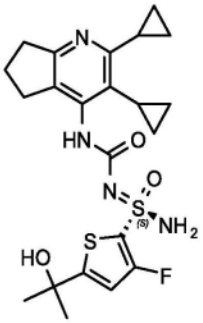
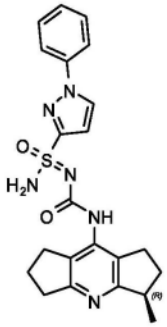
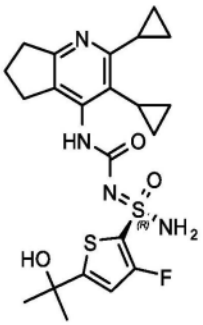
[2701]

642a		722	
642b		723a	
643		723b	
643a		723c	

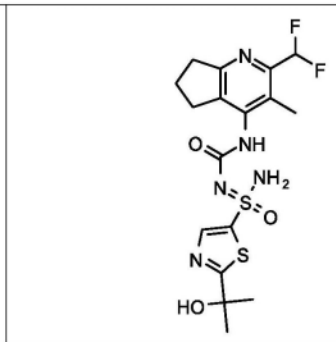
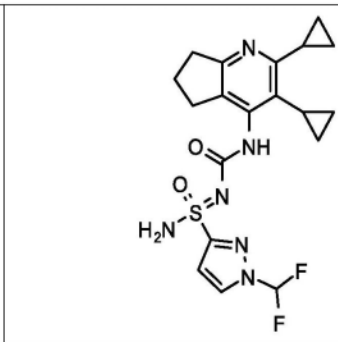
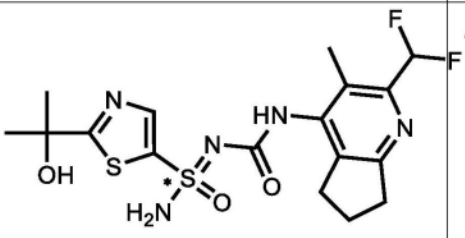
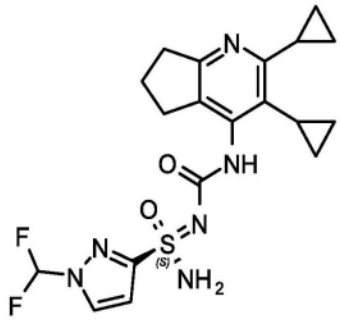
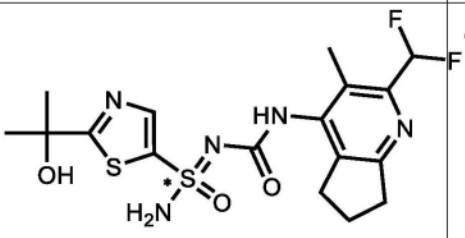
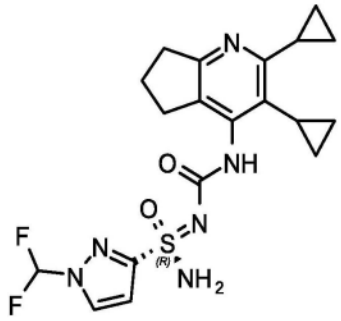
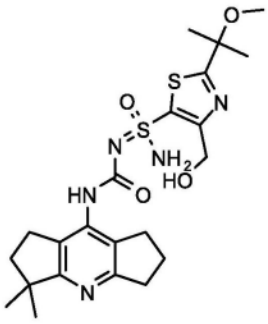
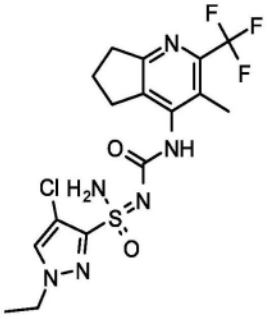
[2702]

643b		724	
644		725a	
644a		726	
644b		726a	

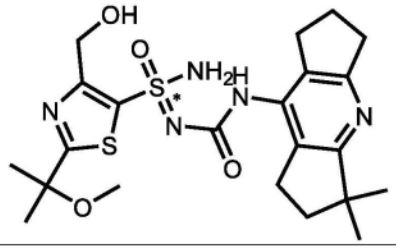
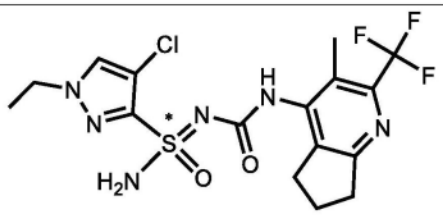
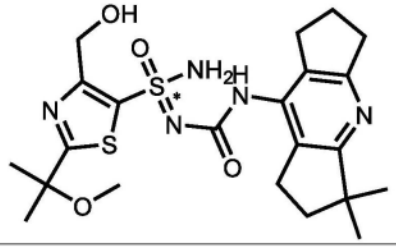
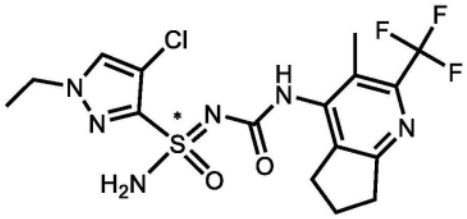
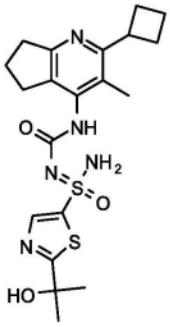
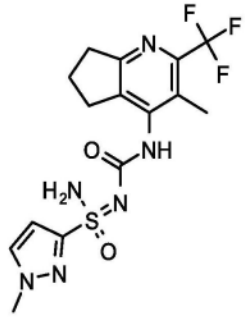
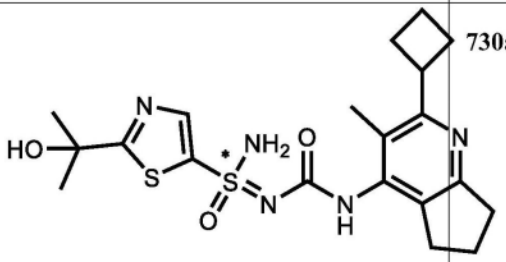
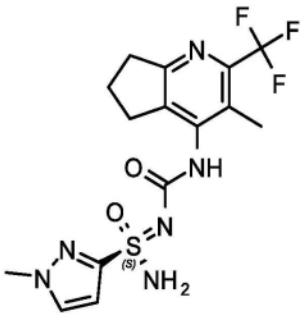
[2703]

645		726b	
645a		727	
645b		727a	
646a		727b	

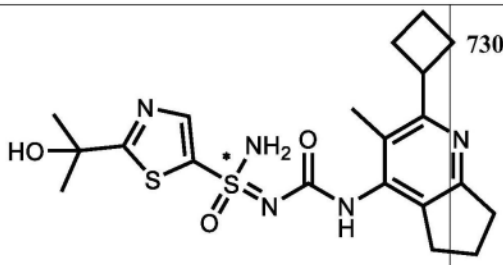
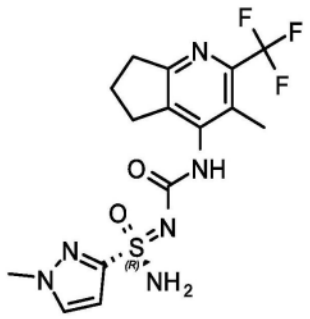
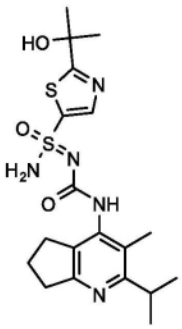
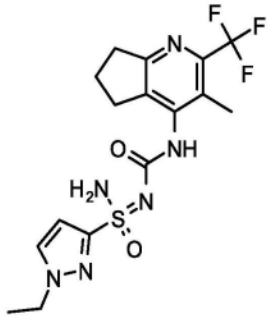
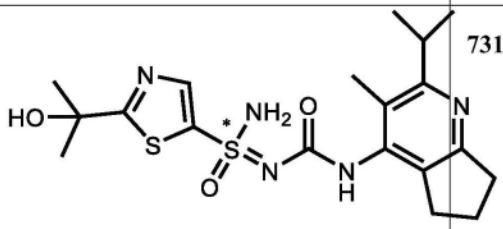
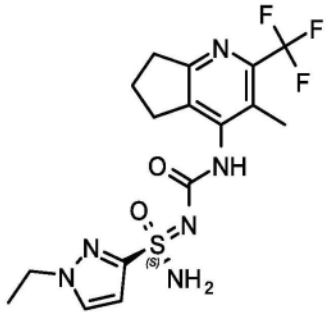
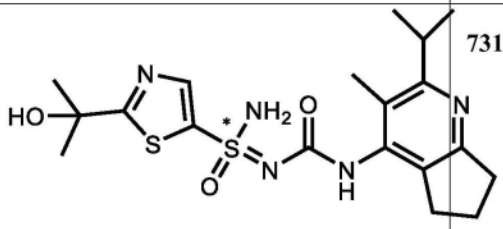
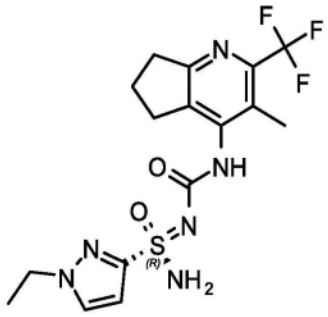
[2704]

647		728	
647a		728a	
647b		728b	
648		729	

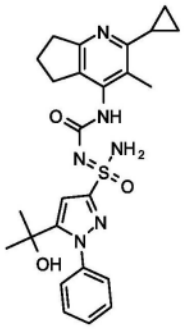
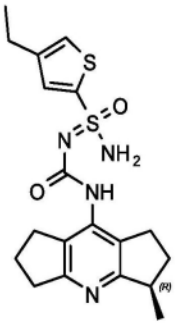
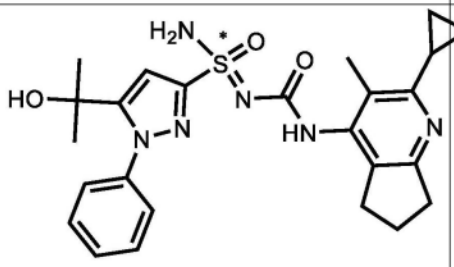
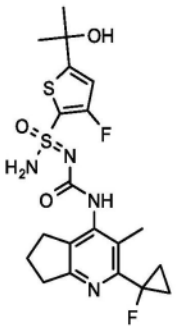
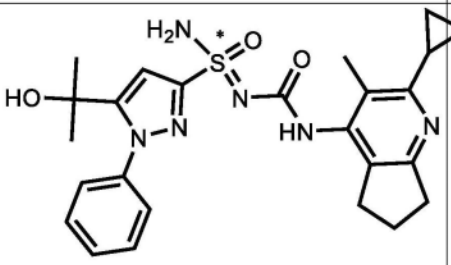
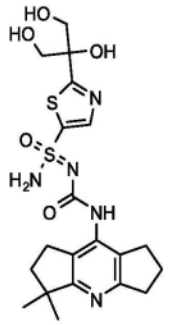
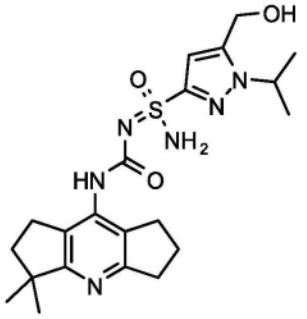
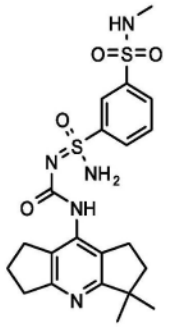
[2705]

648a		729a	
648b		729b	
649		730	
649a		730a	

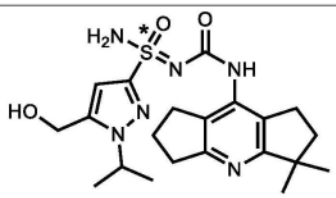
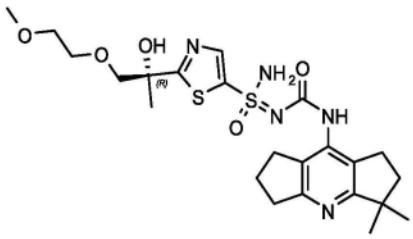
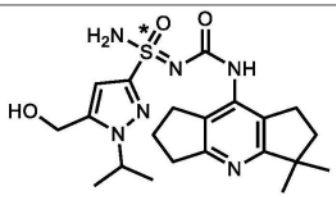
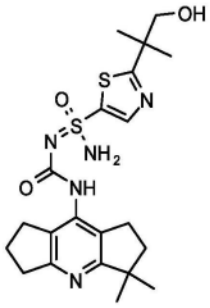
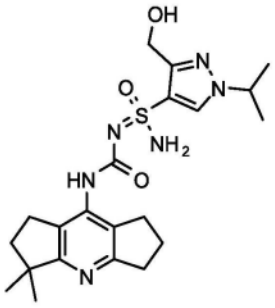
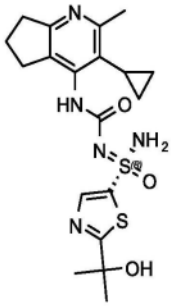
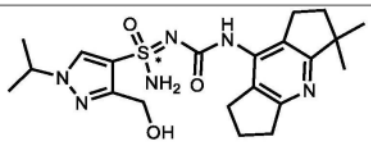
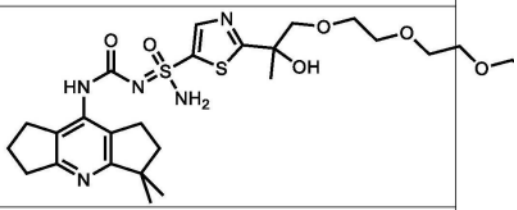
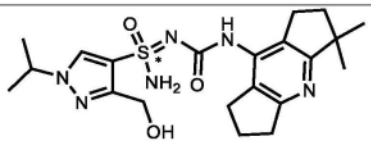
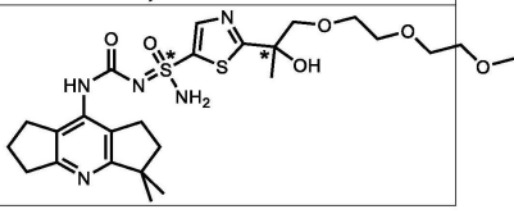
[2706]

649b		730b	
650		731	
650a		731a	
650b		731b	

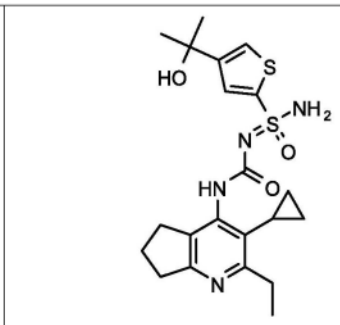
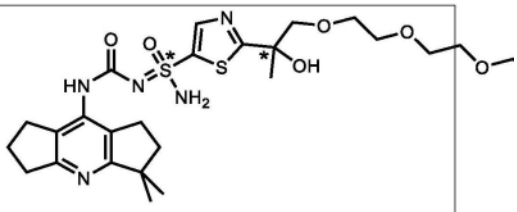
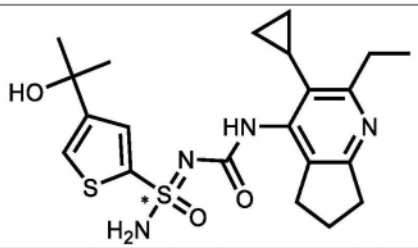
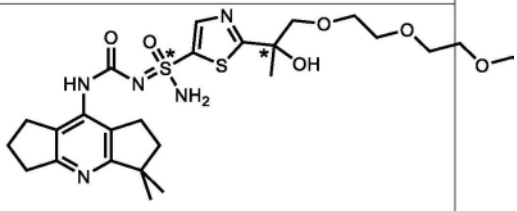
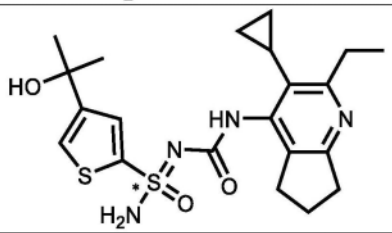
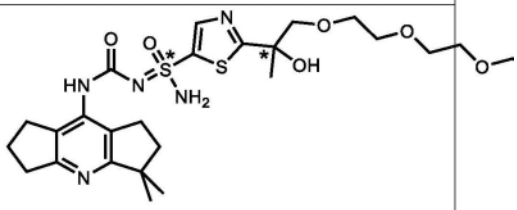
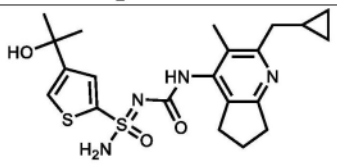
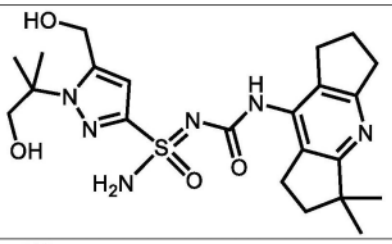
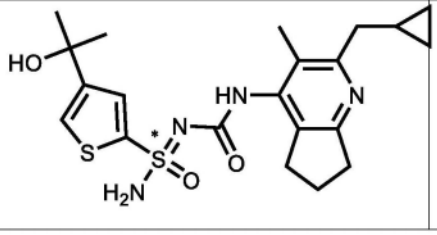
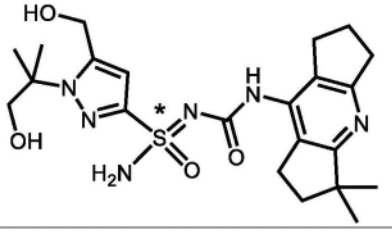
[2707]

651		732a	
651a		733	
651b		734	
652		735	

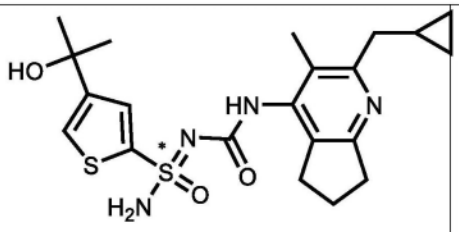
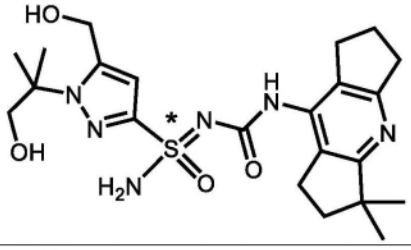
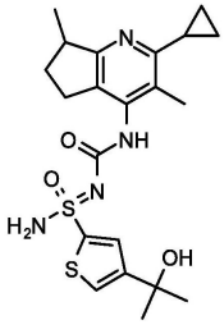
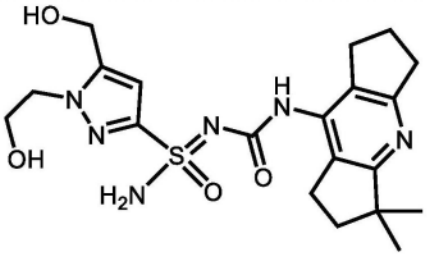
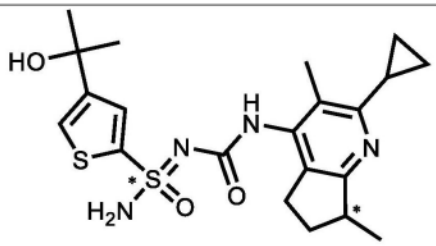
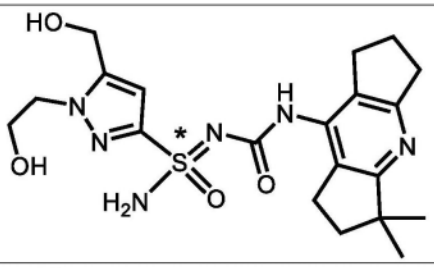
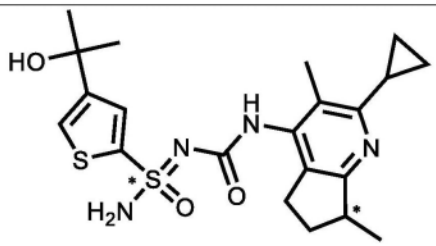
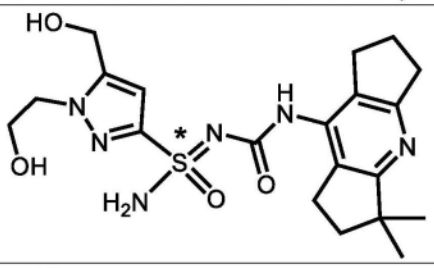
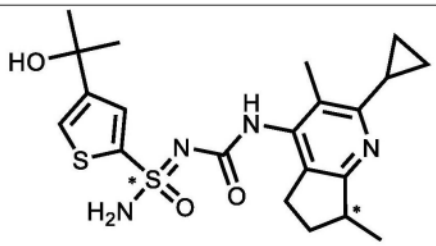
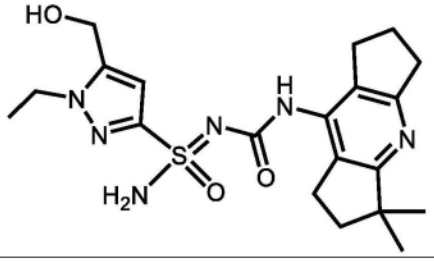
[2708]

652a		736	
652b		737	
653		738	
653a		739	
653b		739a	

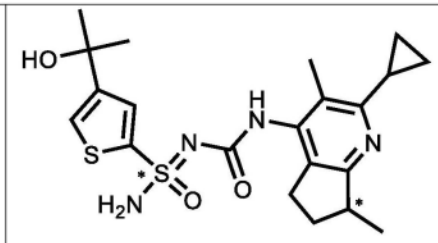
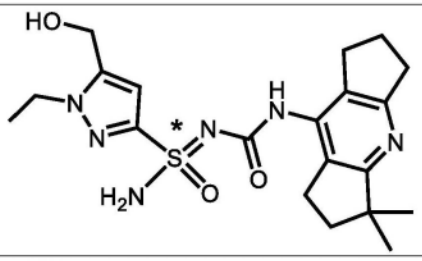
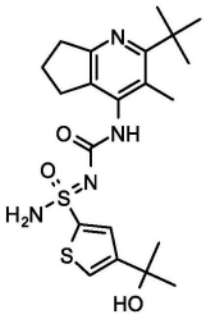
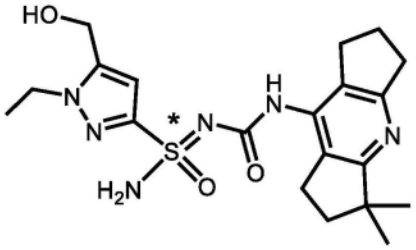
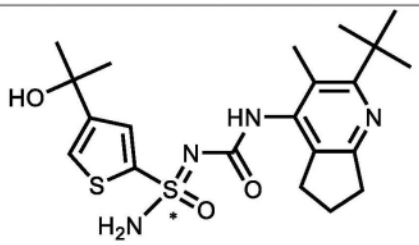
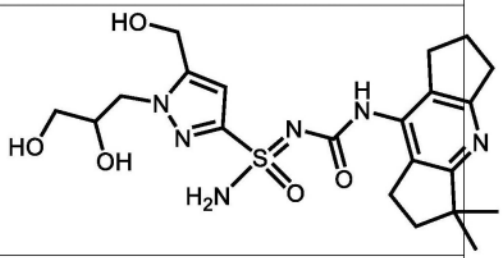
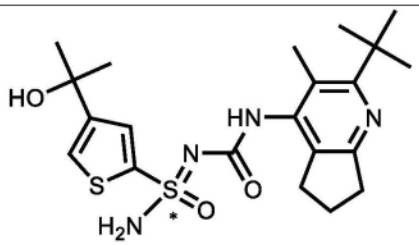
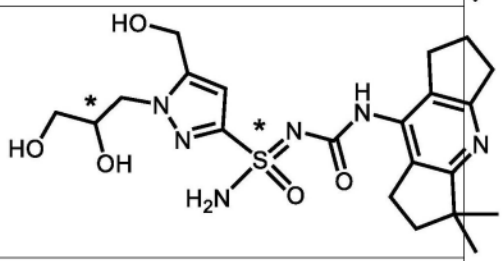
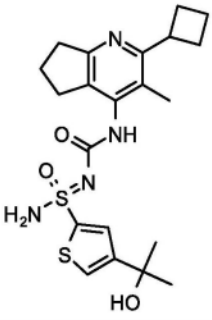
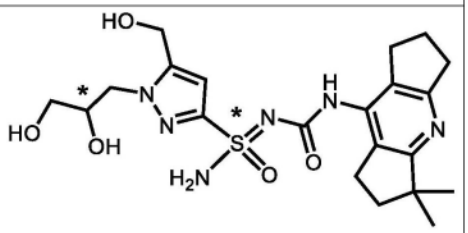
[2709]

654		739b	
654a		739c	
654b		739d	
655		740	
655a		740a	

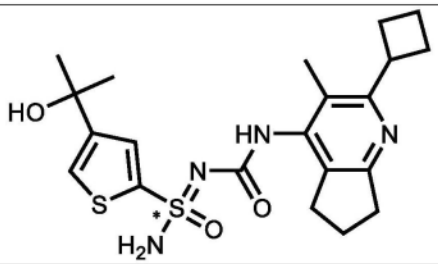
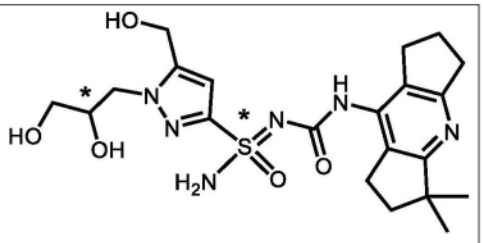
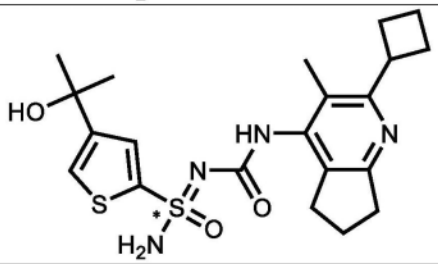
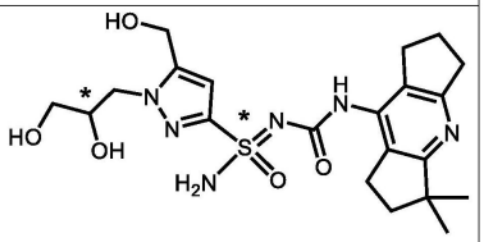
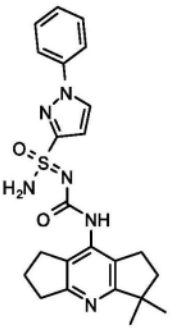
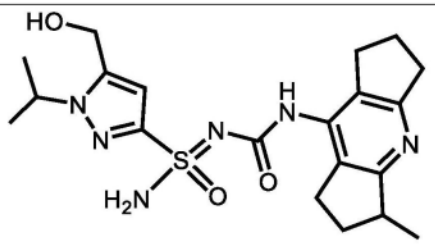
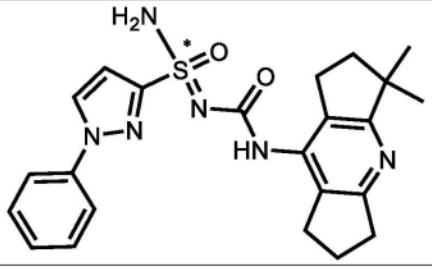
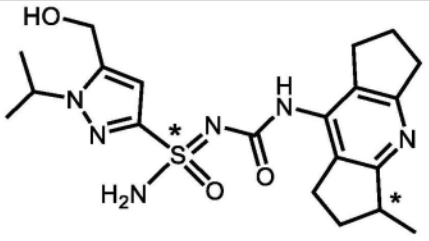
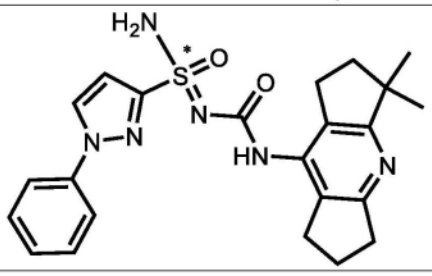
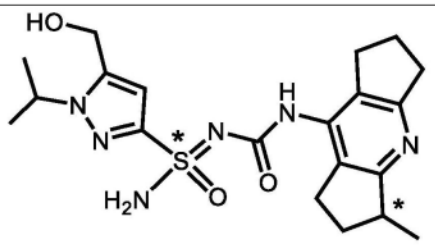
[2710]

655b		740b	
656		741	
656a		741a	
656b		741b	
656c		742	

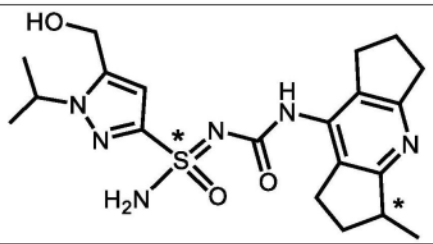
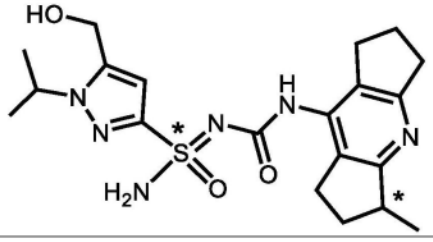
[2711]

656d		742a	
657		742b	
657a		743	
657b		743a	
658		743b	

[2712]

658a		743c	
658b		743d	
659		744	
659a		744a	
659b		744b	

[2713]

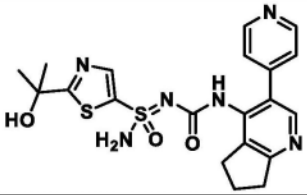
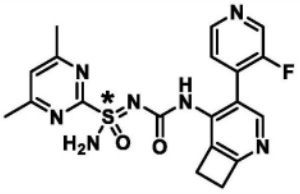
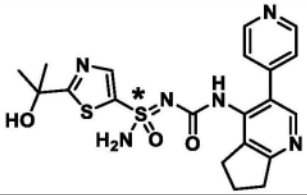
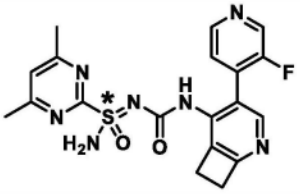
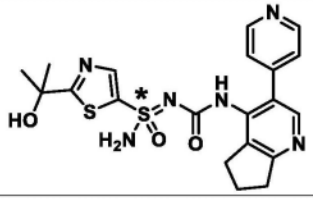
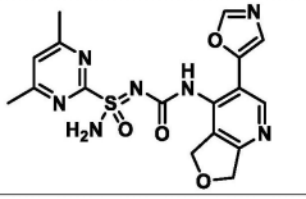
		744c	
		744d	

[2714] 及其药学上可接受的盐。

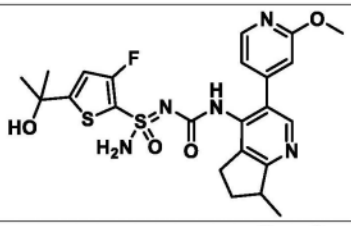
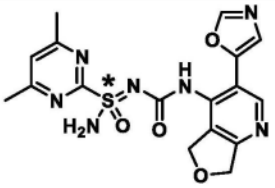
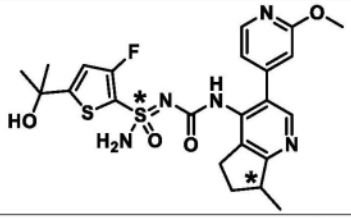
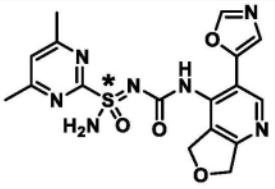
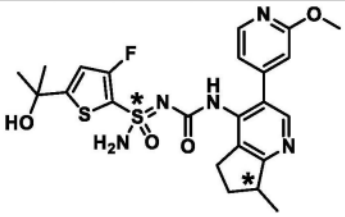
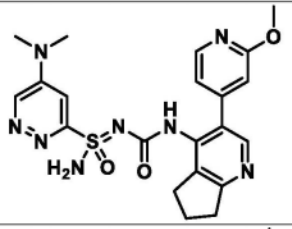
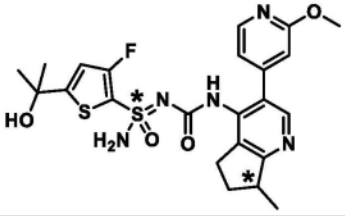
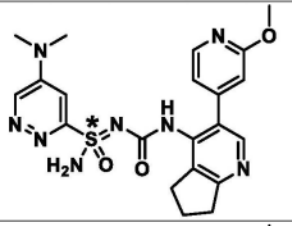
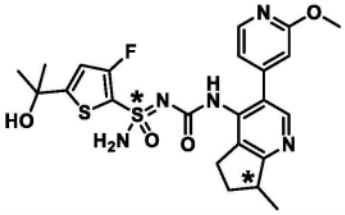
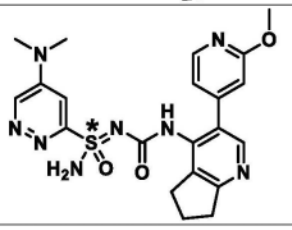
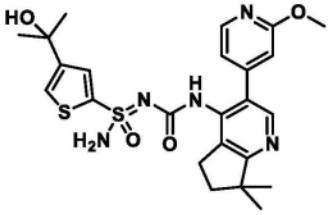
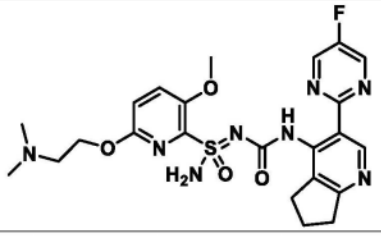
[2715] 在一些实施例中,所述化合物选自由下表1D中的化合物组成的组

[2716] 表1D

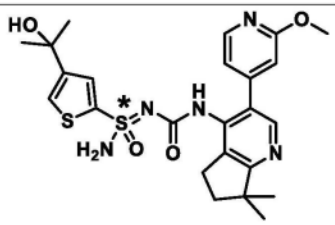
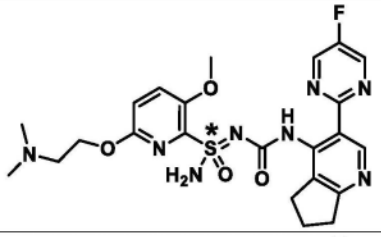
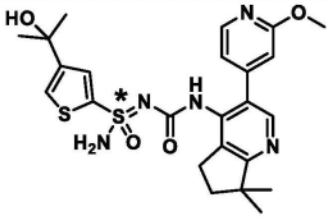
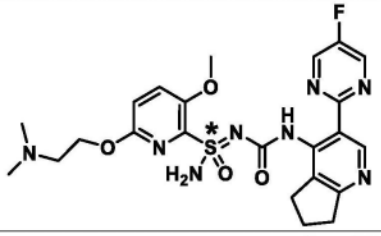
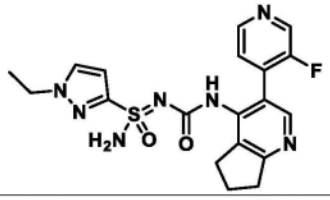
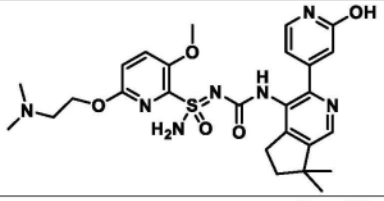
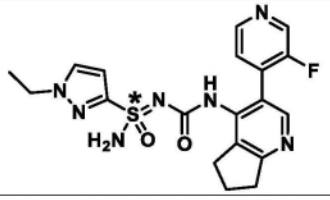
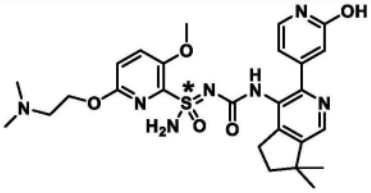
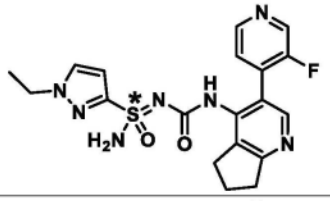
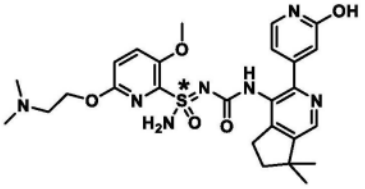
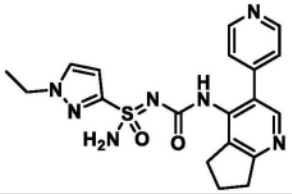
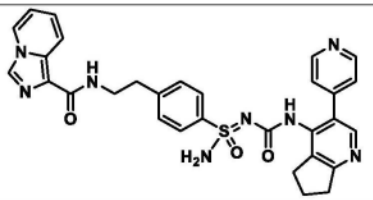
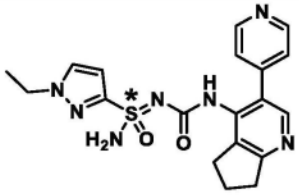
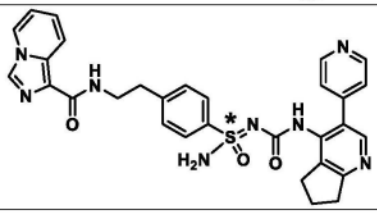
[2717]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
801		821a	
801a		821b	
801b		822	

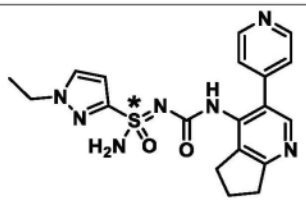
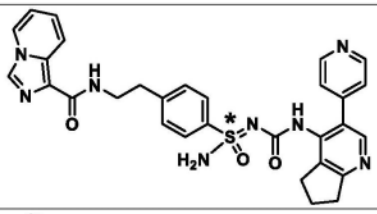
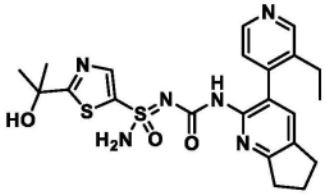
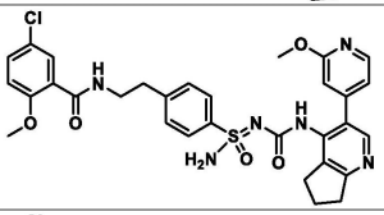
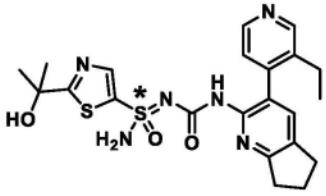
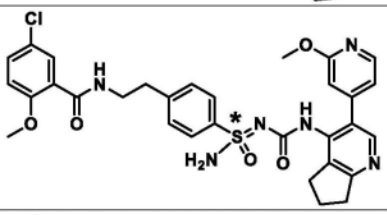
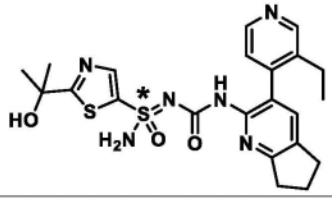
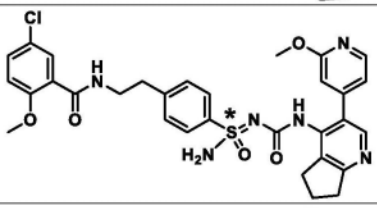
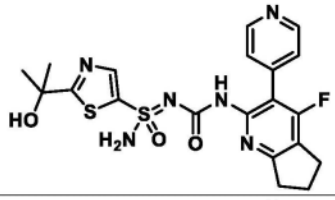
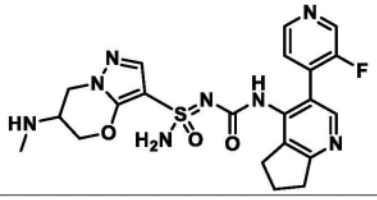
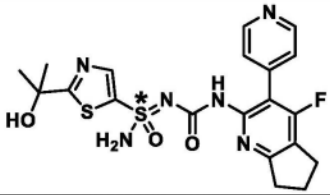
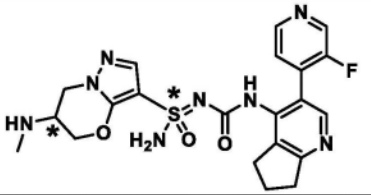
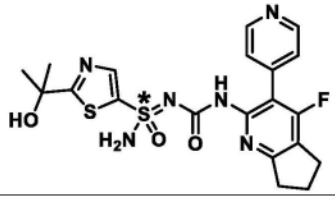
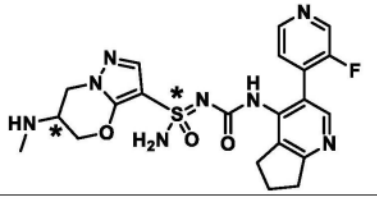
[2718]

802		822a	
802a		822b	
802b		823	
802c		823a	
802d		823b	
803		824	

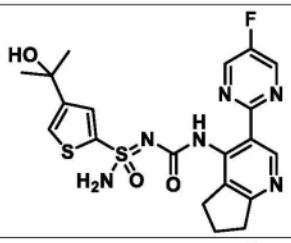
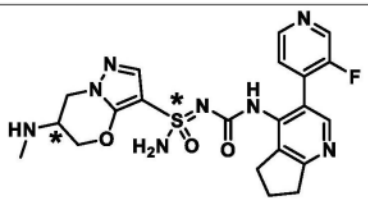
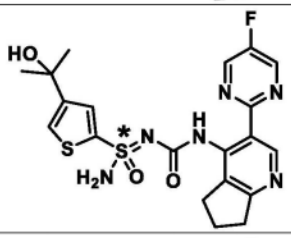
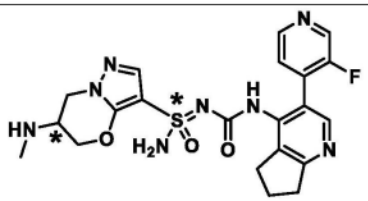
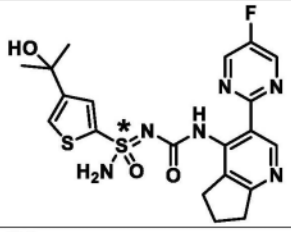
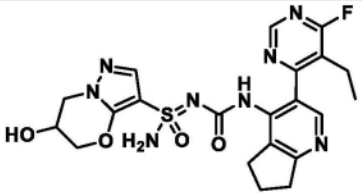
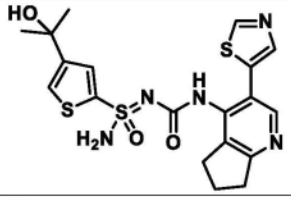
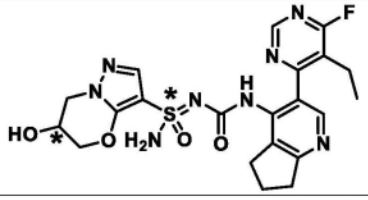
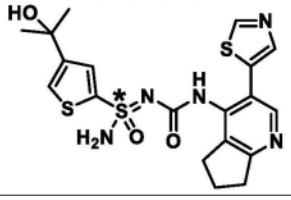
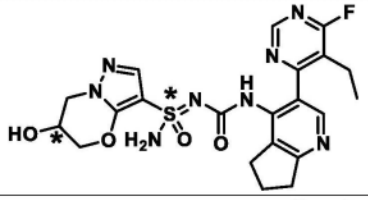
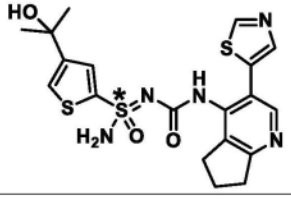
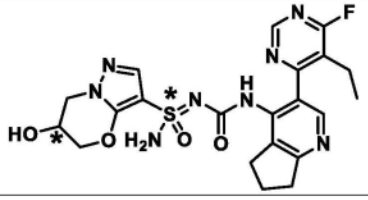
[2719]

803a		824a	
803b		824b	
804		825	
804a		825a	
804b		825b	
805		826	
805a		826a	

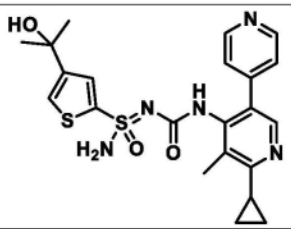
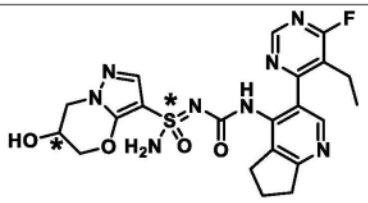
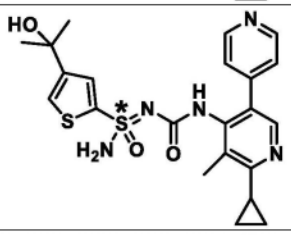
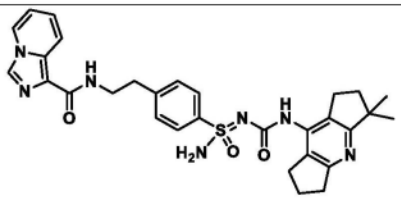
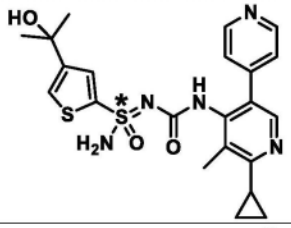
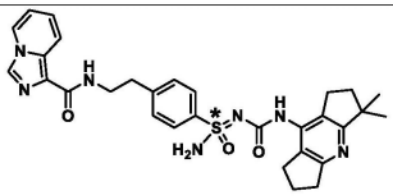
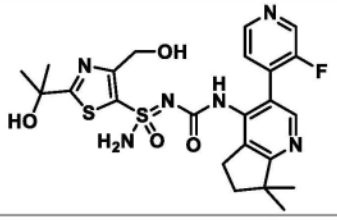
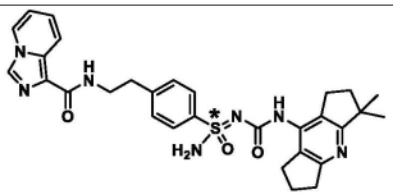
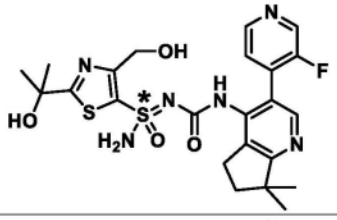
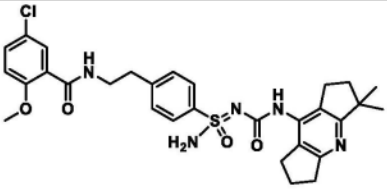
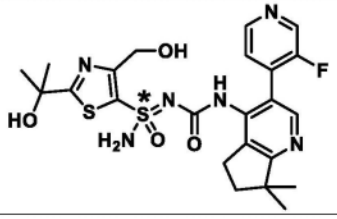
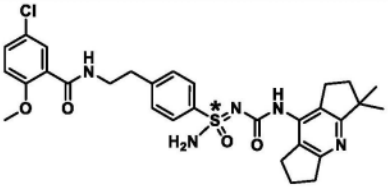
[2720]

805b		826b	
806		827	
806a		827a	
806b		827b	
807		828	
807a		828a	
807b		828b	

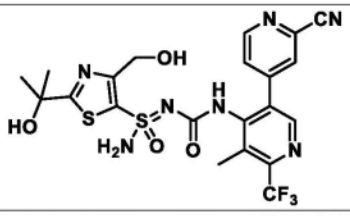
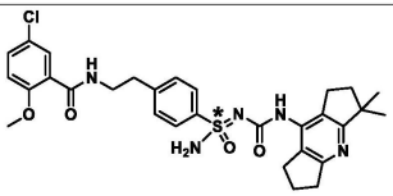
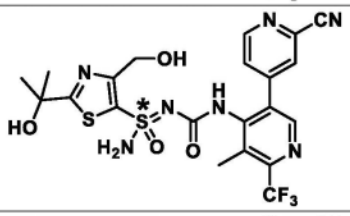
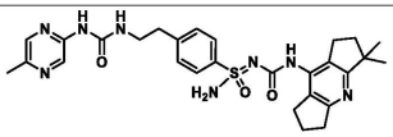
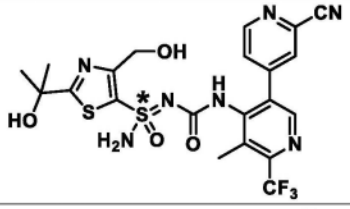
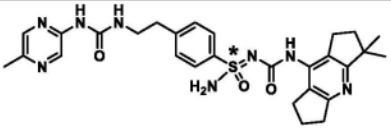
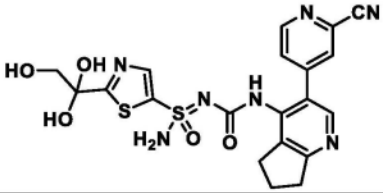
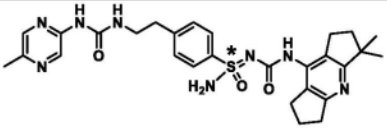
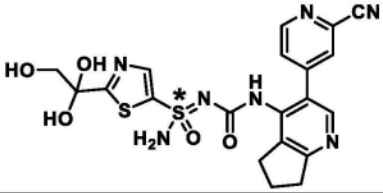
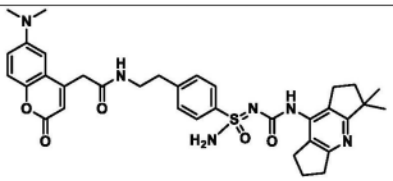
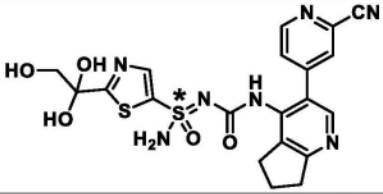
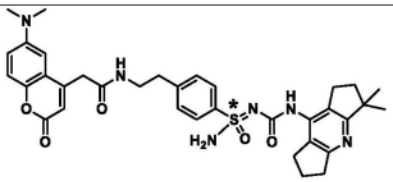
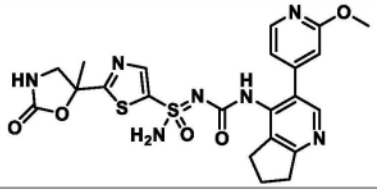
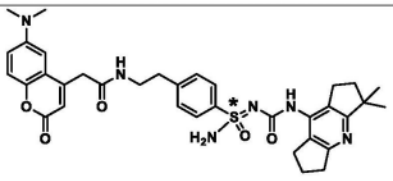
[2721]

808		828c	
808a		828d	
808b		829	
809		829a	
809a		829b	
809b		829c	

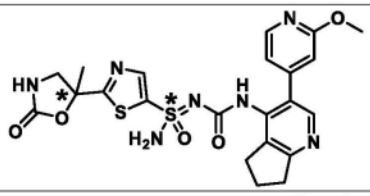
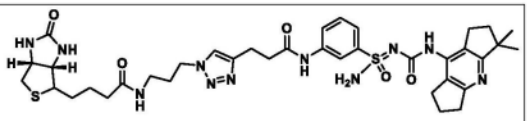
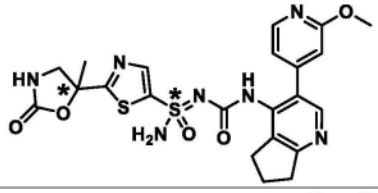
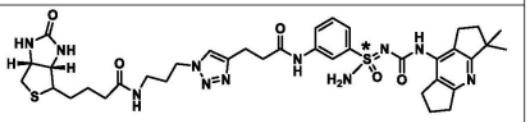
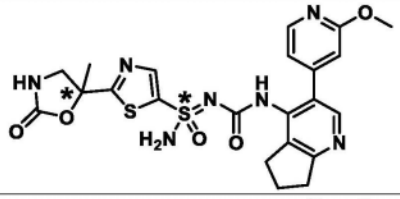
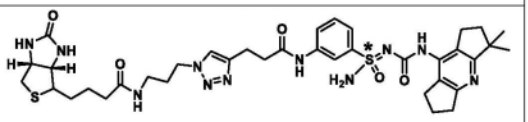
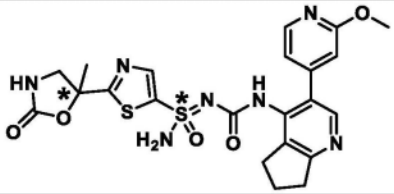
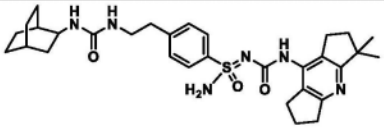
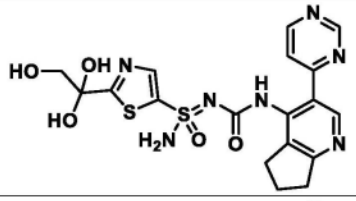
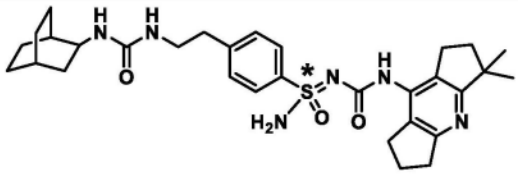
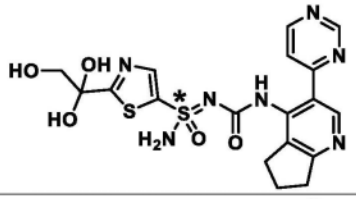
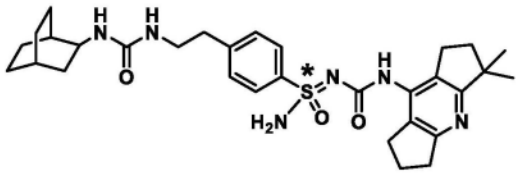
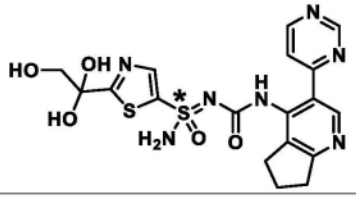
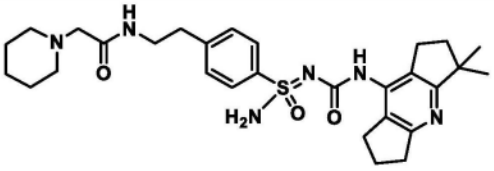
[2722]

810		829d	
811a		830	
811b		830a	
811		830b	
811a		831	
811b		831a	

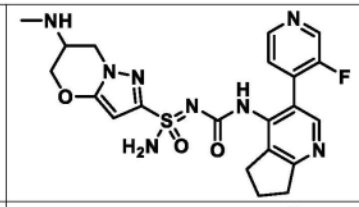
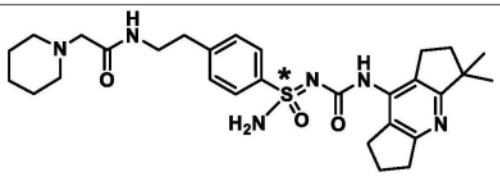
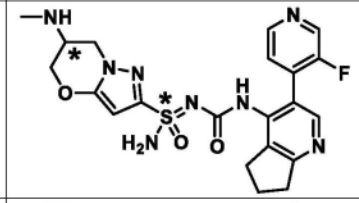
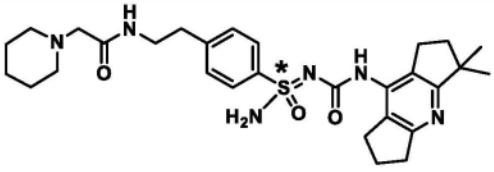
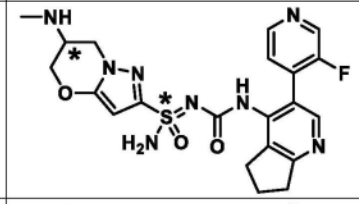
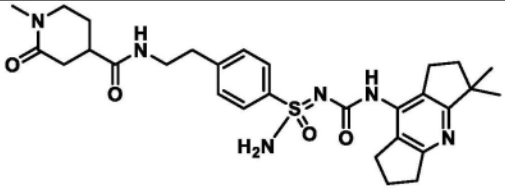
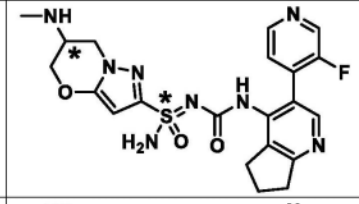
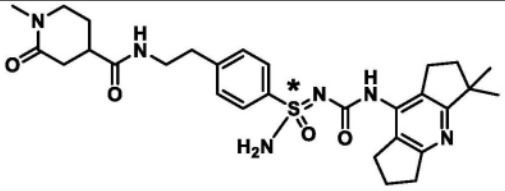
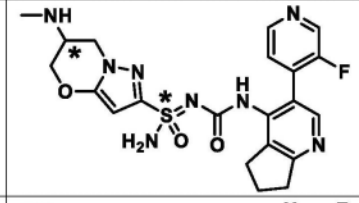
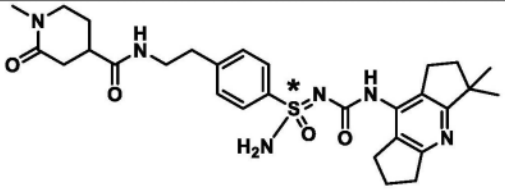
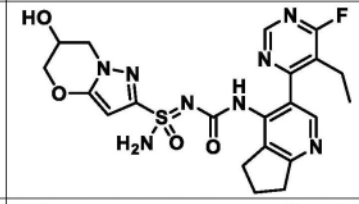
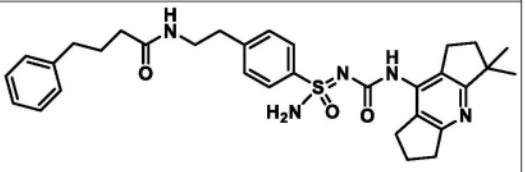
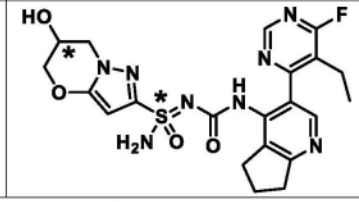
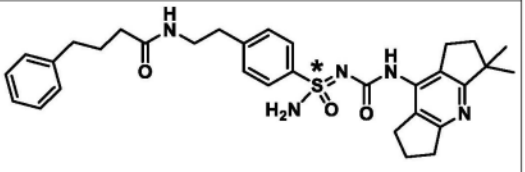
[2723]

812		831b	
812a		832	
812b		832a	
813		832b	
813a		833	
813b		833a	
814		833b	

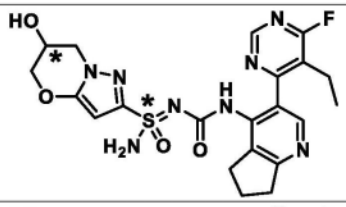
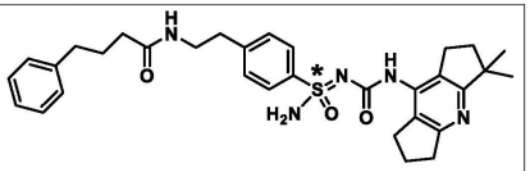
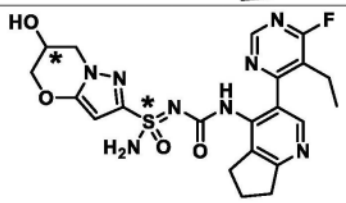
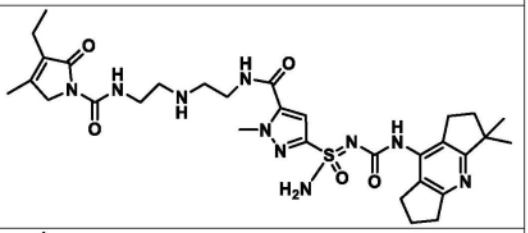
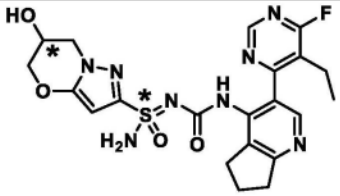
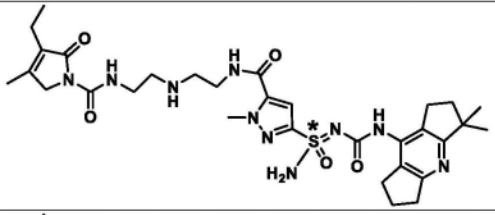
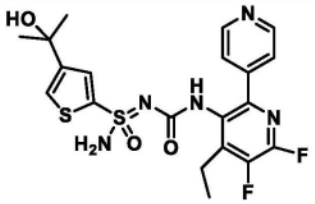
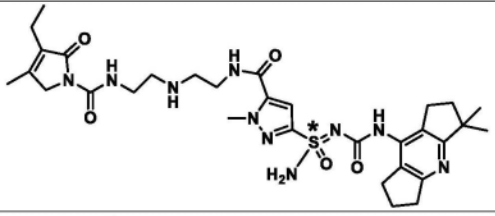
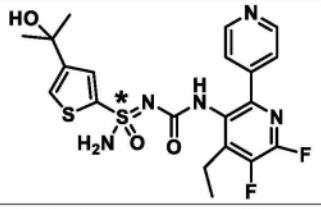
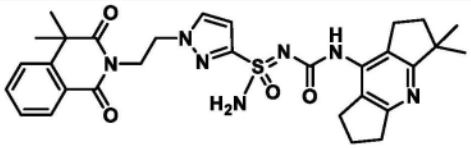
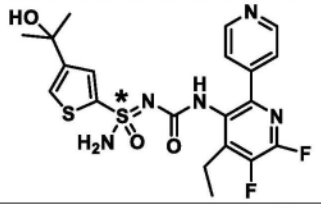
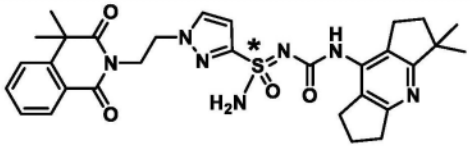
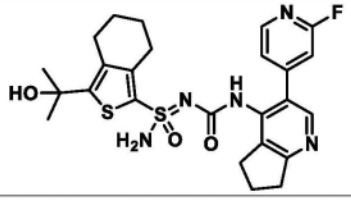
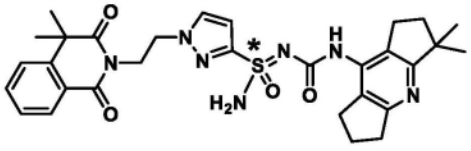
[2724]

814a		834	
814b		834a	
814c		834b	
814d		835	
815		835a	
815a		835b	
815d		836	

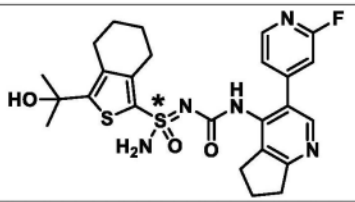
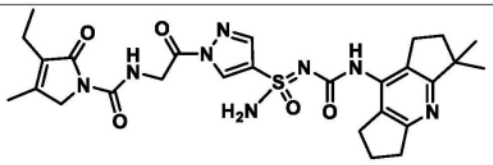
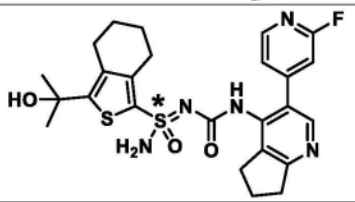
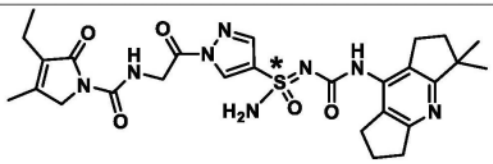
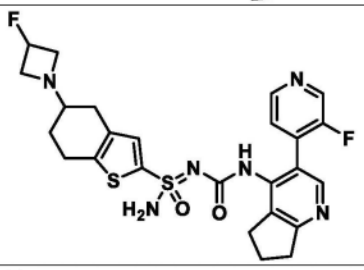
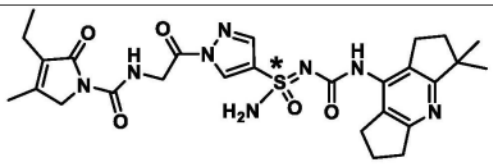
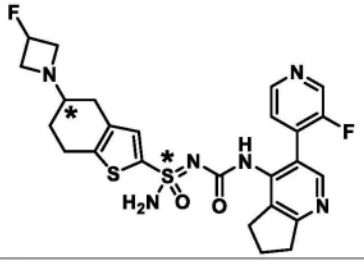
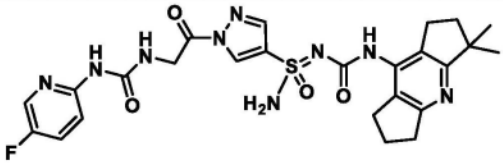
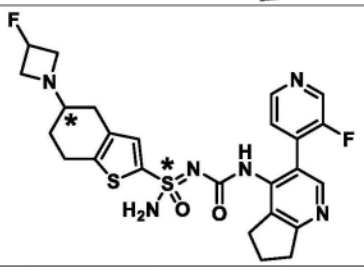
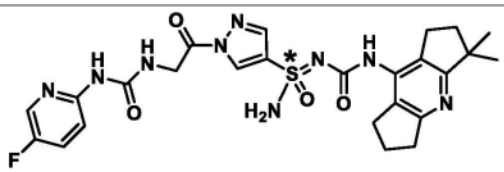
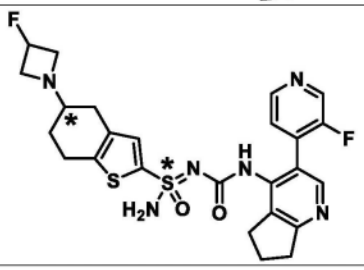
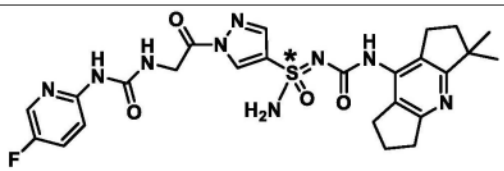
[2725]

816		836a	
816a		836b	
816b		837	
816c		837a	
816d		837b	
817		838	
817a		838a	

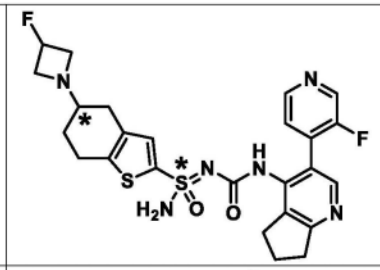
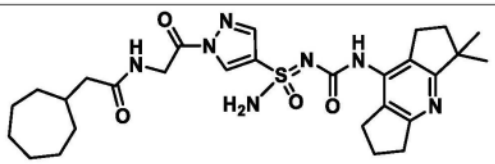
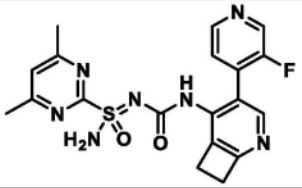
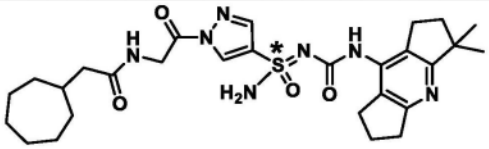
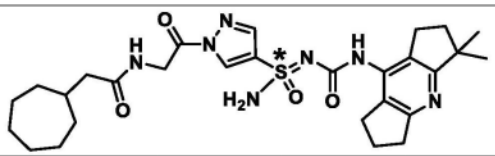
[2726]

817b		838b	
817c		839	
817d		839a	
818		839b	
818a		840	
818b		840a	
819		840b	

[2727]

819a		841	
819b		841a	
820		841b	
820a		842	
820b		842a	
820c		842b	

[2728]

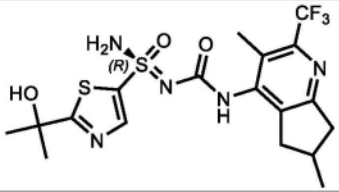
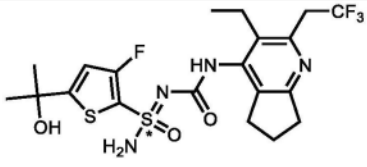
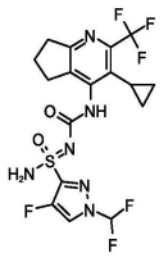
820d		843	
821		843a	
		843b	

[2729] 及其药学上可接受的盐。

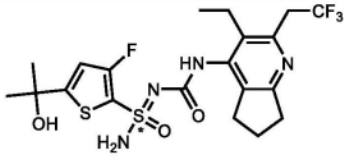
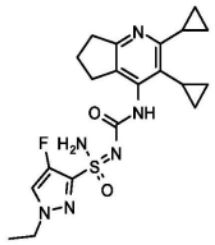
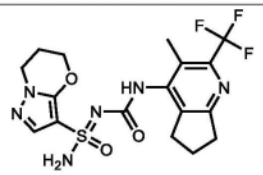
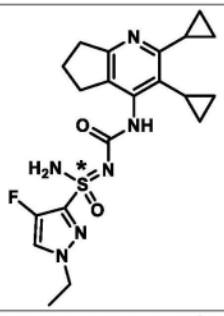
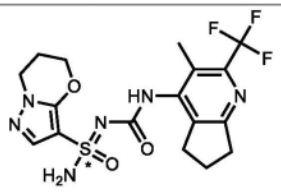
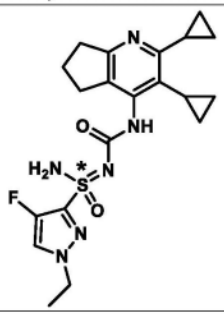
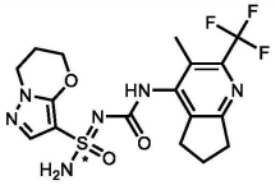
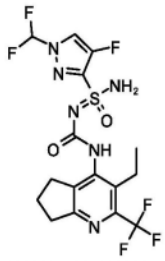
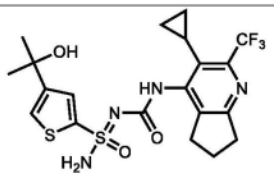
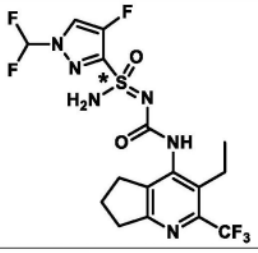
[2730] 在一些实施例中,所述化合物选自由下表1E中的化合物组成的组

[2731] 表1E

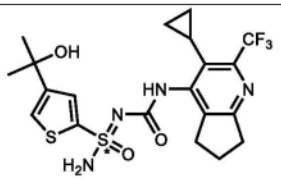
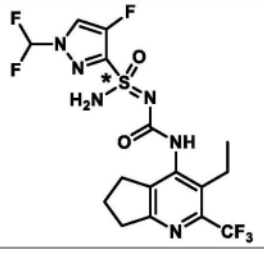
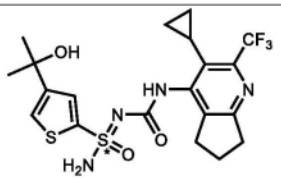
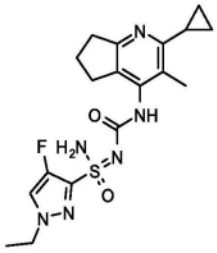
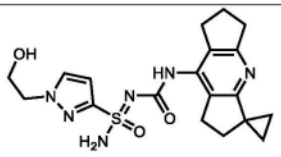
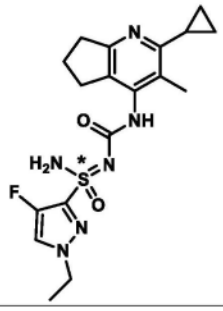
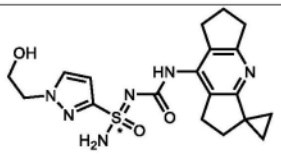
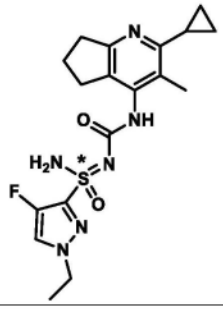
[2732]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
901		967b	
901a		968	

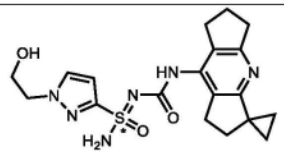
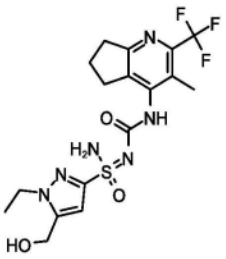
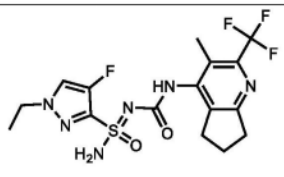
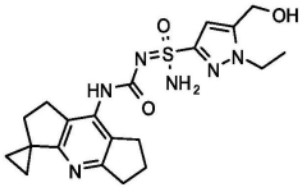
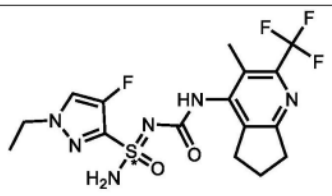
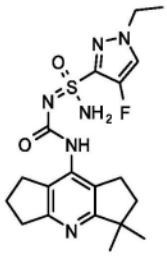
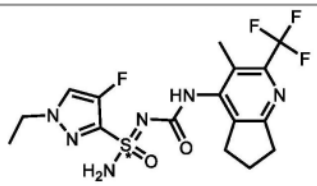
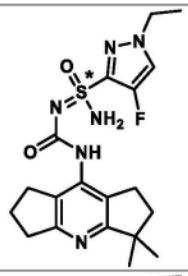
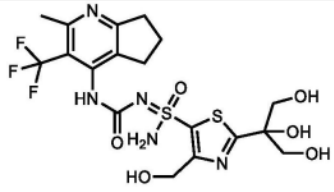
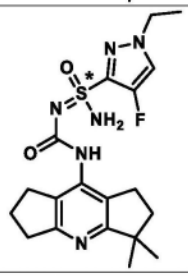
[2733]

901b		969	
902		969a	
902a		969b	
902b		970	
903		970a	

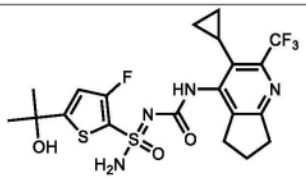
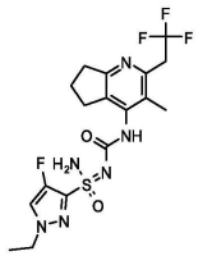
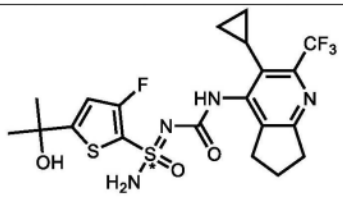
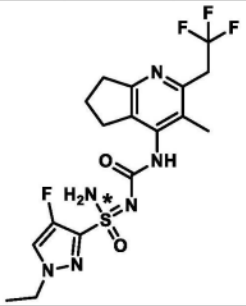
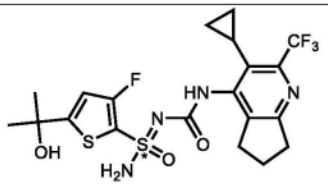
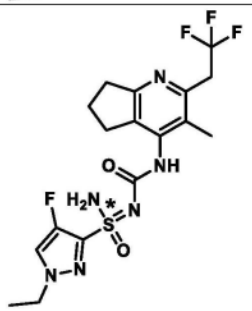
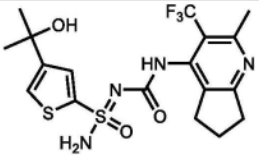
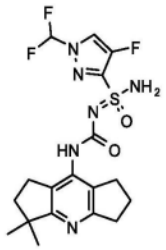
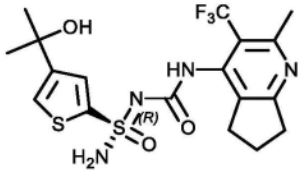
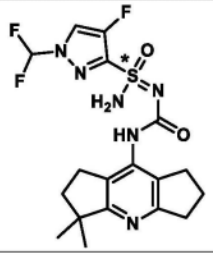
[2734]

903a		970b	
903b		971	
904		971a	
904a		971b	

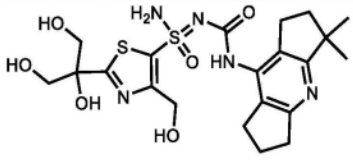
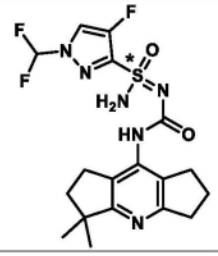
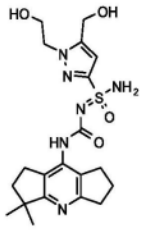
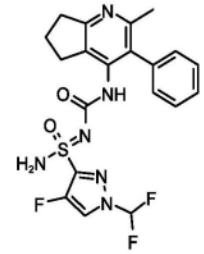
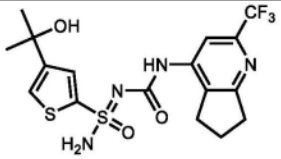
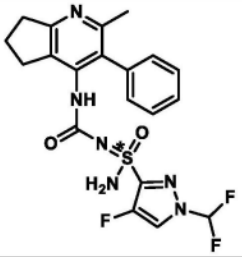
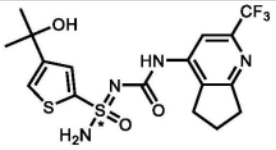
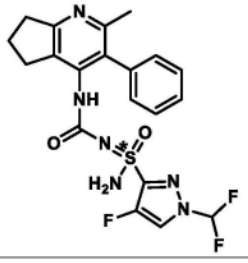
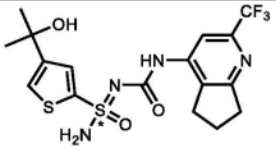
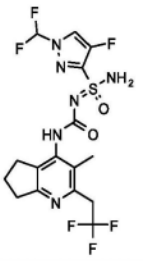
[2735]

904b		972	
905		973	
905a		974	
905b		974a	
906		974b	

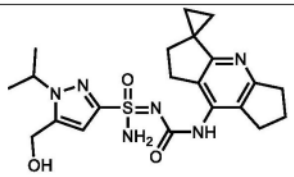
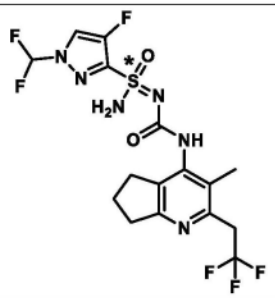
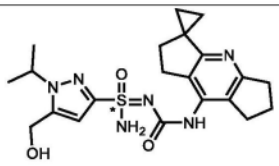
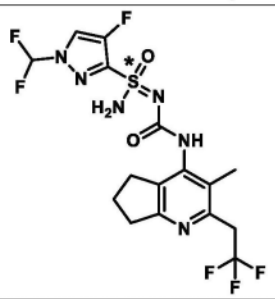
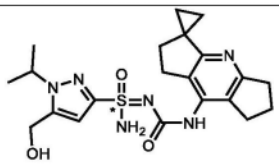
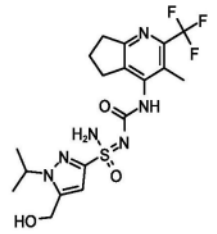
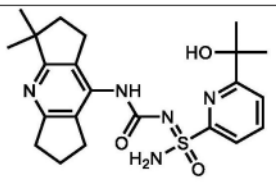
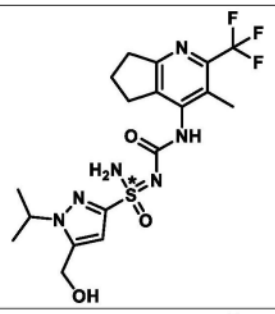
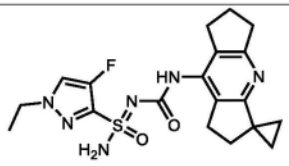
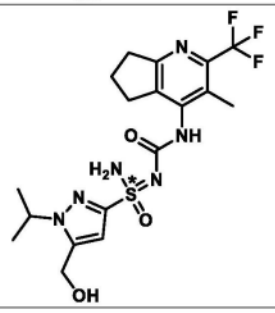
[2736]

907		975	
907a		975a	
907b		975b	
908		976	
908a		976a	

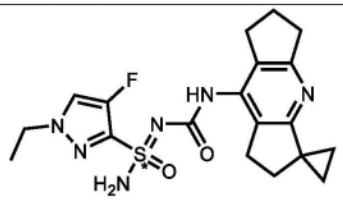
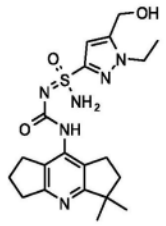
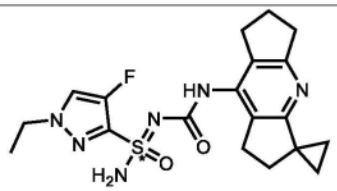
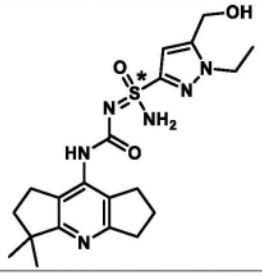
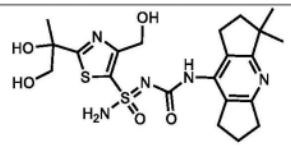
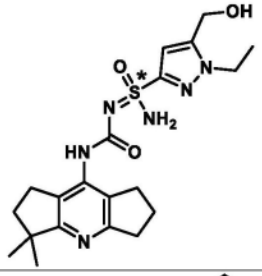
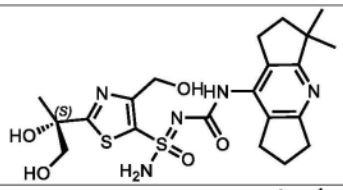
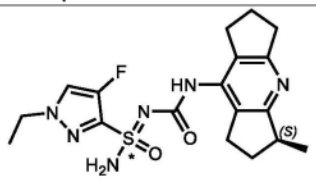
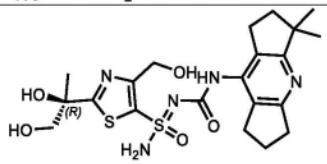
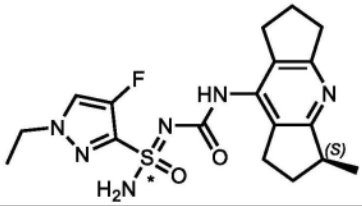
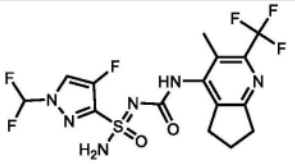
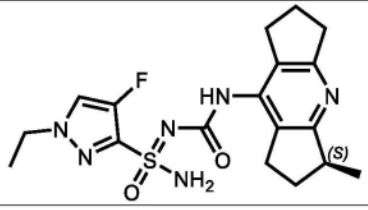
[2737]

909		976b	
910		977	
911		977a	
911a		977b	
911b		978	

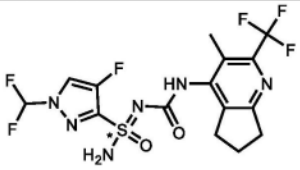
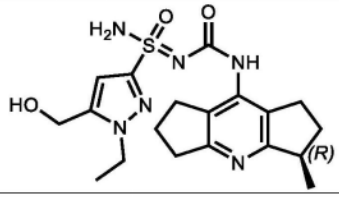
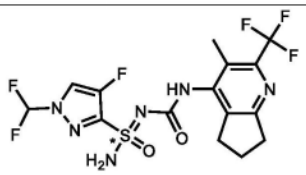
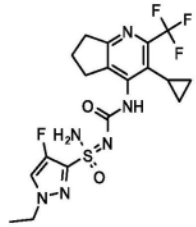
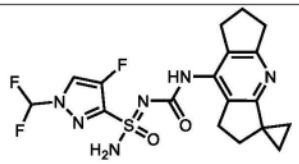
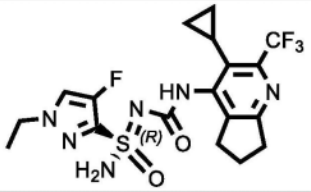
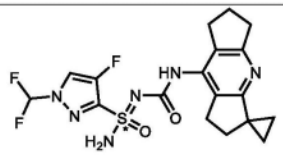
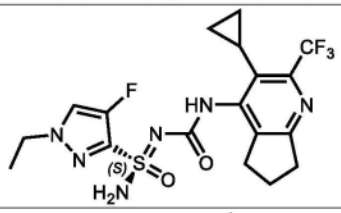
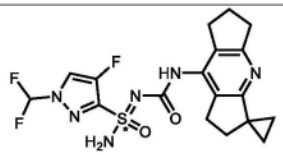
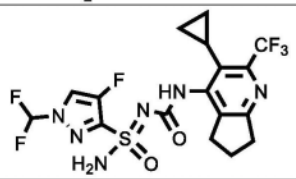
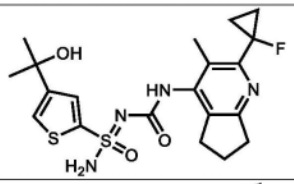
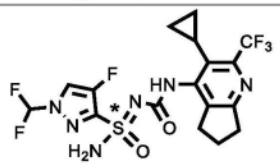
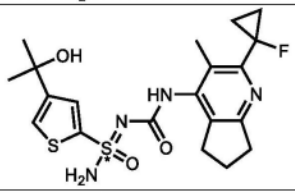
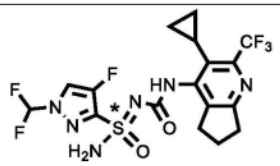
[2738]

912		978a	
912a		978b	
912b		979	
913		979a	
914		979b	

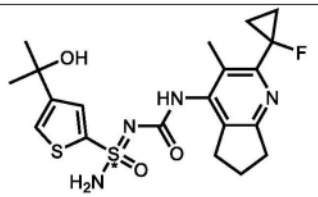
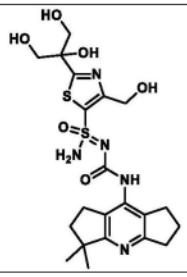
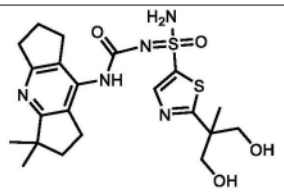
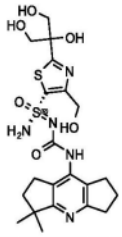
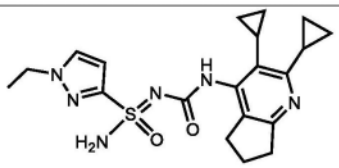
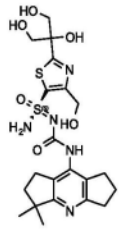
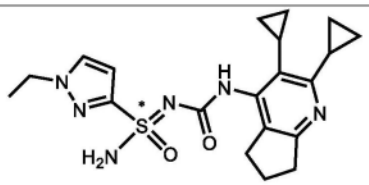
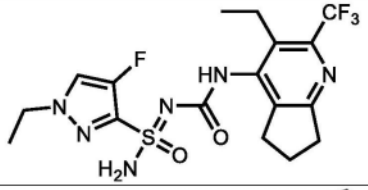
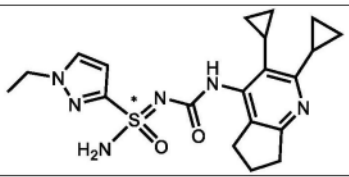
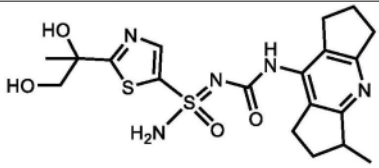
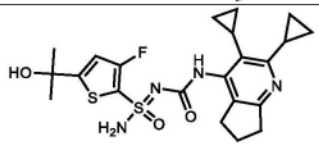
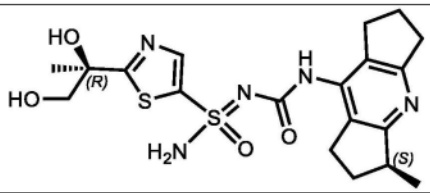
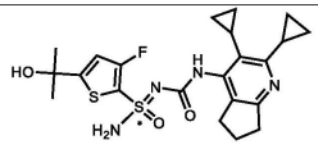
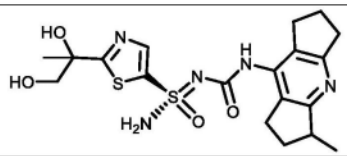
[2739]

914a		980	
914b		980a	
915		980b	
915a		981a	
915b		981b	
916		981c	

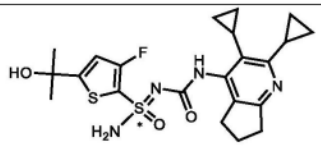
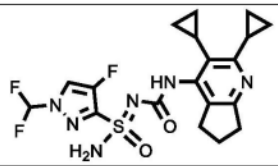
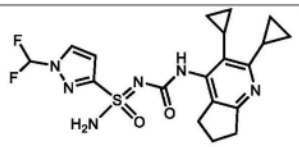
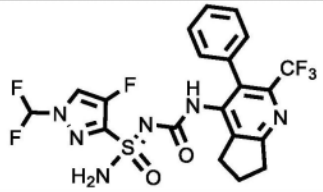
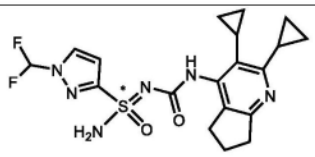
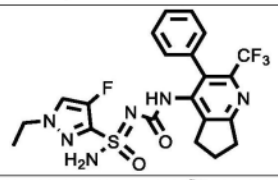
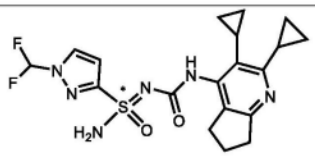
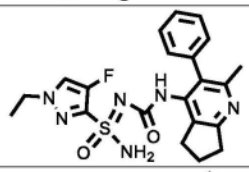
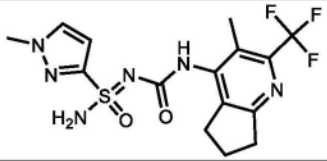
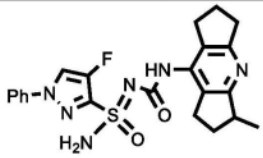
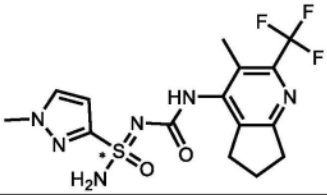
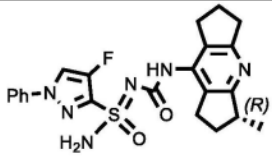
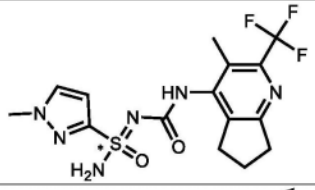
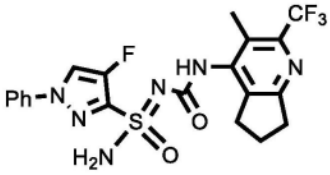
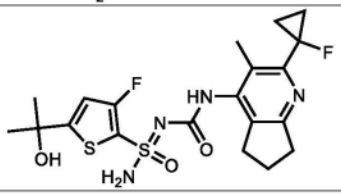
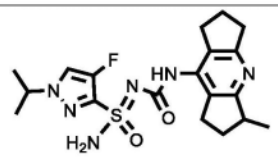
[2740]

916a		982a	
916b		983	
917		983a	
917a		983b	
917b		984	
918		984a	
918a		984b	

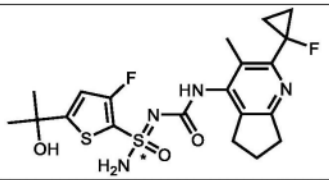
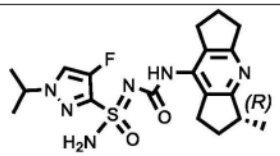
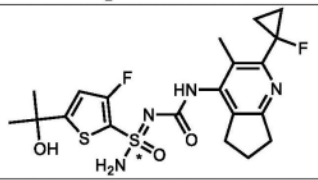
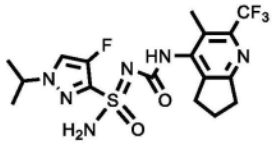
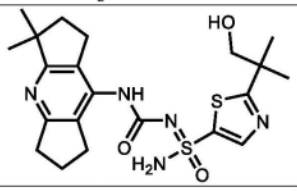
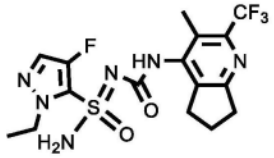
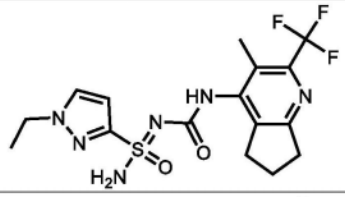
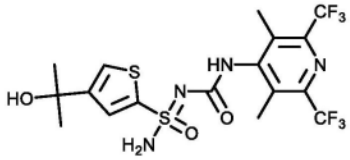
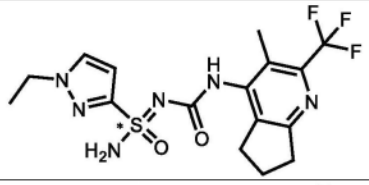
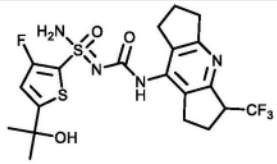
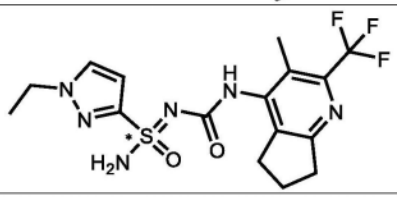
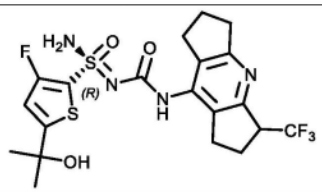
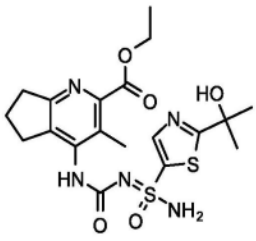
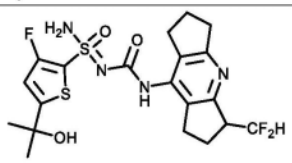
[2741]

918b		985	
919		985a	
920		985b	
920a		986	
920b		987	
921		987a	
921a		987b	

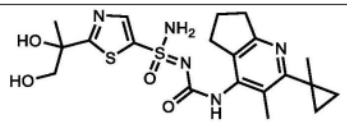
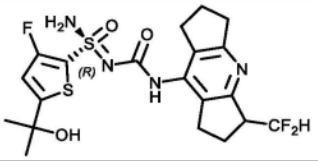
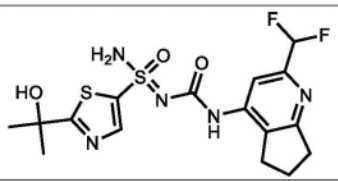
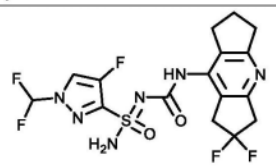
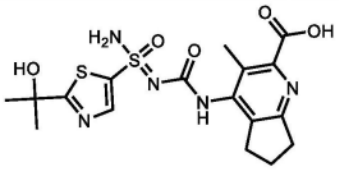
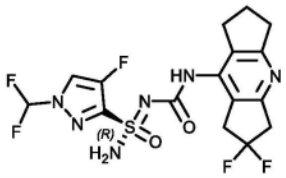
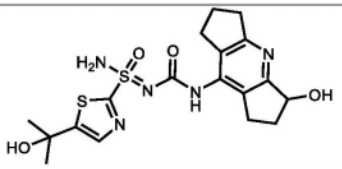
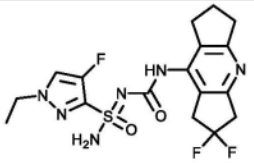
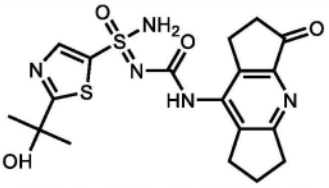
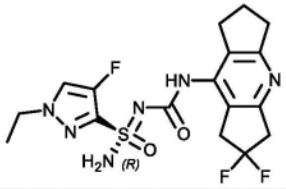
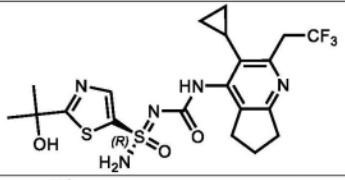
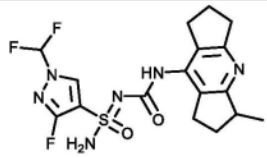
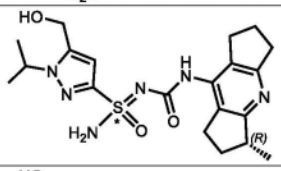
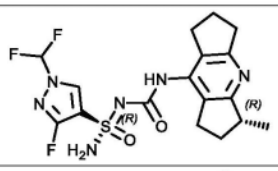
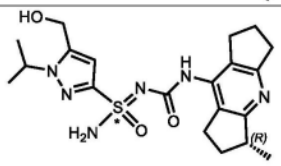
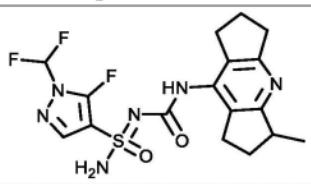
[2742]

921b		988	
922		989	
922a		990	
922b		991	
923		992	
923a		992a	
923b		993	
924		994	

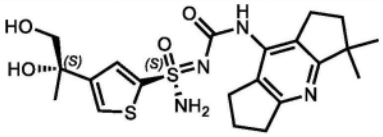
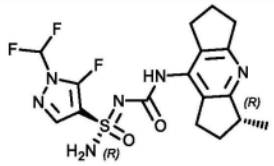
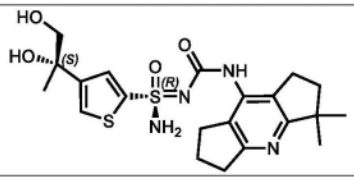
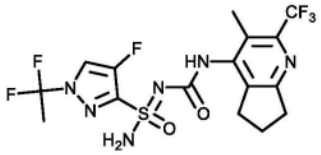
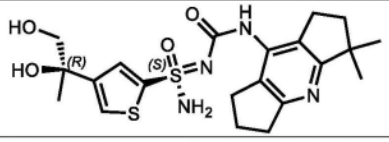
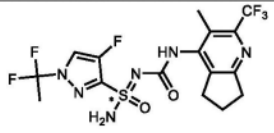
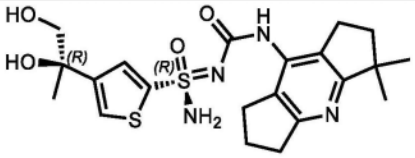
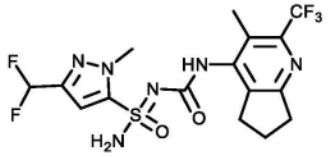
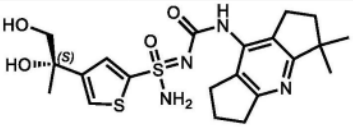
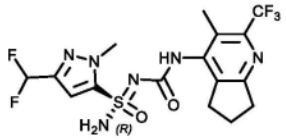
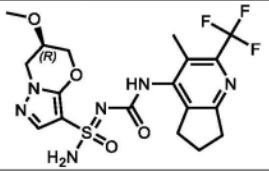
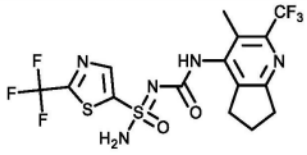
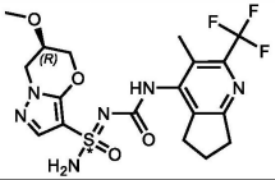
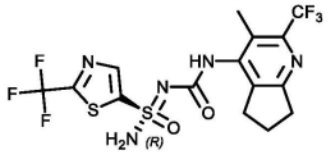
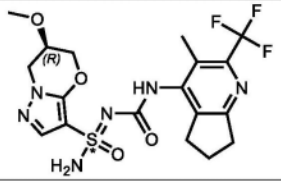
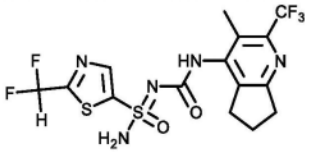
[2743]

924a		994a	
924b		995	
925		996	
926		997	
926a		998	
926b		998a	
927		999	

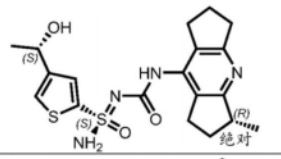
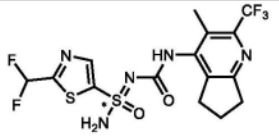
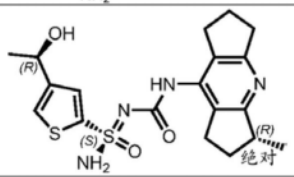
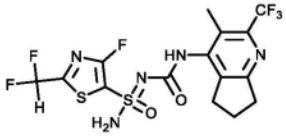
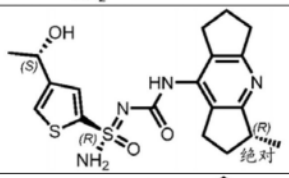
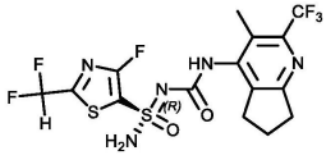
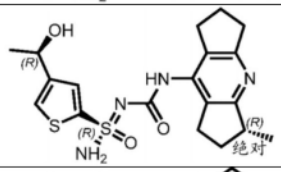
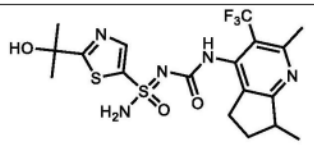
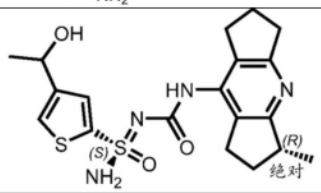
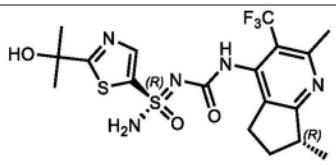
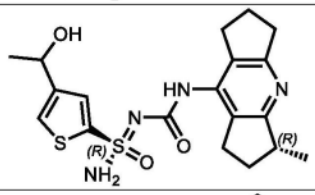
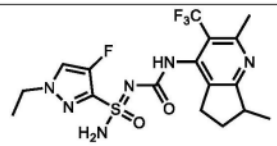
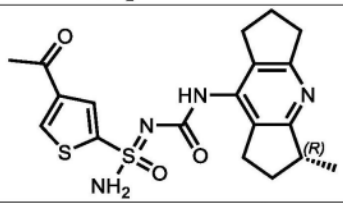
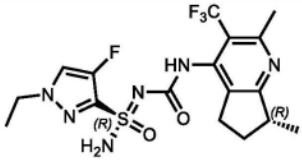
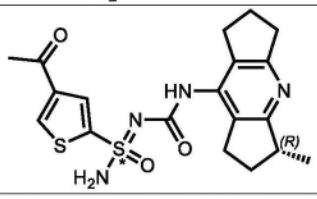
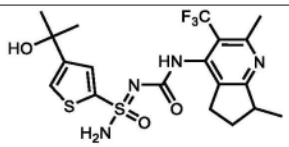
[2744]

928		999a	
929		1000	
930		1000a	
931		1001	
932		1001a	
933a		1002	
934a		1002a	
934b		1003	

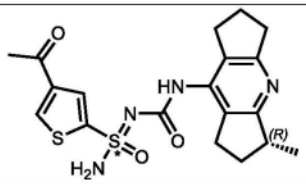
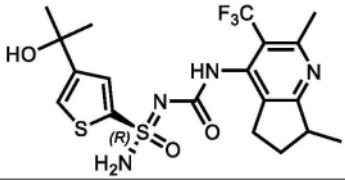
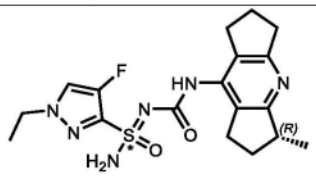
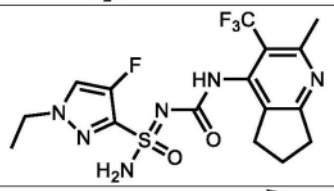
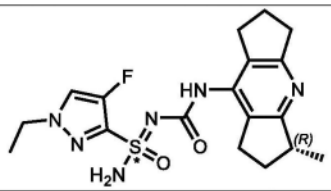
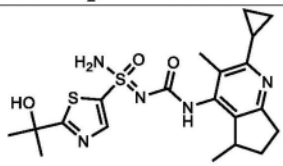
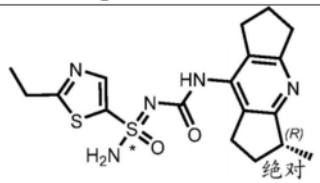
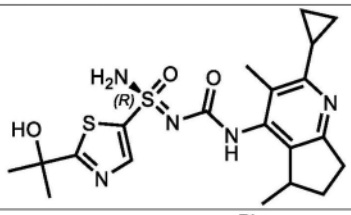
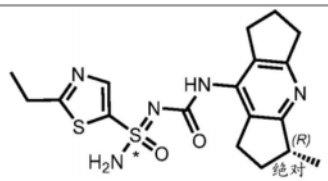
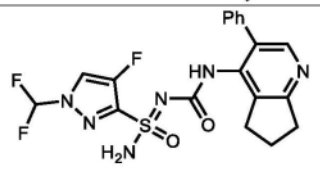
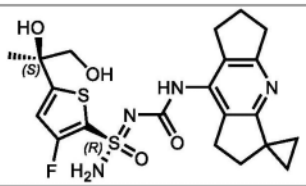
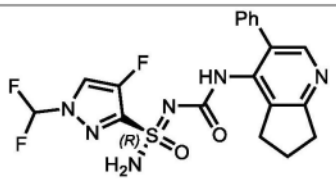
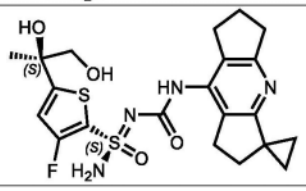
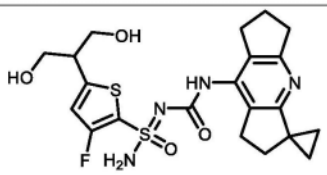
[2745]

935a		1003a	
935b		1004	
935c		1004a	
935d		1005	
935e		1005a	
936a		1006	
936b		1006a	
936c		1007	

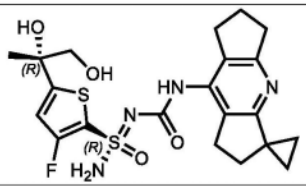
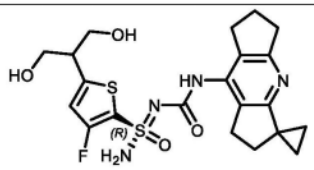
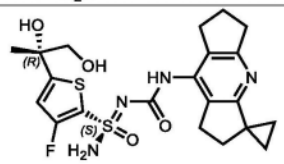
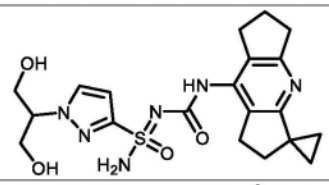
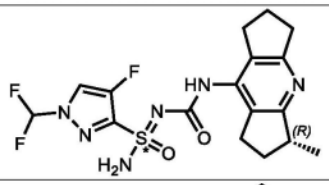
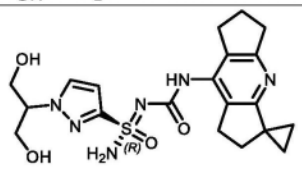
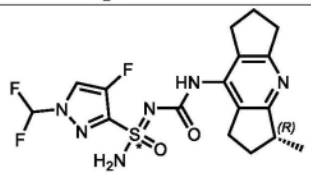
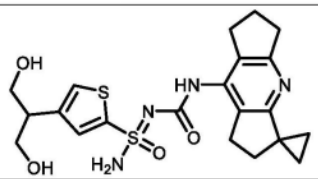
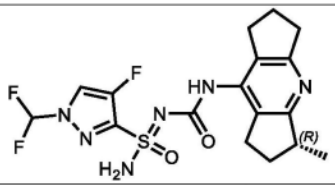
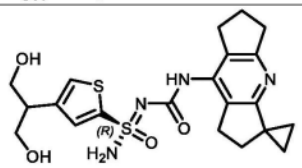
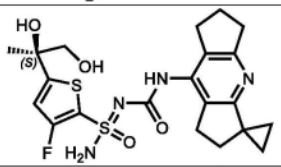
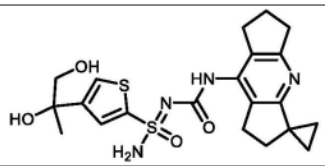
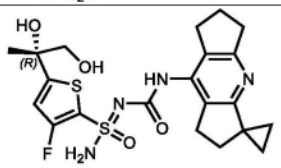
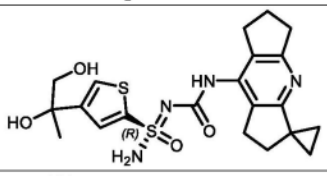
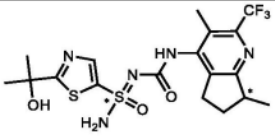
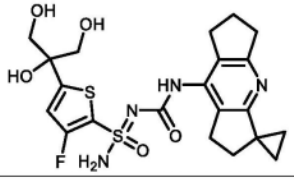
[2746]

937a		1007a	
937b		1008	
937c		1008a	
937d		1009	
937e		1009a	
937f		1010	
938a		1010a	
938b		1011	

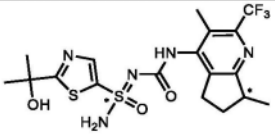
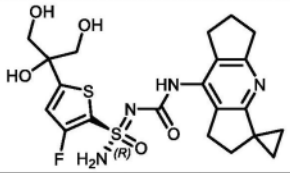
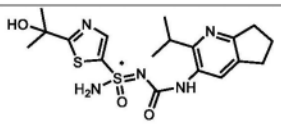
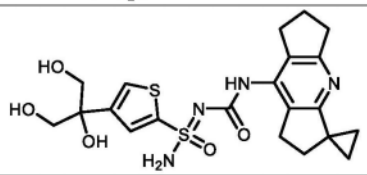
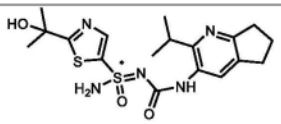
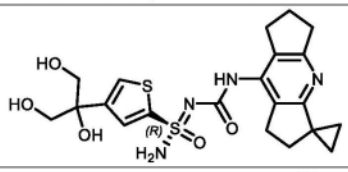
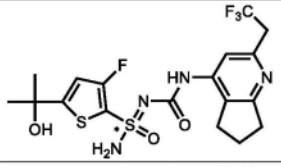
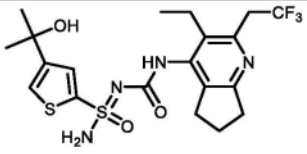
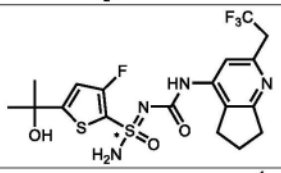
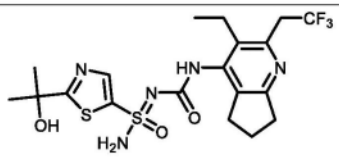
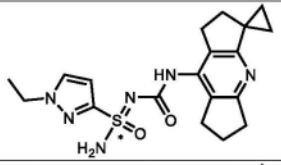
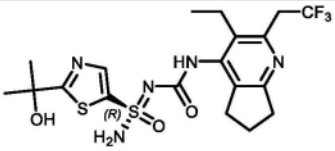
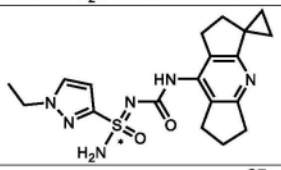
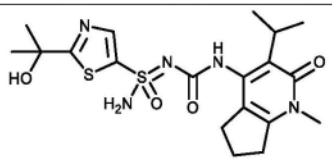
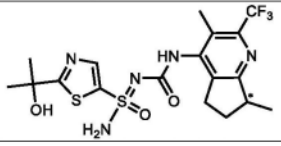
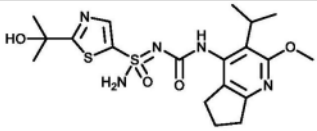
[2747]

938c		1011a	
939a		1012	
939b		1013	
940a		1013a	
940b		1014	
941a		1014a	
941b		1015	

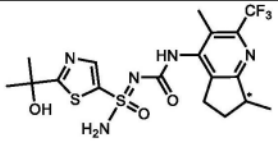
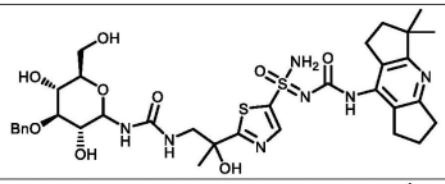
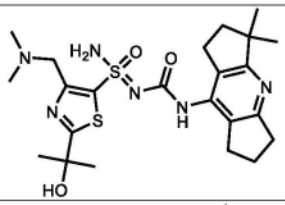
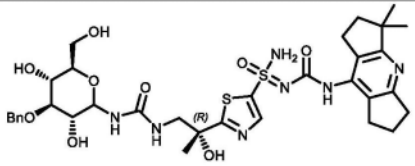
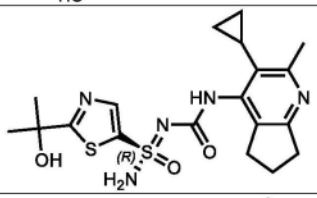
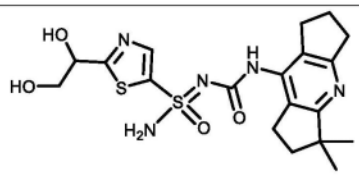
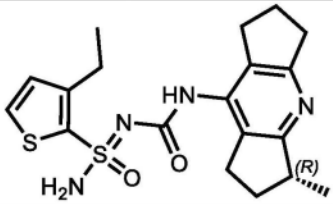
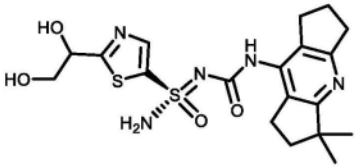
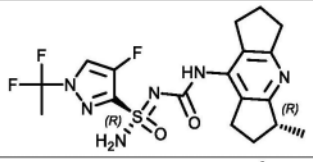
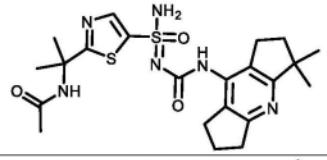
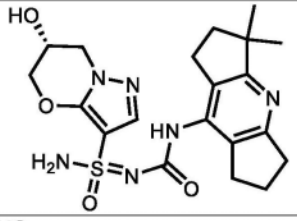
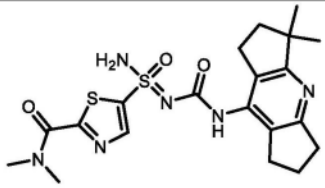
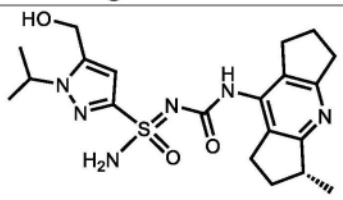
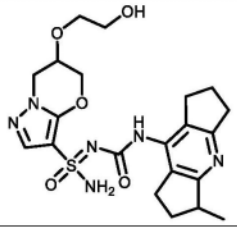
[2748]

941c		1015a	
941d		1016	
942a		1016a	
942b		1017	
942c		1017a	
943a		1018	
943b		1018a	
944a		1019	

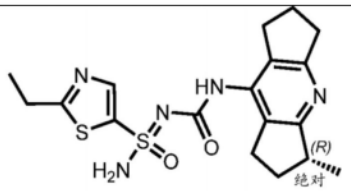
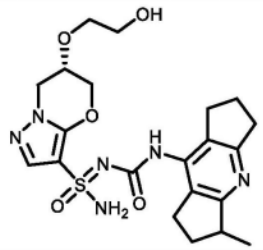
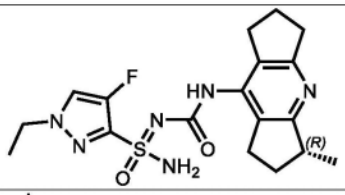
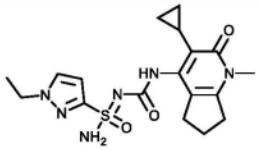
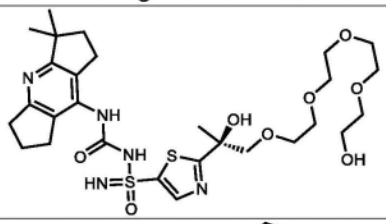
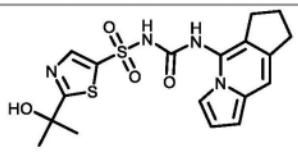
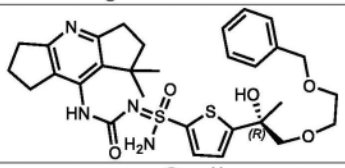
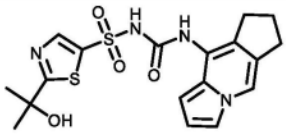
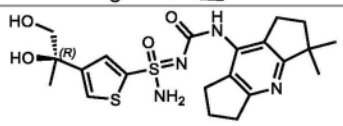
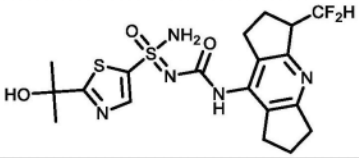
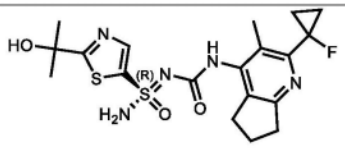
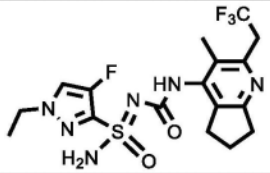
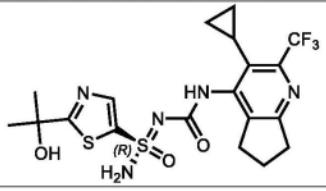
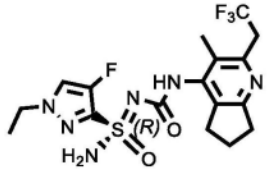
[2749]

944b		1019a	
945a		1020	
945b		1020a	
946a		1021	
946b		1022	
947a		1022a	
947b		1023	
948a		1024	

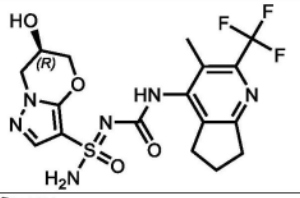
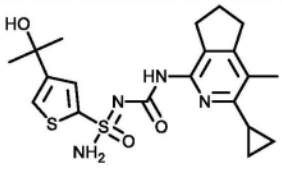
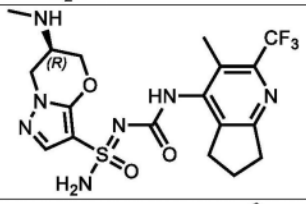
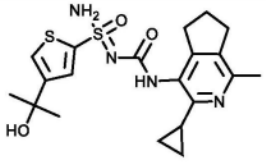
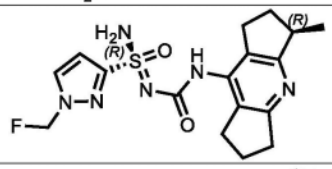
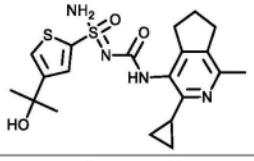
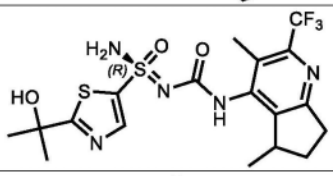
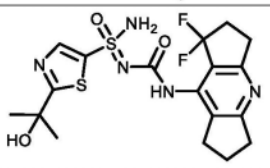
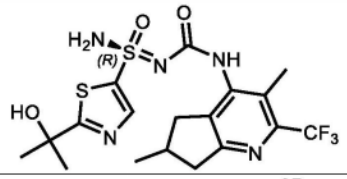
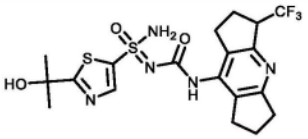
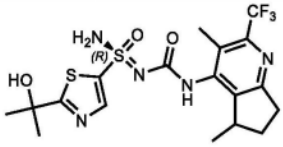
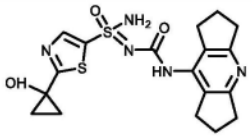
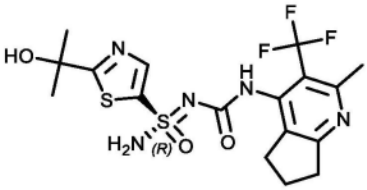
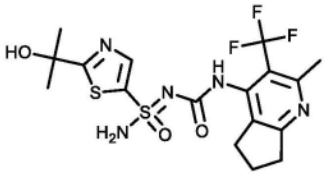
[2750]

948b		1025	
949a		1025a	
950a		1026	
951a		1026a	
952a		1027	
953a		1028	
954a		1029	

[2751]

955a		1029a	
956a		1030	
957a		1031	
958a		1032	
959a		1033	
960a		1034	
961a		1034a	

[2752]

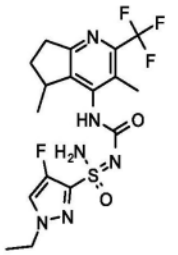
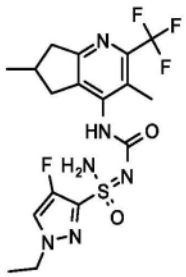
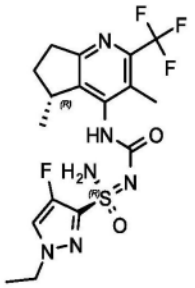
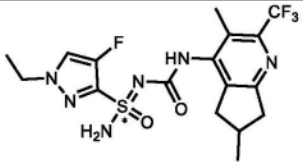
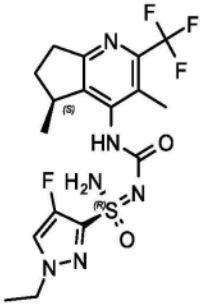
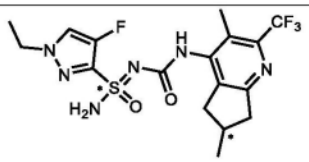
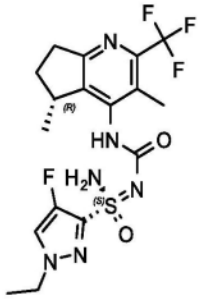
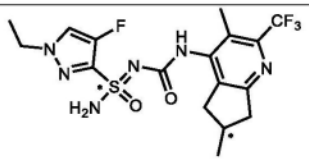
962a		1035	
963a		1036	
964a		1037	
965a		1038	
966a		1039	
967a		1040	
1041a		1041	

[2753] 及其药学上可接受的盐。

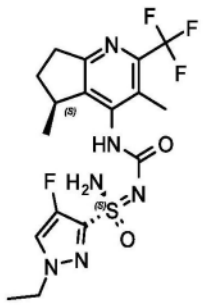
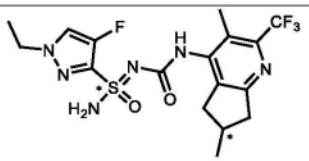
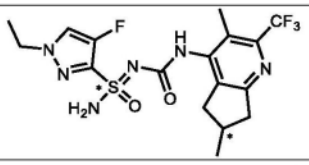
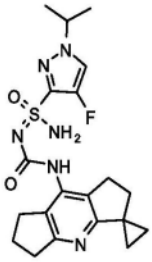
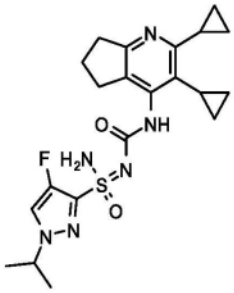
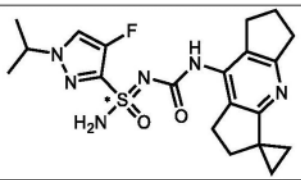
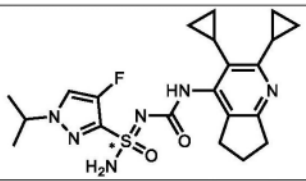
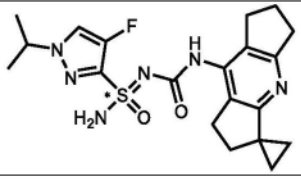
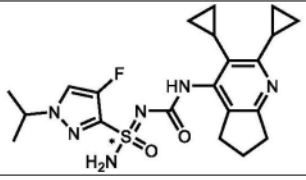
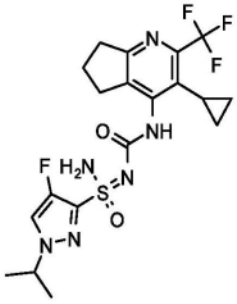
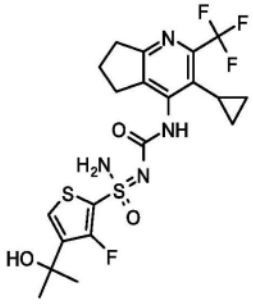
[2754] 在一些实施例中,所述化合物选自由下表1F中的化合物组成的组

[2755] 表1F

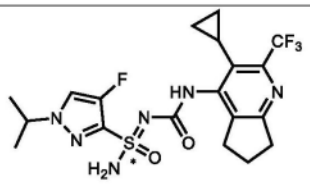
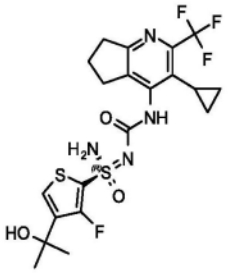
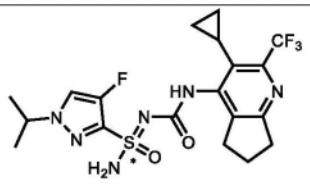
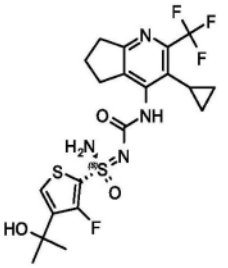
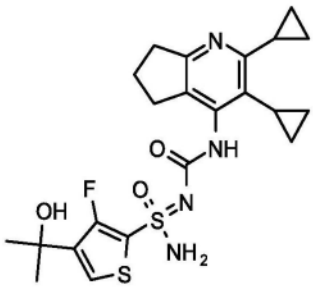
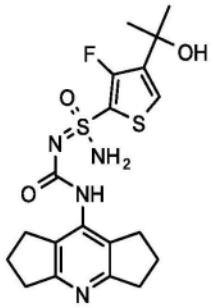
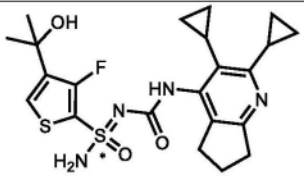
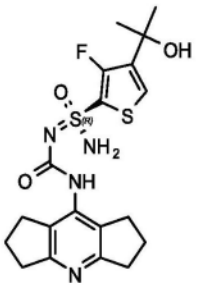
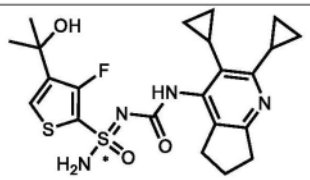
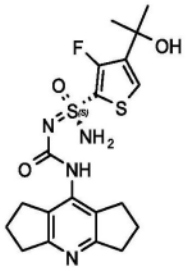
[2756]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
1100		1101	
1100a		1101a	
1100b		1101b	
1100c		1101c	

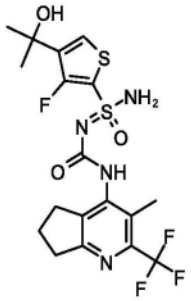
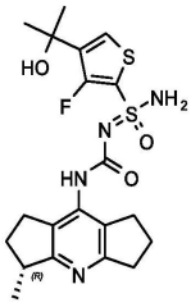
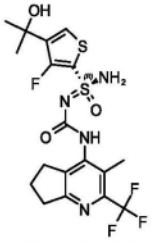
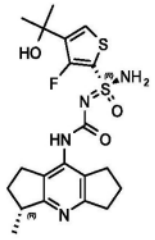
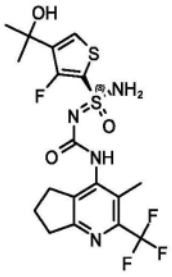
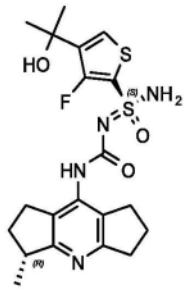
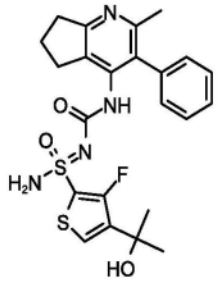
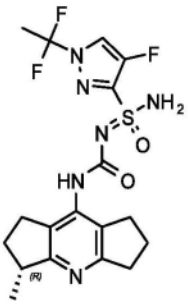
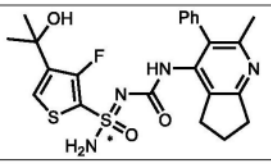
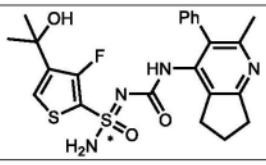
[2757]

1100d		**1101d**	
		1101e	
1102		**1103**	
1102a		**1103a**	
1102b		**1103b**	
1104		**1105**	

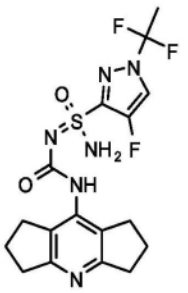
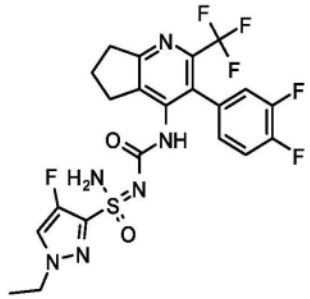
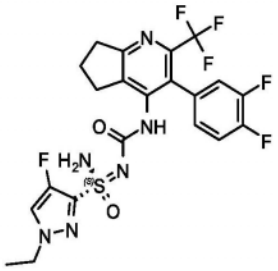
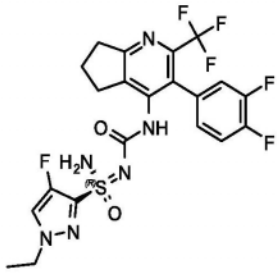
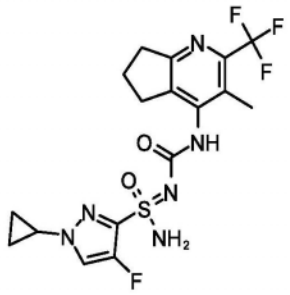
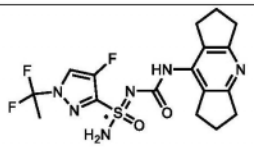
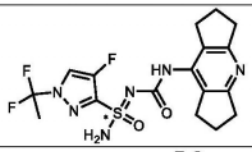
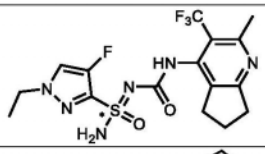
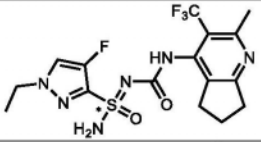
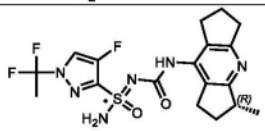
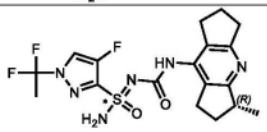
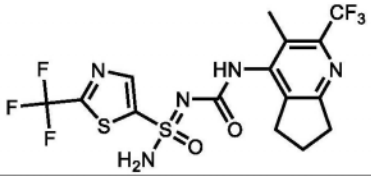
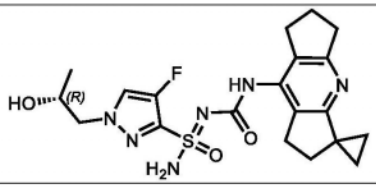
[2758]

1104a		**1105a**	
1104b		**1105b**	
1106		**1107**	
1106a		**1107a**	
1106b		**1107b**	

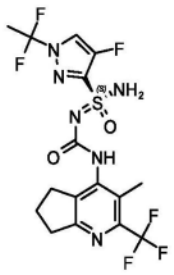
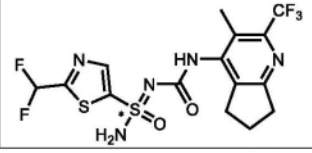
[2759]

1108		**1109**	
1108a		**1109a**	
1108b		**1109b**	
1110		**1111**	
1110a		**1110b**	

[2760]

1112		**1113**	
1113a		**1113b**	
1114		**1115a**	
1115b		**1116a**	
1116b		**1117a**	
1117b		**1118**	
1119		**1004b**	833

[2761]

			
1007b			

[2762] 在一个实施例中,本文提供了药物组合物,所述药物组合物包含在此定义的任一NLRP3拮抗剂种类(例如,表1A、1E、1F、B1、B2、B3、和B4的化合物或实例;例如,实例1至794中的任一种)和本文所披露的抗TNFα剂。优选地,其中所述抗TNFα剂是英夫利昔单抗、依那西普(Etanercept)、赛妥珠单抗(Certolizumab pegol)、戈利木单抗(Golimumab)或阿达木单抗(Adalimumab),更优选地,其中所述抗TNFα剂是阿达木单抗。

[2763] 在一个实施例中,本文提供了以下的药物组合:在此定义的任一NLRP3拮抗剂种类(例如,表1A、1E、1F、B1、B2、B3、和B4的化合物或实例;例如,实例1至794中的任一种)、和抗TNFα剂。优选地,其中所述抗TNFα剂是英夫利昔单抗、依那西普(Etanercept)、赛妥珠单抗(Certolizumab pegol)、戈利木单抗(Golimumab)或阿达木单抗(Adalimumab),更优选地,其中所述抗TNFα剂是阿达木单抗。

[2764] 抗TNFα剂

[2765] 术语“抗TNFα剂”是指直接或间接阻断、下调、损害、抑制、损害、或降低TNFα活性和/或表达的药剂。在一些实施例中,抗TNFα剂是抗体或其抗原结合片段、融合蛋白、可溶性TNFα受体(可溶性肿瘤坏死因子受体超家族成员1A(TNFR1)或可溶性肿瘤坏死因子受体超家族1B(TNFR2))、抑制性核酸、或小分子TNFα拮抗剂。在一些实施例中,所述抑制性核酸是核酶、小发夹RNA、小干扰RNA、反义核酸、或适配子。

[2766] 直接阻断、下调、损害、抑制、或降低TNFα活性和/或表达的示例性抗TNFα剂可以例如抑制或减少细胞(例如,获自受试者的细胞、哺乳动物细胞)中的TNFα或TNFα受体(TNFR1或TNFR2)的表达水平或抑制或减少TNFα与其受体(TNFR1和/TNFR2)的结合。直接阻断、下调、损害、抑制、或降低TNFα活性和/或表达的抗TNFα剂的非限制性实例包括抗体或其片段、融合蛋白、可溶性TNFα受体(例如,可溶性TNFR1或可溶性TNFR2)、抑制性核酸(例如,本文所述的抑制性核酸的任何实例)、和小分子TNFα拮抗剂。

[2767] 可以间接阻断、下调、损害、抑制、降低TNFα活性和/或表达的示例性抗TNFα剂可以例如抑制或减小哺乳动物细胞中的TNFα受体(例如,TNFR1或TNFR2)的下游信号传导水平(例如,减小细胞中以下信号传导蛋白中的一种或多种的水平和/或活性:AP-1、丝裂原激活蛋白激酶激酶激酶5(ASK1)、核因子κB(IKK)抑制剂、丝裂原激活蛋白激酶8(JNK)、丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)、MEKK 1/4、MEKK 4/7、MEKK 3/6、核因子κB(NF-κB)、丝裂原激活蛋白激酶激酶激酶14(NIK)、受体相互作用的丝氨酸/苏氨酸激酶1(RIP)、TNFRSF1A相关的经死亡结构域(TRADD)、和TNF受体相关因子2(TRAF2))、和/或减小哺乳动物细胞中TNFα诱导基因

表达的水平(例如,减少例如由一种或多种选自激活转录因子2(ATF2)、c-Jun、和NF-κB的组的转录因子调控的基因转录)。TNFα受体的下游信号传导的描述提供于Wajant等人,Cell Death Differentiation[细胞死亡分化]10:45-65,2003(通过援引并入本文)中。例如,此类间接的抗TNFα剂可以是靶向以下(减少以下的表达)的抑制性核酸:TNFα诱导基因(例如,本领域已知的任何TNFα诱导基因)的下游信号传导组分、TNFα受体(例如,本文所述的或本领域已知的TNFα受体的下游信号传导成分中的任何一种或多种)、或选自NF-κB、c-Jun、和ATF2的组的转录因子。

[2768] 在其他实例中,此类间接抗TNFα剂可以是由TNFα诱导基因编码的蛋白质(例如,由本领域已知的TNFα诱导基因编码的任何蛋白质)的小分子抑制剂、TNFα受体的下游信号传导组分的小分子抑制剂(例如,本文描述的或本领域已知的TNFα受体的任一种下游信号传导组分)、和选自ATF2、c-Jun和NF-κB的组的转录因子的小分子抑制剂。

[2769] 在其他实施例中,抗TNFα剂可以间接阻断、下调、损害、或减少细胞(例如,获自受试者的细胞、哺乳动物细胞)中的参与导致TNFαmRNA转录、TNFαmRNA稳定、和TNFαmRNA翻译的信号传导途径的一种或多种组分(例如,选自以下组的一种或多种组分:CD14、c-Jun、ERK1/2、IKK、IκB、白介素1受体相关激酶1(IRAK)、JNK、脂多糖结合蛋白(LBP)、MEK1/2、MEK3/6、MEK4/7、MK2、MyD88、NF-κB、NIK、PKR、p38、AKT丝氨酸/苏氨酸激酶1(rac)、raf激酶(raf)、ras、TRAF6、TTP)。例如,此类间接抗TNFα剂可以是靶向哺乳动物细胞中参与导致TNFαmRNA转录、TNFαmRNA稳定化和TNFαmRNA翻译的信号传导途径的组分(例如,选自以下组的组分:CD14、c-Jun、ERK1/2、IKK、IκB、IRAK、JNK、LBP、MEK1/2、MEK3/6、MEK4/7、MK2、MyD88、NF-κB、NIK、IRAK、脂多糖结合蛋白(LBP)、PKR、p38、rac、raf、ras、TRAF6、TTP)(减少所述组分的表达)的抑制性核酸。在其他实例中,间接抗TNFα剂是哺乳动物细胞中参与导致TNFαmRNA转录、TNFαmRNA稳定化和TNFαmRNA翻译的信号传导途径的组分(例如,选自以下组的组分:CD14、c-Jun、ERK1/2、IKK、IκB、IRAK、JNK、LBP、MEK1/2、MEK3/6、MEK4/7、MK2、MyD88、NF-κB、NIK、IRAK、脂多糖结合蛋白(LBP)、PKR、p38、rac、raf、ras、TRAF6、TTP)的小分子抑制剂。

[2770] 抗体

[2771] 在一些实施例中,抗TNFα剂是抗体或其抗原结合片段(例如,Fab或scFv)。在一些实施例中,本文所述的抗体或抗体的抗原结合片段可以特异性结合TNFα。在一些实施例中,本文所述的抗体或抗原结合片段特异性结合TNFα、TNFR1、或TNFR2中的任一种。在一些实施例中,本文所述的抗体或抗体的抗原结合片段可以特异性结合TNFα受体(TNFR1或TNFR2)。

[2772] 在一些实施例中,抗体可以是人源化抗体、嵌合抗体、多价抗体、或其片段。在一些实施例中,抗体可以是scFv-Fc、VHH结构域、VNAR结构域、(scFv)2、微型抗体(minibody)、或BiTE。

[2773] 在一些实施例中,抗体可以是交叉抗体(crossmab)、双抗体、sc双抗体、sc双抗体-CH3、双抗体-CH3、DutaMab、DT-IgG、双抗体-Fc、sc双抗体-HAS、电荷对抗体、Fab臂交换抗体、SEED抗体、三功能抗体(Triomab)、LUZ-Y、Fcab、kλ抗体、正交Fab、DVD-IgG、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)-IgG、IgG(L,H)-Fc、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv4-Ig、Zybody、DVI-IgG、纳米抗体、纳米抗体-HSA、DVD-Ig、双亲和力再靶向抗体(DART)、三功能抗体、具有共同LC的kih IgG、正交Fab IgG、2合1IgG(2-in-1-IgG)、IgG-ScFv、scFv2-Fc、双-纳米抗体、串联抗体、

DART-Fc、scFv-HAS-scFv、DAF(二合一或四合一)、DNL-Fab3、杵臼(knobs-in-holes)共同LC、杵臼组件、TandAb、三抗体、微型抗体(miniantibody)、微型抗体、TriBi微型抗体、scFv-CH3 KIH、Fab-scFv、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')2-scFV2、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四价HCAb、sc双抗体-Fc、串联scFv-Fc、胞内抗体、对接和锁定(dock and lock)双特异性抗体、ImmTAC、HSA抗体、串联scFv、IgG-IgG、Cov-X-抗体、和scFv1-PEG-scFv2。

[2774] 抗体的抗原结合片段的非限制性实例包括Fv片段、Fab片段、F(ab')2片段、和Fab'片段。抗体的抗原结合片段的另外实例是IgA的抗原结合片段(例如,IgA1或IgA2的抗原结合片段)(例如,人或人源化IgA,例如人或人源化IgA1或IgA2的抗原结合片段);IgD的抗原结合片段(例如,人或人源化IgD的抗原结合片段);IgE的抗原结合片段(例如,人或人源化IgE的抗原结合片段);IgG(例如,IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4抗原结合片段)(例如,人或人源化IgG,例如,人或人源化IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4的抗原结合片段);或IgM的抗原结合片段(例如,人或人源化IgM的抗原结合片段)。

[2775] 作为特异性结合TNFα的抗体的抗TNFα剂的非限制性实例描述于Ben-Horin等人,Autoimmunity Rev.[自身免疫性评论]13(1):24-30,2014;Bongartz等人,JAMA[美国医学会杂志]295(19):2275-2285,2006;Butler等人,Eur.Cytokine Network[细胞因子网络]6(4):225-230,1994;Cohen等人,Canadian J.Gastroenterol.Hepatol.[加拿大胃肠病学和肝病学杂志]15(6):376-384,2001;Elliott.等人,Lancet[柳叶刀]1994;344:1125-1127,1994;Feldmann等人,Ann.Rev.Immunol.[免疫学年评]19(1):163-196,2001;Rankin等人,Br.J.Rheumatol.[英国风湿病学杂志]2:334-342,1995;Knight等人,Molecular Immunol.30(16):1443-1453,1993;Lorenz等人,J.Immunol.[免疫学杂志]156(4):1646-1653,1996;Hinshaw等人,Circulatory Shock[循环性休克]30(3):279-292,1990;Ordas等人,Clin.Pharmacol.Therapeutics[临床药理学与治疗学]91(4):635-646,2012;Feldman,Nature Reviews Immunol.[自然综述免疫学]2(5):364-371,2002;Taylor等人,Nature Reviews Rheumatol.[自然综述风湿病学]5(10):578-582,2009;Garces等人,Annals Rheumatic Dis.[风湿性疾病年鉴]72(12):1947-1955,2013;Palladino等人,Nature Rev.Drug Discovery[自然综述药物发现]2(9):736-746,2003;Sandborn等人,Inflammatory Bowel Diseases[炎症性肠病]5(2):119-133,1999;Atzeni等人,Autoimmunity Reviews[自身免疫性评论]12(7):703-708,2013;Maini等人,Immunol.Rev.[免疫学评论]144(1):195-223,1995;Wanner等人,Shock[休克]11(6):391-395,1999;以及美国专利号6,090,382;6,258,562;和6,509,015)。

[2776] 在某些实施例中,所述抗TNFα剂可以包括或是戈利木单抗(golimumabTM)、阿达木单抗(Humira™)、英夫利昔单抗(Remicade™)、CDP571、CDP 870、或赛妥珠单抗(Cimzia™)。在某些实施例中,所述抗TNFα剂可以是TNFα抑制剂生物类似药。经批准且晚期的TNFα抑制剂生物类似药的实例包括但不限于英夫利昔单抗生物类似药,如来自三星Bioepis公司(Samsung Bioepis)的Flixabi™(SB2)、来自赛尔群公司(Celltrion)/辉瑞公司(Pfizer)的Inflectra®(CT-P13)、来自Aprogen的GS071、Remsima™、来自辉瑞公司/山德士公司(Sandoz)的PF-06438179、来自日医工制药公司(Nichi-Iko Pharmaceutical Co.)的NI-071、和来自美商安进公司(Amgen)的ABP710;阿达木单抗生物类似药,如来自美商安进公司的Amgevita®(ABP501)和来自基达斯卡迪拉公司(Zydus Cadila)的Exemptia™、来自百

康公司(Biocon)/迈兰公司(Mylan)的BMO-2或MYL-1401-A、来自科荣生公司(Coherus)的CHS-1420、来自协和麒麟公司(Kyowa Kirin)的FKB327、和来自勃林格殷格翰公司(Boehringer Ingelheim)的BI695501、Solymbic®、来自三星Bioepis公司的SB5、来自山德士公司的GP-2017、来自安口生物公司(Oncobiologics)的ONS-3010、来自摩蒙塔公司(Momenta)的M923、来自辉瑞公司的PF-06410293;和依那西普生物类似药,如来自山德士公司/诺华公司(Novartis)的Erelzi™、来自三星Bioepis公司的Brenzys™(SB4)、来自山德士公司的GP2015、来自永昕公司(Mycenax)的TuNEX®、来自LG生命公司(LG Life)的LBEC0101、和来自科荣生公司的CHS-0214。

[2777] 在本文所述的任一种方法的一些实施例中,所述抗TNFα剂选自由以下组成的组:阿达木单抗、赛妥珠单抗、依那西普、戈利木单抗、英夫利昔单抗、CDP571、和CDP 870。

[2778] 在一些实施例中,本文所述的抗体或抗原结合片段中的任一种具有小于$1x10^{-5}$M(例如,小于$0.5x10^{-5}$M、小于$1x10^{-6}$M、小于$0.5x10^{-6}$M、小于$1x10^{-7}$M、小于$0.5x10^{-7}$M、小于$1x10^{-8}$M、小于$0.5x10^{-8}$M、小于$1x10^{-9}$M、小于$0.5x10^{-9}$M、小于$1x10^{-10}$M、小于$0.5x10^{-10}$M、小于$1x10^{-11}$M、小于$0.5x10^{-11}$M、或小于$1x10^{-12}$M)的解离常数(K_D),例如,如使用表面等离子体共振(SPR)在磷酸盐缓冲盐水中测量的。

[2779] 在一些实施例中,本文所述的抗体或抗原结合片段中的任一种具有以下的K_D:约$1x10^{-12}$M至约$1x10^{-5}$M、约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、约$1x10^{-7}$M、约$0.5x10^{-7}$M、约$1x10^{-8}$M、约$0.5x10^{-8}$M、约$1x10^{-9}$M、约$0.5x10^{-9}$M、约$1x10^{-10}$M、约$0.5x10^{-10}$M、约$1x10^{-11}$M、或约$0.5x10^{-11}$M(包括端值在内);约$0.5x10^{-11}$M至约$1x10^{-5}$M、约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、约$1x10^{-7}$M、约$0.5x10^{-7}$M、约$1x10^{-8}$M、约$0.5x10^{-8}$M、约$1x10^{-9}$M、约$0.5x10^{-9}$M、约$1x10^{-10}$M、约$0.5x10^{-10}$M、或约$1x10^{-11}$M(包括端值在内);约$1x10^{-11}$M至约$1x10^{-5}$M、约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、约$1x10^{-7}$M、约$0.5x10^{-7}$M、约$1x10^{-8}$M、约$0.5x10^{-8}$M、约$1x10^{-9}$M、约$0.5x10^{-9}$M、约$1x10^{-10}$M、或约$0.5x10^{-10}$M(包括端值在内);约$0.5x10^{-10}$M至约$1x10^{-5}$M、约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、约$1x10^{-7}$M、约$0.5x10^{-7}$M、约$1x10^{-8}$M、约$0.5x10^{-8}$M、约$1x10^{-9}$M、约$0.5x10^{-9}$M、或约$1x10^{-10}$M(包括端值在内);约$1x10^{-10}$M至约$1x10^{-5}$M、约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、约$1x10^{-7}$M、约$0.5x10^{-7}$M、约$1x10^{-8}$M、约$0.5x10^{-8}$M、约$1x10^{-9}$M、或约$0.5x10^{-9}$M(包括端值在内);约$0.5x10^{-9}$M至约$1x10^{-5}$M、约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、约$1x10^{-7}$M、约$0.5x10^{-7}$M、约$1x10^{-8}$M、约$0.5x10^{-8}$M、或约$1x10^{-9}$M(包括端值在内);约$1x10^{-9}$M至约$1x10^{-5}$M、约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、约$1x10^{-7}$M、约$0.5x10^{-7}$M、约$1x10^{-8}$M、或约$0.5x10^{-8}$M(包括端值在内);约$0.5x10^{-8}$M至约$1x10^{-5}$M、约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、约$1x10^{-7}$M、约$0.5x10^{-7}$M、或约$1x10^{-8}$M(包括端值在内);约$1x10^{-8}$M至约$1x10^{-5}$M、约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、约$1x10^{-7}$M、或约$0.5x10^{-7}$M(包括端值在内);约$0.5x10^{-7}$M至约$1x10^{-5}$M、约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、或约$1x10^{-7}$M(包括端值在内);约$1x10^{-7}$M至约$1x10^{-5}$M、约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、或约$0.5x10^{-6}$M(包括端值在内);约$0.5x10^{-6}$M至约$1x10^{-5}$M、约$0.5x10^{-5}$M、或约$1x10^{-6}$M(包括端值在内);约$1x10^{-6}$M至约$1x10^{-5}$M或约$0.5x10^{-5}$M(包括端值在内);或约$0.5x10^{-5}$M至约$1x10^{-5}$M(包括端值在内),例如,如使用表面等离子体共振(SPR)在磷酸盐缓冲盐水中测量的。

[2780] 在一些实施例中,本文所述的抗体或抗原结合片段中的任一种具有以下$K_{解离}$:约$1x10^{-6}s^{-1}$至约$1x10^{-3}s^{-1}$、约$0.5x10^{-3}s^{-1}$、约$1x10^{-4}s^{-1}$、约$0.5x10^{-4}s^{-1}$、约$1x10^{-5}s^{-1}$、或约

$0.5x10^{-5}s^{-1}$(包括端值在内);约$0.5x10^{-5}s^{-1}$至约$1x10^{-3}s^{-1}$、约$0.5x10^{-3}s^{-1}$、约$1x10^{-4}s^{-1}$、约$0.5x10^{-4}s^{-1}$、或约$1x10^{-5}s^{-1}$(包括端值在内);约$1x10^{-5}s^{-1}$至约$1x10^{-3}s^{-1}$、约$0.5x10^{-3}s^{-1}$、约$1x10^{-4}s^{-1}$、或约$0.5x10^{-4}s^{-1}$(包括端值在内);约$0.5x10^{-4}s^{-1}$至约$1x10^{-3}s^{-1}$、约$0.5x10^{-3}s^{-1}$、或约$1x10^{-4}s^{-1}$(包括端值在内);约$1x10^{-4}s^{-1}$至约$1x10^{-3}s^{-1}$、或约$0.5x10^{-3}s^{-1}$(包括端值在内);或约$0.5x10^{-5}s^{-1}$至约$1x10^{-3}s^{-1}$(包括端值在内),例如,如使用表面等离子体共振(SPR)在磷酸盐缓冲盐水中测量的。

[2781] 在一些实施例中,本文所述的抗体或抗原结合片段中的任一种具有以下$K_{缔合}$:约$1x10^{2}M^{-1}s^{-1}$至约$1x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、约$1x10^{5}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{5}M^{-1}s^{-1}$、约$1x10^{4}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{4}M^{-1}s^{-1}$、约$1x10^{3}M^{-1}s^{-1}$、或约$0.5x10^{3}M^{-1}s^{-1}$(包括端值在内);约$0.5x10^{3}M^{-1}s^{-1}$至约$1x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、约$1x10^{5}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{5}M^{-1}s^{-1}$、约$1x10^{4}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{4}M^{-1}s^{-1}$、或约$1x10^{3}M^{-1}s^{-1}$(包括端值在内);约$1x10^{3}M^{-1}s^{-1}$至约$1x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、约$1x10^{5}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{5}M^{-1}s^{-1}$、约$1x10^{4}M^{-1}s^{-1}$、或约$0.5x10^{4}M^{-1}s^{-1}$(包括端值在内);约$0.5x10^{4}M^{-1}s^{-1}$至约$1x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、约$1x10^{5}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{5}M^{-1}s^{-1}$、或约$1x10^{4}M^{-1}s^{-1}$(包括端值在内);约$1x10^{4}M^{-1}s^{-1}$至约$1x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、约$1x10^{5}M^{-1}s^{-1}$、或约$0.5x10^{5}M^{-1}s^{-1}$(包括端值在内);约$0.5x10^{5}M^{-1}s^{-1}$至约$1x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、或约$1x10^{5}M^{-1}s^{-1}$(包括端值在内);约$1x10^{5}M^{-1}s^{-1}$至约$1x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、或约$0.5x10^{6}M^{-1}s^{-1}$(包括端值在内);或约$0.5x10^{6}M^{-1}s^{-1}$至约$1x10^{6}M^{-1}s^{-1}$(包括端值在内),例如,如使用表面等离子体共振(SPR)在磷酸盐缓冲盐水中测量的。

[2782] 融合蛋白

[2783] 在一些实施例中,所述抗TNFα剂是融合蛋白(例如,TNFR的胞外结构域融合至配偶体肽,例如免疫球蛋白,例如人IgG的Fc区)(参见,例如Deeg等人,Leukemia[等人]16(2):162,2002;Peppel等人,J.Exp.Med.[实验医学杂志]174(6):1483-1489,1991)或特异性结合TNFα的可溶性TNFR(例如,TNFR1或TNFR2)。在一些实施例中,所述抗TNFα剂包括或是可溶性TNFα受体(例如,Bjornberg等人,Lymphokine Cytokine Res.[淋巴因子细胞因子研究]13(3):203-211,1994;Kozak等人,Am.J.Physiol.Reg.Integrative Comparative Physiol.[美国生理调节、综合和比较生理学杂志]269(1):R23-R29,1995;Tsao等人,Eur Respir J.[欧洲呼吸杂志]14(3):490-495,1999;Watt等人,J Leukoc Biol.[白细胞生物学杂志]66(6):1005-1013,1999;Mohler等人,J.Immunol.[免疫学杂志]151(3):1548-1561,1993;Nophar等人,EMBO J.[欧洲分子生物学学会杂志]9(10):3269,1990;Piguet等人,Eur.Respiratory J.[欧洲呼吸杂志]7(3):515-518,1994;以及Gray等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.[美国国家科学院院刊]87(19):7380-7384,1990)。在一些实施例中,所述抗TNFα剂包括或是依那西普(Enbrel™)(参见,例如WO 91/03553和WO09/406,476,所述专利通过援引并入本文)。在一些实施例中,所述抗TNFα剂抑制剂包括或是r-TBP-I(例如,Gradstein等人,J.Acquir.Immune Defic.Syndr.[获得性免疫缺陷综合征]26(2):111-117,2001)。

[2784] 抑制性核酸

[2785] 可以减少哺乳动物细胞中AP-1、ASK1、CD14、c-jun、ERK1/2、IκB、IKK、IRAK、JNK、LBP、MAPK、MEK1/2、MEKK1/4、MEKK4/7、MEKK 3/6、MK2、MyD88、NF-κB、NIK、p38、PKR、rac、ras、raf、RIP、TNFα、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、TRAF6、或TTP mRNA表达的抑制性核酸包括反义

核酸分子,即其核苷酸序列与以下的全部或部分完全或部分互补的核酸分子:AP-1、ASK1、CD14、c-jun、ERK1/2、IκB、IKK、IRAK、JNK、LBP、MAPK、MEK1/2、MEKK1/4、MEKK4/7、MEKK 3/6、MK2、MyD88、NF-κB、NIK、p38、PKR、rac、ras、raf、RIP、TNFα、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、TRAF6、或TTP mRNA(例如与表E中呈现的序列的全部或部分完全或部分互补)。

[2786] 表E.

人基因	mRNA GenBank 登录号
肿瘤坏死因子（TNF，亦称 TNF-α）	NM_000594
TNF 受体超家族成员 1A（TNFRSF1A）（亦称 TNFR1）	NM_001065 NM_001346091 NM_001346092
TNF 受体超家族成员 1B（TNFRSF1B）（亦称 TNFR2）	NM_001066 XM_011542060 XM_011542063 XM_017002214 XM_017002215 XM_017002211
TNFRSF1A 相关的经死亡结构域（TRADD）	NM_003789 NM_001323552 XM_005256213 XM_017023815
TNF 受体相关因子 2（TRAF2）	NM_021138 XM_011518976 XM_011518977 XM_011518974
JunD 原癌基因 AP-1 转录因子亚基（JUND）	NM_001286968 NM_005354
丝裂原激活蛋白激酶激酶 激酶 5（MAP3K5）（亦称 ASK1）	NM_005923 XM_017010875

[2787]

[2788]

	XM_017010872 XM_017010873 XM_017010877 XM_017010874 XM_017010871 XM_017010870 XM_017010876 XM_011535839
CD14	NM_000591 NM_001040021 NM_001174104 NM_001174105
丝裂原激活蛋白激酶 3（MAPK3）（亦称 ERK1）	NM_001040056 NM_001109891 NM_002746
丝裂原激活蛋白激酶 1（MAPK1）（亦称 ERK2）	NM_002745 NM_138957
核因子 κB 激酶 β 亚基抑制剂（IKBKB）	NM_001190720 NM_001242778 NM_001556 XM_005273491 XM_005273496 XM_005273493 XM_005273498 XM_011544518 XM_005273492 XM_005273490 XM_005273494

	12XM_017013396 XM_011544521 XM_011544522 XM_005273495 XM_011544517 XM_011544520 XM_011544519
NFKB 抑制剂 α（NFKBIA）	NM_020529
白介素 1 受体相关激酶 1（IRAK1）	NM_001025242 NM_001025243 NM_001569 XM_005274668
丝裂原激活蛋白激酶 8（MAPK8）（亦称 JNK）	NM_001278547 NM_001278548 NM_001323302 NM_001323320 NM_001323321 NM_001323322 NM_001323323 NM_001323324 NM_001323325 NM_001323326 NM_001323327 NM_001323328 NM_001323329 NM_001323330 NM_001323331 NM_139046

[2789]

[2790]

	NM_139049 XM_024448079 XM_024448080
脂多糖结合蛋白（LBP）	NM_004139
丝裂原激活蛋白激酶激酶 1（MAP2K1）（亦称 MEK1）	NM_002755 XM_017022411 XM_011521783 XM_017022412 XM_017022413
丝裂原激活蛋白激酶激酶 2（MAP2K2）（亦称 MEK2）	NM_030662 XM_006722799 XM_017026990 XM_017026989 XM_017026991
丝裂原激活蛋白激酶激酶 3（MAP2K3）（亦称 MEK3）	NM_001316332 NM_002756 NM_145109 XM_017024859 XM_005256723 XM_017024857 XM_011523959 XM_017024858 XM_011523958
丝裂原激活蛋白激酶激酶 6（MAP2K6）（亦称 MEK6）	NM_001330450 NM_002758 XM_005257516 XM_011525027 XM_011525026

[2791]

	XM_006721975
丝裂原激活蛋白激酶激酶激酶 1(MAP3K1)（亦称 MEKK1）	NM_005921 XM_017009485 XM_017009484
丝裂原激活蛋白激酶激酶激酶 3(MAP3K3)（亦称 MEKK3）	NM_001330431 NM_001363768 NM_002401 NM_203351 XM_005257378
丝裂原激活蛋白激酶激酶激酶 4(MAP3K4)（亦称 MEKK4）	NM_001291958 NM_001301072 NM_001363582 NM_005922 NM_006724 XM_017010869
丝裂原激活蛋白激酶激酶激酶 6(MAP3K6)（亦称 MEKK6）	NM_001297609 NM_004672 XM_017002771 XM_017002772
丝裂原激活蛋白激酶激酶激酶 7(MAP3K7)（亦称 MEKK7）	NM_003188 NM_145331 NM_145332 NM_145333 XM_006715553 XM_017011226
MAPK 激活蛋白激酶 2（MAPKAPK2）（亦称 MK2）	NM_004759 NM_032960 XM_005273353

[2792]

	XM_017002810
MYD88，先天性免疫信号转导衔接子（MYD88）	NM_001172566 NM_001172567 NM_001172568 NM_001172569 NM_001365876 NM_001365877 NM_002468
核因子κB亚基1（NFKB1）	NM_001165412 NM_001319226 NM_003998 XM_024454069 XM_024454067 XM_011532006 XM_024454068
丝裂原激活蛋白激酶激酶激酶14（MAP3K14）（亦称NIK）	NM_003954 XM_011525441
丝裂原激活蛋白激酶14（MAPK14）（亦称p38）	NM_001315 NM_139012 NM_139013 NM_139014 XM_011514310 XM_017010300 XM_017010299 XM_017010301 XM_017010304 XM_017010303 XM_017010302

	XM_006714998
真核细胞翻译起始因子 2α 激酶 2（EIF2AK2）（亦称 PKR）	NM_001135651 NM_001135652 NM_002759 XM_011532987 XM_017004503
AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1（AKT1）（亦称 RAC）	NM_001014431 NM_001014432 NM_005163
锌指和同源框 2（ZHX2）（亦称 RAF）	NM_001362797 NM_014943 XM_011516932 XM_005250836
KRAS 原癌基因，GTP 酶（KRAS）	NM_001369786 NM_001369787 NM_004985 NM_033360
NRAS 原癌基因，GTP 酶（NRAS）	NM_002524
受体相互作用丝氨酸/苏氨酸激酶 1（RIPK1）（亦称 RIP）	NM_001317061 NM_001354930 NM_001354931 NM_001354932 NM_001354933 NM_001354934 NM_003804 XM_017011405 XM_006715237 XM_017011403

[2793]

[2794]

	XM_017011404
TNF 受体相关因子 6（TRAF6）	NM_004620 NM_145803 XM_017018220
ZFP36 环指蛋白（ZFP36）（亦称 TTP）	NM_003407

[2795] 反义核酸分子可以与编码以下的核苷酸序列的编码链的非编码区的全部或部分完全或部分互补:AP-1、ASK1、CD14、c-jun、ERK1/2、IκB、IKK、IRAK、JNK、LBP、MAPK、MEK1/2、MEKK1/4、MEKK4/7、MEKK 3/6、MK2、MyD88、NF-κB、NIK、p38、PKR、rac、ras、raf、RIP、TNFα、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、TRAF6、或TTP蛋白。非编码区(5'和3'非翻译区)是侧接基因中的编码区并且不被翻译为氨基酸5'和3'序列。

[2796] 基于本文所披露的序列,本领域技术人员可以容易地选择和合成本文所述的靶向编码以下的核酸的多种适当反义核酸中的任一种:AP-1、ASK1、CD14、c-jun、ERK1/2、IκB、IKK、IRAK、JNK、LBP、MAPK、MEK1/2、MEKK1/4、MEKK4/7、MEKK 3/6、MK2、MyD88、NF-κB、NIK、p38、PKR、rac、ras、raf、RIP、TNFα、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、TRAF6、或TTP蛋白。靶向编码AP-1、ASK1、CD14、c-jun、ERK1/2、IκB、IKK、IRAK、JNK、LBP、MAPK、MEK1/2、MEKK1/4、MEKK4/7、MEKK 3/6、MK2、MyD88、NF-κB、NIK、p38、PKR、rac、ras、raf、RIP、TNFα、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、TRAF6、或TTP蛋白的核酸的反义核酸可以使用可在集成DNA技术公司(Integrated DNA Technologies)网站上获得的软件设计。

[2797] 反义核酸的长度可以是例如约5、10、15、18、20、22、24、25、26、28、30、32、35、36、38、40、42、44、45、46、48、or 50个核苷酸或更多个。可以使用酶学连接反应和化学合成、使用本领域中已知的程序构建反义寡核苷酸。例如,反义核酸可以使用不同地修饰的核苷酸或天然存在的核苷酸化学合成,所述不同地修饰的核苷酸被设计为增加反义核酸与有义核酸之间形成的双链体的物理稳定性,例如硫代磷酸酯衍生物和吖啶取代的核苷酸;或以增加所述分子的生物稳定性。

[2798] 可用于产生反义核酸的修饰的核苷酸的实例包括1-甲基鸟嘌呤、1-甲基肌氨酸、2,2-二甲基鸟嘌呤、2-甲基腺嘌呤、2-甲基鸟嘌呤、3-甲基胞嘧啶、2-甲基硫代-N6-异戊烯腺嘌呤、尿嘧啶-5-氧乙酸(v)、怀丁苷(wybutoxosine)、假尿嘧啶、Q核苷(queosine)、2-硫胞嘧啶、5-氟尿嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-氯尿嘧啶、5-碘尿嘧啶、次黄嘌呤、黄嘌呤、4-乙酰胞嘧啶、5-(羧基羟甲基)尿嘧啶、5-羧甲基氨基甲基-2-硫尿苷、5-羧甲基氨基甲基尿嘧啶、二氢尿嘧啶、β-D-半乳糖基Q核苷、肌苷、N6-异戊烯腺嘌呤、5-甲基胞嘧啶、N6-腺嘌呤、7-甲基鸟嘌呤、5-甲基氨基甲基尿嘧啶、5-甲氧基氨基甲基-2-硫尿嘧啶、β-D-甘露糖基Q核苷、5'-甲氧基羧甲基尿嘧啶、5-甲氧基尿嘧啶、5-甲基-2-硫尿嘧啶、2-硫尿嘧啶、4-硫尿嘧啶、5-甲基尿嘧啶、尿嘧啶-5-氧乙酸甲酯、尿嘧啶-5-氧乙酸(v)、5-甲基-2-硫尿嘧啶、3-(3-氨基-3-N-2-羧丙基)尿嘧啶、(acp3)w和2,6-二氨基嘌呤。可替代地,所述反义核酸可以在生物学上使用表达载体产生,核酸已经在反义方向上被亚克隆至所述表达载体中(即,从插入的核酸转录的RNA将在感兴趣的靶核酸的反义方向上)。

[2799] 本文所述的反义核酸分子可以体外制备并且施用于受试者,例如人受试者。可替

代地,它们可以原位产生,由此使得它们与编码以下的细胞mRNA和/或基因组DNA杂交或结合:AP-1、ASK1、CD14、c-jun、ERK1/2、IκB、IKK、IRAK、JNK、LBP、MAPK、MEK1/2、MEKK1/4、MEKK4/7、MEKK 3/6、MK2、MyD88、NF-κB、NIK、p38、PKR、rac、ras、raf、RIP、TNFα、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、TRAF6、或TTP蛋白质,从而例如通过抑制转录和/或翻译来抑制表达。杂交可以通过常规核苷酸互补性形成稳定的双链体,或者例如在能结合DNA双链体的反义核酸分子的情况下通过双螺旋的大沟中的特异性相互作用。可以使用载体(例如,腺病毒载体、慢病毒、或逆转录病毒)将反义核酸分子递送至哺乳动物细胞。

[2800] 反义核酸可以是α-异头核酸分子。α-异头核酸分子与互补RNA形成特异性双链杂交体,其中与通常的β-单元相反,链彼此平行(Gaultier等人,Nucleic Acids Res.[核酸研究]15:6625-6641,1987)。反义核酸还可以包括嵌合RNA-DNA类似物(Inoue等人,FEBS Lett.[FEBS快报]215:327-330,1987)或2'-O-甲基核糖核苷酸(Inoue等人,Nucleic Acids Res.[核酸研究]15:6131-6148,1987)。

[2801] 抑制性核酸的另一个实例是对编码以下的核酸具有特异性,例如对表E中呈现的任一种序列具有特异性的核酶:AP-1、ASK1、CD14、c-jun、ERK1/2、IκB、IKK、IRAK、JNK、LBP、MAPK、MEK1/2、MEKK1/4、MEKK4/7、MEKK 3/6、MK2、MyD88、NF-κB、NIK、p38、PKR、rac、ras、raf、RIP、TNFα、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、TRAF6、或TTP mRNA。核酶是具有核糖核酸酶活性、能够切割单链核酸如mRNA的催化RNA分子,所述催化RNA分子具有针对所述单链核酸的互补区。因此,核酶(例如,锤头状核酶(描述在Haselhoff和Gerlach,Nature[自然]334:585-591,1988中)可以用于催化切割mRNA转录物,从而抑制由mRNA编码的蛋白质的翻译。AP-1、ASK1、CD14、c-jun、ERK1/2、IκB、IKK、IRAK、JNK、LBP、MAPK、MEK1/2、MEKK1/4、MEKK4/7、MEKK 3/6、MK2、MyD88、NF-κB、NIK、p38、PKR、rac、ras、raf、RIP、TNFα、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、TRAF6、或TTP mRNA可以用于从RNA分子库中选择具有特异性核糖核酸酶活性的催化RNA。参见,例如Bartel等人,Science[科学]261:1411-1418,1993。

[2802] 可替代地,对AP-1、ASK1、CD14、c-jun、ERK1/2、IκB、IKK、IRAK、JNK、LBP、MAPK、MEK1/2、MEKK1/4、MEKK4/7、MEKK 3/6、MK2、MyD88、NF-κB、NIK、p38、PKR、rac、ras、raf、RIP、TNFα、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、TRAF6、或TTP mRNA具有特异性的核酶可以基于以下中的任一种的核苷酸序列进行设计:本文(例如,在表E中)所披露的AP-1、ASK1、CD14、c-jun、ERK1/2、IκB、IKK、IRAK、JNK、LBP、MAPK、MEK1/2、MEKK1/4、MEKK4/7、MEKK 3/6、MK2、MyD88、NF-κB、NIK、p38、PKR、rac、ras、raf、RIP、TNFα、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、TRAF6、或TTP mRNA序列。例如,可以构建四膜虫L-19IVS RNA的衍生物,其中活性位点的核苷酸序列与以下中待切割的核苷酸序列互补:AP-1、ASK1、CD14、c-jun、ERK1/2、IκB、IKK、IRAK、JNK、LBP、MAPK、MEK1/2、MEKK1/4、MEKK4/7、MEKK 3/6、MK2、MyD88、NF-κB、NIK、p38、PKR、rac、ras、raf、RIP、TNFα、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、TRAF6、或TTP mRNA(参见,例如美国专利号4,987,071和5,116,742)。

[2803] 抑制性核酸还可以是形成三股螺旋结构的核酸分子。例如,AP-1、ASK1、CD14、c-jun、ERK1/2、IκB、IKK、IRAK、JNK、LBP、MAPK、MEK1/2、MEKK1/4、MEKK4/7、MEKK 3/6、MK2、MyD88、NF-κB、NIK、p38、PKR、rac、ras、raf、RIP、TNFα、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、TRAF6、或TTP多肽的表达可以通过靶向与编码以下的基因的调控区(例如,启动子和/或增强子,例如转录起始状态上游的至少1kb、2kb、3kb、4kb、或5kb的序列)互补的核苷酸序列进行抑制:

AP-1、ASK1、CD14、c-jun、ERK1/2、IκB、IKK、IRAK、JNK、LBP、MAPK、MEK1/2、MEKK1/4、MEKK4/7、MEKK 3/6、MK2、MyD88、NF-κB、NIK、p38、PKR、rac、ras、raf、RIP、TNFα、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、TRAF6、或TTP mRNA多肽以形成阻止靶细胞中所述基因的转录的三股螺旋结构。大体参见Maher,Bioassays[生物测定]14(12):807-15,1992;Helene,Anticancer Drug Des.[抗癌药物设计]6(6):569-84,1991;和Helene,Ann.N.Y.Acad.Sci.[纽约科学院年鉴]660:27-36,1992。

[2804] 在各种实施例中,抑制性核酸可以在糖部分、碱基部分、或磷酸骨架上进行修饰,以改善例如分子的溶解性、稳定性、或杂交。例如,核酸的脱氧核糖磷酸骨架可以被修饰以产生肽核酸(参见,例如Hyrup等人,Bioorganic Medicinal Chem.[生物有机与药物化学]4(1):5-23,1996)。肽核酸(PNA)是核酸模拟物,例如DNA模拟物,其中脱氧核糖磷酸骨架被伪肽骨架替代并且仅保留了四个天然核碱基。PNA的中性骨架允许在低离子强度条件下与RNA和DNA特异性杂交。可以使用标准固相肽合成方案合成PNA寡聚物(参见,例如Perry-O'Keefe等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.[美国国家科学院院刊]93:14670-675,1996)。PNA可以作为反义或反基因剂用于通过例如诱导转录或翻译停滞或抑制复制来对基因表达进行序列特异性调节。

[2805] 小分子

[2806] 在一些实施例中,所述抗TNFα剂是小分子。在一些实施例中,所述小分子是肿瘤坏死因子转化酶(TACE)抑制剂(例如,Moss等人,Nature Clinical Practice Rheumatology[自然风湿病学临床应用]4:300-309,2008)。在一些实施例中,所述抗TNFα剂是C87(Ma等人,J.Biol.Chem.[生物化学杂志]289(18):12457-66,2014)。在一些实施例中,所述小分子是LMP-420(例如,Haraguchi等人,AIDS Res.Ther.[艾滋病研究与治疗]3:8,2006)。在一些实施例中,所述TACE抑制剂是TMI-005和BMS-561392。小分子抑制剂的另外实例描述于例如He等人,Science[科学]310(5750):1022-1025,2005中。

[2807] 在一些实例中,所述抗TNFα剂是抑制细胞(例如,获自受试者的细胞、哺乳动物细胞)中的以下之一的活性的小分子:AP-1、ASK1、IKK、JNK、MAPK、MEKK 1/4、MEKK4/7、MEKK 3/6、NIK、TRADD、RIP、NF-κB、和TRADD。

[2808] 在一些实例中,所述抗TNFα剂是抑制以下之一的活性的小分子:CD14、MyD88(参见,例如Olson等人,Scientific Reports[科技报告]5:14246、2015)、ras(例如,Baker等人,Nature[自然]497:577-578、2013)、raf(例如,威罗菲尼(vemurafenib)(PLX4032、RG7204)、索拉非尼(sorafenib)甲苯磺酸盐、PLX-4720、达拉菲尼(dabrafenib)(GSK2118436)、GDC-0879、RAF265(CHIR-265)、AZ 628、NVP-BHG712、SB590885、ZM 336372、索拉非尼、GW5074、TAK-632、CEP-32496、恩拉非尼(encorafenib)(LGX818)、CCT196969、LY3009120、RO5126766(CH5126766)、PLX7904、和MLN2480)。

[2809] 在一些实例中,所述抗TNFα剂TNFα抑制剂是抑制以下之一的活性的小分子:MK2(PF 3644022和PHA 767491)、JNK(例如,AEG 3482、BI 78D3、CEP 1347、c-JUN肽、IQ 1S、JIP-1(153-163)、SP600125、SU 3327、和TCS JNK6o)、c-jun(例如,AEG 3482、BI 78D3、CEP 1347、c-JUN肽、IQ 1S、JIP-1(153-163)、SP600125、SU 3327、和TCS JNK6o)、MEK3/6(例如,Akinleye等人,J.Hematol.Oncol.[血液学和肿瘤学杂志]6:27,2013)、p38(例如,AL 8697、AMG 548、BIRB 796、CMPD-1、DBM 1285二盐酸化物、EO 1428、JX 401、ML 3403、Org 48762-

0、PH797804、RWJ 67657、SB 202190、SB 203580、SB 239063、SB 706504、SCIO 469、SKF 86002、SX 011、TA 01、TA 02、TAK 715、VX 702、和VX 745)、PKR(例如,2-氨基蝶呤或CAS 608512-97-6)、TTP(例如,CAS 329907-28-0)、MEK1/2(例如,Facciorusso等人,Expert Review Gastroentrol.[胃肠病和肝病专家评论]9:993-1003,2015)、ERK1/2(例如,Mandal等人,Oncogene[癌基因]35:2547-2561,2016)、NIK(例如,Mortier等人,Bioorg.Med.Chem.Lett.[生物有机化学与医药化学通讯]20:4515-4520,2010)、IKK(例如,Reilly等人,Nature Med.[自然医学]19:313-321,2013)、IκB(例如,Suzuki等人,Expert.Opin.Invest.Drugs[调研药物专家评论]20:395-405,2011)、NF-κB(例如,Gupta等人,Biochim.Biophys.Acta[生物化学与生物物理学学报]1799(10-12):775-787,2010)、rac(例如,美国专利号9,278,956)、MEK4/7、IRAK(Chaudhary等人,J.Med.Chem.[药物化学杂志]58(1):96-110,2015)、LBP(参见,例如美国专利号5,705,398)、和TRAF6(例如,3-[(2,5-二甲基苯基)氨基]-1-苯基-2-丙烯-1-酮)。

[2810] 在本文所述的任一种方法的一些实施例中,所述抑制性核酸的长度可以是约10个核苷酸至约50个核苷酸(例如,约10个核苷酸至约45个核苷酸、约10个核苷酸至约40个核苷酸、约10个核苷酸至约35个核苷酸、约10个核苷酸至约30个核苷酸、约10个核苷酸至约28个核苷酸、约10个核苷酸至约26个核苷酸、约10个核苷酸至约25个核苷酸、约10个核苷酸至约24个核苷酸、约10个核苷酸至约22个核苷酸、约10个核苷酸至约20个核苷酸、约10个核苷酸至约18个核苷酸、约10个核苷酸至约16个核苷酸、约10个核苷酸至约14个核苷酸、约10个核苷酸至约12个核苷酸、约12个核苷酸至约50个核苷酸、约12个核苷酸至约45个核苷酸、约12个核苷酸至约40个核苷酸、约12个核苷酸至约35个核苷酸、约12个核苷酸至约30个核苷酸、约12个核苷酸至约28个核苷酸、约12个核苷酸至约26个核苷酸、约12个核苷酸至约25个核苷酸、约12个核苷酸至约24个核苷酸、约12个核苷酸至约22个核苷酸、约12个核苷酸至约20个核苷酸、约12个核苷酸至约18个核苷酸、约12个核苷酸至约16个核苷酸、约12个核苷酸至约14个核苷酸、约15个核苷酸至约50个核苷酸、约15个核苷酸至约45个核苷酸、约15个核苷酸至约40个核苷酸、约15个核苷酸至约35个核苷酸、约15个核苷酸至约30个核苷酸、约15个核苷酸至约28个核苷酸、约15个核苷酸至约26个核苷酸、约15个核苷酸至约25个核苷酸、约15个核苷酸至约24个核苷酸、约15个核苷酸至约22个核苷酸、约15个核苷酸至约20个核苷酸、约15个核苷酸至约18个核苷酸、约15个核苷酸至约16个核苷酸、约16个核苷酸至约50个核苷酸、约16个核苷酸至约45个核苷酸、约16个核苷酸至约40个核苷酸、约16个核苷酸至约35个核苷酸、约16个核苷酸至约30个核苷酸、约16个核苷酸至约28个核苷酸、约16个核苷酸至约26个核苷酸、约16个核苷酸至约25个核苷酸、约16个核苷酸至约24个核苷酸、约16个核苷酸至约22个核苷酸、约16个核苷酸至约20个核苷酸、约16个核苷酸至约18个核苷酸、约18个核苷酸至约20个核苷酸、约20个核苷酸至约50个核苷酸、约20个核苷酸至约45个核苷酸、约20个核苷酸至约40个核苷酸、约20个核苷酸至约35个核苷酸、约20个核苷酸至约30个核苷酸、约20个核苷酸至约28个核苷酸、约20个核苷酸至约26个核苷酸、约20个核苷酸至约25个核苷酸、约20个核苷酸至约24个核苷酸、约20个核苷酸至约22个核苷酸、约24个核苷酸至约50个核苷酸、约24个核苷酸至约45个核苷酸、约24个核苷酸至约40个核苷酸、约24个核苷酸至约35个核苷酸、约24个核苷酸至约30个核苷酸、约24个核苷酸至约28个核苷酸、约24个核苷酸至约26个核苷酸、约24个核苷酸至约25个核苷酸、约26个核苷酸至约50个核苷酸、约

26个核苷酸至约45个核苷酸、约26个核苷酸至约40个核苷酸、约26个核苷酸至约35个核苷酸、约26个核苷酸至约30个核苷酸、约26个核苷酸至约28个核苷酸、约28个核苷酸至约50个核苷酸、约28个核苷酸至约45个核苷酸、约28个核苷酸至约40个核苷酸、约28个核苷酸至约35个核苷酸、约28个核苷酸至约30个核苷酸、约30个核苷酸至约50个核苷酸、约30个核苷酸至约45个核苷酸、约30个核苷酸至约40个核苷酸、约30个核苷酸至约38个核苷酸、约30个核苷酸至约36个核苷酸、约30个核苷酸至约34个核苷酸、约30个核苷酸至约32个核苷酸、约32个核苷酸至约50个核苷酸、约32个核苷酸至约45个核苷酸、约32个核苷酸至约40个核苷酸、约32个核苷酸至约35个核苷酸、约35个核苷酸至约50个核苷酸、约35个核苷酸至约45个核苷酸、约35个核苷酸至约40个核苷酸、约40个核苷酸至约50个核苷酸、约40个核苷酸至约45个核苷酸、约42个核苷酸至约50个核苷酸、约42个核苷酸至约45个核苷酸、或约45个核苷酸至约50个核苷酸)。本领域技术人员将了解,抑制性核酸可以在DNA或RNA的5'或3'端包含至少一个修饰的核酸。

[2811] 在一些实施例中,所述抑制性核酸可以配制在脂质体、胶束(例如,混合胶束)、纳米乳液、或微米乳液、固体纳米颗粒、或纳米颗粒(例如,包含一种或多种合成聚合物的纳米颗粒)中。抑制性核酸的另外示例性结构特征和抑制性核酸的配制描述于US 2016/0090598中。

[2812] 在一些实施例中,所述抑制性核酸(例如,本文所述的任一种抑制性核酸)可以包括无菌盐水溶液(例如,磷酸盐缓冲盐水(PBS))。在一些实施例中,所述抑制性核酸(例如,本文所述的任一种抑制性核酸)可以包括组织特异性递送分子(例如,组织特异性抗体)。

[2813] 药物组合物和施用

[2814] 综述

[2815] 在一些实施例中,化学实体(例如,调节(例如,拮抗)NLRP3的化合物、或其药学上可接受的盐和/或水合物和/或共晶体和/或药物组合)作为药物组合物施用,所述药物组合物包含所述化学实体和一种或多种药学上可接受的赋形剂、和任选的如本文所述的一种或多种附加治疗剂。

[2816] 在一些实施例中,所述化学实体可以与一种或多种常规的药物赋形剂组合施用。药学上可接受的赋形剂包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自乳化药物递送系统(SEDDS)(如d-α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)、用于药物剂型中的表面活性剂(如吐温、泊洛沙姆或其他类似聚合物递送基质)、血清蛋白(如人血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐、tris、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐))、胶态二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇、和羊毛脂。环糊精如α-、β和γ-环糊精,或化学修饰的衍生物如羟基烷基环糊精(包括2-和3-羟丙基-β-环糊精)、或其他溶解的衍生物也可以用于增强本文所述的化合物的递送。可以制备内含有在0.005%至100%的范围内的如本文所述的化学实体的剂型或组合物,其中余量由无毒赋形剂组成。预期的组合物可以含有0.001%-100%、在一些实施例中0.1%-95%、在另一个实施例中75%-85%、在另一实施例中20%-80%的本文提供的化学实体。对本领域技术人员来说,制备此类剂型的实际方法是已知的,或将是显而易见的;例如,参见Remington:The Science and Practice of

Pharmacy[雷明顿:药学科学与实践],第22版(Pharmaceutical Press[医药出版社],伦敦,英国2012)。

[2817] 在一些实施例中,本文所披露的NLRP3拮抗剂和/或抗TNFα剂作为药物组合物施用,所述施用包含所述NLRP3拮抗剂和/或抗TNFα剂和一种或多种药学上可接受的赋形剂、和任选的如本文所述的一种或多种附加治疗剂。优选地,所述药物组合物包含NLRP3拮抗剂和抗TNFα剂。

[2818] 优选地,以上药物组合物实施例包含本文所披露的NLRP3拮抗剂。更优选地,以上药物组合物实施例包含本文所披露的NLRP3拮抗剂和抗TNFα剂。

[2819] 施用途径和组合物组分

[2820] 在一些实施例中,本文所述的化学实体或其药物组合物可以通过任何接受的施用途径施用于有需要的受试者。可接受的施用途径包括但不限于,含服、皮肤、子宫颈内、窦内(endosinusial)、气管内、肠内、硬膜外、间质、腹内、动脉内、支气管内、囊内、脑内、脑池内、冠状动脉内、真皮内、导管内、十二指肠内、硬膜内、表皮内、食管内、胃内、齿龈内、回肠内、淋巴管内、髓内、脑膜内、肌内、卵巢内、腹膜内、前列腺内、肺内、窦内(intrasinal)、脊柱内、滑膜内、睾丸内、鞘内、小管内、瘤内、子宫内、血管内、静脉内、鼻、鼻胃、口服、胃肠外、经皮、硬膜外、直肠、呼吸(吸入)、皮下、舌下、粘膜下层、外用、经皮肤、经粘膜、经气管、输尿管、尿道和阴道。在某些实施例中,优选的施用途径是肠胃外(例如,瘤内)。

[2821] 组合物可以被配制用于肠胃外施用,例如配制用于经由静脉内、肌内、皮下、或甚至腹膜内途径的注射。典型地,此类组合物可以制备成呈液体溶液或混悬液形式的可注射物;还可以制备适于在注射之前添加液体时制备溶液或混悬液的固体形式;并且制剂还可以是乳化的。根据本披露,此类配制品的制备将为本领域技术人员所知。

[2822] 适于可注射用途的药物组合物包括无菌水性溶液或分散体;包含芝蔴油、花生油、或水性丙二醇的配制品;和用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。在所有情况下,所述形式必须是无菌的并且必须具有达到容易注射的程度的流动性。它还应在制造和储存条件下是稳定的并且必须抗如细菌和真菌的微生物污染作用而保存。

[2823] 载体还可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇、和液体聚乙二醇等)、其合适的混合物和植物油的溶剂或分散介质。适当的流动性可以例如通过以下方式来维持:通过使用包衣(如卵磷脂)、在分散体的情况下通过维持所需粒径、以及通过使用表面活性剂。对微生物作用的防止可以通过各种抗细菌剂和抗真菌剂(例如,对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞(thimerosal)等)来实现。在许多情况下,优选包含等渗剂,例如糖或氯化钠。可以通过在组合物中使用延迟吸收的试剂,例如单硬脂酸铝和明胶,使可注射组合物的吸收延长。

[2824] 无菌可注射溶液是通过将活性化合物以所要求的量与不同的以上列举的其他成分(根据需要)合并在适当的溶剂中、随后进行过滤灭菌来制备的。一般来讲,通过将各种灭菌的活性成分掺入无菌媒介物中制备分散体,所述无菌媒介物含有碱性分散介质和所需的来自以上列举的那些的其他成分。就用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末而言,优选制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,所述方法产生活性成分以及来自其以前的无菌过滤溶液的任何另外的所希望成分的粉末。

[2825] 瘤内注射讨论于例如Lammers等人,“Effect of Intratumoral Injection on

the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems[瘤内注射对基于HPMA共聚物的药物递送系统的生物分布和治疗潜力的影响]"Neoplasia.[瘤形成]2006,10,788-795。

[2826] 在某些实施例中,本文所述的化学实体或其药物组合物适于局部(local)、外用(topical)施用至消化道或GI道,例如,直肠施用。直肠组合物包括但不限于,灌肠剂、直肠凝胶、直肠泡沫剂、直肠气雾剂、栓剂、胶冻样栓剂、和灌肠剂(例如,保留型灌肠剂)。

[2827] 可用于作为凝胶、霜剂、灌肠剂、或直肠栓剂的直肠组合物中的药理学上可接受的赋形剂包括但不限于以下中的任何一种或多种:可可脂甘油酯、合成聚合物例如聚乙烯吡咯烷酮、PEG(例如PEG软膏剂)、甘油、甘油化明胶、氢化植物油、泊洛沙姆、各种分子量的聚乙二醇和聚乙二醇的脂肪酸酯的混合物、凡士林、无水羊毛脂、鲨鱼肝油、糖精酸钠、薄荷醇、甜扁桃仁油、山梨醇、苯甲酸钠、anoxid SBN、香草精油、气雾剂、苯氧乙醇中的对羟基苯甲酸酯、对氧苯甲酸甲基钠、对氧苯甲酸丙基钠、二乙胺、卡波姆、卡波姆、甲氧基苯甲酸酯、聚乙二醇鲸蜡硬脂醚、椰油酰基辛酰基癸酸酯、异丙醇、丙二醇、液体石蜡、黄原胶、羧基-偏亚硫酸氢盐、依地酸钠、苯甲酸钠、偏亚硫酸氢钾、葡萄籽提取物、甲基磺酰基甲烷(MSM)、乳酸、甘氨酸、维生素如维生素A和E以及乙酸钾。

[2828] 在某些实施例中,栓剂可以通过混合本文所述的化学实体与适合的无刺激性赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡来制备,所述赋形剂或载体在环境温度下是固体但在体温下是液体,并且因此在直肠中融化并释放活性化合物。在其他实施例中,用于直肠施用的组合物呈灌肠剂的形式。

[2829] 在其他实施例中,本文所述的化合物或其药物组合物适于通过口服施用(例如,固体或液体剂型)局部递送至消化道或GI道。

[2830] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂、和颗粒剂。在此类固体剂型中,所述化学实体与以下混合:一种或多种药学上可接受的赋形剂,如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或:a)填充剂或增量剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、和硅酸,b)粘合剂,例如像,羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、和阿拉伯胶,c)湿润剂,如甘油,d)崩解剂,如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐、和碳酸钠,e)溶液阻滞剂,如石蜡,f)吸收加速剂,如季铵化合物,g)润湿剂,例如像,鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,h)吸收剂,如高岭土和膨润土粘土,和i)润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠、及其混合物。就胶囊、片剂和丸剂而言,剂型还可以包含缓冲剂。还可以使用诸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂,将相似类型的固体组合物用作软填充和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[2831] 在一个实施例中,所述组合物呈单位剂型的形式,如丸剂或片剂,并且因此所述组合物可以连同本文提供的化学实体一起包含稀释剂,如乳糖、蔗糖、磷酸二钙等;润滑剂,如硬脂酸镁等;和粘合剂,如淀粉、阿拉伯胶、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、纤维素、纤维素衍生物等。在另一固体剂型中,将粉末、丸粒(marume)、溶液或混悬液(例如,在碳酸丙烯酯、植物油、PEG、泊洛沙姆124或甘油三酯中)包封在胶囊(基于明胶或纤维素的胶囊)中。其中本文提供的一种或多种化学实体或其他活性剂是物理分开的单位剂型也是预期的;例如,含各药物的颗粒的胶囊(或胶囊中的片剂);双层片剂;双室凝胶帽等。肠溶包衣或延迟释放口服剂型也是预期的。

[2832] 其他生理学上可接受的化合物包括润湿剂、乳化剂、分散剂或特别用于防止微生物的生长或活动的防腐剂。各种防腐剂是熟知的并且包括例如苯酚和抗坏血酸。

[2833] 在某些实施例中,赋形剂是无菌的并且通常不含不希望的物质。这些组合物可以通过常规的熟知除菌技术灭菌。对于各种口服剂型赋形剂如片剂和胶囊,不需要无菌。USP/NF标准通常是足够的。

[2834] 在某些实施例中,固体口服剂型可以进一步包含在化学和/或结构上使组合物易于递送化学实体至胃或下部GI;例如,升结肠和/或横结肠和/或末端结肠和/或小肠的一种或多种组分。示例性的配制技术描述于例如Filipski,K.J.等人,Current Topics in Medicinal Chemistry[医药化学当前论题],2013,13,776-802中,所述文献通过援引以其全文并入本文。

[2835] 实例包括上部-GI靶向技术,例如,手风琴丸(Accordion Pill)(英特药业公司(Intec Pharma))、漂浮胶囊、和能够粘附至粘膜壁的材料。

[2836] 其他实例包括下部-GI靶向技术。对于靶向肠道中的各个区域,可以利用若干种肠溶/pH应答性包衣和赋形剂。这些材料典型地是聚合物,所述聚合物经设计以在基于所希望的药物释放的GI区选择的特定pH范围下溶解或侵蚀。这些材料还用于保护酸不稳定性药物免受胃液的影响或在活性成分可刺激上部GI的情况下限制暴露(例如,邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素系列、Coateric(邻苯二甲酸聚乙酸乙烯酯)、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、Eudragit系列(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物)、和Marcoat)。其他技术包括对GI道中的局部菌群有应答的剂型、压力控制型结肠递送胶囊和Pulsincap。

[2837] 眼用组合物可以包含但不限于以下中的任何一种或多种:增稠剂(viscogen)(例如,羧甲基纤维素、甘油、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇);稳定剂(例如,普朗尼克(三嵌段共聚物)、环糊精);防腐剂(例如,苯扎氯铵、ETDA、SofZia(硼酸、丙二醇、山梨醇和氯化锌;爱尔康公司(Alcon Laboratories,Inc.)、Purite(稳定的氧氯复合物;艾尔建公司(Allergan,Inc.)))。

[2838] 外用组合物可以包含软膏剂和霜剂。软膏剂是半固体制剂,其典型地基于矿脂或其他石油衍生物。含有选择的活性剂的霜剂典型地是粘性液体或半固体乳剂,通常是水包油或油包水型。霜剂基质典型地是水-可洗涤的、并且包含油相、乳化剂和水相。油相,有时亦称为“内”相,通常包含矿脂和脂肪醇,如鲸蜡醇或硬脂醇;水相体积通常(尽管不必然)超过油相,并且通常含有湿润剂。霜剂配制品中的乳化剂通常是非离子、阴离子、阳离子或两性表面活性剂。关于其他载体或媒介物,软膏剂基质应是惰性的、稳定的、非刺激性和非致敏性的。

[2839] 在任一前述实施例中,本文所述的药物组合物可以包含以下中的一种或多种:脂质、双层间交联的多层囊泡、基于生物可降解聚(D,L-乳酸-共-乙醇酸)[PLGA]或基于聚酸酐的纳米颗粒或微米颗粒、和纳米多孔颗粒支撑型脂质双层。

[2840] 灌肠剂配制品

[2841] 在一些实施例中,含有本文所述的化学实体的灌肠剂配制品以“即用”形式提供。

[2842] 在一些实施例中,含有本文所述的化学实体的灌肠剂配制品在一个或多个药盒或包装中提供。在某些实施例中,所述药盒或包装包括两种或更多种单独包含/包装的组分,例如两种组分,它们当混合在一起时,提供所希望的配制品(例如,作为混悬液)。在这些实

施例的某些中,两组分体系包含第一组分和第二组分,其中:(i)第一组分(例如,包含在小袋内)包括化学实体(如本文任何地方所述的)和任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂(例如,一起配制为固体制剂,例如,一起配制为湿粒状固体制剂);和(ii)第二组分(例如,包含在小瓶或瓶中)包括一起形成液体载体的一种或多种液体和任选的一种或多种其他药学上可接受的赋形剂。使用前(例如,临使用前),将(i)和(ii)的内容物合并,以形成所希望的灌肠剂配制品,例如,作为混悬剂。在其他实施例中,组分(i)和(ii)中的每一种在其自身的单独药盒或包装中提供。

[2843] 在一些实施例中,一种或多种液体中的每一种是水、或生理学上可接受的溶剂、或水和一种或多种生理学上可接受的溶剂的混合物。典型的此类溶剂包括但不限于,甘油、乙二醇、丙二醇、聚乙二醇和聚丙二醇。在某些实施例中,一种或多种液体中的每一种是水。在其他实施例中,一种或多种液体中的每一种是油,例如常用于药物制剂中的天然和/或合成的油。

[2844] 可用于本文所述的药学产品中的其他药物赋形剂和载体在各种手册中列出(例如,D.E.Bugay和W.P.Findlay(编)Pharmaceutical excipients[药物赋形剂](马塞尔·德克尔公司(Marcel Dekker),纽约,1999);E-MHoepfner,A.Reng和P.C.Schmidt(编)Fiedler Encyclopedia of Excipients for Pharmaceuticals,Cosmetics and Related Areas[用于药物、化妆品和相关领域的赋形剂的菲德勒百科全书](Edition Cantor[康托尔编辑出版社],Munich[慕尼黑],2002)和H.P.Fielder(编)Lexikon der Hilfsstoffe fürPharmazie,Kosmetik and angrenzende Gebiete[用于药剂学、化妆品及相关领域的赋形剂词汇](Edition Cantor Aulendorf[奥伦多夫],1989))。

[2845] 在一些实施例中,一种或多种药学上可接受的赋形剂中的每一种可以独立地选自增稠剂、粘度增强剂、膨胀剂、粘膜粘着剂、渗透促进剂、缓冲剂、防腐剂、稀释剂、粘合剂、润滑剂、助流剂、崩解剂、填充剂、增溶剂、pH调节剂、防腐剂、稳定剂、抗氧化剂、湿润剂或乳化剂、助悬剂、色素、着色剂、等渗剂、螯合剂、乳化剂、和诊断剂。

[2846] 在某些实施例中,一种或多种药学上可接受的赋形剂中的每一种可以独立地选自增稠剂、粘度增强剂、粘膜粘着剂、缓冲剂、防腐剂、稀释剂、粘合剂、润滑剂、助流剂、崩解剂、和填充剂。

[2847] 在某些实施例中,一种或多种药学上可接受的赋形剂中的每一种可以独立地选自增稠剂、粘度增强剂、膨胀剂、粘膜粘着剂、缓冲剂、防腐剂、和填充剂。

[2848] 在某些实施例中,一种或多种药学上可接受的赋形剂中的每一种可以独立地选自稀释剂、粘合剂、润滑剂、助流剂、和崩解剂。

[2849] 增稠剂、粘度增强剂和粘膜粘着剂的实例包括但不限于:树胶,例如黄原胶、瓜尔胶、豆角胶、西黄蓍胶、刺梧桐树胶、茄替胶、仙人掌胶、车前籽胶和阿拉伯胶;基于聚(含羧酸)的聚合物,如具有强的氢-键合基团的聚(丙烯酸、马来酸、衣康酸、柠康酸、羟乙基甲基丙烯酸或甲基丙烯酸)、或其衍生物如盐和酯;纤维素衍生物,如甲基纤维素、乙基纤维素、甲基乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或其纤维素酯或醚或衍生物或盐;粘土,如蒙脱土(manomorillonite)粘土、例如Veegun、硅镁土粘土;多糖,如葡聚糖、果胶、支链淀粉、琼脂、甘露聚糖或聚半乳糖酸或淀粉如羟丙基淀粉或羧甲基淀粉;多肽,如酪蛋白、谷蛋白、明胶、

纤维蛋白胶;壳聚糖,例如乳酸盐或谷氨酸盐或羧甲基甲壳质;糖胺聚糖,如透明质酸;海藻酸的金属或水可溶性盐,如藻酸钠或藻酸镁;硬葡聚糖(schleroglucan);含有氧化铋或氧化铝的粘着剂;粥样胶原(atherocollagen);聚乙烯基聚合物,如羧乙烯基聚合物;聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮);聚乙烯醇;聚乙酸乙烯酯、聚乙烯基甲基醚、聚氯乙烯、聚偏二乙烯和/或类似物;聚羧基化乙烯基聚合物,如上文提到的聚丙烯酸;聚硅氧烷;聚醚;聚乙烯氧化物和二醇;聚烷氧基和聚丙烯酰胺及其盐其衍生物和盐。优选实例可以包括纤维素衍生物,如甲基纤维素、乙基纤维素、甲基乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟基基纤维素、羟乙基乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或其纤维素酯或醚或衍生物或盐(例如,甲基纤维素);和聚乙烯基聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)。

[2850] 防腐剂的实例包括但不限于:苯扎氯铵、苯佐氯铵、苄索氯铵、西曲溴铵(cetrimide)、氯化三苯唑、十六烷基氯化吡啶鎓、度米芬(Bradosol®)、硫柳汞、苯基硝酸汞、乙酸苯汞、硼酸苯汞、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇、氯已定、聚六亚甲基双胍、过硼酸钠、咪唑烷基脲、山梨酸、Purite®)、Polyquart®)、和过硼酸钠四水合物等。

[2851] 在某些实施例中,防腐剂是对羟基苯甲酸酯、或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,对羟基苯甲酸酯是烷基取代的4-羟基苯甲酸酯、或其药学上可接受的盐或酯。在某些实施例中,烷基是C1-C4烷基。在某些实施例中,防腐剂是4-羟基苯甲酸甲酯(对羟基苯甲酸甲酯)或其药学上可接受的盐或酯、4-羟基苯甲酸丙酯(对羟基苯甲酸丙酯)或其药学上可接受的盐或酯,或其组合。

[2852] 缓冲剂的实例包括但不限于:磷酸盐缓冲体系(磷酸二氢钠去水合物、磷酸二钠十二水合物、二碱式磷酸钠、无水一碱式磷酸钠)、碳酸氢盐缓冲液体系、和硫酸氢盐缓冲体系。

[2853] 崩解剂的实例包括但不限于:羧甲纤维素钙、低取代的羟丙基纤维素(L-HPC)、羧甲纤维素、交联羧甲纤维素钠、部分预胶化淀粉、干淀粉、羧甲基淀粉钠、交聚维酮、聚山梨醇酯80(聚氧乙烯脱水山梨糖醇油酸酯)、淀粉、乙醇酸淀粉钠、羟丙基纤维素预胶化淀粉、粘土、纤维素、藻蛋白碱、树胶或交联聚合物,如交联PVP(来自GAF化学品公司(GAF Chemical Corp)的Polyplasdone XL)。在某些实施例中,崩解剂是交聚维酮。

[2854] 助流剂和润滑剂(聚集抑制剂)的实例包括但不限于:滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙、胶态二氧化硅、硬脂酸、水性二氧化硅、合成硅酸镁、细粒状氧化硅、淀粉、月桂基硫酸钠、硼酸、氧化镁、蜡类、氢化油、聚乙二醇、苯甲酸钠、硬脂酸甘油山萮酸酯、聚乙二醇、和矿物油。在某些实施例中,助流剂/润滑剂是硬脂酸镁、滑石、和/或胶态二氧化硅;例如,硬脂酸镁和/或滑石。

[2855] 稀释剂(也称为“填充剂”或“膨胀剂”)的实例包括但不限于:磷酸二钙二水合物、硫酸钙、乳糖(例如,乳糖一水合物)、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素、微晶纤维素、高岭土、氯化钠、干淀粉、水解淀粉、预胶化淀粉、二氧化硅、氧化钛、硅酸镁铝和糖粉。在某些实施例中,稀释剂是乳糖(例如,乳糖一水合物)。

[2856] 粘合剂的实例包括但不限于:淀粉、预胶化淀粉、明胶、糖(包括蔗糖、葡萄糖、右旋糖、乳糖和山梨醇)、聚乙二醇、蜡类、天然和合成树胶(如阿拉伯胶、西黄蓍胶)、藻酸钠、纤维素(包括羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、乙基纤维素、和veegum)、和合成聚合物如丙

烯酸和甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物、聚丙烯酸/聚甲基丙烯酸和聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)。在某些实施例中,粘合剂是聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)。

[2857] 在一些实施例中,含有本文所述的化学实体的灌肠剂配制品包含水和以下赋形剂中的一种或多种(例如,全部):

[2858] • 一种或多种(例如,一种、两种或三种)增稠剂、粘度增强剂、粘合剂、和/或粘膜粘着剂(例如,纤维素或其纤维素酯或醚或衍生物或盐(例如,甲基纤维素);和聚乙烯基聚合物如聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮);

[2859] • 一种或多种(例如,一种或两种;例如,两种)防腐剂,如对羟基苯甲酸酯,例如,4-羟基苯甲酸甲酯(对羟基苯甲酸甲酯)或其药学上可接受的盐或酯、4-羟基苯甲酸丙酯(对羟基苯甲酸丙酯)或其药学上可接受的盐或酯,或其组合;

[2860] • 一种或多种(例如,一种或两种;例如,两种)缓冲剂,如磷酸盐缓冲体系(例如,磷酸二氢钠去水合物、磷酸二钠十二水合物);

[2861] • 一种或多种(例如,一种或两种,例如,两种)助流剂和/或润滑剂,如硬脂酸镁和/或滑石;

[2862] • 一种或多种(例如,一种或两种;例如,一种)崩解剂,如交聚维酮;以及

[2863] • 一种或多种(例如,一种或两种;例如,一种)稀释剂,如乳糖(例如,乳糖一水合物)。

[2864] 在这些实施例的某些中,所述化学实体是具有式AA的化合物、或其药学上可接受的盐和/或水合物和/或共晶体。

[2865] 在某些实施例中,含有本文所述的化学实体的灌肠剂配制品包含水、甲基纤维素、聚维酮、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、磷酸二氢钠去水合物、磷酸二钠十二水合物、交聚维酮、乳糖一水合物、硬脂酸镁、和滑石。在这些实施例的某些中,所述化学实体是具有式AA的化合物、或其药学上可接受的盐和/或水合物和/或共晶体。

[2866] 在某些实施例中,含有本文所述的化学实体的灌肠剂配制品在一个或多个药盒或包装中提供。在某些实施例中,所述药盒或包装包括单独包含/包装的组分,它们当混合在一起时,提供所希望的配制品(例如,作为混悬液)。在这些实施例的某些中,两组分体系包含第一组分和第二组分,其中:(i)第一组分(例如,包含在小袋内)包括化学实体(如本文任何地方所述的)和一种或多种药学上可接受的赋形剂(例如,一起配制为固体制剂,例如,一起配制为湿粒状固体制剂);和(ii)第二组分(例如,包含在小瓶或瓶中)包括一起形成液体载体的一种或多种液体和一种或多种其他药学上可接受的赋形剂。在其他实施例中,组分(i)和(ii)中的每一种在其自身的单独药盒或包装中提供。

[2867] 在这些实施例的某些中,组分(i)包含化学实体(例如,具有式AA的化合物、或其药学上可接受的盐和/或水合物和/或共晶体;例如,具有式AA的化合物)和以下赋形剂中的一种或多种(例如,全部):

[2868] (a)一种或多种(例如,一种)粘合剂(例如,聚乙烯基聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮);

[2869] (b)一种或多种(例如,一种或两种,例如,两种)助流剂和/或润滑剂,如硬脂酸镁和/或滑石;

[2870] (c)一种或多种(例如,一种或两种;例如,一种)崩解剂,如交聚维酮;以及

[2871] (d)一种或多种(例如,一种或两种;例如,一种)稀释剂,如乳糖(例如,乳糖一水合物)。

[2872] 在某些实施例中,组分(i)包含从约40重量%至约80重量%(例如,从约50重量%至约70重量%、从约55重量%至约70重量%;从约60重量%至约65重量%;例如,约62.1重量%)的化学实体(例如,具有式AA的化合物、或其药学上可接受的盐和/或水合物和/或共晶体)。

[2873] 在某些实施例中,组分(i)包含从约0.5重量%至约5重量%(例如,从约1.5重量%至约4.5重量%、从约2重量%至约3.5重量%;例如,约2.76重量%)的粘合剂(例如,聚维酮)。

[2874] 在某些实施例中,组分(i)包含从约0.5重量%至约5重量%(例如,从约0.5重量%至约3重量%、从约1重量%至约3重量%;约2重量%例如,约1.9重量%)的崩解剂(例如,交聚维酮)。

[2875] 在某些实施例中,组分(i)包含从约10重量%至约50重量%(例如,从约20重量%至约40重量%、从约25重量%至约35重量%;例如,约31.03重量%)的稀释剂(例如,乳糖,例如乳糖一水合物)。

[2876] 在某些实施例中,组分(i)包含从约0.05重量%至约5重量%(例如,从约0.05重量%至约3重量%)的助流剂和/或润滑剂。

[2877] 在某些实施例(例如,当组分(i)包含一种或多种润滑剂,如硬脂酸镁时)中,组分(i)包含从约0.05重量%至约1重量%(例如,从约0.05重量%至约1重量%;从约0.1重量%至约1重量%;从约0.1重量%至约0.5重量%;例如,约0.27重量%)的润滑剂(例如,硬脂酸镁)。

[2878] 在某些实施例(当组分(i)包含一种或多种润滑剂,如滑石时)中,组分(i)包含从约0.5重量%至约5重量%(例如,从约0.5重量%至约3重量%、从约1重量%至约3重量%;从约1.5重量%至约2.5重量%;从约1.8重量%至约2.2重量%;约1.93重量%)的润滑剂(例如,滑石)。

[2879] 在这些实施例的某些中,存在以上(a)、(b)、(c)、和(d)中的每一种。

[2880] 在某些实施例中,组分(i)包含如表A中示出的成分和量。

[2881] 表A

[2882]

成分	重量%
具有式 AA 的化合物	40 重量%至约 80 重量%（例如，从约 50 重量%至约 70 重量%、从约 55 重量%至约 70 重量%；从约 60 重量%至约 65 重量%；例如，约 62.1 重量%）
交聚维酮（Kollidon CL）	0.5 重量%至约 5 重量%（例如，从约 0.5 重量%至约 3 重量%、从约 1 重量%至约 3 重量%；约 1.93 重量%
乳糖一水合物（Pharmatose 200M）	约 10 重量%至约 50 重量%（例如，从约 20 重量%至约 40 重量%、从约 25 重量%至约 35 重量%；例如，约 31.03 重量%
聚维酮（Kollidon K30）	约 0.5 重量%至约 5 重量%（例如，从约 1.5 重量%至约 4.5 重量%、从约 2 重量%至约 3.5 重量%；例如，约 2.76 重量%
滑石	0.5 重量%至约 5 重量%（例如，从约 0.5 重量%至约 3 重量%、从约 1 重量%至约 3 重量%；从约 1.5 重量%至约 2.5 重量%；从约 1.8 重量%至约 2.2 重量%；例如，约 1.93 重量%
硬脂酸镁	约 0.05 重量%至约 1 重量%（例如，从约 0.05 重量%至约 1 重量%；从约 0.1 重量%至约 1 重量%；从约 0.1 重量%至约 0.5 重量%；例如，约 0.27 重量%

[2883] 在某些实施例中,组分(i)包含如表B中示出的成分和量。

[2884] 表B

[2885]

成分	重量%
具有式AA的化合物	约62.1重量%)
交聚维酮(Kollidon CL)	约1.93重量%
乳糖一水合物(Pharmatose 200M)	约31.03重量%
聚维酮(Kollidon K30)	约2.76重量%
滑石	约1.93重量%
硬脂酸镁	约0.27重量%

[2886] 在某些实施例中,组分(i)被配制为湿粒状固体制剂。在这些实施例中的某些中,

将成分(化学实体、崩解剂、和稀释剂)的内相合并并且在高剪切颗粒机中混合。粘合剂(例如,聚维酮)溶于水中以形成粒化溶液。将该溶液添加至内相混合物,导致产生颗粒。尽管不希望受理论的约束,据信颗粒产生受聚合物粘合剂与内相的材料的相互作用促进。一旦颗粒形成且进行干燥,将外相(例如,一种或多种润滑剂-并非干燥颗粒的固有组分)添加至干颗粒。据信颗粒的润滑对于颗粒的流动性、特别是对于包装是重要的。

[2887] 在前述实施例的某些中,组分(ii)包含水和以下赋形剂中的一种或多种(例如,全部):

[2888] (a')一种或多种(例如,一种、两种;例如,两种)增稠剂、粘度增强剂、粘合剂、和/或粘膜粘着剂(例如,纤维素或其纤维素酯或醚或衍生物或盐(例如,甲基纤维素);和聚乙烯基聚合物如聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮);

[2889] (b')一种或多种(例如,一种或两种;例如,两种)防腐剂,如对羟基苯甲酸酯,例如,4-羟基苯甲酸甲酯(对羟基苯甲酸甲酯)或其药学上可接受的盐或酯、4-羟基苯甲酸丙酯(对羟基苯甲酸丙酯)或其药学上可接受的盐或酯,或其组合;以及

[2890] (c')一种或多种(例如,一种或两种;例如,两种)缓冲剂,如磷酸盐缓冲体系(例如,磷酸二氢钠二水合物、磷酸二钠十二水合物);

[2891] 在前述实施例的某些中,组分(ii)包含水和以下赋形剂中的一种或多种(例如,全部):

[2892] (a")第一增稠剂、粘度增强剂、粘合剂、和/或粘膜粘着剂(例如,纤维素或其纤维素酯或醚或衍生物或盐(例如,甲基纤维素));

[2893] (a"')第二增稠剂、粘度增强剂、粘合剂、和/或粘膜粘着剂(例如,聚乙烯基聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮));

[2894] (b")第一防腐剂,如对羟基苯甲酸酯,例如4-羟基苯甲酸丙酯(对羟基苯甲酸丙酯)、或其药学上可接受的盐或酯;

[2895] (b")第二防腐剂,如对羟基苯甲酸酯,例如4-羟基苯甲酸甲酯(对羟基苯甲酸甲酯)、或其药学上可接受的盐或酯,

[2896] (c")第一缓冲剂,如磷酸盐缓冲体系(例如,磷酸二钠十二水合物);

[2897] (c"')第二缓冲剂,如磷酸盐缓冲体系(例如,磷酸二氢钠去水合物)。

[2898] 在某些实施例中,组分(ii)包含从约0.05重量%至约5重量%(例如,从约0.05重量%至约3重量%、从约0.1重量%至约3重量%;例如,约1.4重量%)的(a")。

[2899] 在某些实施例中,组分(ii)包含从约0.05重量%至约5重量%(例如,从约0.05重量%至约3重量%、从约0.1重量%至约2重量%;例如,约1.0重量%)的(a"')。

[2900] 在某些实施例中,组分(ii)包含从约0.005重量%至约0.1重量%(例如,从约0.005重量%至约0.05重量%;例如,约0.02重量%)的(b")。

[2901] 在某些实施例中,组分(ii)包含从约0.05重量%至约1重量%(例如,从约0.05重量%至约0.5重量%;例如,约0.20重量%)的(b"')。

[2902] 在某些实施例中,组分(ii)包含从约0.05重量%至约1重量%(例如,从约0.05重量%至约0.5重量%;例如,约0.15重量%)的(c")。

[2903] 在某些实施例中,组分(ii)包含从约0.005重量%至约0.5重量%(例如,从约0.005重量%至约0.3重量%;例如,约0.15重量%)的(c"')。

[2904] 在这些实施例的某些中,存在(a")-(c"')中的每一种。

[2905] 在某些实施例中,组分(ii)包含水(至多100%)和如表C中示出的成分和量。

[2906] 表C

[2907]

成分	重量%
甲基纤维素（Methocel A15C 优质级）	0.05 重量%至约 5 重量%（例如，从约 0.05 重量%至约 3 重量%、从约 0.1 重量%至约 3 重量%；例如，约 1.4 重量%
聚维酮（Kollidon K30）	0.05 重量%至约 5 重量%（例如，从约 0.05 重量%至约 3 重量%、从约 0.1 重量%至约 2 重量%；例如，约 1.0 重量%
4-羟基苯甲酸丙酯	约 0.005 重量%至约 0.1 重量%（例如，从约 0.005 重量%至约 0.05 重量%；例如，约 0.02 重量%）
4-羟基苯甲酸甲酯	约 0.05 重量%至约 1 重量%（例如，从约 0.05 重量%至约 0.5 重量%；例如，约 0.20 重量%）
磷酸二钠十二水合物	约 0.05 重量%至约 1 重量%（例如，从约 0.05 重量%至约 0.5 重量%；例如，约 0.15 重量%）
磷酸二氢钠二水合物	约 0.005 重量%至约 0.5 重量%（例如，从约 0.005 重量%至约 0.3 重量%;例如，约 0.15 重量%）

[2908] 在某些实施例中,组分(ii)包含水(至多100%)和如表D中示出的成分和量。

[2909] 表D

[2910]

成分	重量%
甲基纤维素（Methocel A15C 优质级）	约 1.4 重量%

[2911]

聚维酮（Kollidon K30）	约 1.0 重量%
4-羟基苯甲酸丙酯	约 0.02 重量%
4-羟基苯甲酸甲酯	约 0.20 重量%
磷酸二钠十二水合物	约 0.15 重量%
磷酸二氢钠二水合物	约 0.15 重量%

[2912] “即用”灌肠剂通常在塑料或玻璃的“单次使用”密封一次性容器中提供。这些由聚合物材料形成，优选地具有足够的柔韧性，以易于由独立患者使用。典型的塑料容器可由聚乙烯制成。这些容器可以包括用于直接引入直肠的端部。此类容器还可以在容器与端部之间包括管。端部优选地设置有防护罩，所述防护罩在使用前除去。任选地，端部具有润滑剂以改善患者的顺应性。

[2913] 在一些实施例中，在单独容器中制备后将灌肠剂配制品（例如，混悬剂）倾倒入递送用的瓶中。在某些实施例中，所述瓶是塑料瓶（例如，具有柔韧性以允许通过挤压瓶递送），所述塑料瓶可以是聚乙烯瓶（例如，白色）。在一些实施例中，所述瓶是单室瓶，所述单室瓶含有混悬液或溶液。在其他实施例中，所述瓶是多室瓶，其中每个室含有单独的混合物或溶液。在仍其他实施例中，所述瓶可一进一步包括用于直接引入直肠的尖端或直肠插管。

[2914] 剂量

[2915] 剂量可以根据患者的需要、治疗的病症的严重程度和使用的具体化合物而改变。对于具体情况的合适剂量的确定可以由医学领域的技术人员确定。每日总剂量可以分开并且在一天内分批施用或通过提供连续递送的手段施用。

[2916] 在一些实施例中，本文所述的化合物以下述剂量施用：从约0.001mg/Kg至约500mg/Kg（例如，从约0.001mg/Kg至约200mg/Kg；从约0.01mg/Kg至约200mg/Kg；从约0.01mg/Kg至约150mg/Kg；从约0.01mg/Kg至约100mg/Kg；从约0.01mg/Kg至约50mg/Kg；从约0.01mg/Kg至约10mg/Kg；从约0.01mg/Kg至约5mg/Kg；从约0.01mg/Kg至约1mg/Kg；从约0.01mg/Kg至约0.5mg/Kg；从约0.01mg/Kg至约0.1mg/Kg；从约0.1mg/Kg至约200mg/Kg；从约0.1mg/Kg至约150mg/Kg；从约0.1mg/Kg至约100mg/Kg；从约0.1mg/Kg至约50mg/Kg；从约0.1mg/Kg至约10mg/Kg；从约0.1mg/Kg至约5mg/Kg；从约0.1mg/Kg至约1mg/Kg；从约0.1mg/Kg至约0.5mg/Kg）。

[2917] 在一些实施例中，灌肠剂配制品包含在下述量的液体载体中的从约0.5mg至约2500mg（例如，从约0.5mg至约2000mg、从约0.5mg至约1000mg、从约0.5mg至约750mg、从约0.5mg至约600mg、从约0.5mg至约500mg、从约0.5mg至约400mg、从约0.5mg至约300mg、从约0.5mg至约200mg；例如，从约5mg至约2500mg、从约5mg至约2000mg、从约5mg至约1000mg；从约5mg至约750mg；从约5mg至约600mg；从约5mg至约500mg；从约5mg至约400mg；从约5mg至约300mg；从约5mg至约200mg；例如，从约50mg至约2000mg、从约50mg至约1000mg、从约50mg至约750mg、从约50mg至约600mg、从约50mg至约500mg、从约50mg至约400mg、从约50mg至约300mg、从约50mg至约200mg；例如，从约100mg至约2500mg、从约100mg至约2000mg、从约100mg至约1000mg、从约100mg至约750mg、从约100mg至约700mg、从约100mg至约600mg、从约100mg至约500mg、从约100mg至约400mg、从约100mg至约300mg、从约100mg至约200mg；例如，

从约150mg至约2500mg、从约150mg至约2000mg、从约150mg至约1000mg、从约150mg至约750mg、从约150mg至约700mg、从约150mg至约600mg、从约150mg至约500mg、从约150mg至约400mg、从约150mg至约300mg、从约150mg至约200mg;例如,从约150mg至约500mg;例如,从约300mg至约2500mg、从约300mg至约2000mg、从约300mg至约1000mg、从约300mg至约750mg、从约300mg至约700mg、从约300mg至约600mg;例如,从约400mg至约2500mg、从约400mg至约2000mg、从约400mg至约1000mg、从约400mg至约750mg、从约400mg至约700mg、从约400mg至约600从约400mg至约500mg;例如,150mg或450mg)的化学实体:从约1mL至约3000mL(例如,从约1mL至约2000mL、从约1mL至约1000mL、从约1mL至约500mL、从约1mL至约250mL、从约1mL至约100mL、从约10mL至约1000mL、从约10mL至约500mL、从约10mL至约250mL、从约10mL至约100mL、从约30mL至约90mL、从约40mL至约80mL;从约50mL至约70mL;例如,约1mL、约5mL、约10mL、约15mL、约20mL、约25mL、约30mL、约35mL、约40mL、约45mL、约50mL、约55mL、约60mL、约65mL、约70mL、约75mL、约100mL、约250mL、或约500mL、或约1000mL、或约2000mL、或约3000mL;例如,60mL)的液体载体。

[2918] 在某些实施例中,灌肠剂配制品包含在从约10mL至约100mL(例如,从约20mL至约100mL、从约30mL至约90mL、从约40mL至约80mL;从约50mL至约70mL)的液体载体中的从约50mg至约250mg(例如,从约100mg至约200;例如,约150mg)的化学实体。在某些实施例中,灌肠剂配制品包含在约60mL液体载体中的约150mg的化学实体。在这些实施例的某些中,所述化学实体是具有式AA的化合物、或其药学上可接受的盐和/或水合物和/或共晶体。例如,灌肠剂配制品可以包含在约60mL液体载体中的约150mg的具有式AA的化合物。

[2919] 在某些实施例中,灌肠剂配制品包含在从约10mL至约100mL(例如,从约20mL至约100mL、从约30mL至约90mL、从约40mL至约80mL;从约50mL至约70mL)的液体载体中的从约350mg至约550mg(例如,从约400mg至约500;例如,约450mg)的化学实体。在某些实施例中,灌肠剂配制品包含在约60mL液体载体中的约450mg的化学实体。在这些实施例的某些中,所述化学实体是具有式AA的化合物、或其药学上可接受的盐和/或水合物和/或共晶体。例如,灌肠剂配制品可以包含在约60mL液体载体中的约450mg的具有式AA的化合物。

[2920] 在一些实施例中,灌肠剂配制品包含在液体载体中的从约0.01mg/mL至约50mg/mL(例如,从约0.01mg/mL至约25mg/mL;从约0.01mg/mL至约10mg/mL;从约0.01mg/mL至约5mg/mL;从约0.1mg/mL至约50mg/mL;从约0.01mg/mL至约25mg/mL;从约0.1mg/mL至约10mg/mL;从约0.1mg/mL至约5mg/mL;从约1mg/mL至约10mg/mL;从约1mg/mL至约5mg/mL;从约5mg/mL至约10mg/mL;例如,约2.5mg/mL或约7.5mg/mL)的化学实体。在这些实施例的某些中,所述化学实体是具有式AA的化合物、或其药学上可接受的盐和/或水合物和/或共晶体。例如,灌肠剂配制品可以包含在液体载体中的约2.5mg/mL或约7.5mg/mL的具有式AA的化合物。

[2921] 方案

[2922] 前述剂量可以在每日基础上(例如,作为单剂量或作为两个或更多个分开的剂量)或非每日基础上(例如,每隔一天、每两天、每三天、每周一次、每周两次、每两周一次、每月一次)施用。

[2923] 在一些实施例中,施用本文所述的化合物的时间段持续1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、或更长。在另

一实施例中,停止施用所处的时间段持续1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、或更长。在一个实施例中,将治疗性化合物向个体施用一个时间段,随后是独立的时间段。在另一个实施例中,将治疗性化合物施用持续第一时间段和接着第一时间段的第二时间段,其中在第二时间段期间停止施用,随后是开始施用治疗性化合物的第三时间段并且然后是接着第三时间段的停止施用的第四时间段。在该实施例的一个方面,将施用治疗性化合物的时间段然后是停止施用的时间段进行重复确定或未确定的一段时间。在另一实施例中,施用时间段持续1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、或更长。在另一实施例中,停止施用的时间段持续1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、或更长。

[2924] 治疗方法

[2925] 在一些实施例中,提供了用于治疗患有下述病症、疾病或障碍的受试者的方法,在所述病症、疾病或障碍中,NLRP3活性的降低或增加(例如,增加,例如NLRP3信号传导)促成所述病症、疾病或障碍的病理学和/或症状和/或进展,所述方法包括向受试者施用有效量的本文所述的化学实体(例如,本文中一般地或具体地描述的化合物或其药学上可接受的盐或含有它们的组合物)。

[2926] 适应症

[2927] 在一些实施例中,所述病症、疾病或障碍选自:宿主对在任何身体部位均存在活动性感染的感染性疾病的不适当应答,如败血性休克、弥散性血管内凝血和/或成人呼吸窘迫综合征;由于抗原、抗体和/或补体沉积引起的急性或慢性炎症;炎症性病症,包括关节炎、胆管炎、结肠炎、脑炎、心内膜炎、肾小球肾炎、肝炎、心肌炎、胰腺炎、心包炎、再灌注损伤和血管炎、基于免疫的疾病(如急性和迟发性超敏反应)、移植排斥和移植物抗宿主病;自身免疫性疾病,包括1型糖尿病和多发性硬化症。例如,所述病症、疾病或障碍可以是炎症性障碍,如类风湿性关节炎、骨关节炎、败血性休克、COPD和牙周疾病。

[2928] 在一些实施例中,所述病症、疾病或障碍是自身免疫性疾病。非限制性实例包括类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、多发性硬化、包括克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC)的炎症性肠病(IBD)(具有多基因易感性的慢性炎症性病症)。在某些实施例中,所述病症是炎症性肠病。在某些实施例中,所述病症为克罗恩病,自身免疫性结肠炎、医源性自身免疫性结肠炎、溃疡性结肠炎、由一种或多种化学治疗剂诱导的结肠炎、由过继性细胞疗法治疗诱导的结肠炎、与一种或多种同种免疫疾病(如移植物抗宿主病,例如,急性移植物抗宿主病和慢性移植物抗宿主病)相关的结肠炎、放射性肠炎、胶原性结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、显微镜性结肠炎、和放射性肠炎。在这些实施例的某些中,所述病症是同种免疫疾病(如移植物抗宿主病,例如,急性移植物抗宿主病和慢性移植物抗宿主病)、乳糜泻、肠易激综合征、类风湿性关节炎、狼疮、硬皮病、牛皮癣、皮肤T细胞淋巴瘤、葡萄膜炎、和粘膜炎(例如口腔粘膜炎、食道粘膜炎或肠粘膜炎)。

[2929] 在一些实施例中,所述病症、疾病或障碍选自患有先前心脏病发作和炎症性动脉

粥样硬化的患者中的主要不良心血管事件,如心血管死亡、非致命性心肌梗塞和非致命性中风(参见例如NCT01327846)。

[2930] 在一些实施例中,所述病症、疾病或障碍选自代谢障碍,如2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖症和痛风;以及中枢神经系统的疾病,如阿尔茨海默病和多发性硬化症和肌萎缩性侧索硬化症和帕金森病;肺疾病,如哮喘和COPD和肺部特发性纤维化;肝疾病,如NASH综合征、病毒性肝炎和肝硬化;胰腺疾病,如急性和慢性胰腺炎;肾疾病,如急性和慢性肾损伤;肠疾病,如克罗恩病和溃疡性结肠炎;皮肤病,如牛皮癣;肌肉骨骼疾病,如硬皮病;血管障碍,如巨细胞性动脉炎;骨障碍,如骨关节炎、骨质疏松症和骨硬化病的障碍;眼疾病,如青光眼和黄斑变性;由病毒感染引起的疾病,如HIV和AIDS;自身免疫性疾病,如类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、自身免疫性甲状腺炎、阿狄森病、恶性贫血、癌症和衰老。

[2931] 在一些实施例中,所述病症、疾病或障碍是心血管适应症。在一些实施例中,所述病症、疾病或障碍是心肌梗塞。在一些实施例中,所述病症、疾病或障碍是中风。

[2932] 在一些实施例中,所述病症、疾病或障碍是肥胖症。

[2933] 在一些实施例中,所述病症、疾病或障碍是2型糖尿病。

[2934] 在一些实施例中,所述病症、疾病或障碍是NASH。

[2935] 在一些实施例中,所述病症、疾病或障碍是阿尔茨海默病。

[2936] 在一些实施例中,所述病症、疾病或障碍是痛风。

[2937] 在一些实施例中,所述病症、疾病或障碍是SLE。

[2938] 在一些实施例中,所述病症、疾病或障碍是类风湿性关节炎。

[2939] 在一些实施例中,所述病症、疾病或障碍是IBD。

[2940] 在一些实施例中,所述病症、疾病或障碍是多发性硬化症。

[2941] 在一些实施例中,所述病症、疾病或障碍是COPD。

[2942] 在一些实施例中,所述病症、疾病或障碍是哮喘。

[2943] 在一些实施例中,所述病症、疾病或障碍是硬皮病。

[2944] 在一些实施例中,所述病症、疾病或障碍是肺部纤维化。

[2945] 在一些实施例中,所述病症、疾病或障碍是年龄相关性黄斑变性(AMD)。

[2946] 在一些实施例中,所述病症、疾病或障碍是囊性纤维化。

[2947] 在一些实施例中,所述病症、疾病或障碍是穆克勒-威尔斯综合征。

[2948] 在一些实施例中,所述病症、疾病或障碍是家族性冷性自身炎症综合征(FCAS)。

[2949] 在一些实施例中,所述病症、疾病或障碍是慢性神经性皮肤和关节综合征。

[2950] 在一些实施例中,所述病症、疾病或障碍选自:脊髓发育不良综合征(MDS);非小细胞肺癌,如携带NLRP3突变或过表达的非小细胞肺癌;急性成淋巴细胞性白血病(ALL),如对糖皮质激素治疗有抗性的患者中的ALL;朗格汉斯细胞组织细胞增生症(LCH);多发性骨髓瘤;早幼粒细胞性白血病;急性髓性白血病(AML)和慢性髓性白血病(CML);胃癌;和肺癌转移。

[2951] 在一些实施例中,所述病症、疾病或障碍选自:脊髓发育不良综合征(MDS);非小细胞肺癌,如携带NLRP3突变或过表达的非小细胞肺癌;急性成淋巴细胞性白血病(ALL),如对糖皮质激素治疗有抗性的患者中的ALL;朗格汉斯细胞组织细胞增生症(LCH);多发性骨髓瘤;早幼粒细胞性白血病;胃癌;和肺癌转移。

[2952] 在一些实施例中,所述适应症是MDS。

[2953] 在一些实施例中,所述适应症是携带NLRP3突变或过表达的非小细胞肺癌。

[2954] 在一些实施例中,所述适应症是对糖皮质激素治疗有抗性的患者中的ALL。

[2955] 在一些实施例中,所述适应症是LCH。

[2956] 在一些实施例中,所述适应症是多发性骨髓瘤。

[2957] 在一些实施例中,所述适应症是早幼粒细胞性白血病。

[2958] 在一些实施例中,所述适应症是胃癌。

[2959] 在一些实施例中,所述适应症是肺癌转移。

[2960] 组合疗法

[2961] 本披露预期单一疗法方案以及组合疗法方案两者。

[2962] 在一些实施例中,本文所述的方法可以进一步包括与本文所述的化合物的施用组合地施用一种或多种附加疗法(例如,一种或多种附加治疗剂和/或一种或多种治疗方案)。

[2963] 在某些实施例中,在与所述化学实体接触或施用所述化学实体之前(例如,之前约1小时、或之前约6小时、或之前约12小时、或之前约24小时、或之前约48小时、或之前约1周、或之前约1个月),将第二治疗剂或方案施用于受试者。

[2964] 在其他实施例中,大约与所述化学实体接触或施用所述化学实体同时,将第二治疗剂或方案施用于受试者。作为实例,第二治疗剂或方案和所述化学实体在相同剂型中同时提供给受试者。作为另一个实例,第二治疗剂或方案和所述化学实体在分开的剂型中同时提供给受试者。

[2965] 在还其他实施例中,在与所述化学实体接触或施用所述化学实体之后(例如,之后约1小时、或之后约6小时、或之后约12小时、或之后约24小时、或之后约48小时、或之后约1周、或之后约1个月),将第二治疗剂或方案施用于受试者。

[2966] 患者选择

[2967] 在一些实施例中,本文所述的方法进一步包括鉴定需要治疗与NLRP3活性相关的适应性症,如与NLRP3多态性相关的适应症的受试者(例如,患者)。

[2968] 在一些实施例中,本文所述的方法进一步包括鉴定需要治疗与NLRP3活性相关的适应性症,如与其中多态性是功能获得性的NLRP3相关的适应症的受试者(例如,患者)。

[2969] 在一些实施例中,本文所述的方法进一步包括鉴定需要治疗与NLRP3活性相关的适应性症,如与存在于CAPS综合征中的NLRP3多态性相关的适应症的受试者(例如,患者)。

[2970] 在一些实施例中,本文所述的方法进一步包括鉴定需要治疗与NLRP3活性相关的适应性症,如与其中多态性是VAR_014104(R262W)的NLRP3多态性相关的适应症的受试者(例如,患者)。

[2971] 在一些实施例中,本文所述的方法进一步包括鉴定需要治疗与NLRP3活性相关的适应性症,如与其中多态性是http://www.uniprot.org/uniprot/Q96P20中报道的天然变体的NLRP3多态性相关的适应症的受试者(例如,患者)。

[2972] 在一些实施例中,本文所述的方法进一步包括鉴定需要治疗与NLRP3活性相关的适应性症,如与NLRP3信号传导的点突变相关的适应症的受试者(例如,患者)。

[2973] 化合物制备和生物测定

[2974] 如技术人员可了解的,合成具有本文式的化合物的方法将对本领域普通技术人员

而言是明显的。用于合成本文所述的化合物的合成化学转化和保护基团方法(保护和脱保护)是本领域已知的并且包括,例如,如在以下文献中所述的方法:R.Larock,Comprehensive OrganicTransformations[综合有机转化],VCH Publishers[VCH出版商](1989);T.W.Greene和RGM.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis[有机合成中的格林保护基团],第2版,John Wiley and Sons[约翰威利父子公司](1991);L.Fieser和M.Fieser,Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis[Fieser和Fieser的有机合成试剂],John Wiley and Sons[约翰威利父子公司](1994);和L.Paquette编,Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis[有机合成试剂百科全书],John Wiley and Sons[约翰威利父子公司](1995)、及其后续版本。

[2975] 制备实例

[2976] 以下缩写具有指定的含义:

[2977] ACN=乙腈

[2978] Ac=乙酰基

[2979] $(BnS)_2$=1,2-二苄基二硫烷

[2980] BTC=氯甲酸三氯甲酯

[2981] Boc=叔丁氧基羰基

[2982] 布鲁日(Burgess)试剂=1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲亚胺

[2983] CDI=N,N'-羰基二咪唑

[2984] m-CPBA=3-氯过苯甲酸

[2985] DAST=二乙基氨基三氟化硫

[2986] DCM=二氯甲烷

[2987] DEA=二乙胺

[2988] DMAP=N,N-甲基吡啶-4-胺

[2989] DME=1,2-二甲氧基乙烷

[2990] DMF=N,N-二甲基甲酰胺

[2991] DMSO=二甲基亚砜

[2992] DIEA=N,N-二异丙基乙胺

[2993] DPPA=二苯基磷酰基叠氮化物

[2994] EtOH=乙醇

[2995] EtOAc=乙酸乙酯

[2996] HATU=2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲六氟磷酸盐(V)

[2997] Hex=己烷

[2998] HPLC=高效液相色谱法

[2999] KHMDS=双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾

[3000] LC-MS=液相色谱-质谱

[3001] LiHMDS=双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂

[3002] LDA=二异丙基酰胺锂

[3003] Me=甲基

[3004] MeOH＝甲醇

[3005] MSA＝甲磺酸

[3006] Mts-S,R,R-Aux＝(2R,3aS,8aR)-3-(三甲基苯磺酰基)-3,3a,8,8a-四氢茚并[1,2-d][1,2,3]噁噻唑2-氧化物

[3007] NBS＝N-溴代琥珀酰亚胺

[3008] NCS＝N-氯代琥珀酰亚胺

[3009] NMP＝1-m甲基吡咯烷-2-酮

[3010] NMR＝核磁共振

[3011] Pd(dppf)Cl_2＝二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯

[3012] Pd(dtbpf)Cl_2＝[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)

[3013] PE＝石油醚

[3014] Ph＝苯基

[3015] PPh_3Cl_2＝三苯基二氯化膦

[3016] Py＝吡啶

[3017] RT＝室温

[3018] Rt＝保留时间

[3019] RuPhos＝2-二环己基膦基-2',6'-二-异丙氧基-1,1'-联苯

[3020] Sat.＝饱和的

[3021] SEM-Cl＝(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷

[3022] TBAF＝四丁基铵氟化物

[3023] TBS＝叔丁基二甲基甲硅烷基

[3024] TBSCl＝叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物

[3025] TBDPSCl＝叔丁基二苯基甲硅烷基氯化物

[3026] t-BuOK＝2-甲基丙-2-酸钾

[3027] t-BuOLi＝2-甲基丙-2-酸锂

[3028] TCCA＝三氯异氰尿酸

[3029] TEA＝三乙胺

[3030] TFA＝三氟乙酸

[3031] THF＝四氢呋喃

[3032] TLC＝薄层色谱法

[3033] TMAD＝(E)-N1,N1,N2,N2-四甲基二氮烯-1,2-二甲酰胺

[3034] TsOH＝4-甲基苯磺酸

[3035] UV＝紫外光

[3036] Xphos Pd G_2＝氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)

[3037] DMA＝二甲基乙酰胺

[3038] Davephos＝2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯

[3039] KHMDS＝双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾

[3040] KF＝卡尔·费休(Kart Fischer)

[3041] NMO＝4-甲基吗啉N-氧化物

[3042] Pd(dtbpf)Cl_2＝1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯

[3043] Sphos＝2-二环已基膦基-2',6'-二甲氧基联苯

[3044] TLC＝薄层色谱法

[3045] T3P＝2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三膦烷2,4,6-三氧化物

[3046] 综述

[3047] 常常通过TLC或LC-MS监测反应的进程。常常通过LC-MS确认产物的身份。使用以下方法之一记录LC-MS。

[3048] 方法A:Shim-pack XR-ODS,C18,3x50mm,2.5um柱,1.0uL注射,1.5mL/min流速,90-900amu扫描范围,190-400nm UV范围,5%-100%(1.1min),用ACN(0.05%TFA)和水(0.05%TFA)的100%(0.6min)梯度,2分钟总运行时间。

[3049] 方法B:Kinetex EVO,C18,3x50mm,2.2um柱,1.0uL注射,1.5mL/min流速,90-900amu扫描范围,190-400nm UV范围,10%-95%(1.1min),用ACN和水(0.5%NH_4HCO_3)的95%(0.6min)梯度,2分钟总运行时间。

[3050] 方法C:Shim-pack XR-ODS,C18,3x50mm,2.5um柱,1.0uL注射,1.5mL/min流速,90-900amu扫描范围,190-400nm UV范围,5%-100%(2.1min),用ACN(0.05%TFA)和水(0.05%TFA)的100%(0.6min)梯度,3分钟总运行时间。

[3051] 方法D:Kinetex EVO,C18,3x50mm,2.2um柱,1.0uL注射,1.5mL/min流速,90-900amu扫描范围,190-400nm UV范围,10%-95%(2.1min),用ACN和水(0.5%NH_4HCO_3)的95%(0.6min)梯度,3分钟总运行时间。

[3052] 方法F:菲罗门(Phenomenex),CHO-7644,Onyx整体C18,50x4.6mm,10.0uL注射,1.5mL/min流速,100-1500amu扫描范围,220和254nm UV检测,经9.5min 5%的ACN(0.1%TFA)至100%水(0.1%TFA),其中在100%(ACN,0.1%TFA)下停留1min,然后经1.5min平衡至5%(ACN,0.1%TFA)。

[3053] 将最终目标物通过制备型HPLC纯化。使用下述方法进行制备型HPLC。

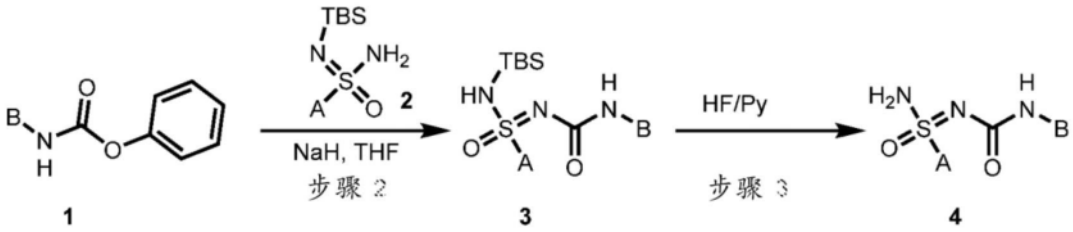
[3054] 方法E:制备型HPLC:柱,XBridge Shield RP18 OBD(19x250mm,10um);流动相,水(10mM NH_4HCO_3)和ACN,UV检测254/210nm。

[3055] 方法G:制备型HPLC:希庚分析公司(Higgins Analytical)Proto 200,C18柱,250x20mm,10um;流动相,水(0.1%TFA)和ACN(0.1%TFA),UV检测254/210nm。

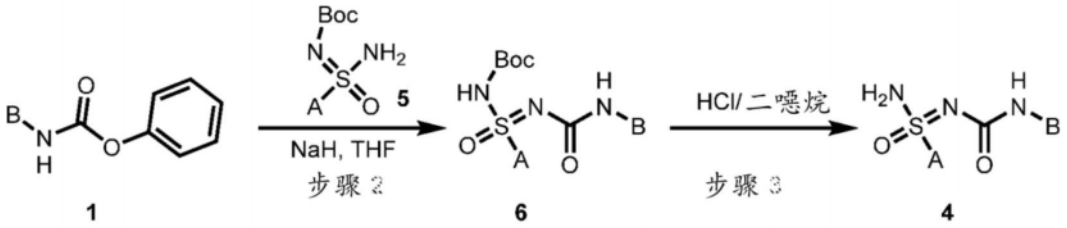
[3056] 在BRUKER NMR 300.03MHz,DUL-C-H,ULTRASHIELD™300,AVANCE II 300B-ACS™120或BRUKER NMR 400.13MHz,BBFO,ULTRASHIELD™400,AVANCE III 400,B-ACS™120上记录NMR

[3057] 用于最终目标物的方案:下文的方案1-7示出了若干种用于将磺酰亚胺酰胺和异氰酸酯偶联以得到氨基羰基磺酰亚胺酰胺的条件。

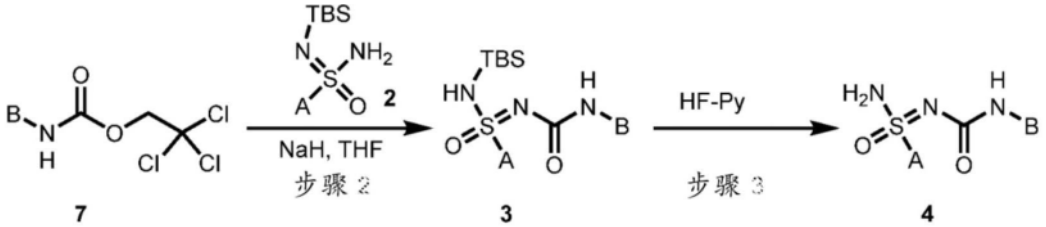
[3058] 方案1:

[3059] 

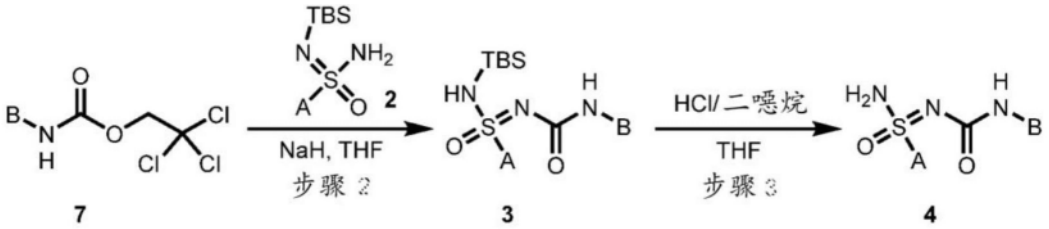
[3060] 方案1A：

[3061] 

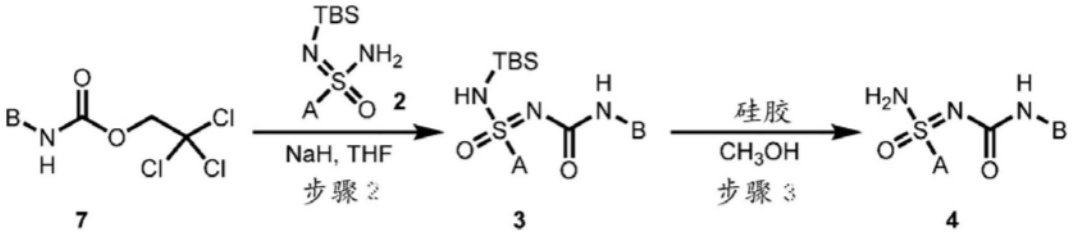
[3062] 方案2：

[3063] 

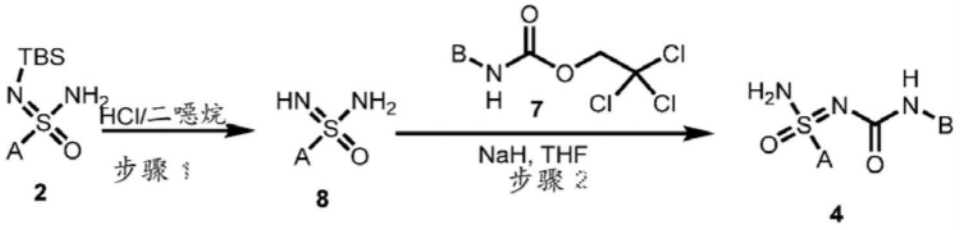
[3064] 方案2A：

[3065] 

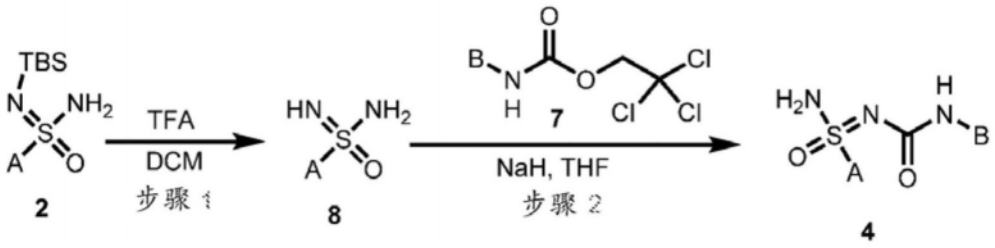
[3066] 方案2B：

[3067] 

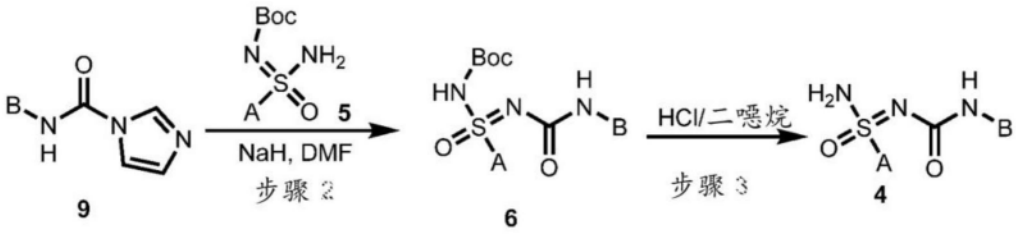
[3068] 方案3：

[3069] 

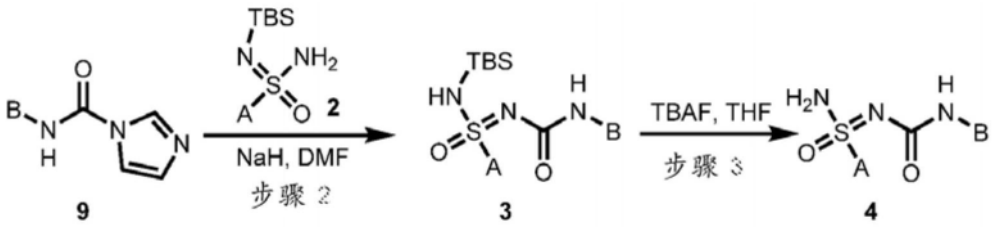
[3070] 方案3A：

[3071] 

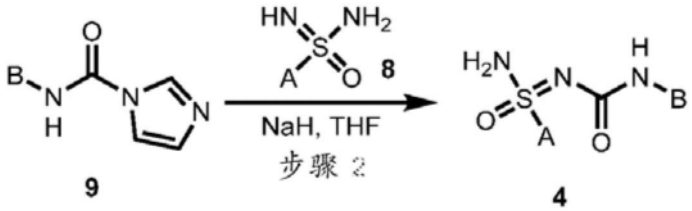
[3072] 方案4：



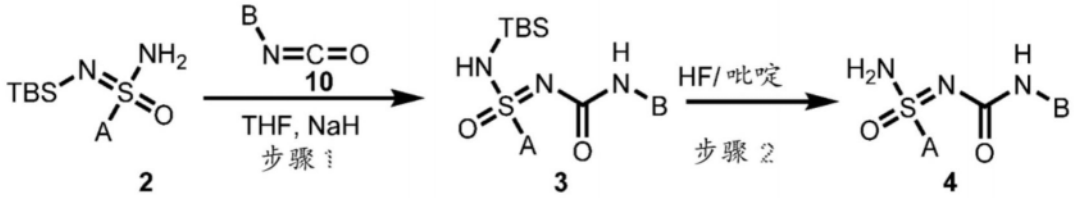
[3073] 方案4A：

[3074] 

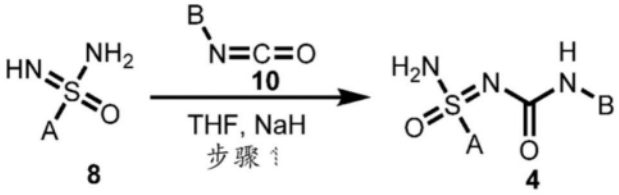
[3075] 方案5：

[3076] 

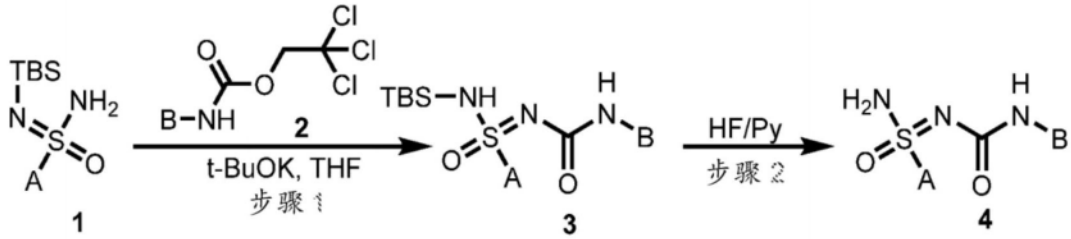
[3077] 方案6：

[3078] 

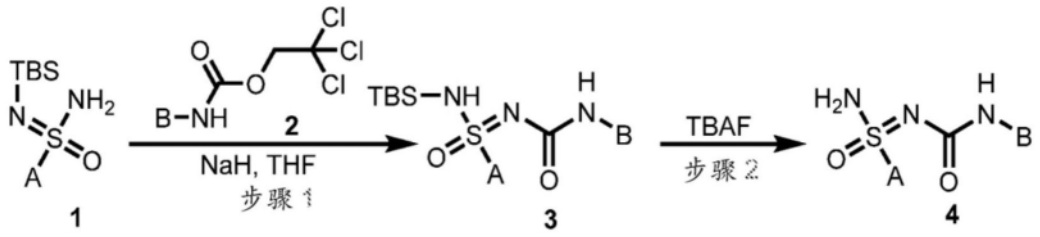
[3079] 方案7：

[3080] 

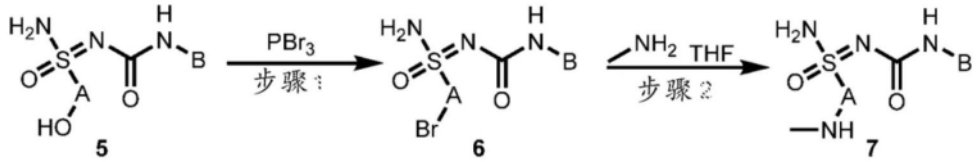
[3081] 方案I：

[3082] 

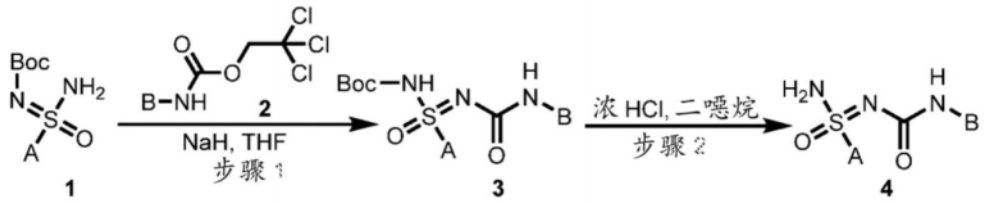
[3083] 方案II：

[3084] 

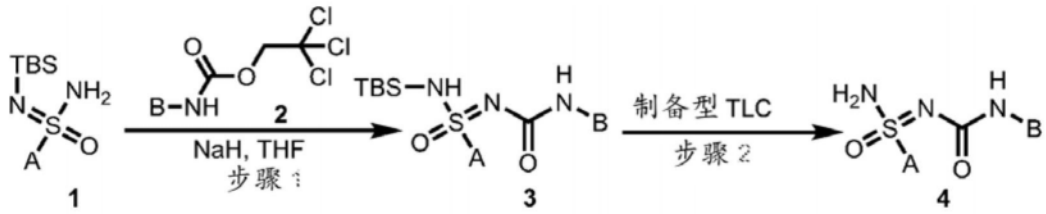
[3085] 方案III：

[3086] 

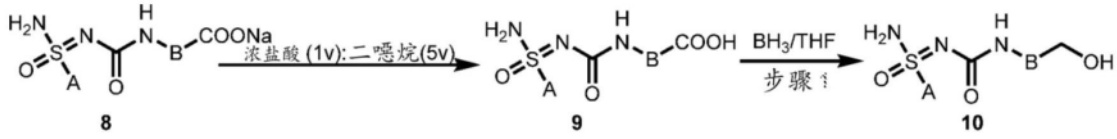
[3087] 方案IV：

[3088] 

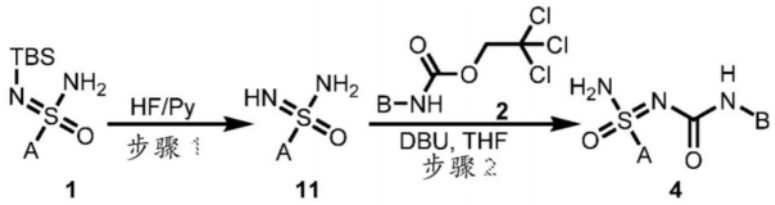
[3089] 方案V：

[3090] 

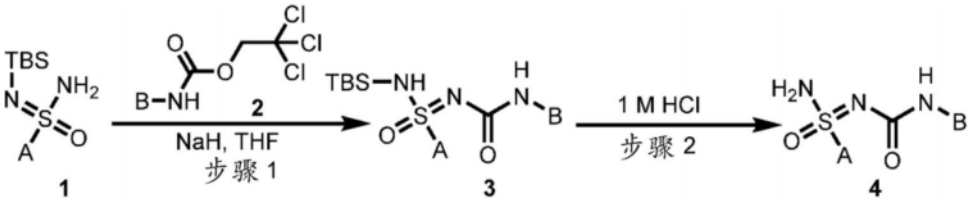
[3091] 方案VI：

[3092] 

[3093] 方案VII：

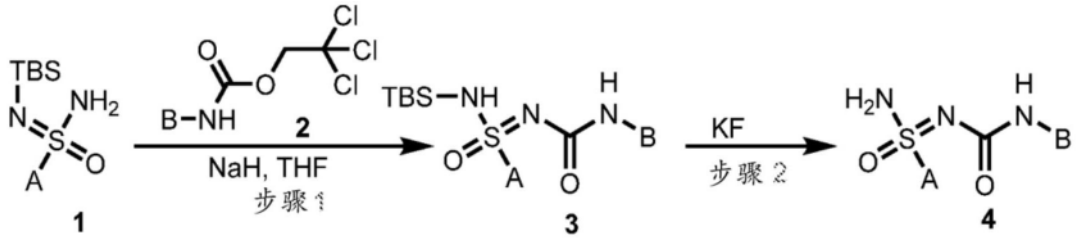
[3094] 

[3095] 方案VIII：

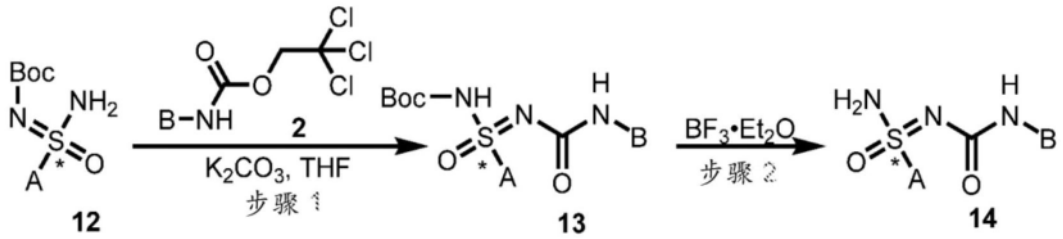
[3096] 

[3097] 用于最终目标物的方案:下文的方案IX-XVI示出了若干种用于将磺酰亚胺酰胺和异氰酸酯偶联以得到氨基羰基磺酰亚胺酰胺的条件。

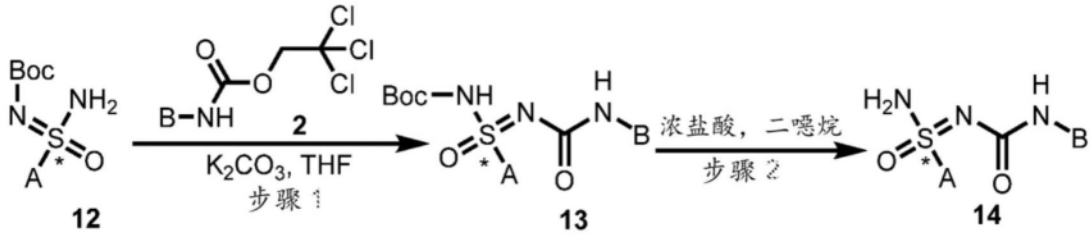
[3098] 方案IX:

[3099] 

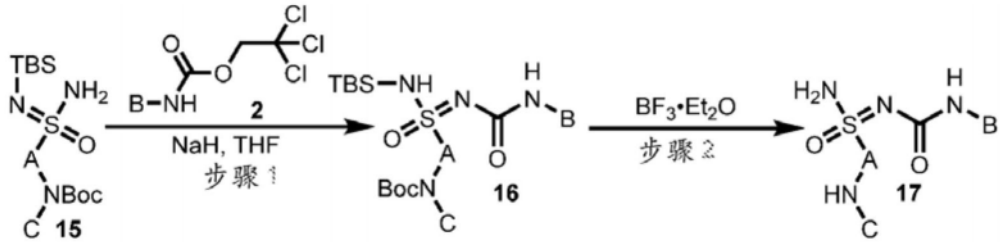
[3100] 方案X:

[3101] 

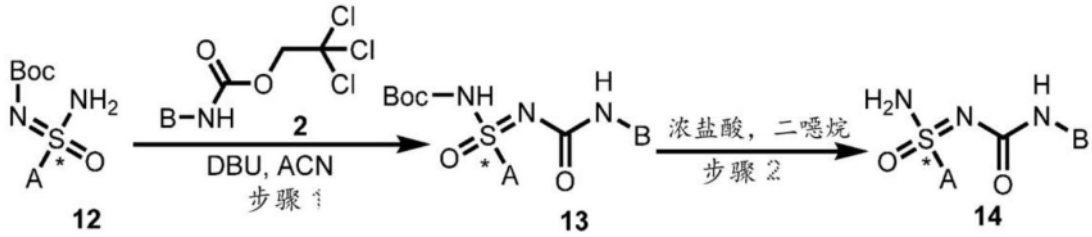
[3102] 方案XI:

[3103] 

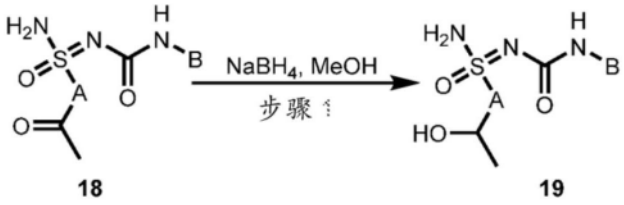
[3104] 方案XII:

[3105] 

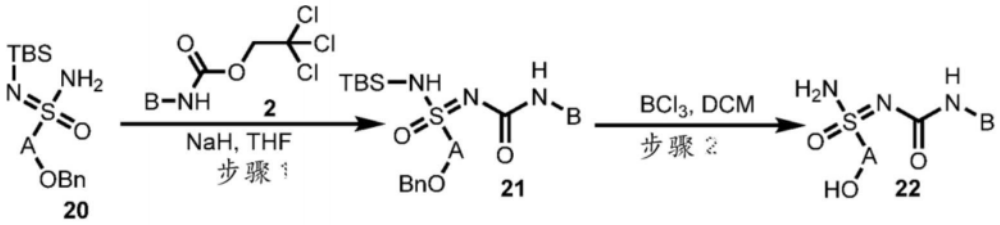
[3106] 方案XIII:

[3107] 

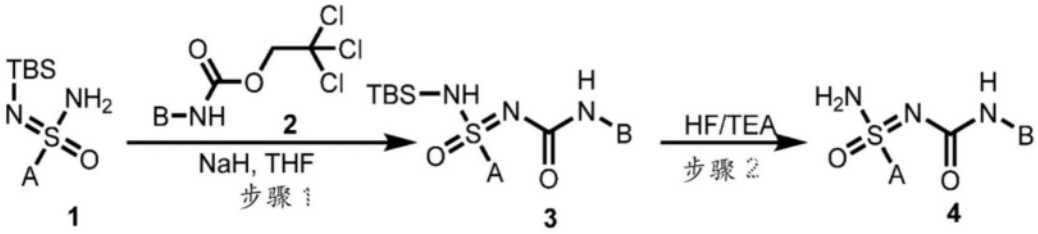
[3108] 方案XIV:

[3109] 

[3110] 方案XV：

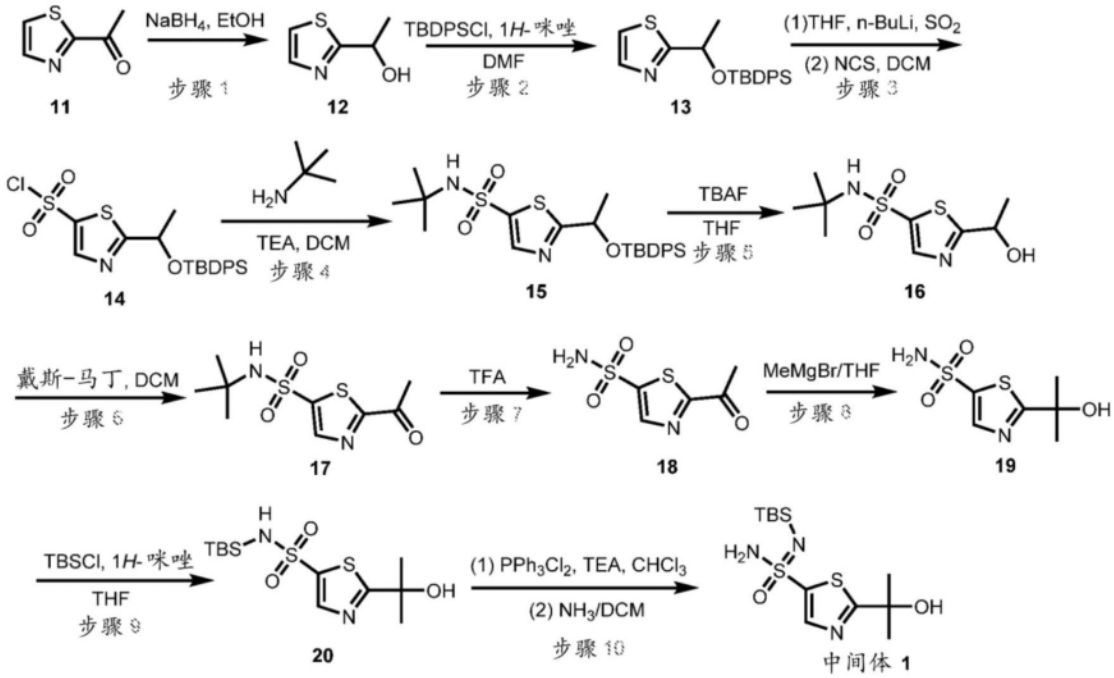
[3111] 

[3112] 方案XVI：

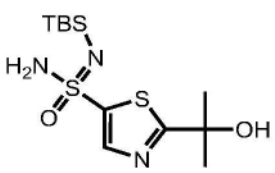
[3113] 

[3114] 用于制备磺酰胺中间体的方案：下文的方案8A-28示出了磺酰胺中间体的制备。

[3115] 方案8A：

[3116] 

[3117] 中间体1

[3118] 

[3119] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[3120] 步骤1:1-(噻唑-2-基)乙醇

[3121] 向500-mL圆底烧瓶中放入在EtOH(200mL)中的1-(噻唑-2-基)乙酮(20g,157mmol)。随后在0℃下分批添加$NaBH_4$(3.0g,81.3mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h并且然后通过添加10mL NH_4Cl(饱和)淬灭。将所得溶液用200mL水稀释并且用2x200 mL DCM萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且然后真空浓缩。这产生20g(98%)呈淡黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:130(M+1)。

[3122] 步骤2:2-(1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)乙基)噻唑

[3123] 向500-mL圆底烧瓶中放入在DMF(150mL)中的1-(噻唑-2-基)乙醇(20g,155mmol)。向搅拌溶液中添加1H-咪唑(20.5g,301mmol)。随后在0℃下伴随搅拌滴加TBDPSCl(46g,167mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h并且然后用300mL水稀释。将所得溶液用3x200 mL DCM萃取。将有机层合并并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:100至1:80)的梯度将残余物从硅胶洗脱。这产生55g(97%)呈无色油状物的标题化合物。MS-ESI:368.1(M+1)。

[3124] 步骤3:2-(1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)乙基)噻唑-5-磺酰氯

[3125] 向用氮气吹扫并维持在氮气下的500-mL 3颈圆底烧瓶中放入2-(1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)乙基)噻唑(30g,81.6mmol)在THF(200mL)中的溶液。随后在-78℃下伴随搅拌滴加n-BuLi(2.5M,在THF中,35.2mL)。将所得溶液在-78℃下搅拌0.5h,并且然后将SO_2引入到上述反应混合物中。将反应物缓慢温热至RT并且然后添加NCS(12.8g,95.9mmol)。将所得溶液在RT下搅拌1h。将固体滤出。将所得滤液真空浓缩。这产生30g(粗制,79%)呈棕色油状物的标题化合物。将粗产物用于下一步骤。

[3126] 步骤4:N-叔丁基-2-(1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)乙基)噻唑-5-磺酰胺

[3127] 向500-mL圆底烧瓶中放入在DCM(200mL)中的2-(1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)乙基)噻唑-5-磺酰氯(粗制,30g,64.4mmol)。向搅拌溶液中滴加TEA(13g,128mmol)。随后在0℃下伴随搅拌滴加2-甲基丙-2-胺(5.6g,76.6mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h并且然后真空浓缩。用EtOAc/PE(1:30至1:20)的梯度将残余物从硅胶洗脱。这产生25g(61%经两步)呈棕色油状物的标题化合物。MS-ESI:503.2(M+1)。

[3128] 步骤5:N-叔丁基-2-(1-羟乙基)噻唑-5-磺酰胺

[3129] 向500-mL圆底烧瓶中放入在THF(200mL)中的N-叔丁基-2-(1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)乙基)噻唑-5-磺酰胺(25g,49.7mmol)。向该搅拌溶液中分批添加TBAF(30g,99.7mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h并且然后用200mL水稀释。将所得溶液用3x200mL DCM萃取。将有机层合并并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:20至1:10)的梯度将残余物从硅胶洗脱。这产生12g(91%)呈淡黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:265.1(M+1)。

[3130] 步骤6:2-乙酰基-N-叔丁基噻唑-5-磺酰胺

[3131] 向500-mL圆底烧瓶中放入在DCM(200mL)中的N-叔丁基-2-(1-羟乙基)噻唑-5-磺酰胺(12g,45.4mmol)。在RT下伴随搅拌向该溶液中分批添加戴斯-马丁(Dess-Martin)试剂(20g,47.2mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h并且然后真空浓缩。用EtOAc/PE(1:20至1:10)的梯度将残余物从硅胶洗脱。这产生9.0g(76%)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:263.0(M+1)。

[3132] 步骤7:2-乙酰基噻唑-5-磺酰胺

[3133] 向100-mL圆底烧瓶中放入在TFA(20mL)中的2-乙酰基-N-叔丁基噻唑-5-磺酰胺

(7.0g,26.7mmol)。将所得溶液在70℃下搅拌14h并且然后真空浓缩。用EtOAc/PE(1:5至1:3)的梯度将残余物从硅胶洗脱。这产生5.0g(91%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:207.0(M+1)。

[3134] 步骤8:2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰胺

[3135] 向用氮气吹扫并维持在氮气下的500-mL 3颈圆底烧瓶中放入在THF(100mL)中的2-乙酰基噻唑-5-磺酰胺(5.0g,24.3mmol)。随后在0℃下伴随搅拌滴加MeMgBr(3M,在THF中,8.1mL,24.3mmol)。将所得溶液在RT下搅拌14h并且然后通过添加100mL NH_4Cl(饱和)淬灭。将所得溶液用2x150mL DCM萃取。将有机层合并并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:5至1:3)的梯度将残余物从硅胶洗脱。这产生2.9g(54%)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:223.0(M+1)。

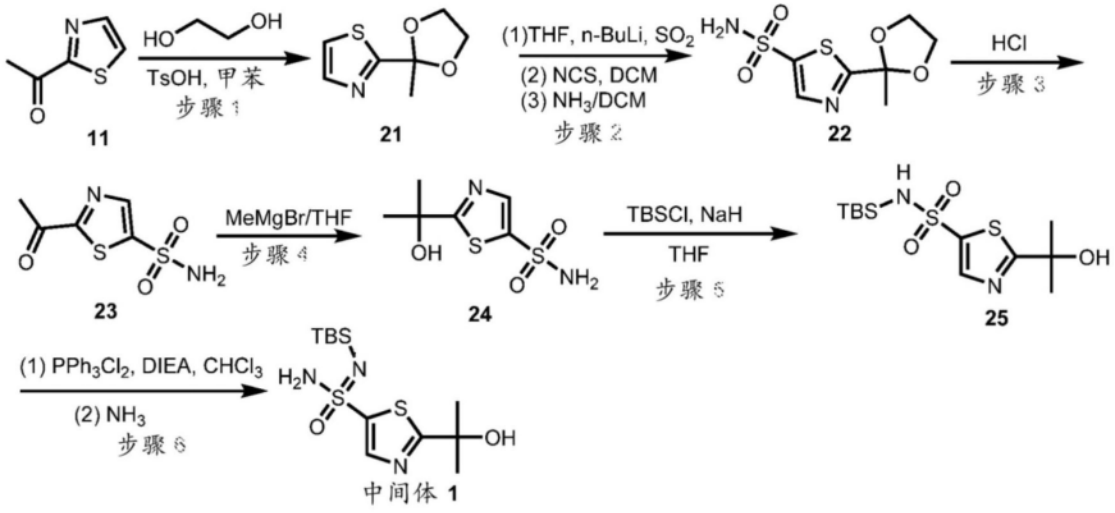
[3136] 步骤9:N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰胺

[3137] 向用氮气吹扫并维持在氮气下的250-mL圆底烧瓶中放入在DCM(100mL)中的2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰胺(1.0g,4.5mmol)。向搅拌溶液中添加1H-咪唑(613mg,9.01mmol)和TBSCl(3.4g,22.5mmol)。将所得溶液在RT下搅拌14h并且然后用100mL水稀释。将所得混合物用3x50mL DCM萃取并且将有机层合并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:10至1:3)的梯度将残余物从硅胶洗脱。这产生1.4g(93%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:337(M+1)。

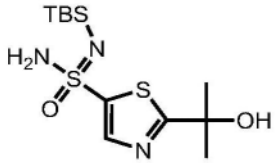
[3138] 步骤10:N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[3139] 向用氮气吹扫并维持在氮气下的250-mL 3颈圆底烧瓶中放入在$CHCl_3$(100mL)中的PPh_3Cl_2(3.0g,10.2mmol)。随后在RT下伴随搅拌滴加TEA(2.06g,20.4mmol)。在0℃下搅拌10min后,在0℃下伴随搅拌将N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰胺(2.3g,6.8mmol)在$CHCl_3$(10mL)中的溶液滴加至上述溶液中。使所得溶液在0℃下反应30min。在0℃下向混合物中添加氨在DCM(10mL)中的饱和溶液。将所得溶液在RT下搅拌2h。然后将反应通过添加100mL水淬灭。将所得溶液用3x50mL DCM萃取并且将有机层合并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:10至1:3)的梯度将残余物从硅胶洗脱。这产生1.2g(53%)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:336(M+1)。

[3140] 方案8B:

[3141] 

[3142] 中间体1

[3143] 

[3144] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[3145] 步骤1:2-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)噻唑

[3146] 向500-mL圆底烧瓶中,放入1-(噻唑-2-基)乙酮(20g,157mmol)在甲苯(300mL)和乙烷-1,2-二醇(19.5g,314mmol)中的溶液。向溶液中添加TsOH(2.7g,15.7mmol)。将所得溶液回流过夜,并且在回流过程中将水从溶液分离。将所得溶液用200mL水稀释并且用2x100mL EtOAc萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且然后真空浓缩。这产生26.6g(99%)呈淡黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:172.0(M+1)。

[3147] 步骤2:2-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)噻唑-5-磺酰胺

[3148] 向用氮气吹扫并维持在氮气下的500-mL 3颈圆底烧瓶中放入2-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)噻唑(14g,81.6mmol)在THF(200mL)中的溶液。随后在-78℃下伴随搅拌滴加n-BuLi(2.5M,在THF中,35.2mL,88mmol)。将所得溶液在-78℃下搅拌0.5h,并且然后将SO_2引入到上述反应混合物中。将反应物缓慢温热至RT,并且然后添加NCS(12.8g,95.9mmol)。将所得溶液在RT下搅拌1h。将固体滤出。将所得滤液真空浓缩并且然后在DCM(160mL)中稀释。向上述稀释液中添加氨在DCM(300mL)中的饱和溶液。将所得溶液在RT下搅拌3h并且然后真空浓缩。用EtOAc/PE(1:20至1:5)的梯度将残余物从硅胶洗脱。这产生12.5g(61%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:251.0(M+1)。

[3149] 步骤3:2-乙酰基噻唑-5-磺酰胺

[3150] 向250-mL圆底烧瓶中放入2-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)噻唑-5-磺酰胺(12.5g,50mmol)在THF(125mL)中的溶液。向上述溶液中添加HCl水溶液(4N,50.0mL)。将所得溶液在70℃下搅拌6h。将所得溶液用100mL水稀释并且用2x200mL EtOAc萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,然后真空浓缩。用EtOAc/PE(1:2至1:1)的梯度将残余物从硅胶洗脱。这产生9.3g(90%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:207.0(M+1)。

[3151] 步骤4:2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰胺

[3152] 向用氮气吹扫并维持在氮气下的500-mL圆底烧瓶中放入2-乙酰基噻唑-5-磺酰胺(15g,72.8mmol)在THF(150mL)中的溶液。随后在0℃下伴随搅拌滴加MeMgBr(3M,在THF中,97mL,291mmol)。将所得溶液在RT下搅拌14h并且然后通过添加100mL NH_4Cl(饱和)淬灭。将所得溶液用3x150mL DCM萃取并且将有机层合并且经无水Na_2SO_4干燥,然后真空浓缩。用EtOAc/PE(1:5至1:3)将残余物从硅胶洗脱。这产生11.5g(78%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:223(M+1)。

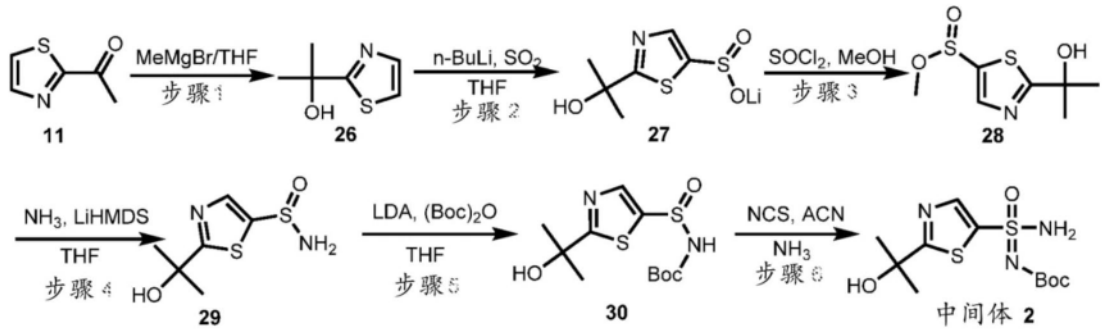
[3153] 步骤5:N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰胺

[3154] 向用氮气吹扫并维持在氮气下的250-mL 3颈圆底烧瓶中放入2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰胺(5.0g,22.5mmol)在THF(100mL)中的溶液。然后在冰/水浴中向所述溶液中分批添加NaH(60重量%油分散体,1.8g,45mmol)。在水/冰浴中搅拌20分钟后,随后在0℃下伴随搅拌滴加TBSCl(4.1g,27.2mmol)在THF(10mL)中的溶液。将所得溶液在RT下搅拌4h。将反应物用饱和NH_4Cl(100mL)淬灭。将所得溶液用3x100mL EtOAc萃取并且将合并的有机层

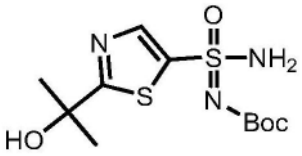
经Na_2SO_4干燥且真空浓缩。将粗制固体用EtOAc/己烷(1:5)(2x100mL)洗涤。这产生6.81g(90%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:337(M+1)。

[3155] 步骤6使用方案8A中示出的用于将化合物20转化为中间体1的相同程序,以从化合物25得到中间体1。MS-ESI:336.1(M+1)。

[3156] 方案9:

[3157] 

[3158] 中间体2

[3159] 

[3160] N'-(叔丁氧羰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[3161] 步骤1:2-(噻唑-2-基)丙-2-醇

[3162] 向用氮气吹扫并维持在氮气下的10-L 4颈圆底烧瓶中放入1-(噻唑-2-基)乙酮(200g,1.6mol)在THF(4L)中的溶液。随后在0℃下伴随搅拌滴加MeMgBr(3M,在THF中,942mL)。将混合物在0℃下搅拌2h。将混合物温热至RT后,将溶液再搅拌16h。然后将反应通过添加3.0L NH_4Cl(饱和)淬灭。将所得溶液用3x1L EtOAc萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且然后真空浓缩。用EtOAc/PE(1:3至1:1)的梯度将残余物从硅胶洗脱。这产生210g(93%)呈棕色油状物的标题化合物。MS-ESI:144.0(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.68(d,J=3.2Hz,1H),7.54(d,J=3.2Hz,1H),5.94(s,1H),1.51(s,6H)。

[3163] 步骤2:2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-亚磺酸锂

[3164] 向用氮气吹扫并维持在氮气下的10-L 4颈圆底烧瓶中放入2-(噻唑-2-基)丙-2-酮(50g,349mmol)在THF(1.5L)中的溶液。随后在-78℃下伴随搅拌滴加n-BuLi(2.5M,在己烷中,350mL)。将混合物在-78℃下搅拌1h。然后在低于-30℃下将SO_2鼓泡至混合物中,持续15min。在RT下将混合物再搅拌1h并且然后真空浓缩。这产生87g呈淡黄色固体(粗制)的标题化合物。将粗产物直接用于下一步骤。

[3165] 步骤3:2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-亚磺酸甲酯

[3166] 在2-L 3颈圆底烧瓶中,将2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-亚磺酸锂(87g,粗制)溶解在无水甲醇(500mL)中。然后,在0℃下伴随搅拌将$SOCl_2$(43g,360mmol)滴加至混合物中。将混合物在RT搅拌过夜并且然后真空浓缩。将残余物用500mL EtOAc稀释。将所得溶液用2x200mL水和2x200mL盐水洗涤。将溶液经无水Na_2SO_4干燥,并且然后真空浓缩。这产生72g呈淡黄色油状物的粗制标题化合物。将粗产物直接用于下一步骤。MS-ESI:222(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.15(s,1H),6.32(s,1H),3.65(s,3H),1.53(d,J=2.0Hz,6H)。

[3167] 步骤4:2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-亚磺酰胺

[3168] 向用氮气吹扫并维持在氮气下的10-L 4颈圆底烧瓶中,

[3169] 放入2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-亚磺酸甲酯(72g,326mmol)在THF(500mL)中的溶液。然后向上述溶液中添加NH_3(0.5M,在THF中,2.0L)。在冷却至-78℃后,伴随搅拌将LiHMDS(1M,在THF中,2.0L)滴加至混合物中。然后将混合物在-78℃下搅拌2h。将反应通过添加500mL NH_4Cl(饱和)淬灭。将所得溶液用3x300mL EtOAc萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且然后真空浓缩。这产生32g呈棕色油状物的粗制标题化合物。将粗产物直接用于下一步骤。MS-ESI:207(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.77(s,1H),6.73(s,2H),6.17(s,1H),1.51(d,J=1.4Hz,6H)。

[3170] 步骤5:2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-基亚磺酰基氨基甲酸叔丁酯

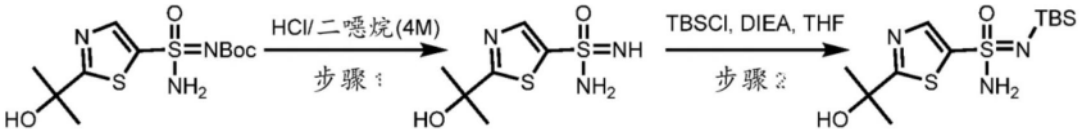
[3171] 向用氮气吹扫并维持在氮气下的1-L 3颈圆底烧瓶中,

[3172] 放入2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-亚磺酰胺(32g,粗制)在THF(300mL)中的溶液。随后在0℃下伴随搅拌滴加LDA(2M,在THF中,116mL)。在0℃下将混合物搅拌1h,然后在0℃下分批添加$(Boc)_2O$(33.8g,155mmol)。将混合物温热至RT并且再搅拌2h。将反应用200mL冰-水(200mL)淬灭,并且用HCO_2H将溶液的pH值调节至6。将所得溶液用3x200mL EtOAc萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且然后真空浓缩。用EtOAc/PE(1:2至1:1)的梯度将残余物从硅胶洗脱。这产生19g(18%,4步)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:307(M+1)。

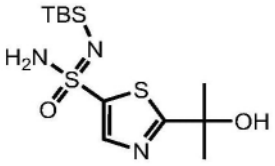
[3173] 步骤6:N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[3174] 在用氮气吹扫并维持在氮气下的1-L 3颈圆底烧瓶中,将2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-基亚磺酰基氨基甲酸叔丁酯(19g,62mmol)溶解在新鲜蒸馏的ACN(200mL)中。然后向上述溶液中分批添加NCS(9.8g,74mmol)。将混合物在RT下搅拌1h并且然后将NH_3在混合物中鼓泡,持续15min。将混合物在RT下搅拌2h并且然后真空浓缩。将残余物施加在硅胶上并且用EtOAc/PE(1:2至1:1)的梯度洗脱。这产生13g(65%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:322(M+1)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.99(s,1H),7.72(s,2H),6.29(s,1H),1.49(d,J=2.0Hz,6H),1.27(s,9H)。

[3175] 方案10:

[3176] 

[3177] 中间体1

[3178] 

[3179] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[3180] 步骤1:2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

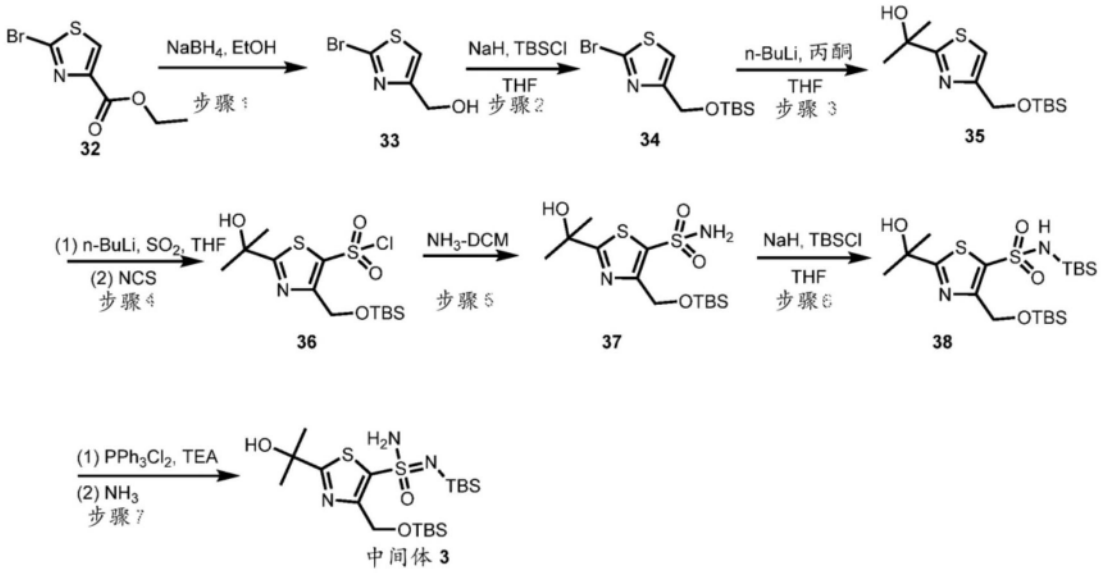
[3181] 向250-mL圆底烧瓶中,放入2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺基氨基甲酸叔丁酯(3.21g,10mmol)在HCl/二噁烷(4M,50mL)中的溶液。将所得溶液在RT下搅拌1h。浓缩溶

液,得到标题化合物(3.2g,粗制,黄色油状物)。MS-ESI:222(M+1)。

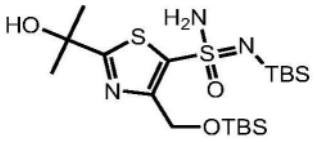
[3182] 步骤2:N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[3183] 向250-mL圆底烧瓶中,放入在THF(100mL)中的2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(3.2g粗制,10mmol),并且然后在RT下将DIEA(3.87g,30mmol)添加在反应溶液中。将TBSCl(3.0g,20mmol)分批添加至溶液中。将所得溶液在RT下搅拌16h。浓缩溶液,并且用EtOAc/PE(1:1)将粗产物从硅胶洗脱,得到标题化合物(2.3g,产率70%,黄色固体)。MS-ESI:336(M+1)。

[3184] 方案11:

[3185] 

[3186] 中间体3

[3187] 

[3188] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[3189] 步骤1:(2-溴噻唑-4-基)甲醇

[3190] 向100-mL圆底烧瓶中,放入2-溴-1,3-噻唑-4-甲酸乙酯(3.0g,12.7mmol)在EtOH(30mL)中的溶液。在冰/水浴下向搅拌的溶液中分批添加$NaBH_4$(1.0g,25.41mmol)。将所得溶液在RT下搅拌3h。然后将反应通过在冰/水浴中添加100mL水淬灭。将所得溶液用3x100ml EtOAc萃取并且将合并的有机层浓缩。这产生2.0g(81%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:196.2/194.2(M+1)。

[3191] 步骤2:2-溴-4-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)噻唑

[3192] 向100-mL圆底烧瓶中,放入(2-溴-1,3-噻唑-4-基)甲醇(2.0g,10.3mmol)在THF(20mL)中的溶液。在冰/水浴下向溶液中分批添加NaH(60重量%油分散体,1.2g,30.9mmol)。在RT下搅拌15分钟后,在冰/水浴中滴加TBSCl(4.7g,30.9mmol)在THF(5mL)中的溶液。将所得溶液在RT下搅拌2h。然后将反应通过添加50mL水淬灭。将所得溶液用3x100ml EtOAc萃取,将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:30)将

残余物从硅胶洗脱。这产生2.5g(79％)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:310.2/308.2(M+1)。

[3193] 步骤3:2-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)噻唑-2-基)丙-2-醇

[3194] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的100-mL圆底烧瓶中,放入2-溴-4-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)噻唑(2.5g,8.11mmol)在THF(30mL)中的溶液。在-78℃下向该溶液中滴加n-BuLi(2.5M,在己烷中,4.86mL,12.2mmol),并且将所得混合物在-78℃下搅拌30min。在-78℃下向上述混合物中滴加丙酮(0.9g,16.2mmol),然后在RT下搅拌1h。然后将反应通过添加100mL水淬灭。将所得溶液用3x100ml EtOAc萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:10)将残余物从硅胶洗脱。这产生2.0g(86％)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:288.2(M+1)。

[3195] 步骤4:4-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰氯

[3196] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的250-mL圆底烧瓶中,放入2-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)噻唑-2-基)丙-2-醇(2.0g,6.96mmol)在THF(20mL)中的溶液。在-78℃下向该溶液中滴加n-BuLi(2.5M,在己烷中,8.4mL,20.9mmol),并且将所得溶液在-78℃下搅拌30min。然后在低于-30℃下将SO_2引入在该溶液中,持续10分钟并且在RT下搅拌30min。将所得溶液真空浓缩。将粗制固体溶解在DCM(30ml)中,随后在冰/水浴中分批添加NCS(1.4g,10.4mmol)。将溶液在RT下搅拌2h。将所得混合物真空浓缩。这产生2.5g呈黄色固体的粗制标题化合物。

[3197] 步骤5:4-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰胺

[3198] 向100-mL圆底烧瓶中放入4-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰氯(2.5g,6.48mmol)在DCM(30mL)中的溶液。在冰/水浴中向上述溶液中添加氨在DCM(10mL)中的饱和溶液。将所得溶液在RT下搅拌1h。将所得混合物浓缩。用EtOAc/PE(1:5)将残余物从硅胶洗脱。这产生1.2g(51％)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:367.2(M+1)。

[3199] 步骤6:N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰胺

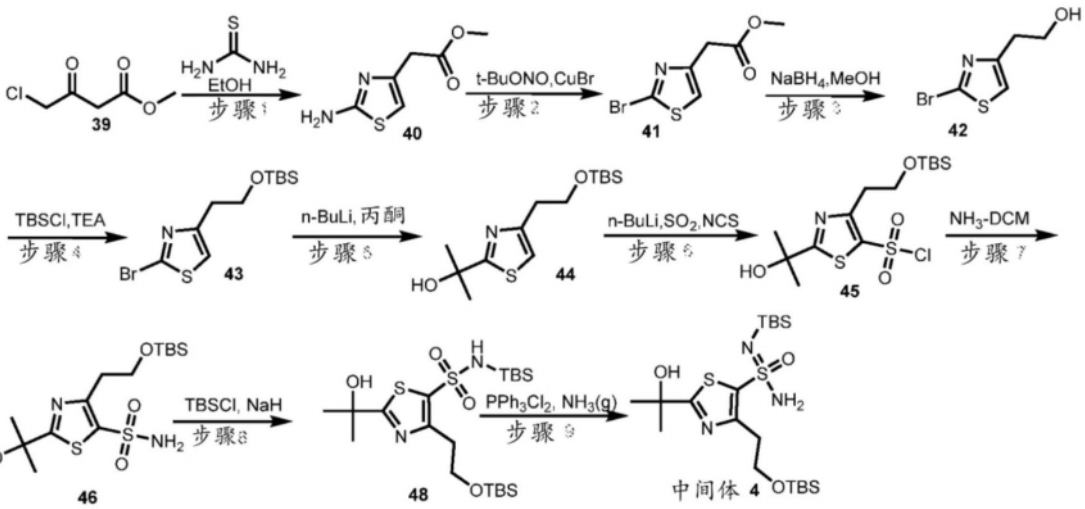
[3200] 向4-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰胺(1.2g,3.27mmol)在THF(20mL)中的溶液中,在冰/水浴下分批添加NaH(60重量％油分散体,0.4g,9.8mmol)。在RT下搅拌15分钟后,在冰/水浴中滴加TBSCl(1.5g,9.82mmol)在THF(5mL)中的溶液。将所得溶液在RT下搅拌2h。将反应通过添加100mL水淬灭。将所得溶液用3x100ml EtOAc萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。这产生1.3g(83％)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:481.2(M+1)。

[3201] 步骤7:N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

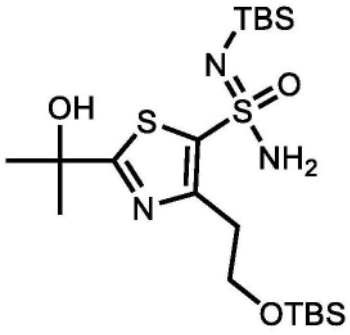
[3202] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的100-mL圆底烧瓶中放入PPh_3Cl_2(1.4g,4.06mmol)在$CHCl_3$(10mL)中的溶液。然后在冰/水浴中滴加TEA(0.80g,8.11mmol)。将溶液在RT下搅拌20分钟。在冰/水浴中向该溶液滴加在$CHCl_3$(10mL)中的N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰胺(1.3g,2.70mmol)。将溶液在RT下搅拌0.5h。在0℃下将氨在DCM(20mL)中的饱和溶液倾倒入该溶液中。将溶液

在RT下搅拌1h。将所得溶液真空浓缩。用EtOAc/PE(1:5)将残余物从硅胶洗脱。这产生600mg(46%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:480.2(M+1)。

[3203] 方案12:

[3204] 

[3205] 中间体4

[3206] 

[3207] N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[3208] 步骤1:2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酸甲酯

[3209] 向1-L圆底烧瓶中,放入4-氯-3-氧代丁酸甲酯(15.0g,100mmol)在EtOH(350mL)中的溶液。然后将硫脲(7.6g,100mmol)添加至溶液中。将所得溶液在回流下搅拌过夜。将所得混合物冷却至RT并且过滤以收集固体。将由此获得固体用Et_2O(2x200mL)洗涤并且在烘箱中在50℃下干燥过夜,得到呈黄色固体的标题化合物(15.4g,89.5%)。MS-ESI:173(M+1)。

[3210] 步骤2:2-(2-溴噻唑-4-基)乙酸甲酯

[3211] 向500mL圆底烧瓶中,放入2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酸甲酯(15.4g,89.5mmol)在MeCN(250mL)中的溶液。将CuBr添加至溶液中,随后在0℃下滴加t-BuONO。将所得溶液在RT下搅拌30min并且然后在70℃下搅拌2h。将所得混合物浓缩并且用EtOAc/PE(1:10)从硅胶洗脱,得到呈白色固体的标题化合物(12.3g,58.2%)。MS-ESI:236/238(M+1)。

[3212] 步骤3:2-(2-溴噻唑-4-基)乙醇

[3213] 向1-L圆底烧瓶中,放入2-(2-溴噻唑-4-基)乙酸甲酯(12.3g,51.9mmol)在EtOH(200mL)中的溶液。在0℃下将$NaBH_4$(3.9g,104mmol)分批添加至溶液中。将所得溶液在RT下搅拌3h。然后将反应通过添加1L冰水淬灭。将所得溶液用3x500ml EtOAc萃取,并且将合并的有机层经Na_2SO_4干燥且真空浓缩。这产生8.9g(82.1%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-

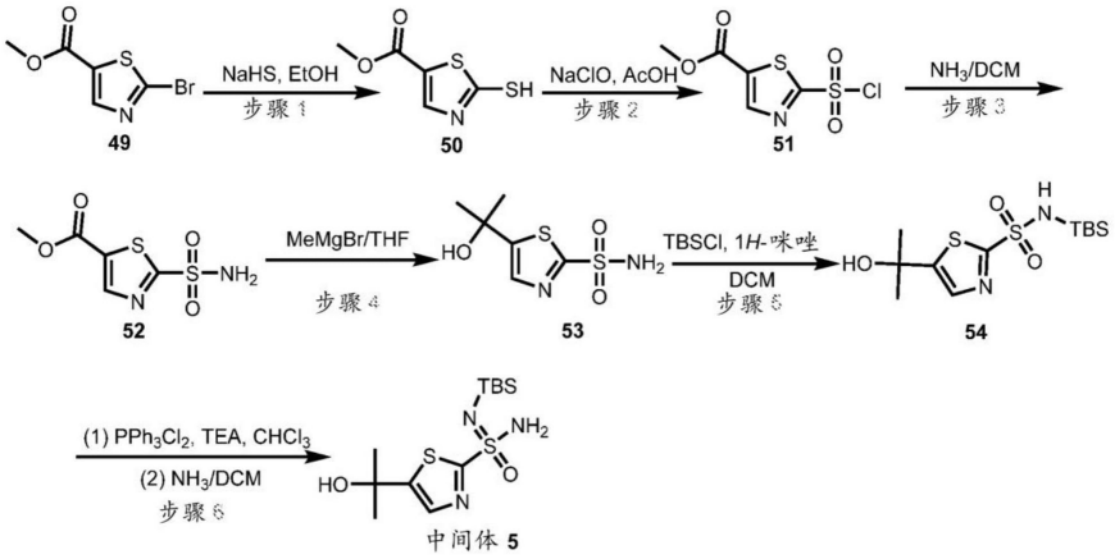
ESI:208/210(M+1)。

[3214] 步骤4:2-溴-4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)噻唑

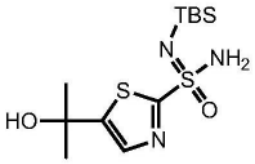
[3215] 向500mL圆底烧瓶中,放入2-(2-溴噻唑-4-基)乙醇(8.9g,42.6mmol)在THF(400mL)中的溶液。在0℃下将NaH(60重量%油分散体,2.56g,63.9mmol)分批添加至混合物中。在0℃下将混合物再搅拌1h,并且在0℃下将TBSCl(10.2g,68.2mmol)分批添加至混合物中。将所得溶液在RT下搅拌2h。然后将反应通过添加300mL冰水淬灭。将所得溶液用3x300ml EtOAc萃取;将合并的有机相经Na_2SO_4干燥且浓缩。用EtOAc/PE(1:30)将残余物从硅胶洗脱。这产生7.6g(55%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:322/324(M+1)。

[3216] 步骤5-9使用方案11中示出的用于将化合物34转化为中间体3的相同程序,以从化合物43得到中间体4。MS-ESI:494(M+1)。

[3217] 方案13A:

[3218] 

[3219] 中间体5

[3220] 

[3221] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺

[3222] 步骤1:2-巯基噻唑-5-甲酸甲酯

[3223] 向2-L圆底烧瓶中放入2-溴噻唑-5-甲酸甲酯(100g,450mmol)和EtOH(1.0L)。伴随搅拌向搅拌溶液中分批添加硫氢化钠(50g,890mmol)。将所得溶液在80℃下搅拌2h并且然后在水/冰浴下冷却至0℃。将溶液的pH用氯化氢(1M)调节至3。将固体通过过滤收集。这产生63.2g(80%)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:176.0(M+1)。

[3224] 步骤2:2-(氯磺酰基)噻唑-5-甲酸甲酯

[3225] 向1-L圆底烧瓶中放入2-巯基噻唑-5-甲酸甲酯(30g,170mmol)和乙酸(300mL)。随后在0℃下分批添加次氯酸钠(300mL,8.0重量%-10重量%)。将所得溶液在RT下搅拌2h并且然后用500mL水稀释。将溶液用3x300mL DCM萃取,并且将合并的有机层用2x300mL盐水洗涤且经无水Na_2SO_4干燥。将在DCM中呈黄色溶液的粗产物用于下一步骤。

[3226] 步骤3:2-氨磺酰基噻唑-5-甲酸甲酯

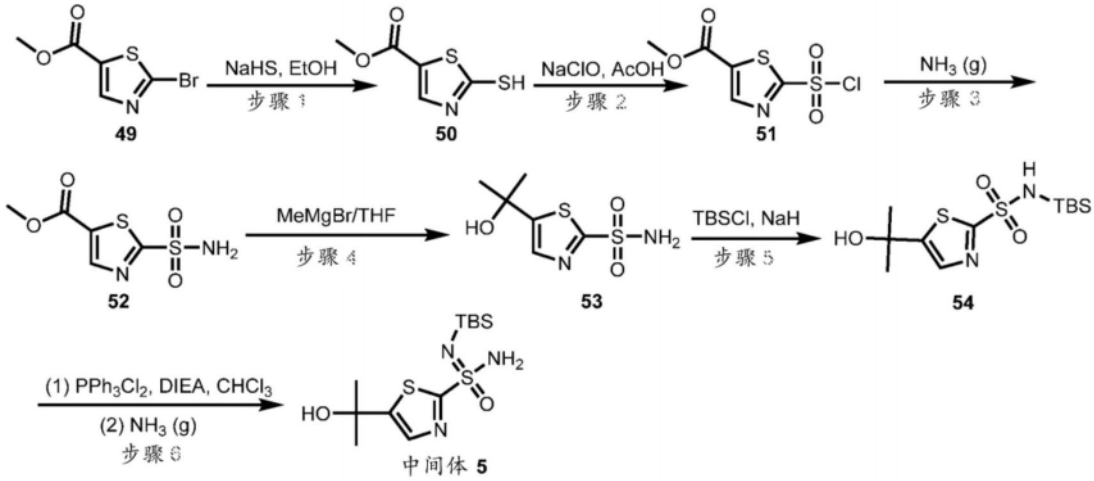
[3227] 向2-L圆底烧瓶中放入在DCM(900mL)中呈粗制溶液的2-(氯磺酰基)噻唑-5-甲酸甲酯。在低于0℃下向溶液中引入NH_3(g),持续20分钟。将所得溶液在RT下搅拌1h并且然后真空浓缩。用EtOAc/PE(1:5至1:3)将残余物从硅胶洗脱。这产生23g(75%,2步)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:223.0(M+1)。

[3228] 步骤4:5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰胺

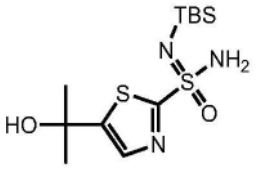
[3229] 向用氮气吹扫并维持在氮气下的500-mL圆底烧瓶中放入2-氨磺酰基噻唑-5-甲酸甲酯(15g,67.5mmol)在THF(150mL)中的溶液。随后在0℃下伴随搅拌滴加MeMgBr/THF(3M,90mL)。将所得溶液在RT下搅拌14h并且然后通过添加100mL NH_4Cl(饱和)淬灭。将所得溶液用3x150mL DCM萃取并且将有机层合并且经无水Na_2SO_4干燥,然后真空浓缩。用EtOAc/PE(1:5至1:3)将残余物从硅胶洗脱。这产生11.5g(78%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:223.0(M+1)。

[3230] 步骤5-6使用方案8A中示出的用于将化合物19转化为中间体1的类似程序,以从化合物53得到中间体5。MS-ESI:336.1(M+1)。

[3231] 方案13B:

[3232] 

[3233] 中间体5

[3234] 

[3235] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺

[3236] 步骤1:2-巯基噻唑-5-甲酸甲酯

[3237] 向2-L圆底烧瓶中放入2-溴噻唑-5-甲酸甲酯(100g,450mmol)和EtOH(1.0L)。伴随搅拌向搅拌溶液中分批添加硫氢化钠(50g,890mmol)。将所得溶液在80℃下搅拌2h并且然后在水/冰浴下冷却至0℃。将溶液的pH值用氯化氢(1M)调节至3。将固体通过过滤收集。这产生63.2g(80%)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:176.0(M+1)。

[3238] 步骤2:2-(氯磺酰基)噻唑-5-甲酸甲酯

[3239] 向1-L圆底烧瓶中放入2-巯基噻唑-5-甲酸甲酯(30g,170mmol)和乙酸(300mL)。随后在0℃下分批添加次氯酸钠(300mL,8.0重量%-10重量%)。将所得溶液在RT下搅拌2h并

且然后用500mL水稀释。将溶液用3x300mL DCM萃取。将合并的有机层用2x300mL盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。将在DCM中呈黄色溶液的粗产物用于下一步骤。

[3240] 步骤3:2-氨磺酰基噻唑-5-甲酸甲酯

[3241] 向2-L圆底烧瓶中放入在DCM(900mL)中呈粗制溶液的2-(氯磺酰基)噻唑-5-甲酸甲酯。在低于0℃下向溶液中引入NH_3(g),持续20分钟。将所得溶液在RT下搅拌1h并且然后真空浓缩。用EtOAc/PE(1:5至1:3)将残余物从硅胶洗脱。这产生23g(75%,2步)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:223.0(M+1)。

[3242] 步骤4:5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰胺

[3243] 向用氮气吹扫并维持在氮气下的500-mL圆底烧瓶中放入2-氨磺酰基噻唑-5-甲酸甲酯(15g,67.5mmol)在THF(150mL)中的溶液。随后在0℃下伴随搅拌滴加MeMgBr/THF(3M,90mL)。将所得溶液在RT下搅拌14h并且然后通过添加100mL NH_4Cl(饱和)淬灭。将所得溶液用3x150mL DCM萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且然后真空浓缩。用EtOAc/PE(1:5至1:3)将残余物从硅胶洗脱。这产生11.5g(78%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:223.0(M+1)。

[3244] 步骤5:N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰胺

[3245] 向用氮气吹扫并维持在氮气下的250-mL 3颈圆底烧瓶中放入5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰胺(5.0g,22.5mmol)在THF(100mL)中的溶液。然后在冰/水浴中向所述溶液中分批添加NaH(60重量%油分散体,1.8g,45.0mmol)。在水/冰浴中搅拌20分钟后,在0℃下伴随搅拌滴加TBSCl(4.1g,27.2mmol)在THF(10mL)中的溶液。将所得溶液在RT下搅拌4h。将反应物用饱和NH_4Cl(100mL)淬灭。将所得溶液用3x100mL EtOAc萃取,并且将合并的有机层经Na_2SO_4干燥且真空浓缩。将粗制固体用EtOAc/己烷(1:5)(2x100mL)洗涤。这产生6.81g(90%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:337.1(M+1),335.1(M-1),分别在正离子模式和负离子模式下。

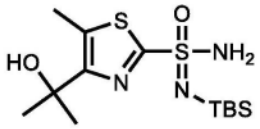
[3246] 步骤6:N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺

[3247] 向用氮气吹扫并维持在氮气下的100-mL 3颈圆底烧瓶中放入PPh_3Cl_2(3.0g,9.0mmol)在$CHCl_3$(100mL)中的溶液。随后在RT下伴随搅拌滴加DIEA(1.54g,11.9mmol)。将所得溶液在RT下搅拌10min。随后在冰/水浴中伴随搅拌滴加N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰胺(2.0g,5.9mmol)在$CHCl_3$(30mL)中的溶液。将所得溶液在冰水浴中搅拌30min。在低于0℃下向上述溶液中引入NH_3(g),持续15分钟。将所得溶液在RT下搅拌20分钟。将固体滤出且将滤液浓缩,并且将残余物溶解在300mL EtOAc中。将溶液用盐水(2x100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥且真空浓缩。将粗制固体用$CHCl_3$(100mL)洗涤。然后将滤液真空浓缩并且用EtOAc/PE(1:10至1:3)将残余物从硅胶洗脱。将初始洗涤的固体和来自硅胶纯化的固体合并。这产生1.2g(60%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:336.1(M+1)。

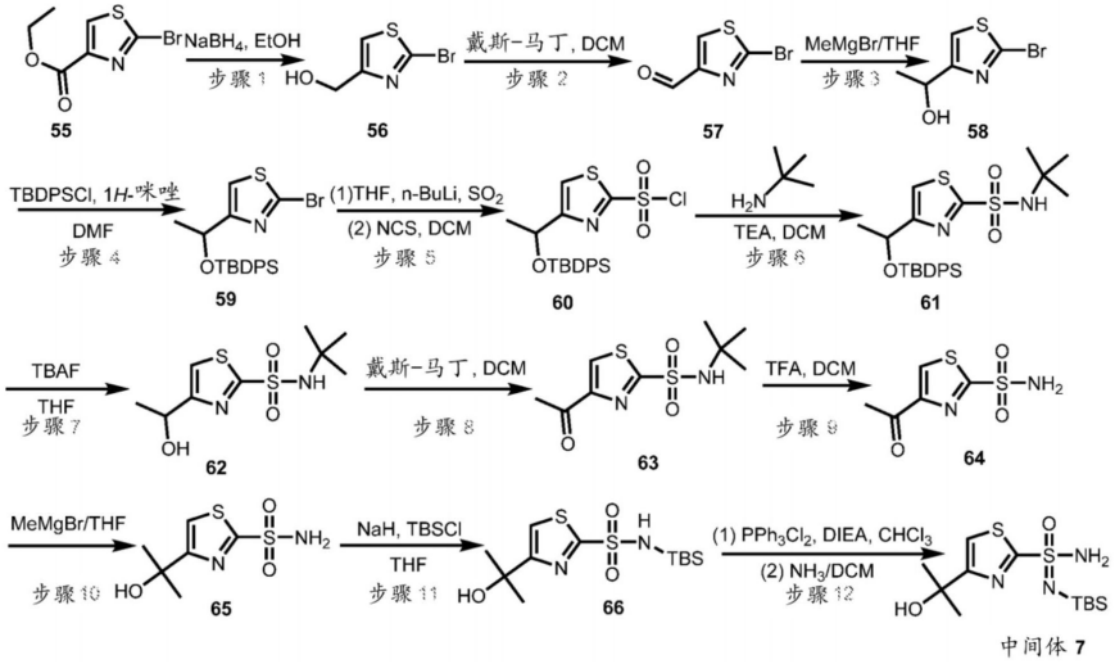
[3248] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.66(s,1H),7.12(s,2H),5.78(s,1H),1.51(s,6H),0.86(s,9H),0.02(s,3H),0.01(s,3H)。

[3249] 表2.下表中的中间体使用方案13B中示出的用于将化合物49转化为中间体5的类似程序由适当起始物质制备。

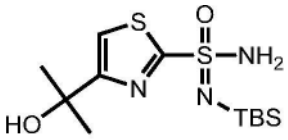
[3250]

中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量[M+H]+
中间体 6		N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-(2-羟基丙-2-基)-5-甲基噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	350

[3251] 方案14：

[3252] 

[3253] 中间体7

[3254] 

[3255] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺

[3256] 步骤1：(2-溴噻唑-4-基)甲醇

[3257] 向500-mL圆底烧瓶中放入2-溴噻唑-4-甲酸乙酯(14g,59.3mmol)在EtOH(200mL)中的溶液。随后在0℃下分批添加$NaBH_4$(2.3g,60.5mmol)。将所得溶液在RT下搅拌3h并且然后通过添加100mL水淬灭。将所得溶液用2x200mL DCM萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且然后真空浓缩。这产生10.0g(87%)呈无色油状物的标题化合物。MS-ESI:195.9/193.9(M+1)。

[3258] 步骤2:2-溴噻唑-4-甲醛

[3259] 向250-mL圆底烧瓶中放入(2-溴噻唑-4-基)甲醇(10.0g,51.5mmol)在DCM(100mL)中的溶液。向溶液中添加戴斯-马丁试剂(24.0g,56.6mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h并且然后真空浓缩。用EtOAc/PE(1:50至1:20)的梯度将残余物从硅胶洗脱。这产生8.0g(81%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:193.9/191.9(M+1)。

[3260] 步骤3:1-(2-溴噻唑-4-基)乙醇

[3261] 向用氮气吹扫并维持在氮气下的250-mL 3颈圆底烧瓶中放入2-溴噻唑-4-甲醛

(8.0g,41.7mmol)在THF(100mL)中的溶液。随后在0℃下伴随搅拌滴加MeMgBr(3M,在THF中,15mL)。将所得溶液在RT下搅拌2h并且然后通过添加100mL NH_4Cl(饱和)淬灭。将所得溶液用3x100mL DCM萃取并且将合并的有机层真空浓缩。用EtOAc/PE(1:10至1:5)的梯度将残余物从硅胶洗脱。这产生6.0g(69%)呈棕色油状物的标题化合物。MS-ESI:209.9/207.9(M+1)。

[3262] 步骤4:2-溴-4-(1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)乙基)噻唑

[3263] 向250-mL圆底烧瓶中放入1-(2-溴噻唑-4-基)乙醇(6.0g,28.8mmol)和1H-咪唑(4.0g,58.8mmol)在DMF(50mL)中的溶液。向溶液中添加TBDPSCl(8.7g,31.6mmol)。将所得溶液在RT下搅拌12h并且然后用100mL水稀释。将所得溶液用3x100mL DCM萃取并且将合并的有机层真空浓缩。用EtOAc/PE(1:100至1:50)的梯度将残余物从硅胶洗脱。这产生10.0g(78%)呈淡黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:448.1/446.1(M+1)。

[3264] 步骤5:4-(1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)乙基)噻唑-2-磺酰氯

[3265] 向用氮气吹扫并维持在氮气下的250-mL 3颈圆底烧瓶中放入2-溴-4-(1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)乙基)噻唑(10.0g,22.4mmol)在THF(100mL)中的溶液。随后在-78℃下伴随搅拌滴加n-BuLi(2.5M,在THF中,11mL)。将所得溶液在-78℃下搅拌30min。向上述溶液中引入SO_2。将反应温热至RT且搅拌30min,并且然后真空浓缩。将残余物溶解在DCM(100mL)中并且然后添加NCS(3.6g,26.9mmol)。将所得溶液在RT下搅拌30min并且然后真空浓缩。这产生8.0g(粗制,77%)呈白色固体的标题化合物。将粗产物用于下一步骤。

[3266] 步骤6:N-叔丁基-4-(1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)乙基)噻唑-2-磺酰胺

[3267] 向用氮气吹扫并维持在氮气下的100-mL圆底烧瓶中放入4-(1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)乙基)噻唑-2-磺酰氯(8.0g,17.2mmol)在DCM(50mL)中的溶液。向溶液中添加TEA(3.5g,34.6mmol)和2-甲基丙-2-胺(1.9g,26.0mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h并且然后真空浓缩。用EtOAc/PE(1:15至1:5)的梯度将残余物从硅胶洗脱。这产生8.0g(71%,2步)呈棕色油状物的标题化合物。MS-ESI:503.2(M+1)。

[3268] 步骤7:N-叔丁基-4-(1-羟乙基)噻唑-2-磺酰胺

[3269] 向250-mL圆底烧瓶中放入N-叔丁基-4-(1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)乙基)噻唑-2-磺酰胺(8.0g,15.9mmol)在THF(100mL)中的溶液。向溶液中添加TBAF(9.6g,293mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h并且然后用100mL水稀释。将所得溶液用3x100mL DCM萃取,并且将合并的有机层真空浓缩。用EtOAc/PE(1:10至1:3)的梯度将残余物从硅胶洗脱。这产生4.0g(95%)呈淡黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:265.1(M+1)。

[3270] 步骤8:4-乙酰基-N-叔丁基噻唑-2-磺酰胺

[3271] 向100-mL圆底烧瓶中,放入N-叔丁基-4-(1-羟乙基)噻唑-2-磺酰胺(4.0g,15.1mmol)在DCM(50mL)中的溶液。向溶液中添加戴斯-马丁试剂(7.1g,16.6mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h并且然后真空浓缩。用EtOAc/PE(1:10至1:3)的梯度将残余物从硅胶洗脱。这产生3.5g(88%)呈淡黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:363.0(M+1)。

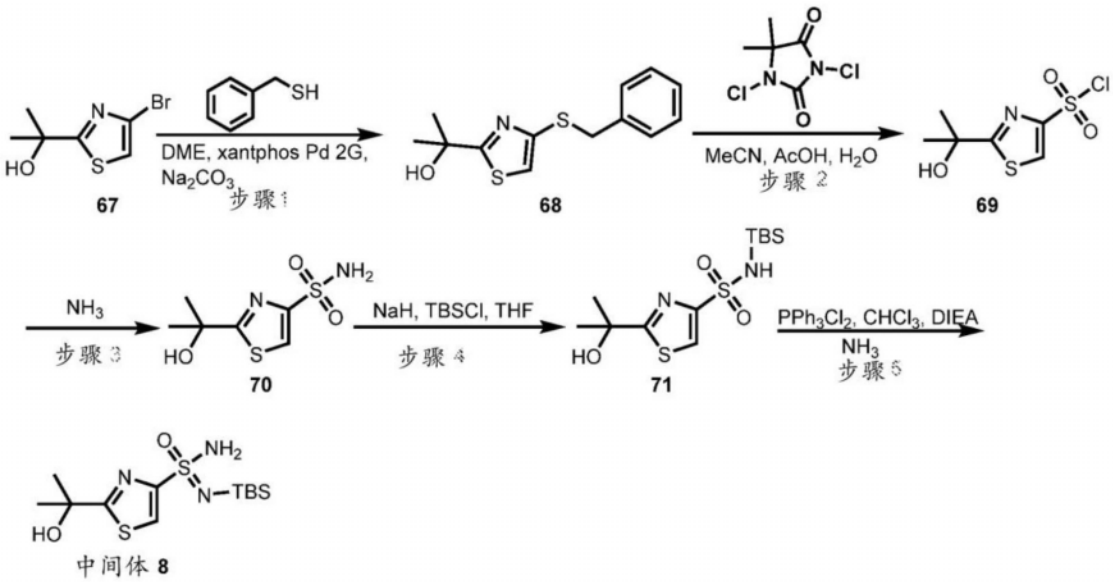
[3272] 步骤9:4-乙酰基噻唑-2-磺酰胺

[3273] 向100-mL圆底烧瓶中放入4-乙酰基-N-叔丁基噻唑-2-磺酰胺(3.5g,13.3mmol)在DCM(5mL)中的溶液。向溶液中添加TFA(20mL)。将所得溶液在40℃下搅拌14h并且然后真空浓缩。用EtOAc/PE(1:10至1:3)的梯度将残余物从硅胶洗脱。这产生2.5g(91%)呈灰色固体

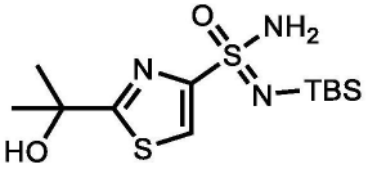
的标题化合物。MS-ESI:207.0(M+1)。

[3274] 步骤10-12使用方案8B中示出的用于将化合物23转化为中间体1的类似程序,以从化合物64得到中间体7。MS-ESI:336.1(M+1)。

[3275] 方案15:

[3276] 

[3277] 中间体8

[3278] 

[3279] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-4-磺酰亚胺酰胺

[3280] 步骤1:2-(4-(苄基硫代)噻唑-2-基)丙-2-醇

[3281] 向并且用氮气惰性气氛维持的250-mL圆底烧瓶中,放入2-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)丙-2-醇(2.0g,9.0mmol)在DME(50mL)中的溶液。随后添加苯基甲硫醇(11.2g,90.0mmol)。向该溶液中添加Na_2CO_3(1.91g,18.0mmol)和Xphos Pd G_2(2.4g,2.7mmol)。将所得溶液在80℃下搅拌过夜。将所得混合物用150mL H_2O稀释。将所得溶液用2x300mL EtOAc萃取、经无水硫酸钠干燥且浓缩。用EtOAc/PE(1:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生800mg(33%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:226.1(M+1)。

[3282] 步骤2:2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-4-磺酰氯

[3283] 向100-mL圆底烧瓶中,放入2-(4-(苄基硫代)噻唑-2-基)丙-2-醇(750mg,2.83mmol)在MeCN(20mL)中的溶液。向溶液中添加AcOH(0.75mL)和H_2O(0.50mL)。随后在0℃下添加1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(1.67g,8.48mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h。将所得混合物浓缩。将所得混合物用20mL H_2O稀释。将所得溶液用3x75mL DCM萃取并且经无水硫酸钠干燥且浓缩。这产生550mg(80.5%)呈粗制固体的标题化合物。MS-ESI:242(M+1)。

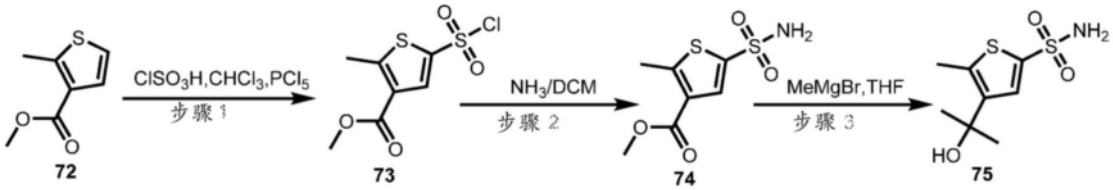
[3284] 步骤3:2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-4-磺酰胺

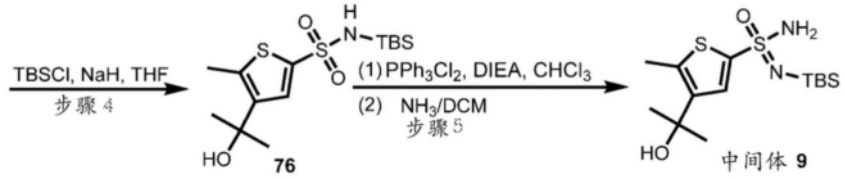
[3285] 向100-mL圆底烧瓶中,放入2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-4-磺酰氯(550mg,2.28mmol)

在DCM(30mL)中的溶液。在0℃下向上述溶液中引入NH_3(g),持续10min。将所得溶液在RT下搅拌20min。将所得混合物浓缩。用EtOAc/PE(1:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生450mg(89%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:223(M+1)。

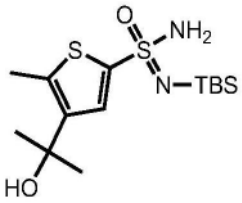
[3286] 步骤4-5使用方案8B中示出的用于将化合物24转化为中间体1的类似程序,以从化合物70转化中间体8。MS-ESI:336(M+1)。

[3287] 方案16:

[3288] 



[3289] 中间体9

[3290] 

[3291] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-(2-羟基丙-2-基)-5-甲基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺

[3292] 步骤1:5-(氯磺酰基)-2-甲基噻吩-3-甲酸甲酯

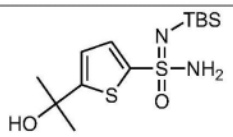
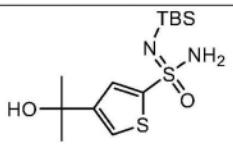
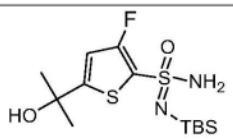
[3293] 向250-mL圆底烧瓶中,放入2-甲基噻吩-3-甲酸甲酯(5.0g,32mmol)、$CHCl_3$(70mL)。随后伴随搅拌滴加$ClSO_2OH$(5.6g,48mmol)。伴随搅拌向该溶液中添加PCl_5(13g,64mmol)。将所得溶液在油浴中在60℃下搅拌2h。然后将反应通过添加150mL水/冰淬灭。将所得溶液用3x80ml DCM萃取并且经无水硫酸钠干燥且浓缩。这产生5.2g(64%)呈黄色固体的标题化合物。

[3294] 步骤2-5使用方案13B中示出的用于将化合物51转化为中间体5的类似程序,以

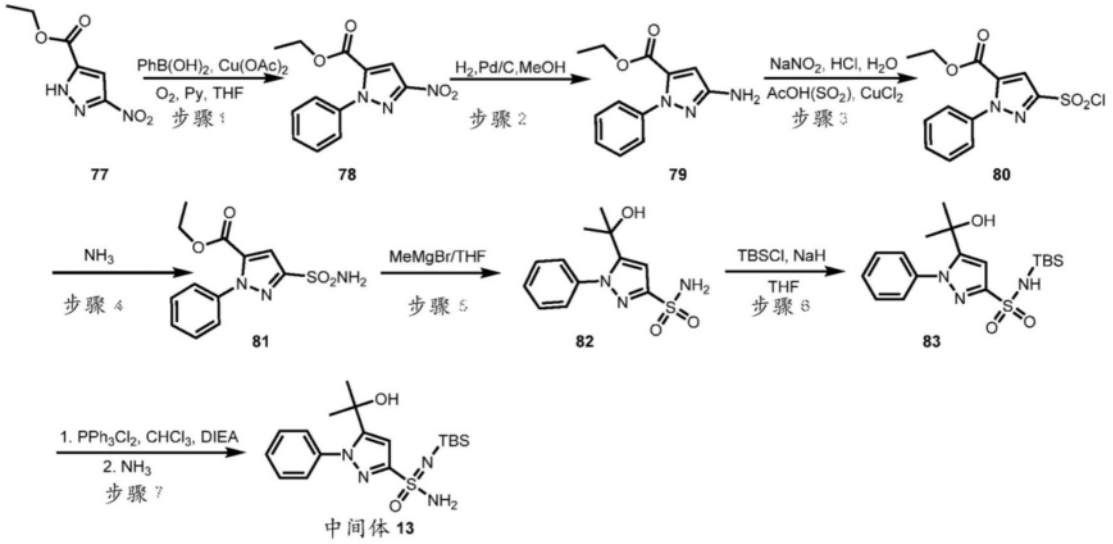
[3295] 从化合物73到中间体9。MS-ESI:349(M+1)。

[3296] 表3.下表中的中间体使用如以上方案16中示出的用于将化合物72转化为中间体9的类似程序由适当物质开始制备。

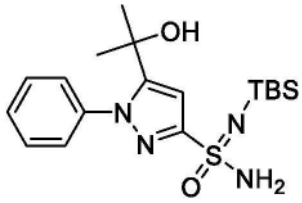
[3297]

中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H]+
中间体 10		N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	335.1
中间体 11		N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	335.1
中间体 12		N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	353.1

[3298] 方案17：

[3299] 

[3300] 中间体13

[3301] 

[3302] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[3303] 步骤1:3-硝基-1-苯基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯

[3304] 向用氧气惰性气氛吹扫并维持的250-mL圆底烧瓶中,放入在四氢呋喃(150mL)中的3-硝基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(5g,27mmol)。向搅拌溶液中添加苯基硼酸(6.6g,54mmol)、$Cu(OAc)_2$(7.38g,41mmol)和吡啶(8.54g,108mmol)。将所得溶液在RT下搅拌过夜。将所得混合物真空浓缩。用EtOAc/PE(1:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生3.1g(44%)呈灰白色固体的

标题化合物。MS-ESI:262(M+1)。

[3305] 步骤2:3-氨基-1-苯基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯

[3306] 向100-mL圆底烧瓶中,放入3-硝基-1-苯基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(3.92g,15mmol)和甲醇(50mL)。向搅拌溶液中添加Pd/C(湿的10重量%,400mg)。抽空烧瓶并且充入氢气三次。将所得溶液在RT下搅拌过夜。将固体滤出。将所得混合物真空浓缩。这产生2.8g(81%)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:232(M+1)。

[3307] 步骤3:3-(氯磺酰基)-1-苯基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯

[3308] 向100-mL圆底烧瓶中,放入在HCl(6M,15mL)中的3-氨基-1-苯基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(1.8g,7.78mmol)。随后在-10℃下伴随搅拌滴加$NaNO_2$(646mg,9.36mmol)在水(2mL)中的溶液。将所得溶液在-10℃下搅拌30min。在0℃下伴随搅拌将上述混合物滴加至SO_2在AcOH(20mL)中的饱和溶液中。然后向上述溶液中添加$CuCl_2$(1.05g,7.81mmol)。将所得溶液在RT下搅拌1h。然后将反应通过添加30mL水淬灭。将所得溶液用3x30mL DCM萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,且真空浓缩。这产生2.2g(90%)呈淡黄色固体的标题化合物。

[3309] 步骤4:1-苯基-3-氨磺酰基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯

[3310] 向100-mL圆底烧瓶中,放入3-(氯磺酰基)-1-苯基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(2.2g,6.99mmol)在DCM(10mL)中的溶液。然后在0℃下向上述溶液中引入鼓泡的NH_3气体,持续10min。将所得溶液在RT下搅拌2h。将所得混合物真空浓缩。将残余物施加至用EtOAc/PE(1:1)的硅胶上。这产生1.07g(52%)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:296(M+1)。

[3311] 步骤5:5-(2-羟基丙-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰胺

[3312] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的100-mL 3颈圆底烧瓶中,放入1-苯基-3-氨磺酰基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(1.65g,5.59mmol)在四氢呋喃(30mL)中的溶液。随后在0℃下伴随搅拌滴加MeMgBr(3M,在THF中,18.6mL)。将所得溶液在RT下搅拌过夜。然后将反应通过添加30mL NH_4Cl(饱和)淬灭。将所得溶液用3x30mL DCM萃取并且将有机层合并且经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用EtOAc/PE(2:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生1.35g(86%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:282(M+1)。

[3313] 步骤6:N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰胺

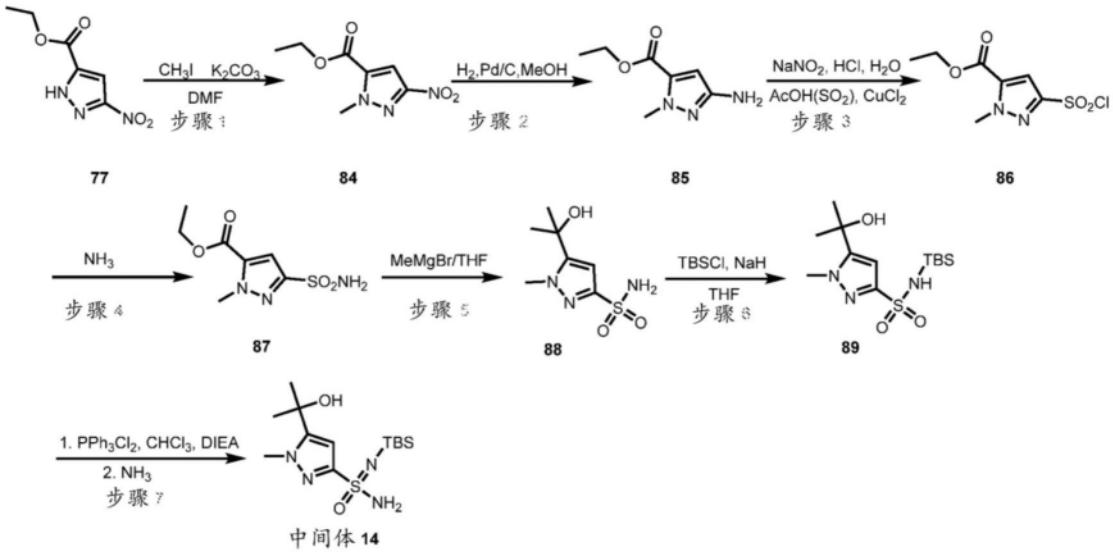
[3314] 向100-mL圆底烧瓶中,放入在四氢呋喃(10mL)中的5-(2-羟基丙-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰胺(500g,1.78mmol)。随后在0℃下分批添加氢化钠(60重量%油分散体,143mg,3.58mmol)。然后向上述溶液中添加TBSCl(538mg,3.57mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h。然后将反应通过添加10mL水淬灭。将所得溶液用3x10mL DCM萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:2)将残余物从硅胶洗脱。这产生660mg(94%)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:396(M+1)。

[3315] 步骤7:N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

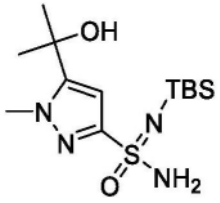
[3316] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的100-mL 3颈圆底烧瓶中,放入PPh_3Cl_2(1.67g,5.01mmol)在氯仿(30mL)中的溶液。随后在RT下伴随搅拌滴加DIEA(1.29g,9.98mmol)。将所得溶液在RT下搅拌10min并且将反应体系冷却至0℃。在0℃下伴随搅拌向该溶液中添加N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰胺(660mg,

1.67mmol)在氯仿(3mL)中的溶液。将所得溶液在0℃下搅拌30min。在0℃下向混合物中引入NH_3气泡,持续15min。在RT下将所得溶液搅拌2h,之后用30mL水稀释。将所得溶液用3x30mL DCM萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生530mg(81%)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:395(M+1)。

[3317] 方案18:

[3318] 

[3319] 中间体14

[3320] 

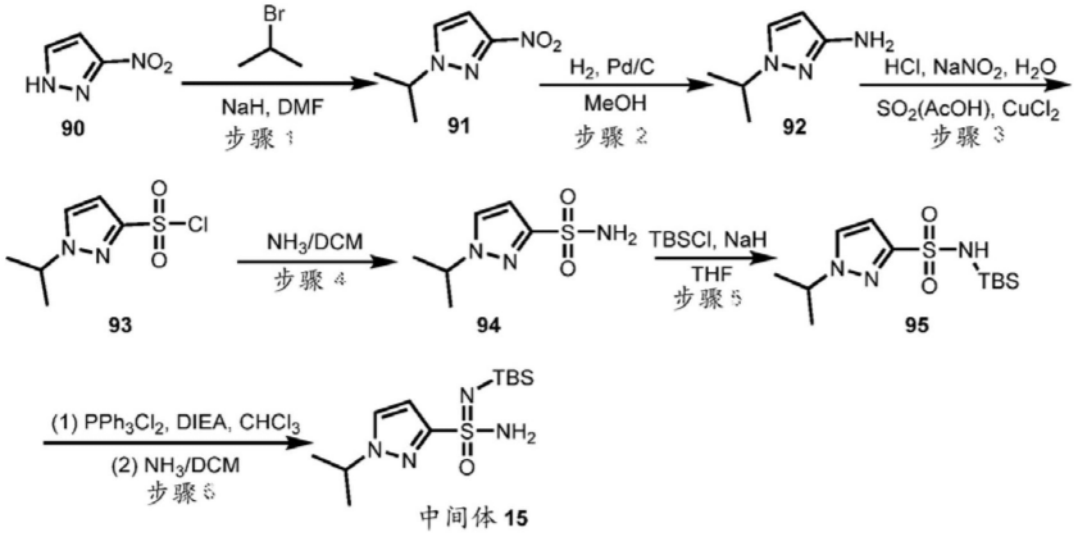
[3321] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[3322] 步骤1:1-甲基-3-硝基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯

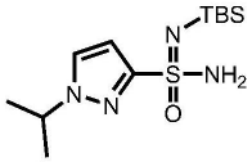
[3323] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的100-mL 3颈圆底烧瓶中,放入3-硝基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(1.0g,5.41mmol)在DMF(20mL)中的溶液。随后在0℃下分批添加K_2CO_3(1.49g,10.8mmol)。然后在冰浴中在0℃下向上述溶液中滴加CH_3I(922mg,6.49mmol)。将所得溶液在RT下搅拌16h。然后将反应通过添加10mL水淬灭。将所得溶液用3x10mL DCM萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:2)将残余物从硅胶洗脱。这产生807mg(75%)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:200(M+1)。

[3324] 步骤2-7使用方案17中示出的用于将化合物78转化为中间体13的类似程序,以从化合物84得到中间体14。MS-ESI:333(M+1)。

[3325] 方案19:

[3326] 

[3327] 中间体15

[3328] 

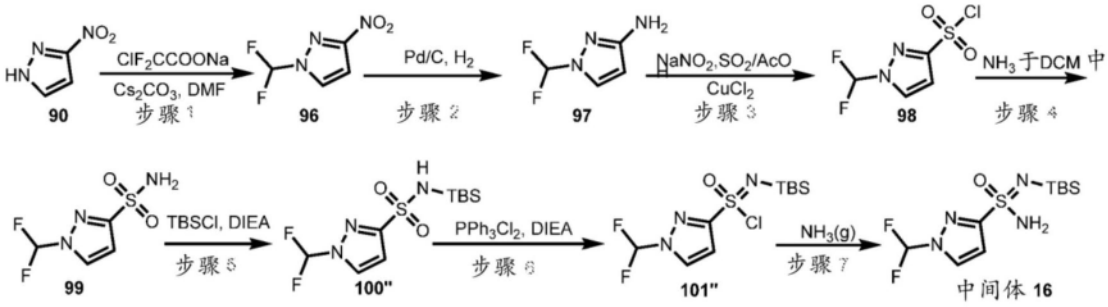
[3329] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[3330] 步骤1:1-异丙基-3-硝基-1H-吡唑

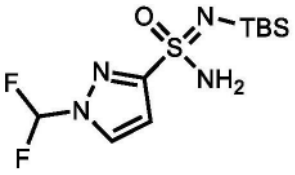
[3331] 向250-mL圆底烧瓶中放入3-硝基-1H-吡唑(10g,88.4mmol)在DMF(100mL)中的溶液。随后在0℃下分批添加NaH(60重量%,3.9g,97.5mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌0.5h。随后在0℃下伴随搅拌在10min内滴加2-溴丙烷(14.1g,115mmol)。将所得溶液在RT下搅拌16h并且然后通过添加100mL水淬灭。将所得溶液用3x100mL EtOAc萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且然后真空浓缩。用EtOAc/PE(1:5至1:3)的梯度将残余物从硅胶洗脱。这产生11.8g(86%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:156.1(M+1)。

[3332] 步骤2-6使用方案17中示出的用于将化合物78转化为中间体13的类似程序,以从化合物91得到中间体15。MS-ESI:333(M+1)。

[3333] 方案20:

[3334] 

[3335] 中间体16

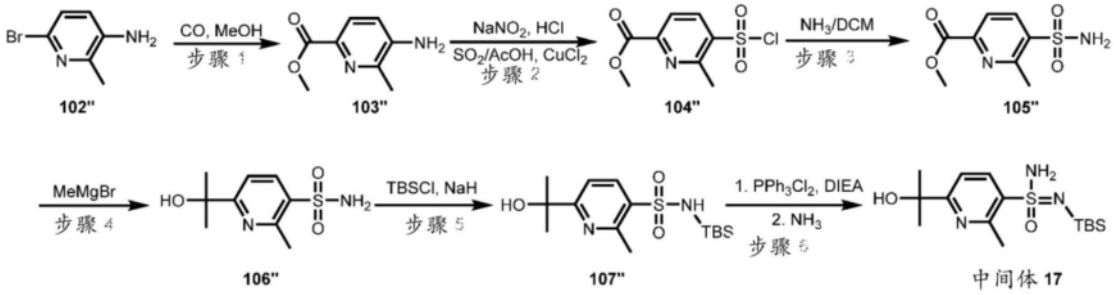
[3336] 

[3337] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺步骤1:1-(二氟甲基)-3-硝基-1H-吡唑

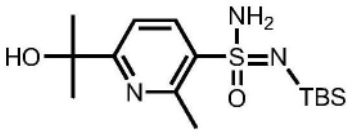
[3338] 向250-mL圆底烧瓶中,放入3-硝基-1H-吡唑(5g,44mmol)在DMF(40mL)中的溶液。向搅拌溶液中添加Cs_2CO_3(14.4g,44mmol)和$F_2ClCCOONa$(13.4g,88mmol)。将所得溶液在120℃下搅拌30min。然后将反应通过添加水淬灭。将所得溶液用3x100mL EtOAc萃取。将所得混合物用3x100mL盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥。将固体滤出。将所得混合物真空浓缩。用EtOAc/PE(1:10)将残余物从硅胶洗脱。这产生4.3g(59.6%)呈黄色油状物的1-(二氟甲基)-3-硝基-1H-吡唑。

[3339] 步骤2-7使用方案17中示出的用于将化合物78转化为中间体13的类似程序,以从化合物96得到中间体16。MS-ESI:311(M+1)。

[3340] 方案21:

[3341] 

[3342] 中间体17

[3343] 

[3344] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-6-(2-羟基丙-2-基)-2-甲基吡啶-3-磺酰亚胺酰胺

[3345] 步骤1:5-氨基-6-甲基吡啶甲酸甲酯

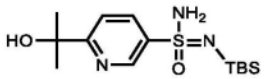
[3346] 向50-mL密封管中放入在MeOH(15mL)中的甲基6-溴-2-甲基吡啶-3-胺(500mg,2.67mmol)。伴随搅拌向搅拌溶液中添加$Pd(OAc)_2$(120mg,0.53mmol)、dppf(444mg,0.80mmol)和TEA(809mg,8.01mmol)。抽空密封管并且用CO吹洗三次。将所得溶液在10atm CO下在100℃下搅拌5h。然后将溶液真空浓缩。用EtOAc/PE(1:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生351mg(79.2%)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:167(M+1)。

[3347] 步骤2-6使用方案17中示出的用于将化合物79转化为中间体13的类似程序,以

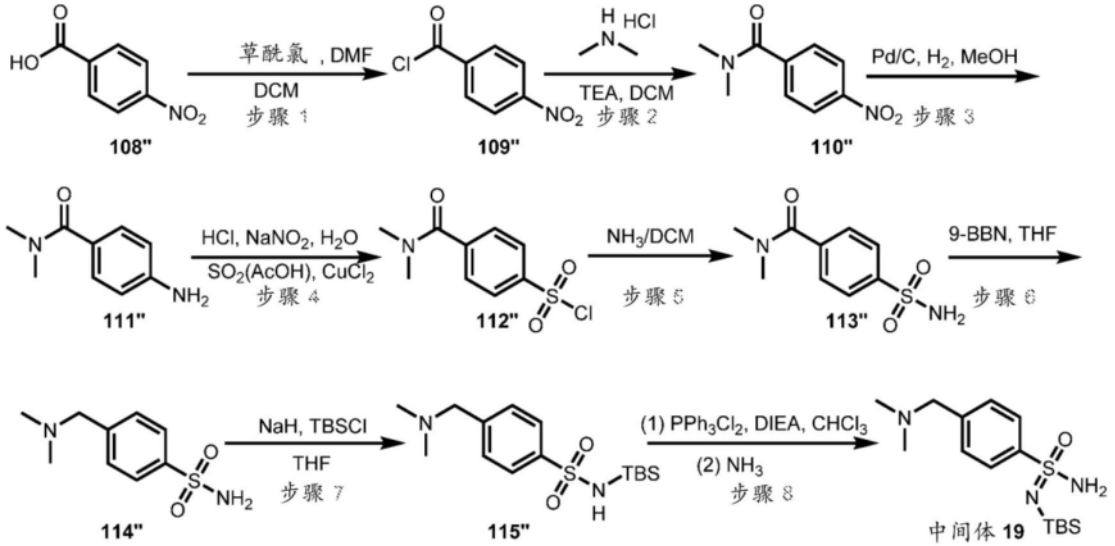
[3348] 从化合物103”得到中间体17。MS-ESI:344(M+1)。

[3349] 表4.下表中的中间体使用方案21中示出的用于将化合物102”转化为中间体17的类似程序由适当起始物质制备。

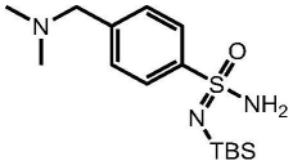
[3350]

中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量[M+H]+
中间体 18		N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-磺酰亚胺酰胺	330

[3351] 方案22:

[3352] 

[3353] 中间体19

[3354] 

[3355] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-((二甲基氨基)甲基)苯磺酰亚胺酰胺

[3356] 步骤1:4-硝基苯甲酰氯

[3357] 向500-mL圆底烧瓶中放入在DCM(200mL)和DMF(0.2mL)中的4-硝基苯甲酸(20g,120mmol)。随后在0℃下伴随搅拌滴加草酰氯(15mL,135mmol)。将所得溶液在RT下搅拌4h并且然后真空浓缩。这产生22g呈黄色油状物的粗制标题化合物。将粗产物用于下一步骤。

[3358] 步骤2:N,N-二甲基-4-硝基苯甲酰胺

[3359] 向500-mL圆底烧瓶中放入在DCM(200mL)和TEA(41.5mL,300mmol)中的盐酸二甲胺(9.8g,120mmol)。随后在0℃下伴随搅拌滴加4-硝基苯甲酰氯(22g,粗制)。将所得溶液在RT下搅拌6h并且然后真空浓缩。将所得混合物用2x50mL水洗涤。将固体通过过滤收集。这产生16g(69%,2步)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:195.1(M+1)。

[3360] 步骤3:4-氨基-N,N-二甲基苯甲酰胺

[3361] 向250-mL圆底烧瓶中放入在MeOH(100mL)中的N,N-二甲基-4-硝基苯甲酰胺(16g,82.4mmol),向上述溶液中添加Pd/C(湿的,10重量%,1.0g)。抽空烧瓶并且用氢气吹洗三次。在氢气气氛下在RT下将所得溶液搅拌12h。将Pd/C催化剂滤出,并且将滤液真空浓缩。这产生13g(96%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:165.1(M+1)。

[3362] 步骤4:4-(二甲基氨基甲酰基)苯-1-磺酰氯

[3363] 向50-mL圆底烧瓶中放入在HCl(6M,12mL)中的4-氨基-N,N-二甲基苯甲酰胺(3.0g,18.3mmol)。随后在0℃下伴随搅拌滴加$NaNO_2$(1.5g,21.7mmol)在水(3mL)中的溶液。将所得溶液在0℃下搅拌30min。在0℃下伴随搅拌将上述混合物滴加至SO_2在AcOH(100mL)中的饱和溶液中。向上述溶液中添加$CuCl_2$(4.8g,35.7mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h并且然后通过添加100mL水淬灭。将所得溶液用2x100mL DCM萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且然后真空浓缩。这产生5g呈黄色油状物的粗制标题化合物。将粗产物用于

下一步骤。

[3364] 步骤5:N,N-二甲基-4-氨磺酰基苯甲酰胺

[3365] 向250-mL圆底烧瓶中放入在DCM(20mL)中的4-(二甲基氨基甲酰基)苯-1-磺酰氯(5g,20.2mmol)。向上述溶液中添加氨在DCM(80mL)中的饱和溶液。将所得溶液在RT下搅拌2h并且然后真空浓缩。将所得混合物用3x100mL EtOAc洗涤。将固体滤出。将所得滤液真空浓缩。这产生3.1g(67%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:229.1(M+1)。

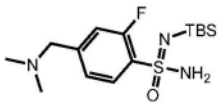
[3366] 步骤6:4-((二甲基氨基)甲基)苯磺酰胺

[3367] 向用氮气吹扫并维持在氮气下的100-mL圆底烧瓶中放入N,N-二甲基-4-氨磺酰基苯甲酰胺(1.8g,7.9mmol)在THF(50mL)中的溶液。随后在0℃下分批添加9-BBN(5.8g,47.5mmol)。将所得溶液在70℃下搅拌12h并且然后通过添加20mL水/冰淬灭。将所得溶液用3x100mL EtOAc萃取并且将有机层合并。将所得混合物用200mL水洗涤并且然后将有机层真空浓缩。用DCM/MeOH(20:1至15:1)将残余物Pd/C硅胶。这产生1.0g(59%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:215.1(M+1)。

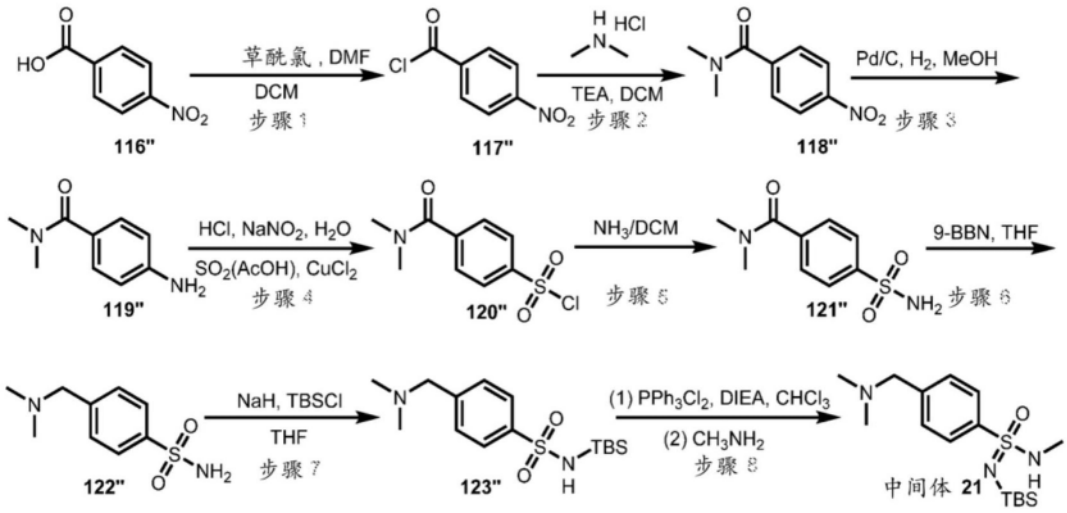
[3368] 步骤7-8使用方案17中示出的用于将化合物82转化为中间体13的类似程序,以从化合物114”得到中间体19。MS-ESI:328(M+1)。

[3369] 表4.下表中的中间体使用方案22中示出的用于将化合物108”转化为中间体19的类似程序由适当起始物质制备。

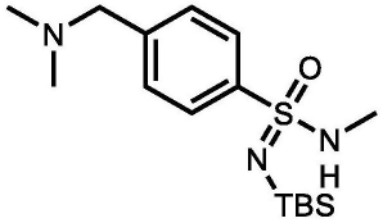
[3370]

中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量[M+H]+
中间体 20		N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-((二甲基氨基)甲基)-2-氟苯磺酰亚胺酰胺	346.2

[3371] 方案23:

[3372] 

[3373] 中间体21

[3374] 

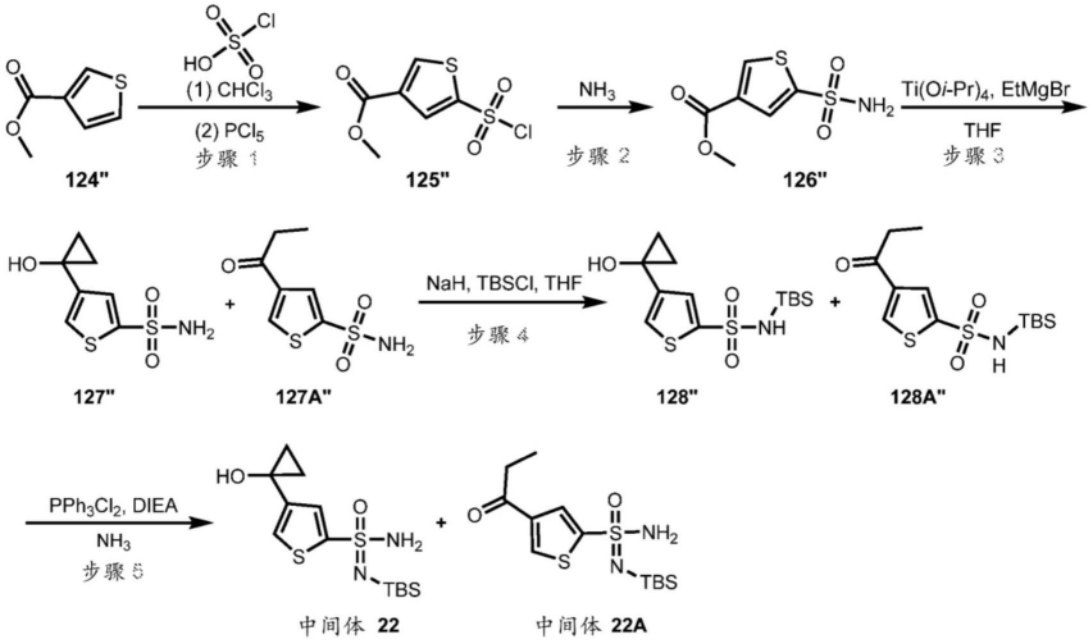
[3375] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-((二甲基氨基)甲基)-N-甲基苯磺酰亚胺酰胺

[3376] 步骤1-7使用方案22中示出的用于将化合物108"转化为化合物115"的类似程序,以从化合物116"得到化合物123"。MS-ESI:329(M+1)。

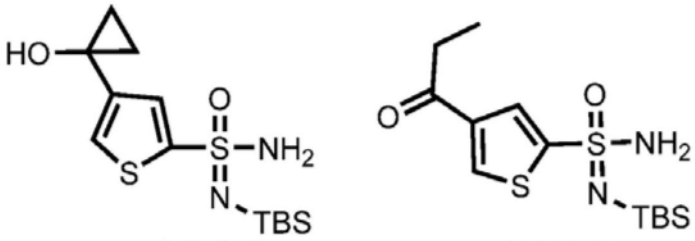
[3377] 步骤9:N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-((二甲基氨基)甲基)-N-甲基苯磺酰亚胺酰胺

[3378] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的500-mL 3颈圆底烧瓶中,放入PPh_3Cl_2(13g,39mmol)在氯仿(150mL)中的溶液。随后在RT下伴随搅拌滴加DIEA(10g,78mmol)。将所得溶液在RT下搅拌10min并且将反应体系冷却至0℃。在0℃下伴随搅拌向该溶液中滴加N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-((二甲基氨基)甲基)苯磺酰胺(3.2g,9.76mmol)在氯仿(30mL)中的溶液。将所得溶液在0℃下搅拌30min。在0℃下向混合物中添加CH_3NH_2(14.6mL,29.3mmol,2M),持续15min。将所得溶液在RT下搅拌2h。将所得溶液用100mL水稀释。将所得溶液用3x200mL DCM萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,且真空浓缩。用EtOAc/PE(36/64)将残余物从硅胶洗脱。这产生1.43g(43%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:342(M+1)。

[3379] 方案24:

[3380] 

[3381] 中间体22和中间体22A(混合物)

[3382] 

中间体 **22** 中间体 **22A**

[3383] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-(1-羟基环丙基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺和N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-丙酰基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺

[3384] 步骤1-2使用方案16中示出的用于将化合物72转化为化合物74的类似程序,以从化合物124"得到化合物126"。MS-ESI:221(M+1)。

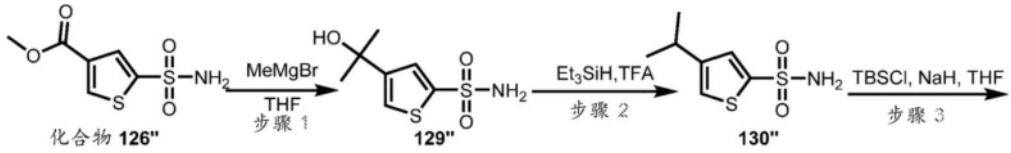
[3385] 步骤3:4-(1-羟基环丙基)噻吩-2-磺酰胺和4-丙酰基噻吩-2-磺酰胺的混合物

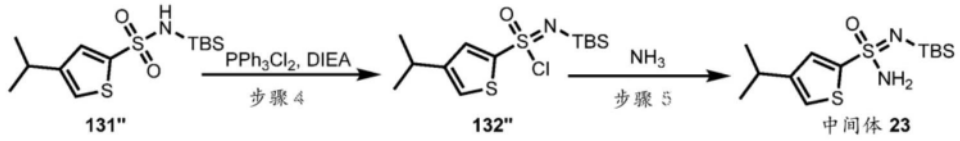
[3386] 在氮气下在0℃下向5-氨磺酰基噻吩-3-甲酸甲酯(5.0g,22.6mmol)在THF(100mL)中的溶液中滴加Ti(Oi-Pr)$_4$(1.28g,4.52mmol)。随后在0℃下伴随搅拌滴加EtMgBr(3M,在Et_2O中,45mL,135mmol)。将所得溶液在RT下搅拌3h。然后将反应用50mL饱和NH_4Cl(水溶液)淬灭。将所得溶液用5x100mL EtOAc萃取。将合并的有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且真空浓缩。用DCM/MeOH(25:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生1.66g(33.5%)呈淡黄色固体的标题化合物(约1:1混合物)。MS-ESI:两者220(M+1)。

[3387] 步骤4-5使用方案17中示出的用于将化合物82转化为中间体13的类似程序,以由化合物127"和127A"的混合物得到中间体22和中间体22A的混合物(约1:1)。MS-ESI:两者333(M+1)。

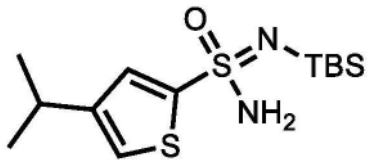
[3388] 步骤4-5使用方案17中示出的用于将化合物82转化为中间体13的类似程序,以从化合物127"得到中间体22。MS-ESI:333(M+1)。

[3389] 方案25:

[3390] 



[3391] 中间体23

[3392] 

[3393] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-异丙基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺

[3394] 步骤1:4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺

[3395] 向用氮气吹扫并维持在氮气下的250-mL 3颈圆底烧瓶中放入5-氨磺酰基噻吩-3-甲酸甲酯(4.42g,20mmol)在THF(200mL)中的溶液。随后在0℃下伴随搅拌滴加MeMgBr(3M,

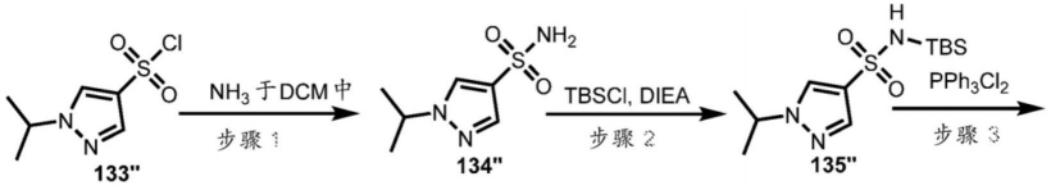
在THF中,40mL)。将所得溶液在RT下搅拌16h并且然后通过添加100mL NH_4Cl(饱和)淬灭。将所得溶液用3x100mL EtOAc萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且然后真空浓缩。将残余物施加在硅胶上并且用EtOAc/PE(1:3至1:1)的梯度洗脱。这产生2.21g(50%)呈浅黄色固体的标题化合物。MS-ESI:220.2(M-1)。

[3396] 步骤2:4-异丙基噻吩-2-磺酰胺

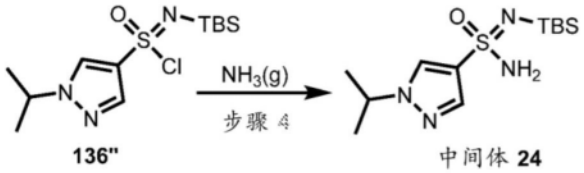
[3397] 向250-mL圆底烧瓶中,放入4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(1.5g,6.79mmol)在DCM(20mL)中的溶液。向搅拌溶液中添加TFA(3.9g,34mmol)和Et_3SiH(2.32g,20mmol)。将所得溶液在RT下搅拌过夜。将混合物真空浓缩。用EtOAc/PE(1:5至1:3)的梯度将残余物从硅胶洗脱。这产生1.1g(79%)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:206(M+1)。

[3398] 步骤3-5使用方案17中示出的用于将化合物82转化为中间体13的类似程序,以从化合物130"得到中间体23。MS-ESI:319(M+1)。

[3399] 方案26:

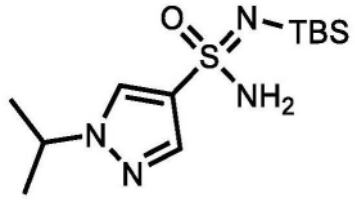


[3400]



[3401] 中间体24

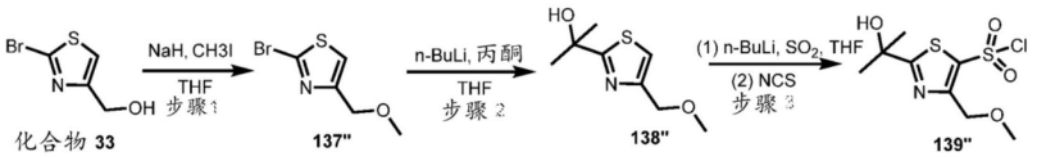
[3402]



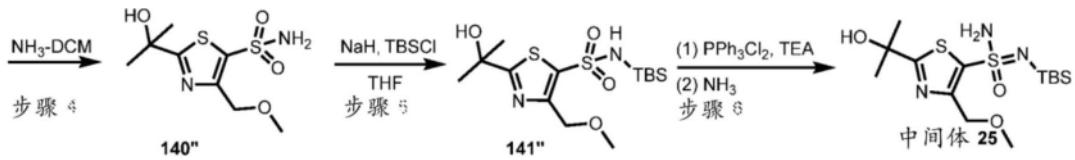
[3403] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-异丙基-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺

[3404] 步骤1-4使用方案20中示出的用于将化合物98转化为中间体16的类似程序,以从化合物133"得到中间体24。MS-ESI:303(M+1)。

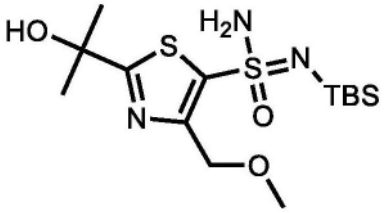
[3405] 方案27:



[3406]



[3407] 中间体25

[3408] 

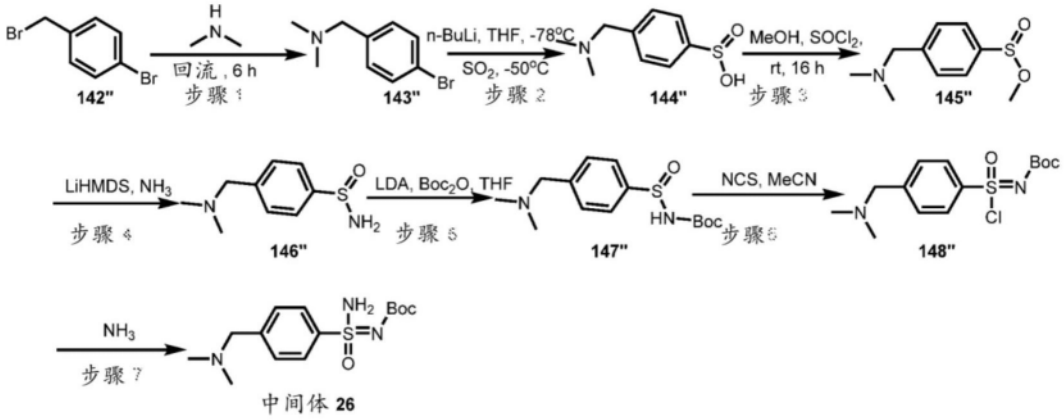
[3409] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(2-羟基丙-2-基)-4-(甲氧基甲基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[3410] 步骤1:2-溴-4-(甲氧基甲基)噻唑

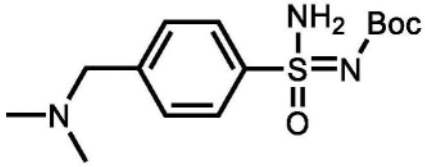
[3411] 向500-mL圆底烧瓶中,放入(2-溴噻唑-4-基)甲醇(10g,51.8mmol)在THF(200mL)中的溶液。在冰/乙醇浴中在0℃下向搅拌溶液中分三次添加NaH(60重量%油分散体,4.15g,104mmol)。在冰/乙醇浴中在0℃下伴随搅拌向该反应溶液中滴加MeI(11g,77.7mmol)。将所得溶液在RT下搅拌3h。然后将反应在0℃下通过添加水(50mL)淬灭。将所得溶液用3x300mL EtOAc萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,且真空浓缩。这产生8.58g(80%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:208/210(M+1)。

[3412] 步骤2-6使用方案11中示出的用于将化合物34转化为中间体3的类似程序,以从化合物137"得到中间体25。MS-ESI:380(M+1)。

[3413] 方案28:

[3414] 

[3415] 中间体26

[3416] 

[3417] (氨基(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)(氧代)-λ6-亚硫烷基)氨基甲酸叔丁酯

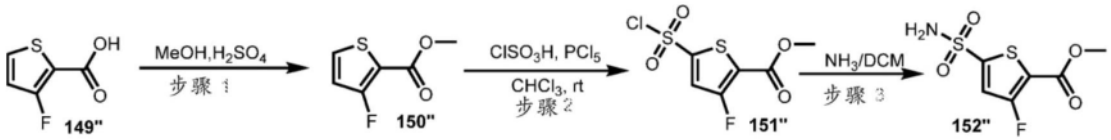
[3418] 步骤1:1-(4-溴苯基)-N,N-二甲基甲胺

[3419] 向1-溴-4-(溴甲基)苯(125g,500mmol)在DCM(2.5L)中的溶液中添加EtOH/$MeNH_2$(268mL,33%,在EtOH中)。将所得混合物加热至回流持续6h。然后将反应物冷却至室温并且倾倒入饱和$NaHCO_3$(1.2L),之后用EtOAc(4x1.0L)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤,且真空浓缩。将粗产物通过硅胶用EtOAc/石油醚(1:1)纯化。这产生83g(77%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:214/216(M+1)。

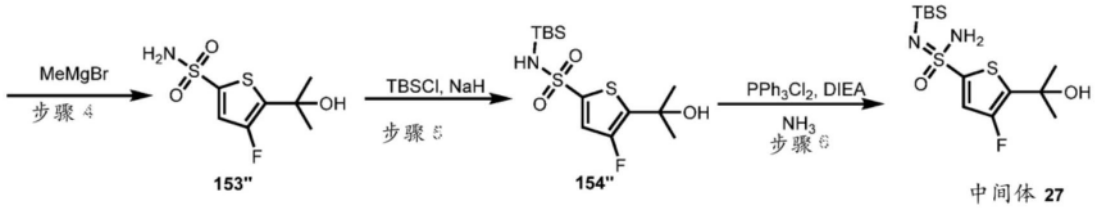
[3420] 步骤2-7使用方案9中示出的用于将化合物26转化为中间体2的类似程序,以从化

合物143”得到中间体26。MS-ESI:314(M+1)。

[3421] 方案29:

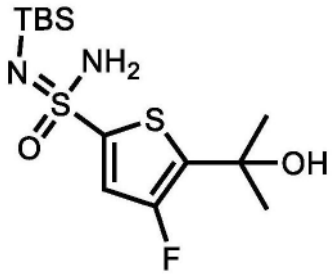


[3422]



[3423] 中间体27

[3424]



[3425] N’-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺

[3426] 步骤1:3-氟噻吩-2-甲酸甲酯

[3427] 向250-mL圆底烧瓶中,放入在MeOH(10mL)和H_2SO_4(50mL)中的3-氟噻吩-2-甲酸(10g,68mmol)。将所得溶液在60℃下搅拌过夜。然后将反应通过添加100mL水/冰淬灭。将所得溶液用2x100mL乙酸乙酯萃取。将有机层合并,干燥,且浓缩。这产生9.6g(87.60%)呈灰色固体的3-氟噻吩-2-甲酸甲酯。MS-ESI:161(M+1)。

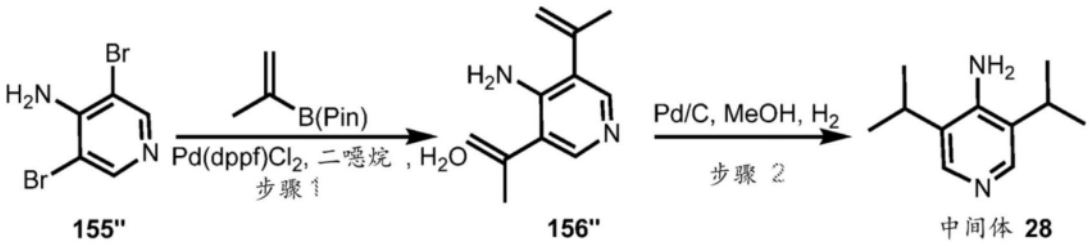
[3428] 步骤2使用方案16中示出的用于将化合物72转化为化合物73的类似程序,以从化合物150”到化合物151”。

[3429] 步骤3-6使用方案13B中示出的用于将化合物51转化为中间体5的类似程序,以从化合物151”到中间体27。MS-ESI:353(M+1)。

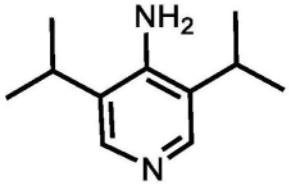
[3430] 用于苯乙酸中间体的方案:方案30-36示出了氨基吡啶中间体的制备。

[3431] 方案30:

[3432]



[3433] 中间体28

[3434] 

[3435] 3,5-二异丙基吡啶-4-胺

[3436] 步骤1:3,5-二(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-胺

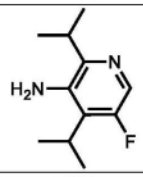
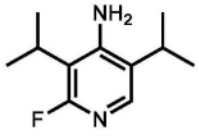
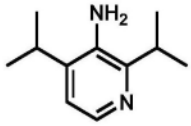
[3437] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的500-mL圆底烧瓶中,放入在二噁烷(150mL)和水(15mL)中的3,5-二溴吡啶-4-胺(5.0g,20mmol)。向搅拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(10g,60mmol)、Cs_2CO_3(19.6g,60mmol)和Pd(dppf)Cl_2(1.46g,2.0mmol)。将所得溶液在油浴中在90℃下搅拌15h。将所得混合物真空浓缩。用EtOAc/PE(1:3)将残余物从硅胶洗脱。这产生3.0g(87%)呈淡黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:175(M+1)。

[3438] 步骤2:3,5-二异丙基吡啶-4-胺

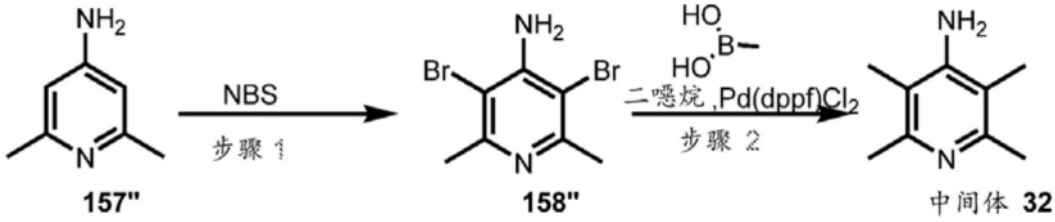
[3439] 向250-mL圆底烧瓶中,放入在MeOH(50mL)中的3,5-双(丙-1-烯-2-基)吡啶-4-胺(3.0g,17.2mmol)、和Pd/C(湿的,10重量%,300mg)。抽空烧瓶并且用氢气吹洗三次。在氢气气氛下在RT下将所得溶液搅拌16h。将Pd/C催化剂滤出,将滤液真空浓缩。这产生2.8g(91%)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:178(M+1)。

[3440] 表6.下表中的中间体使用方案30中示出的用于将化合物155”转化为中间体28的类似程序由适当起始物质制备。

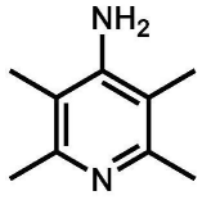
[3441]

中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量[M+H]+
中间体 29		5-氟-2,4-二异丙基吡啶-3-胺	197
中间体 30		2-氟-3,5-二异丙基吡啶-4-胺	197
中间体 31		2,4-二异丙基吡啶-3-胺	179

[3442] 方案31:

[3443] 

[3444] 中间体32

[3445] 

[3446] 2,3,5,6-四甲基吡啶-4-胺

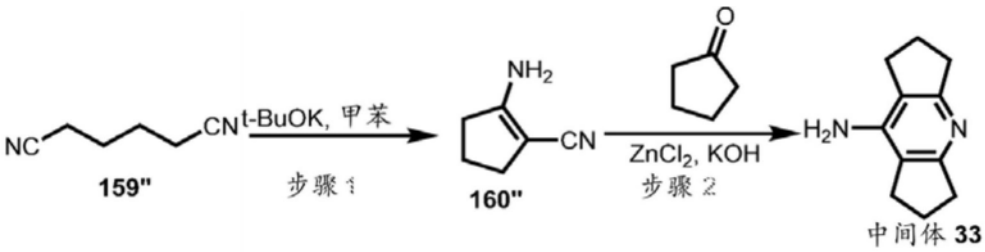
[3447] 步骤1:3,5-二溴-2,6-二甲基吡啶-4-胺

[3448] 向250-mL圆底烧瓶中,放入在ACN(100mL)中的2,6-二甲基吡啶-4-胺(5.0g,40.9mmol)。随后在0℃下分若干批次添加NBS(14.6g,81.9mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h。将所得混合物浓缩。用EtOAc/PE(1:4)将残余物从硅胶洗脱。这产生10.6g(93%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:279/281/283(M+1)。

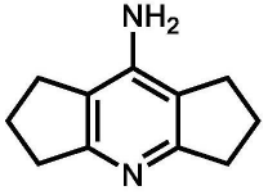
[3449] 步骤2:2,3,5,6-四甲基吡啶-4-胺

[3450] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的100-mL圆底烧瓶中,放入在二噁烷(30mL)和H_2O(6.0mL)中的3,5-二溴-2,6-二甲基吡啶-4-胺(2.0g,7.1mmol)。向上述溶液中添加Cs_2CO_3(4.66g,14.3mmol)、甲基硼酸(941mg,15.7mmol)和Pd(dppf)Cl_2(523mg,0.71mmol)。将所得溶液在油浴中在100℃下搅拌16h。将固体滤出。将所得混合物浓缩。用DCM/MeOH(10:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生220mg(20.5%)呈红色固体的标题化合物。MS-ESI:151(M+1)。

[3451] 方案32A:

[3452] 

[3453] 中间体33

[3454] 

[3455] 1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺

[3456] 步骤1:2-氨基环戊-1-烯-1-甲腈

[3457] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的500-mL圆底烧瓶中,放入己二腈(10.8g,100mmol)在甲苯(250mL)中的混合物。将反应混合物加热至65℃,并且在65℃下将t-BuOK(112g,100mmol)分批添加至溶液中。将所得溶液在80℃下搅拌8h。然后将反应混合物冷却至RT,并通过添加200mL的水/冰淬灭。将固体通过过滤收集。将滤饼用水(100mL)和己烷(200mL)洗涤,之后将其在红外光灯下干燥。这产生9.18g(85.0%)呈灰白色固体的标题化合物。MS-ESI:109(M+1)。

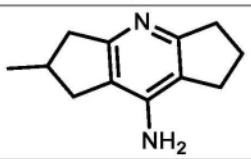
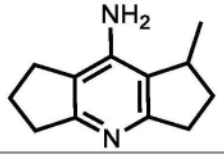
[3458] 步骤2:1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺

[3459] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的250-mL圆底烧瓶中,放入在二甲苯(125mL)中的2-氨基环戊-1-烯-1-甲腈(5.0g,46.2mmol)。向上述溶液中添加环戊酮(7.8g,93mmol)和

$ZnCl_2$(6.9g,51mmol)。将所得溶液在油浴中在140℃下搅拌过夜。将所得溶液用150mL MeOH稀释,之后向其中滴入KOH(25mL,5.0M)的溶液。将固体滤出。将所得混合物浓缩。将残余物溶解在250mL EtOAc中。将固体通过过滤收集。这产生4.2g(52%)呈棕色固体的标题化合物。MS-ESI:175(M+1)。

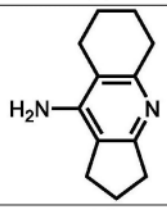
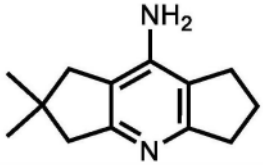
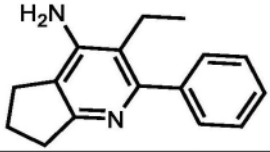
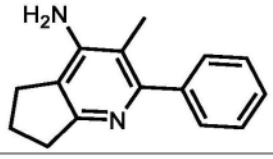
[3460] 表7.下表中的中间体33和中间体34从使用方案32A中示出的用于将化合物160”转化为中间体33的类似程序从3-甲基环戊酮开始的相同反应中分离出。

[3461]

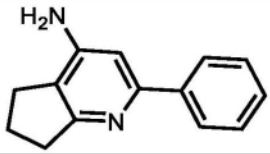
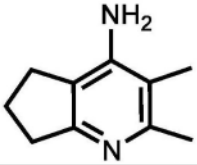
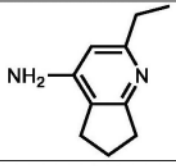
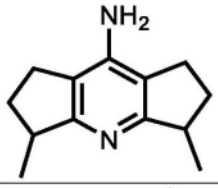
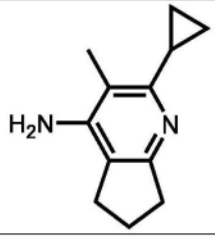
中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量[M+H]+
中间体 34		2-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺	189
中间体 35		1-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺	189

[3462] 表8.下表中的中间体使用方案32A中示出的用于将化合物160”转化为中间体33的类似程序由适当起始物质制备。

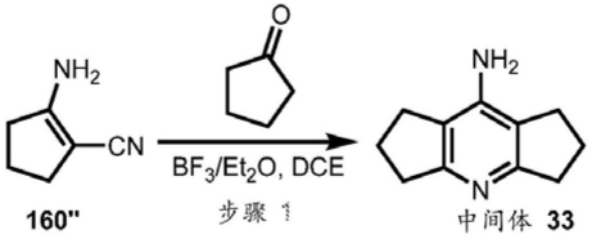
[3463]

中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量[M+H]+
中间体 36		2,3,5,6,7,8-六氢-1H-环戊并[b]喹啉-9-胺	188
中间体 37		2,2-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺	203
中间体 38		3-乙基-2-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺	239
中间体 39		3-甲基-2-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺	225

[3464]

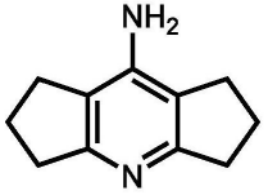
中间体 40		2-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺	211
中间体 41		2,3-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺	163
中间体 42		2-乙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺	163
中间体 43		3,5-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺	203
中间体 44		2-环丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺	189

[3465] 方案32B：

[3466] 

160" 中间体 33

[3467] 中间体33

[3468] 

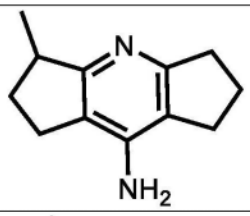
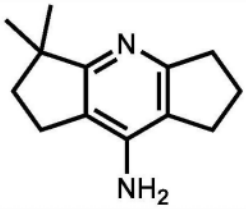
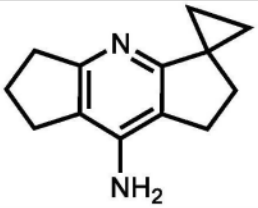
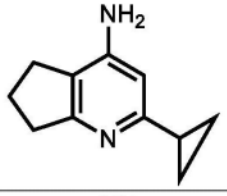
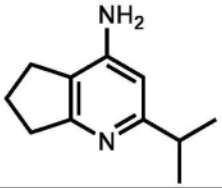
[3469] 1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺

[3470] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的250-mL 3颈圆底烧瓶中，放入2-氨基环戊-1-烯甲腈(5.4g,50mmol)在DCE(125mL)中的混合物。向该溶液中添加环戊酮(8.4g,100mmol)。然后在冰浴中在0℃下将$BF_3.Et_2O$(46.5重量%,14.5g)添加至该溶液中。将反应加热至75℃持续6h。将反应冷却至RT，之后将其通过添加100mL的水/冰淬灭并且用DCM(2x50mL)萃取。收集水相。用NaOH(6M)将pH值调节至14，直到固体沉淀。将固体通过过滤收集。将滤饼用水(150mL)洗涤，然后通过红外光干燥进行干燥，这形成标题化合物(7.0g，产率80%，淡黄色

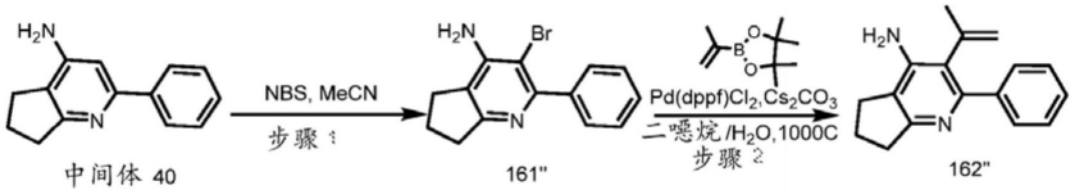
固体)。MS-ESI:175(M+1)。

[3471] 表9.下表中的中间体使用方案32B中示出的用于将化合物160”转化为中间体33的类似程序由适当起始物质制备。

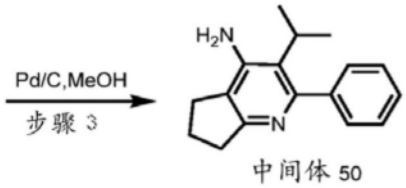
[3472]

中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
中间体 45		3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺	189
中间体 46		3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺	203
中间体 47		1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-胺	201
中间体 48		2-环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺	175
中间体 49		2-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺	177

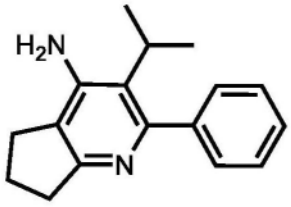
[3473] 方案33:



[3474]



中间体 50



[3475] 3-异丙基-2-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

[3476] 步骤1:3-溴-2-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

[3477] 向100-mL圆底烧瓶中,放入在ACN(20mL)中的2-苯基-5H,6H,7H-环戊并[b]吡啶-4-胺(1.36g,6.47mmol)。向搅拌溶液中添加NBS(1.38g,7.76mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h。将所得混合物浓缩。用EtOAc/PE(1:2)将残余物从硅胶洗脱。这产生680mg(36.4%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:289/291(M+1)。

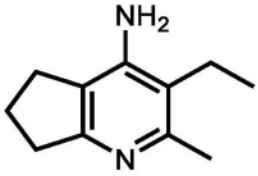
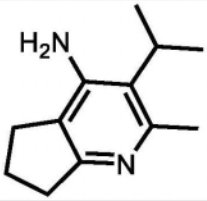
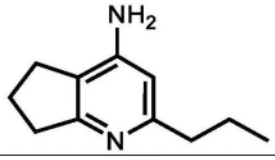
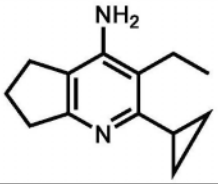
[3478] 步骤2:2-苯基-3-(丙-1-烯-2-基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

[3479] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的100-mL圆底烧瓶中,放入在二噁烷(15mL)和H_2O(3mL)中的3-溴-2-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺(680mg,2.35mmol)。向搅拌溶液中添加Cs_2CO_3(1.53g,4.7mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(474mg,2.8mmol)、和Pd(dppf)Cl_2(86mg,0.12mmol)。将所得溶液在油浴中在100℃下搅拌16h。将所得混合物浓缩。用EtOAc/PE(1:2)将残余物从硅胶洗脱。这产生350mg(59%)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:251(M+1)。

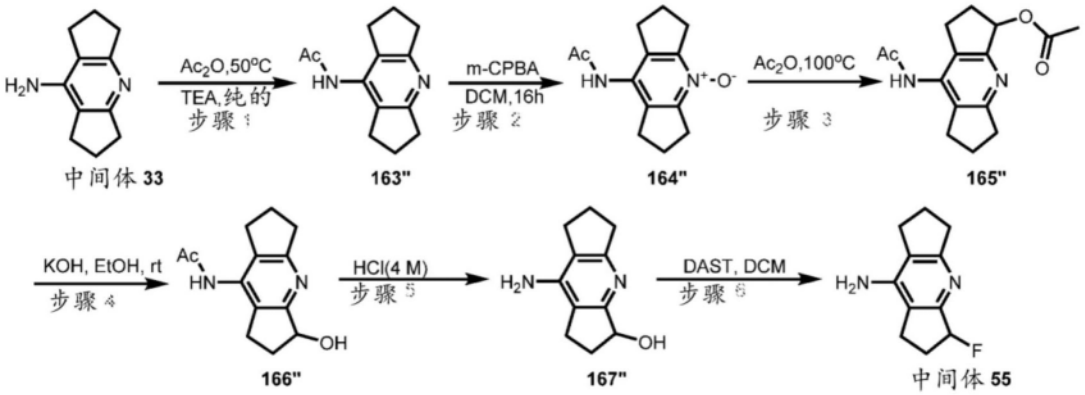
[3480] 步骤3:3-异丙基-2-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺向用H_2惰性气氛吹扫并维持的100-mL圆底烧瓶中,放入在MeOH(15mL)中的2-苯基-3-(丙-1-烯-2-基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺(350mg,1.4mmol)。向搅拌溶液中添加Pd/C(湿的10重量%,50mg,0.47mmol)。抽空烧瓶并且用氢气吹洗三次。在氢气气氛下在50℃下将所得溶液搅拌16h。将Pd/C催化剂滤出,将滤液真空浓缩。这产生250mg(71%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:253(M+1)。

[3481] 表10.下表中的中间体使用方案33中示出的用于将中间体40转化为中间体50的类似程序由适当起始物质制备。

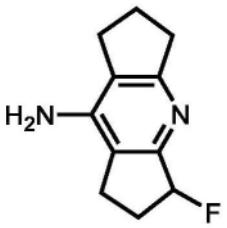
[3482]

中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量[M+H]+
中间体 51		3-乙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺	177
中间体 52		3-异丙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺	191
中间体 53		2-丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺	177
中间体 54		2-环丙基-3-乙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺	203

[3483] 方案34：

[3484] 

[3485] 中间体55

[3486] 

[3487] 3-氟-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺

[3488] 步骤1:N-(1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)乙酰胺

[3489] 向2-L 3颈圆底烧瓶中,放入1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺(35g,201mmol)在Ac_2O(805mL)中的溶液。随后在0℃下伴随搅拌在5min内滴加三乙胺(61g,603mmol)。将所得溶液在油浴中在100℃下搅拌过夜。将所得混合物真空浓缩。将溶液的pH值用KOH水溶液(20M)调节至14。将固体通过过滤收集。这产生31g(71%)呈棕色固体的标题

化合物。MS-ESI:217(M+1)。

[3490] 步骤2:8-乙酰胺基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶4-氧化物

[3491] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的1-L圆底烧瓶中,放入N-(1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)乙酰胺(31.4g,145mmol)在DCM(250mL)中的溶液。随后在0℃下伴随搅拌在5min内滴加m-CPBA(75g,436mmol)。将所得溶液在RT下搅拌过夜。将所得混合物浓缩。用DCM/MeOH(24:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生14g(42%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:233(M+1)。

[3492] 步骤3:8-乙酰胺基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-3-基乙酸酯

[3493] 向250-mL圆底烧瓶中,放入在Ac_2O(80mL)中的8-乙酰胺基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶4-氧化物(14.9g,64mmol)。将所得溶液在油浴中在100℃下搅拌1h。将所得混合物浓缩。这产生16g呈黑色粗制固体的粗制标题化合物。MS-ESI:275(M+1)。

[3494] 步骤4:N-(3-羟基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)乙酰胺

[3495] 向250-mL圆底烧瓶中,放入8-乙酰胺基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-3-基乙酸酯(4.5g,16.4mmol)在乙醇(100mL)中的溶液,伴随搅拌向上述溶液中添加KOH(550mg,9.84mmol)。将所得溶液在RT下搅拌过夜。将所得混合物浓缩。用DCM/MeOH(26:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生2.1g(55%)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:233(M+1)。

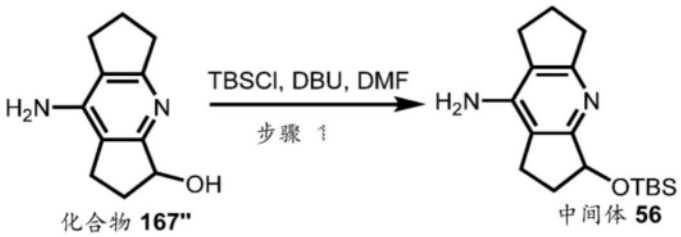
[3496] 步骤5:8-氨基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-3-醇

[3497] 向8-mL密封管中,放入N-(3-羟基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)乙酰胺(200mg,0.86mmol)在HCl(4M,3mL)中的溶液。将所得溶液在100℃下搅拌40min。将溶液的pH值用NaOH(1M)调节至7。将所得混合物浓缩。将残余物施加至用DCM/MeOH(3:1)的硅胶上。这产生80mg(49%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:191(M+1)。

[3498] 步骤6:3-氟-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺

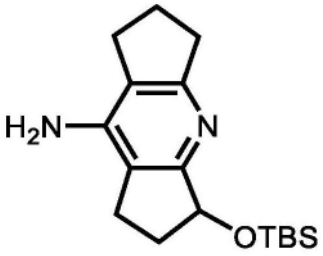
[3499] 向8-mL密封管中,放入8-氨基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-3-醇(200mg,1.05mmol)在DCM(2mL)中的溶液。在0℃下向溶液中添加DAST(254mg,1.58mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h。用DCM/MeOH(8:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生85mg(42%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:193(M+1)。

[3500] 方案35:

[3501] 

化合物 167" 中间体 56

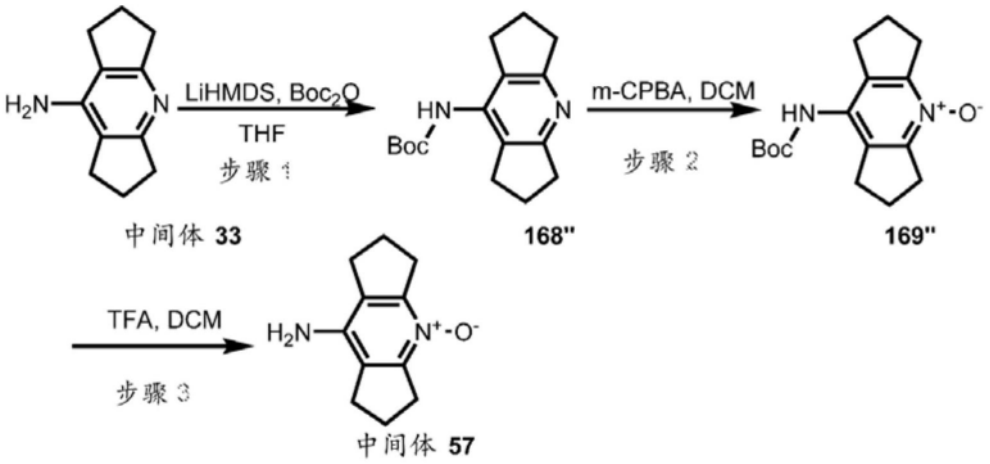
[3502] 中间体56

[3503] 

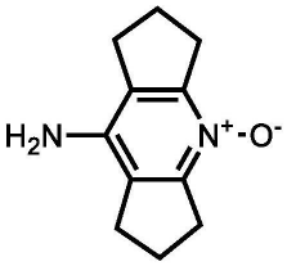
[3504] 3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺

[3505] 向100-mL圆底烧瓶中,放入在DMF(10mL,129mmol)中的8-氨基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-3-醇(1.0g,5.26mmol)。向搅拌溶液中添加DBU(1.6g,11mmol)和TBSCl(1.58g,11mmol)。将所得溶液在RT下搅拌4h。然后将反应通过添加1mL水淬灭。将所得溶液用3x15mL EtOAc萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,且浓缩。用EtOAc/PE(41%)将残余物从硅胶洗脱。这产生1.07g(67%)呈白色固体的标题化合物。

[3506] 方案36:

[3507] 

[3508] 中间体57

[3509] 

[3510] 8-氨基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶4-氧化物

[3511] 步骤1:(1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯向用氮气惰性气氛吹扫并维持的50-mL圆底烧瓶中,放入在THF(3mL)中的1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺(500mg,2.87mmol)。随后在80℃下伴随搅拌滴加LiHMDS(1M,在THF中,5.7mL,5.7mmol)。将混合物再搅拌1h。在80℃下向该混合物中添加$(Boc)_2O$(1.88g,8.61mmol)。将所得溶液在油浴中在80℃下搅拌16h。然后将反应通过添加水淬灭。将所得溶液用3x30mL EtOAc萃取且浓缩。用DCM/MeOH(15:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生300mg(38%)呈暗黄色固体的标题化合物。MS-ESI:275(M+1)。

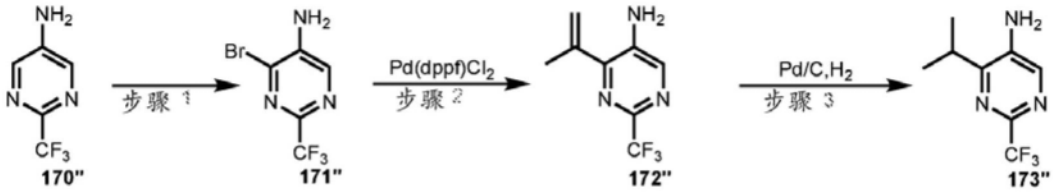
[3512] 步骤2:8-((叔丁氧羰基)氨基)-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶4-氧化物

[3513] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的50-mL圆底烧瓶中,放入在DCM(15mL)中的(1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯(900mg,3.28mmol)。向上述溶液中添加m-CPBA(1.13g,6.56mmol)。将所得溶液在RT下搅拌16h。然后将反应通过添加水淬灭。将所得溶液用3x30mL EtOAc萃取且浓缩。用DCM/MeOH(15:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生750mg(78.7%)呈暗黄色固体的标题化合物。MS-ESI:291(M+1)。

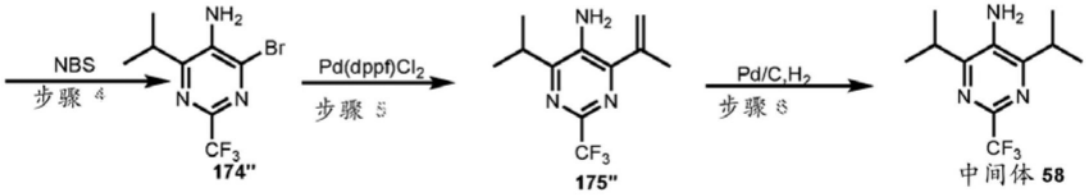
[3514] 步骤3:8-氨基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶4-氧化物向用氮气惰性气

氛吹扫并维持的50-mL圆底烧瓶中,放入在DCM(8.0mL)和TFA(4.0mL)中的8-((叔丁氧羰基)氨基)-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶4-氧化物(550mg,1.89mmol)。将所得溶液在RT下搅拌20min。将溶液的pH值用Na_2CO_3调节至7。将所得混合物浓缩。用DCM/MeOH(8:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生184mg(51%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:191(M+1)。

[3515] 方案37:

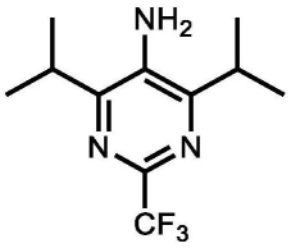


[3516]



[3517] 中间体58

[3518]



[3519] 4,6-二异丙基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-胺

[3520] 步骤1:4-溴-2-(三氟甲基)嘧啶-5-胺

[3521] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的100-mL圆底烧瓶中,放入在乙腈(20mL)中的2-(三氟甲基)嘧啶-5-胺(2.0g,12.26mmol)。向该搅拌溶液中添加NBS(2.62g,14.7mmol)。将所得溶液在RT下搅拌12h。将所得溶液用40mL水稀释,用2x30mL DCM萃取,且浓缩。用EtOAc/PE(1:50至1:20)将残余物从硅胶洗脱。这产生1.6g(54%)呈棕色固体的标题化合物。MS-ESI:242/244[M+1]

[3522] 步骤2:4-(丙-1-烯-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶-5-胺

[3523] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的100-mL圆底烧瓶中,放入在二噁烷(20mL)中的4-溴-2-(三氟甲基)嘧啶-5-胺(1.6g,6.61mmol)。随后添加4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.44g,8.57mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(242mg,0.33mmol)、和Cs_2CO_3(3.23g,9.92mmol)。将所得溶液在油浴中在100℃下搅拌14h。将所得溶液用40mL水稀释。将所得溶液用3x30mL DCM萃取且浓缩。用EtOAc/PE(1:5)将残余物从硅胶洗脱。这产生1.1g(82%)呈棕色固体的标题化合物。MS-ESI:204[M+1]。

[3524] 步骤3:4-异丙基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-胺

[3525] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的100-mL圆底烧瓶中,放入在MeOH(20mL)中的4-(丙-1-烯-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶-5-胺(1.2g,5.91mmol),向搅拌溶液中添加Pd/C(10重量%,200mg)。抽空烧瓶并且充入氢气三次。将所得溶液在氢气下在RT下搅拌16h。将固体滤

出。将所得混合物真空浓缩。这产生1.1g(91％)呈棕色固体的标题化合物。MS-ESI:206[M+1]。

[3526] 步骤4:4-溴-6-异丙基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-胺

[3527] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的50-mL圆底烧瓶中,放入在乙腈(20mL)中的4-(丙-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶-5-胺(1.1g,5.36mmol),伴随搅拌向该溶液中分批添加NBS(1.15g,6.46mmol)。将所得溶液在RT下搅拌12h。将所得溶液用40mL水稀释。将所得溶液用2x30mL DCM萃取且浓缩。用EtOAc/PE(1:40至1:30)将残余物从硅胶洗脱。这产生1.0g(66％)呈棕色固体的标题化合物。MS-ESI:284/286[M+1]。

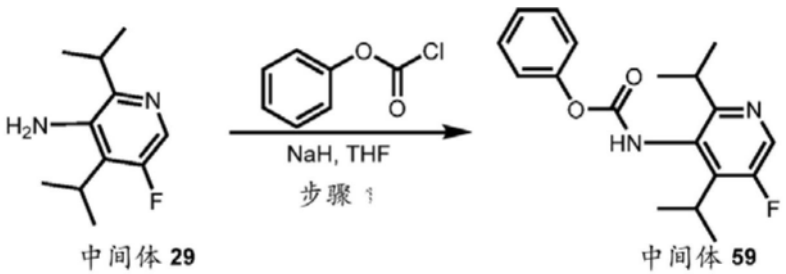
[3528] 步骤5:4-异丙基-6-(丙-1-烯-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶-5-胺

[3529] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的100-mL圆底烧瓶中,放入在二噁烷(20mL)和H_2O(4mL)中的4-溴-6-(丙-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶-5-胺(1.2g,4.2mmol)。向搅拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(0.92g,5.5mmol)、Pd(dppf)Cl_2(155mg,0.21mmol)和Cs_2CO_3(2.06g,6.3mmol)。将所得溶液在油浴中在100℃下搅拌16h。将所得混合物浓缩。将残余物施加至用EtOAc/PE(1:3)的硅胶上。这产生870mg(84％)呈黄色固体的标题化合物。

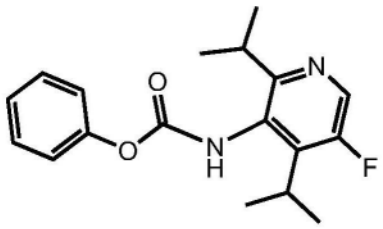
[3530] 步骤6:4,6-二异丙基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-胺

[3531] 向用H_2惰性气氛吹扫并维持的50-mL圆底烧瓶中,放入在MeOH(20mL)中的4-异丙基-6-(丙-1-烯-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶-5-胺(870mg,3.5mmol)。向搅拌溶液中添加Pd/C(10重量％,125mg)。抽空烧瓶并且充入氢气三次。将所得溶液在氢气下在RT下搅拌16h。将固体滤出。将所得混合物真空浓缩。这产生830mg(99.2％)呈黄色油状物的标题化合物。

[3532] 方案38:

[3533] 

[3534] 中间体59

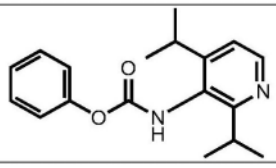
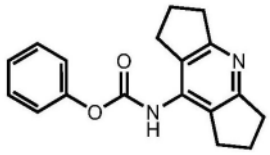
[3535] 

[3536] 5-氟-2,4-二异丙基吡啶-3-基氨基甲酸苯酯

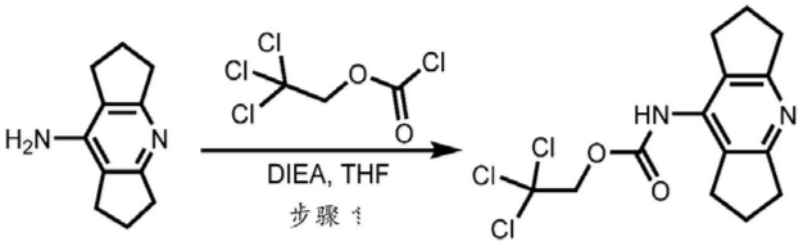
[3537] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的50-mL圆底烧瓶中,放入在THF(10mL)中的5-氟-2,4-二异丙基吡啶-3-胺(200mg,1.02mmol)。在0℃下向搅拌溶液中添加NaH(60重量％油分散体,122mg,3.06mmol)。将所得溶液在RT下搅拌10min。然后在0℃下添加氯甲酸苯酯(160mg,1.02mmol)。伴随搅拌使所得溶液在RT下再反应20h。将反应混合物不经进一步纯化而直接用于下一步骤。

[3538] 表11.下表中的中间体使用方案38中示出的用于将中间体29转化为中间体59的类似程序由适当起始物质制备。

[3539]

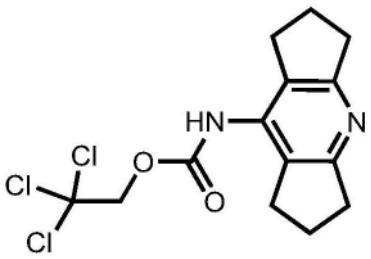
中间体编号	结构	IUPAC 名称	用 MeOH 淬灭，精确质量[M+H]+
中间体 60		2,4-二异丙基吡啶-3-基氨基甲酸苯酯	237
中间体 61		(1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸苯酯	233

[3540] 方案39：

[3541] 

中间体 **33** 中间体 **62**

[3542] 中间体62

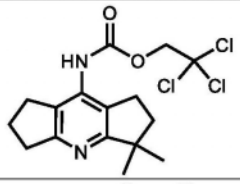
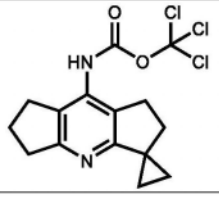
[3543] 

[3544] (1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯

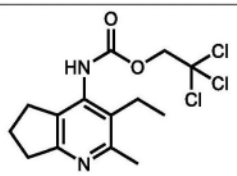
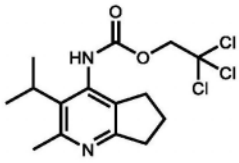
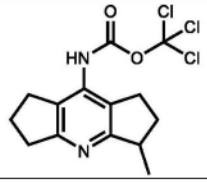
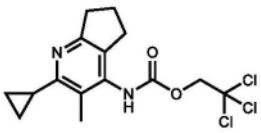
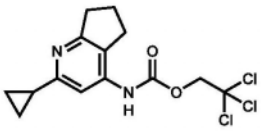
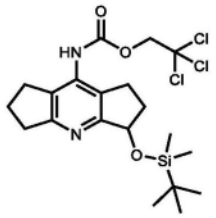
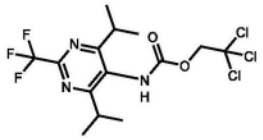
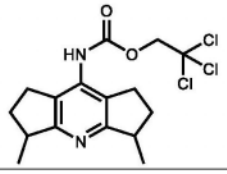
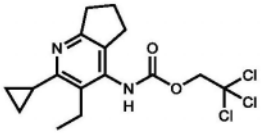
[3545] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的1-L圆底烧瓶中，放入在THF(500mL)中的1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺(6.7g,38mmol)。在RT下向上述溶液中滴加DIEA(9.92g,76.9mmol)。然后在0℃下将氯甲酸2,2,2-三氯乙酯(16g,76.9mmol)滴入反应溶液中。将所得溶液在RT下搅拌16h。将所得混合物浓缩。用EtOAc/己烷(1:4)将残余物从硅胶洗脱。这产生7.3g(54.4%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:349/351(M+1)。

[3546] 表12.下表中的中间体使用方案39中示出的用于将中间体33转化为中间体62的类似程序由适当起始物质制备。

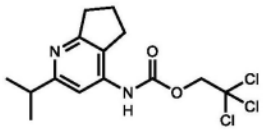
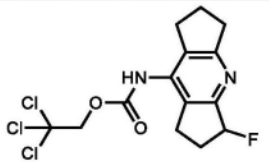
[3547]

中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量[M+H]+
中间体 63		(3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	377/379
中间体 64		(1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酸三氯甲酯	361/363

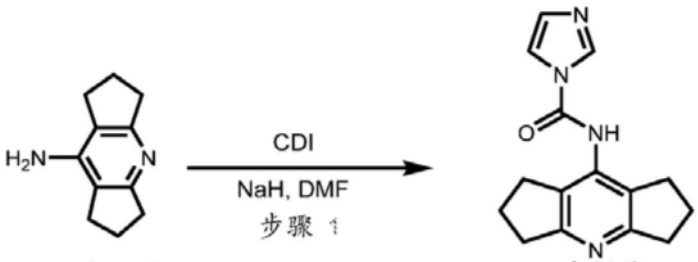
[3548]

中间体 65		(3-乙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	351/353
中间体 66		(3-异丙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	365/367
中间体 67		(3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸三氯甲酯	349/351
中间体 68		(2-环丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	363/365
中间体 69		(2-环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	349/351
中间体 70		(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	479/481
中间体 71		(4,6-二异丙基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	422/424
中间体 72		(3,5-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	377/379
中间体 73		(2-环丙基-3-乙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	377/379

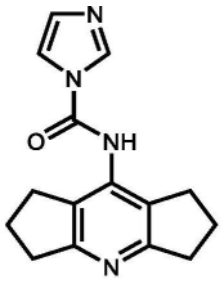
[3549]

中间体 74		(2-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯	351/353
中间体 75		(3-氟-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯	367/369

[3550] 方案40：

[3551] 

[3552] 中间体76

[3553] 

[3554] N-(1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)-1H-咪唑-1-甲酰胺

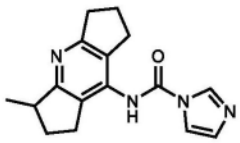
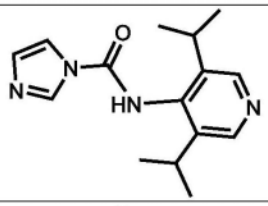
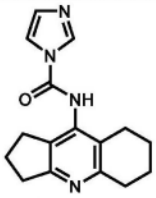
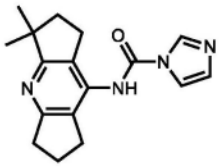
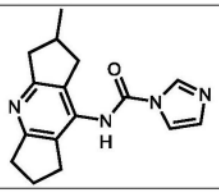
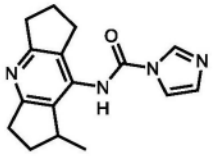
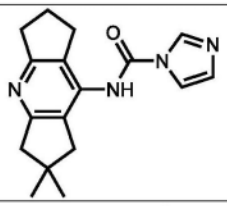
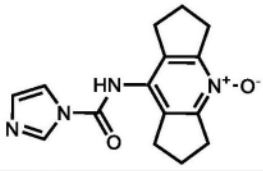
[3555] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的50-mL 3颈圆底烧瓶中,放入在DMF(22mL)中的1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺(2.0g,11.5mmol)。在0℃下向搅拌溶液中添加NaH(60重量%油分散体,1.38g,34.5mmol)。将所得溶液在RT下搅拌30min。然后将CDI(2.79g,17.3mmol)添加至溶液中。将所得溶液在RT下搅拌1h。粗产物无需后处理即可直接使用。

[3556] 表13.下表中的中间体使用方案40中示出的用于将中间体33转化为中间体76的类似程序由适当起始物质制备。

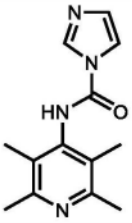
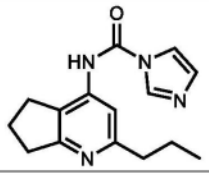
[3557]

中间体编号	结构	IUPAC 名称	用 MeOH 淬灭，精确质量[M+H]+

[3558]

中间体 77		N-(3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)-1H-咪唑-1-甲酰胺	265
中间体 78		N-(3,5-二异丙基吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-甲酰胺	237
中间体 79		N-(2,3,5,6,7,8-六氢-1H-环戊并[b]喹啉-9-基)-1H-咪唑-1-甲酰胺	247
中间体 80		N-(3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)-1H-咪唑-1-甲酰胺	261
中间体 81		N-(2-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)-1H-咪唑-1-甲酰胺	247
中间体 82		N-(1-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)-1H-咪唑-1-甲酰胺	247
中间体 83		N-(2,2-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)-1H-咪唑-1-甲酰胺	261
中间体 84		8-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶 4-氧化物	249

[3559]

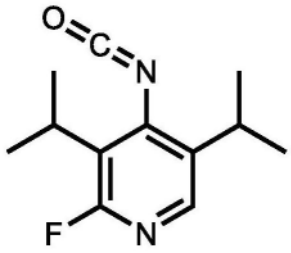
中间体 85		N-(2,3,5,6-四甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-甲酰胺	209
中间体 86		N-(2-丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-甲酰胺	235

[3560] 方案41：

[3561] 

中间体 **30** 中间体 **87**

[3562] 中间体87

[3563] 

[3564] 2-氟-4-异氰酰基-3,5-二异丙基吡啶

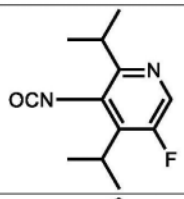
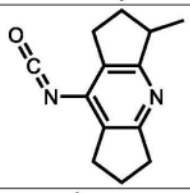
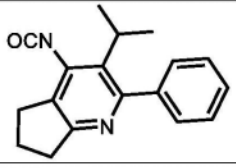
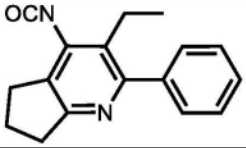
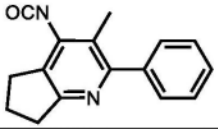
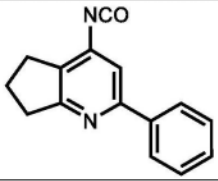
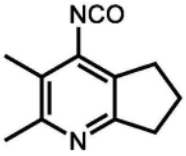
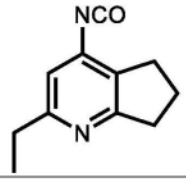
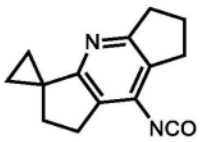
[3565] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的50-mL圆底烧瓶中，放入在THF(20mL)中的2-氟-3,5-二异丙基吡啶-4-胺(100mg,0.51mmol)。向搅拌溶液中添加TEA(155mg,1.53mmol)和BTC(75mg,0.26mmol)。将所得溶液在油浴中在60℃下搅拌2h。将所得混合物浓缩。这产生150mg呈灰色固体的粗制标题产物。

[3566] 表14.下表中的中间体使用方案41中示出的用于将中间体30转化为中间体87的类似程序由适当起始物质制备。

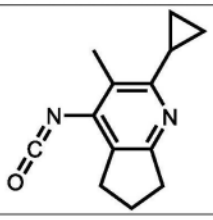
[3567]

中间体编号	结构	IUPAC 名称	用 MeOH 淬灭，精确质量[M+H]+

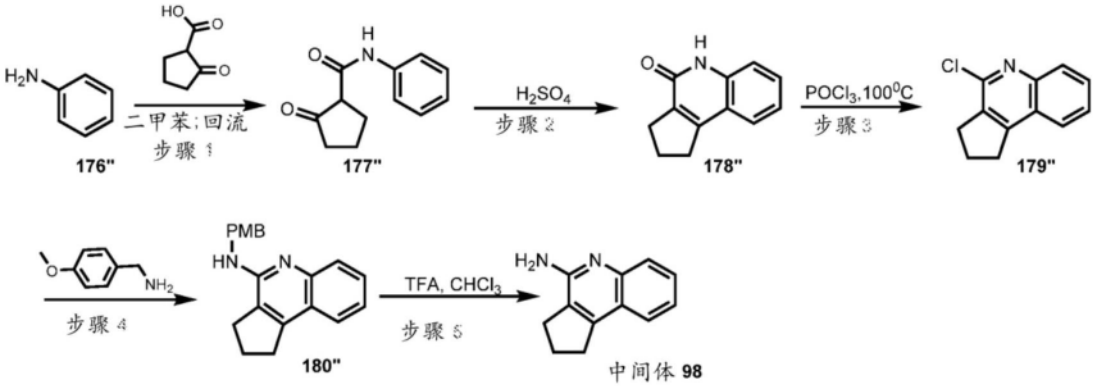
[3568]

中间体 88		5-氟-3-异氰酰基-2,4-二异丙基吡啶	255
中间体 89		8-异氰酰基-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶	247
中间体 90		4-异氰酰基-3-异丙基-2-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶	311
中间体 91		3-乙基-4-异氰酰基-2-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶	297
中间体 92		4-异氰酰基-3-甲基-2-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶	283
中间体 93		4-异氰酰基-2-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶	269
中间体 94		4-异氰酰基-2,3-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶	221
中间体 95		2-乙基-4-异氰酰基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶	221
中间体 96		8'-异氰酰基-1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]	259

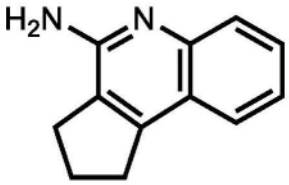
[3569]

中间体 97		2-环丙基-4-异氰酰基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶	247

方案 42

[3570] 

[3571] 中间体98

[3572] 

[3573] 2,3-二氢-1H-环戊并[c]喹啉-4-胺

[3574] 步骤1:2-氧代-N-苯基环戊烷-1-甲酰胺

[3575] 向在氮气惰性气氛下吹扫并维持的250-mL圆底烧瓶中,放入在二甲苯(100mL)中的2-氧代环戊烷-1-甲酸甲酯(10g,70mmol),向搅拌溶液中添加苯胺(6.6g,71mmol)。将所得溶液在油浴中在140℃下搅拌6h。将所得混合物浓缩。这产生13.4g(93%)呈棕色油状物的标题化合物。MS-ESI:204(M+1)。

[3576] 步骤2:2,3-二氢-1H-环戊并[c]喹啉-4(5H)-酮

[3577] 向250-mL圆底烧瓶中,放入在H_2SO_4(50mL)中的2-氧代-N-苯基环戊烷-1-甲酰胺(13.4g,65.7mmol)。将所得溶液在油浴中在30℃下搅拌过夜。向所得溶液中小心地倾倒1.0L H_2O。将溶液的pH值用NaOH水溶液(10重量%)调节至7。将固体滤出。将所得溶液用2x250ml乙酸乙酯萃取、经无水硫酸钠干燥并且浓缩。这产生3.7g呈暗黄色固体的标题化合物。MS-ESI:186(M+1)。

[3578] 步骤3:4-氯-2,3-二氢-1H-环戊并[c]喹诺酮

[3579] 向100-mL圆底烧瓶中,放入在$POCl_3$(20mL,215mmol)中的2,3-二氢-1H-环戊并[c]喹啉-4(5H)-酮(950mg,5.13mmol)。将所得溶液在油浴中在80℃下搅拌过夜。将所得混合物浓缩。将所得溶液用50mL乙酸乙酯稀释。将所得混合物用3x25mL H_2O洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并且然后浓缩。这产生975mg(93%)呈暗黄色固体的标题化合物。MS-ESI:204(M+1)。

[3580] 步骤4:N-(4-甲氧基苄基)-2,3-二氢-1H-环戊并[c]喹啉-4-胺

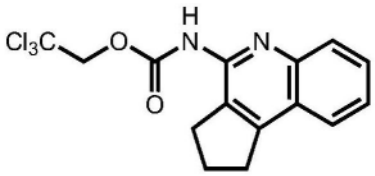
[3581] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的100-mL圆底烧瓶中,放入在二噁烷(25mL)中的4-氯-2,3-二氢-1H-环戊并[c]喹啉(780mg,3.83mmol),向上述溶液中添加1-(4-甲氧基苯基)甲胺(788mg,5.74mmol)、$Pd_2(dba)_3$(351mg,0.38mmol)、DavePhos(151mg,0.38mmol)和t-BuOK(1.29g,11.5mmol)。将所得溶液在油浴中在100℃下搅拌4h。将所得混合物浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:5)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生768mg(66%)呈暗黄色固体的标题化

合物。MS-ESI:304(M+1)。

[3582] 步骤5:2,3-二氢-1H-环戊并[c]喹啉-4-胺

[3583] 向50-mL圆底烧瓶中,放入在$CHCl_3$(15mL)中的N-(4-甲氧基苄基)-2,3-二氢-1H-环戊并[c]喹啉-4-胺(800mg,2.63mmol),向上述溶液中滴加TFA(17.1mL,150mmol)。将所得溶液在油浴中在65℃下搅拌4h。将所得混合物浓缩。将所得溶液用??mL乙酸乙酯稀释。将溶液的pH值用Na_2CO_3的溶液(10重量%)调节至8。将所得溶液用2x150ml乙酸乙酯萃取,并且将有机层合并且浓缩。这产生750mg呈黄色固体的粗制标题化合物。MS-ESI:185(M+1)。

[3584] 中间体99

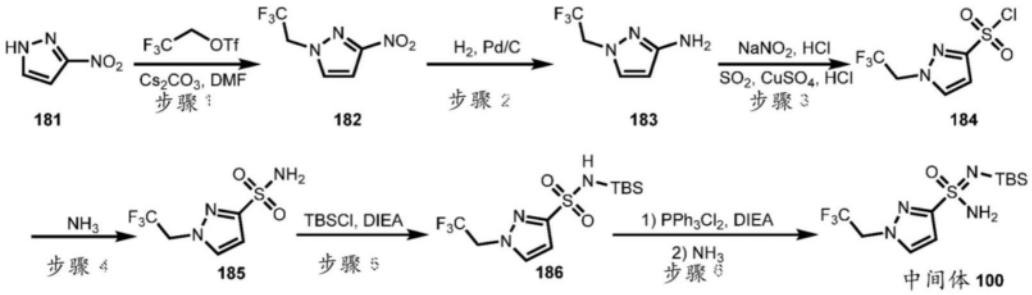
[3585] 

[3586] 2,3-二氢-1H-环戊并[c]喹啉-4-基氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯

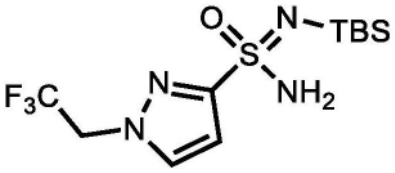
[3587] 中间体99使用方案39中示出的用于将中间体33转化为中间体62的类似程序由中间体98制备。MS-ESI:359/361(M+1)。

[3588] 磺酰亚胺基酰胺中间体的方案:方案43-67示出了磺酰亚胺基酰胺中间体的制备。

[3589] 方案43:

[3590] 

[3591] 中间体100

[3592] 

[3593] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[3594] 步骤1:3-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑

[3595] 在RT下向在250-mL圆底烧瓶中的3-硝基-1H-吡唑(10g,88.5mmol)在DMF(100mL)中的搅拌溶液中添加Cs_2CO_3(57.7g,177mmol),随后在0℃下滴加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(20.5g,88.5mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h。将固体滤出。将所得混合物用200mL EtOAc稀释,然后用3x300mL水洗涤。将有机层真空浓缩。用EtOAc/PE(1:10)将残余物从硅胶洗脱。这产生10.5g(61%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:196(M+1)。

[3596] 步骤2:1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-胺

[3597] 向在氮气下的100-mL圆底烧瓶中的3-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑(7.2g,36.9mmol)在MeOH(70ml)中的搅拌溶液中分批添加Pd/C(10重量%,720mg)。抽空烧瓶并且

再充入氢气三次。将所得溶液在氢气下(用气囊)在RT下搅拌过夜。将固体滤出。将所得混合物减压浓缩。这产生5.8g(95%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:166.1(M+1)。

[3598] 步骤3:1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-磺酰氯

[3599] 在0℃下伴随搅拌经10min向在250-mL 3颈圆底烧瓶中的1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-胺(5.0g,30.3mmol)在HCl(6M,50mL)中的搅拌溶液中滴加在H_2O(20mL)中的$NaNO_2$(2.5g,36.4mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌30min,将该溶液指定为溶液A。然后将$CuSO_4$(14.5g,90.8mmol)添加至具有作为溶剂的AcOH(90mL)的500-mL单颈圆底烧瓶中。然后在RT下伴随搅拌将SO_2(g)鼓吹至溶液中持续20min,将该溶液指定为溶液B。在0℃下伴随搅拌向溶液B中滴加溶液A。将所得溶液在RT下搅拌2h。将残余物用200mL水稀释并且用3x200mL DCM萃取。将有机层合并并且经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。这产生5.6g(粗制)呈黄色油状物的标题化合物。

[3600] 步骤4:1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

[3601] 在0℃下向在250mL圆底烧瓶中的1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-磺酰氯溶液(粗制;来自以上步骤)在DCM(100mL)中的搅拌溶液中鼓吹NH_3(g),持续10min。将所得溶液在RT下搅拌2h。将溶液真空浓缩。用DCM/MeOH(95:5)将粗产物从硅胶洗脱。这产生4.7g(67%经两步)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:230(M+1)。

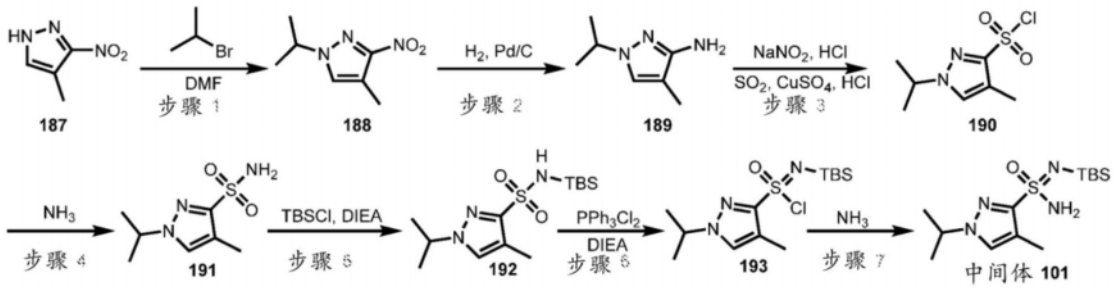
[3602] 步骤5:N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

[3603] 在RT下向在250mL圆底烧瓶中的1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(3.2g,14mmol)在DCM(100mL)中的搅拌溶液中添加DIEA(7.2g,55.7mmol),然后在RT下分批添加TBSCl(3.2g,20.9mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h。将所得混合物用5x100mL H_2O洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。这产生4.0g(83%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:344(M+1)。

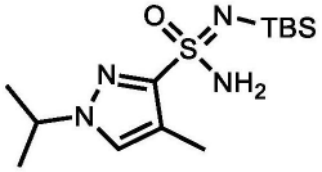
[3604] 步骤6:N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[3605] 在0℃下伴随搅拌向在氮气下的250mL 3颈圆底烧瓶中的PPh_3Cl_2(15.5g,46.6mmol)在$CHCl_3$(100mL)中的搅拌溶液中滴加DIEA(7.51g,58.2mmol)。在RT下搅拌10min后,在0℃下伴随搅拌向上述溶液中滴加N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(4.0g,11.7mmol)在$CHCl_3$(30mL)中的溶液。使所得溶液在0℃下反应30min。在0℃下伴随搅拌向混合物中鼓吹NH_3(g),持续15min。将所得溶液在RT下搅拌2h。然后将反应通过添加200mL水淬灭。将所得溶液用3x200mL DCM萃取并且将有机层合并且真空浓缩。用DCM/MeOH(95:5)将残余物从硅胶洗脱。这产生1.8g(45%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:343(M+1)。

[3606] 方案44:

[3607] 

[3608] 中间体101

[3609] 

[3610] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-异丙基-4-甲基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

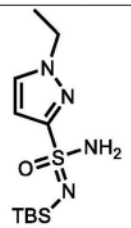
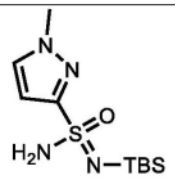
[3611] 步骤1:1-异丙基-4-甲基-3-硝基-1H-吡唑

[3612] 向在氮气下的250mL圆底烧瓶中的4-甲基-3-硝基-1H-吡唑(10g,78.7mmol)在DMF(100mL)中的搅拌溶液中分批添加K_2CO_3(32.6g,236mmol),然后在RT下滴加2-溴丙烷(19.4g,157mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2天。将固体滤出。将所得混合物用100mL EtOAc稀释。将所得混合物用5x200mL水洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:20)将残余物从硅胶洗脱。这产生12.3g(92%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:170(M+1)。

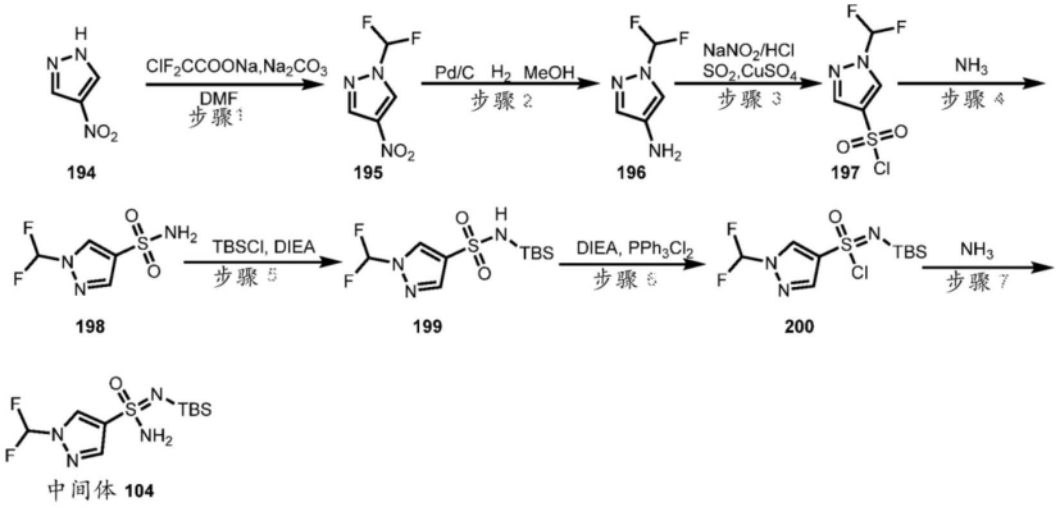
[3613] 步骤2-7使用方案43中示出的用于将化合物182转化为中间体100的类似程序,以从化合物188得到中间体101。MS-ESI:317(M+1)。

[3614] 表25.下表中的中间体使用方案44中示出的用于将化合物187转化为中间体101的类似程序由适当起始物质制备。

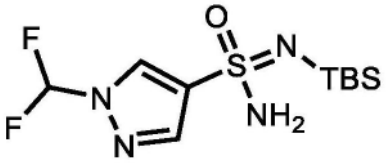
[3615]

中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量[M-H]⁻
中间体 102		N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-乙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	289
中间体 103		N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	275

[3616] 方案45:

[3617] 

[3618] 中间体104

[3619] 

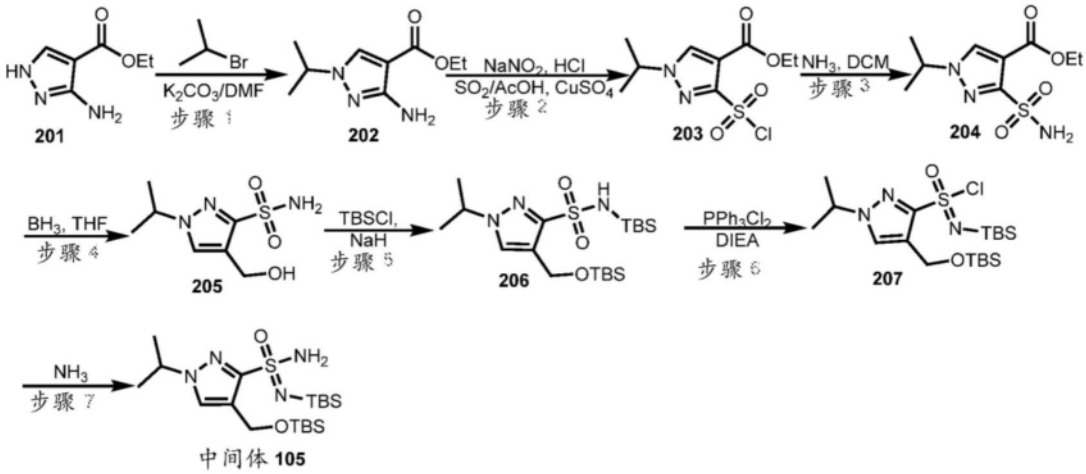
[3620] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺

[3621] 步骤1:1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑

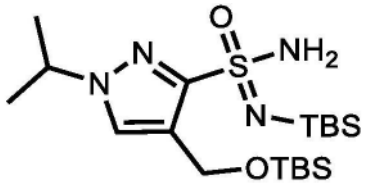
[3622] 在RT下向在500-mL圆底烧瓶中的4-硝基-1H-吡唑(15g,133mmol)在DMF(150mL)中的搅拌溶液中添加Na_2CO_3(21.1g,199mmol)和2-氯-2,2-二氟乙酸钠(24.3g,159mmol)。将所得溶液在90℃下搅拌3h。然后将反应通过添加100mL水淬灭。将所得溶液用2x100mL EtOAc萃取并且将有机层经无水硫酸钠干燥且真空浓缩。这产生16g(97%)呈红色液体的标题化合物。MS-ESI:164(M+1)。

[3623] 步骤2-7使用方案43中示出的用于将化合物182转化为中间体100的类似程序,以从化合物195得到中间体104。MS-ESI:311(M+1)。

[3624] 方案46:

[3625] 

[3626] 中间体105

[3627] 

[3628] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[3629] 步骤1使用方案44中示出的用于将化合物187转化为化合物188的类似程序,以从化合物201得到化合物202。MS-ESI:198(M+1)。

[3630] 步骤2-3使用方案43中示出的用于将化合物183转化为化合物185的类似程序,以从化合物202得到化合物204。MS-ESI:262(M+1)。

[3631] 步骤4:4-(羟甲基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺

[3632] 在水/冰浴中在0℃下向在氮气下的100mL圆底烧瓶中的1-异丙基-3-氨磺酰基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(1.5g,5.3mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加BH_3-THF(1M,

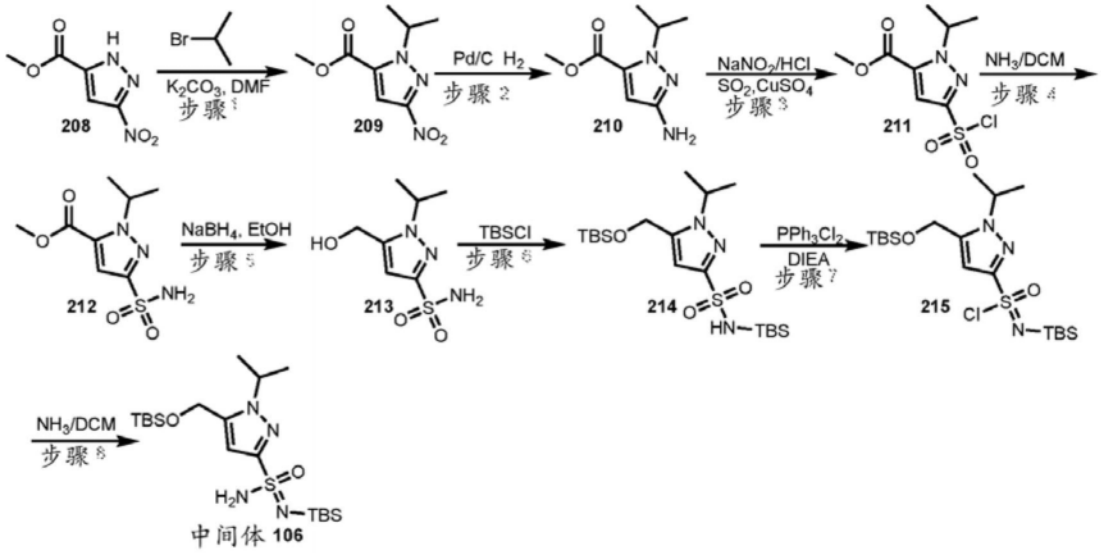
6.4mL,6.4mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h。将所得混合物通过添加50mL水淬灭并且用2x100mL EtOAc萃取,将有机层合并并且经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。用EtOAc/PE(1/1)将残余物从硅胶洗脱。这产生1.1g(94%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:220(M+1)。

[3633] 步骤5:N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺

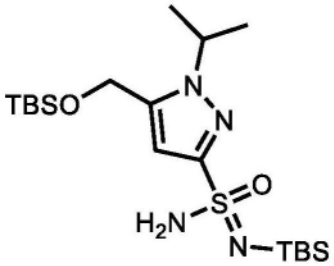
[3634] 在0℃下向在氮气下的250mL圆底烧瓶中的4-(羟甲基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(1.2g,6.0mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(在矿物油中的60重量%分散体,867mg,36mmol),随后在0℃下分小批添加TBSCl(1.8g,12.0mmol)。将所得溶液在RT下搅拌3h。将所得混合物通过添加50mL水淬灭并且用2x100mL EtOAc萃取,并且将有机层经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。这产生1.2g(粗制)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:448(M+1)。

[3635] 步骤6-7使用方案43中示出的用于将化合物186转化为中间体100的类似程序,以从化合物206得到中间体105。MS-ESI:447(M+1)。

[3636] 方案47:

[3637] 

[3638] 中间体106

[3639] 

[3640] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[3641] 步骤1-4使用方案44中示出的用于将化合物187转化为化合物191的类似程序,以从化合物208得到化合物212。MS-ESI:246(M-1)。

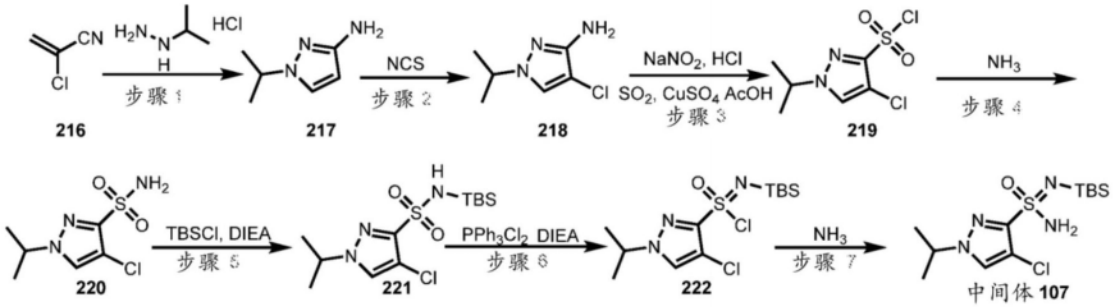
[3642] 步骤5:5-(羟甲基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺

[3643] 在0℃下向在氮气下的500mL圆底烧瓶中的1-异丙基-3-氨磺酰基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(2.4g,9.7mmol)在乙醇(150mL)中的搅拌溶液中分批添加$NaBH_4$(1.84g,48.5mmol)。

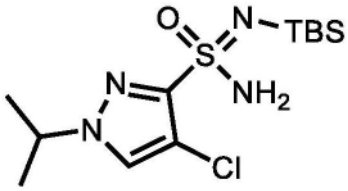
将所得溶液在RT下搅拌过夜。将反应在0℃下通过添加饱和NH_4Cl(水溶液)(20mL)淬灭。将所得混合物减压浓缩。将混合物用HCl(水溶液)调节至pH 7。将所得混合物用3x50mL EtOAc萃取。将合并的有机层用水(3x20mL)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。用PE/EtOAc(3:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生1.5g(70%)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:220(M+1)。

[3644] 步骤6-8使用方案46中示出的用于将化合物205转化为中间体105的类似程序,以从化合物216得到中间体106。MS-ESI:447(M+1)。

[3645] 方案48:

[3646] 

[3647] 中间体107

[3648] 

[3649] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氯-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[3650] 步骤1:1-异丙基-1H-吡唑-3-胺

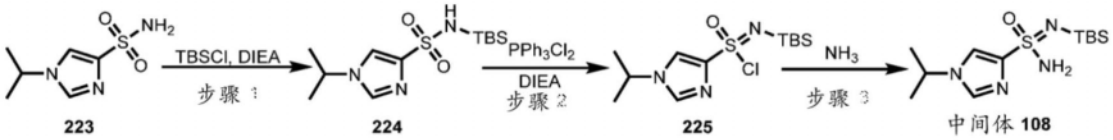
[3651] 在0℃下向在1L圆底烧瓶中的异丙基肼盐酸盐(60g,546mmol)在H_20(600mL)中的搅拌溶液中分批添加K_2CO_3(226g,1.64mol)。将所得溶液在RT下搅拌2h。然后在0℃下将2-氯丙烯腈(28g,328mmol)滴加至溶液中。将所得溶液在50℃下搅拌过夜。将所得溶液用3x500mL EtOAc萃取。将有机层合并并且经无水硫酸钠干燥且真空浓缩。这产生36g(90%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:126(M+1)。

[3652] 步骤2:4-氯-1-异丙基-1H-吡唑-3-胺

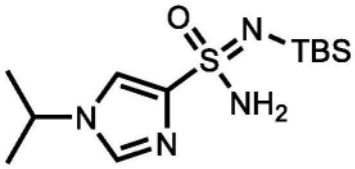
[3653] 向在氮气下的500mL圆底烧瓶中的1-异丙基-1H-吡唑-3-胺(30g,240mmol)在ACN(300mL)中的搅拌溶液中分批添加NCS(32g,240mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h。将所得混合物通过添加500mL水淬灭并且用3x500mL EtOAc萃取,并且将有机层经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生25g(65%)呈暗黄色固体的标题化合物。MS-ESI:160(M+1)。

[3654] 步骤3-7使用方案43中示出的用于将化合物183转化为中间体100的类似程序,以从化合物218得到中间体108。MS-ESI:337(M+1)。

[3655] 方案49:

[3656] 

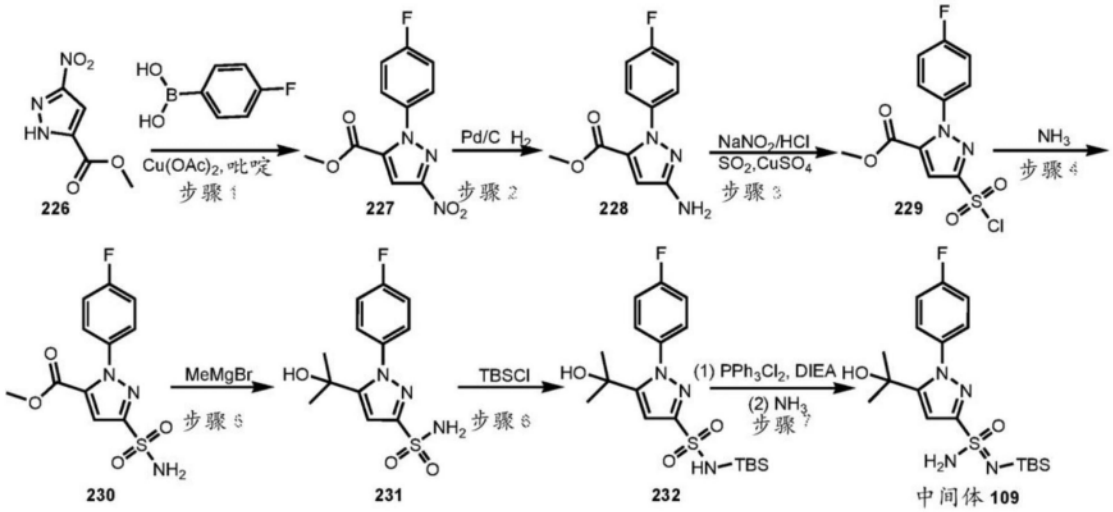
[3657] 中间体108

[3658] 

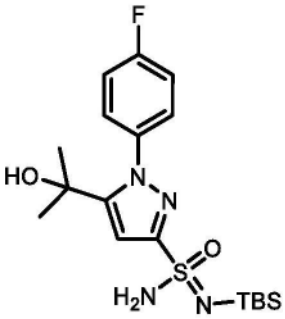
[3659] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-磺酰亚胺酰胺

[3660] 步骤1-3使用方案43中示出的用于将化合物185转化为中间体100的类似程序,以从化合物223得到中间体108。MS-ESI:303(M+1)。

[3661] 方案50:

[3662] 

[3663] 中间体109

[3664] 

[3665] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-(4-氟苯基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[3666] 步骤1:1-(4-氟苯基)-3-硝基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯

[3667] 向在500mL圆底烧瓶中的3-硝基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(10g,58.4mmol)在DCM(200mL)中的搅拌溶液中添加(4-氟苯基)硼酸(24.5g,175mmol)和吡啶(9.25g,117mmol),随后在RT下添加$Cu(OAc)_2$(15.9g,88mmol)。将所得溶液在RT下搅拌16h。将固体滤出。将所得溶液真空浓缩。用EtOAc/PE(1:3)将残余物从硅胶洗脱。这产生6.4g(41%)呈灰白色固体的标题化合物。MS-ESI:266(M+1)。

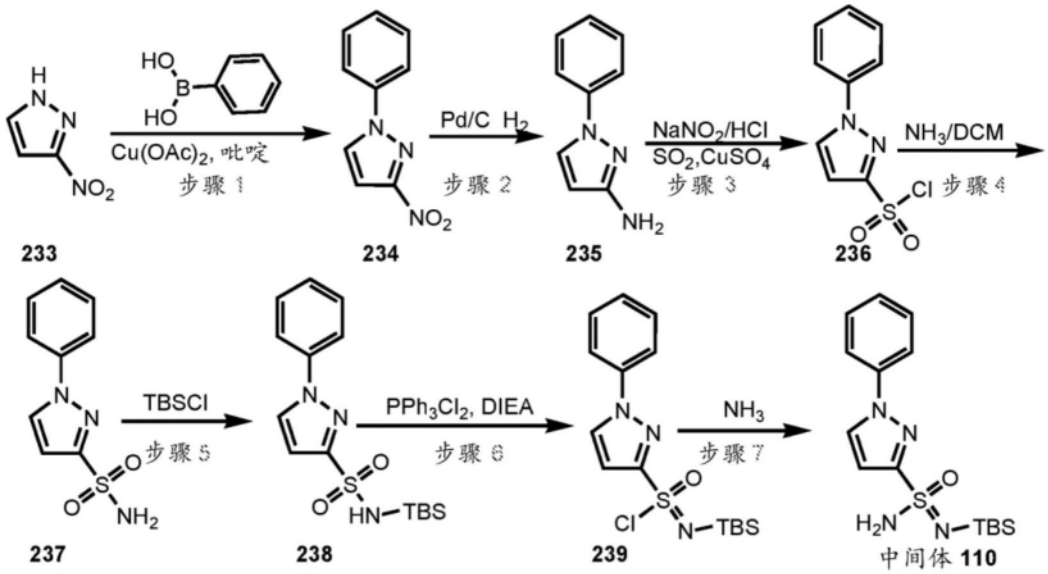
[3668] 步骤2-4使用方案43中示出的用于将化合物182转化为化合物185的类似程序,以从化合物227得到化合物230。MS-ESI:298(M-1)。

[3669] 步骤5:1-(4-氟苯基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

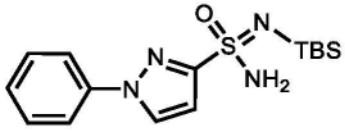
[3670] 在冰浴中在0℃下向在氮气下的250mL圆底烧瓶中的1-(4-氟苯基)-3-氨磺酰基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(2.8g,9.4mmol)在THF(100mL)中的搅拌溶液中滴加在THF中的MeMgBr(3M,16mL,48mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌2h。然后将反应通过添加20mL水/冰淬灭。将所得溶液用3x100mL EtOAc萃取。将有机层合并并且经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:2)将残余物从硅胶洗脱。这产生1.2g(43%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:300(M+1)。

[3671] 步骤6-7使用方案46中示出的用于将化合物205转化为中间体105的类似程序,以从化合物231得到中间体109。MS-ESI:432(M+1)。

[3672] 方案51:

[3673] 

[3674] 中间体110

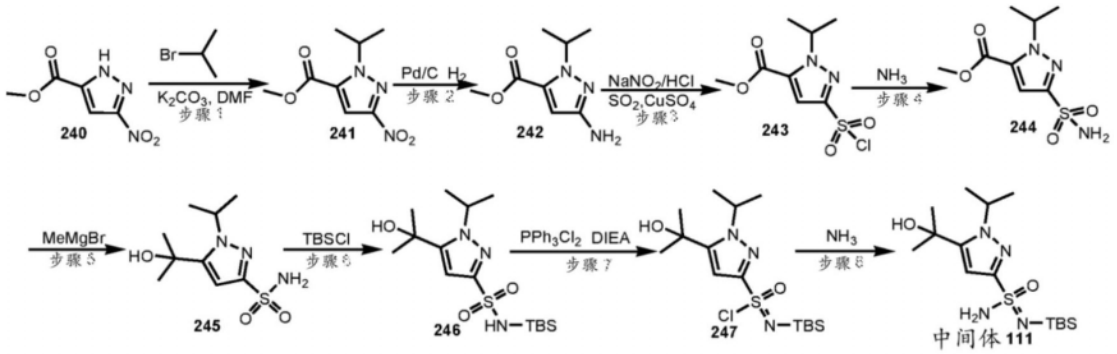
[3675] 

[3676] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

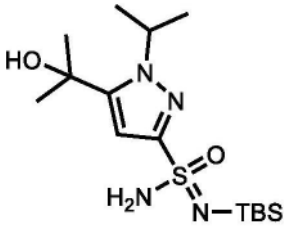
[3677] 步骤1-4使用方案50中示出的用于将化合物226转化为化合物230的类似程序,以从化合物233得到化合物237。MS-ESI:222(M-1)。

[3678] 步骤5-7使用方案46中示出的用于将化合物205转化为中间体105的类似程序,以从化合物237得到中间体110。MS-ESI:337(M+1)。

[3679] 方案52:

[3680] 

[3681] 中间体111

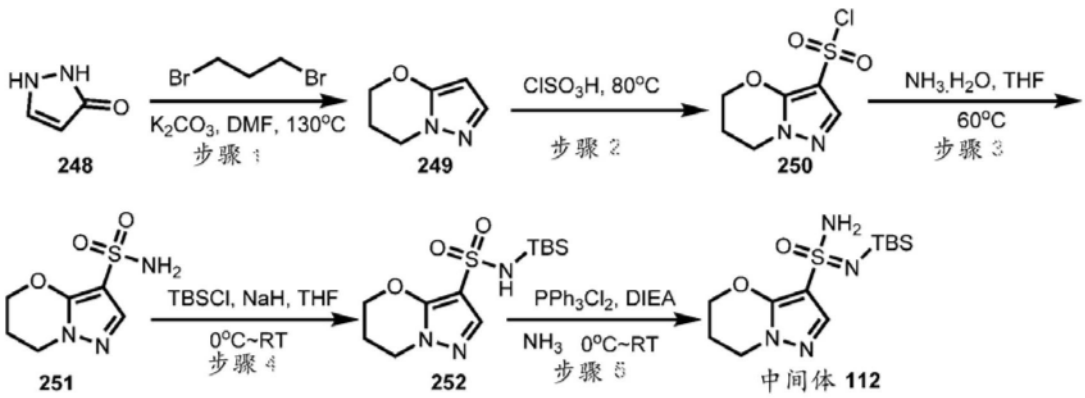
[3682] 

[3683] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

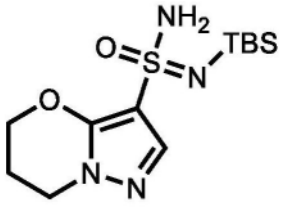
[3684] 步骤1-4使用方案44中示出的用于将化合物187转化为化合物191的类似程序,以从化合物240得到化合物244。MS-ESI:246(M-1)。

[3685] 步骤5-8使用方案50中示出的用于将化合物230转化为中间体109的类似程序,以从化合物244得到中间体111。MS-ESI:361(M+1)。

[3686] 方案53:

[3687] 

[3688] 中间体112

[3689] 

[3690] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

[3691] 步骤1:6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪

[3692] 在RT下向在氮气下的1L圆底烧瓶中的1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮(42g,500mmol)在

DMF(500mL)中的搅拌溶液中分批添加K_2CO_3(138g,1.0mol)。随后在RT下滴加1,3-二溴丙烷(111g,550mmol)。将所得混合物在130℃下搅拌16h。将不溶性物质滤出,将滤液倾倒入1.5L水中并且用3x500mL EtOAc萃取。将有机层合并并且经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。用石油醚/EtOAc(20:1)将残余物从硅胶洗脱,得到24.8g(40%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:125(M+1)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.31(d,J=2.0Hz,1H),5.48(d,J=2.0Hz,1H),4.28(t,J=5.2Hz,2H),4.18(t,J=6.2Hz,2H),2.30-2.23(m,2H)。

[3693] 步骤2:6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰氯

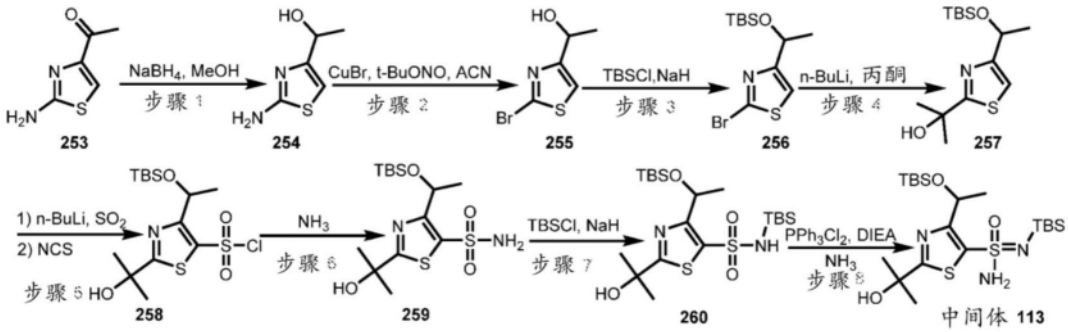
[3694] 将在氮气下的500-mL 3颈圆底烧瓶中的6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪(24g,194mmol)在氯磺酸(143mL)中的溶液在80℃下搅拌16h。将反应混合物非常缓慢地倾倒入1.5L水/冰中并且用3x500mL EtOAc萃取。将有机层合并并且经无水Na_2SO_4干燥且减压浓缩。将残余物用300mL PE洗涤。这产生28.1g(65.0%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:223/225(M+1)。

[3695] 步骤3:6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

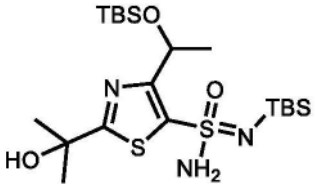
[3696] 在RT下向在氮气下的250-mL 3颈圆底烧瓶中的氨(30重量%,40mL)的搅拌溶液中滴加在THF(80mL)中的6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰氯(28g,126mmol)。将所得溶液在60℃下搅拌16h。将有机溶剂通过减压浓缩除去。将水层用3x100mL EtOAc萃取。将有机层合并并且经无水Na_2SO_4干燥且减压浓缩。用PE/EtOAc(1:1)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生16.9g(66%)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:202(M-1)。^{1}H NMR(300MHZ,DMSO-d_6):δ7.47(s,1H),7.08(s,2H),4.40(t,J=5.1Hz,2H),4.10(t,J=6.0Hz,2H),2.25-2.15(m,2H)。

[3697] 步骤4-5使用方案46中示出的用于将化合物205转化为中间体105的类似程序,以从化合物251得到中间体112。MS-ESI:317(M+1)。

[3698] 方案54:

[3699] 

[3700] 中间体113

[3701] 

[3702] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[3703] 步骤1:1-(2-氨基噻唑-4-基)乙醇

[3704] 在低于5℃下向在氮气下的500mL 3颈圆底烧瓶中的1-(2-氨基噻唑-4-基)乙-1-酮(5.6g,39.4mmol)在MeOH(100mL)中的搅拌溶液中分批添加$NaBH_4$(2.24g,59.2mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h。然后将反应通过添加500mL水/冰淬灭。将所得溶液用3x300mL EtOAc萃取。将合并的有机层用3x300ml盐水洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,且真空浓缩。这产生5.68g(99%)呈淡黄色固体的粗制标题化合物。MS-ESI:145(M+1)。

[3705] 步骤2:1-(2-溴噻唑-4-基)乙醇

[3706] 向在氮气下的250mL圆底烧瓶中的1-(2-氨基噻唑-4-基)乙醇(5.68g,粗制)在ACN(100mL)中的搅拌溶液中添加CuBr(8.48g,59.1mmol)和亚硝酸叔丁基酯(6.09g,59.1mmol)。将所得溶液在65℃下搅拌2h。将不溶性物质滤出并且将滤液真空浓缩。用EtOAc/PE(1:4)将残余物从硅胶洗脱。这产生3.03g(37%,经两步)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:208(M+1)。

[3707] 步骤3:2-溴-4-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基)噻唑

[3708] 在0℃下向在氮气下的250mL圆底烧瓶中的1-(2-溴噻唑-4-基)乙醇(4.0g,19.2mmol)在THF(70mL)中的搅拌溶液中添加NaH(60重量%,在矿物油中的分散体,1.54g,38.4mmol)。随后在0℃下经3min滴加TBSCl(5.80g,38.4mmol)在THF(10mL)中的溶液。将所得溶液在RT下搅拌10h。将所得溶液用H_2O(100mL)稀释并且用3x100mL DCM萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。这产生7.0g(粗制)呈淡黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:322(M+1)。

[3709] 步骤4:2-(4-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基)噻唑-2-基)丙-2-醇

[3710] 在液氮/EtOH浴中在-70℃下向在氮气下的500mL三颈圆底烧瓶中的2-溴-4-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基)噻唑(5.2g,16.1mmol)在THF(100mL)中的搅拌溶液中滴加在己烷中的n-BuLi(2.5M,16mL,40.3mmol)。将所得溶液在-70℃下搅拌50min。然后在-70℃下将丙-2-酮(9.37g,161mmol)滴加至上述溶液中。在RT下伴随搅拌时所得溶液再反应60min。然后将反应通过添加100mL饱和NH_4Cl淬灭。将所得溶液用3x200mL EtOAc萃取并且将有机层经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:30)将残余物从硅胶洗脱。这产生3.03g(62%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:302(M+1)。

[3711] 步骤5:4-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰胺

[3712] 在液氮/EtOH浴中在-70℃下向在氮气下的100mL 3颈圆底烧瓶中的2-(4-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基)噻唑-2-基)丙-2-醇(300mg,1.0mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液中滴加在己烷中的n-BuLi(2.5M,2.0mL,5.0mmol)。将所得溶液在-70℃下搅拌30min。然后在-70℃下将SO_2鼓吹至上述溶液中,持续30min。然后将所得溶液在RT下搅拌2h。将反应溶液真空浓缩。将粗产物溶解在DCM(15mL)中。然后在RT下将NCS(199mg,1.5mmol)分小批添加至上述溶液中。伴随搅拌使所得溶液在RT下再反应2h。将所得混合物用15mL H_2O淬灭,将有机层收集并且用3x15mL水洗涤,然后经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。这产生400mg(粗制)呈淡黄色固体的标题化合物。

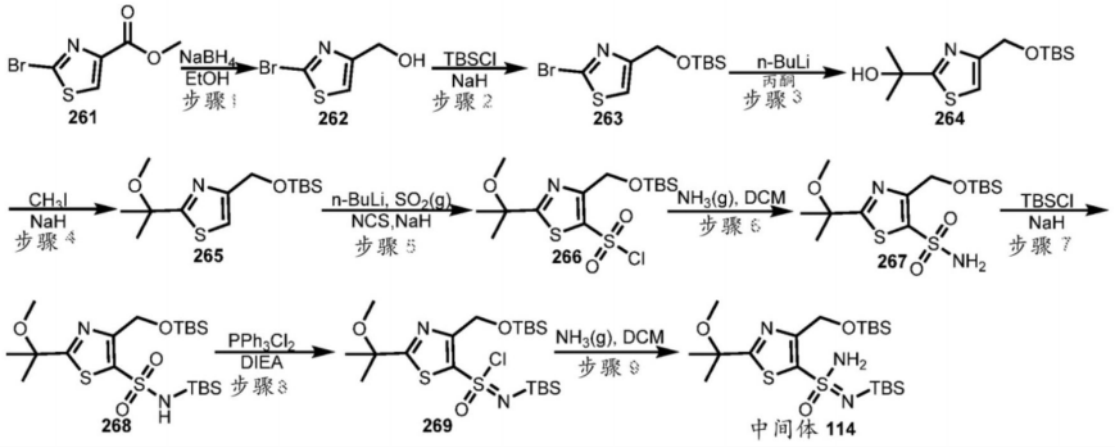
[3713] 步骤6:N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰胺

[3714] 在0℃下向在100mL圆底烧瓶中的4-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基)-2-(2-

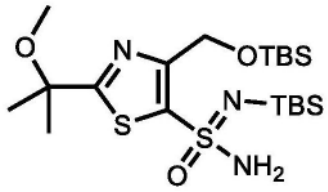
羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰胺(400mg,来自以上步骤的粗制物)在DCM(20mL)中的搅拌溶液中鼓吹NH_3(气体),持续10min。将反应物在RT下搅拌30min。将所得混合物真空浓缩。用EtOAc/PE(1:1)将残余物从硅胶洗脱,得到呈黄色固体的标题化合物(1.49g,52%,经两步)。MS-ESI:495(M+1)。

[3715] 步骤7-8使用方案46中示出的用于将化合物205转化为中间体105的类似程序,以从化合物259得到中间体113。MS-ESI:494(M+1)。

[3716] 方案55:

[3717] 

[3718] 中间体114

[3719] 

[3720] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(2-甲氧基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[3721] 步骤1使用方案47中示出的用于将化合物212转化为化合物213的类似程序,以从化合物261得到化合物262。MS-ESI:194/196(M+1)。

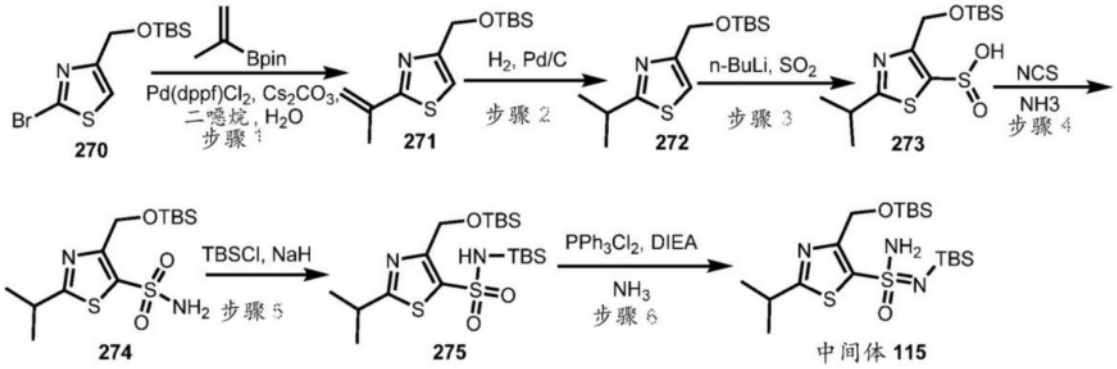
[3722] 步骤2-3使用方案54中示出的用于将化合物255转化为化合物257的类似程序,以从化合物262得到化合物264。MS-ESI:288(M+1)。

[3723] 步骤4:4-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-2-(2-甲氧基丙-2-基)噻唑

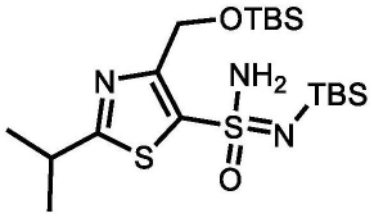
[3724] 在0℃下向在氮气下的50mL 3颈圆底烧瓶中的2-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)噻唑-2-基)丙-2-醇(2.4g,8.3mmol)在THF(30mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(在矿物油中的60重量%分散体,996mg,24.9mmol),然后在水/冰浴中在0℃下滴加碘甲烷(3.55g,25mmol)。将所得溶液在RT下搅拌16h。将反应用50mL水/冰淬灭。将所得混合物用3x100mL DCM萃取。将有机层合并并且经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:20)将残余物从硅胶洗脱。这产生1.7g(68%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:302(M+1)。

[3725] 步骤5-9使用方案54中示出的用于将化合物257转化为中间体113的类似程序,以从化合物265得到中间体114。MS-ESI:494(M+1)。

[3726] 方案56:

[3727] 

[3728] 中间体115

[3729] 

[3730] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-2-异丙基噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[3731] 步骤1:4-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-2-(丙-1-烯-2-基)噻唑

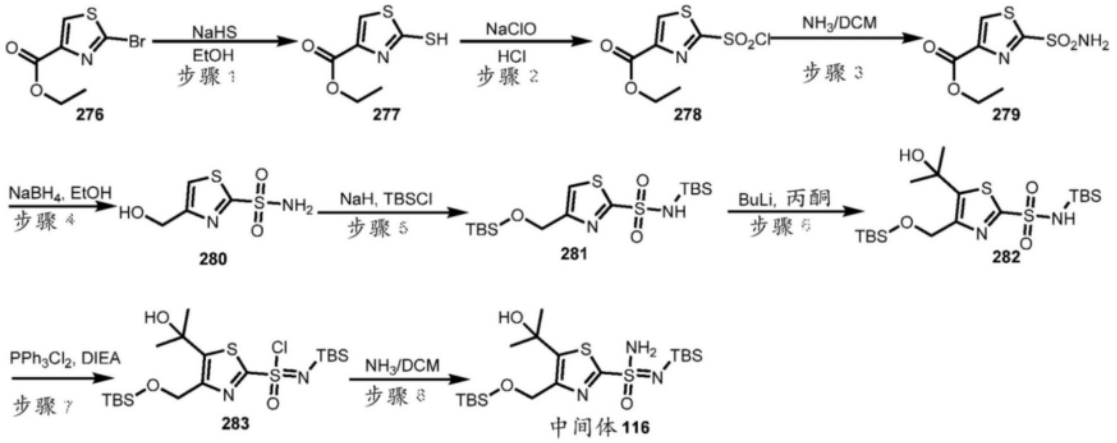
[3732] 向在氮气下的2L 3颈圆底烧瓶中的4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(41g,244mmol)在二噁烷(420mL)和水(105mL)中的搅拌溶液中添加2-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑(25g,81mmol)、Cs_2CO_3(53g,162mmol)和Pd(dppf)Cl_2(5.95g,8.1mmol)。将所得溶液在80℃下搅拌过夜。将固体滤出。将所得溶液真空浓缩并且用400mL水稀释。将所得溶液用3x350mL DCM萃取并且将有机层合并且经无水Na_2SO_4干燥。将固体滤出。将所得混合物真空浓缩。用EtOAc/PE(15:85)将残余物从硅胶洗脱。这产生18g(82%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:270(M+1)。

[3733] 步骤2:4-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-2-异丙基噻唑

[3734] 向在氮气下的1L圆底烧瓶中的4-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-2-(丙-1-烯-2-基)噻唑(19g,71mmol)在异丙醇(350mL)中的溶液中分批添加Pd/C(10重量%,2.0g)。抽空烧瓶并且再充入氢气三次。将所得溶液在氢气下(用气囊)在RT下搅拌过夜。将固体滤出。将所得混合物真空浓缩。用EtOAc/PE(1:9)将残余物从硅胶洗脱。这产生15g(78%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:272(M+1)。

[3735] 步骤3-6使用方案54中示出的用于将化合物257转化为中间体113的类似程序,以从化合物272得到中间体115。MS-ESI:464(M+1)。

[3736] 方案57:

[3737] 

[3738] 中间体116

[3739] 

[3740] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺

[3741] 步骤1:2-巯基噻唑-4-甲酸乙酯

[3742] 向在1L圆底烧瓶中的2-溴噻唑-4-甲酸乙酯(30g,127mmol)在EtOH(200mL)中的搅拌溶液中分批添加NaSH(36g,635mmol)。将所得溶液在氮气下在85℃下搅拌3h。将所得混合物真空浓缩。将残余物溶解在200mL H_2O中。在低于5℃下将溶液的pH值用HCl(1M)调节至3。将固体通过过滤收集。这产生22g(91.5%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:190(M+1)。

[3743] 步骤2:2-(氯磺酰基)噻唑-4-甲酸乙酯

[3744] 在0℃下向在500mL圆底烧瓶中的2-巯基噻唑-4-甲酸乙酯(16g,84.5mmol)在HCl(6M,100mL)中的搅拌溶液中滴加NaClO(10重量%,150mL,2.22mol)。将所得溶液在0℃下搅拌2h。将反应混合物用500mL H_2O稀释。将所得溶液用3x500mL DCM萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥并且减压浓缩。这产生10.8g呈黄色油状物的(粗制)标题化合物。

[3745] 步骤3:2-氨磺酰基噻唑-4-甲酸乙酯

[3746] 在0℃下向在500mL圆底烧瓶中的2-(氯磺酰基)噻唑-4-甲酸乙酯(10.8g,粗制)在DCM(100mL)中的搅拌溶液中鼓吹NH_3(g),持续20min。将所得溶液在0℃下搅拌1h。将所得混合物真空浓缩。用DCM/MeOH(10:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生18g(65.5%经两步)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:237(M+1)。

[3747] 步骤4:4-(羟甲基)噻唑-2-磺酰胺

[3748] 在0℃下向在氮气下的500mL圆底烧瓶中的2-氨磺酰基噻唑-4-甲酸乙酯(18g,76mmol)在EtOH(200mL)中的搅拌溶液中分批添加$NaBH_4$(8.65g,229mmol)。将所得溶液在RT下搅拌3h。然后将反应通过添加300mL水淬灭并且用2x300mL EtOAc萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。这产生7.6g(51.4%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:195(M+1)。

[3749] 步骤5:N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)噻唑-

2-磺酰胺

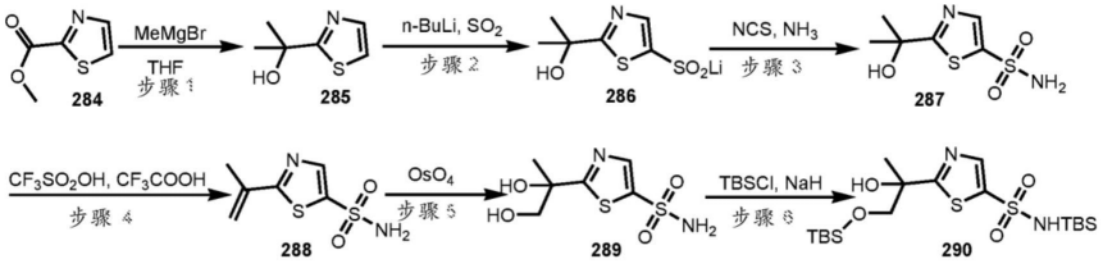
[3750] 在水/冰浴中在0℃下向在氮气下的50mL圆底烧瓶中的4-(羟甲基)噻唑-2-磺酰胺(3.1g,16mmol)在THF(25mL)中的搅拌溶液中分若干批次添加NaH(在矿物油中的60重量%分散体,3.06g,128mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌10min。在0℃下向上述溶液中分批添加TBSCl(7.22g,47.9mmol)。将所得溶液在RT下搅拌1h。然后将反应用50mL水淬灭并且用3x100mL EtOAc萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用PE/EtOAc(5:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生3.06g(45%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:423(M+1)。

[3751] 步骤6:N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰胺

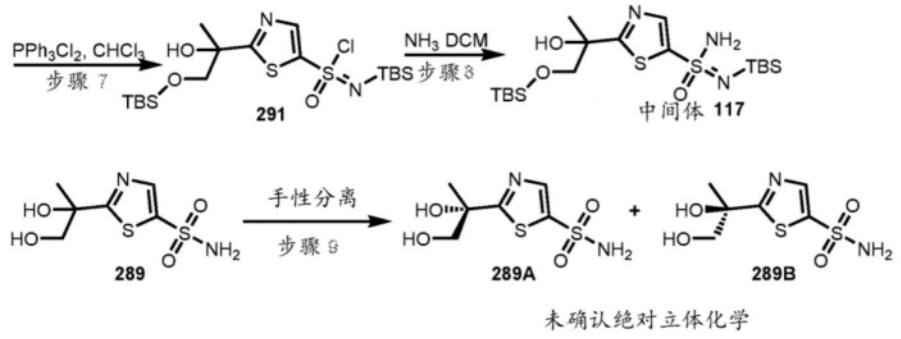
[3752] 在液氮/EtOH浴中在-78℃下向在氮气下的100-mL 3颈圆底烧瓶中的N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)噻唑-2-磺酰胺(3.0g,7.1mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液中的滴加在己烷中的n-BuLi(2.5M,4.0mL,10mmol)。将所得溶液在-78℃下搅拌1h。随后在78℃下滴加丙-2-酮(4.12g,71mmol)。将所得溶液在RT下搅拌1h。然后将反应通过添加20mL水/冰淬灭并且用3x50mL EtOAc萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:10)将残余物从硅胶洗脱。这产生1.5g(44%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:481(M+1)。

[3753] 步骤7-8使用方案43中示出的用于将化合物186转化为中间体100的类似程序,以从化合物282得到中间体116。MS-ESI:480(M+1)。

[3754] 方案58:

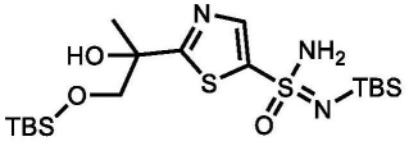


[3755]



[3756] 中间体117

[3757]



[3758] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[3759] 步骤1:2-(噻唑-2-基)丙-2-醇

[3760] 在0℃下向在氮气下的10-L 4颈圆底烧瓶中的1-(噻唑-2-基)乙酮(200g,1.6mol)在THF(4L)中的搅拌溶液中滴加在THF中的MeMgBr(3M,942mL,2.83mol)。将所得溶液在0℃下搅拌2h。将溶液在RT下搅拌

[3761] 16h。然后将反应通过添加3L饱和NH_4Cl淬灭。将所得溶液用3x1.0L EtOAc萃取。将有机层合并并且经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:3至1:1)的梯度将残余物从硅胶洗脱。这产生210g(93%)呈棕色油状物的标题化合物。MS-ESI:144.0(M+1)。

[3762] 步骤2:2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-亚磺酸锂

[3763] 在-78℃下向在氮气下的1-L 3颈圆底烧瓶中的2-(噻唑-2-基)丙-2-醇(20g,140mmol)在THF(400mL)中的搅拌溶液中滴加在己烷中的n-BuLi(2.50M,140mL,350mmol)。然后将所得溶液在-78℃下搅拌1h。然后在-50℃下将SO_2(g)鼓吹至溶液中,持续20min。伴随搅拌使所得溶液在RT下再反应2h。将所得混合物直接真空浓缩。这产生20g(粗制)呈黄色粗制固体的标题化合物。MS-ESI:206(M-1)。

[3764] 步骤3:2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰胺

[3765] 在0℃下向在1-L圆底烧瓶中的2-(2-羟基丙-2-基)-1,3-噻唑-5-亚磺酸锂(20g,粗制)在DCM(400mL)中的搅拌溶液中分批添加NCS(18.8g,141mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h。将反应用500ml水淬灭,然后用3x500mL DCM萃取并且将有机层合并且经无水Na_2SO_4干燥。然后在0℃下将NH_3(g)鼓吹至DCM混合物中,持续30min。将所得溶液在RT下搅拌2h并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1/1)将残余物从硅胶洗脱。这产生2.0g(6.43%经两步)呈棕色固体的标题化合物。MS-ESI:223(M+1)。

[3766] 步骤4:2-(丙-1-烯-2-基)噻唑-5-磺酰胺

[3767] 在RT下向在500mL圆底烧瓶中的2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰胺(50g,225mmol)在CF_3SO_3H(60mL)中的搅拌溶液中滴加TFA(60mL)。将所得溶液在油浴中在50℃下搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物的pH值用NaOH水溶液(3重量%)调节至8。将所得溶液用3x300mL DCM萃取并且将有机层合并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:2)将残余物从硅胶洗脱。这产生10g(21%)呈灰白色固体的标题化合物。MS-ESI:205(M+1)。

[3768] 步骤5:2-(1,2-二羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰胺

[3769] 向在250-mL圆底烧瓶中的2-(丙-1-烯-2-基)噻唑-5-磺酰胺(10g,49mmol)在t-BuOH(40mL)和丙酮(40mL)中的搅拌溶液中添加NMO(11.5g,97.9mmol)并且将所得溶液在RT下搅拌15min。然后在RT下向该溶液中滴加OsO_4(1.24g,4.9mmol)在H_2O(60mL)中的溶液。将所得溶液在RT下搅拌过夜。然后将反应通过添加饱和$Na_2S_2O_3$(50mL)水溶液淬灭。将所得溶液用3x200mL EtOAc萃取。将有机层合并并且经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。用MeOH/DCM(7:100)将粗产物从硅胶洗脱。这产生5.0g(43%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:239(M+1)。

[3770] 步骤6-8使用方案46中示出的用于将化合物205转化为中间体105的类似程序,以从化合物289得到中间体117。MS-ESI:466(M+1)。

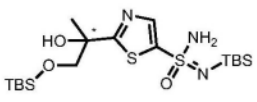
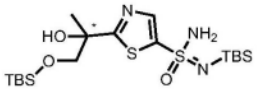
[3771] 步骤9:(R)和(S)2-(1,2-二羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰胺

[3772] 将化合物289(5g)通过制备型手性HPLC用以下条件拆分:CHIRALPAK AD,5*25cm,5um;流动相A:CO_2,流动相B:MeOH(2mM NH_3-MeOH);流速:200mL/min;梯度:40%B;UV 220nm;

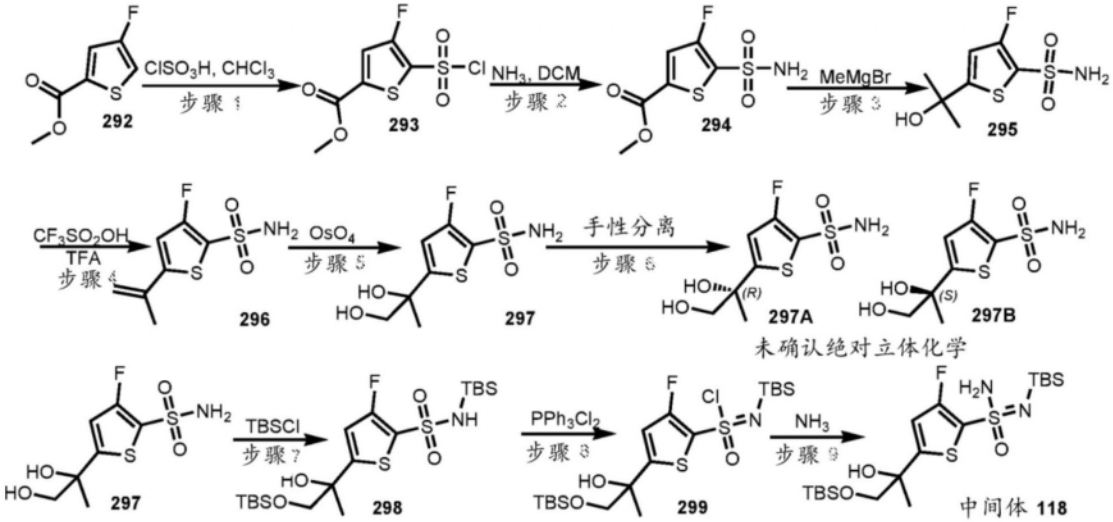
Rt_1:3.5min(化合物289A);Rt_2:5.6min(化合物289B)。这产生2.0g(99％ee)的化合物289A和2.1g(98％ee)的化合物289B,两者均为白色固体。MS-ESI:237(M-1)。

[3773] 表26A.下表中的中间体117A和117B使用方案58中的用于将化合物289转化为中间体117的类似程序使用化合物289A和化合物289B制备。

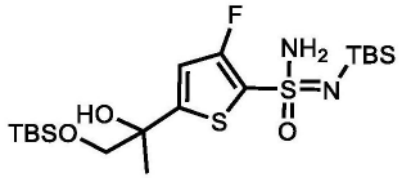
[3774]

中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量[M+H]+
中间体 117A		(S) 或 (R) N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	466
中间体 117B		(R) 或 (S) N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	466

[3775] 方案59:

[3776] 

[3777] 中间体118

[3778] 

[3779] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-羟基丙-2-基)-3-氟噻吩-2-磺酰亚胺酰胺

[3780] 步骤1:5-(氯磺酰基)-4-氟噻吩-2-甲酸甲酯

[3781] 在0℃下向在500-mL圆底烧瓶中的4-氟噻吩-2-甲酸甲酯(10g,62.4mmol)在$CHCl_3$(100mL)中的搅拌溶液中滴加$ClSO_3H$(21.8g,187mmol)。将所得溶液在RT下搅拌12h。然后在冰浴中在0℃下向上述溶液中添加PCl_5(65g,312mmol)。将所得溶液在50℃下搅拌2h。将反

应溶液非常缓慢地倾倒入500mL水/冰中。将所得溶液用3x500mL DCM萃取并且将有机层合并且经无水Na_2SO_4干燥。这产生在DCM(1.5L)中并且不经进一步纯化而直接用于下一步骤的标题化合物溶液。

[3782] 步骤2:4-氟-5-氨磺酰基噻吩-2-甲酸甲酯

[3783] 在0℃下向以上步骤中制备的DCM溶液中鼓吹NH_3(气体),持续15分钟。将反应溶液在RT下搅拌3h并且减真空浓缩。用EtOAc/PE(1:3)将粗产物从硅胶洗脱。这产生7.3g(49%,经两步)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:240(M+1)。

[3784] 步骤3:3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺

[3785] 在0℃下向在氮气下的1L 3颈圆底烧瓶中的4-氟-5-氨磺酰基噻吩-2-甲酸甲酯(7.3g,30.5mmol)在THF(200mL)中的搅拌溶液中滴加在THF中的MeMgBr(3M,51mL,153mmol)。将所得溶液在RT下搅拌14h并且然后通过添加100mL饱和NH_4Cl淬灭。将所得溶液用3x150mL EtOAc萃取并且将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:5至1:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生5.5g(75%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:240(M+1)。

[3786] 步骤4-5使用方案58中示出的用于将化合物287转化为化合物289的类似程序,以从化合物295得到化合物297。MS-ESI:254(M-1)。

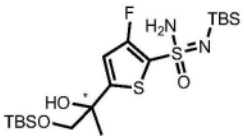
[3787] 步骤6:(R)和(S)-5-(1,2-二羟基丙-2-基)-3-氟噻吩-2-磺酰胺

[3788] 将化合物297(3.0g)通过制备型手性HPLC用以下条件拆分:Lux®5μm Amylose-1,5*25cm,5μm;流动相A:CO_2,流动相B:MeOH(2mM NH_3);流速:200mL/min;梯度:50%B;UV 220nm;Rt1:3min(297A);Rt2:6.8min(297B);这产生1.1g的化合物297A(99%ee)和1.0g的化合物297B(99%ee)。MS-ESI:254(M-1)。

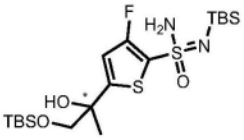
[3789] 步骤7-9使用方案46中示出的用于将化合物205转化为中间体105的类似程序,以从化合物297得到中间体118。MS-ESI:483(M+1)。

[3790] 表26.下表中的中间体使用方案59中的用于将化合物297转化为中间体118的类似程序使用化合物297A和化合物297B制备。

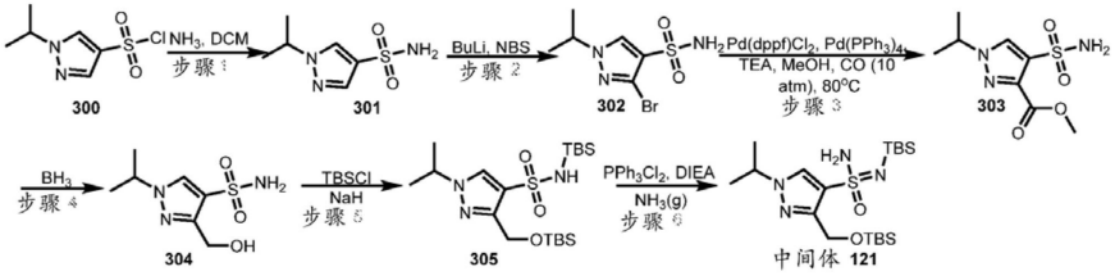
[3791]

中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量[M-H]⁻
中间体 119		(R, RS) 或 (S, RS) N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-羟基丙-2-基)-3-氟噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	483

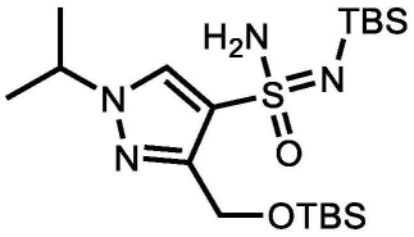
[3792]

中间体 120		(S, RS) 或 (R, RS) N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-羟基丙-2-基)-3-氟噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	483

[3793] 方案60：

[3794] 

[3795] 中间体121

[3796] 

[3797] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-1-异丙基-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺

[3798] 步骤1:1-异丙基-1H-吡唑-4-磺酰胺

[3799] 在0℃下向在250mL圆底烧瓶中的1-异丙基-1H-吡唑-4-磺酰氯(6.0g,28.8mmol)在DCM(60mL)中的搅拌溶液中鼓吹NH_3(g),持续10min。将反应溶液在RT下搅拌1h并且减压浓缩。用PE/EtOAc(1:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生3.2g(59%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:190(M+1)。

[3800] 步骤2:3-溴-1-异丙基-1H-吡唑-4-磺酰胺

[3801] 在液氮/EtOH浴中在-78℃下向在氮气下的500-mL 3颈圆底烧瓶中的1-异丙基-1H-吡唑-4-磺酰胺(6.4g,33.8mmol)在THF(100mL)中的搅拌溶液中滴加在已烷中的n-BuLi(2.5M,30mL,74.4mmol)。然后将反应物在-78℃下搅拌1h。在-78℃下向上述混合物中滴加在THF(20mL)中的NBS(7.22g,40.6mmol)。将所得混合物在RT下再搅拌2h。在0℃下将反应混合物通过添加水/冰(50mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。将残余物通过反向快速色谱法用以下条件进行纯化:C18硅胶;移动相,在水中的MeCN,在10min内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm。这产生2.5g(28%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:268(M+1)。

[3802] 步骤3:1-异丙基-4-氨磺酰基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯

[3803] 向在氮气下的250-mL圆底烧瓶中的3-溴-1-异丙基-1H-吡唑-4-磺酰胺(2.0g,7.46mmol)在MeOH(100mL)中的搅拌溶液中添加TEA(3.77g,37.3mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(862mg,0.75mmol)和$Pd(dppf)Cl_2$(546mg,0.75mmol)。将所得溶液在CO气氛(10atm)下在80℃下搅拌过夜。将不溶性物质滤出并且将滤液真空浓缩。用PE/EtOAc(1:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生920mg(50%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:248(M+1)。

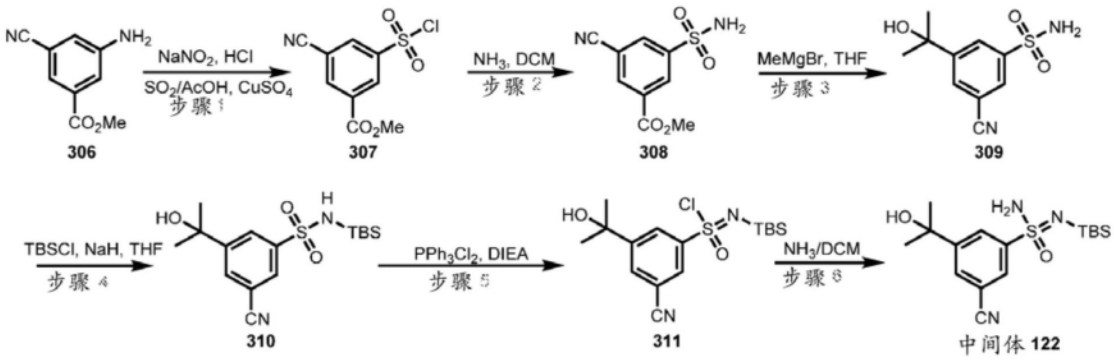
[3804] 步骤4:3-(羟甲基)-1-异丙基-1H-吡唑-4-磺酰胺

[3805] 在冰浴中在0℃下向在氮气下的100-mL圆底烧瓶中的1-异丙基-4-氨磺酰基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(900mg,3.64mmol)在THF(30mL)中的搅拌溶液中滴加在THF中的BH_3(1M,36mg,36mmol)。将反应溶液在50℃下搅拌过夜。将反应在0℃下用MeOH(30mL)淬灭。将混合

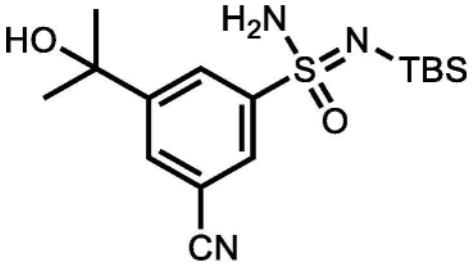
物用HCl(6M)调节至pH 5～6。将所得混合物真空浓缩。用PE/EtOAc(1:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生600mg(75%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:220(M+1)。

[3806] 步骤5-6使用方案46中示出的用于将化合物205转化为中间体105的类似程序,以从化合物304得到中间体121。MS-ESI:447(M+1)。

[3807] 方案61:

[3808] 

[3809] 中间体122

[3810] 

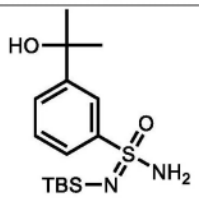
[3811] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-3-(2-羟基丙-2-基)-5-异氰基苯磺酰亚胺酰胺

[3812] 步骤1-2使用方案43中示出的用于将化合物183转化为化合物185的类似程序,以从化合物306得到化合物308。MS-ESI:241(M+1)。

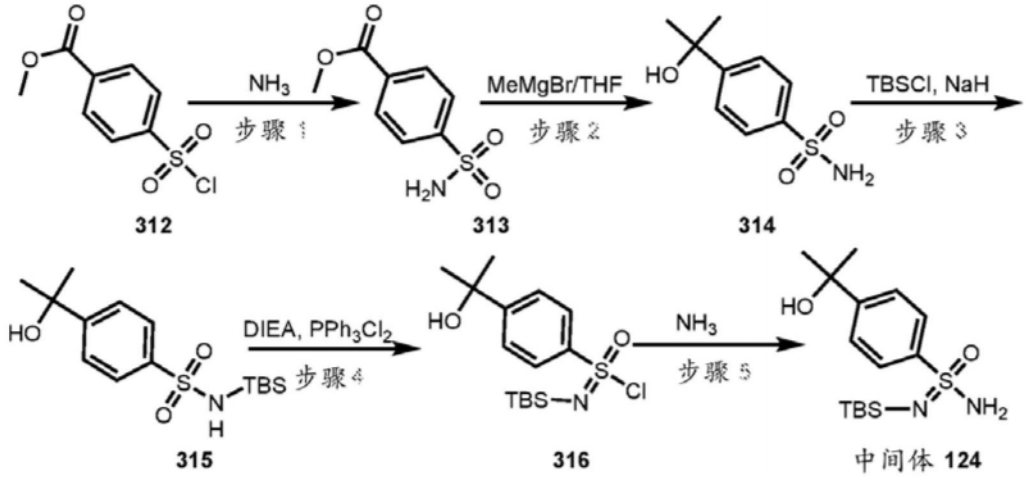
[3813] 步骤3-6使用方案50中示出的用于将化合物230转化为中间体109的类似程序,以从化合物308得到中间体122。MS-ESI:354(M+1)。

[3814] 表27.下表中的中间体使用方案61中示出的用于将化合物306转化为中间体122的类似程序由适当起始物质制备。

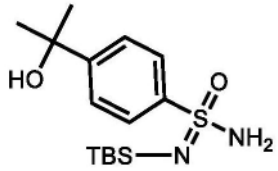
[3815]

中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量[M-H]⁻
中间体 123		N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-3-(2-羟基丙-2-基)苯磺酰亚胺酰胺	329

[3816] 方案62:

[3817] 

[3818] 中间体124

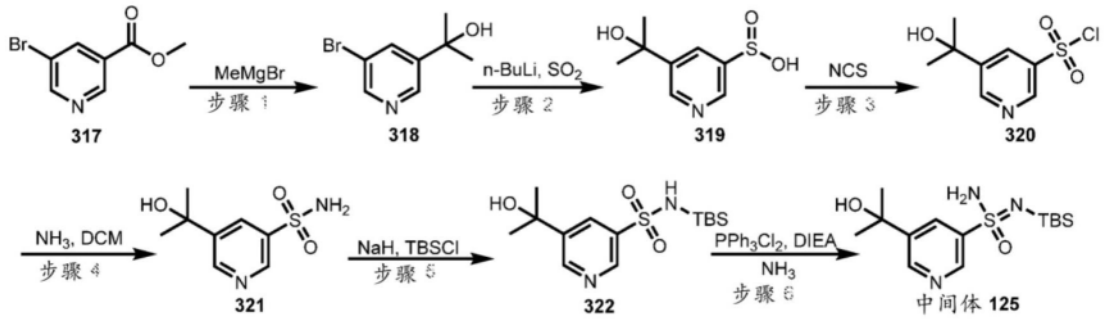
[3819] 

[3820] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯磺酰亚胺酰胺

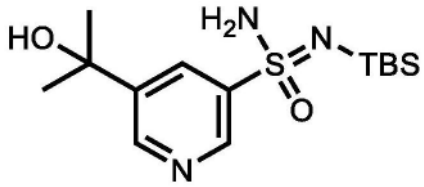
[3821] 步骤1使用方案60中示出的用于将化合物300转化为化合物301的类似程序,以从化合物312得到化合物313。MS-ESI:214(M-1)。

[3822] 步骤2-5使用方案50中示出的用于将化合物230转化为中间体109的类似程序,以从化合物313得到中间体124。MS-ESI:329(M+1)。

[3823] 方案63:

[3824] 

[3825] 中间体125

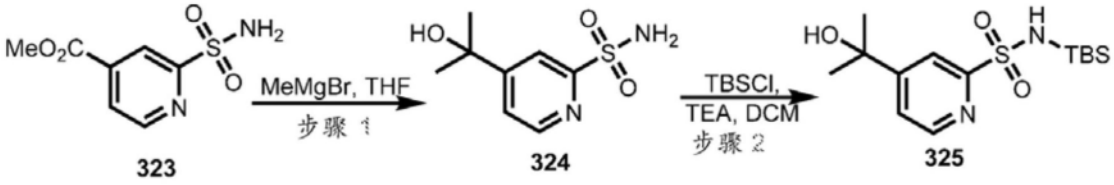
[3826] 

[3827] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-磺酰亚胺酰胺

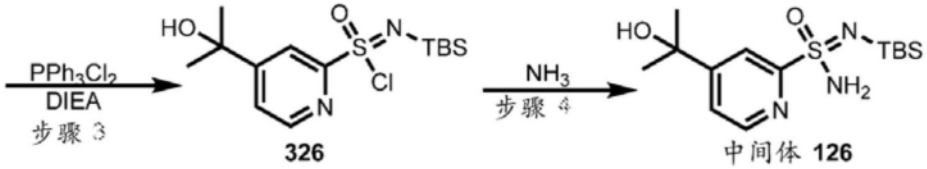
[3828] 步骤1-4使用方案58中示出的用于将化合物284转化为化合物287的类似程序,以从化合物317得到化合物321。MS-ESI:215(M+1)。

[3829] 步骤5-6使用方案46中示出的用于将化合物205转化为中间体105的类似程序,以从化合物321得到中间体125。MS-ESI:330(M+1)。

[3830] 方案64：

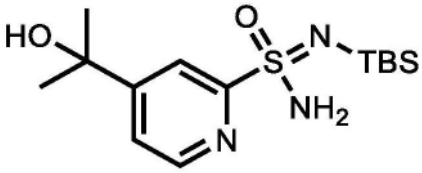


[3831]



[3832] 中间体126

[3833]

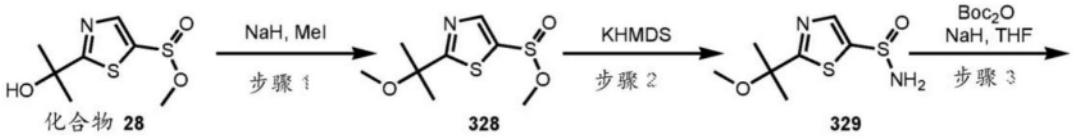


[3834] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-磺酰亚胺酰胺

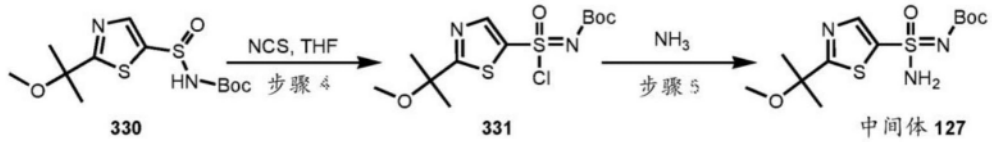
[3835] 步骤1使用方案58中示出的用于将化合物284转化为化合物285的类似程序,以从化合物323得到化合物324。MS-ESI:215(M-1)。

[3836] 步骤2-4使用方案46中示出的用于将化合物205转化为中间体105的类似程序,以从化合物324得到中间体126。MS-ESI:330(M+1)。

[3837] 方案65：

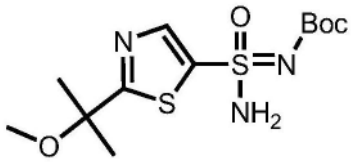


[3838]



[3839] 中间体127

[3840]



[3841] (氨基(2-(2-甲氧基丙-2-基)噻唑-5-基)(氧代)-λ⁶-亚硫烷基)氨基甲酸叔丁酯

[3842] 步骤1:2-(2-甲氧基丙-2-基)噻唑-5-亚磺酸甲酯

[3843] 在冰/乙醇浴中在0℃下向在氮气下的1-L圆底烧瓶中的2-(2-羟基丙-2-基)-1,3-噻唑-5-亚磺酸甲酯(40g,181mmol)在THF(500mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(在矿物油中的60重量％分散体,7.95g,199mmol)。在0℃下向该反应溶液中滴加MeI(51.3g,362mmol)。将所得溶液在RT下搅拌3h。然后将反应在0℃下通过添加水(50mL)淬灭。将所得溶液用3x300mL EtOAc萃取并且将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。这产生32g

(75.3%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:236(M+1)。

[3844] 步骤2:2-(2-甲氧基丙-2-基)噻唑-5-亚磺酰胺

[3845] 在液氮/乙醇浴中在-78℃下向在氮气下的1-L 3颈圆底烧瓶中的2-(2-甲氧基丙-2-基)-1,3-噻唑-5-亚磺酸甲酯(20g,85mmol)在THF(500mL)中的搅拌溶液中滴加在THF中的KHMDS(1M,1.0L,1.0mol)。将所得溶液在液氮/乙醇浴中在-78℃下搅拌3h。将反应通过添加水(50mL)淬灭。将所得溶液用3x300mL EtOAc萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:3)将残余物从硅胶洗脱。这产生14g(74.8%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:221.0(M+1)。

[3846] 步骤3:((2-(2-甲氧基丙-2-基)噻唑-5-基)亚磺酰基)氨基甲酸叔丁酯

[3847] 在冰/乙醇浴中在0℃下向在氮气下的500-mL圆底烧瓶中的2-(2-甲氧基丙-2-基)-1,3-噻唑-5-亚磺酰胺(10g,45.4mmol)在THF(250mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(在矿物油中的60重量%分散体,3.63g,90.8mmol)。在冰/乙醇浴中在0℃下向该溶液中分批添加Boc_2O(9.91g,45.4mmol)。将所得溶液在RT下搅拌3h。然后将反应通过添加水(50mL)淬灭。将所得溶液用3x300mL EtOAc萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。这产生12g(82.5%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:321.1(M+1)。

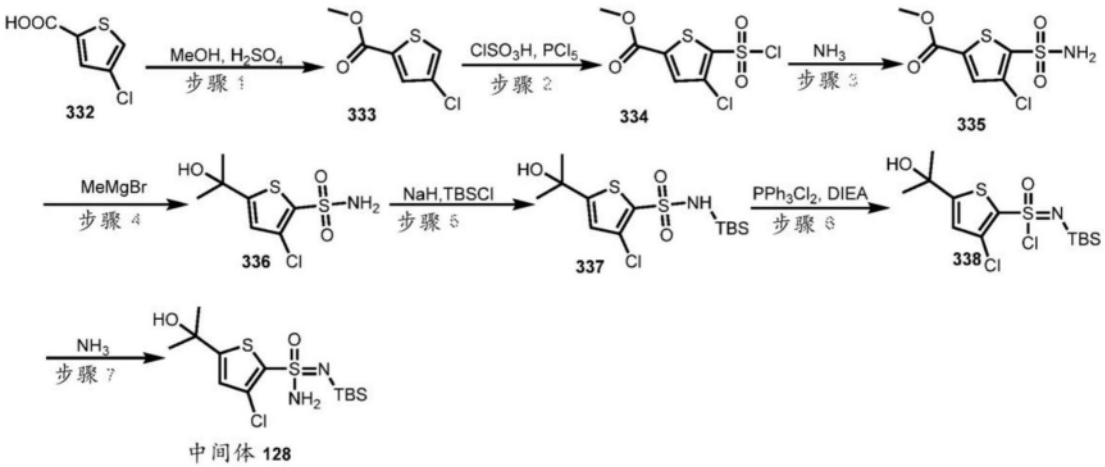
[3848] 步骤4:(氯(2-(2-甲氧基丙-2-基)噻唑-5-基)(氧代)-λ_6-亚硫烷基)氨基甲酸叔丁酯

[3849] 在0℃下向在氮气下的500-mL圆底烧瓶中的N-[[2-(2-甲氧基丙-2-基)-1,3-噻唑-5-基]亚磺酰基]氨基甲酸叔丁酯(11g,34.3mmol)在THF(200mL)中的搅拌溶液中分小批添加NCS(13.8g,103mmol)。将所得溶液在RT下搅拌3h。将该反应溶液不经进一步纯化而直接用于下一步骤。

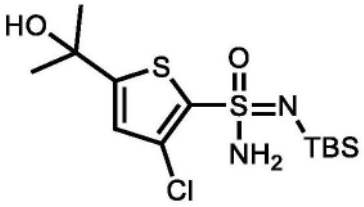
[3850] 步骤5:(氨基(2-(2-甲氧基丙-2-基)噻唑-5-基)(氧代)-λ^6-亚硫烷基)氨基甲酸叔丁酯

[3851] 在0℃下将NH_3气体鼓吹至(氯(2-(2-甲氧基丙-2-基)噻唑-5-基)(氧代)-λ^6-亚硫烷基)氨基甲酸叔丁酯(由最后步骤制备)在THF(200mL)中的搅拌溶液中,持续15min。将所得溶液在RT下搅拌1h并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生7.0g(60.8%经两步)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:336.1(M+1)。

[3852] 方案66:

[3853] 

[3854] 中间体128

[3855] 

[3856] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-3-氯-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺

[3857] 步骤1:4-氯噻吩-2-甲酸甲酯

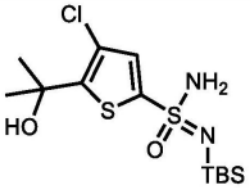
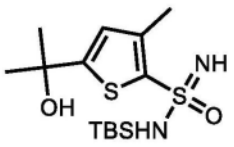
[3858] 在冰浴中在0℃下向在100-mL圆底烧瓶中的4-氯噻吩-2-甲酸(9.0g,55mmol)在MeOH(100mL)中的搅拌溶液中滴加H_2SO_4(8.0mL)。将所得溶液在油浴中在70℃下搅拌16h。将反应溶液缓慢地倾倒入80mL水/冰中。将溶液的pH值用KOH(饱和)调节至10。将所得溶液用3x80mL DCM萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。这产生8.0g(81.8%)呈黄色油状物的4-氯噻吩-2-甲酸甲酯。MS-ESI:177/179(M+1)。

[3859] 步骤2-4使用方案59中示出的用于将化合物292转化为化合物295的类似程序,以从化合物333得到化合物336。MS-ESI:254/256(M-1)。

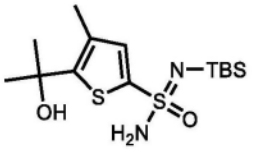
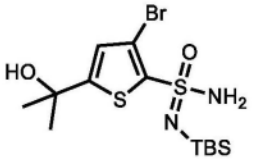
[3860] 步骤5-7使用方案46中示出的用于将化合物205转化为中间体105的类似程序,以从化合物336得到中间体128。MS-ESI:369/371(M+1)。

[3861] 表28.下表中的中间体使用方案66中示出的用于将化合物332转化为中间体128的类似程序由适当起始物质制备。

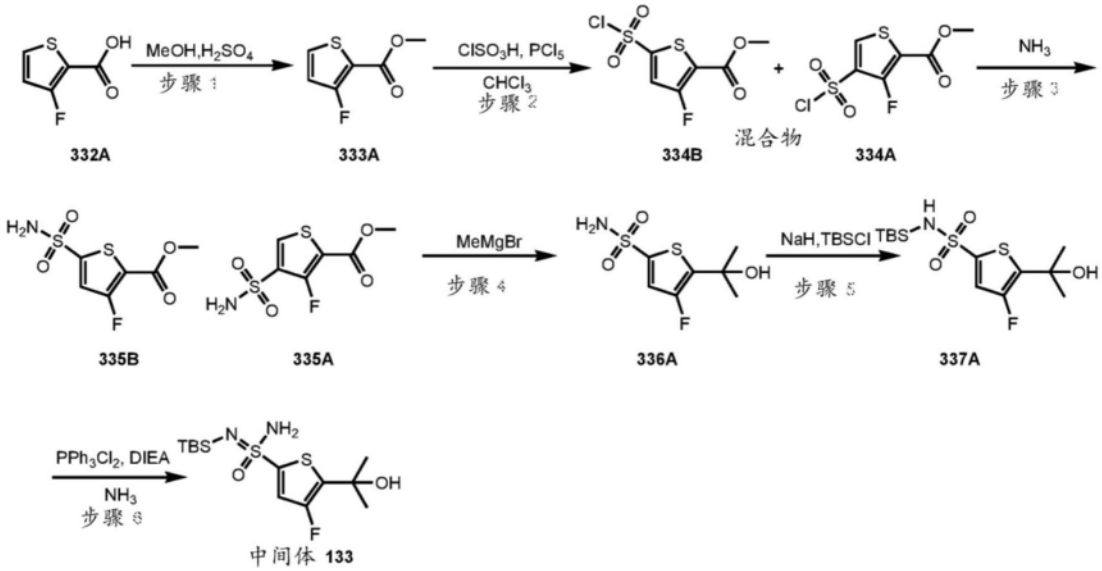
[3862]

中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量[M-H]⁻
中间体 129		N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氯-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	369/371
中间体 130		N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	349

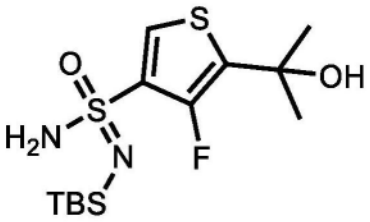
[3863]

中间体 131		N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	349
中间体 132		3-溴-N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	413/415

[3864] 方案66A:

[3865] 

[3866] 中间体133

[3867] 

[3868] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-3-磺酰亚胺酰胺

[3869] 步骤1使用方案66中示出的用于将化合物332转化为化合物333的类似程序,以从化合物332A得到化合物333A。MS-ESI:161(M+1)。

[3870] 步骤2:5-(氯磺酰基)-3-氟噻吩-2-甲酸甲酯(主要的)和4-(氯磺酰基)-3-氟噻吩-2-甲酸甲酯(次要的)的混合物

[3871] 在0℃下向在500-mL圆底烧瓶中的3-氟噻吩-2-甲酸甲酯(10g,62.5mmol)在$CHCl_3$(100mL)中的搅拌溶液中滴加$ClSO_3H$(21.8g,187mmol)。将所得溶液在RT下搅拌12h。然后在冰浴中在0℃下向上述溶液中添加PCl_5(65g,312mmol)。将所得溶液在60℃下搅拌2h。将反应溶液非常缓慢地倾倒入500mL水/冰中。将所得溶液用3x500mL DCM萃取并且将有机层合并且经无水Na_2SO_4干燥。这产生在DCM(1.5L)中并且不经进一步纯化而直接用于下一步骤的标题化合物混合物溶液。

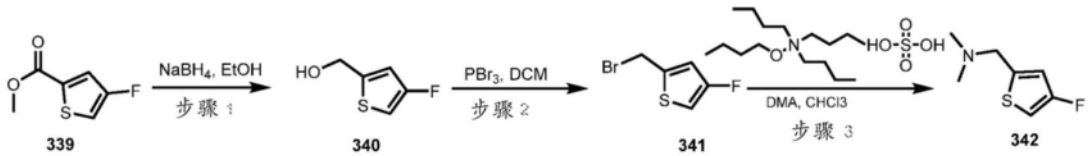
[3872] 步骤3:3-氟-5-氨磺酰基噻吩-2-甲酸甲酯(主要的)和3-氟-4-氨磺酰基噻吩-2-甲酸甲酯(次要的)

[3873] 在0℃下向最后步骤中制备的DCM溶液中鼓吹NH_3(气体),持续15分钟。将反应溶液在RT下搅拌3h,然后减真空浓缩。用EtOAc/PE(1:3)将粗产物从硅胶洗脱。这产生5.4g(36%,经两步)3-氟-5-氨磺酰基噻吩-2-甲酸甲酯(化合物335B,主要的)和1.8g(12%,经两步)3-氟-4-氨磺酰基噻吩-2-甲酸甲酯(化合物335A,次要的),两者均呈黄色固体。MS-ESI:238(M-1)。化合物335B:^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.07(br s,2H),7.63(s,1H),3.86(s,3H)。^{19}F NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ-110.93。化合物335A:^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.38(d,J=4.5Hz,1H),7.87(br s,2H),3.85(s,3H)。^{19}F NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ-113.16。

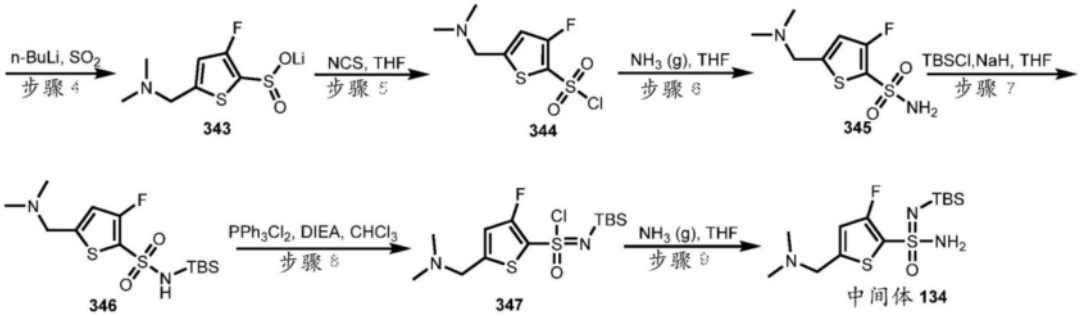
[3874] 步骤4-6使用方案66中示出的用于将化合物335转化为中间体128的类似程序,以

从化合物335A得到中间体133。MS-ESI:353(M+1)。

[3875] 方案67



[3876]



[3877] 中间体134

[3878]



[3879] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-氟噻吩-2-磺酰亚胺酰胺

[3880] 步骤1:(4-氟噻吩-2-基)甲醇

[3881] 在冰/乙醇浴中在0℃下向在氮气下的1L圆底烧瓶中的4-氟噻吩-2-甲酸甲酯(10g,62.4mmol)在乙醇(300mL)中的搅拌溶液中分批添加$NaBH_4$(4.62g,125mmol)。将反应溶液在RT下搅拌16h。然后将反应通过添加50mL水淬灭。然后将混合物浓缩并且用3x100mL EtOAc萃取。将有机层合并并且经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。这产生6.4g(77.6%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:133(M+1)。

[3882] 步骤2:2-(溴甲基)-4-氟噻吩

[3883] 在冰/乙醇浴中在0℃下向在250-mL圆底烧瓶中的(4-氟噻吩-2-基)甲醇(8.5g,64.3mmol)在DCM(70mL)中的搅拌溶液中滴加PBr_3(19.2g,70.8mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌30min。使所得溶液在RT下再反应12h。然后将反应通过添加50mL水淬灭。然后将混合物浓缩并且用3x100mL EtOAc萃取。将有机层合并并且经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。用EtOAc/PE(15/85)将残余物从硅胶洗脱。这产生7.0g(55.8%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:194/196(M+1)。

[3884] 步骤3:1-(4-氟噻吩-2-基)-N,N-二甲基甲胺

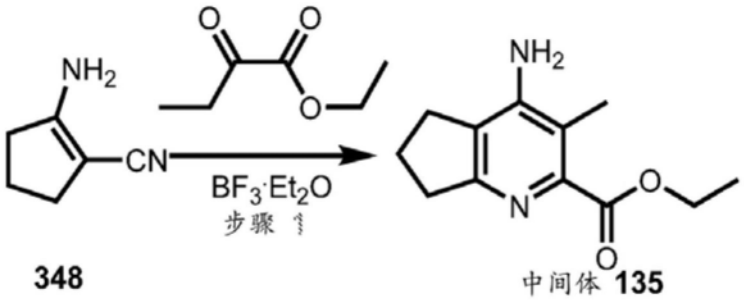
[3885] 在RT下向在250-mL圆底烧瓶中的2-(溴甲基)-4-氟噻吩(7.4g,37.9mmol)在$CHCl_3$(50mL)中的搅拌溶液中添加丁氧基三丁基-λ^4-氮烷硫酸酯(6.76g,19mmol)和DMA(37mL,425mmol)。将所得溶液在60℃下搅拌2h。然后将反应通过添加50mL水淬灭。然后将有机溶剂除去并且将残余物用3x100mL EtOAc萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用EtOAc/PE(17/83)将残余物从硅胶洗脱。这产生5.1g(85%)呈黄色固体的标题化合物。

MS-ESI:160(M+1)。

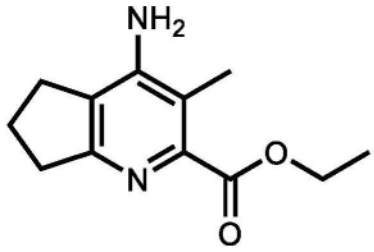
[3886] 步骤4-9使用方案54中示出的用于将化合物257转化为中间体113的类似程序,以从化合物342得到中间体134。MS-ESI:352(M+1)。

[3887] 用于氨基吡啶中间体的方案:方案68-83示出了氨基吡啶中间体的制备。

[3888] 方案68:

[3889] 

[3890] 中间体135

[3891] 

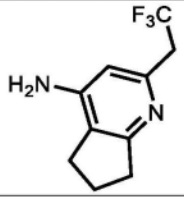
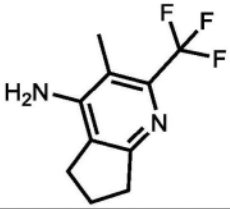
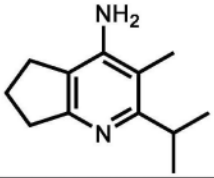
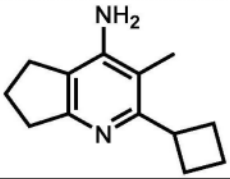
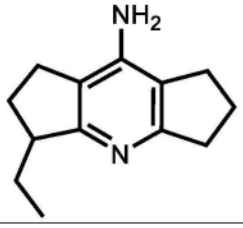
[3892] 4-氨基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-2-甲酸甲酯

[3893] 步骤1:4-氨基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-2-甲酸甲酯

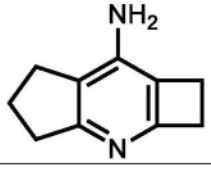
[3894] 在0℃下向在氮气下的1L圆底烧瓶中的2-氨基环戊-1-烯-1-甲腈(20g,185mmol)在DCE(400mL)中的搅拌溶液中滴加2-氧代丁酸乙酯(24.1g,185mmol)和$BF_3.Et_2O$(47重量%,25g,370mmol)。将所得溶液在油浴中在80℃下搅拌4h。将所得混合物真空浓缩。将所得溶液用500mL水稀释。将溶液的pH值用K_2CO_3(饱和)调节至8。将所得溶液用3x500mL EtOAc萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥。将所得混合物真空浓缩。用EtOAc/PE(1:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生900mg(2.2%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:221(M+1)。

[3895] 表29.下表中的中间体使用方案68中示出的用于将化合物348转化为中间体135的类似程序由适当起始物质制备。

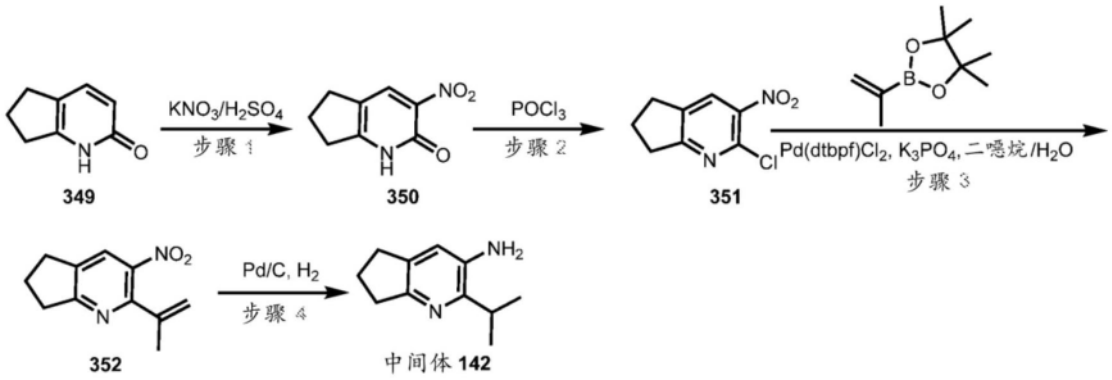
[3896]

中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量[M-H]⁻
中间体 136		2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺	217
中间体 137		3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺	217
中间体 138		2-异丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺	191
中间体 139		2-环丁基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺	203
中间体 140		3-乙基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺	203

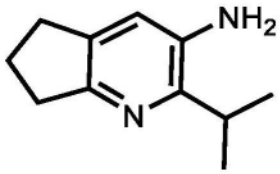
[3897]

中间体 141		2,4,5,6-四氢-1H-环丁[b]环戊并[e]吡啶-7-胺	161

[3898] 方案69：

[3899] 

[3900] 中间体142

[3901] 

[3902] 2-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-胺

[3903] 步骤1:3-硝基-1,5,6,7-四氢-2H-环戊并[b]吡啶-2-酮

[3904] 在冰浴中在0℃下向在250mL圆底烧瓶中的1,5,6,7-四氢-2H-环戊并[b]吡啶-2-酮(5.0g,37mmol)在DCM/浓H_2SO_4(10:1)(55mL)中的搅拌溶液中分批添加KNO_3(4.11g,40.7mmol)。将所得溶液在RT下搅拌4h。将所得溶液倾倒入200mL冰/水中。将混合物用3x200mL DCM萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生621mg(9.3%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:181(M+1)。

[3905] 步骤2:2-氯-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶

[3906] 在0℃下向在100mL圆底烧瓶中的3-硝基-1,5,6,7-四氢-2H-环戊并[b]吡啶-2-酮(621mg,3.4mmol)在MeCN(30mL)中的搅拌溶液中滴加$POCl_3$(2.61g,17mmol)。将所得溶液在60℃下搅拌6h并且真空浓缩。将混合物溶解在DCM中。然后将溶液倾倒入10mL水/冰中并且用3x30mL DCM萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:5)将残余物从硅胶洗脱。这产生417mg(61%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:199(M+1)。

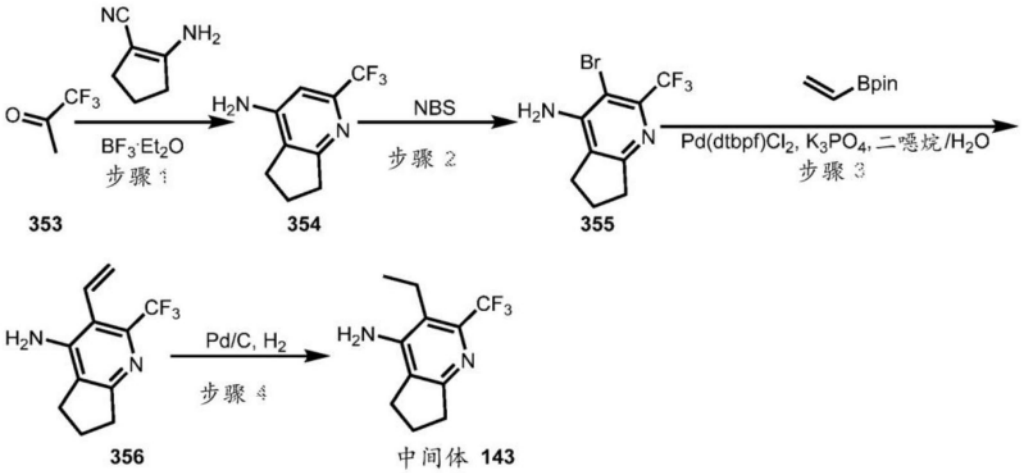
[3907] 步骤3:3-硝基-2-(丙-1-烯-2-基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶

[3908] 向在氮气下的100mL圆底烧瓶中的2-氯-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶(410mg,2.1mmol)在1,4-二噁烷/H_2O(5:1)(24mL)中的搅拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(521mg,3.1mmol)、K_3PO_4(890mg,4.2mmol)和Pd(dtbpf)Cl_2(135mg,0.21mmol)。将所得溶液在60℃下搅拌6h。将反应混合物用20mL H_2O稀释并且用EtOAc萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:3)将残余物从硅胶洗脱。这产生235mg(55.7%)呈棕色固体的标题化合物。MS-ESI:205(M+1)。

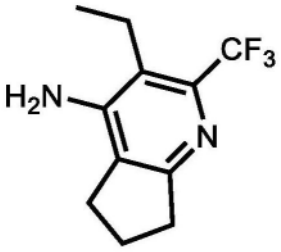
[3909] 步骤4:2-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-胺

[3910] 向在氮气下的50mL圆底烧瓶中的3-硝基-2-(丙-1-烯-2-基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶(235mg,1.15mmol)在MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(10重量%,24mg)。抽空烧瓶并且再充入氢气三次。将所得溶液在氢气气氛下(用气囊)在RT下搅拌2h。将固体滤出。将所得混合物真空浓缩。用EtOAc/PE(1:4)将残余物从硅胶洗脱。这产生197mg(97%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:177(M+1)。

[3911] 方案70:

[3912] 

[3913] 中间体143

[3914] 

[3915] 3-乙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

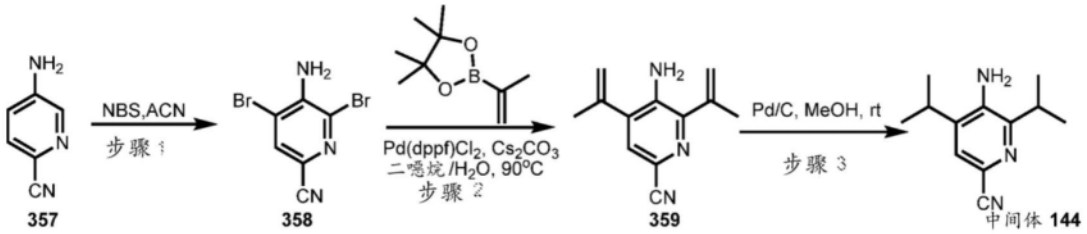
[3916] 步骤1使用方案68中示出的用于将化合物348转化为中间体135的类似程序,以从化合物353得到化合物354。MS-ESI:203(M+1)。

[3917] 步骤2:3-溴-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

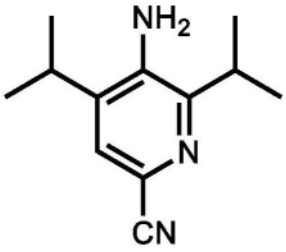
[3918] 向在氮气下的500-mL圆底烧瓶中的2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺(1.5g,7.42mmol)在MeCN(200mL)中的搅拌溶液中添加NBS(10.6g,59.4mmol)。将所得溶液在RT下搅拌过夜。然后将反应通过添加50mL饱和$Na_2S_2O_3$(水溶液)淬灭。将混合物用3x100mL EtOAc萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1/3)将残余物从硅胶洗脱。这产生1.1g(53%)呈暗黄色固体的标题化合物。MS-ESI:281/283(M+1)。

[3919] 步骤3-4使用方案69中示出的用于将化合物351转化为中间体142的类似程序,以从化合物355得到中间体143。MS-ESI:231(M+1)。

[3920] 方案71:

[3921] 

[3922] 中间体144

[3923] 

[3924] 5-氨基-4,6-二异丙基吡啶甲腈

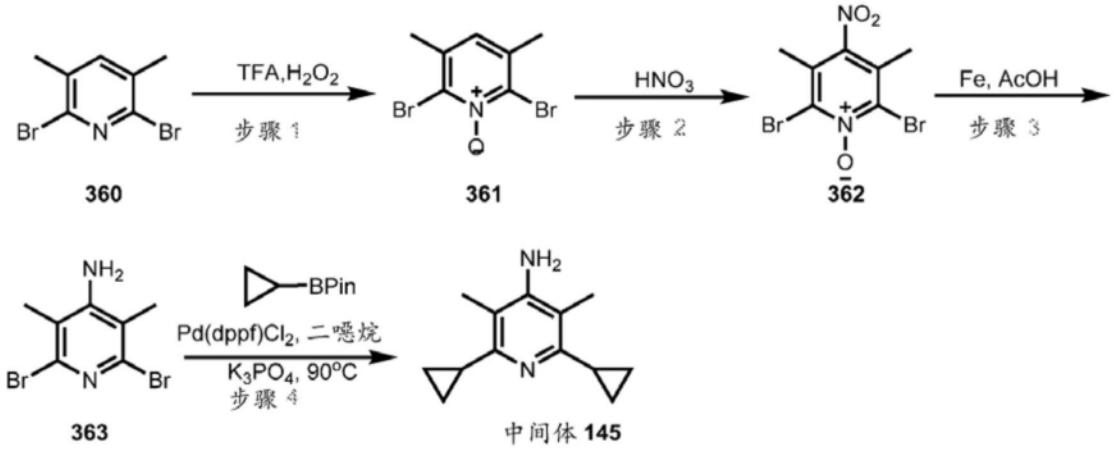
[3925] 步骤1使用方案70中示出的用于将化合物354转化为化合物355的类似程序,以从化合物357得到化合物358。MS-ESI:276/278(M+1)。

[3926] 步骤2:5-氨基-4,6-二(丙-1-烯-2-基)吡啶甲腈

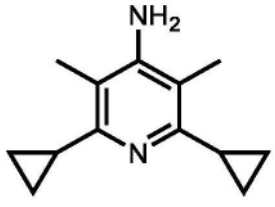
[3927] 向在氮气下的500mL圆底烧瓶中的5-氨基-4,6-二溴吡啶甲腈(3.3g,12mmol)在二噁烷(125mL)和H_2O(17mL)中的搅拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(5.0g,29.8mmol)、Cs_2CO_3(11.7g,35.8mmol)和Pd(dppf)Cl_2(1.74g,2.4mmol)。将所得溶液在油浴中在90℃下搅拌过夜。将所得溶液真空浓缩。将反应溶液用200mL H_2O稀释。将混合物用3x200mL EtOAc萃取并且将有机层经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:3)将残余物从硅胶洗脱。这产生1.96g(82.5%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:200(M+1)。

[3928] 步骤3使用方案69中示出的用于将化合物352转化为中间体142的类似程序,以从化合物359得到中间体144。MS-ESI:204(M+1)。

[3929] 方案72:

[3930] 

[3931] 中间体145

[3932] 

[3933] 2,6-二环丙基-3,5-二甲基吡啶-4-胺

[3934] 步骤1:2,6-二溴-3,5-二甲基吡啶1-氧化物

[3935] 在0℃下向在100-mL圆底烧瓶中的2,6-二溴-3,5-二甲基吡啶(2.0g,7.55mmol)在TFA(20mL)中的搅拌溶液中滴加H_2O_2(30重量%,4.0mL)。将所得溶液在油浴中在80℃下搅拌

12h。将所得溶液用100mL水稀释。将混合物用3x100mL DCM萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。这产生1.5g(71%)呈棕色固体的标题化合物。MS-ESI:280/282/284(M+1)。

[3936] 步骤2:2,6-二溴-3,5-二甲基-4-硝基吡啶1-氧化物

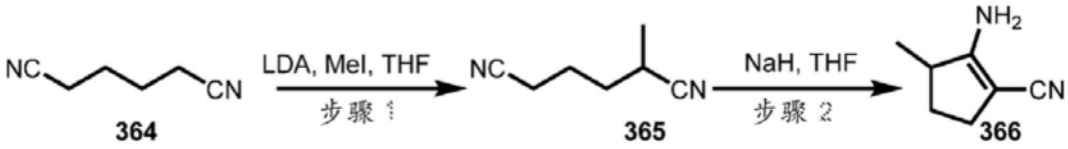
[3937] 在冰浴中在0℃下向在100-mL圆底烧瓶中的2,6-二溴-3,5-二甲基吡啶1-氧化物(1.50g,5.34mmol)在浓H_2SO_4(20mL)中的搅拌溶液中滴加HNO_3(4.0mL)。将所得溶液在油浴中在60℃下搅拌4h。将反应物缓慢倾倒入100mL水/冰中。将所得溶液用3x100mL DCM萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。这产生1.3g(74.7%)呈棕色固体的标题化合物。MS-ESI:325/327/329(M+1)。

[3938] 步骤3:2,6-二溴-3,5-二甲基吡啶-4-胺

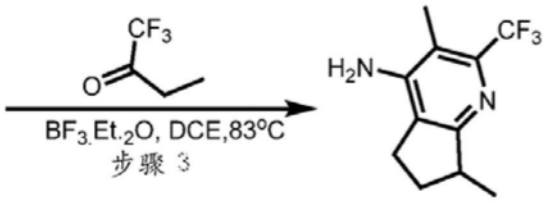
[3939] 向在氮气下的100-mL圆底烧瓶中的2,6-二溴-3,5-二甲基-4-硝基吡啶1-氧化物(1.3g,3.99mmol)在AcOH(20mL)中的搅拌溶液中添加Fe粉(1.11g,0.020mmol)。将所得混合物在35℃下搅拌14h。将不溶性物质滤出并且将滤液用50mL水稀释。将所得溶液用3x50mL DCM萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:10至1:3)将残余物从硅胶洗脱。这产生900mg(80.6%)呈棕色固体的标题化合物。MS-ESI:278/280/282(M+1)。

[3940] 步骤4使用方案71中示出的用于将化合物358转化为中间体359的类似程序,以从化合物363得到中间体145。MS-ESI:203(M+1)。

[3941] 方案73:



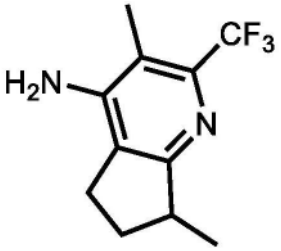
[3942]



中间体 **146**

[3943] 中间体146

[3944]



[3945] 3,7-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

[3946] 步骤1:2-甲基己烷二腈

[3947] 在液氮/EtOH浴中在-78℃下向在氮气下的1-L 3颈圆底烧瓶中的LDA(76.4mL,153mmol)在200mL THF中的搅拌溶液中滴加己二腈(15g,139mmol)在THF(50mL)中的冷溶液。将所得溶液在-78℃下搅拌1h。在-78℃下向反应物中滴加在THF(50mL)中的CH_3I

(21.7g,153mmol)。然后将反应物在-10℃下搅拌1h。将反应物用饱和NH_4Cl(100mL)淬灭。将THF除去并且将混合物用3x200mL EtOAc萃取并且将有机层经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。这产生15g呈黄色油状物的(粗制)标题化合物。MS-ESI:123(M+1)。

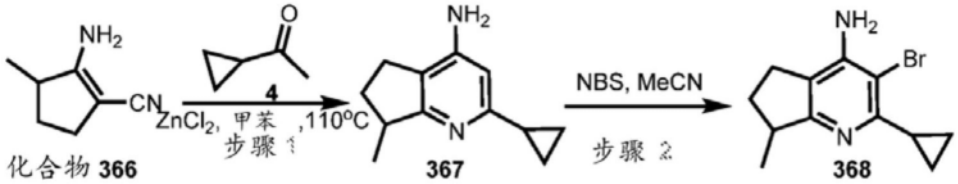
[3948] 步骤2:2-氨基-3-甲基环戊-1-烯-1-甲腈

[3949] 在冰/EtOH浴中在0℃下向在氮气下的1-L 3颈圆底烧瓶中的2-甲基己二腈(15g,123mmol)在THF(450mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(在矿物油中的60重量%分散体,9.84g,246mmol)。将反应物在0℃下搅拌30min并且然后在80℃下搅拌过夜。将反应用200mL H_2O淬灭。将混合物用3x300mL EtOAc萃取。将合并的有机层经无水

[3950] Na_2SO_4干燥。用EtOAc/PE(1:3)将粗产物从硅胶洗脱。这产生4.8g(28%,经两步)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:123(M+1)。

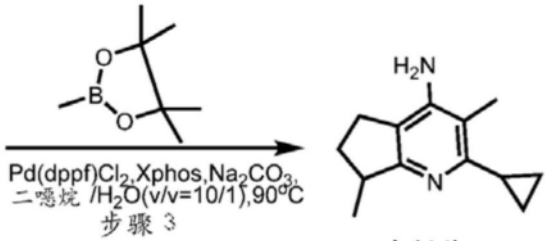
[3951] 步骤3使用方案68中示出的用于将化合物348转化为中间体135的类似程序,以从化合物366得到中间体146。MS-ESI:231(M+1)。

[3952] 方案74:



化合物 **366** **367** **368**

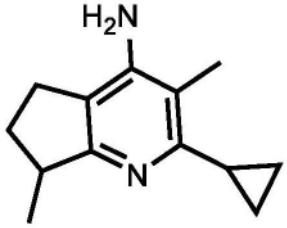
[3953]



中间体 **147**

[3954] 中间体147

[3955]



[3956] 2-环丙基-3,7-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

[3957] 步骤1:2-环丙基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

[3958] 向在氮气下的500-mL圆底烧瓶中的2-氨基-3-甲基环戊-1-烯-1-甲腈(25.4g,208mmol)在甲苯(150mL)中的搅拌溶液中分批添加1-环丙基乙-1-酮(35g,416mmol)和$ZnCl_2$(31g,229mmol)。将所得溶液在油浴中在110℃下搅拌16h。然后将反应通过添加200mL水淬灭。将溶液的pH值用NaOH(3M)调节至14。将所得溶液用3x300mL EtOAc萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:5)将残余物从硅胶洗脱。将粗产物通过制备型HPLC用以下条件进行进一步纯化:XBridge制备型C18 OBD柱19×150mm 5um;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:经10min 17%B至18%B;254/210nm;Rt:9.30min这产生1.5g(3.8%)呈淡黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:

189(M+1)。

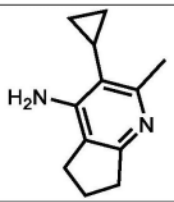
[3959] 步骤2使用方案70中示出的用于将化合物354转化为化合物355的类似程序,以从化合物367得到化合物368。MS-ESI:267/269(M+1)。

[3960] 步骤3:2-环丙基-3,7-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

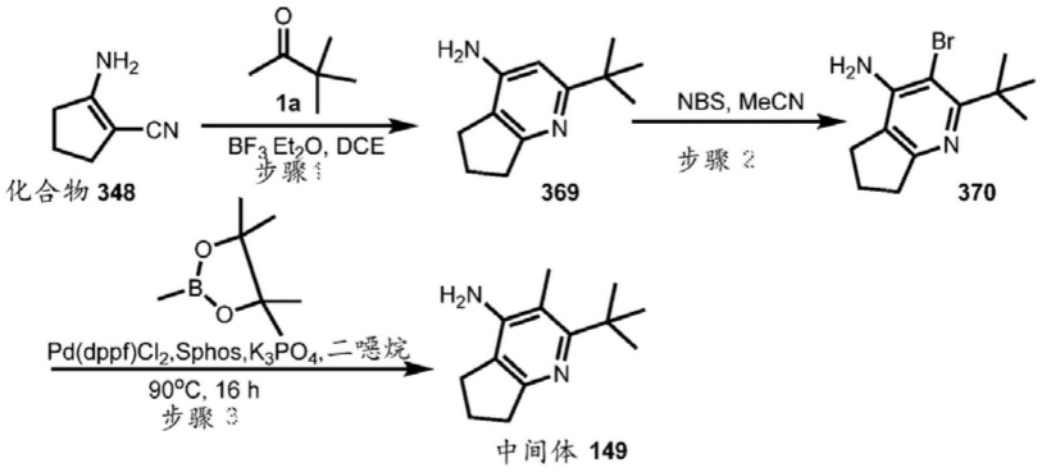
[3961] 向在氮气下的100-mL圆底烧瓶中的3-溴-2-环丙基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺(1.5g,5.61mmol)在二噁烷(25mL)和H_2O(2.5mL)中的搅拌溶液中添加Cs_2CO_3(4.57g,14mmol)、Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(0.46g,0.56mmol)和2,4,4,5,5-五甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.99g,14mmol)。将所得溶液在油浴中在90℃下搅拌16h。然后将反应通过添加50mL水淬灭。将所得溶液用3x50mL DCM萃取并且将有机层经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。用DCM/MeOH(10:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生0.60g(53%)呈淡黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:203(M+1)。

[3962] 表30.下表中的中间体使用方案74中示出的用于将化合物366转化为中间体147的类似程序由适当起始物质制备。

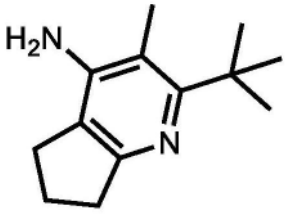
[3963]

中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量[M-H]⁻
中间体 148		3-环丙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺	189

[3964] 方案75:

[3965] 

[3966] 中间体149

[3967] 

[3968] 2-(叔丁基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

[3969] 步骤1使用方案68中示出的用于将化合物348转化为中间体135的类似程序,以从化合物348得到化合物369。MS-ESI:191(M+1)。

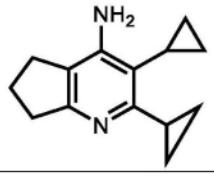
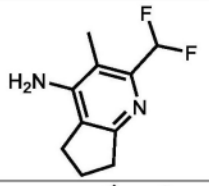
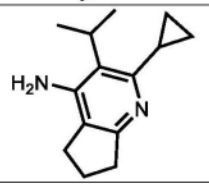
[3970] 步骤2使用方案70中示出的用于将化合物354转化为化合物355的类似程序,以从化合物369得到化合物370。MS-ESI:269/271(M+1)。

[3971] 步骤3:2-(叔丁基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

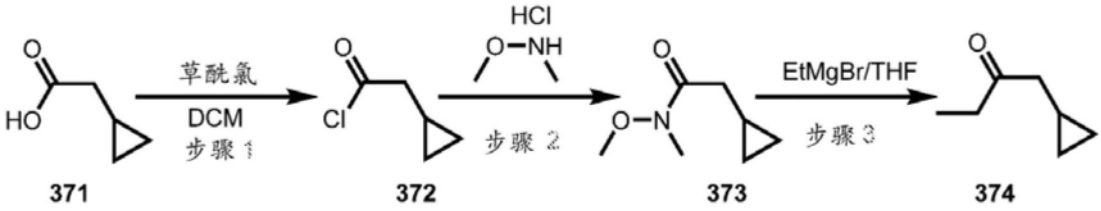
[3972] 向在氮气下的100-mL圆底烧瓶中的3-溴-2-(叔丁基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺(550mg,2.04mmol)的搅拌溶液中添加Cs_2CO_3(1.33g,4.09mmol)、2,4,4,5,5-五甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(435mg,3.06mmol)、Pd(dppf)Cl_2(145mg,0.20mmol)和SPhos(84mg,0.20mmol)。将所得溶液在80℃下搅拌过夜。将反应溶液用20mL H_2O稀释。将所得混合物用3x50mL EtOAc萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用DCM/MeOH(50:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生243mg(58%)呈棕色固体的标题化合物。MS-ESI:205(M+1)。

[3973] 表31.下表中的中间体使用方案75中示出的用于将化合物348转化为中间体149的类似程序由适当起始物质制备。

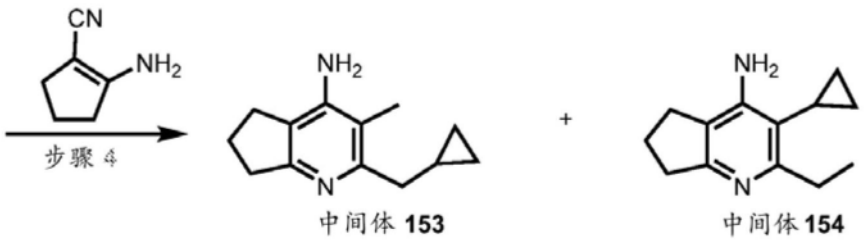
[3974]

中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量[M-H]⁻
中间体 150		2,3-二环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺	215
中间体 151		2-(二氟甲基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺	199
中间体 152		2-环丙基-3-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺	217

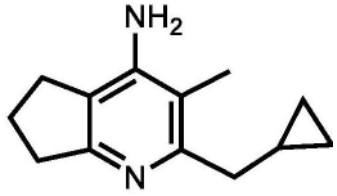
[3975] 方案76:



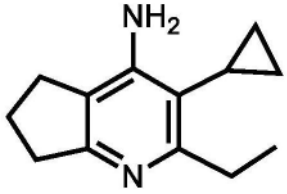
[3976]



[3977] 中间体153

[3978] 

[3979] 2-(环丙基甲基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺中间体154

[3980] 

[3981] 3-环丙基-2-乙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

[3982] 步骤1:2-环丙基乙酰氯

[3983] 在冰浴中在0℃下向在氮气下的500-mL圆底烧瓶中的2-环丙基乙酸(10g,99.9mmol)在DCM(200mL)中的搅拌溶液中滴加草酰氯(14g,110mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h。将所得混合物真空浓缩。这产生10g(粗制)呈无色油状物的标题化合物。

[3984] 步骤2:2-环丙基-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺

[3985] 在冰浴中在0℃下向在500-mL圆底烧瓶中的2-环丙基乙酰氯(10g,粗制)在DCM(200mL)中的搅拌溶液中添加TEA(25.7g,254mmol),随后滴加在DCM(50mL)中的N,O-二甲基羟基胺盐酸盐(16.4g,169mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h。将所得溶液用200mL水稀释。将混合物用3x200mL DCM萃取并且将有机层经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。这产生22g(91%)呈无色油状物的标题化合物。MS-ESI:144(M+1)。

[3986] 步骤3:1-环丙基丁-2-酮

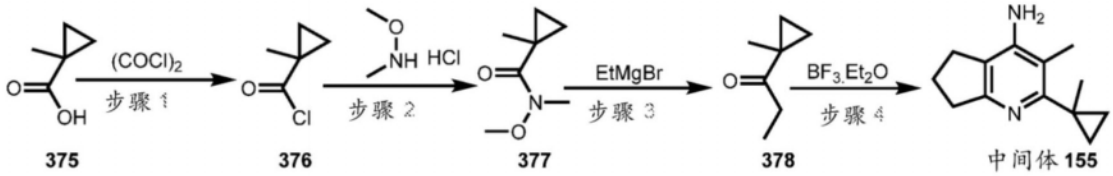
[3987] 在冰浴中在0℃下向在氮气下的500-mL圆底烧瓶中的2-环丙基-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(20g,140mmol)在THF(200mL)中的搅拌溶液中滴加在Et_2O中的EtMgBr(2M,91mL,182mmol)。将所得溶液在RT下搅拌14h。然后将反应通过添加200mL水淬灭。将混合物用3x200mL DCM萃取并且将有机层经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。这产生13g(83%)呈棕色液体的标题化合物。MS-ESI:113(M+1)。

[3988] 步骤4:2-(环丙基甲基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺和

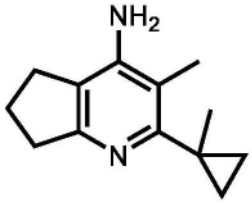
[3989] 3-环丙基-2-乙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

[3990] 在冰浴中在0℃下向在氮气下的250-mL圆底烧瓶中的1-环丙基丁-2-酮(9.64g,89.1mmol)在DCE(100mL)中的搅拌溶液中滴加1-环丙基丁-2-酮(10g,89mmol)和$BF_3.Et_2O$(47重量%,19g,134mmol)。将所得溶液在油浴中在80℃下搅拌14h。将所得溶液用100mL水稀释。将溶液的pH值用NaOH(3M)调节至9。将所得溶液用3x300mL DCM萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用DCM/MeOH(100:1至10:1)将残余物从硅胶洗脱并且产生混合物。然后将混合物通过SFC用以下条件分离:Ultimate XB-NH2,21.2*250mm;5um;流动相A:CO_2,流动相B:EtOH(8mM NH_3.MeOH);流速:60mL/min;梯度:经9min 35%B;UV 220nm;Rt1:6.25min中间体153;Rt2:7.40min中间体154;注射体积:1.1ml;运行次数:100;这产生中间体153(4.0g)和中间体154(2.0g)。MS-ESI:203(M+1)。

[3991] 方案77:

[3992] 

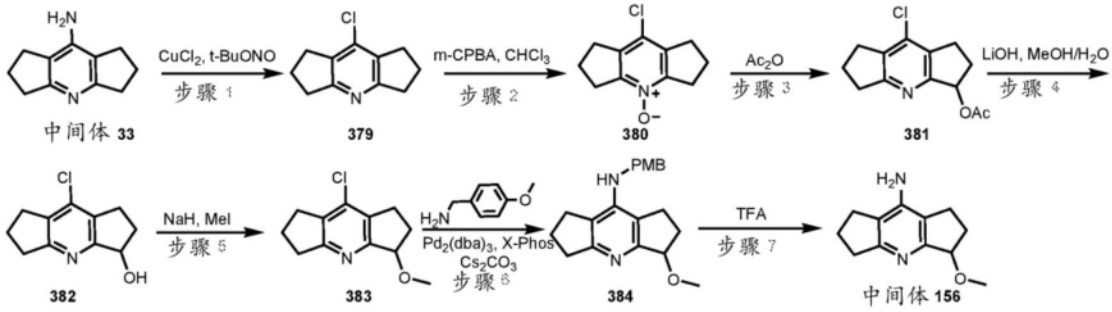
[3993] 中间体155

[3994] 

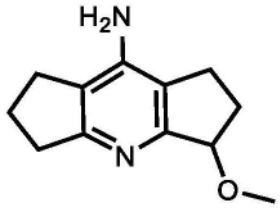
[3995] 3-甲基-2-(1-甲基环丙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

[3996] 步骤1-4使用方案76中示出的用于将化合物371转化为中间体153的类似程序,以从化合物375得到中间体155。MS-ESI:203(M+1)。

[3997] 方案78:

[3998] 

[3999] 中间体156

[4000] 

[4001] 3-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺

[4002] 步骤1:8-氯-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶

[4003] 在RT下向在氮气下的500-mL圆底烧瓶中的1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺(1.75g,10mmol)在$CHCl_3$(80mL)中的搅拌溶液中分批添加亚硝酸叔丁酯(2.06g,20mmol)和$CuCl_2$(2.70g,20mmol)。将所得混合物在RT下搅拌过夜。将所得混合物用3x50mL水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。将所得混合物过滤。将滤液减压浓缩。用PE/EtOAc(10:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生1.1g(57%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:194/196(M+1)。

[4004] 步骤2:8-氯-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶4-氧化物

[4005] 在0℃下向在250-mL圆底烧瓶中的8-氯-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶(1.10g,5.7mmol)在$CHCl_3$(60mL)中的搅拌溶液中分批添加m-CPBA(1.96g,11.4mmol)。将所得混合物在RT下搅拌3h。将反应在0℃下用饱和Na_2SO_3淬灭。将所得混合物用3x15mL水洗涤并且用无水Na_2SO_4干燥。将所得混合物过滤。将滤液减压浓缩。用PE/EtOAc(3:1)将残余物从

硅胶洗脱。这产生1.03g(86.5%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:210/212(M+1)。

[4006] 步骤3:8-氯-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-3-基乙酸酯

[4007] 将在100-mL圆底烧瓶中的8-氯-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶4-氧化物(1.0g,4.8mmol)在Ac_2O(50mL)中的溶液在RT下搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。这产生550mg(粗制)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:252/254(M+1)。

[4008] 步骤4:8-氯-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-3-醇

[4009] 在0℃下向在100-mL圆底烧瓶中的8-氯-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-3-基乙酸酯(550mg,粗制)在MeOH(25mL)和H_2O(5mL)中的搅拌溶液中分批添加NaOH(224mg,5.6mmol)。将反应溶液在60℃下搅拌6h。将混合物冷却至RT并且真空浓缩。用DCM/MeOH(10:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生550mg(55%,经两步)呈无色油状物的标题化合物。MS-ESI:210/212(M+1)。

[4010] 步骤5:8-氯-3-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶

[4011] 在冰浴中在0℃下向在氮气下的100-mL 3颈圆底烧瓶中的8-氯-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-3-醇(550mg,2.6mmol)在THF(25mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(在矿物油中的60重量%分散体,208mg,5.2mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌30min。在0℃下向上述溶液中添加CH_3I(745mg,5.2mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌30min。将反应在0℃下用水/冰(5mL)淬灭。将混合物用3x15mL EtOAc萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用PE/EtOAc(10:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生(500mg,85%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:224/226(M+1)。

[4012] 步骤6:3-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺

[4013] 向在氮气下的100-mL圆底烧瓶中的8-氯-3-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶(500mg,2.2mmol)在1,4-二噁烷(15mL)和H_2O(1mL)中的搅拌溶液中添加(4-甲氧基苯基)甲胺(613mg,4.4mmol)和Cs_2CO_3(1.45g,4.4mmol)和$Pd_2(dba)_3$(20.5mg,0.022mmol)和X-Phos(21.31mg,0.045mmol)。将所得溶液在100℃下搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。将所得混合物用H_2O(10mL)稀释并且用3x15mL EtOAc萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用PE/EtOAc(1:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生370mg(51%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:325(M+1)。

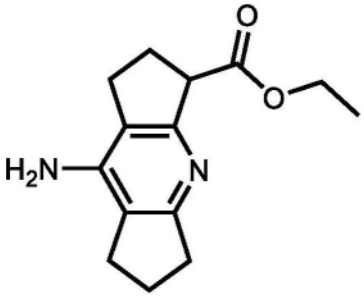
[4014] 步骤7:3-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺

[4015] 在80℃下将3-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺(370mg,1.14mmol)在TFA(10mL)中的溶液搅拌3h。将所得混合物真空浓缩。这产生450mg(粗制)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:205(M+1)。

[4016] 方案79:

[4017] 

[4018] 中间体157

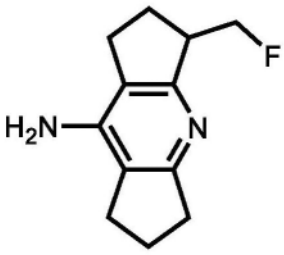
[4019] 

[4020] 8-氨基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-3-甲酸乙酯

[4021] 步骤1:8-氨基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-3-甲酸乙酯

[4022] 在55至60℃下向在氮气下的250-mL圆底烧瓶中的P_2O_5(27.3g,192mmol)在甲苯(100mL)中的搅拌溶液中滴加磷酸三乙酯(22.5g,123mmol),随后在55～60℃下滴加乙醇(2.20g,9.55mmol)。将反应物搅拌30min。将溶液冷却至RT,在RT下将2-氨基环戊-1-烯-1-甲腈(3.81g,35mmol)和2-氧代环戊烷-1-甲酸乙酯(5.0g,32mmol)在甲苯(20mL)中的混合物。然后将溶液在55℃下搅拌3.5h。将溶液冷却至RT,在冰浴中在低于40℃下滴加水(100mL)。然后将溶液在55℃下搅拌30min。将水相收集并且用饱和Na_2CO_3溶液调节pH值至8。将所得溶液用3x150mL EtOAc萃取,将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。用DCM/MeOH(17:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生1.1g(15%)呈棕色固体的标题化合物。MS-ESI:247(M+1)。

[4023] 中间体158

[4024] 

[4025] 3-(氟甲基)-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺

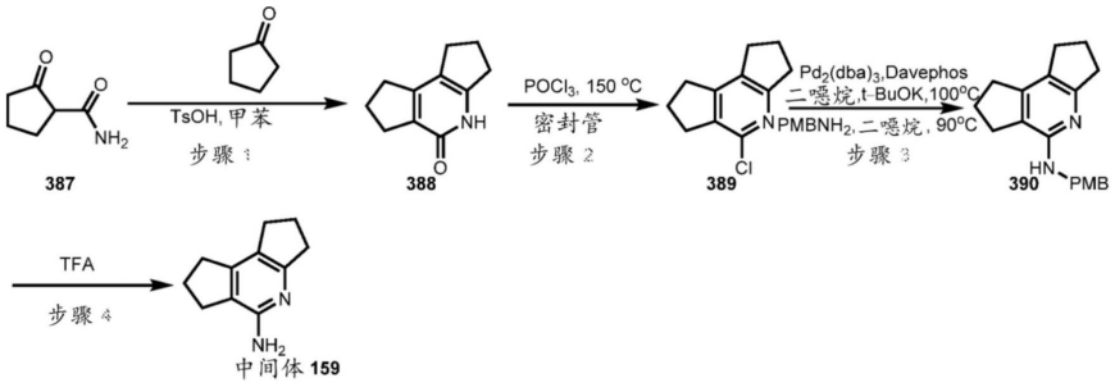
[4026] 步骤2:(8-氨基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-3-基)甲醇

[4027] 在冰浴中在0℃下向在氮气下的50-mL圆底烧瓶中的8-氨基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-3-甲酸乙酯(680mg,2.76mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中分批添加$LiBH_4$(180mg,8.28mmol)。将所得溶液在RT下搅拌3h。然后将反应通过添加5mL水淬灭。将所得混合物真空浓缩。用DCM/MeOH(8:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生220mg(39%)呈灰白色固体的标题化合物。MS-ESI:205(M+1)。

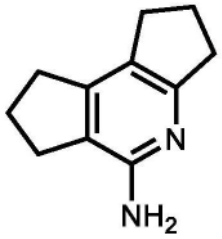
[4028] 步骤3:3-(氟甲基)-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺

[4029] 在冰浴中在0℃向在氮气下的50-mL 3颈圆底烧瓶中的(8-氨基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-3-基)甲醇(50mg,0.25mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中滴加DAST(197mg,1.22mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h。然后将反应通过添加5mL MeOH淬灭。将所得混合物真空浓缩。用DCM/MeOH(10:1)将残余物从硅胶洗脱。将粗产物通过制备型HPLC在以下条件下进行纯化:XBridge制备型OBD C18柱30×150mm 5um;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内25%B至42%B;254/210nm;Rt:6.83min。这产生75mg(99%)呈淡黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:247(M+1)。

[4030] 方案80：

[4031] 

[4032] 中间体159

[4033] 

[4034] 1,2,3,6,7,8-六氢二环戊并[b,d]吡啶-5-胺

[4035] 步骤1:2,3,4,6,7,8-六氢二环戊并[b,d]吡啶-5(1H)-酮

[4036] 向在氮气下的250-mL 3颈圆底烧瓶中的2-氧代环戊烷-1-甲酰胺(2.0g,15.7mmol)在甲苯(80mL)中的搅拌溶液中添加环戊酮(1.32g,15.7mmol)和TsOH(1.63g,9.44mmol)。将所得溶液在油浴中在120℃下搅拌4h。将混合物在减压下浓缩。用DCM/MeOH(10:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生301mg(11%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:176(M+1)。

[4037] 步骤2:5-氯-1,2,3,6,7,8-六氢二环戊并[b,d]吡啶

[4038] 将在100-mL圆底烧瓶中的2,3,4,6,7,8-六氢二环戊并[b,d]吡啶-5(1H)-酮(301mg,1.72mmol)在三氯化磷酰(25mL)中的搅拌溶液在油浴中在150℃下搅拌16h。然后将反应通过添加H_2O(200mL)淬灭。将溶液的pH值用NaOH(3M)调节至7。将所得溶液用3x150mL EtOAc萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC在以下条件下进行纯化:XBridge制备型C18 OBD柱19×150mm 5um;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在8min内35%B至80%B;254/210nm;Rt:7.00min。这产生152mg(46%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:194/196(M+1)。

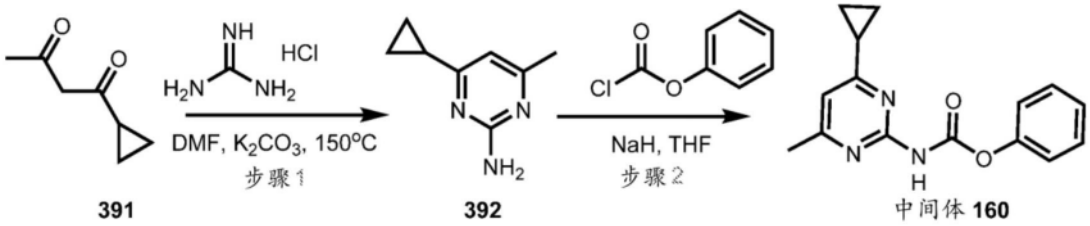
[4039] 步骤3:N-(4-甲氧基苄基)-1,2,3,6,7,8-六氢二环戊并[b,d]吡啶-5-胺

[4040] 向在氮气下的100-mL 3颈圆底烧瓶中的5-氯-1,2,3,6,7,8-六氢二环戊并[b,d]吡啶(156mg,0.81mmol)在二噁烷(25mL)中的搅拌溶液中添加1-(4-甲氧基苯基)甲胺(221mg,1.62mmol)、t-BuOK(272mg,2.43mmol)、$Pd_2(dba)_3$(74mg,0.081mmol)、和Davephos(32mg,0.081mmol)。将所得溶液在油浴中在100℃下搅拌4h。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释并且用3x50mL EtOAc萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用DCM/MeOH(10:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生168mg(71%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:295(M+1)。

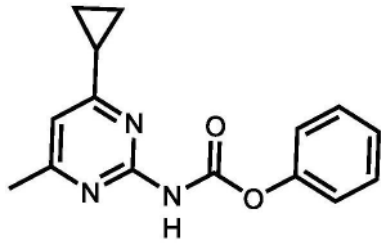
[4041] 步骤4:1,2,3,6,7,8-六氢二环戊并[b,d]吡啶-5-胺

[4042] 在0℃下向在50-mL圆底烧瓶中的N-(4-甲氧基苄基)-1,2,3,6,7,8-六氢二环戊并[b,d]吡啶-5-胺(100mg,0.34mmol)在$CHCl_3$(5mL)中的搅拌溶液中滴加TFA(5mL)。将所得溶液在油浴中在65℃下搅拌2h。将溶液真空浓缩。将残余物溶解在DCM(10mL)中。将溶液的pH值用NaOH(3M)调节至10。将所得混合物用3x20mL EtOAc萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用DCM/MeOH(10:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生50mg(84%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:175(M+1)。

[4043] 方案81:

[4044] 

[4045] 中间体160

[4046] 

[4047] (4-环丙基-6-甲基嘧啶-2-基)氨基甲酸苯酯

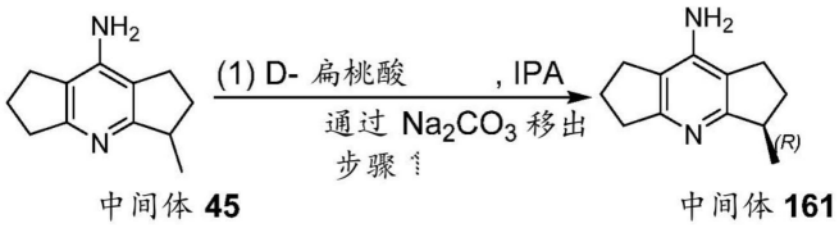
[4048] 步骤1:4-环丙基-6-甲基嘧啶-2-胺

[4049] 向在100-mL密封管中的1-环丙基丁烷-1,3-二酮(2.0g,16mmol)在DMF(20mL)中的搅拌溶液中添加K_2CO_3(4.42g,32mmol)和胍盐酸盐(3.02g,32mmol)。将所得溶液在油浴中在150℃下搅拌4h。将所得混合物真空浓缩。将混合物溶解到20mL EtOAc中。将所得混合物用2x50mL H_2O洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。这产生1.6g(68%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:150(M+1)。

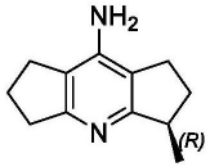
[4050] 步骤2:(4-环丙基-6-甲基嘧啶-2-基)氨基甲酸苯酯

[4051] 向在氮气下的50-mL圆底烧瓶中的4-环丙基-6-甲基嘧啶-2-胺(100mg,0.67mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液中添加NaH(在矿物油中的60重量%分散体,53.6mg,1.34mmol)和氯甲酸苯酯(115mg,0.74mmol)。将所得溶液在RT下搅拌24h。将反应溶液用H_2O(10mL)淬灭。将混合物用3x20mL EtOAc萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。这产生150mg(83%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:270(M+1)。

[4052] 方案82:

[4053] 

[4054] 中间体161

[4055] 

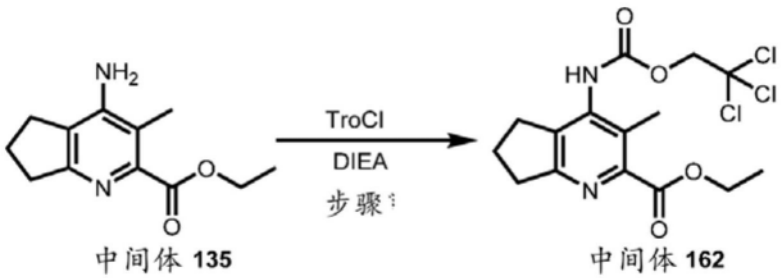
[4056] (R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺

[4057] 步骤1:(R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺

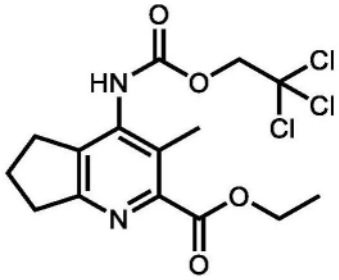
[4058] 将在具有冷凝器和搅拌棒的1L 3颈烧瓶中的3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺(47g,250mmol)在异丙醇(423mL)中的搅拌溶液加热至80℃。将溶液保持搅拌持续0.5h。将溶液冷却至约50℃。将溶液在该温度下通过布氏漏斗过滤以除去不溶性杂质。将固体用异丙醇(3x10mL)洗涤。将滤液转移至圆瓶中并且浓缩至350g。将溶液转移至在油浴中的配备有机械棒和回流冷凝器的2L 3颈圆底烧瓶中。将圆瓶用27g异丙醇洗涤以将所有物质转移至2L 3颈烧瓶中。将所得溶液加热至80℃并且在该温度下滴加(R)-(-)-扁桃酸(38g,250mmol)在异丙醇(188mL)中的溶液。将所得混合物在80℃下搅拌5min。将所述体系以5℃梯级冷却并且添加少量的产物的种子结晶。如果种子溶解,则重复上述操作。当所述体系冷却至65℃时,种子未溶解并且晶体开始生长,所述体系缓慢变得浑浊,将溶液在该温度下搅拌30分钟。从那时起,将溶液搅拌并且维持30分钟,同时将温度以5℃梯级冷却,直到所述体系温度为40℃。关掉油浴的加热开关并且将混合物缓慢冷却至28℃。16h后,监测固体的ee值(96%ee)。通过过滤收集固体。将所得固体在异丙醇中(180mL)浆化1h并且再次过滤。将滤液倾析,并且将沉淀物用色谱异丙醇(30mL)洗涤,得到呈白色固体的标题化合物(35g,40.5%产率,98%ee,其含有13.8%IPA)。将固体溶解在水中(420mL)且浓缩,得到29.2g白色固体(KF=5.1%)。将母液合并且浓缩,得到56.7g呈泡沫的S-异构体(75%ee,含有17.8%IPA)。然后将26.9g(R)盐通过Na_2CO_3(4M,500mL)水溶液移出并且用3x300mL EA萃取,然后将有机相用500mL盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。这产生14.3g(38%产率,98%ee,LCAP=96%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:189(M+1)。手性分析方法:柱,CHIRALPAK IC 4.6*150mm,3μm。流动相:Hex(0.1%DEA):IPA=85:15。柱温:30℃。流速:1.0mL/min。监测:UV 254nm。中间体161是第一峰,保留时间为5.8min。S对映异构体是第二峰,保留时间为7.0min。

[4059] 在单独的实验中,使用类似程序从中间体45和(S)-(+)-扁桃酸获得晶体。该盐通过单晶体X射线晶体学拆分为中间体45的(S)对映异构体。因此,中间体161具有(R)构型。

[4060] 方案83:

[4061] 

[4062] 中间体162

[4063] 

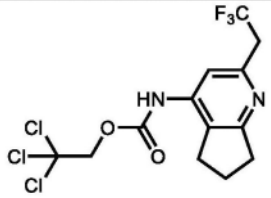
[4064] 3-甲基-4-(((2,2,2-三氯乙氧基)羰基)氨基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-2-甲酸乙酯

[4065] 步骤1:3-甲基-4-(((2,2,2-三氯乙氧基)羰基)氨基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-2-甲酸乙酯

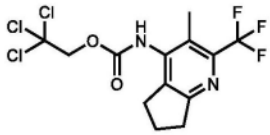
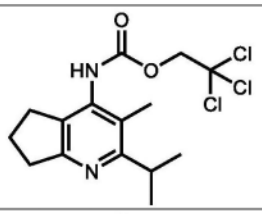
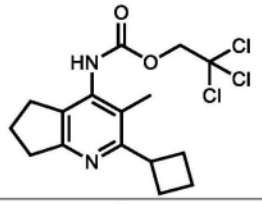
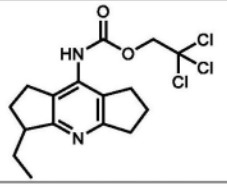
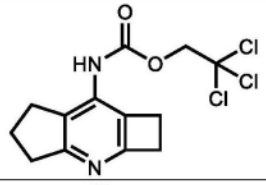
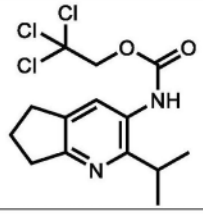
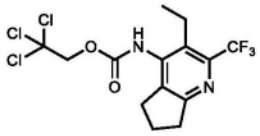
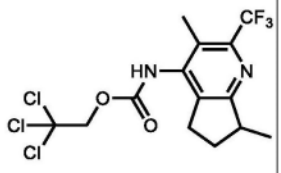
[4066] 在RT下向在氮气下的100-mL圆底烧瓶中4-氨基-3-甲基-5H,6H,7H-环戊并[b]吡啶-2-甲酸乙酯(500mg,2.27mmol)在THF(30mL)中的搅拌溶液中添加DIEA(587mg,4.54mmol),随后在RT下滴加氯甲酸2,2,2-三氯乙酯(962mg,4.54mmol)。将所得溶液在RT下搅拌过夜。将反应溶液用H_2O(10mL)淬灭。将混合物用3x50mL EtOAc萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生610mg(68%)呈棕黄色固体的标题化合物。MS-ESI:395/397/399(M+1)。

[4067] 表32.下表中的中间体使用方案83中示出的用于将中间体135转化为中间体162的类似程序由适当起始物质制备。

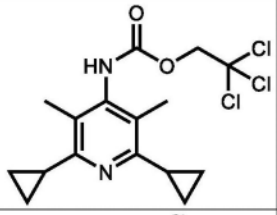
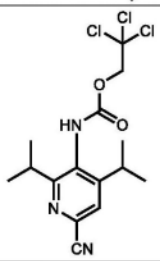
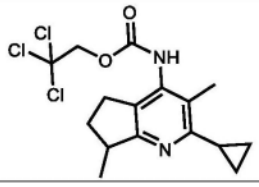
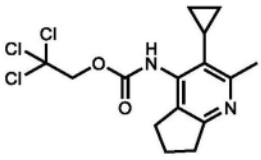
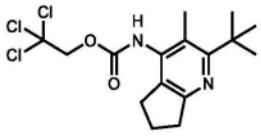
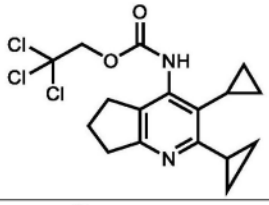
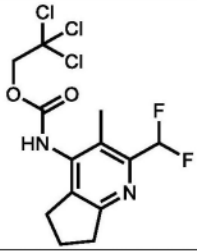
[4068]

中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量[M-H]⁻
中间体 163		(2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	391/393/395

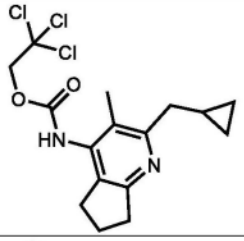
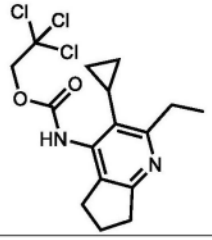
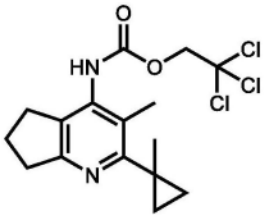
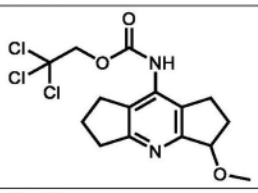
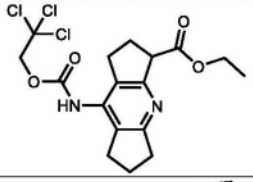
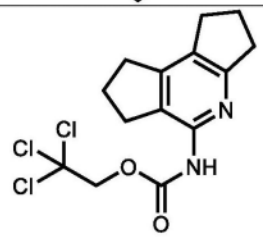
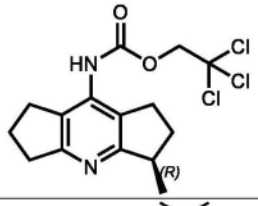
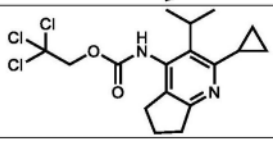
[4069]

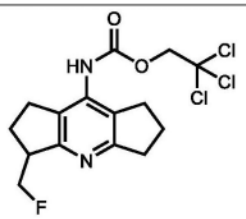
中间体 164		(3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	391/393/395
中间体 165		(2-异丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	365/367/369
中间体 166		(2-环丁基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	377/379/381
中间体 167		(3-乙基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	377/379/281
中间体 168		(2,4,5,6-四氢-1H-环丁[b]环戊并[e]吡啶-7-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	335/337/339
中间体 169		(2-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	351/353/355
中间体 170		(3-乙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	405/407/409
中间体 171		(3,7-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	405/407/409

[4070]

中间体 172		(2,6-二环丙基-3,5-二甲基吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	377/379/381
中间体 173		(6-氰基-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	378/380/382
中间体 174		(2-环丙基-3,7-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	377/379/381
中间体 175		(3-环丙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	363/365/367
中间体 176		(2-(叔丁基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	379/381/383
中间体 177		(2,3-二环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	389/391/393
中间体 178		(2-(二氟甲基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	373/375/377

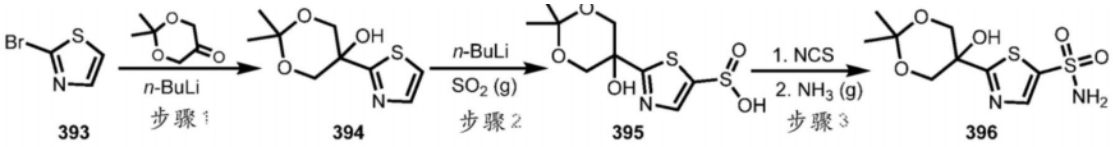
[4071]

中间体 179		(2-(环丙基甲基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	377/379/381
中间体 180		(3-环丙基-2-乙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	377/379/381
中间体 181		(3-甲基-2-(1-甲基环丙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	377/379/381
中间体 182		(3-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	379/381/383
中间体 183		8-(((2,2,2-三氯乙氧基)羰基)氨基)-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-3-甲酸乙酯	421/423/425
中间体 184		(1,2,3,6,7,8-六氢二环戊并[b,d]吡啶-5-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	349/351/353
中间体 185		(R)-(3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	363/365/367
中间体 186		(2-环丙基-3-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基	391/393/395

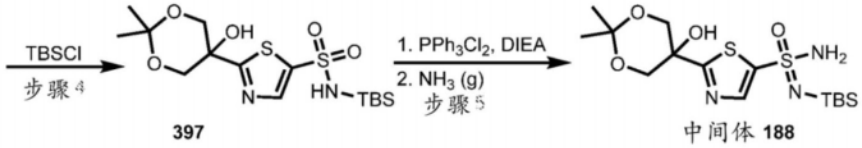
		甲酸 2,2,2-三氯乙酯	
中间体 187		(3-(氟甲基)-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	381/383/385

[4072]

[4073] 方案84:

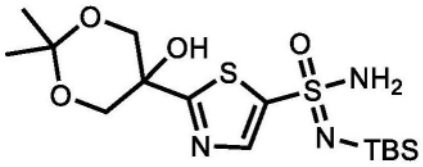


[4074]



[4075] 中间体188

[4076]



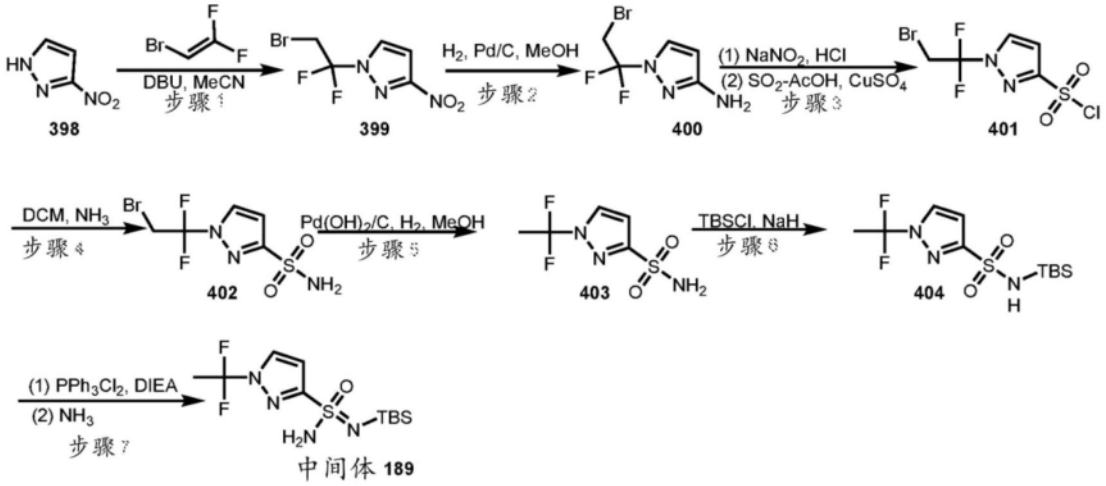
[4077] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[4078] 步骤1:2,2-二甲基-5-(噻唑-2-基)-1,3-二噁烷-5-醇

[4079] 在液氮/乙醇中在-70℃下向在氮气下的500-mL 3颈圆底烧瓶中的2-溴噻唑(4.89g,30.0mmol)在THF(200mL)中的搅拌溶液中滴加在己烷(2.5M,12.0mL,30mmol)中的n-BuLi。将所得溶液在-70℃下搅拌1h。然后在-70℃下滴加在THF(10mL)中的2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-酮(3.9g,30mmol)。将所得溶液在RT下再搅拌30min。将反应溶液用H_2O(200mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x200mL)萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1/10)将残余物从硅胶洗脱。这产生3.2g(50%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:216(M+1)。

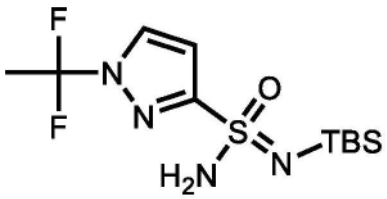
[4080] 步骤2-5使用方案54中示出的用于将化合物257转化为中间体113的类似程序,以从化合物394得到中间体188。MS-ESI:408(M+1)。

[4081] 方案85:



[4082]

[4083] 中间体189

[4084] 

[4085] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-(1,1-二氟乙基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[4086] 步骤1:1-(2-溴-1,1-二氟乙基)-3-硝基-1H-吡唑

[4087] 在-30℃下向在氮气下的100-mL圆底烧瓶中的2-溴-1,1-二氟乙烯(8.5g,59mmol)在MeCN(30mL)中的搅拌溶液中分小批添加3-硝基-1H-吡唑(6.7g,59mmol),随后在-30℃下滴加DBU(18.1g,119mmol)。将所得溶液在-20℃下搅拌4h。将反应溶液真空浓缩。将所得混合物用水(100mL)稀释。将所得混合物用3x100mL DCM萃取。将有机层用无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:5)将残余物从硅胶洗脱。这产生4.2g(28%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:256/258(M+1)。

[4088] 步骤2:1-(2-溴-1,1-二氟乙基)-1H-吡唑-3-胺

[4089] 在RT下向在氮气下的100-mL圆底烧瓶中的1-(2-溴-1,1-二氟乙基)-3-硝基-1H-吡唑(2.0g,7.81mmol)在MeOH(20mL)中的搅拌溶液中分批添加$Pd(OH)_2/C$(20重量%,395mg)。抽空烧瓶并且再充入氢气三次。将所得溶液在氢气气氛下(用气囊)在RT下搅拌2天。将固体滤出。将所得混合物真空浓缩。用EtOAc/PE(1:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生200mg(11%)呈棕色油状物的标题化合物。MS-ESI:226/228(M+1)。

[4090] 步骤3-4使用方案43中示出的用于将化合物183转化为化合物185的类似程序,以从化合物400得到化合物402。MS-ESI:290/292(M+1)。

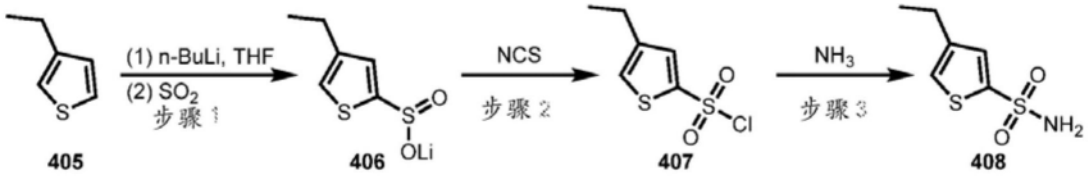
[4091] 步骤5:1-(1,1-二氟乙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

[4092] 在0℃下向在氮气下的100-mL压力槽反应器中的1-(2-溴-1,1-二氟乙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(1.0g,3.45mmol)在MeOH(40mL)中的搅拌溶液中分批添加$Pd(OH)_2/C$(20重量%,200mg)。在氢气气氛(10atm)下在70℃下将所得溶液搅拌24h。将固体滤出。将所得混合物真空浓缩。用EtOAc/PE(1:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生620mg(85%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:210(M-1)。

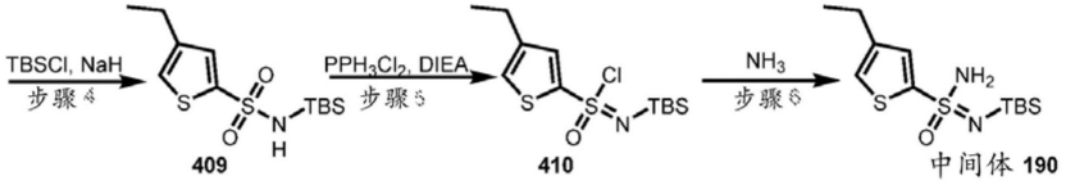
[4093] 步骤6-7使用方案46中示出的用于将化合物205转化为中间体105的类似程序,以

从化合物403得到中间体189。MS-ESI:325(M+1)。

[4094] 方案86:

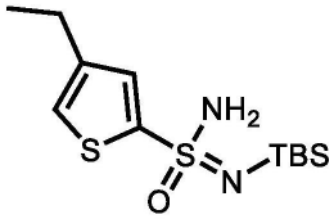


[4095]



[4096] 中间体190

[4097]

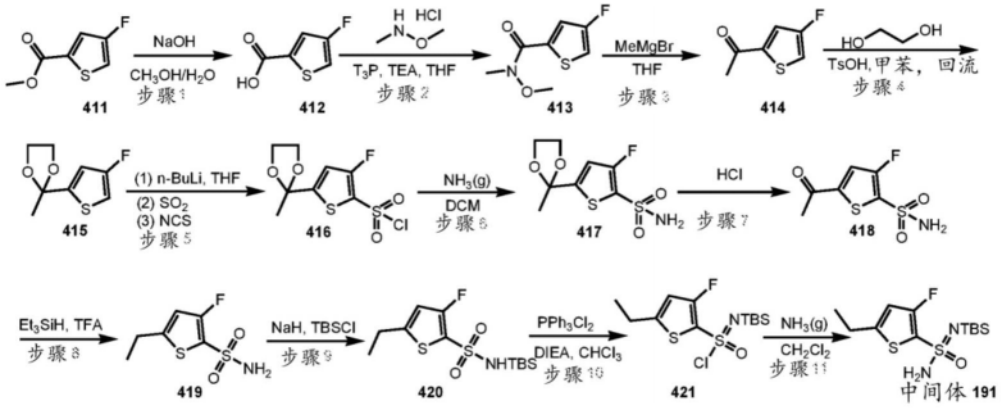


[4098] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-乙基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺

[4099] 步骤1-6使用方案54中示出的用于将化合物257转化为中间体133的类似程序,以从化合物405得到中间体190。MS-ESI:305(M+1)。

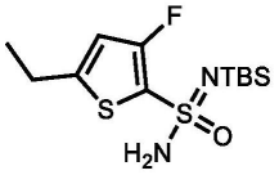
[4100] 方案87:

[4101]



[4102] 中间体191

[4103]



[4104] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-乙基-3-氟噻吩-2-磺酰亚胺酰胺

[4105] 步骤1:4-氟噻吩-2-甲酸

[4106] 在0℃下向在50-mL圆底烧瓶中的甲基4-氟噻吩-2-甲酸酯(300mg,1.87mmol)在MeOH(10mL)中的搅拌溶液中滴加NaOH(300mg,7.49mmol)在H_2O(10mL)中的溶液。将所得溶液在RT下搅拌2h。将溶液的pH值用HCl(6M)调节至4。将所得溶液用3x20mL EtOAc萃取并且

经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。这产生200mg(73％)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:145(M-1)。

[4107] 步骤2:4-氟-N-甲氧基-N-甲基噻吩-2-甲酰胺

[4108] 在RT下向在氮气下的50-mL圆底烧瓶中的4-氟噻吩-2-甲酸(200mg,1.37mmol)在THF(15mL)中的搅拌溶液中添加TEA(346mg,3.42mmol)和N,O-二甲基-羟基胺盐酸盐(202mg,2.06mmol)。在0℃下向搅拌溶液中滴加在EtOAc中的T3P(50重量％,1.74g,2.74mmol)。将所得溶液在RT下搅拌4h。将反应溶液用20mL水淬灭。将所得溶液用3x20mL EtOAc萃取,经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:3)将残余物从硅胶洗脱。这产生200mg(77％)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:190(M+1)。

[4109] 步骤3:1-(4-氟噻吩-2-基)乙-1-酮

[4110] 在0℃下在5min内伴随搅拌向在氮气下的50-mL 3颈圆底烧瓶中的4-氟-N-甲氧基-N-甲基噻吩-2-甲酰胺(200mg,1.06mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加在THF中的MeMgBr(3.0M,0.53mL,1.59mmol)。将所得溶液在RT下搅拌1h。然后将反应通过添加5.0mL NH_4Cl(水溶液)淬灭。将所得溶液用3x10mL DCM萃取。将合并的萃取物无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。这产生120mg(79％)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:145(M+1)。

[4111] 步骤4:2-(4-氟噻吩-2-基)-2-甲基-1,3-二氧戊环

[4112] 向在100-mL圆底烧瓶中的1-(4-氟噻吩-2-基)乙-1-酮(120mg,0.83mmol)在甲苯(10mL)中的搅拌溶液中添加乙烷-1,2-二醇(103mg,1.66mmol)和4-甲基苯磺酸(14mg,0.083mmol)。将所得溶液在110℃下搅拌16h。将所得混合物真空浓缩。用EtOAc/PE(1:3)将残余物从硅胶洗脱。这产生121mg(77％)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:189(M+1)。

[4113] 步骤5-6使用方案54中示出的用于将化合物257转化为化合物259的类似程序,以从化合物415得到化合物417。MS-ESI:268(M+1)。

[4114] 步骤7:5-乙酰基-3-氟噻吩-2-磺酰胺

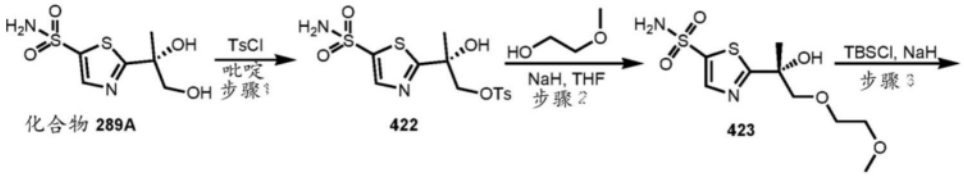
[4115] 在0℃下向在50-mL圆底烧瓶中的3-氟-5-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)噻吩-2-磺酰胺(360mg,1.35mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加HCl(4M,10mL,40mmol)。将所得溶液在油浴中在60℃下搅拌3h。将所得混合物真空浓缩。将溶液的pH值用饱和Na_2CO_3调节至8。将所得混合物用EtOAc(3x30mL)萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:2)将残余物从硅胶洗脱。这产生300mg(99％)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:224(M+1)。

[4116] 步骤8:5-乙基-3-氟噻吩-2-磺酰胺

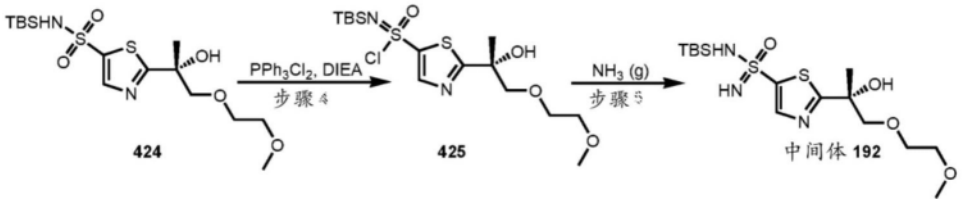
[4117] 在RT下向在氮气下的50-mL圆底烧瓶中的5-乙酰基-3-氟噻吩-2-磺酰胺(300mg,1.34mmol)在TFA(1.53g,13.4mmol)中的搅拌溶液中滴加三乙基硅烷(1.56g,13.4mmol)。将所得溶液在油浴中在30℃下搅拌16h。将所得混合物真空浓缩。将溶液的pH值用饱和Na_2CO_3调节至8。将所得混合物用EtOAc(3x30mL)萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生240mg(85％)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:210(M+1)。

[4118] 步骤9-11使用方案46中示出的用于将化合物205转化为中间体105的类似程序,以从化合物419得到中间体191。MS-ESI:323(M+1)。

[4119] 方案88:

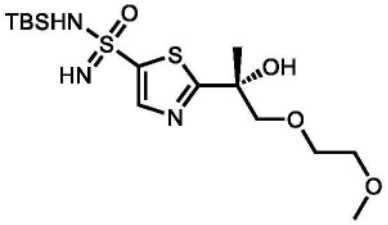


[4120]



[4121] 中间体192

[4122]



[4123] N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-((R)-2-羟基-1-(2-甲氧基乙氧基)丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[4124] 步骤1:(R)-2-羟基-2-(5-氨磺酰基噻唑-2-基)丙基4-甲基苯磺酸酯

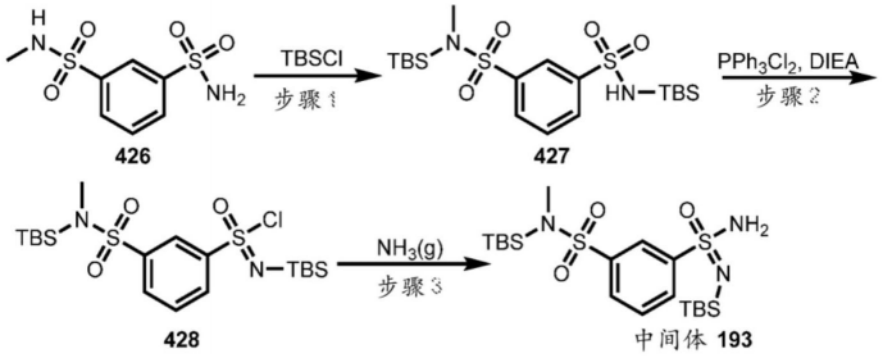
[4125] 在0℃下向在氮气下的250-mL圆底烧瓶中的(R)-2-(1,2-二羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰胺(化合物289A,4.0g,17mmol)在吡啶(40mL)中的搅拌溶液中分批添加4-甲基苯磺酰氯(4.8g,25mmol)。将所得溶液在RT下搅拌过夜并且然后用HCl(1M,40mL)稀释且用3x40mL EtOAc萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液真空浓缩。用PE/EtOAc(1:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生5.2g(79%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:391(M-1)。

[4126] 步骤2:(R)-2-(2-羟基-1-(2-甲氧基乙氧基)丙-2-基)噻唑-5-磺酰胺

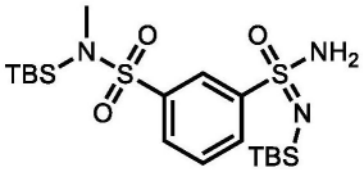
[4127] 在0℃下向在氮气下的100-mL圆底烧瓶中的2-甲氧基乙-1-醇(1.94g,25mmol)在THF(30mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(在矿物油中的60重量%分散体,2.04g,51mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌30min。在0℃下向溶液中分批添加(R)-2-羟基-2-(5-氨磺酰基噻唑-2-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(2.0g,5.1mmol)。将所得混合物在35℃下搅拌32h。将反应溶液在0℃下用水(20mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x200mL)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。用PE/EtOAc(1:3)将残余物从硅胶洗脱。这产生1.18g(78%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:295(M+1)。

[4128] 步骤3-5使用方案46中示出的用于将化合物205转化为中间体105的类似程序,以从化合物423得到中间体192。MS-ESI:410(M+1)。

[4129] 方案89:

[4130] 

[4131] 中间体193

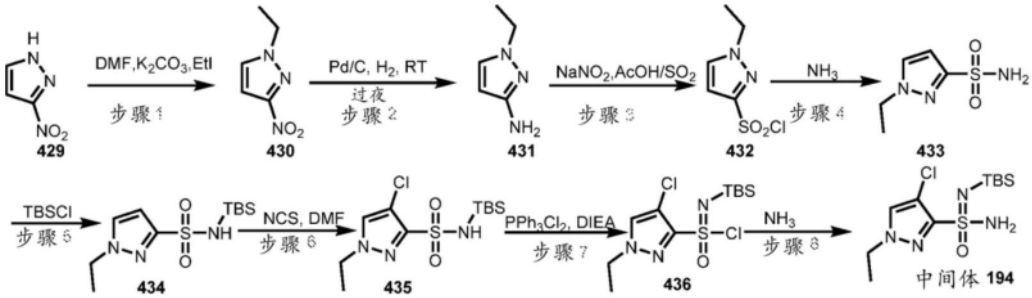
[4132] 

[4133] N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-3-(N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)磺酰胺亚胺基)-N-甲基苯磺酰胺

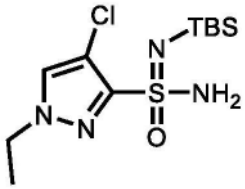
[4134] 步骤1:N_1,N_3-双(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N1-甲基苯-1,3-二磺酰胺在0℃下向在氮气下的25-mL圆底烧瓶中的N-甲基苯-1,3-二磺酰胺(220mg,0.88mmol)在THF(6.0mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(在矿物油中的60重量%分散体,211mg,5.28mmol)。将所得溶液在RT下搅拌20min。在0℃下向溶液中分批添加TBSCl(397mg,2.64mmol)。将所得溶液在RT下搅拌过夜。将反应溶液用10mL水淬灭。将混合物用3x20mL EtOAc萃取。将有机层用无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用PE/EtOAc(1:2)将残余物从硅胶洗脱。这产生400mg(95%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:479(M+1)。

[4135] 步骤2-4使用方案43中示出的用于将化合物186转化为中间体100的类似程序,以从化合物427得到中间体193。MS-ESI:478(M+1)。

[4136] 方案90:

[4137] 

[4138] 中间体194

[4139] 

[4140] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氯-1-乙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[4141] 步骤1:1-乙基-3-硝基-1H-吡唑

[4142] 在RT下向在500-mL圆底烧瓶中的3-硝基-1H-吡唑(30g,265mmol)在DMF(150mL)中的搅拌溶液中分批添加K_2CO_3(73.3g,530mmol)。在RT下滴加碘乙烷(82.8g,530mmol)。将所得溶液在80℃下搅拌1h。然后将反应通过添加500mL水淬灭。将所得混合物用4x200mL EtOAc萃取并且经无水Na_2SO_4干燥。将固体滤出。将所得混合物真空浓缩。用EtOAc/PE(1:4)将残余物从硅胶洗脱。这产生36g(96%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:142(M+1)。

[4143] 步骤2:1-乙基-1H-吡唑-3-胺

[4144] 在0℃下向在氮气下的250-mL圆底烧瓶中的1-乙基-3-硝基-1H-吡唑(10g,71mmol)在MeOH(100mL)中的搅拌溶液中分批添加Pd/C(10重量%,1.13g)。抽空烧瓶并且再充入氢气三次。将所得溶液在氢气下(使用气囊)在RT下搅拌16h。将固体滤出。真空浓缩滤液。用DCM/MeOH(15:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生5.7g(72%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:112(M+1)。

[4145] 步骤3-5使用方案48中示出的用于将化合物218转化为化合物221的类似程序,以从化合物431得到化合物434。MS-ESI:290(M+1)。

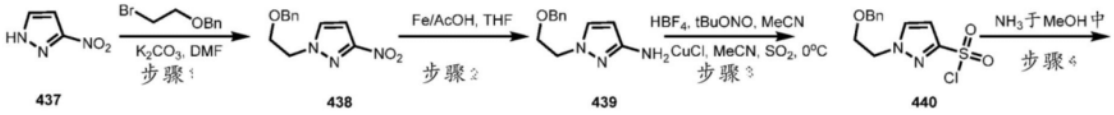
[4146] 步骤6:N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氯-1-乙基-1H-吡唑-3-磺酰胺

[4147] 在0℃下向在氮气下的25-mL圆底烧瓶中的N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-乙基-1H-吡唑-3-磺酰胺(100mg,0.35mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中分批添加NCS(50.7mg,0.38mmol)。将所得溶液在RT下搅拌过夜。将反应溶液用10mL H_2O稀释。将所得混合物用3x20mL EtOAc萃取,将合并的有机层经无水硫酸镁干燥。将有机层真空浓缩。用EtOAc/PE(1:3)将残余物从硅胶洗脱。这产生80mg(71.5%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:324/326(M+1)。

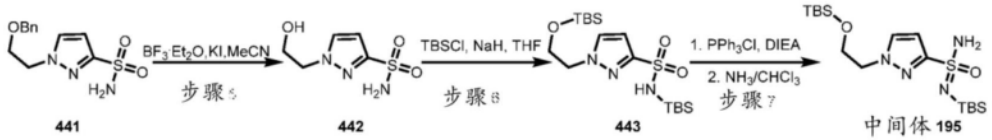
[4148] 步骤7-8使用方案43中示出的用于将化合物186转化为中间体100的类似程序,以从化合物435得到中间体194。MS-ESI:323(M+1)。

[4149] 磺酰亚胺酰胺中间体的方案:方案91-106示出了磺酰亚胺酰胺中间体的制备。

[4150] 方案91:

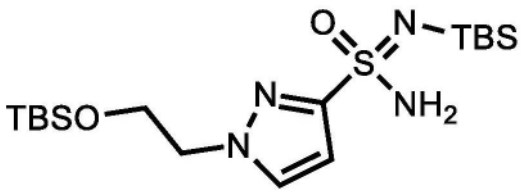


[4151]



[4152] 中间体195

[4153]



[4154] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[4155] 步骤1:1-(2-(苄氧基)乙基)-3-硝基-1H-吡唑

[4156] 在RT下向在500-mL 3颈圆底烧瓶中的3-硝基-1H-吡唑(10g,88mmol)在DMF

(120mL)中的搅拌溶液中分批添加K_2CO_3(18g,133mmol)和((2-溴乙氧基)甲基)苯(20g,93mmol)。将所得溶液在油浴中在60℃下搅拌16h。然后将反应通过添加150mL水淬灭。将所得溶液用3x200mL EtOAc萃取。将有机层合并并且经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:3)将粗产物从硅胶洗脱。这产生21.1g(96.7%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:248(M+1)。

[4157] 步骤2:1-(2-(苄氧基)乙基)-1H-吡唑-3-胺

[4158] 向在氮气下的1-L圆底烧瓶中的1-(2-(苄氧基)乙基)-3-硝基-1H-吡唑(20g,81mmol)在THF(200mL)和AcOH(50mL)中的搅拌溶液中添加Fe粉(45g,810mmol)。将所得混合物在RT下搅拌4h。将固体滤出,向滤液中添加400mL水。将所得溶液用3x300mL EtOAc萃取,并且将有机层合并且经无水Na_2SO_4干燥。用EtOAc/PE(3:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生14.8g(84%)呈粉色油状物的标题化合物。MS-ESI:218(M+1)。

[4159] 步骤3:1-(2-(苄氧基)乙基)-1H-吡唑-3-磺酰氯

[4160] 在RT下向在500-mL圆底烧瓶中的1-(2-(苄氧基)乙基)-1H-吡唑-3-胺(10g,46mmol)在MeCN(100ml)中的搅拌溶液中添加HBF_4(水溶液,40重量%,15g,69.1mmol),随后在冰/水浴中在低于5℃下滴加亚硝酸叔丁酯(7.12g,69mmol)。将所得溶液在0~5℃下搅拌1.5h,将该溶液指定为溶液A。然后将CuCl(13.7g,138mmol)添加至具有作为溶剂的MeCN(200mL)的500-mL单颈圆底烧瓶中。然后在RT下伴随搅拌将SO_2(g)鼓吹至溶液中持续20min,将该溶液指定为溶液B。在0℃下伴随搅拌向溶液B中滴加溶液A。将所得溶液在RT下再搅拌3h。然后将反应通过添加500mL水淬灭。将所得溶液用3x300mL EtOAc萃取。将有机层合并且用3x300mL H_2O洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并且浓缩。这产生12.8g(粗制)呈棕黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:301(M+1)。

[4161] 步骤4:1-(2-(苄氧基)乙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

[4162] 在RT下将在500-mL圆底烧瓶中的1-(2-(苄氧基)乙基)-1H-吡唑-3-磺酰氯(来自最后步骤的粗制物,12.8g)在MeOH/NH_3(7M,300mL)中的溶液搅拌16h。将所得溶液真空浓缩。用DCM/MeOH(20:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生5.4g(42%,经两步)呈棕黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:282(M+1)。

[4163] 步骤5:1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

[4164] 在RT下向在氮气下的250-mL圆底烧瓶中的1-(2-(苄氧基)乙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(5.4g,19.2mmol)在MeCN(100mL)中的搅拌溶液中分批添加KI(6.37g,38mmol)。在RT下向搅拌溶液中滴加$BF_3.Et_2O$(47重量%,13g,192mmol)。将所得溶液在RT下搅拌4h。然后将反应通过添加5.0mL水淬灭。将固体滤出。将所得混合物真空浓缩。用DCM/MeOH(15:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生4.6g(93%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:192(M+1)。

[4165] 步骤6:N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

[4166] 在水/冰浴中在0℃下向在氮气下的250-mL圆底烧瓶中的1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(4.1g,21mmol)在THF(60mL)中的搅拌溶液中添加NaH(在矿物油中的60重量%分散体,3.86g,96.5mmol)。将所得混合物在RT下搅拌20min。在0℃下向搅拌混合物中添加TBSCl(13.6g,90mmol)。将所得混合物在RT下搅拌5h。然后将反应通过添加300mL水淬灭。将所得混合物用3x150mL EtOAc萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用

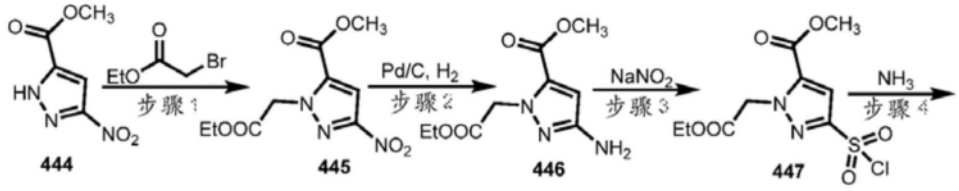
EtOAc/PE(1:5)将残余物从硅胶洗脱。这产生6.2g(69%)呈灰白色固体的标题化合物。MS-ESI:420(M+1)。

[4167] 步骤7:N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1H-吡唑-3-

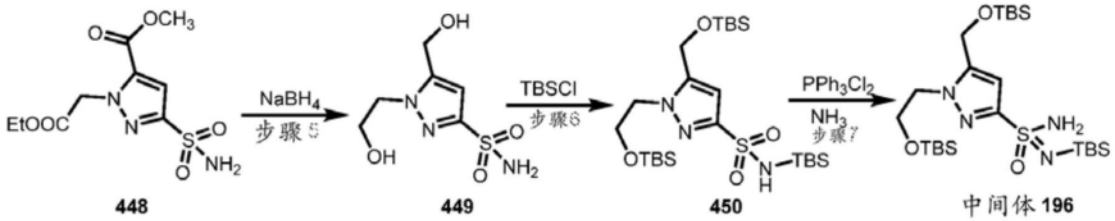
[4168] 磺酰亚胺酰胺

[4169] 在0℃下向在氮气下的50-mL 3颈圆底烧瓶中的PPh_3Cl_2(1.51g,3.57mmol)在$CHCl_3$(15ml)中的搅拌溶液中滴加DIEA(924mg,7.15mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌20min。在0℃下向搅拌溶液中添加在$CHCl_3$(5.0ml)中的N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(600mg,1.43mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌2h。在0℃下将NH_3(g)鼓吹至反应溶液中,持续15min。然后将溶液在RT下再搅拌2h。然后将反应通过添加20mL H_2O淬灭。将所得溶液用3x20mL DCM萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:3)将残余物从硅胶洗脱。这产生320mg(53%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:419(M+1)。

[4170] 方案92:

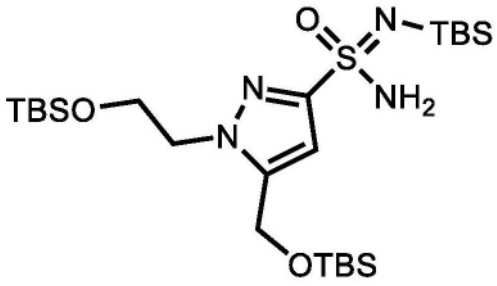


[4171]



[4172] 中间体196

[4173]



[4174] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[4175] 步骤1:1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3-硝基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯

[4176] 在RT下向在250-mL圆底烧瓶中的3-硝基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(5.0g,29mmol)在MeCN(50mL)中的搅拌溶液中添加Cs_2CO_3(19g,58mmol)。在RT下向搅拌溶液中滴加2-溴乙酸乙酯(5.36g,35mmol)。将所得溶液在50℃下搅拌0.5h。将混合物用100mL H_2O稀释。将所得溶液用3x50mL EtOAc萃取。将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥且浓缩。用EtOAc/PE(1:5)将残余物从硅胶洗脱。这产生3.8g(50%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:258(M+1)。

[4177] 步骤2:3-氨基-1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯

[4178] 在氮气下向在250圆底烧瓶中的1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3-硝基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(1.4g,5.43mmol)在MeOH(30mL)中的搅拌溶液中分批添加Pd/C(10重量%,300mg)。抽空烧瓶并且再充入氢气三次。将所得溶液在氢气下(用气囊)在RT下搅拌过夜。将固体滤出。将所得溶液真空浓缩。这产生1.18g(95%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:228(M+1)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.94(br s,2H),6.29(s,1H),5.11(s,2H),4.14(q,J=7.1Hz,2H),3.79(s,3H),1.19(t,J=7.1Hz,3H)。化合物446的结构通过NOESY确认。

[4179] 步骤3:3-(氯磺酰基)-1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯

[4180] 在-10℃下向在100mL 3颈圆底烧瓶中的3-氨基-1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(1.18g,5.17mmol)在HCl(6M,30mL)中的搅拌溶液中滴加在H_2O(1.0mL)中的$NaNO_2$(1.07g,15.5mmol)。将所得混合物在-10℃下搅拌1h,将该溶液指定为溶液A。然后将$CuCl_2$(348mg,2.59mmol)添加至具有作为溶剂的AcOH(30mL)的250-mL单颈圆底烧瓶中,在RT下伴随搅拌将SO_2(g)鼓吹至溶液中,持续20min,将该溶液指定为溶液B。在-10℃下伴随搅拌向溶液B中滴加溶液A。将所得溶液在0℃下再搅拌1h。将所得混合物用DCM(3x30mL)萃取。将合并的有机层用水(3x30mL)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液真空浓缩。这产生1.7g(粗制)呈黄色固体的标题化合物。

[4181] 步骤4:1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3-氨磺酰基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯

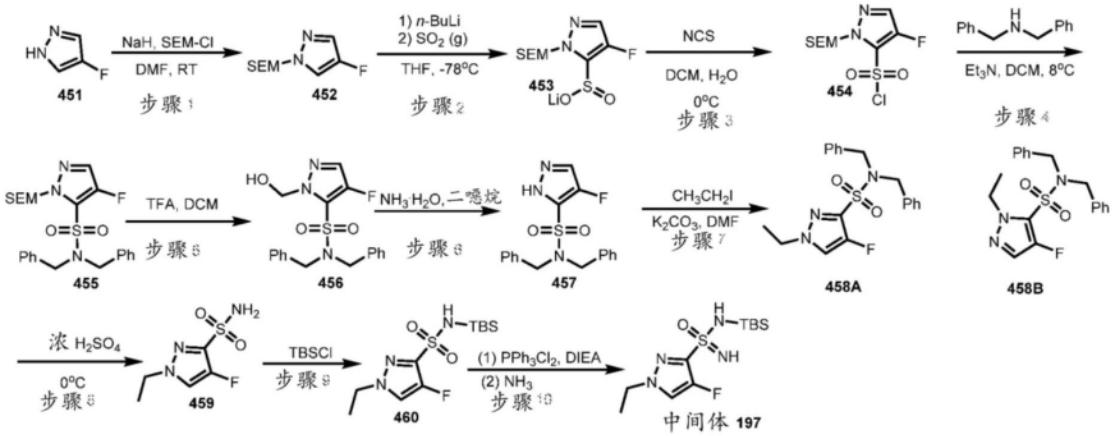
[4182] 在0℃下向在250mL圆底烧瓶中的3-(氯磺酰基)-1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(1.7g,粗制)在DCM(50mL)中的溶液中引入鼓泡的NH_3(g),持续15min。将反应物在RT下搅拌2h。将所得混合物真空浓缩。用PE/EtOAc(3:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生1.33g(88%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:290(M-1)。

[4183] 步骤5:1-(2-羟乙基)-5-(羟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

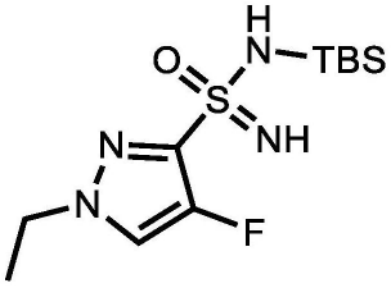
[4184] 在0℃下向在100mL圆底烧瓶中的1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3-氨磺酰基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(1.33g,4.55mmol)在EtOH(30mL)中的搅拌溶液中分批添加$NaBH_4$(865mg,22.8mmol)。将混合物在RT下搅拌过夜。将反应在0℃下通过添加饱和NH_4Cl(水溶液)(20mL)淬灭。将EtOH溶剂真空除去。将所得混合物用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用H_2O(3x20mL)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。用PE/EtOAc(3:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生889mg(88%)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:222(M+1)。

[4185] 步骤6-7使用方案91中示出的用于将化合物442转化为中间体195的类似程序,以从化合物449得到中间体196。MS-ESI:564(M+1)。

[4186] 方案93:

[4187] 

[4188] 中间体197

[4189] 

[4190] N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[4191] 步骤1:4-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑

[4192] 在冰/水浴中在0℃下经10min向在氮气下的250-mL 3颈圆底烧瓶中的4-氟-1H-吡唑(5.0g,58mmol)在DMF(53mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(在矿物油中的60重量%分散体,5.36g,134mmol)。将所得溶液在10℃下搅拌30min。在0℃下伴随搅拌经10min向该溶液中滴加SEM-Cl(22g,134mmol)。将所得溶液在RT下搅拌过夜。然后将反应用60mL水淬灭。将所得溶液用60mL EtOAc萃取。将合并的有机层用5x60ml饱和NaCl溶液洗涤。将所得混合物浓缩。用EtOAc/PE(1:100)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生13.7g(粗制)呈淡黄色液体的标题化合物。MS-ESI:217(M+1)。

[4193] 步骤2:4-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-亚磺酸锂

[4194] 在液氮/EtOH中在-78℃下经15min向在氮气下的500-mL 3颈圆底烧瓶中的4-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(13.7g,63mmol)在THF(150mL)中的搅拌溶液中滴加在己烷中的n-BuLi(2.5M,28mL,70mmol)。将所得溶液在-78℃下搅拌1h。然后在-78℃向混合物中引入SO_2(g)气泡,持续20min。将所得溶液在RT下搅拌1h。将所得混合物浓缩。这产生20.4g(粗制)呈白色固体的标题化合物。

[4195] 步骤3:4-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-磺酰氯

[4196] 在0℃下向在1-L 3颈圆底烧瓶中的4-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-亚磺酸锂(20.4g,粗制)在DCM(396mL)和H_2O(198mL)中的搅拌溶液中分批添加NCS(10g,78mmol)。将所得溶液在10℃下搅拌1h。粗产物无需后处理即可直接使用。

[4197] 步骤4:N,N-二苄基-4-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-磺酰胺

[4198] 在0℃下向来自最后步骤的4-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡

唑-5-磺酰氯在DCM(396mL)和H_2O(198mL)中的搅拌溶液中滴加Et_3N(8.85g,87mmol)和二苄基胺(17g,84mmol)。将所得溶液在8℃下搅拌1h。然后将反应通过添加300mL水淬灭。将所得溶液用3x300mL DCM萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥且浓缩。用EtOAc/PE(1:19)将残余物从硅胶洗脱。这产生22.5g(81％经四步)呈淡黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:476(M+1)。

[4199] 步骤5:N,N-二苄基-4-氟-1-(羟甲基)-1H-吡唑-5-磺酰胺

[4200] 向在250-mL圆底烧瓶中的N,N-二苄基-4-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-磺酰胺(22.5g,47mmol)在DCM(25mL)中的搅拌溶液中添加TFA(25mL)。将所得溶液在RT下搅拌过夜。将所得混合物浓缩。用EtOAc/PE(1:4)将残余物从硅胶洗脱。这产生15g(85％)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:376(M+1)。

[4201] 步骤6:N,N-二苄基-4-氟-1H-吡唑-5-磺酰胺

[4202] 在冰/水浴中在0℃下向在500-mL圆底烧瓶中的N,N-二苄基-4-氟-1-(羟甲基)-1H-吡唑-5-磺酰胺(15g,40mmol)在二噁烷(50mL)中的搅拌溶液中滴加$NH_3.H_2O$(30重量％,50mL)。将所得溶液在RT下搅拌3h。将所得混合物浓缩。用EtOAc/PE(1:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生12g(87％)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:346(M+1)。

[4203] 步骤7:N,N-二苄基-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰胺和N,N-二苄基-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-5-磺酰胺

[4204] 在RT下向在氮气下的100-mL 3颈圆底烧瓶中的N,N-二苄基-4-氟-1H-吡唑-5-磺酰胺(1.1g,3.2mmol)在DMF(20mL)中的搅拌溶液中分批添加K_2CO_3(0.88g,6.4mmol)并且在RT下滴加碘乙烷(0.99g,6.4mmol)。将所得溶液在110℃下搅拌3h。然后将反应通过添加20mL水淬灭。将所得溶液用2x20mL EtOAc萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥且浓缩。用EtOAc/PE(3:17)将残余物从硅胶洗脱。这产生764mg(64％)458A和218mg(18％)458B,两者均呈淡黄色固体。MS-ESI:374(M+1)。

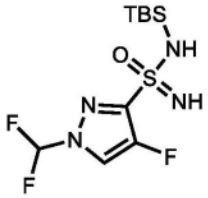
[4205] 步骤8:1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰胺

[4206] 在冰/水浴中在0℃下向在25-mL圆底烧瓶中的N,N-二苄基-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰胺(764mg,2.0mmol)在DCM(1.5mL)中的搅拌溶液中滴加H_2SO_4(98重量％,3.00mL)。将所得溶液在RT下搅拌1h。然后将反应通过添加5.0mL水/冰淬灭。将混合物用EtOAc(3x50mL)萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥且浓缩。用DCM/MeOH(93:7)将残余物从硅胶洗脱。这产生317mg(80％)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:194(M+1)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.08(d,J＝4.7Hz,1H),7.77(s,2H),4.14(q,J＝7.3Hz,2H),1.39(t,J＝7.3Hz,3H)。化合物459的结构通过NOESY确认。

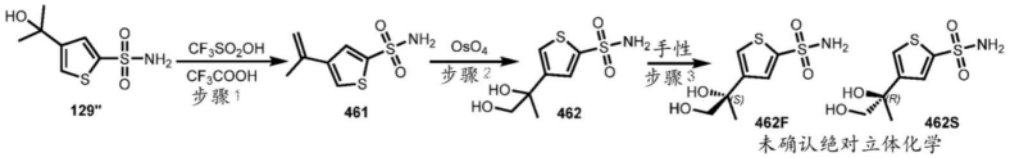
[4207] 步骤9-10使用方案91中示出的用于将化合物442转化为中间体195的类似程序,以从化合物459得到中间体197。MS-ESI:307(M+1)

[4208] 表44.下表中的中间体使用方案93中示出的用于将化合物451转化为中间体197的类似程序制备。

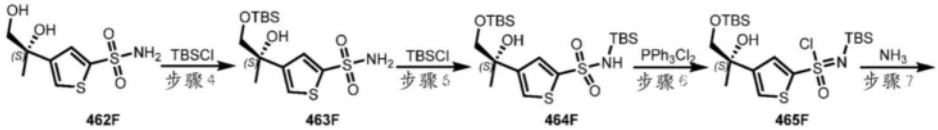
[4209]

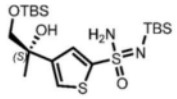
中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量[M-H]⁻
中间体 198		N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-(二氟甲基)-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	329

[4210] 方案94：



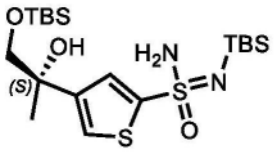
[4211]





[4212] 中间体199F

[4213]



[4214] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-((S)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺

[4215] 步骤1:4-(丙-1-烯-2-基)噻吩-2-磺酰胺

[4216] 在RT下向在500mL圆底烧瓶中的4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(50g,226mmol)在CF_3SO_3H(60mL)中的搅拌溶液中滴加TFA(60mL)。将所得溶液在油浴中在50℃下搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物的pH值用NaOH水溶液(3重量%)调节至8。将所得溶液用3x300mL DCM萃取并且将有机层合并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:2)将残余物从硅胶洗脱。这产生10g(22%)呈灰白色固体的标题化合物。MS-ESI:202(M-1)。

[4217] 步骤2:4-(1,2-二羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺

[4218] 向在250-mL圆底烧瓶中的4-(丙-1-烯-2-基)噻吩-2-磺酰胺(10g,49mmol)在t-BuOH(40mL)和丙酮(40mL)中的搅拌溶液中添加NMO(11.5g,98mmol)并且将所得溶液在RT下搅拌15min。然后在RT下向该溶液中滴加OsO_4(1.24g,4.9mmol)在H_2O(60mL)中的溶液。将所得溶液在RT下搅拌过夜。然后将反应通过添加饱和$Na_2S_2O_3$(50mL)水溶液淬灭。将所得溶液用3x200mL EtOAc萃取。将有机层合并并且经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。用MeOH/DCM(7:100)将粗产物从硅胶洗脱。这产生5.0g(43%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:236(M-1)

[4219] 步骤3:(S)和(R)4-(1,2-二羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺

[4220] 将来自以上步骤的产物(462,5.0g)通过制备型手性HPLC使用以下条件拆分：

CHIRALPAK IG,5*25cm,5um;流动相A:CO_2,流动相B:MeOH:ACN=1:1(2mM NH_3-MeOH);流速:150mL/min;梯度:50%B;UV 220nm;Rt_1:4.1min(462F);Rt_2:7.4min(462S)。这产生2.1g(99%ee)462F和2.2g(98%ee)462S,两者均为白色固体。MS-ESI:236(M-1)。

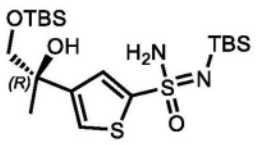
[4221] 步骤4:(S)-4-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺

[4222] 在水/冰浴中在0℃下向在氮气下的250-mL圆底烧瓶中的(S)-4-(1,2-二羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(2.1g,8.8mmol)在THF(50mL)中的搅拌溶液中添加NaH(在矿物油中的60重量%分散体,704mg,17.6mmol)。将所得溶液在RT下搅拌20min。在0℃下向搅拌溶液中添加TBSCl(2.64g,17.6mmol)。将所得溶液在RT下搅拌过夜。然后将反应通过添加30mL水淬灭。将所得溶液用3x30mL EtOAc萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:5)将残余物从硅胶洗脱。这产生2.17g(70%)呈灰白色固体的标题化合物。MS-ESI:352(M+1)。

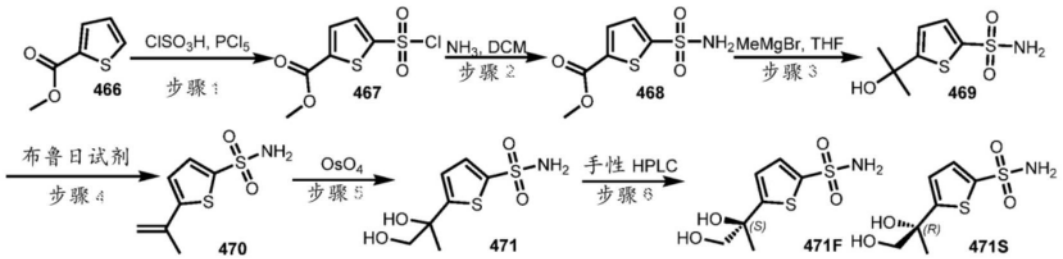
[4223] 步骤5-7使用方案91中示出的用于将化合物442转化为中间体195的类似程序,以从化合物463F得到中间体199F。MS-ESI:465(M+1)。

[4224] 表45.下表中的中间体使用方案94中示出的用于将化合物462F转化为中间体199F的类似程序使用462S制备。

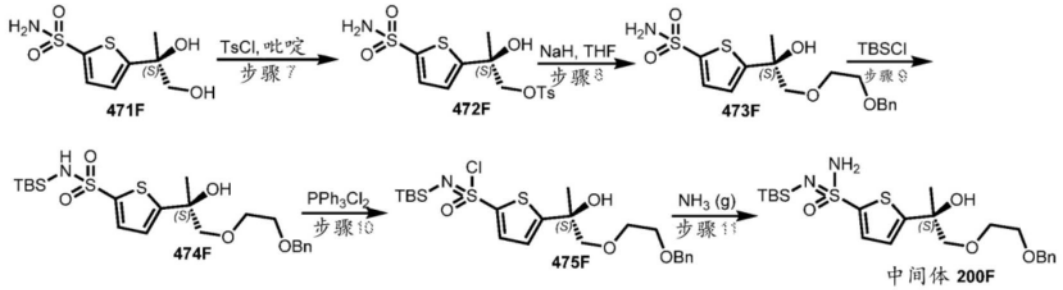
[4225]

中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量[M-H]⁻
中间体 199S		N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-((R)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	465

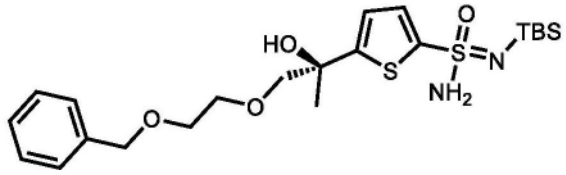
[4226] 方案95:



[4227]



[4228] 中间体200F

[4229] 

[4230] 5-((S)-1-(2-(苄氧基)乙氧基)-2-羟基丙-2-基)-N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺

[4231] 步骤1:5-(氯磺酰基)噻吩-2-甲酸甲酯

[4232] 在冰/水浴中在0℃下向在250-mL圆底烧瓶中的噻吩-2-甲酸甲酯(2.13g,15mmol)在$CHCl_3$(100mL)中的搅拌溶液中滴加$ClSO_3H$(3.5g,30mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌1h。随后在0℃下分批添加PCl_5(6.25g,30mmol)。将所得溶液在50℃下搅拌过夜。将反应通过添加冰/水(100mL)淬灭。将混合物用DCM(3x100mL)萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。这产生4.0g(粗制)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:241/243(M+1)

[4233] 步骤2:5-氨磺酰基噻吩-2-甲酸甲酯

[4234] 在0℃下向在250-mL圆底烧瓶中的5-(氯磺酰基)噻吩-2-甲酸甲酯(4.0g,粗制)在DCM(20mL)中的搅拌溶液中鼓吹NH_3,持续15min。将所得溶液在RT下搅拌过夜。将所得混合物用H_2O(3x100mL)洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。这产生1.99g(60%,经两步)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:222(M+1)。

[4235] 步骤3:5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺

[4236] 在冰/水浴中在0℃下向在氮气下的100-mL 3颈圆底烧瓶中的5-氨磺酰基噻吩-2-甲酸甲酯(1.0g,4.52mmol)在THF(40mL)中的搅拌溶液中滴加在THF中的CH_3MgBr(3.0M,7.5mL,22.6mmol)。将所得溶液在RT下搅拌过夜。将反应溶液在0℃下通过添加饱和NH_4Cl(40mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x40mL)萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:2)将残余物从硅胶洗脱。这产生500mg(50%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:222(M+1)。

[4237] 步骤4:5-(丙-1-烯-2-基)噻吩-2-磺酰胺

[4238] 在RT下向在氮气下的100-mL圆底烧瓶中的5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(500mg,2.25mmol)在THF(30mL)中的搅拌溶液中分批添加布鲁日试剂(1.15g,4.5mmol)。将所得混合物在RT下搅拌过夜。将所得混合物通过添加H_2O(10mL)淬灭并且用EtOAc(3x20mL)萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(PE/EtOAc=1:2)进行纯化。这产生420mg(91.5%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:204(M+1)。

[4239] 步骤5:5-(1,2-二羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺

[4240] 向在50-mL圆底烧瓶中的5-(丙-1-烯-2-基)噻吩-2-磺酰胺(420mg,2.06mmol)在t-BuOH(4.0mL)和丙酮(4.0mL)中的搅拌溶液中添加NMO(483mg,4.12mmol)并且将所得溶液在RT下搅拌15min。然后在RT下向该溶液中滴加OsO_4(53mg,0.21mmol)在H_2O(3.0mL)中的溶液。将所得溶液在RT下搅拌过夜。然后将反应通过添加饱和$Na_2S_2O_3$(5.0mL)水溶液淬灭。将所得溶液用3x10mL EtOAc萃取。将有机层合并并且经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。用MeOH/DCM(7:100)将粗产物从硅胶洗脱。这产生245mg(50%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:238(M+1)。

[4241] 步骤6:(S)和(R)-5-(1,2-二羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺

[4242] 将来自步骤5的产物(471,245mg)通过制备型手性HPLC使用以下条件拆分:CHIRALPAK AD-H SFC,5*25cm,5um;流动相A:CO_2,流动相B:MeOH:ACN=1:1(2mM NH_3-MeOH);流速:150mL/min;梯度:50%B;220nm;Rt_1:4.1min(471F);Rt_2:7.4min(471S)。这产生100mg(99%ee)471F和110mg(98%ee)471S,两者均为黄色油状物。MS-ESI:236(M-1)。

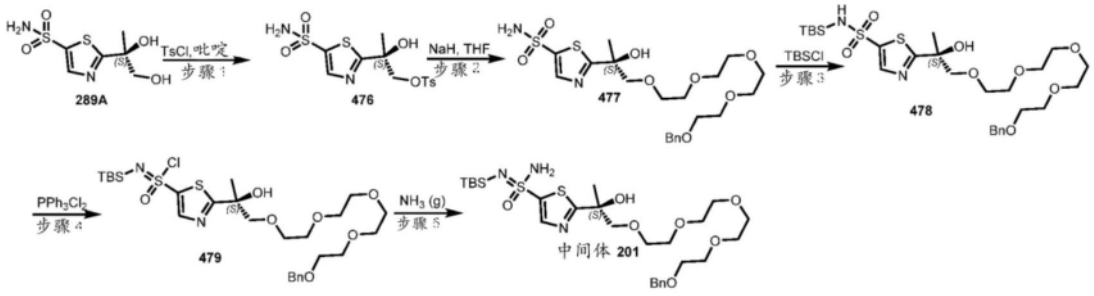
[4243] 步骤7:(S)-2-羟基-2-(5-氨磺酰基噻吩-2-基)丙基4-甲基苯磺酸酯向在50-mL圆底烧瓶中的(S)-5-(1,2-二羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(100mg,0.42mmol)在吡啶(8.0mL)中的搅拌溶液中添加TsCl(239mg,1.26mmol)。将所得溶液在RT下搅拌16h。将所得溶液用20mL H_2O稀释。将所得溶液用3x20mL EtOAc萃取并且将有机层合并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:10)将残余物从硅胶洗脱。这产生125mg(76%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:392(M+1)。

[4244] 步骤8:(S)-5-(1-(2-(苄氧基)乙氧基)-2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺

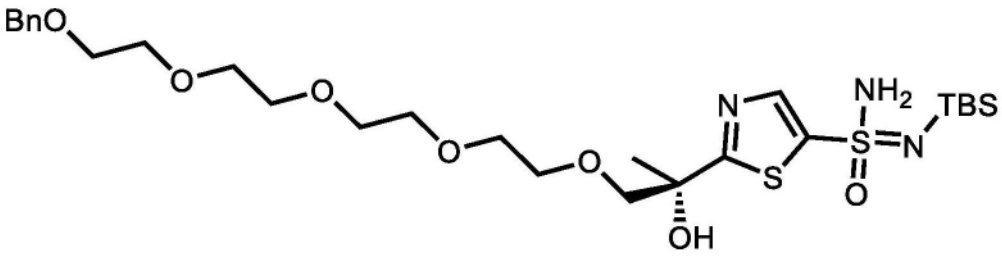
[4245] 在冰/水浴中在0℃下向在氮气下的50-mL圆底烧瓶中的2-(苄氧基)乙-1-醇(243mg,1.6mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中添加NaH(在矿物油中的60重量%分散体,128mg,3.2mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌30min。在0℃下向上述混合物中添加(S)-2-羟基-2-(5-氨磺酰基噻吩-2-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(125mg,0.32mmol)。将所得混合物在35℃下搅拌32h。将反应在0℃下用H_2O(10mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x10mL)洗涤,经无水干燥Na_2SO_4干燥且真空浓缩。用PE/EtOAc(1:2)将残余物从硅胶洗脱。这产生呈黄色油状物的113mg(95%)。MS-ESI:372(M+1)。

[4246] 步骤9-11使用方案91中示出的用于将化合物442转化为中间体195的类似程序,以从化合物473F得到中间体200F。MS-ESI:485(M+1)。

[4247] 方案96:

[4248] 

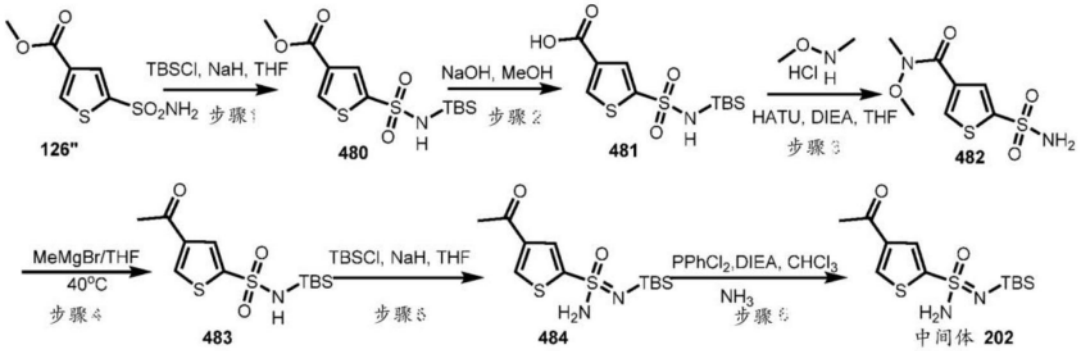
[4249] 中间体201

[4250] 

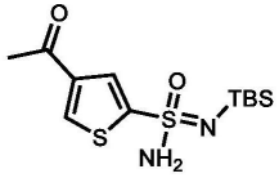
[4251] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-((S)-16-羟基-1-苯基-2,5,8,11,14-五氧杂十七烷-16-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[4252] 步骤1-6使用方案95中示出的用于将化合物471F转化为中间体200F的类似程序,以从化合物289A得到中间体201。MS-ESI:618(M+1)

[4253] 方案97:

[4254] 

[4255] 中间体202

[4256] 

[4257] 4-乙酰基-N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺

[4258] 步骤1:5-(N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)氨磺酰基)噻吩-3-甲酸甲酯

[4259] 在冰/水浴中在0℃下向在氮气下的250-mL圆底烧瓶中的5-氨磺酰基噻吩-3-甲酸甲酯(10g,45mmol)在THF(120mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(在矿物油中的60重量%分散体,5.42g,135mmol)。向搅拌溶液中添加TBSCl(8.17g,54mmol)。将所得溶液在RT下搅拌过夜。将反应通过添加100mL水淬灭。将所得溶液用2x200mL EtOAc萃取并且经无水Na_2SO_4干燥且浓缩。将所得混合物用3x100ml PE洗涤。这产生9.9g(65%)呈灰白色固体的标题化合物。MS-ESI:336(M+1)。

[4260] 步骤2:5-(N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)氨磺酰基)噻吩-3-甲酸

[4261] 在冰/水浴中在0℃下向在250-mL圆底烧瓶中的5-(N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)氨磺酰基)噻吩-3-甲酸甲酯(5.0g,14.9mmol)在MeOH(100mL)和H_2O(5.0mL)中的搅拌溶液中分批添加NaOH(1.19g,30mmol)。将所得溶液在RT下搅拌过夜。将所得混合物真空浓缩。将所得溶液用100mL H_2O稀释。将pH值用HCl(6M)调节至3。将所得溶液用2x150mL EtOAc萃取并且经无水Na_2SO_4干燥且浓缩。这产生4.7g(98%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:322(M+1)。

[4262] 步骤3:N-甲氧基-N-甲基-5-氨磺酰基噻吩-3-甲酰胺

[4263] 在RT下向在250-mL圆底烧瓶中的5-(N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)氨磺酰基)噻吩-3-甲酸(4.7g,14.6mmol)在THF(125mL)中的搅拌溶液中添加N,O-二甲基羟基胺(1.34g,22mmol)、DIEA(5.65g,43.8mmol)和HATU(11.1g,29.2mmol)。将所得溶液在RT下搅拌过夜。将反应溶液用H_2O(100mL)稀释。将混合物用EtOAc(3x100mL)萃取。将有机层用无水Na_2SO_4干燥且浓缩。用EtOAc/PE(1:3)将残余物从硅胶洗脱。这产生1.65g(45%)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:251(M+1)。

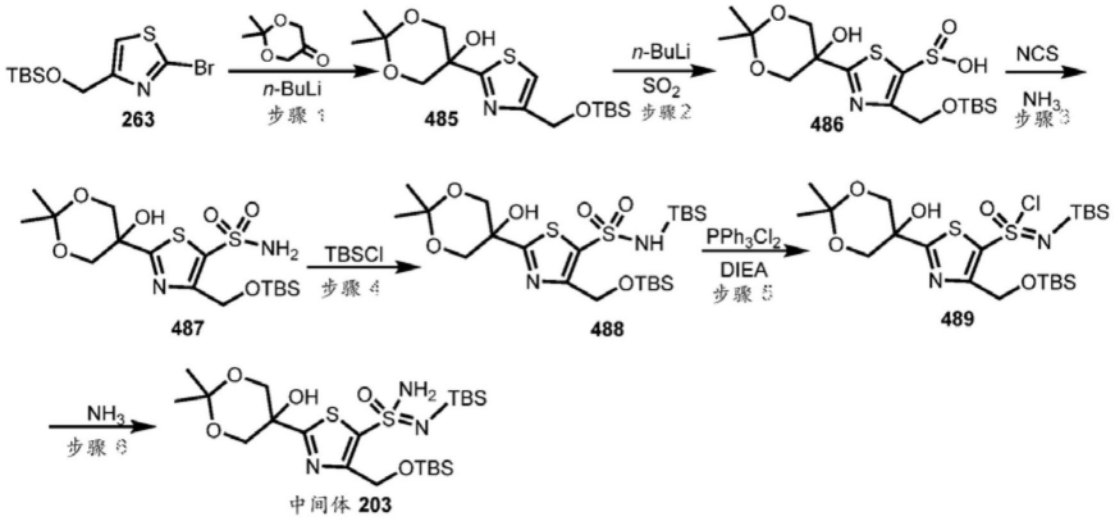
[4264] 步骤4:4-乙酰基-N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)噻吩-2-磺酰胺

[4265] 在冰/水浴中在0℃下向在氮气下的250-mL 3颈圆底烧瓶中的N-甲氧基-N-甲基-5-氨磺酰基噻吩-3-甲酰胺(1.65g,6.57mmol)在THF(60mL)中的搅拌溶液中滴加在THF中的MeMgBr(3M,8.76mL,26.3mmol)。将所得溶液在油浴中在40℃下搅拌2h。然后将反应通过添

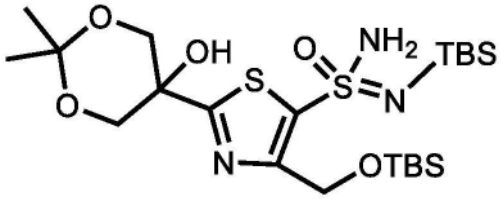
加50mL冰/盐淬灭。将所得溶液用3x100mL EtOAc萃取并且经无水Na_2SO_4干燥且浓缩。用EtOAc/PE(1:5)将残余物从硅胶洗脱。这产生1.93g(92%)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:320(M+1)。

[4266] 步骤5-6使用方案91中示出的用于将化合物442转化为中间体195的类似程序,以从化合物483得到中间体202。MS-ESI:319(M+1)。

[4267] 方案98:

[4268] 

[4269] 中间体203

[4270] 

[4271] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[4272] 步骤1:5-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-醇

[4273] 在液氮/EtOH浴中在-78℃下向在氮气下的100-mL 3颈圆底烧瓶中的2-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑(1.40g,4.55mmol)在THF(30mL)中的搅拌溶液中滴加在已烷中的n-BuLi(2.5M,1.8mL,4.55mmol)。将所得溶液在-78℃下搅拌30min。然后在-78°下向混合物中分批添加2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-酮(621mg,4.78mmol)。将所得混合物在-78℃下搅拌1h。将反应在0℃下通过添加H_2O(20mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水干燥Na_2SO_4干燥且真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(PE/EtOAc 10:1)进行纯化。这产生1.1g(67%)呈棕色油状物的标题化合物。MS-ESI:360(M+1)。

[4274] 步骤2:4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)噻唑-5-

[4275] 亚磺酸

[4276] 在液氮/EtOH浴中在-78℃下向在氮气下的100-mL 3颈圆底烧瓶中的5-(4-(((叔

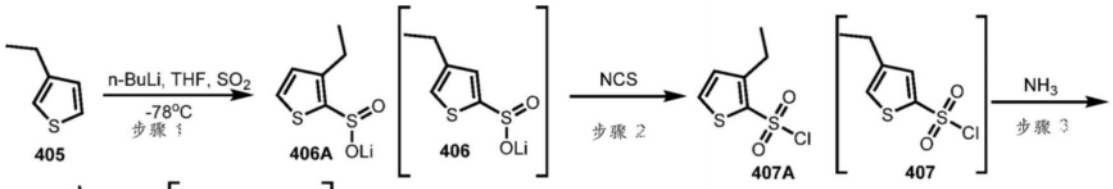
丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-醇(1.1g,3.06mmol)在THF(30mL)中的搅拌溶液中滴加在己烷中的n-BuLi(2.5M,2.7mL,6.73mmol)。将反应溶液在-78℃下搅拌30min。然后在-50℃下将SO_2(g)鼓吹至溶液中,持续20min。伴随搅拌使所得溶液在RT下再反应2h。将所得混合物直接真空浓缩。这产生1.5g(粗制)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:422(M-1)。

[4277] 步骤3:4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)噻唑-5-磺酰氯

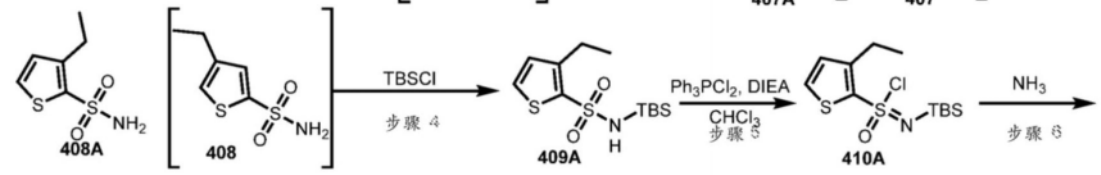
[4278] 在0℃下向在100-mL圆底烧瓶中的4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)噻唑-5-亚磺酸(1.5g,粗制)在THF(20mL)中的搅拌溶液中添加NCS(610mg,4.59mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌2h。在0℃下向反应溶液中分批添加在THF中的NH_3(0.5M,50mL)。将所得混合物在0℃下搅拌2h。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(PE/EtOAc=7:1)进行纯化。这产生685mg(51%,经两步)呈棕色固体的标题化合物。MS-ESI:437(M-1)。

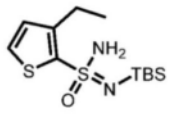
[4279] 步骤4-6使用方案91中示出的用于将化合物442转化为中间体195的类似程序,以从化合物487得到中间体203。MS-ESI:552(M+1)。

[4280] 方案86A:



[4281]

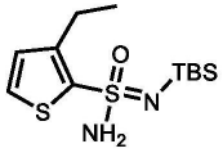




中间体 **190A**

[4282] 中间体190A

[4283]



[4284] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-3-乙基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺

[4285] 步骤1-2使用方案98中示出的用于将化合物485转化为化合物487的类似程序,以从化合物405得到化合物407A。

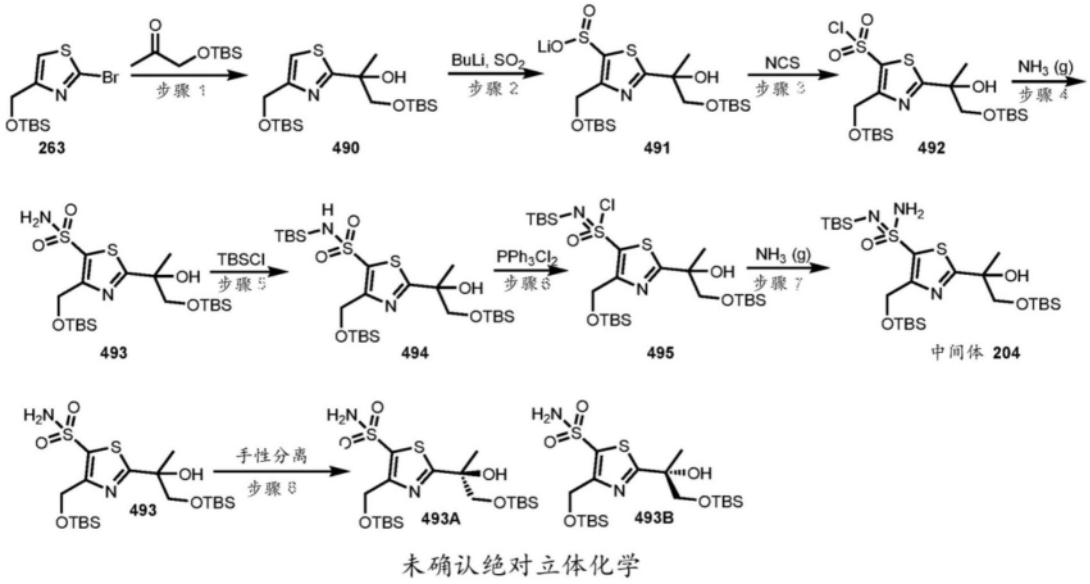
[4286] 步骤3:3-乙基噻吩-2-磺酰胺和4-乙基噻吩-2-磺酰胺

[4287] 在0℃下向来自最后步骤的3-乙基噻吩-2-磺酰氯和4-乙基噻吩-2-磺酰氯在DCM(200mL)中的混合物中鼓吹NH_3,持续15min。将溶液用盐水(2x100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:20)将残余物从硅胶洗脱。这产生5.0g(29%)408A和5.1g(30%)

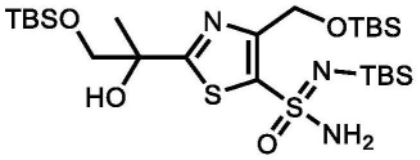
408,两者均呈淡黄色固体。MS-ESI:190(M-1)。

[4288] 步骤4-6使用方案91中示出的用于将化合物442转化为中间体195的类似程序,以从化合物408A得到中间体190A。MS-ESI:305(M+1)。

[4289] 方案99:

[4290] 

[4291] 中间体204

[4292] 

[4293] 步骤1:1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)丙-2-醇

[4294] 在液氮/EtOH浴中在-78℃下向在氮气下的250-mL 3颈圆底烧瓶中的2-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑(3.0g,9.7mmol)在THF(100mL)中的搅拌溶液中滴加在己烷中的n-BuLi(2.5M,4.0mL,9.7mmol)。将所得溶液在-78℃下搅拌30min。在-78℃下在10min内向混合物中添加1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙-2-酮(1.83g,9.7mmol)。将所得溶液在RT下搅拌12h。然后将反应通过添加10mL H_2O(100mL)淬灭。将所得混合物用3x200mL DCM萃取并且将有机层合并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:10)将残余物从硅胶洗脱。这产生2.5g(62%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:418(M+1)。

[4295] 步骤2-7使用方案98中示出的用于将化合物485转化为中间体203的类似程序,以从化合物490得到中间体204。MS-ESI:610(M+1)。

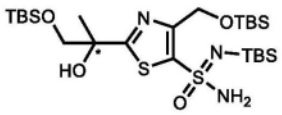
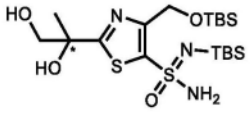
[4296] 步骤8:(S)和(R)-2-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-羟基丙-2-基)-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-5-磺酰胺

[4297] 将来自以上步骤的产物(493,2.4g)通过制备型手性HPLC使用以下条件拆分:CHIRALPAK AD-H SFC,5*25cm,5um;流动相A:CO_2,流动相B:MeOH(2mM NH_3);流速:200mL/min;梯度:50%B;UV 220nm;Rt_1:4.3min(493A);Rt_2:6.9min(493B);这产生1.1g 493A(99%ee)和1.0g 493B(99%ee)。MS-ESI:495(M-1)

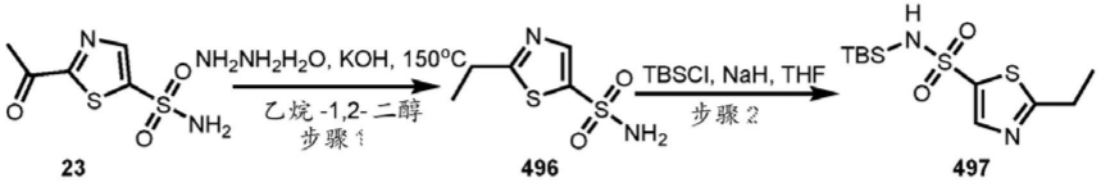
[4298] 表46.下表中的中间体使用方案99中示出的用于将化合物493转化为中间体204的

类似程序使用493A和493B制备。

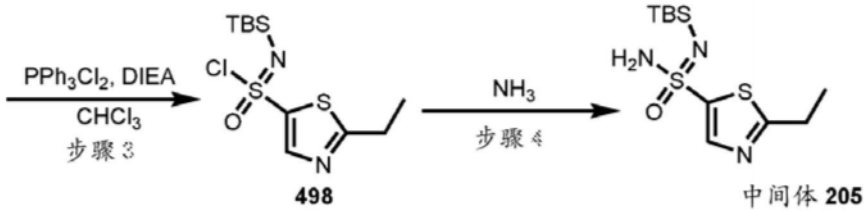
[4299]

中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量[M-H]⁻
中间体 204A		(R) 或 (S) N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-羟基丙-2-基)-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	610
中间体 204B		(S) 或 (R) N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-羟基丙-2-基)-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	610

[4300] 方案100：

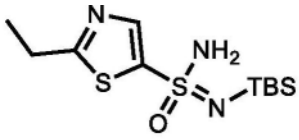


[4301]



[4302] 中间体205

[4303]



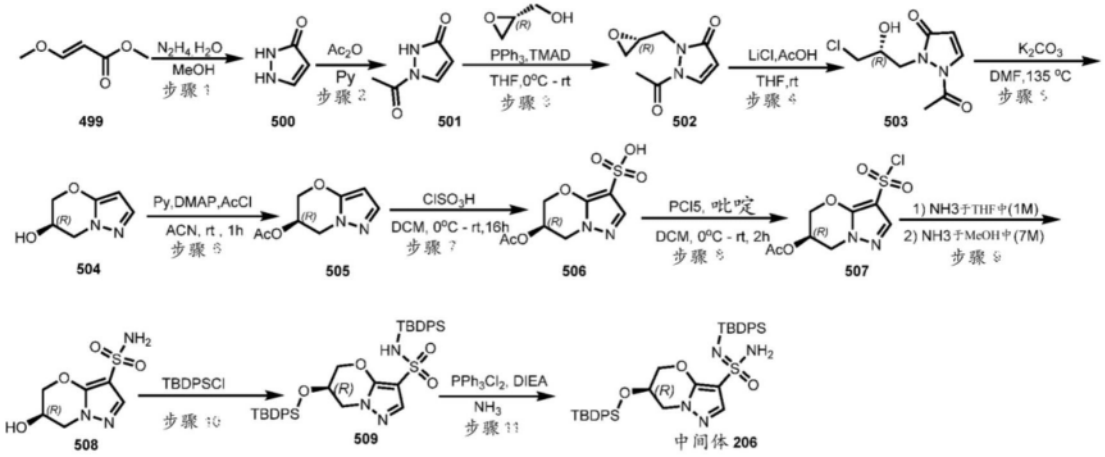
[4304] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-乙基噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[4305] 步骤1:2-乙基噻唑-5-磺酰胺

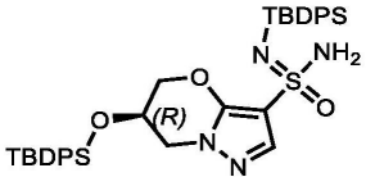
[4306] 在RT下向在50mL圆底烧瓶中的2-乙酰基噻唑-5-磺酰胺(1.0g,4.8mmol)在乙二醇(20mL)中的搅拌溶液中滴加$NH_2NH_2.H_2O$(1.2g,24mmol)。将所得混合物在氮气下在150℃下搅拌2h。使混合物冷却至RT。在RT下向上述混合物中添加KOH(544mg,9.6mmol)。将所得混合物在150℃下再搅拌1.5h。用DCM/MeOH(15:1)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生430mg(46%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:191(M-1)。

[4307] 步骤2-4使用方案91中示出的用于将化合物442转化为中间体195的类似程序,以从化合物496得到中间体205。MS-ESI:306(M+1)。

[4308] 方案101:

[4309] 

[4310] 中间体206

[4311] 

[4312] (6R)-N'-(叔丁基二苯基甲硅烷基)-6-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

[4313] 步骤1:1,2-二氢吡唑-5-酮

[4314] 在氮气下在RT下向含有(E)-3-甲氧基丙烯酸甲酯(2000g,17.2mol)在MeOH(2.0L)中的溶液的5L 4颈烧瓶中滴加水合肼(921g,18.4mol)。将所得混合物在氮气下在60℃下搅拌90min。将所得混合物减压浓缩。这产生呈灰白色固体的标题化合物(1467g,68重量%,产率69%)。MS-ESI:85(M+1)。

[4315] 步骤2:2-乙酰基-1,2-二氢吡唑-5-酮

[4316] 在氮气下在RT下向含有1,2-二氢吡唑-5-酮(1467g,68重量%,11.9mol)在吡啶(6.0L)中的溶液的10L 4颈烧瓶中添加Ac_2O(1214g,11.9mol)。将所得混合物在氮气下在95℃下搅拌1.5h。将所得混合物减压浓缩。将残余物用MeOH(1x3000mL)浆化。将所得混合物过滤,将滤饼用MeOH(1x500mL)洗涤。将滤饼减压干燥。这产生呈灰白色固体的标题化合物(1630g,78重量%,85%)。MS-ESI:127(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.12(d,J=3.0Hz,1H),6.00(d,J=3.0Hz,1H),2.48(s,3H),2.44(s,1H)。

[4317] 步骤3:(R)-2-乙酰基-1-(环氧乙烷-2-基甲基)-1,2-二氢吡唑-5-酮

[4318] 向含有2-乙酰基-1,2-二氢吡唑-5-酮(400g,78重量%,3.17mol)和R-缩水甘油(246g,3.33mol)在THF(4.0L)中的溶液的10L 4颈烧瓶中、向搅拌溶液中添加PPh_3(915g,3.49mol)。在0℃下向上述混合物中分批添加TMAD(705g,3488mmol)。将所得混合物在RT下再搅拌1h。将所得混合物用1x4.0L水淬灭。将水层用EtOAc(3x1.0L)萃取。将有机层合并并且用盐水(1L)洗涤,经Na_2SO_4干燥且减压浓缩。将粗制在PE/EtOAc(10:1)(16L)中浆化4h。将所得混合物过滤。将滤饼用PE/EtOAc(10:1)(1x1000mL)洗涤。将滤液减压浓缩。这产生呈灰

白色固体的标题化合物(470g,84重量%,87%)。MS-ESI:183(M+1)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.27(d,J=3.0Hz,1H),6.27(d,J=3.0Hz,1H),4.56(dd,J=11.8,2.7Hz,1H),4.02(dd,J=11.8,6.8Hz,1H),3.40-3.34(m,1H),2.86(dd,J=5.1,4.3Hz,1H),2.74(dd,J=5.1,2.6Hz,1H),2.54(s,3H)。

[4319] 步骤4:(R)-2-乙酰基-1-(3-氯-2-羟丙基)-1,2-二氢吡唑-5-酮

[4320] 向10L 3颈烧瓶中放入(R)-2-乙酰基-1-(环氧乙烷-2-基甲基)-1,2-二氢吡唑-5-酮(500g,84重量%,2.74mol)在THF(2.5L)中的溶液,在氮气下在0℃下向搅拌溶液中滴加AcOH(494g,8233mmol)并且分批添加LiCl(186g,4391mmol)。将所得混合物在氮气下在RT下搅拌16h。将反应在RT下用水淬灭。将水层用EtOAc(3x3.0L)萃取。将有机层合并并且用2x3.0L饱和$NaHCO_3$和5.0L盐水洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并且减压浓缩。这产生呈灰白色固体的标题化合物(552g,82重量%,产率90%)。MS-ESI:219(M+1)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.10(d,J=3.0Hz,1H),6.02(d,J=3.0Hz,1H),4.44(d,J=5.0Hz,2H),4.29-4.23(m,1H),3.81-3.67(m,2H),2.61(s,3H)。

[4321] 步骤5:(R)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-醇

[4322] 向10L 3颈烧瓶中放入(R)-2-乙酰基-1-(3-氯-2-羟丙基)-1,2-二氢吡唑-5-酮(500g,82重量%,2.29mol)在DMF(5.0L)中的溶液,在氮气下向搅拌溶液中添加K_2CO_3(948g,6.86mol)。将所得混合物在氮气下在135℃下搅拌16h并且减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化、用DCM/MeOH(20:1)洗脱,提供呈灰白色固体的标题化合物(152g,产率58%)。MS-ESI:141(M+1)。^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ7.11(d,J=2.1Hz,1H),5.31(d,J=2.1Hz,1H),4.19-4.12(m,1H),4.12-3.98(m,3H),3.90-3.81(m,1H)。

[4323] 步骤6:(R)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基乙酸酯

[4324] 向在氮气下的2-L 3颈圆底烧瓶中的(R)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-醇(55.0g,392mmol)在MeCN(825mL)中的搅拌溶液中添加吡啶(93.1g,1.18mol)和DMAP(4.79g,39.2mmol)。随后在0℃下伴随搅拌滴加乙酰氯(43.1g,549mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h。LCMS显示反应完成。将所得混合物直接浓缩。用EtOAc/PE(1:4)将残余物从硅胶洗脱。这产生58g(81%)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:183(M+1)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.39(d,J=2.0Hz,1H),5.57(d,J=2.0Hz,1H),5.45-5.36(m,1H),4.49-4.41(m,1H),4.40-4.27(m,2H),4.24(dd,J=12.1,1.5Hz,1H),2.14(s,3H)。

[4325] 步骤7:(R)-6-乙氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酸

[4326] 在0℃下向在氮气下的2-L 3颈圆底烧瓶中的(R)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基乙酸酯(58.0g,318mmol)在DCM(120mL)中的搅拌溶液中滴加氯磺酸(81.3g,700mmol)。将所得溶液在RT下搅拌12h。LCMS显示转化完成。将反应混合物直接用于下一步骤。MS-ESI:263(M+1)。

[4327] 步骤8:(R)-3-(氯磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基乙酸酯

[4328] 在0℃下向在氮气下的2-L 3颈圆底烧瓶中的(R)-6-乙氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酸在DCM中的搅拌溶液(来自步骤7的粗制物)中滴加吡啶(55.1g,696mmol)。在0℃下向该溶液中分批添加PCl_5(144g,696mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h。然后将反应通过添加1L水/冰淬灭。将所得溶液用3x300mL EtOAc萃取。将所得混合物用2x500ml $NaHCO_3$和1x500mL H_2O洗涤。将所得混合物用1x500mL NaCl(水溶液)洗涤。将有机

层经无水Na_2SO_4干燥,且真空浓缩。这产生76g(粗制)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:281/283(M+1)。

[4329] 步骤9:(R)-6-羟基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺

[4330] 向在3-L圆底烧瓶中的NH_3在THF(1M,730ml)中的搅拌溶液中分若干批次添加(R)-3-(氯-磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基乙酸酯(73.0g,260mmol)。然后向烧瓶中充入NH_3(气囊)。将所得溶液在油浴中在40℃下搅拌过夜。反应完成后,将固体滤出。将滤液浓缩。将残余物用NH_3(7M,在MeOH中,730mL)稀释。将所得溶液在RT下搅拌2h。LC显示反应完全。将MeOH溶液减压浓缩至终体积为约100mL。将Et_2O(360ml)加入所得溶液中并且保持搅拌持续30min。将混合物过滤,并且将滤饼用Et_2O(100mL)洗涤。将白色固体真空干燥。这产生37g(53%,对于3步)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:220(M+1)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.48(s,1H),7.06(s,2H),5.64(d,J=2.3Hz,1H),4.30(s,3H),4.30-4.18(m,1H),4.00-3.90(m,1H)。

[4331] 步骤10:(R)-N-(叔丁基二苯基甲硅烷基)-6-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b]-[1,3]噁嗪-3-磺酰胺

[4332] 在0℃下向在50-mL圆底烧瓶中的(R)-6-羟基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(500mg,2.28mmol)在DMF(20mL)中的搅拌溶液中添加DBU(2.08g,13.7mmol)和TBDPSCl(5.02g,18.2mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h并且然后用30mL H_2O稀释。将所得溶液用3x100mL EtOAc萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。用EtOAc/PE(1:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生530mg(33.3%)呈固体的标题化合物。MS-ESI:696(M+1)。

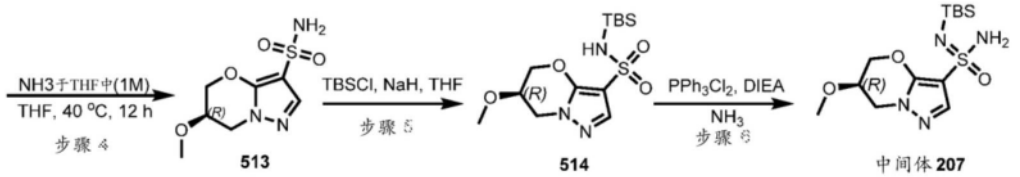
[4333] 步骤11:(6R)-N'-(叔丁基二苯基甲硅烷基)-6-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

[4334] 在0℃下向在氮气下的100-mL 3颈圆底烧瓶中的PPh_3Cl_2(759mg,2.28mmol)在DCE(30mL)中的搅拌溶液中添加DIEA(492mg,3.81mmol)。将所得溶液在RT下搅拌10min。然后在0℃下添加在$CHCl_3$(10mL)中的(R)-N-(叔丁基二苯基甲硅烷基)-6-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰胺(530mg,0.76mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌30min。然后在0℃下将NH_3(g)鼓吹至反应混合物中,持续15min。将所得溶液在RT下搅拌2h。将固体滤出。将所得混合物真空浓缩。用EtOAc/PE(1:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生400mg(75.6%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:695(M+1)。

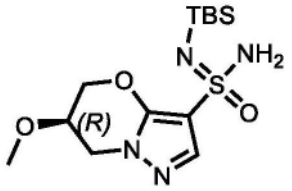
[4335] 方案102:



[4336]



[4337] 中间体207

[4338] 

[4339] (6R)-N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

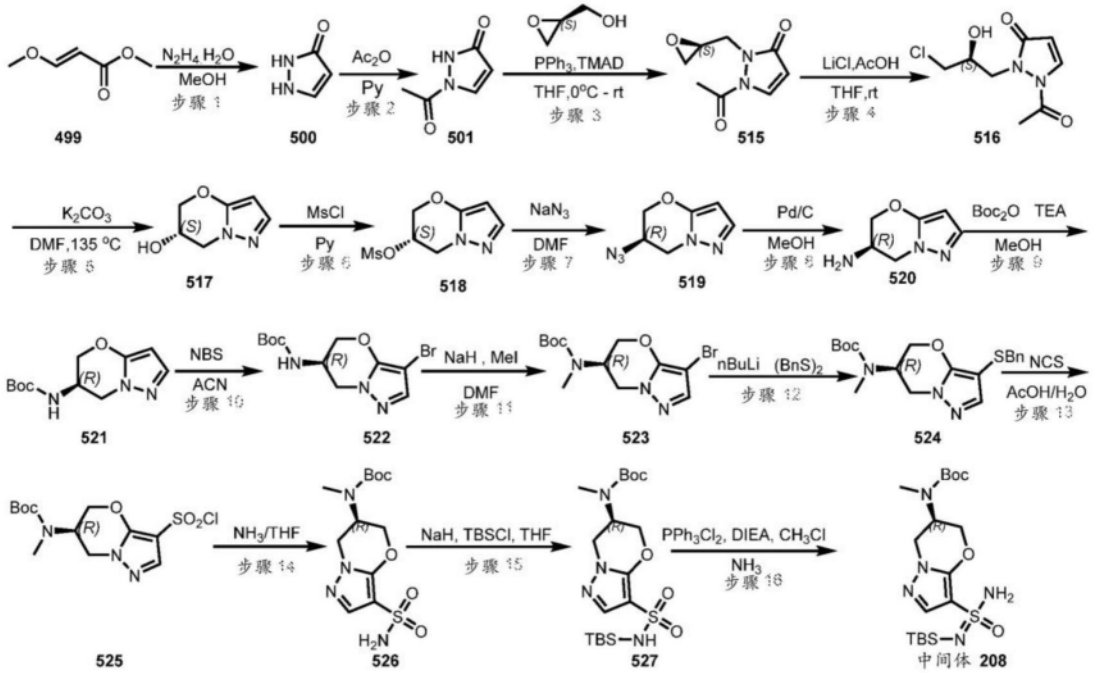
[4340] 步骤1:(R)-6-甲氧基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪

[4341] 在0℃下向在1L 4颈圆底烧瓶中的(R)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-醇(40g,285mmol)在DMF(400mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(60%油分散体,13.7g,342mmol)。将所得混合物在RT下搅拌1h。在RT下向上述混合物中滴加MeI(48.7g,343mmol)。将所得混合物在RT下再搅拌2h。将反应在0℃下用AcOH(3.66g,57.1mmol)淬灭并且减压浓缩。将残余物用PE/EtOAc(1:2)从硅胶洗脱,提供呈淡黄色固体的标题化合物(34.6g,79%)。MS-ESI:155(M+1)。

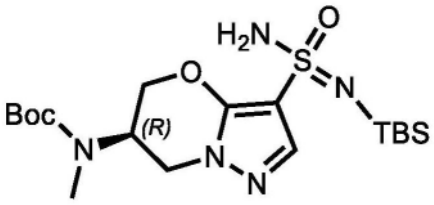
[4342] 步骤2-4使用方案101中示出的用于将化合物505转化为化合物508的类似程序,以从化合物510得到化合物513。MS-ESI:232(M-1)。

[4343] 步骤5-6使用方案91中示出的用于将化合物442转化为中间体195的类似程序,以从化合物513得到中间体207。MS-ESI:347(M+1)。

[4344] 方案103:

[4345] 

[4346] 中间体208

[4347] 

[4348] ((6R)-3-(N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)磺酰胺亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[4349] 步骤1-5使用方案101中示出的用于将化合物499转化为化合物504的类似程序,以从化合物499得到化合物517。MS-ESI:141(M+1)。

[4350] 步骤6:(S)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基甲磺酸酯

[4351] 在RT下向在氮气下的500mL 3颈烧瓶中的(S)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-醇(40g,285mmol)在吡啶(280mL)中的搅拌溶液中滴加MsCl(39g,343mmol)。将所得混合物在RT下搅拌30min。将所得混合物减压浓缩。将粗制物用500mL水稀释。将所得混合物用EtOAc(3x300mL)萃取。将合并的有机层用水(3x200mL)和盐水1x100mL洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。这产生呈灰白色固体的标题化合物(57g,92%)。MS-ESI:219(M+1)。

[4352] 步骤7:(R)-6-叠氮基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪

[4353] 在RT下向在氮气下的1L 3颈烧瓶中的(S)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基甲磺酸酯(46g,211mmol)在DMF(313mL)中搅拌溶液中添加NaN_3(21g,316mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌6h。LCMS显示反应完全。将该混合物直接用于下一步骤。MS-ESI:166(M+1)。

[4354] 步骤8:(R)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-胺

[4355] 向来自最后步骤的(R)-6-叠氮基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪在DMF中的搅拌溶液中添加MeOH(313mL),随后在氮气下添加Pd/C(10重量%,10g)。将混合物在氢气气氛下(使用氢气囊的)在RT下氢化5h。LCMS显示反应完全。将混合物通过硅藻土垫过滤并且减压浓缩以去除低沸点溶剂。这产生在DMF溶液中的标题化合物,将其直接用于下一步骤。MS-ESI:140(M+1)。

[4356] 步骤9:(R)-(6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)氨基甲酸叔丁酯

[4357] 在氮气下在RT下向来自最后步骤的(R)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-胺在DMF中的搅拌溶液中添加MeOH(313mL),随后添加TEA(50g,496mmol)和二碳酸二叔丁酯(79g,364mmol)。将所得混合物在RT下搅拌16h。将所得混合物用500mL水淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x300mL)萃取。将合并的有机层用H_2O(2x600mL)和盐水(1x600mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。这产生呈灰白色固体的标题化合物(45.9g,91%,对于3步)。MS-ESI:240(M+1)。

[4358] 步骤10:(R)-(3-溴-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)氨基甲酸叔丁酯

[4359] 在0℃下向在氮气下的3L 3颈烧瓶中的(R)-(6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)氨基甲酸叔丁酯(140g,585mmol)在MeCN(2.1L)中的搅拌溶液中添加NBS(115g,644mmol)。将所得混合物在RT下搅拌2h。将所得混合物用2000mL水稀释。将所得混合物用EtOAc(3x800mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1x800mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。这产生呈灰白色固体的标题化合物(167g,90%)。MS-ESI:318/320(M+1)。

[4360] 步骤11:(R)-(3-溴-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[4361] 在0℃下向在氮气下的3L 3颈烧瓶中的(R)-(3-溴-6,7-二氢-5H-吡唑并-[5,1-b]

[1,3]噁嗪-6-基)氨基甲酸叔丁酯(170g,534mmol)在DMF(1.19L)中的搅拌溶液中分批添加氢化钠(60％油分散体,26g,650mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h。然后添加MeI(379g,2.67mol)并且使混合物温热至RT且搅拌2h。将反应混合物通过水淬灭并且用EtOAc(3*800mL)萃取,将有机层用H_2O(3x500mL)和盐水(1x800mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法进行纯化、用PE/EtOAc(8:1)洗脱,提供呈灰白色固体的标题化合物(153g,86％)。MS-ESI:332/334(M+1)。

[4362] 步骤12:(R)-(3-(苄基硫代)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[4363] 在-78℃下向在氮气下的3L 3颈烧瓶中的(R)-(3-溴-6,7-二氢-5H-吡唑并-[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(130g,391mmol)在THF(1.3L)中的搅拌溶液中滴加n-BuLi(188mL,470mmol,2.5mol/L)。将所得混合物在-78℃下搅拌1h。在-78℃下向上述混合物中滴加在THF(300mL)中的双(苯基甲基)二硫化物(145g,587mmol)。将所得混合物在RT下再搅拌2h。将反应通过在RT下添加饱和NH_4Cl(水溶液)(500mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1x800mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法进行纯化、用PE/EtOAc(6:1)洗脱,提供呈灰白色固体的标题化合物(106g,72％)。MS-ESI:376(M+1)。

[4364] 步骤13:(R)-(3-(氯磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

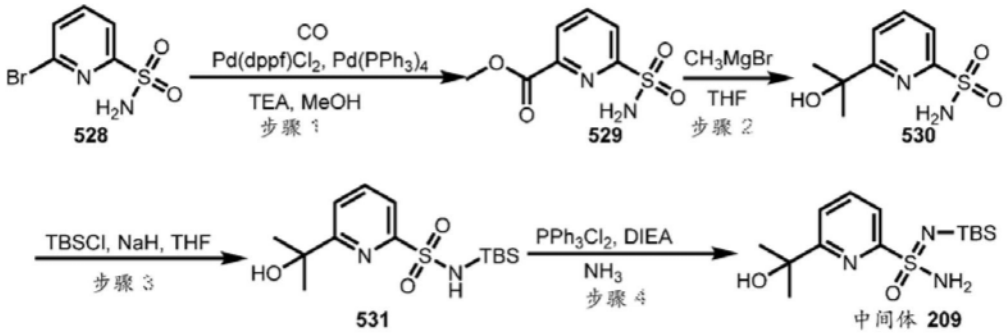
[4365] 在0℃下向在氮气下的10L 3颈烧瓶中的(R)-(3-(苄基硫代)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)-(甲基)氨基甲酸叔丁酯(110g,293mmol)在AcOH(3.67L)/H_2O(1.83L)中的搅拌溶液中分批添加NCS(155g,1.17mol)。将所得混合物在RT下搅拌1h。将反应在RT下用水/冰淬灭。将所得混合物用MTBE(3x1L)萃取。将合并的有机层用水(2x1.0L)、$NaHCO_3$(2x1.0L)和盐水(1x1L)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。这产生呈黄色固体的标题化合物(80g,粗制)。MS-ESI:374(M+Na)。

[4366] 步骤14:(R)-甲基(3-氨磺酰基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)氨基甲酸叔丁酯

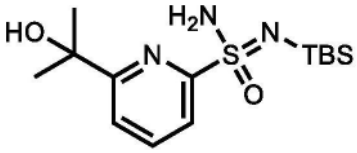
[4367] 向在氮气下的2L 3颈烧瓶中的(R)-(3-(氯磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(80g,227mmol)在NH_3的THF溶液(1M,800mL,800mmol)中的搅拌溶液中用(气囊)填充。将所得混合物在60℃下搅拌过夜。将反应混合物通过添加水淬灭并且用MTBE(3*800mL)萃取,将有机层用H_2O(3x500mL)和盐水(1x800mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。将沉淀固体用MTBE(1x100mL)浆化。这产生呈灰白色固体的标题化合物(36g,对于2步)。MS-ESI:333(M+1)。

[4368] 步骤15-16使用方案91中示出的用于将化合物442转化为中间体195的类似程序,以从化合物526得到中间体208。MS-ESI:446(M+1)。

[4369] 方案104:

[4370] 

[4371] 中间体209

[4372] 

[4373] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-磺酰亚胺酰胺

[4374] 步骤1:6-氨磺酰基吡啶甲酸甲酯

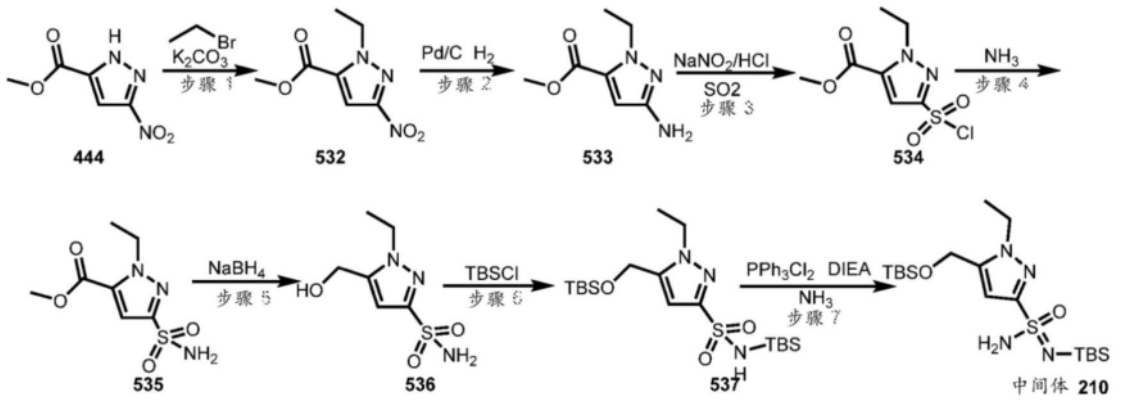
[4375] 在氮气下向在100mL压力槽反应器中的6-溴吡啶-2-磺酰胺(5.0g,21mmol)在MeOH(200mL)中的搅拌溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(1.5g,2.1mmol)、Pd$(PPh_3)_4$(2.4g,2.1mmol)和TEA(10.7g,105mmol)。将压力槽反应器抽空并且再充入一氧化碳三次。将反应混合物在一氧化碳气氛(10atm)下在80℃下搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。用PE/EtOAc(1:2)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生1.8g(39%)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:215(M-1)。

[4376] 步骤2:6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-磺酰胺

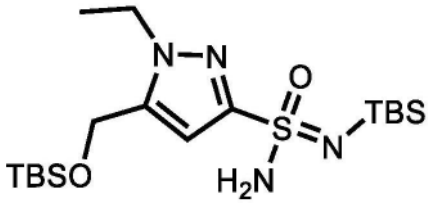
[4377] 在氮气下在0℃下向6-氨磺酰基吡啶-2-甲酸甲酯(1.8g,8.3mmol)在THF(180mL)中的搅拌溶液中滴加MeMgBr(3M,在THF中,28mL,83mmol)。将溶液在氮气下在RT下搅拌过夜。将反应通过添加50mL水淬灭,然后用浓HCl酸化至pH 6。将所得混合物用EtOAc(3x200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。用PE/EtOAc(5:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生呈灰白色固体的标题化合物0.90g(50%)。MS-ESI:215(M-1)。

[4378] 步骤3-4使用方案91中示出的用于将化合物442转化为中间体195的类似程序,以从化合物530得到中间体209。MS-ESI:330(M+1)。

[4379] 方案105:

[4380] 

[4381] 中间体210

[4382] 

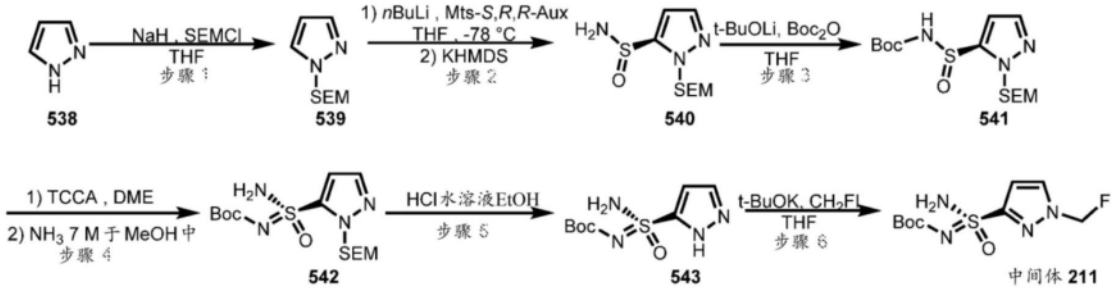
[4383] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-乙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[4384] 步骤1:1-乙基-3-硝基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯

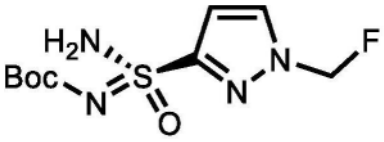
[4385] 在RT下向在50-mL圆底烧瓶中的3-硝基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(300mg,1.75mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中分批添加K_2CO_3(485mg,3.5mmol)和溴乙烷(382mg,3.5mmol)。将所得溶液在30℃下搅拌4h。将所得溶液用10mL H_2O稀释。将所得溶液用4x20mL EtOAc萃取并且将有机层合并并且经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:2)将残余物从硅胶洗脱。这产生305mg(87%)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:200(M+1)。

[4386] 步骤2-7使用方案92中示出的用于将化合物445转化为中间体196的类似程序,以从化合物532得到中间体210。MS-ESI:433(M+1)。

[4387] 方案106:

[4388] 

[4389] 中间体211

[4390] 

[4391] (S)-(氨基(1-(氟甲基)-1H-吡唑-3-基)(氧代)-λ⁶-亚硫烷基)氨基甲酸叔丁酯

[4392] 步骤1:1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑

[4393] 在氮气下在0℃下向1H-吡唑(10g,146.9mmol)在无水THF(400mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(60重量%,在矿物油中的分散体,6.17g,154mmol)。将反应混合物在RT下搅拌15min。在0℃下向上述混合物中滴加SEMCl(26.5mL,150mmol)并且将反应混合物在RT下搅拌2h。将反应用水(200mL)淬灭且用EtOAc(3x400mL)萃取并且将有机层合并,用水(400mL)和盐水(400mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤且真空浓缩。用在己烷中的5~50%EtOAc将残余物从硅胶洗脱。这产生23.5g(81%)呈透明油状物的标题化合物。MS-ESI:199(M+1)。

[4394] 步骤2:(S)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-亚磺酰胺

[4395] 在氮气下在-78℃下向1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(7.5g,37.8mmol)在无水THF(200mL)中的溶液中滴加在己烷中的n-BuLi(2.5M,16mL,40mmol)并且将反应混合物在-78℃下搅拌2h。向上述溶液中用管子加入Mts-S,R,R-Aux(15g,39.7mmol)在无水THF(200mL)中的维持在-78℃下的溶液。将混合物在-78℃下搅拌3h。在-78℃下向上

述混合物滴加在THF中的KHMDS(1M,75.6mL,75.6mmol)。将反应温热至0℃。将反应混合物在0℃下用在THF中的甲酸(1M,113mL,113mmol)逐滴淬灭。将混合物真空浓缩并且将残余物溶解在DCM中且用盐水洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩。用EtOAc/己烷(10%~100%)将残余物从硅胶洗脱。这产生5.6g(57%,99%ee Chiralpak AD,己烷/EtOH 70:30+0.1%DEA)呈米黄色蜡质固体的标题化合物。MS-ESI:262(M+1)。

[4396] 步骤3:(S)-((1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)亚磺酰基)氨基甲酸叔丁酯

[4397] 在氮气下在0℃下向(S)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-亚磺酰胺(5.5g,21mmol)在无水THF(200mL)中的溶液中滴加在THF中的t-BuOLi(1M,43.1mL,43.1mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌20min。向上述混合物中分批添加Boc_2O(4.59g,21mmol)并且将反应物在0℃下搅拌2h。将反应在0℃下用在THF中的甲酸(1M,44mL,44mmol)淬灭。将混合物真空浓缩。用在己烷中的5~50%EtOAc将残余物从硅胶洗脱。这产生6.0g(79%,99%ee,来自Chiralpak IG,己烷/EtOH 70:30+0.1%DEA)呈无色油状物的标题化合物。MS-ESI:362(M+1)

[4398] 步骤4:(S)-(氨基(氧代)(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-λ^6-亚硫烷基)氨基甲酸叔丁酯

[4399] 在0℃下向(S)-((1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)亚磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(5.75g,15.9mmol)在无水DME(100mL)中的溶液中分批添加TCCA(1.85g,7.95mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h。在0℃下将反应溶液用管子加入含有NH_3(7M,在MeOH中,22.7mL,160mmol)的烧瓶中并且将混合物在相同温度下搅拌4h。将反应混合物用DCM稀释,通过二氧化硅塞过滤,用EtOAc洗涤且浓缩。用在己烷中的10~70%EtOAc将残余物从硅胶洗脱。这产生3.0g(50%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:377(M+1)。

[4400] 步骤5:(S)-(氨基(氧代)(1H-吡唑-5-基)-λ^6-亚硫烷基)氨基甲酸叔丁酯

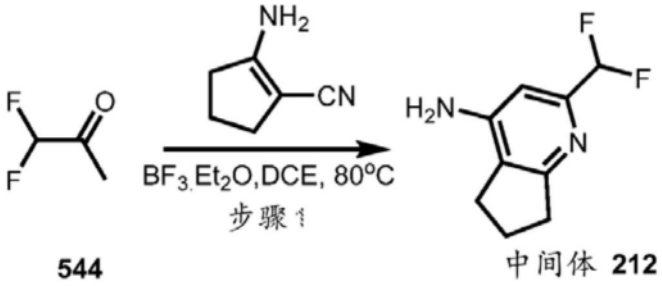
[4401] 在RT下向(S)-(氨基(氧代)(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-λ^6-亚硫烷基)氨基甲酸叔丁酯(2.8g,7.44mmol)在EtOH(50mL)中的溶液中滴加HCl水溶液(3M,24.8mL,74.4mmol)。将混合物在RT下搅拌2h。将反应冷却至0℃并且用饱和$NaHCO_3$淬灭。将混合物用EtOAc(3x100mL)萃取并且将有机层合并。将有机层用盐水洗涤、经Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩。用在DCM中的0%-20%MeOH将残余物从硅胶洗脱。这产生755mg(41%,97.5%ee,来自Chiralpak IG,己烷/EtOH 85:15+0.1%DEA)呈白色泡沫的标题化合物。MS-ESI:247(M+1)。

[4402] 步骤6:(S)-(氨基(1-(氟甲基)-1H-吡唑-3-基)(氧代)-λ^6-亚硫烷基)氨基甲酸叔丁酯

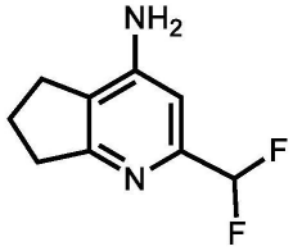
[4403] 在氮气下在RT下向(S)-(氨基(氧代)(1H-吡唑-5-基)-λ^6-亚硫烷基)氨基甲酸叔丁酯(45mg,0.18mmol)在无水THF(2mL)中的溶液中添加在THF中的t-BuOK(1M,384uL,0.38mmol)。将混合物在RT下搅拌30min。向上述混合物中添加CH_2FI(14uL,0.20mmol)。将混合物搅拌过周末。将反应用在THF(1M,385uL)中的甲酸淬灭并且将混合物真空浓缩。用在DCM中的0%-25%MeOH将残余物从硅胶洗脱。这产生27mg(54%,98%ee,来自Chiralpak IG,己烷/EtOH 80:20+0.1%DEA)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:279(M+1)。

[4404] 用于氨基吡啶中间体的方案:方案107-115示出了氨基吡啶中间体的制备。

[4405] 方案107：

[4406] 

[4407] 中间体212

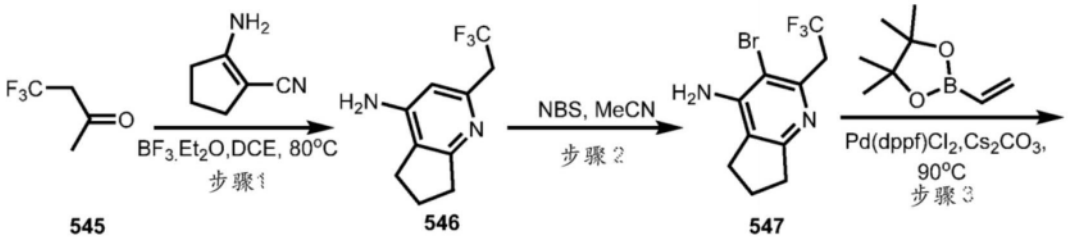
[4408] 

[4409] 2-(二氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

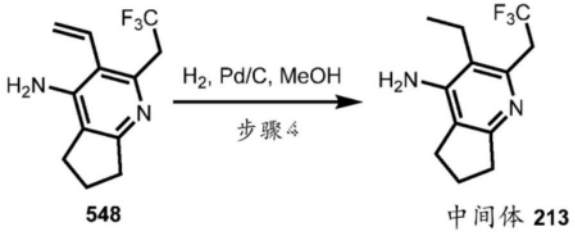
[4410] 步骤1:2-(二氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

[4411] 在0℃下向在氮气下的1L圆底烧瓶中的2-氨基环戊-1-烯-1-甲腈(20g,185mmol)在DCE(400mL)中的搅拌溶液中滴加1,1-二氟丙-2-酮(17.4g,185mmol)和$BF_3.Et_2O$(47重量%,25g,370mmol)。将所得溶液在油浴中在80℃下搅拌4h。将所得混合物真空浓缩。将所得溶液用500mL水稀释。将溶液的pH值用K_2CO_3(饱和)调节至8。将所得溶液用3x500mL EtOAc萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥。将所得混合物真空浓缩。用EtOAc/PE(1:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生1.71g(5.0%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:185(M+1)。

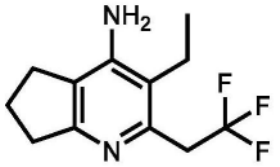
[4412] 方案108：



[4413]



[4414] 中间体213

[4415] 

[4416] 3-乙基-2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

[4417] 步骤1使用方案107中示出的用于将化合物544转化为中间体212的类似程序,以从化合物545得到化合物546。MS-ESI:217(M+1)。

[4418] 步骤2:3-溴-2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

[4419] 向2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺(950mg,4.4mmol)在MeCN(20mL)中的搅拌溶液中添加NBS(1.56g,8.8mmol)。将所得溶液在氮气下在RT下搅拌1h。然后将反应通过添加20mL饱和$Na_2S_2O_3$(水溶液)淬灭。将所得溶液用3x50mL EtOAc萃取。将合并的有机相经无水Na_2SO_4干燥并且然后真空浓缩。用EtOAc/PE(1/5)将残余物从硅胶洗脱。这产生1.8g(83%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:295,297(M+1)。

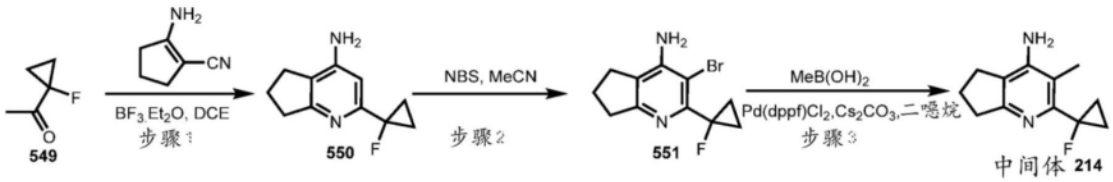
[4420] 步骤3:2-(2,2,2-三氟乙基)-3-乙烯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

[4421] 在氮气下向3-溴-2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺(1.0mg,3.4mmol)在二噁烷(100mL)和水(10mL)中的搅拌溶液中添加Cs_2CO_3(2.2g,6.8mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.0g,6.8mmol)和Pd(dppf)Cl_2(250mg,0.34mmol)。将所得溶液在氮气下在90℃下搅拌过夜。然后将反应混合物用100mL水稀释。将固体滤出。将滤液用3x200mL EtOAc萃取,将合并的有机层经Na_2SO_4干燥且真空浓缩。用EtOAc/PE(1/1)将残余物从硅胶洗脱。这产生1.0g(73%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:243(M+1)。

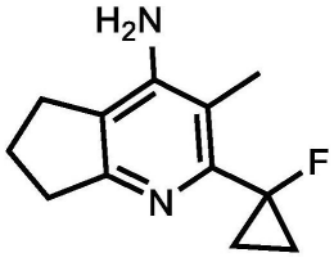
[4422] 步骤4:3-乙基-2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

[4423] 在氮气下向2-(2,2,2-三氟乙基)-3-乙烯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺(500mg,2.06mmol)在MeOH(50mL)中的搅拌溶液中分批添加Pd/C(10重量%,50mg)。抽空烧瓶并且再充入氢气三次。将所得溶液在氢气下(用气囊)在RT下搅拌过夜。将固体滤出。将所得溶液真空浓缩。用EtOAc/PE(1/1)将残余物从硅胶洗脱。这产生400mg(80%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:245(M+1)。

[4424] 方案109:

[4425] 

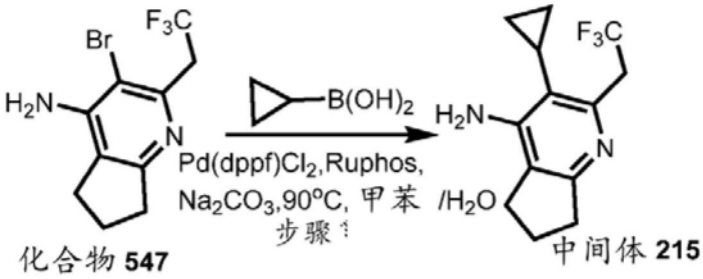
[4426] 中间体214

[4427] 

[4428] 2-(1-氟环丙基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

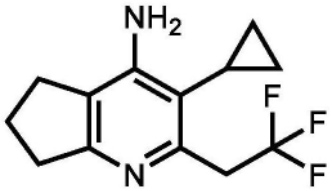
[4429] 步骤1-3使用方案108中示出的用于将化合物545转化为化合物548的类似程序,以从化合物549得到中间体214。MS-ESI:207(M+1)。

[4430] 方案110:

[4431] 

化合物 **547** 中间体 **215**

[4432] 中间体215

[4433] 

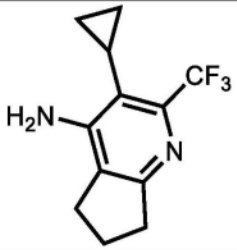
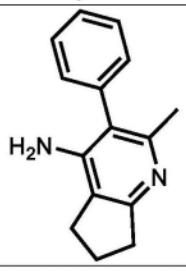
[4434] 3-环丙基-2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

[4435] 步骤1:3-环丙基-2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

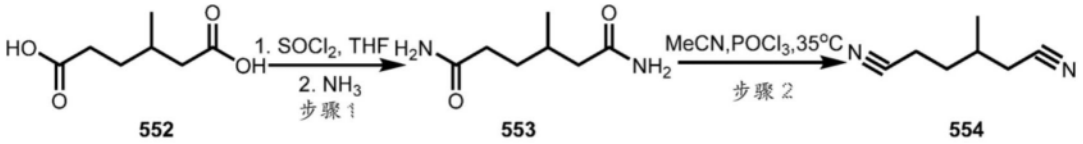
[4436] 在RT下向3-溴-2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺(1.0g,3.4mmol)在甲苯(20mL)和水(2.0mL)中的搅拌溶液中分批添加环丙基硼酸(1.2g,13.6mmol)和Na_2CO_3(1.1g,10.2mmol)。在氮气下向上述溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(20mg,0.03mmol)和Ruphos(20mg,0.03mmol)。将混合物在氮气下在90℃下搅拌过夜;LCMS显示起始物质被消耗。将所得混合物减压浓缩。用PE/EA(6:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生600mg(69%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:257(M+1)。

[4437] 表47.下表中的中间体使用方案110中示出的用于将化合物547转化为中间体215的类似程序由适当起始物质制备。

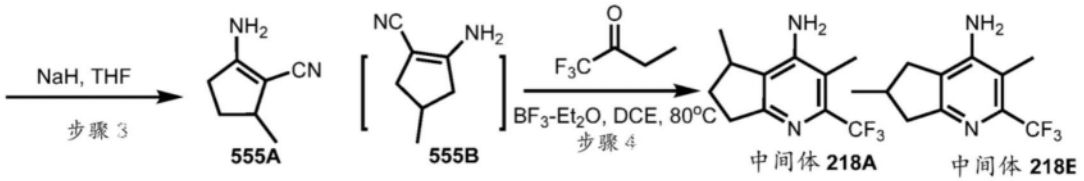
[4438]

中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量[M-H]⁻
中间体 216		3-环丙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺	243
中间体 217 **(来自 558)**		2-甲基-3-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺	225

[4439] 方案111:

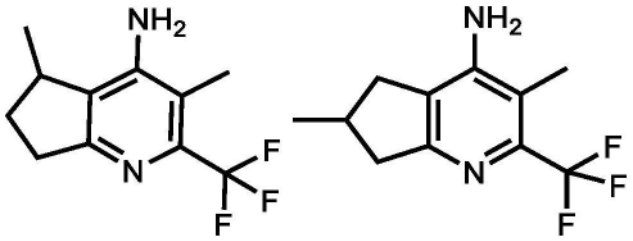


[4440]



[4441] 中间体218A和中间体218B

[4442]



[4443] 3,5-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺和3,6-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

[4444] 步骤1:3-甲基己烷二酰胺

[4445] 在氮气下在0℃下伴随搅拌向3-甲基己二酸(10g,62.4mmol)在DCM(300mL)中的搅拌溶液中滴加$SOCl_2$(100mL,841mmol)。将所得溶液在RT下搅拌4h。将所得混合物真空浓缩。这产生11g(粗制)呈棕色油的3-甲基己烷二酰基二氯化物并且将其溶解在THF(50mL)中。将该溶液指定为“A”。在0℃下向在THF中的NH_3(0.5M,300mL)中滴加溶液A(上面制备的50mL)。将所得溶液在RT下搅拌3h。然后将反应通过添加20mL MeOH淬灭。将所得混合物真空浓缩。用DCM/MeOH(10:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生9.72g(98%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:159(M+1)。

[4446] 步骤2:3-甲基己烷二腈

[4447] 在0℃下向3-甲基己烷二酰胺(10g,63.2mmol)在MeCN(200mL)的搅拌溶液中滴加$POCl_3$(48.5g,316mmol)。将所得溶液在RT下搅拌过夜。然后将反应通过添加20mL水/冰淬灭。将所得溶液用3x200mL DCM萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥且真空浓缩。这产生3.58g(46%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:121(M-1)。

[4448] 步骤3:2-氨基-5-甲基环戊-1-烯-1-甲腈和2-氨基-4-甲基环戊-1-烯-1-甲腈的混合物

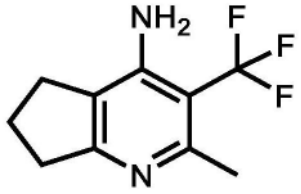
[4449] 在氮气下在0℃下向3-甲基己二腈(3g,24.6mmol)在THF(100mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(在矿物油中的60重量%分散体,2.95g,74mmol)。将所得溶液在80℃下搅拌过夜。然后将反应通过添加50mL水淬灭。将所得溶液用3x200mL EtOAc萃取,将合并的有机层经无水硫酸钠干燥且真空浓缩。这产生呈黄色固体的标题化合物的1.65g(粗制)混合物(1:1)。MS-ESI:121(M-1),对于两者。

[4450] 步骤4使用方案107中示出的用于将化合物544转化为中间体212的类似程序,以从化合物555A和555B得到中间体218A和218B。MS-ESI:231(M+1),对于两者。

[4451] 方案112:

[4452] 

[4453] 中间体219

[4454] 

[4455] 2-甲基-3-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

[4456] 步骤1:2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

[4457] 在RT下向丙酮(34.8g,6.0mol)在甲苯(50mL)中的搅拌溶液中添加2-氨基环戊-1-烯-1-甲腈(10.8g,100mmol)和$ZnCl_2$(1.5g,110mmol)。将所得溶液在氮气下在100℃下搅拌16h。将所得混合物真空浓缩。用DCM/MeOH(10:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生2.2g(14.9%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:149(M+1)。

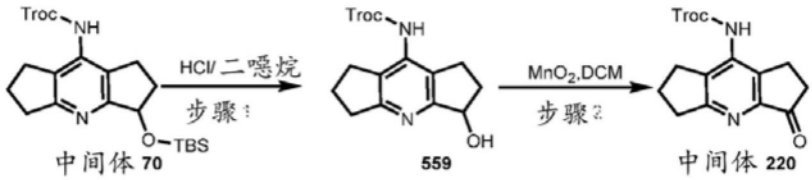
[4458] 步骤2:3-溴-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

[4459] 向2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺(2.2g,14.8mmol)在MeCN(30mL)中的搅拌溶液中添加NBS(3.17g,18mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h。将反应混合物用饱和Na_2SO_3(水溶液,5.0mL)淬灭,然后用水(50mL)稀释,用DCM(3x100mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥且浓缩。用EtOAc/PE(1:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生1.3g(39%)呈暗棕色固体的标题化合物。MS-ESI:227/229(M+1)。

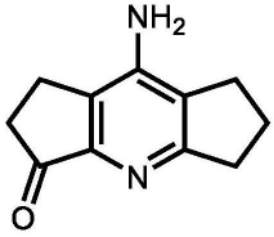
[4460] 步骤3:2-甲基-3-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

[4461] 向在氮气下的密封管中的3-溴-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺(100mg,0.44mmol)在DMF(2.0mL)/NMP(2.0mL)中的搅拌溶液中添加三甲基-(三氟-甲基)硅烷(170mg,1.3mmol)、CuI(168mg,0.88mmol)和KF(51.2mg,0.88mmol)。将所得溶液在80℃下搅拌过夜。用EtOAc/PE(1:1)将残余物从硅胶柱洗脱并且将其通过制备型TLC进行进一步纯化。这产生3.0mg(3.0%)呈灰白色固体的标题化合物。MS-ESI:217(M+1)。

[4462] 方案113:

[4463] 

[4464] 中间体220

[4465] 

[4466] 8-氨基-1,5,6,7-四氢二环戊并[b,e]吡啶-3(2H)-酮

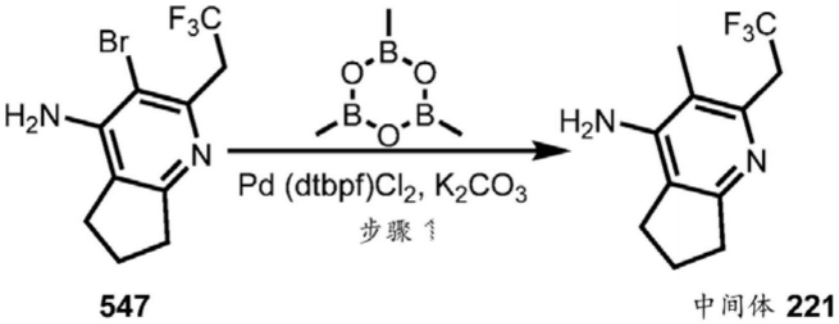
[4467] 步骤1:(3-羟基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯

[4468] 在RT下向HCl在1,4-二噁烷(4M,40mL)中的搅拌溶液中分批添加(3-((叔丁基-二甲基甲硅烷基)氧基)-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(4.3g,9.0mmol)。将所得溶液在RT下搅拌1h。将所得混合物浓缩。用EtOAc/PE(1:2)将残余物从硅胶洗脱。这产生2.45g(75%)呈灰白色固体的标题化合物。MS-ESI:365/367/369(M+1)。

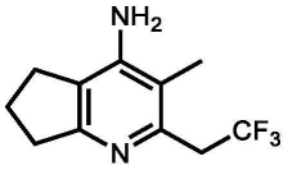
[4469] 步骤2:(3-氧代-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯

[4470] 在RT下向(3-羟基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(643mg,1.76mmol)在DCM(25mL)中的搅拌溶液中分批添加MnO_2(764mg,8.79mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h。将固体滤出。将所得混合物浓缩。这产生630mg(粗制)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:363/365/367(M+1)。

[4471] 方案114:

[4472] 

[4473] 中间体221

[4474] 

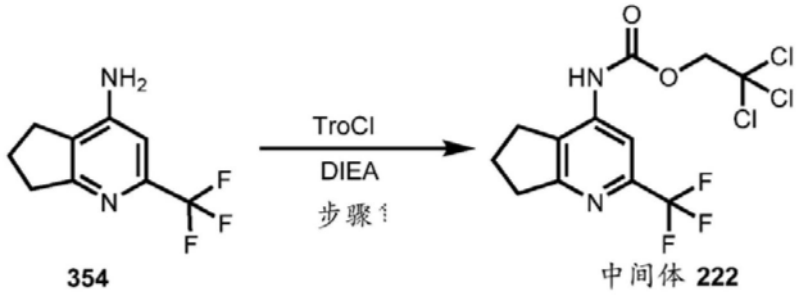
[4475] 3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

[4476] 步骤1:3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

[4477] 向在氮气下的40-mL密封管中的3-溴-2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺(500mg,1.69mmol)在二噁烷(15mL)中的搅拌溶液中添加2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环已烷(1.06g,8.47mmol)、K_2CO_3(706mg,5.08mmol)和Pd(dtbpf)Cl_2(221mg,0.034mmol)。将反应混合物在85℃下搅拌过夜。将反应用H_2O(15mL)淬灭。将混合物用3x30mL EtOAc萃取并且将有机层合并。将有机层用无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用

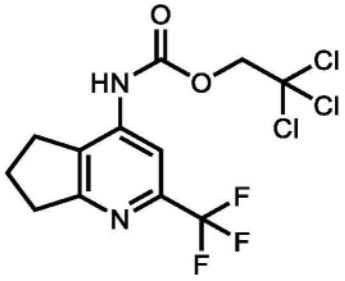
EtOAc/PE(2/1)将残余物从硅胶洗脱。这产生200mg(51%)呈棕色固体的标题化合物。MS-ESI:231(M+1)。

[4478] 方案115:

[4479] 

354 中间体 222

[4480] 中间体222

[4481] 

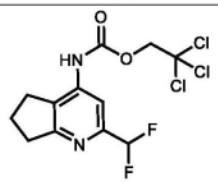
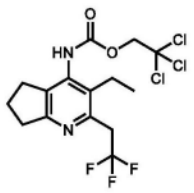
[4482] (2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯

[4483] 步骤1:(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯

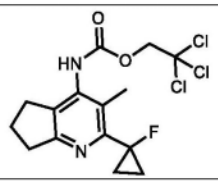
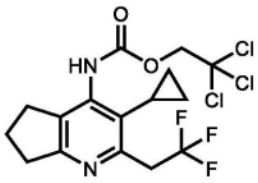
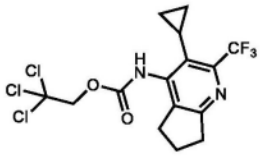
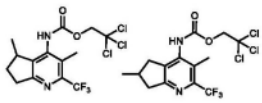
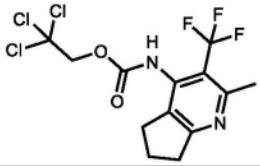
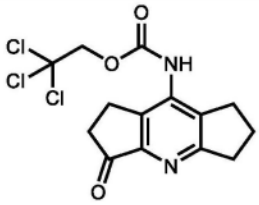
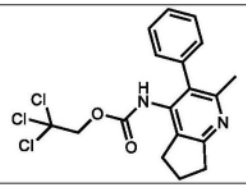
[4484] 在RT下向在氮气下的100-mL圆底烧瓶中的2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺(500mg,2.48mmol)在THF(30mL)中的搅拌溶液中添加DIEA(639mg,4.96mmol),随后在RT下滴加氯甲酸2,2,2-三氯乙酯(1.05g,4.96mmol)。将所得溶液在RT下搅拌过夜。将反应溶液用H_2O(10mL)淬灭。将混合物用3x50mL EtOAc萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生633mg(68%)呈棕黄色固体的标题化合物。MS-ESI:376/378/380(M+1)。

[4485] 表48.下表中的中间体使用方案115中示出的用于将化合物354转化为中间体222的类似程序由适当起始物质制备。

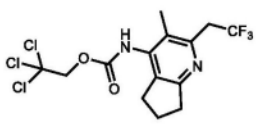
[4486]

中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量[M-H]⁻
中间体 223		(2-(二氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	358/360/362
中间体 224		(3-乙基-2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	419/421/423

[4487]

中间体 225		(2-(1-氟环丙基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	381/383/385
中间体 226		(3-环丙基-2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	431/433/435
中间体 227		(3-环丙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	417/419/421
中间体 228		(3,5-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯和(3,6-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	405/407/409
中间体 229		(2-甲基-3-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	391/393/395
中间体 230		(3-氧代-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	363/365/367
中间体 231		(2-甲基-3-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	399/401/403

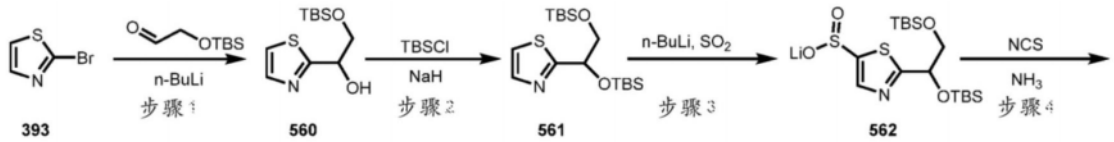
[4488]

中间体 232		(3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	405/407/409

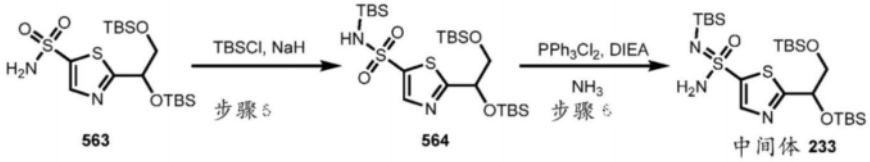
[4489] 磺酰亚胺酰胺和氨基吡啶中间体的方案:方案116-122示出了磺酰亚胺酰胺和氨

基吡啶中间体的制备。

[4490] 方案116：

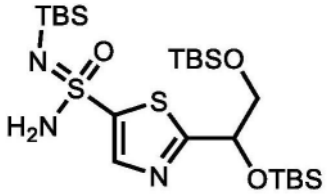


[4491]



[4492] 中间体233

[4493]



[4494] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(2,2,3,3,8,8,9,9-八甲基-4,7-二氧杂-3,8-二硅杂十烷-5-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[4495] 步骤1:2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(噻唑-2-基)乙-1-醇

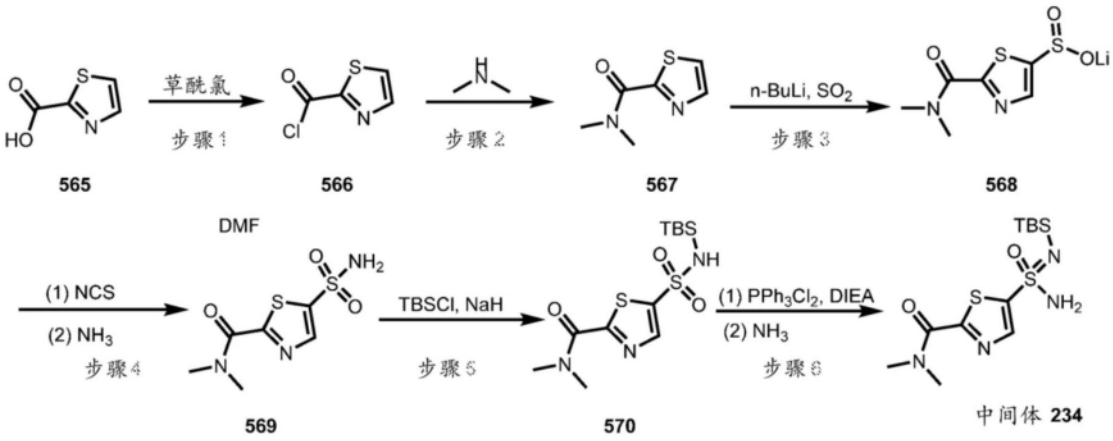
[4496] 在氮气下在-78℃下向2-溴噻唑(10.0g,61.3mmol)在THF(120mL)中的搅拌溶液中滴加n-BuLi(2.5M,在己烷中,36.8mL,92.0mmol)。将所得溶液在-78℃下搅拌20min,然后在-78℃下向上述溶液中滴加在THF(10mL)中的2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙醛(16.0g,92.0mmol)。将所得溶液在-50℃下搅拌2h。将反应用水(50mL)淬灭。将所得混合物真空浓缩以去除THF。将水相用EtOAc(3x100mL)萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:9)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生8.1g(51.0%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:260(M+1)。

[4497] 步骤2:2-(2,2,3,3,8,8,9,9-八甲基-4,7-二氧杂-3,8-二硅杂十烷-5-基)噻唑

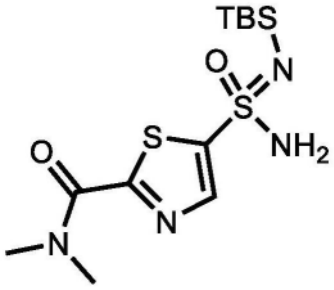
[4498] 在氮气下在0℃下向2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(噻唑-2-基)乙-1-醇(8.0g,30.9mmol)在THF(150mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(60重量%,3.09g,77.3mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌10min。然后在0℃下向上述溶液中滴加在THF(15mL)中的TBSCl(18.6g,124mmol)。将所得溶液在RT下搅拌16h。将反应用水(100mL)淬灭,并且将所得混合物真空浓缩以去除THF。将水相用EtOAc(3x100mL)萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且真空浓缩。用EtOAc/PE(4:96)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生8g(69.3%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:374(M+1)。

[4499] 步骤3-6使用方案98中示出的用于将化合物485转化为中间体203的类似程序,以从化合物561得到中间体233。MS-ESI:566(M+1)。

[4500] 方案117：

[4501] 

[4502] 中间体234

[4503] 

[4504] 5-(N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)磺胺酰亚胺基)-N,N-二甲基噻唑-2-甲酰胺

[4505] 步骤1:噻唑-2-碳酰氯

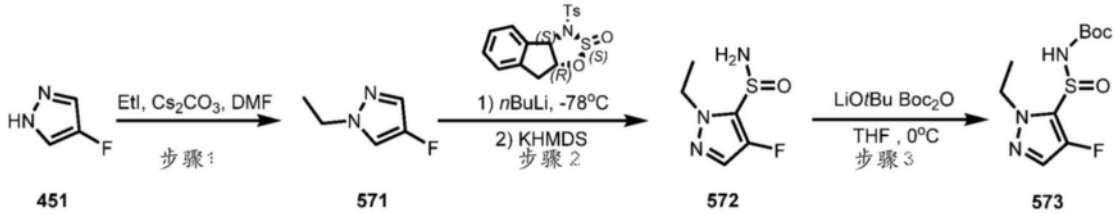
[4506] 向噻唑-2-甲酸(2.0g,15.5mmol)在DCM(100mL)中的搅拌溶液中添加DMF(0.095mL,1.24mmol),随后在0℃下滴加草酰氯(5.91g,46.5mmol)。将反应混合物在RT下搅拌1h。将所得混合物真空浓缩。这产生2.4g(粗制)呈黄色固体的标题化合物,将其不经进一步纯化而用于下一步骤。

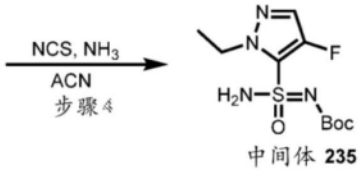
[4507] 步骤2:N,N-二甲基噻唑-2-甲酰胺

[4508] 在0℃下向二甲基胺(2M,在THF中,38.8mL,77.5mmol)的搅拌溶液中滴加在THF(60mL)中的噻唑-2-碳酰氯(2.30g,来自最后步骤的粗制物)。将所得混合物在RT下搅拌16h。将残余物用水(100mL)稀释并用EtOAc(3x100mL)萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且真空浓缩。这产生2.18g(90%经2步)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:157(M+1)。

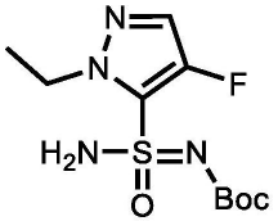
[4509] 步骤3-6使用方案98中示出的用于将化合物485转化为中间体203的类似程序,以从化合物567得到中间体234。MS-ESI:349(M+1)。

[4510] 方案118:

[4511] 



[4512] 中间体235

[4513] 

[4514] (氨基(1-乙基-4-氟-1H-吡唑-5-基)(氧代)-16-亚硫烷基)氨基甲酸叔丁酯

[4515] 步骤1:1-乙基-4-氟-1H-吡唑

[4516] 在氮气下在RT下向4-氟-1H-吡唑(1.72g,20.0mmol)在DMF(15mL)中的搅拌溶液中添加Cs_2CO_3(13.0g,40.0mmol)和碘乙烷(9.36g,60.0mmol)。将所得混合物在RT下搅拌16h。将残余物用水(20mL)稀释并用醚(2x50mL)萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且真空浓缩。这产生2.0g(87.7%)呈棕色油状物的标题化合物。MS-ESI:115(M+1)。

[4517] 步骤2:1-乙基-4-氟-1H-吡唑-5-亚磺酰胺

[4518] 在氮气下在-78℃下伴随搅拌向1-乙基-4-氟-1H-吡唑(1.5g,13.2mmol)在THF(50mL)中的搅拌溶液中滴加n-BuLi(2.5M,在己烷中,7.92mL,19.8mmol)。将所得溶液在-78℃下搅拌1.5h,然后在-78℃下向上述溶液中滴加在THF(15mL)中的(2S,3aS,8aR)-3-甲苯磺酰基-3,3a,8,8a-四氢茚并[1,2-d][1,2,3]噁噻唑2-氧化物(4.82g,13.8mmol)。将所得溶液在-78℃下搅拌3h。在-78℃下向上述混合物中滴加KHMDS(1M,在THF中,26.3mL,26.3mmol)。将所得溶液在-78℃下搅拌1h。将溶液缓慢温热至RT并且在RT下再搅拌1h。将反应混合物用MeOH(50mL)淬灭并且真空浓缩。将残余物用水(100mL)稀释并且用EtOAc(2x100mL)萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且真空浓缩。用PE/EtOAc(1:1)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生790mg(ee值=0)(33.8%)呈橙色固体的标题化合物。MS-ESI:178(M+1)。化合物572的区域化学通过NOESY确认。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.59(d,J=4.4Hz,1H),6.91(s,2H),4.35-4.16(m,2H),1.33(t,J=7.2,Hz,3H)。NOESY:在6.91(s,2H)下的NH_2与在4.35-4.16(m,2H)下的N-Et的CH_2和在1.33(t,J=7.2,Hz,3H)下的CH_3具有相关性。

[4519] 步骤3:((1-乙基-4-氟-1H-吡唑-5-基)亚磺酰基)氨基甲酸叔丁酯

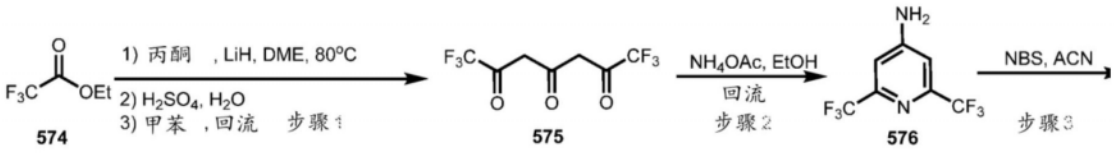
[4520] 在氮气下在0℃下向1-乙基-4-氟-1H-吡唑-5-亚磺酰胺(696mg,3.93mmol)在THF(25mL)中的搅拌溶液中滴加t-BuOLi(1M,在THF中,7.86mL,7.86mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌1h。在0℃下向上述混合物中滴加在THF(10mL)中的二碳酸二叔丁酯(3.42g,15.7mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌3h并且然后用MeOH(10mL)淬灭且真空浓缩。将残余

物用水(30mL)稀释并且用EtOAc(2x30mL)萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且真空浓缩。用PE/EtOAc(5:1)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生717mg(65.8%)呈淡黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:278(M+1)。

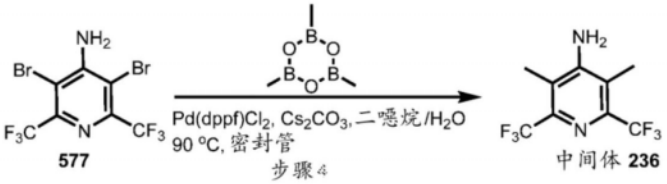
[4521] 步骤4:(氨基(1-乙基-4-氟-1H-吡唑-5-基)(氧代)-16-亚硫烷基)氨基甲酸叔丁酯

[4522] 在0℃下向((1-乙基-4-氟-1H-吡唑-5-基)亚磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(717mg,2.59mmol)在ACN(25mL)中的搅拌溶液中引入NH_3(g)气泡,持续10min。然后在0℃下向上述溶液中分批添加NCS(3.45g,25.9mmol)。将所得溶液在油浴中在35℃下搅拌3h。将残余物用水(100mL)淬灭并且用EtOAc(3x150mL)萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且真空浓缩。用PE/EtOAc(3:2)将残余物从硅胶柱洗脱。将产物通过制备型HPLC用以下条件进行进一步纯化:柱XSelect CSH制备型C_{18} OBD,19*250mm,5um流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:经7min 30%B至53%B;254/210nm。这产生163mg(21.6%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:293(M+1)。

[4523] 方案119:

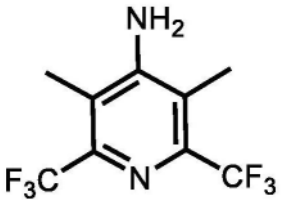


[4524]



[4525] 中间体236

[4526]



[4527] 3,5-二甲基-2,6-双(三氟甲基)吡啶-4-胺

[4528] 步骤1:1,1,1,7,7,7-六氟庚烷-2,4,6-三酮

[4529] 在氮气下在0℃下向LiH(1.51g,189mmol)在DME(100mL)中的搅拌混合物中滴加2,2,2-三氟乙酸乙酯(26.9g,189mmol)和丙酮(5.0g,86.2mmol)。将所得混合物在氮气下在80℃下搅拌16h。使混合物冷却至RT并且真空蒸发50mL DME溶剂。将残余物在0℃下用H_2SO_4(15重量%,在水中,50mL)逐滴淬灭。将水层用DCM(3x50mL)萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且真空浓缩。将残余物溶解在甲苯(50mL)中并且用迪安-斯达克它分水器(Dean-Stark trap)加热至回流,持续4h。在分离出所有水后,将所得混合物冷却并且真空蒸发,得到呈红色固体的标题化合物(26g,粗制)。MS-ESI:249(M-1)

[4530] 步骤2:2,6-双(三氟甲基)吡啶-4-胺

[4531] 在RT下向1,1,1,7,7,7-六氟庚烷-2,4,6-三酮(来自最后步骤的14.7g粗制物)在

EtOH(300mL)中的搅拌混合物中分批添加NH_4OAc(36.3g,471mmol)。在氮气下伴随搅拌将所得混合物加热至回流,持续16h。使混合物冷却至RT。将反应用水(50mL)淬灭且真空浓缩以去除EtOH。将水层用EtOAc(3x30mL)萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且真空浓缩。用PE/EtOAc(10:1)将残余物从硅胶柱洗脱,得到呈黄色固体的标题化合物(9.63g,85.9%经两步)。MS-ESI:229(M-1)

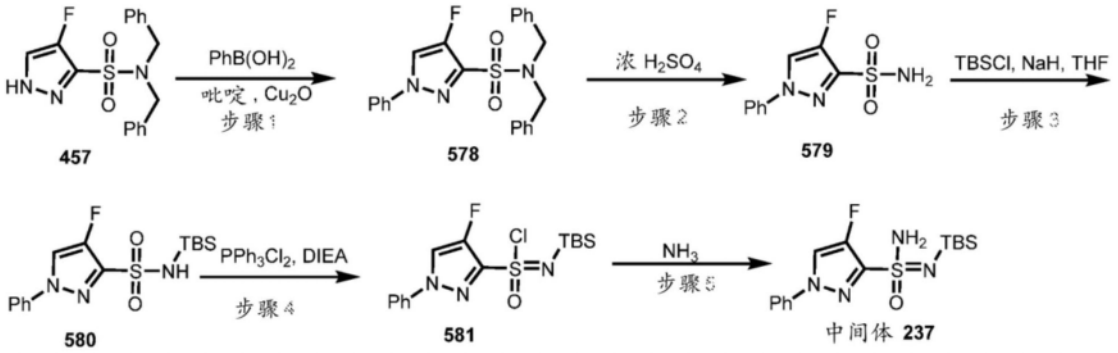
[4532] 步骤3:3,5-二溴-2,6-双(三氟甲基)吡啶-4-胺

[4533] 在氮气下在0℃下向2,6-双(三氟甲基)吡啶-4-胺(4.80g,20.9mmol)在ACN(150mL)中的搅拌溶液中分批添加NBS(18.7g,105mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌16h。将反应用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(50mL)淬灭。将水层用EtOAc(3x50mL)萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且真空浓缩。将残余物用PE/EtOAc(20:1)从硅胶柱洗脱,提供呈黄色固体的标题化合物(5.69g,70.2%)。MS-ESI:385/387/389(M-1)。

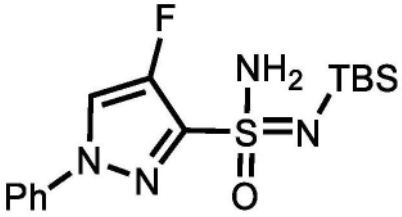
[4534] 步骤4:3,5-二甲基-2,6-双(三氟甲基)吡啶-4-胺

[4535] 在RT下向在氮气下的密封管中的3,5-二溴-2,6-双(三氟甲基)吡啶-4-胺(5.50g,14.2mmol)在二噁烷(125mL)和H_2O(12.5mL)中的搅拌混合物中分批添加2,4,6-三基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(50重量%,在THF中,17.9g,71.0mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(1.04g,1.42mmol)和Cs_2CO_3(13.9g,42.6mmol)。将所得混合物在90℃下搅拌16h。使混合物冷却至RT并且然后用饱和NaCl(100mL)水溶液稀释并且用EtOAc(3x100mL)萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且真空浓缩。将残余物用PE/EtOAc(10:1)从硅胶柱洗脱,提供呈淡黄色固体的标题化合物(3.35g,91.3%)。MS-ESI:259(M+1)。

[4536] 方案120:

[4537] 

[4538] 中间体237

[4539] 

[4540] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氟-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

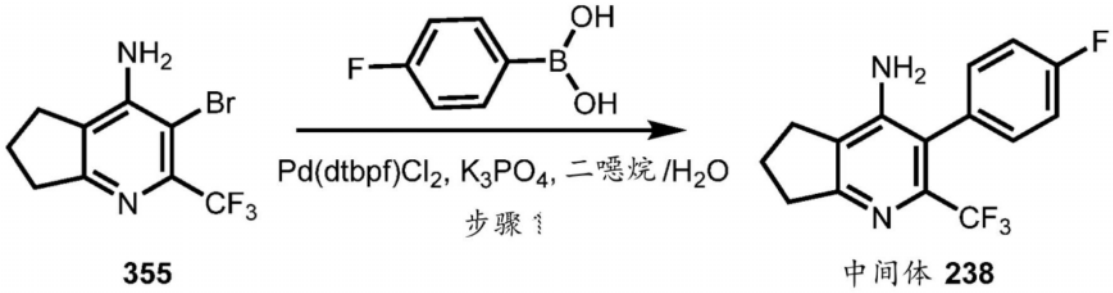
[4541] 步骤1:N,N-二苄基-4-氟-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰胺

[4542] 在RT下向N,N-二苄基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰胺(4.0g,11.6mmol)在DMF(120mL)中的搅拌溶液中分批添加苯基硼酸(4.24g,34.8mmol)、吡啶(2.75g,34.7mmol)和Cu_2O(1.66g,44.6mmol)。将所得混合物在空气下在70℃下搅拌16h。将固体滤出。将所得溶液用

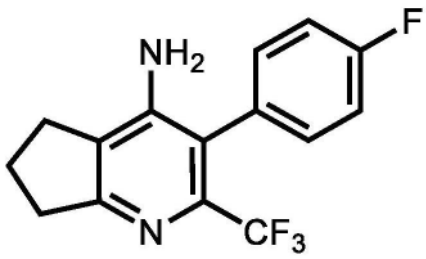
250mL水稀释并且用4x150mL EtOAc萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:15)将残余物从硅胶洗脱。这产生3.31(67.8%)呈白色固体的标题化合物。LCMS-ESI:422(M+1)。

[4543] 步骤2-5使用方案93中示出的用于将化合物458A转化为中间体197的类似程序,以从化合物578得到中间体237。MS-ESI:355(M+1)。

[4544] 方案121:

[4545] 

[4546] 中间体238

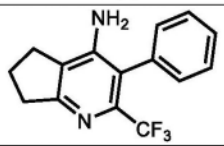
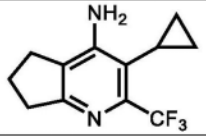
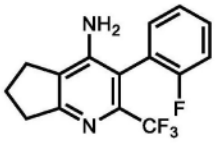
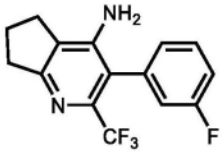
[4547] 

[4548] 3-(4-氟苯基)-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺步骤1:3-(4-氟苯基)-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

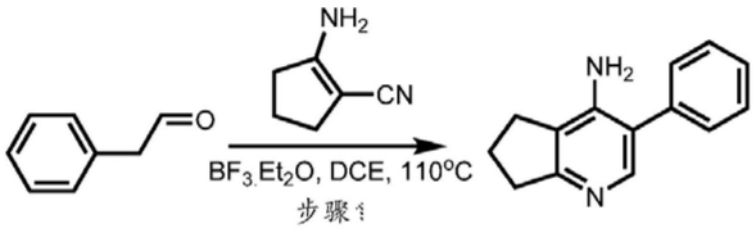
[4549] 在氮气下在RT下向3-溴-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺(500mg,1.78mmol)在二噁烷(10mL)和H_2O(1.0mL)中的搅拌溶液中分批添加(4-氟苯基)硼酸(498mg,3.56mmol)、K_3PO_4(1132mg,5.34mmol)和Pd(dtbpf)Cl_2(116mg,0.178mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌16h。将反应物用10mL水稀释并且用3x10mL EtOAc萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:2)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生230mg(43.5%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:297(M+1)

[4550] 表60下表中的中间体使用方案121中示出的用于将化合物355转化为中间体238的类似程序由适当试剂制备。

[4551]

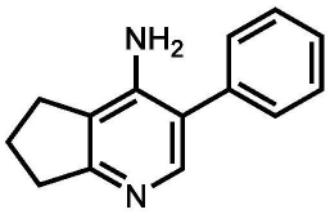
中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量[M+H]+
中间体 239		3-苯基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺	279
中间体 240		3-环丙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺	243
中间体 241		3-(2-氟苯基)-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺	297
中间体 242		3-(3-氟苯基)-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺	297

[4552] 方案122：

[4553] 

582 中间体 **243**

[4554] 中间体243

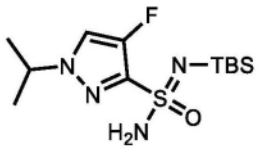
[4555] 

[4556] 3-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

[4557] 在氮气下在0℃下向2-氨基环戊-1-烯-1-甲腈(20g,185mmol)在DCE(400mL)中的搅拌溶液中滴加2-苯乙醛(44.4g,370mmol)和$BF_3.Et_2O$(47重量%,25g,370mmol)。将所得溶液在110℃下搅拌16h。将所得混合物真空浓缩。将所得残余物用500mL水稀释,然后用3x500mL EtOAc萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:3)将残余物从硅胶洗脱。这产生250mg(0.64%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:211(M+1)。

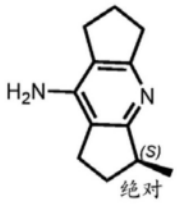
[4558] 表61.下表中的中间体使用方案93中示出的用于将化合物451转化为中间体197的类似程序制备。

[4559]

中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量[M-H]⁻
中间体 244		N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氟-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	321

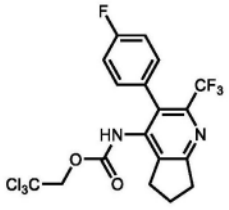
[4560] 表62下表中的中间体使用方案82中示出的用于将中间体45转化为中间体161的类似程序由中间体45和(S)-(+)-扁桃酸制备。

[4561]

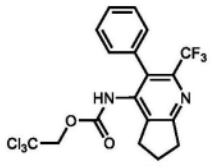
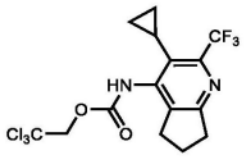
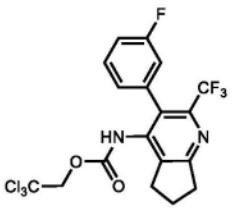
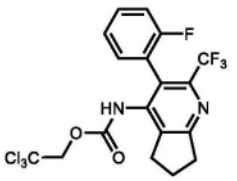
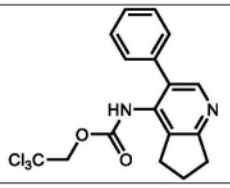
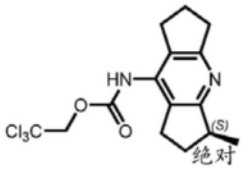
中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量[M+H]⁺
中间体 245		(S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-胺	189

[4562] 表63下表中的中间体使用方案115中示出的用于将化合物354转化为中间体222的类似程序由适当起始物质制备。

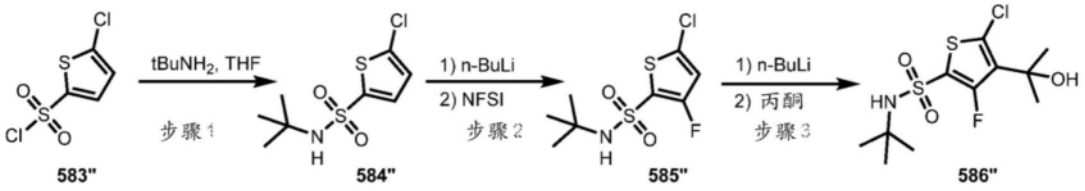
[4563]

中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量[M-H]⁻
中间体 246		(3-(4-氟苯基)-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	471/473/475

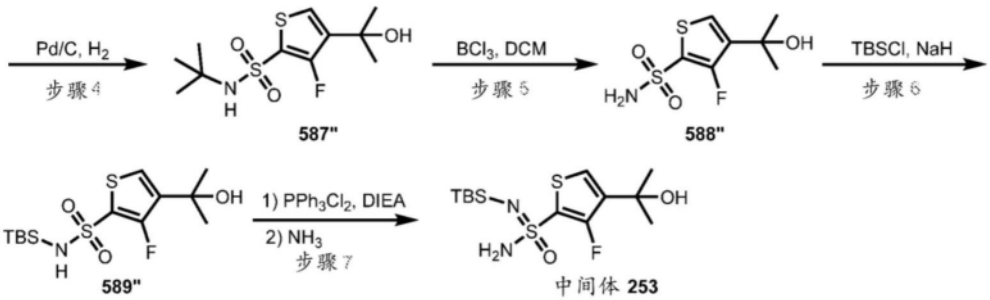
[4564]

中间体 247		(3-苯基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	453/455/457
中间体 248		(3-环丙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	417/419/421
中间体 249		(3-(3-氟苯基)-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	471/473/475
中间体 250		(3-(2-氟苯基)-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	471/473/475
中间体 251		(3-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	385/387/389
中间体 252		(S)-(3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯	363/365/367

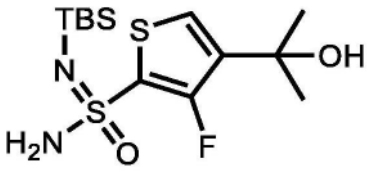
[4565] 方案123：



[4566]



[4567] 中间体253

[4568] 

[4569] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-3-氟-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺

[4570] 步骤1:N-(叔丁基)-5-氯噻吩-2-磺酰胺

[4571] 在氮气下向$tBuNH_2$(20.2g,276mmol)在DCM(180mL)中的搅拌溶液中添加TEA(42.0g,415mmol),随后在0℃下滴加在DCM(20mL)中的5-氯噻吩-2-磺酰氯(10.0g,46.3mmol)。将所得溶液在35℃下搅拌16h。将反应用水/冰(200mL)淬灭并且用DCM(2x200mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:10)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生11.0g(93.9%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:252/254(M-1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.90(s,1H),7.46(d,J=4.0Hz,1H),7.21(d,J=4.1Hz,1H),1.17(s,9H)。

[4572] 步骤2:N-(叔丁基)-5-氯-3-氟噻吩-2-磺酰胺

[4573] 在氮气下在-78℃下向N-(叔丁基)-5-氯噻吩-2-磺酰胺(11.0g,43.5mmol)在THF(200mL)中的搅拌溶液中滴加n-BuLi(2.5M,在己烷中,52.4mL,131mmol)。将所得溶液在-78℃下搅拌1h。在-78℃下向上述溶液中滴加在THF(100mL)中的NFSI(41.6g,131mmol)。使所得溶液缓慢温热至RT,并且在RT下再搅拌1h。然后将反应混合物用水/冰(250mL)淬灭并且用EtOAc(3x300mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:20)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生6.2g(43.3%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:270/272(M-1)。

[4574] 步骤3:N-(叔丁基)-5-氯-3-氟-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺

[4575] 在氮气下在-78℃下向N-(叔丁基)-5-氯-3-氟噻吩-2-磺酰胺(6.2g,22.8mmol)在THF(200mL)中的搅拌溶液中滴加n-BuLi(2.5M,在己烷中,91.2mL,228mmol)。将所得溶液在-78℃下搅拌50min。在-78℃下伴随搅拌向该溶液中滴加丙酮(53.0g,913mmol)。将所得溶液在-60℃下再搅拌1.5h。然后将反应用水/冰(200mL)淬灭并且用EtOAc(2x300mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:5)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生4.4g(65.4%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:328/330(M-1)。

[4576] 步骤4:N-(叔丁基)-3-氟-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺

[4577] 在氮气下在RT下向N-(叔丁基)-5-氯-3-氟-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(4.3g,13.1mmol)在MeOH(80mL)中的搅拌溶液中分批添加Pd/C(10重量%,470mg)。将烧瓶抽空并且再充入氢气三次。将所得混合物在氢气下(用氢气囊)在RT下搅拌16h。将固体滤出并且将滤液真空浓缩。这产生3.88g(粗制)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:294(M-1)。

[4578] 步骤5:3-氟-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺

[4579] 在氮气下在0℃下向N-(叔丁基)-3-氟-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(3.88g,13.1mmol)在DCM(78mL)中的搅拌溶液中滴加BCl_3(1M,在DCM中,39mL,39mmol)。将所得溶液在RT下搅拌3h。然后将反应用水/冰(80mL)淬灭并且用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用EtOAc/PE(2:3)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生1.9g(60.7%经2步)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:238(M-1)。

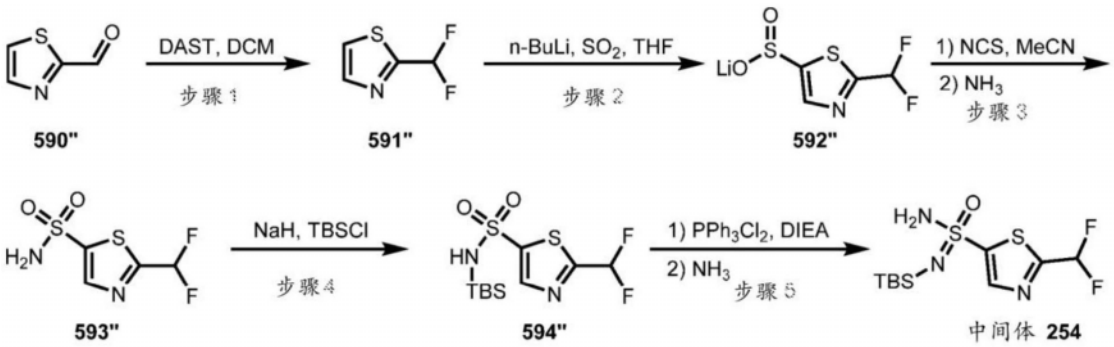
[4580] 步骤6:N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-3-氟-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺

[4581] 在氮气下在0℃下向3-氟-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰胺(1.89g,7.91mmol)在THF(40mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(60重量%,630mg,15.9mmol),随后在0℃下伴随搅拌滴加在THF(5mL)中的TBSCl(2.39g,15.9mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h。将反应用水/冰(50mL)淬灭。将所得溶液用EtOAc(2x50mL)萃取。将有机层合并且经无水Na_2SO_4干燥。将所得混合物真空浓缩。用乙基EtOAc/PE(1:3)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生2.1g(75.2%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:352(M-1)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.13(s,1H),7.56(d,J=5.1Hz,1H),5.38(s,1H),1.43(s,6H),0.89(s,9H),0.16(s,6H)。

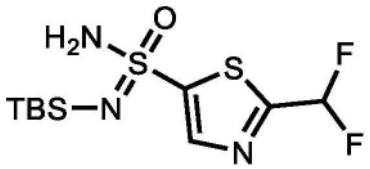
[4582] 步骤7:N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-3-氟-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺

[4583] 在氮气下在0℃下向PPh_3Cl_2(1.41g,4.24mmol)在$CHCl_3$(15mL)中的搅拌溶液中滴加DIEA(1.83g,14.1mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌15min。在0℃下向上述溶液中滴加在$CHCl_3$(10mL)中的N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(二氟甲基)噻唑-5-磺酰胺(1.0g,2.83mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌2h。在0℃下将NH_3(g)鼓吹至反应溶液中,持续10min。然后将溶液在RT下再搅拌30min。将固体滤出,将滤液用水(20mL)稀释。将所得溶液用DCM(3x20mL)萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:1)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生800mg(80.1%)呈灰白色固体的标题化合物。MS-ESI:351(M-1)。

[4584] 方案124:

[4585] 

[4586] 中间体254

[4587] 

[4588] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(二氟甲基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[4589] 步骤1:2-(二氟甲基)噻唑

[4590] 在氮气气氛下在-78℃下向噻唑-2-甲醛(10g,88.5mmol)在DCM(150mL)中的搅拌溶液中滴加DAST(28.6g,178mmol)。将所得混合物在RT下搅拌16h。将反应在0℃下用100mL水/冰淬灭。将混合物用饱和$NaHCO_3$(水溶液)中和至pH=8。将所得混合物用DCM(2x100mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在低于5℃下真空浓缩。这产生呈黄色油状物的标题化合物(5.8g,48.5%),将其不经进一步纯化而用于下一步骤。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.94(dt,J=3.0,1.4Hz,1H),7.58(d,J=3.1Hz,1H),6.91(t,J=54.8Hz,1H)。

[4591] 步骤2:2-(二氟甲基)噻唑-5-亚磺酸锂

[4592] 在氮气下在-78℃下向2-(二氟甲基)噻唑(5.8g,43.0mmol)在THF(50mL)中的搅拌溶液中滴加n-BuLi(2.5M,在己烷中,21.0mL,52.5mmol)。将所得溶液在-78℃下搅拌20min。在-78℃下向上述溶液中引入鼓泡的SO_2,持续5min。将所得混合物在RT下搅拌2h并且真空浓缩。这产生16.5g(粗制)呈暗黄色固体的标题化合物,将其不经进一步纯化而用于下一步骤。MS-ESI:198(M-1)。

[4593] 步骤3:2-(二氟甲基)噻唑-5-磺酰胺

[4594] 在0℃下向2-(二氟甲基)噻唑-5-亚磺酸锂(16.5g,来自最后步骤的粗制物)在ACN(50mL)中的搅拌溶液中分批添加NCS(17.1g,128mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h。在0℃下向上述溶液中引入鼓泡的NH_3,持续10min。将所得溶液在RT下搅拌2h。将所得混合物真空浓缩。用EtOAc/PE(1:1)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生2.87g(15.2%经两步)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:213(M-1)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.33(t,J=1.5Hz,1H),6.87(t,J=54.3Hz,1H),5.55(s,2H)。

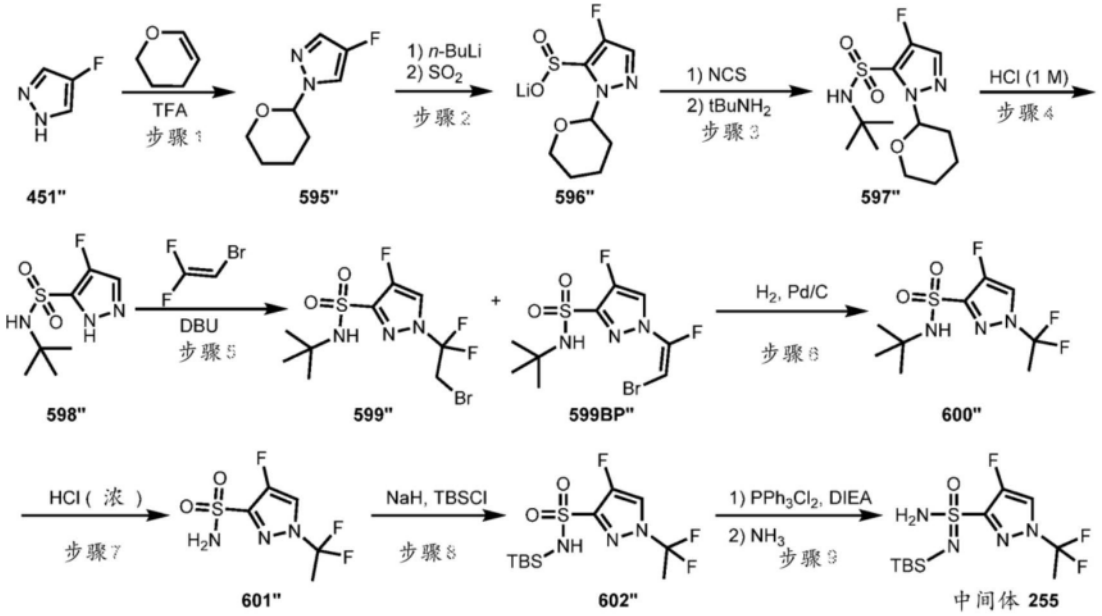
[4595] 步骤4:N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(二氟甲基)噻唑-5-磺酰胺

[4596] 在氮气下在0℃下向2-(二氟甲基)噻唑-5-磺酰胺(2.87g,13.4mmol)在THF(50mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(60重量%,2.05g,51.2mmol),随后在0℃下伴随搅拌滴加在THF(5mL)中的TBSCl(4.59g,30.6mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h。将反应用50mL水/冰淬灭。将所得溶液用EtOAc(2x50mL)萃取。将有机层合并且经无水Na_2SO_4干燥。将所得混合物真空浓缩。用乙基EtOAc/PE(1:4)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生2.48g(56.4%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:327(M-1)。

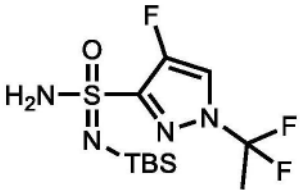
[4597] 步骤5:N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(二氟甲基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[4598] 在氮气下在0℃下向PPh_3Cl_2(2.43g,7.31mmol)在$CHCl_3$(30mL)中的搅拌溶液中滴加DIEA(2.40g,18.6mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌15min。在0℃下向上述溶液中滴加在$CHCl_3$(5mL)中的N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(二氟甲基)噻唑-5-磺酰胺(1.20g,3.66mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌2h。在0℃下将NH_3(g)鼓吹至反应溶液中,持续15min。然后将溶液在RT下再搅拌2h。将固体滤出,将滤液用水(20mL)稀释。将所得溶液用DCM(3x20mL)萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:1)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生670mg(56.0%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:328(M+1)。

[4599] 方案125:

[4600] 

[4601] 中间体255

[4602] 

[4603] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-(1,1-二氟乙基)-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[4604] 步骤1:4-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑

[4605] 在氮气下向4-氟-1H-吡唑(5.00g,58.1mmol)在3,4-二氢-2H-吡喃(9.77g,116mmol)中的搅拌溶液中添加催化量的TFA(260mg,2.32mmol)。将所得溶液在100℃下搅拌16h。然后将反应在0℃下用200mg NaH(60重量%)淬灭。将所得溶液用水(100mL)稀释。将所得溶液用EtOAc(3x100mL)萃取。将有机层合并且经无水Na_2SO_4干燥。将固体滤出。将所得混合物真空浓缩。这产生12.0g(粗制)呈淡棕色油状物的标题化合物。MS-ESI:171(M+1)。

[4606] 步骤2:4-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-亚磺酸锂

[4607] 在-78℃下向4-氟-1-(噁烷-2-基)吡唑(12.0g,来自最后步骤的粗制物)在THF(250mL)中的搅拌溶液中滴加n-BuLi(2.5M,在己烷中,20.0mL,50mmol)。将所得溶液在-78℃下搅拌40min。在-78℃下向上述溶液中引入鼓泡的SO_2(g),持续5min。然后,将温度温热至RT。将所得溶液在RT下再搅拌1h。将所得混合物真空浓缩。这产生28.0g(粗制)呈淡黄色半固体的标题化合物。MS-ESI:233(M-1)。

[4608] 步骤3:N-(叔丁基)-4-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺

[4609] 在0℃下向4-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-亚磺酸锂(28.0g,来自最后步骤的粗制物)在ACN(200mL)中的溶液中滴加在ACN(50mL)中的NCS(19.9g,149mmol)。将所得溶液在RT下搅拌1h。在0℃下伴随搅拌向反应混合物中滴加$tBuNH_2$(49.8g,683mmol)。将所得溶液在RT下再搅拌30min。将所得混合物真空浓缩并且用200mL水稀释。将所得溶液用3x150mL EtOAc萃取,并且将有机层合并。将蒸发后的残余物通过制备型TLC用EtOAc/PE(1:

4)进行纯化。这产生13.3g(75.0%经三步)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:304(M-1)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,J=4.6Hz,1H),5.90(dd,J=8.6,2.9Hz,1H),5.17(s,1H),3.98-3.86(m,1H),3.80-3.68(m,1H),2.48-2.32(m,1H),2.21-2.02(m,2H),1.85-1.55(m,3H),1.31(s,9H)。

[4610] 步骤4:N-(叔丁基)-4-氟-1H-吡唑-5-磺酰胺

[4611] 在0℃下向N-(叔丁基)-4-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-磺酰胺(13.3g,43.6mmol)在MeOH(220mL)中的溶液中滴加HCl(浓的,20mL)。将所得溶液在RT下搅拌30min。将所得混合物真空浓缩。这产生9.7g(粗制)呈黄绿色固体的标题化合物。MS-ESI:222(M+1)。

[4612] 步骤5:1-(2-溴-1,1-二氟乙基)-N-(叔丁基)-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰胺

[4613] 在-20℃下向N-(叔丁基)-4-氟-1H-吡唑-5-磺酰胺(9.70g,43.8mmol)在THF(200mL)中的溶液中添加DBU(33.4g,219mmol)。将所得溶液在-20℃下搅拌5min。然后在-20℃下将2-溴-1,1-二氟乙烷鼓吹至该反应混合物中,持续10min。将所得溶液在-20℃下搅拌1h。将所得混合物浓缩并且用150mL水稀释。将所得溶液用EtOAc(3x100mL)萃取。将有机层合并且经无水Na_2SO_4干燥。将残余物通过制备型TLC用EtOAc/PE(1:2)进行纯化。这产生8.5g(53.7%经2步)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:364/366(M+1)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.80(d,J=4.5Hz,1H),8.21(s,1H),4.58(t,J=12.1Hz,2H),1.19(s,9H)。NOESY:在8.80(d,J=4.5Hz,1H)下的Ar-H与在4.58(t,J=12.1Hz,2H)下的CH_2相关联。

[4614] 这也产生2.0g(13.4%)呈黄色固体的副产物(E)-1-(2-溴-1-氟乙烯基)-N-(叔丁基)-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰胺(599BP"),所述副产物在599"之后洗脱。MS-ESI:344/346(M+1)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.79(d,J=5.0Hz,1H),6.27(d,J=5.3Hz,1H),5.00(br s,1H),1.36(s,9H)。

[4615] 步骤6:N-(叔丁基)-1-(1,1-二氟乙基)-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰胺

[4616] 在氮气下向在不锈钢压力反应器中的1-(2-溴-1,1-二氟乙基)-N-叔丁基-4-氟吡唑-3-磺酰胺(8.0g,22.0mmol)在EtOH(250mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(10重量%,3.50g)和AcOH(0.5mL)。将混合物在氢气(10atm)下在100℃下搅拌16h,通过硅藻土垫过滤并且真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(EA/PE 1:1)进行纯化,得到5.0g呈淡黄色固体的标题化合物(79.7%)。MS-ESI:286(M+1)。

[4617] 步骤7:1-(1,1-二氟乙基)-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰胺

[4618] 在0℃下伴随搅拌向N-叔丁基-1-(1,1-二氟乙基)-4-氟吡唑-3-磺酰胺(5.0g,17.5mmol)分批添加HCl(浓的50mL)。将所得溶液在RT下搅拌1h。将所得混合物真空浓缩。用EtOAc/PE(1:1)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生3.90g(97.3%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:230(M+1)。

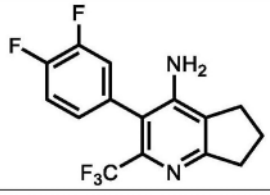
[4619] 步骤8-9使用方案123中示出的用于将化合物588"转化为中间体253的类似程序,以从化合物601"得到中间体255。MS-ESI:343(M+1)。

[4620] 表63A.下表中的中间体使用方案121中示出的用于将化合物355"转化为中间体238的类似程序由适当试剂制备。

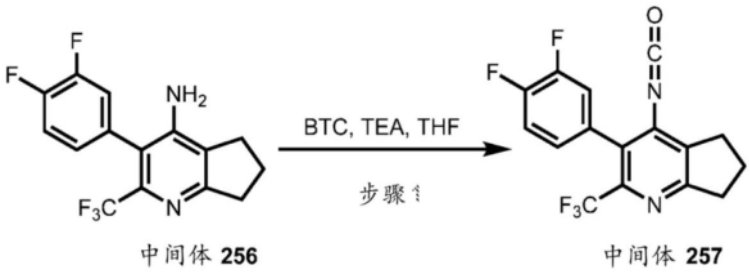
[4621]

中间体编号	结构	IUPAC 名称	精确质量[M+H]$^+$

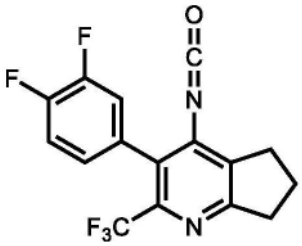
[4622]

中间体 256		3-(3,4-二氟苯基)-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺	315

[4623] 方案126：

[4624] 

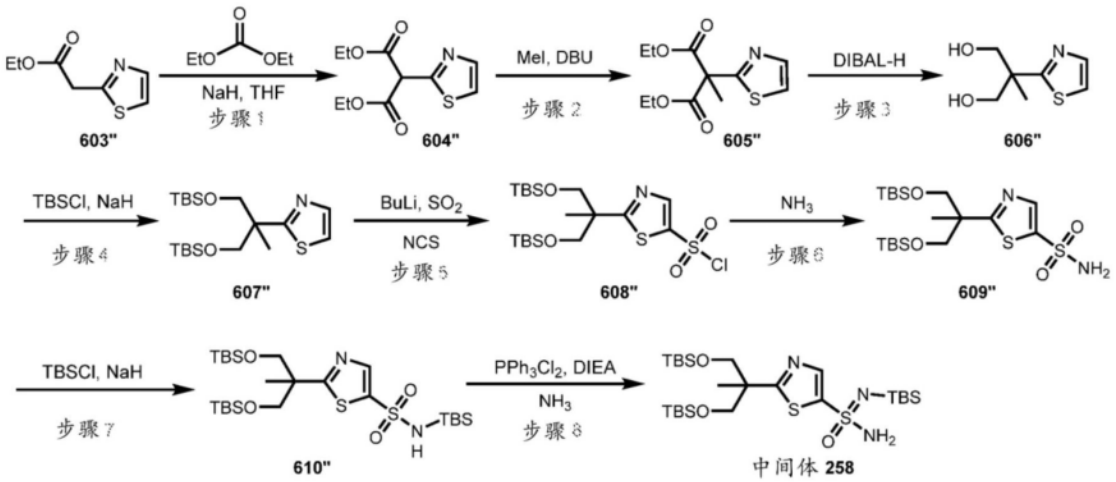
[4625] 中间体257

[4626] 

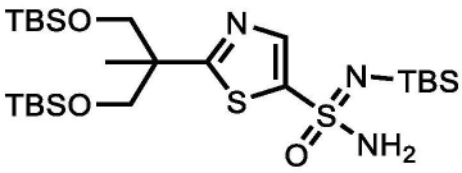
[4627] 3-(3,4-二氟苯基)-4-异氰酰基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶

[4628] 在氮气下在0℃下向3-(3,4-二氟苯基)-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺(200mg,0.637mmol)在THF(4mL)中的溶液中添加TEA(129mg,1.28mmol)和BTC(151mg,0.508mmol)。将所得溶液在70℃下搅拌2h。这产生在棕色溶液中的标题化合物,将其直接用于下一步骤。

[4629] 方案127：

[4630] 

[4631] 中间体258

[4632]  N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(2,2,3,3,6,9,9,10,10-九甲基-4,8-二氧杂-3,9-二硅杂十一烷-6-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[4633] 步骤1:2-(噻唑-2-基)丙二酸二乙酯

[4634] 在氮气下在0℃下向2-(噻唑-2-基)乙酸乙酯(2.0g,11.7mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(在矿物油中的60重量%分散体,1.0g,25.0mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌30min。然后将碳酸二乙酯(23.0g,195mmol)滴加至上述溶液中。将所得溶液在65℃下搅拌8h。然后将反应用30mL水淬灭,然后用3x50mL EtOAc萃取。将有机层合并并且经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。用EtOAc/PE(1/2)将粗产物从硅胶洗脱。这产生2.44g(85.8%)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:242(M-1)。

[4635] 步骤2:2-甲基-2-(噻唑-2-基)丙二酸二乙酯

[4636] 在0℃下向2-(噻唑-2-基)丙二酸二乙酯(2.0g,8.22mmol)在THF(30mL)中的搅拌溶液中添加DBU(2.50g,16.4mmol)。然后将MeI(4.67g,32.9mmol)滴加至上述溶液中。将所得溶液在RT下搅拌2h。然后将反应用20mL水/冰淬灭,并且然后用3x50mL EtOAc萃取。将有机层合并并且经无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。将粗产物通过制备型TLC用EtOAc/PE(1/2)进行纯化。这产生1.3g(61.5%)呈淡黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:258(M+1)。

[4637] 步骤3:2-甲基-2-(噻唑-2-基)丙烷-1,3-二醇

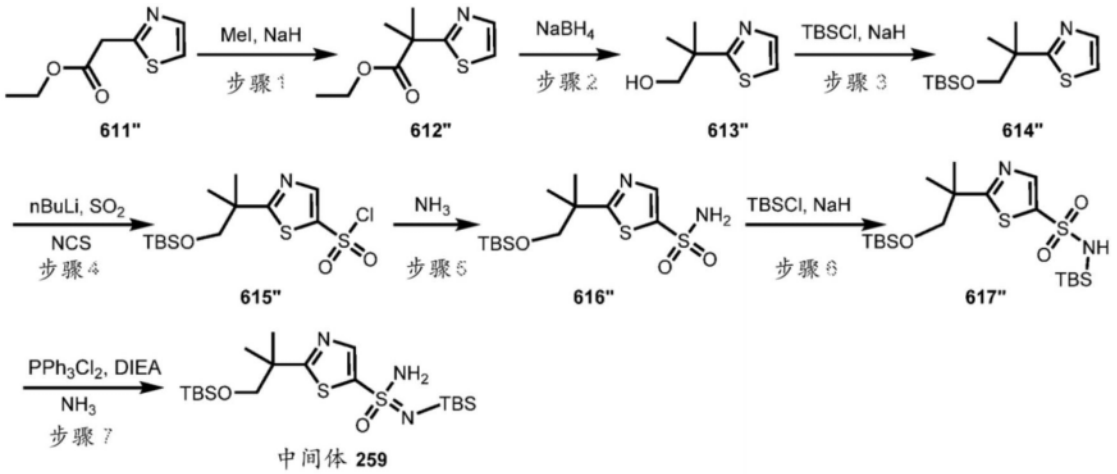
[4638] 在0℃下经5min向2-甲基-2-(噻唑-2-基)丙二酸二乙酯(1.0g,3.89mmol)在THF(30mL)中的搅拌溶液中滴加DIBAL-H(1M,在己烷中,7.82mL,7.82mmol)。将所得溶液在RT下搅拌24h。然后将反应用10mL MeOH淬灭。将所得混合物真空浓缩。将粗产物通过反相柱用ACN/水(15/75)进行纯化。这产生290mg(43.1%)呈淡黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:174(M+1)。

[4639] 步骤4:2-(2,2,3,3,6,9,9,10,10-九甲基-4,8-二氧杂-3,9-二硅杂十一烷-6-基)噻唑

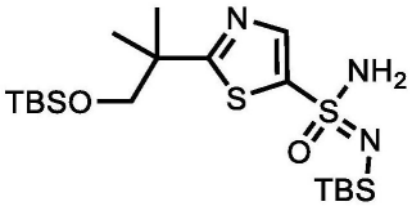
[4640] 在氮气下在0℃下向2-甲基-2-(噻唑-2-基)丙烷-1,3-二醇(72.0mg,0.416mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(60重量%,66.6mg,1.66mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌30min。然后在0℃下将TBSCl(190mg,1.25mmol)添加至上述溶液中。将所得溶液在RT下搅拌2h。然后将反应用10mL水/冰淬灭,并且用3x30mL EtOAc萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,且浓缩。这产生300mg(粗制)呈淡黄色粗制油状物的标题化合物。MS-ESI:402(M+1)。

[4641] 步骤5-8使用方案98中示出的用于将化合物485”转化为中间体203的类似程序,以从化合物607”得到中间体258。MS-ESI:594(M+1)

[4642] 方案128:

[4643] 

[4644] 中间体259

[4645] 

[4646] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[4647] 步骤1:2-甲基-2-(噻唑-2-基)丙酸乙酯

[4648] 在氮气下在0℃下向2-(噻唑-2-基)乙酸乙酯(2.50g,14.6mmol)在THF(30mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(60重量%,1.75g,43.8mmol),随后在0℃下滴加碘甲烷(20.7g,146mmol)。将所得溶液在RT下搅拌16h。将反应用水/冰(30mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x30mL)洗涤,经无水干燥Na_2SO_4干燥,且真空浓缩。用EtOAc/PE(10:1)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生1.4g(48.2%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:200(M+1)。

[4649] 步骤2:2-甲基-2-(噻唑-2-基)丙-1-醇

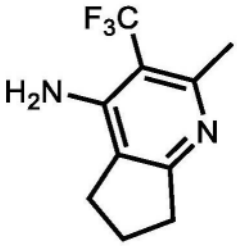
[4650] 在0℃下向2-甲基-2-(噻唑-2-基)丙酸乙酯(1.30g,6.53mmol)在THF(50mL)中的搅拌溶液中分批添加$NaBH_4$(1.44g,39.1mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h。将反应用水/冰(15mL)淬灭。将所得溶液用3x50mL EtOAc萃取。将合并的有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:3)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生600mg(58.5%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:158(M+1)。

[4651] 步骤3-7使用方案127中示出的用于将化合物606"转化为中间体258的类似程序,以从化合物613"得到中间体259。MS-ESI:464(M+1)。

[4652] 方案129:

[4653] 

[4654] 中间体219

[4655] 

[4656] 2-甲基-3-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

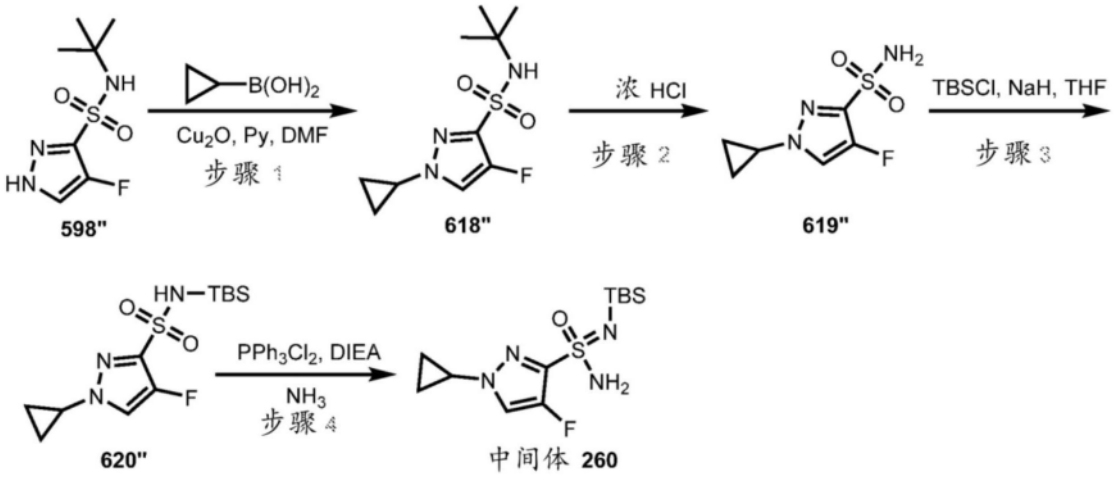
[4657] 步骤1:3-碘-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

[4658] 在0℃下向2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺(2.50g,16.9mmol)在TFA(100mL)中的搅拌溶液中在0℃下分批添加NIS(7.61g,33.8mmol)。将所得溶液在RT下搅拌1h。将所得混合物真空浓缩并且然后用250mL水稀释。将所得溶液用2x300mL EtOAc萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且真空浓缩。用EtOAc/PE(9:1)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生1.70g(36.7%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:275(M+1)

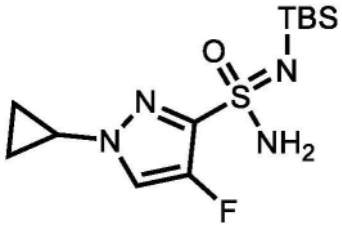
[4659] 步骤2:2-甲基-3-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

[4660] 向在氮气下的密封管中的3-碘-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺(500mg,1.82mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加(1,10-邻二氮杂菲)(三氟甲基)铜(I)(2.27g,7.28mmol)。将所得溶液在80℃下搅拌16h。将固体滤出。将滤液通过制备型HPLC使用以下条件进行纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5um;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:经10min 21%B至35%B;254nm;Rt:9.27min。这产生140mg(35.5%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:217(M+1)

[4661] 方案130:

[4662] 

[4663] 中间体260

[4664] 

[4665] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-环丙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[4666] 步骤1:N-(叔丁基)-1-环丙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰胺

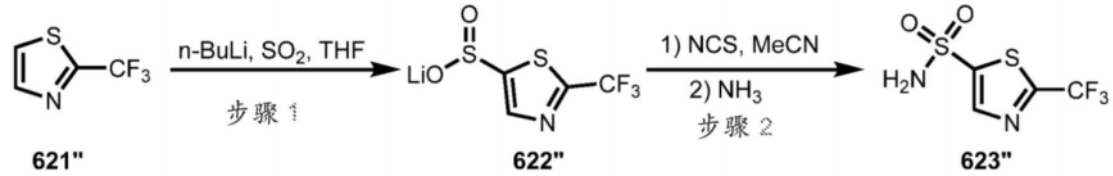
[4667] 在RT下向N-(叔丁基)-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰胺(3.0g,13.6mmol)在DMF(100mL)中的搅拌溶液中分批添加环丙基硼酸(3.51g,40.8mmol)和Cu_2O(1.93g,13.6mmol)。在RT下向上述混合物中滴加吡啶(3.22g,40.8mmol)。将所得混合物在空气下在70℃下搅拌16h。将所得溶液过滤,将滤饼用EtOAc(50mL)洗涤。将洗液和滤液用水(100mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x100mL)萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:6)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生呈黄色固体的标题化合物(1.4g,39.5%)。MS-ESI:262(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.14(d,J=4.7Hz,1H),7.77(s,1H),3.86-3.76(m,1H),1.15(s,9H),1.09-0.96(m,4H)。在NOESY中,在8.14(d,J=4.7Hz,1H)下的Ar-H与在1.09-0.96(m,4H)下环丙基的CH_2和在3.86-3.76(m,1H)下的CH具有相关性。

[4668] 步骤2:1-环丙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰胺

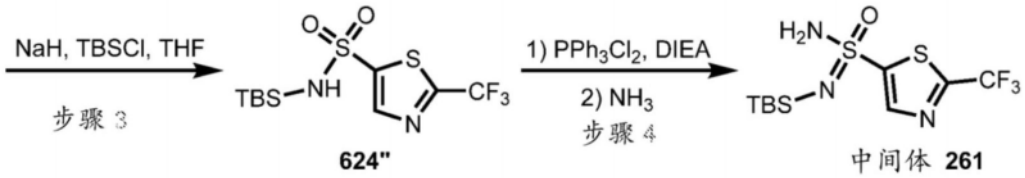
[4669] 在RT下向HCl(30mL,浓的)中分批添加N-(叔丁基)-1-环丙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰胺(1.40g,5.36mmol)。将所得溶液在RT下搅拌1h。将所得溶液真空浓缩。这产生呈棕色固体的标题化合物(1.1g,粗制)。MS-ESI:206(M+1)。

[4670] 步骤3-4使用方案123中示出的用于将化合物588"转化为中间体253的类似程序,以从化合物619"得到中间体260。MS-ESI:319(M+1)。

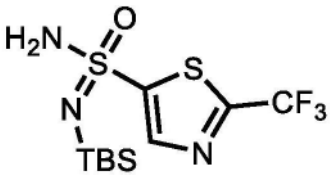
[4671] 方案131:



[4672]



[4673] 中间体261

[4674] 

[4675] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(三氟甲基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[4676] 步骤1:2-(三氟甲基)噻唑-5-亚磺酸锂

[4677] 在氮气下在-78℃下向2-(三氟甲基)噻唑(500mg,3.27mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加n-BuLi(2.5M,在己烷中,3.3mL,8.17mmol)。将所得溶液在-78℃下搅拌20min。在-78℃下向上述溶液中引入鼓泡的SO_2(g),持续5min。将所得混合物在RT下搅拌2h并且真空浓缩。这产生1.5g(粗制)呈黄色固体的标题化合物,将其不经进一步纯化而用于步骤。MS-ESI:216(M-1)。

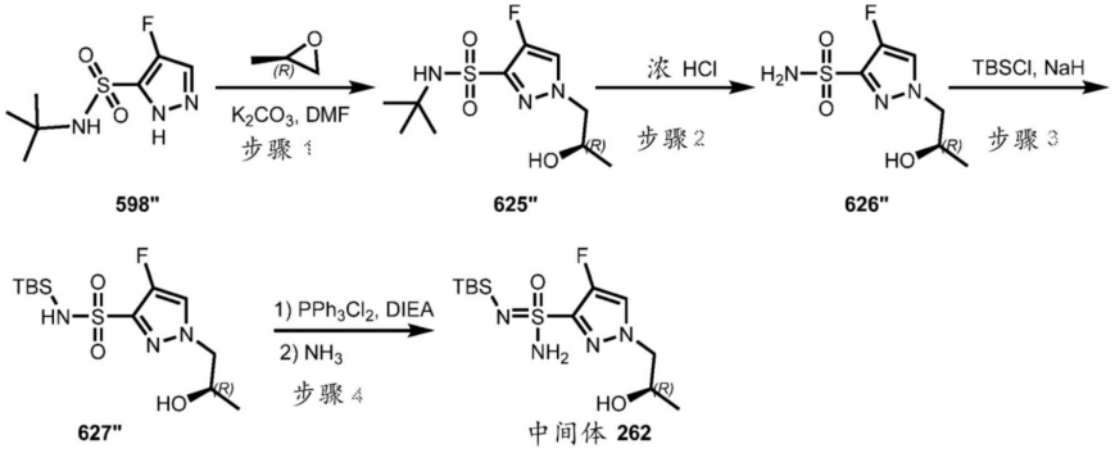
[4678] 步骤2:2-(三氟甲基)噻唑-5-磺酰胺

[4679] 在0℃下向2-(三氟甲基)噻唑-5-亚磺酸锂(1.5g,来自最后步骤的粗制物)在ACN(10mL)中的搅拌溶液中分批添加NCS(4.38g,32.7mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h。在0℃下向上述溶液中引入鼓泡的NH_3(g),持续5min。将所得溶液在RT下搅拌2h。将所得混合物真空浓缩。将混合物溶解在EtOAc(200mL)中,然后用水(2x50mL)洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。将残余物通过制备型TLC用EtOAc/PE(1:1)进行纯化。这产生160mg(21.1%经两步)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:231(M-1)。

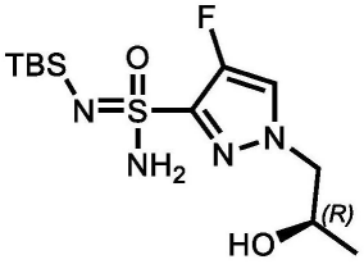
[4680] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.40(s,1H),5.32(s,2H)。

[4681] 步骤3-4使用方案124中示出的用于将化合物593"转化为中间体254的类似程序,以从化合物623"得到中间体261。MS-ESI:346(M+1)。

[4682] 方案132:

[4683] 

[4684] 中间体262

[4685] 

[4686] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氟-1-((R)-2-羟丙基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[4687] 步骤1:(R)-N-(叔丁基)-4-氟-1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

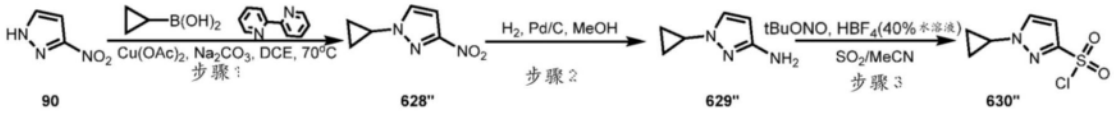
[4688] 在氮气下向N-(叔丁基)-4-氟-1H-吡唑-5-磺酰胺(1.0g,4.52mmol)在DMF(20mL)中的搅拌溶液中添加K_2CO_3(1.87g,13.56mmol)和(R)-2-甲基环氧乙烷(524mg,9.04mmol)。将所得溶液在100℃下搅拌16h。将反应用25mL的水淬灭,并且用3x30mL EtOAc萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:3)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生820mg(65.0%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:280(M+1)。

[4689] 步骤2:(R)-4-氟-1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺

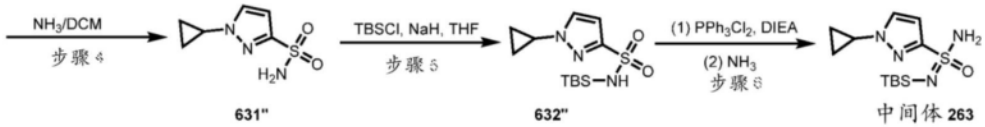
[4690] 在0℃下向搅拌的浓HCl(10mL)中分批添加(R)-N-(叔丁基)-4-氟-1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-3-磺酰胺(820mg,2.94mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h并且然后真空浓缩。用EtOAc(100%)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生600mg(91.5%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:224(M+1)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.98(d,J=4.7Hz,1H),7.68(s,2H),5.03(d,J=4.3Hz,1H),4.09-3.90(m,3H),1.07(d,J=5.8Hz,3H)。在NOESY中在7.98(d,J=4.7Hz,1H)下的Ar-H与在4.09-3.90(m,3H)下的CH_2具有相关性。

[4691] 步骤3-4使用方案123中示出的用于将化合物588"转化为中间体253的类似程序,以从化合物626"得到中间体262。MS-ESI:337(M+1)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.87(d,J=4.8Hz,1H),6.86(s,2H),5.00(br s,1H),4.07-3.89(m,3H),1.10-1.02(m,3H),0.86(s,9H),0.04(s,6H)。

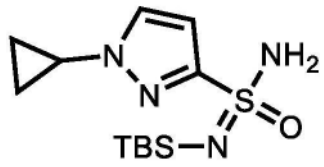
[4692] 方案133:



[4693]



[4694] 中间体263

[4695] 

[4696] N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[4697] 步骤1:1-环丙基-3-硝基-1H-吡唑

[4698] 在RT下向3-硝基-1H-吡唑(20.0g,177mmol)和环丙基硼酸(30.4g,353mmol)在DCE(500mL)中的搅拌溶液中滴加2,2'-二吡啶(27.6g,177mmol)。在RT下向上述溶液中分批添加Na_2CO_3(18.8g,177mmol)和$Cu(OAc)_2$(32.1g,177mmol)。将所得混合物在空气下在70℃下搅拌16h。使混合物冷却至RT,然后过滤。将滤饼用EtOAc(100mL)洗涤。将滤液和洗液合并且真空浓缩。将残余物用水(500mL)稀释,用EtOAc(3x500mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液真空浓缩。用EtOAc/PE(1:10)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生呈黄色油状物的标题化合物(12.0g,44.3%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.13(d,J=2.5Hz,1H),7.05(d,J=2.6Hz,1H),3.96(tt,J=7.5,3.9Hz,1H),1.21-1.13(m,2H),1.13-1.03(m,2H)。在NOESY中,在3.96(tt,J=7.5,3.9Hz,1H)下的环丙烷的CH与在8.13(d,J=2.5Hz,1H)下的Ar-H具有相关性。

[4699] 步骤2:1-环丙基-1H-吡唑-3-胺

[4700] 在氮气下在RT下向1-环丙基-3-硝基-1H-吡唑(12.0g,78.4mmol)在MeOH(50mL)中的搅拌溶液中分批添加Pd/C(10重量%,120mg)。将混合物在氢气下(用氢气囊)在RT下搅拌16h,然后通过硅藻土垫过滤且真空浓缩。这产生呈淡黄色固体的标题化合物(8.68g,90%)。MS-ESI:124(M+1)。

[4701] 步骤3:1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰氯

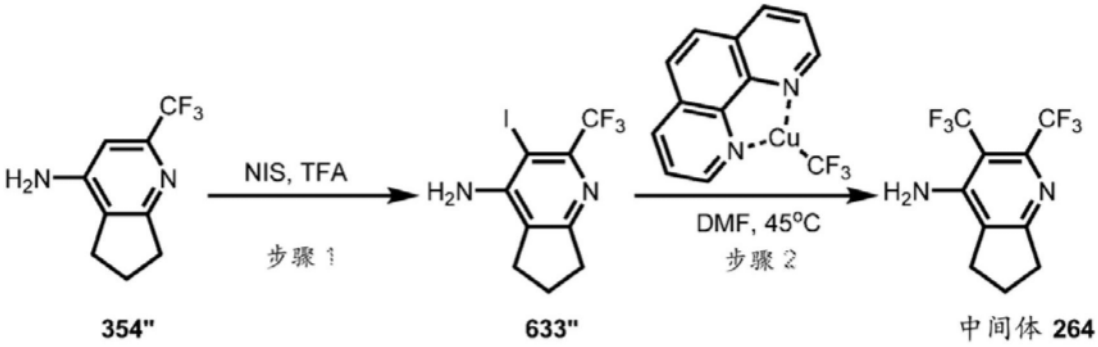
[4702] 在氮气下在0℃下向1-环丙基-1H-吡唑-3-胺(1.0g,8.13mmol)在ACN(10mL)中的搅拌溶液中滴加HBF_4(40重量%,在水中,2.68g,12.2mmol)。在0℃下伴随搅拌向上述溶液中滴加亚硝酸叔丁酯(1.26g,12.2mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌1h。将该溶液指定为溶液A。在0℃下向CuCl(2.41g,24.4mmol)在ACN(5mL)中的搅拌溶液中引入鼓吹的SO_2(g),持续10min,将该溶液指定为溶液B。在0℃下经5min伴随搅拌向溶液B中滴加溶液A。将所得溶液在0℃下搅拌10min,然后伴随搅拌使其在RT下再反应3h。将反应用水/冰(10mL)淬灭,并且然后用DCM(2x30mL)萃取。将有机层合并且用盐水(30mL)洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。这产生呈黄色油状物的标题化合物(1.5g,粗制),将其不经进一步纯化而用于下一步骤。

[4703] 步骤4:1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰胺

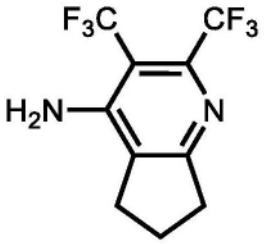
[4704] 在0℃下向搅拌的DCM(25mL)中鼓吹NH_3(g),持续15min,随后在0℃下滴加在DCM(10mL)中的1-环丙基-1H-吡唑-3-磺酰氯(1.50g,来自最后步骤的粗制物)。将所得溶液在RT下搅拌1h并且然后真空浓缩。用EtOAc/PE(1:1)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生呈白色固体的标题化合物(250mg,16.4%经两步)。MS-ESI:186(M-1)。

[4705] 步骤5-6使用方案123中示出的用于将化合物588"转化为中间体253的类似程序,以从化合物631"得到中间体263。MS-ESI:301(M+1)。

[4706] 方案134:

[4707] 

[4708] 中间体264

[4709] 

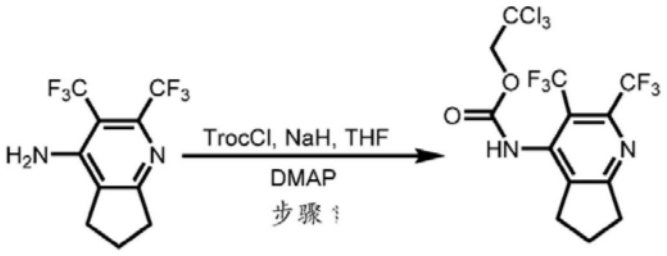
[4710] 2,3-双(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

[4711] 步骤1:3-碘-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺在氮气下在0℃下向2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺(2.0g,9.89mmol)在TFA(20mL)中的搅拌溶液中分批添加NIS(3.34g,14.8mmol)。将所得溶液在RT下搅拌16h。将所得混合物真空浓缩。将残余物用50mL水稀释,并且然后用3x80mL EtOAc萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥且真空浓缩。用EtOAc/PE(9:1)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生2g(61.6%)呈棕色固体的标题化合物。MS-ESI:329(M+1)。

[4712] 步骤2:2,3-双(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺

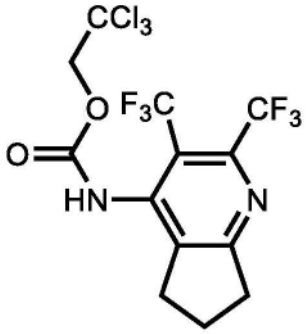
[4713] 向在氮气下的密封管中的3-碘-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺(450mg,1.37mmol)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加(1,10-邻二氮杂菲)(三氟甲基)铜(I)(1.72g,5.48mmol)。将所得溶液在45℃下搅拌16h。将固体滤出。将滤液通过制备型HPLC使用以下条件进行纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5um;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:经10min 20%B至35%B;UV 254nm;RT:9.14min。这产生150mg(40.4%)呈暗黄色固体的标题化合物。MS-ESI:271(M+1)。

[4714] 方案135:

[4715] 

中间体 264 中间体 265

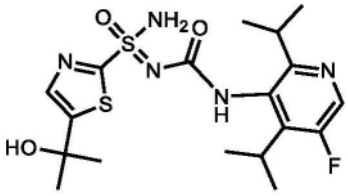
[4716] 中间体265

[4717] 

[4718] (2,3-双(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸酯

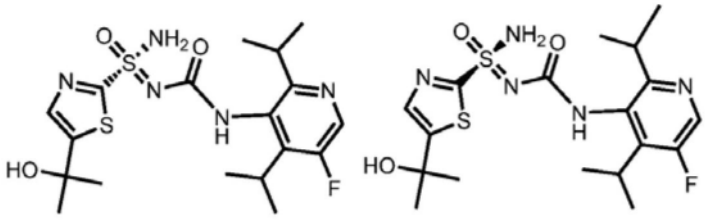
[4719] 在氮气下在0℃下向2,3-双(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-胺(125mg,0.46mmol)在THF(15mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(60重量%,56mg,1.39mmol)。在0℃下向该溶液中添加DMAP(28mg,0.23mmol)。将所得溶液在35℃下搅拌20min。在0℃下伴随搅拌向上述溶液中滴加氯甲酸2,2,2-三氯乙酯(1.96g,9.25mmol)。将所得溶液在35℃下搅拌3天。然后将反应用30mL水/冰淬灭。将所得溶液用3x40mL EtOAc萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥且真空浓缩。用EtOAc/PE(1:9)将残余物从硅胶柱洗脱。这产生13mg(6.2%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:445/447/449(M+1)。

[4720] 实例1(化合物165)

[4721] 

[4722] N'-((5-氟-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺(方案1)

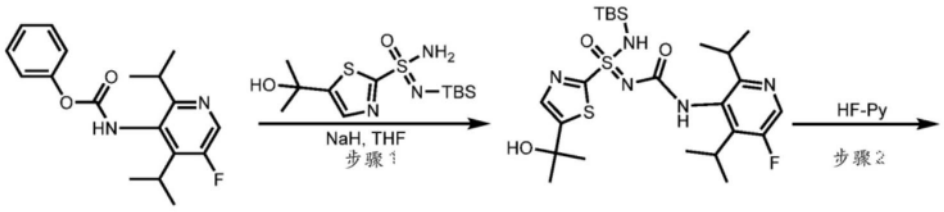
[4723] 实例2和3(化合物165a和165b)

[4724] 

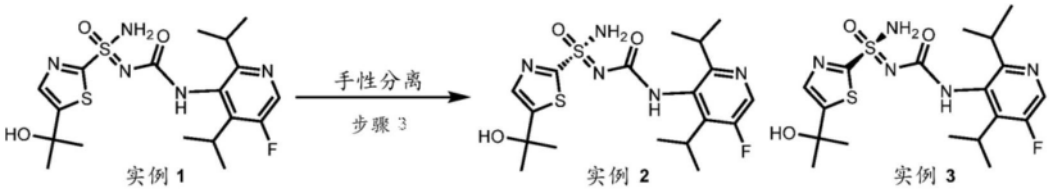
实例2和3(任意指定的立体化学)

[4725] (R)-和(S)-N'-((5-氟-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-

基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺



[4726]



[4727] 步骤1:N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N'-((5-氟-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基-丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺

[4728] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的50-mL圆底烧瓶中,放入在THF(10mL)中的N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺(206mg,0.61mmol)。向上述溶液中添加NaH(60重量%油分散体,73.6mg,1.84mmol)。将所得溶液在RT下搅拌10min。然后将(5-氟-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酸苯酯(194mg,0.61mmol)在THF(10mL)中的溶液添加至上述溶液中。伴随搅拌使所得溶液在RT下再反应2h。然后将反应通过添加10mL水淬灭。将所得溶液用5x20ml EtOAc萃取。将有机相合并且浓缩。这产生360mg呈淡黄色油状物的粗制标题化合物。MS-ESI:558(M+1)。

[4729] 步骤2:N'-((5-氟-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺

[4730] 向50-mL圆底烧瓶中,放入在THF(5mL)和HF吡啶(0.10mL)中的N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N'-((5-氟-2,4-二异-丙基-吡啶-3-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺(360mg,粗制)。将所得溶液在RT下搅拌2h。将所得混合物浓缩。将粗产物通过制备型HPLC用以下条件进行纯化:柱,XBridge BEH130制备型C18 OBD,19*150mm5um;流动相,水(10mM NH_4HCO_3)和ACN(经7min 30%至60%梯度);检测器,254/210nm。这产生70mg呈灰白色固体的实例1。MS-ESI:444(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.59(s,1H),8.27(s,1H),7.76(br s,3H),5.82(s,1H),3.25-3.05(m,2H),1.53(s,6H),1.18(d,J=6.9Hz,6H),1.08(d,J=6.8Hz,6H)。

[4731] 步骤3:手性拆分

[4732] 将产物(100mg,实例1)用以下条件分离:柱:CHIRALPAK ID,2*25cm(5um);流动相A:HPLC级Hex(0.1%FA),相B:HPLC级EtOH;流速:20mL/min;梯度:在18min内15%B至15%B;220/254nm;Rt1:9.555min;Rt2:14.358min。这产生24.6mg(97.9%ee,49.2%)呈白色固体的实例2(快速洗脱)和22.8mg(98.9%ee,45.6%)呈白色固体的实例3。未确认绝对立体化学。

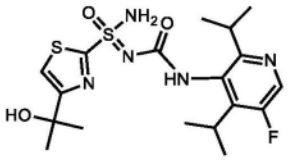
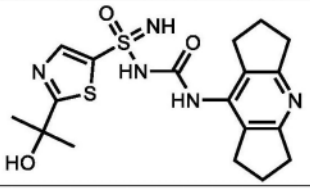
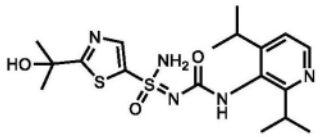
[4733] 实例2:MS-ESI:444(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.59(s,1H),8.27(s,1H),7.76(br s,3H),5.82(s,1H),3.25-3.05(m,2H),1.53(s,6H),1.18(d,J=6.9Hz,6H),1.08(d,J=6.8Hz,6H)。

[4734] 实例3:MS-ESI:444(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.59(s,1H),8.27(s,1H),

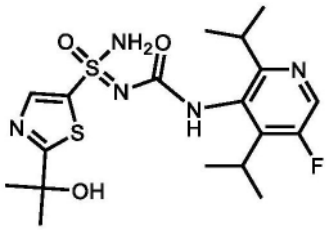
7.76(br s,3H),5.82(s,1H),3.25-3.05(m,2H),1.53(s,6H),1.18(d,J=6.9Hz,6H),1.08(d,J=6.8Hz,6H)。

[4735] 表15.下表中的实例使用如实例1和方案1中所述的类似条件由适当起始物质制备。

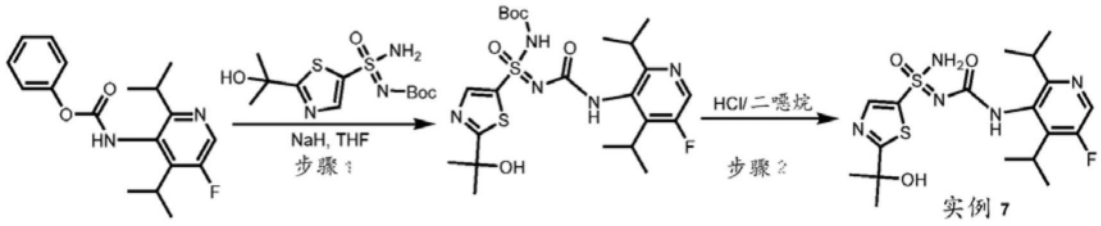
[4736]

实例编号	化合物编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H]+
4	163		N'-((5-氟-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	444
5	128		N-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	422
6	110		N'-((2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	426

[4737] 实例7(化合物164)

[4738] 

[4739] N'-((5-氟-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(方案1A)

[4740] 

[4741] 步骤1:(N-((5-氟-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺基)氨基甲酸叔丁酯

[4742] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的50-mL圆底烧瓶中,放入在THF(10mL)中的(氨基(2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-基)(氧代)-λ6-亚硫烷基)氨基甲酸叔丁酯(327mg,1.02mmol)。向搅拌溶液中添加NaH(60重量%油分散体,122mg,3.05mmol)。将所得溶液在RT下搅拌10min。然后添加N-[5-氟-2,4-双(丙-2-基)吡啶-3-基]氨基甲酸苯酯(322mg,1.02mmol)在THF(10mL)中的溶液。伴随搅拌使所得溶液在RT下再反应2h。然后将反应通过添加3mL水淬灭。将所得混合物浓缩。这产生500mg呈黄色油状物的粗制标题化合物。MS-

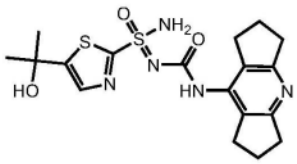
ESI:544(M+1)。

[4743] 步骤2:N'-((5-氟-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

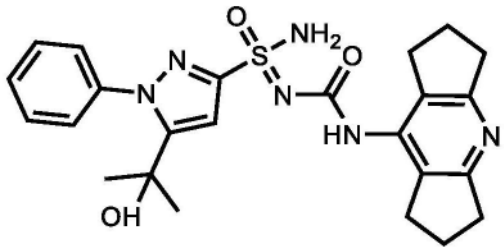
[4744] 向50-mL圆底烧瓶中,放入在HCl(4M)/二噁烷(20mL)中的(N-((5-氟-2,4-二异丙基吡啶-3-基)-氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺基)氨基甲酸酯(500mg粗制)。将所得溶液在RT下搅拌2h。将所得混合物浓缩。将粗产物通过制备型HPLC用以下条件进行纯化:柱,XBridge制备型C18 OBD,5um,19*150mm;流动相,水(10mM NH_4HCO_3)和ACN(在6min内5%至41%梯度);检测器,254/210nm。这产生90mg呈灰白色固体的实例7。MS-ESI:444(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.60(s,1H),8.29(s,1H),8.06(s,1H),7.86(s,2H),6.26(s,1H),3.29-3.05(m,2H),1.49(s,6H),1.20-0.99(m,12H)。

[4745] 表16.下表中的实例使用如实例7和方案1A中所述的类似条件由适当起始物质制备。

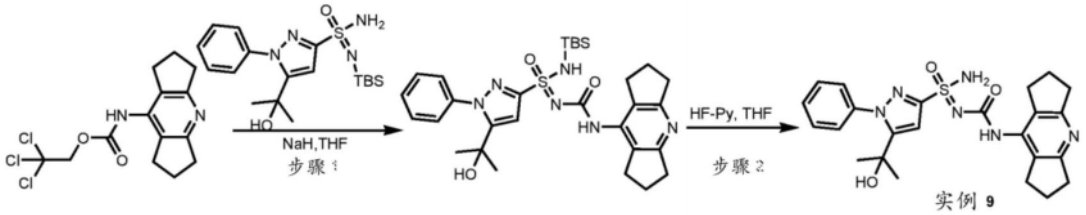
[4746]

实例编号	最终目标物编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H]+
8	167		N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	422

[4747] 实例9(化合物159)

[4748] 

[4749] N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺(方案2)

[4750] 

[4751] 步骤1:N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[4752] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的50-mL圆底烧瓶中,放入在THF(10mL)中的N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺(160mg,0.41mmol)。在0℃下向搅拌溶液中添加NaH(60重量%油分散体,48.7mg,1.22mmol)。将所得

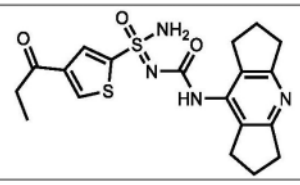
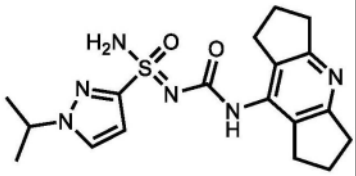
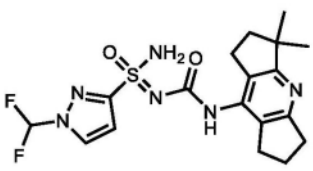
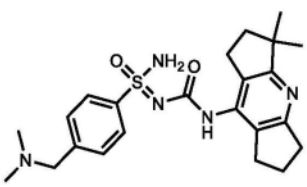
溶液在RT下搅拌10min。然后将(1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(142mg,0.41mmol)添加至反应溶液中。伴随搅拌使所得溶液再反应2h,同时在油浴中将温度维持在40℃。然后将反应通过添加10mL H_2O淬灭。将所得溶液用5x20mL EtOAc萃取并且将有机层合并且浓缩。将残余物使用TLC用DCM/MeOH＝10:1进行纯化。这产生230mg(95.4%)呈淡黄色固体的标题化合物。MS-ESI:595(M+1)。

[4753] 步骤2:N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

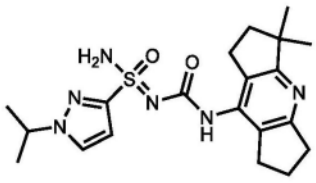
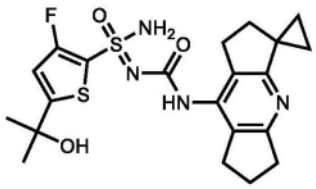
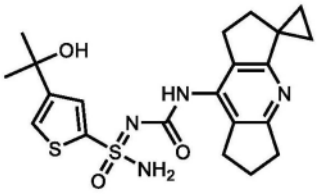
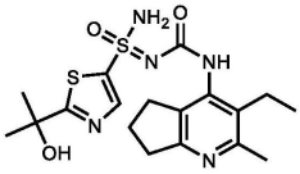
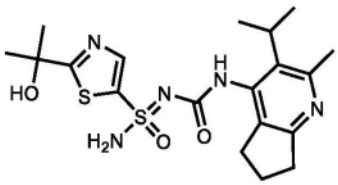
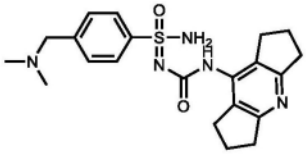
[4754] 向50-mL圆底烧瓶中,放入在THF(8mL)中的N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺(230mg,0.39mmol)。向上述溶液中滴加HF-吡啶(0.1mL)。将所得溶液在RT下搅拌30min。将所得混合物浓缩。将粗产物通过制备型HPLC用以下条件进行纯化:柱,XBridge制备型C18 OBD,19*150mm 5um;流动相,水(10mM NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$)和ACN(经6min 10%至54%梯度);检测器,UV,210/254nm。这产生102mg(53.8%)呈灰白色固体的实例9。MS-ESI:481(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.74(s,1H),7.58(s,2H),7.52(s,5H),6.75(s,1H),5.43(s,1H),2.79(t,J＝7.6Hz,4H),2.71(t,J＝7.5Hz,4H),2.00-1.80(m,4H),1.34(s,6H)。

[4755] 表17.下表中的实例使用如实例9和方案2中所述的类似条件由适当起始物质制备。

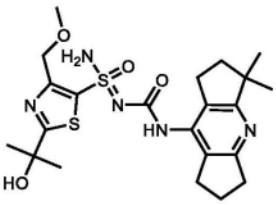
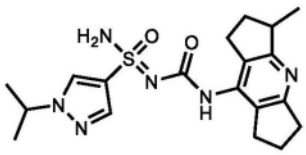
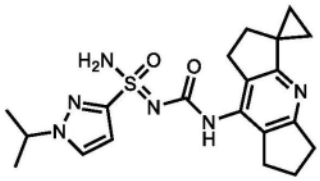
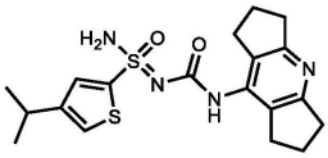
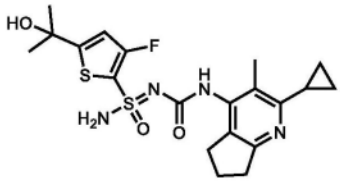
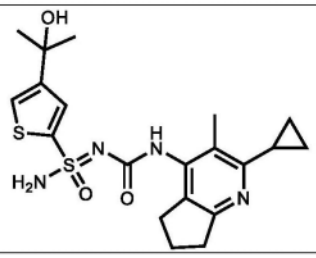
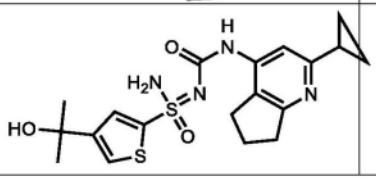
[4756]

实例编号	化合物编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H]+
10	135		N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-丙酰基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	419
11	119		N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	389
12	122		1-(二氟甲基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	425
13	125		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-((二甲基氨基)甲基)苯磺酰亚胺酰胺	442

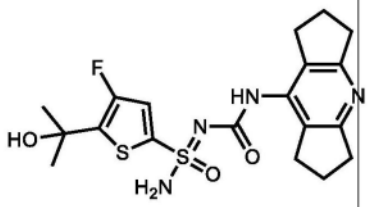
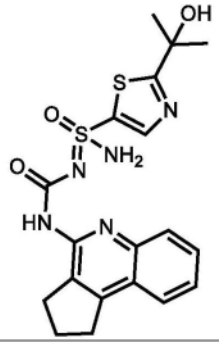
[4757]

14	126		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	417
15	101		3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	465
16	114		4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	447
17	117		N'-((3-乙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	424
18	116		2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-异丙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	438
19	130		4-((二甲基氨基)甲基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)苯磺酰亚胺酰胺	414

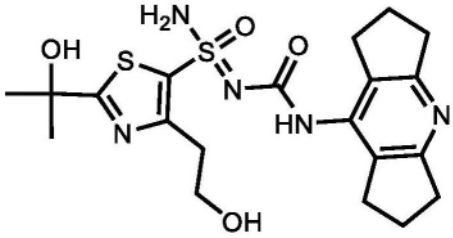
[4758]

20	170		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)-4-(甲氧基甲基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	494
21	171		1-异丙基-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺	403
22	172		1-异丙基-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	415
23	173		N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-异丙基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	405
24	174		N'-((2-环丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	453
25	175		N'-((2-环丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	435
26	176		N'-((2-环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-	421

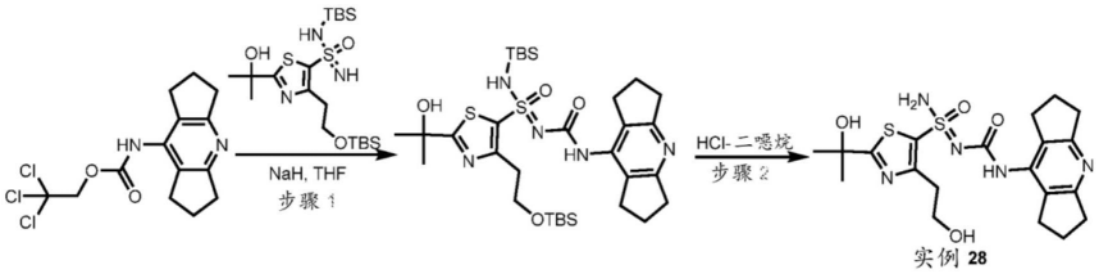
[4759]

			磺酰亚胺酰胺	
27	177		4-氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	439
33	111		N'-((2,3-二氢-1H-环戊并[c]喹啉-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	432

[4760] 实例28(化合物118)

[4761] 

[4762] N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟乙基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(方案2A)

[4763] 

[4764] 步骤1:N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[4765] 向100-mL圆底烧瓶中,放入在THF(15mL)中的N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-(2-((叔丁基二甲基-甲硅烷基)氧基)乙基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(200mg,0.41mmol)。向上述溶液中添加NaH(60重量%油分散体,32.8mg,0.82mmol),然后将(1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(142mg,0.41mmol)添加至反应溶液中。将所得溶液在RT下搅拌30min。然后将反应通过添加5.0mL水淬灭。将所得溶液用3x15mL EtOAc萃取,并且将有机层合并并且经无水硫酸钠干燥且浓缩。

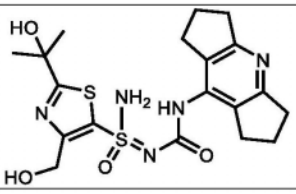
用DCM/MeOH(10:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生210mg(75%)呈黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:694(M+1)。

[4766] 步骤2:N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟乙基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

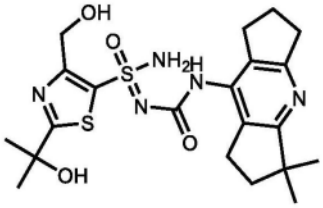
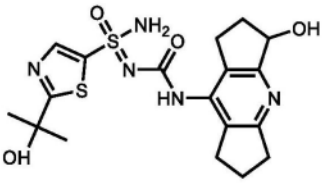
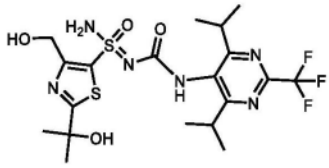
[4767] 向100-mL圆底烧瓶中,放入在HCl的二噁烷(10mL,4M)溶液中的N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-(2-((叔丁基二甲基-甲硅烷基)氧基)乙基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(200mg,0.29mmol)。将所得溶液在RT下搅拌30min。将所得混合物浓缩。将粗产物通过制备型HPLC用以下条件进行纯化:柱,XBridge制备型OBD C18,30*150mm 5um;流动相,水(10mM NH_4HCO_3)和ACN(在5min内4%至28%梯度);检测器,UV 254/220nm。这产生90mg(67%)呈白色固体的实例28。MS-ESI:466(M+1)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.73(s,1H),7.76(br s,2H),6.19(s,1H),4.90-4.70(br s,1H),3.80-3.60(m,2H),3.20-3.00(m,2H),2.90-2.60(m,8H),2.10-1.80(m,4H),1.48(d,J=6.0Hz,6H)。

[4768] 表18.下表中的实例使用如实例28和方案2A中所述的类似条件由适当起始物质制备。

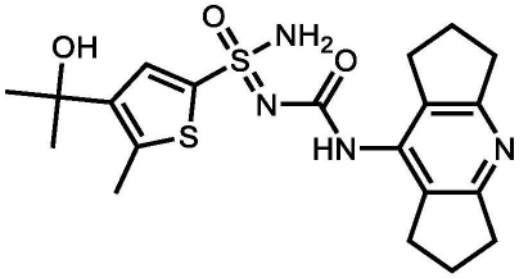
[4769]

实例编号	化合物编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
29	150		N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲基)-2-(2-羟基丙-2-	452

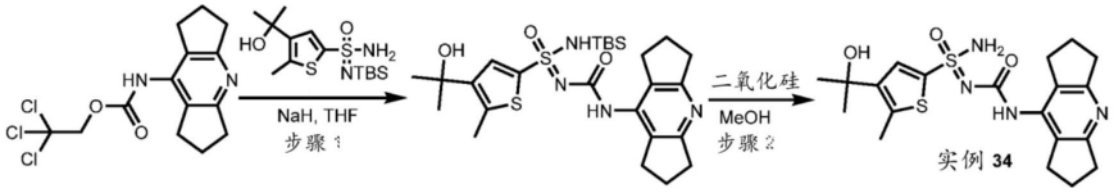
[4770]

			基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	
30	121		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	480
31	178		N'-((3-羟基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	438
32	179		N'-((4,6-二异丙基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	525

[4771] 实例34(化合物107)

[4772] 

[4773] N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)-5-甲基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺(方案2B)

[4774] 

[4775] 步骤1:N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)-5-甲基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺

[4776] N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-(2-羟基丙-2-基)-5-甲基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺(250mg,0.72mmol)在THF(10mL)中。向上述溶液中添加NaH(60重量%油分散体,57.2mg,1.43mmol)。将所得溶液在RT下搅拌10min。然后将(1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(251mg,0.72mmol)添加至反应溶液中。伴随搅拌使所得溶液在30℃下再反应16h。然后将反应通过添加10mL水淬灭。将所得混合物浓缩。用DCM/MeOH

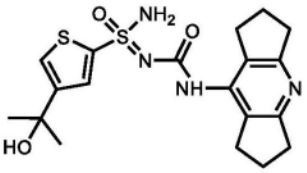
(10:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生270mg(68.6%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:549(M+1)。

[4777] 步骤2:N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)-5-甲基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺

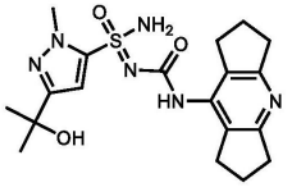
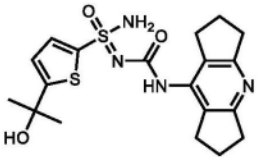
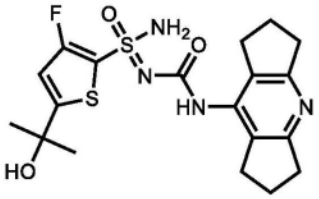
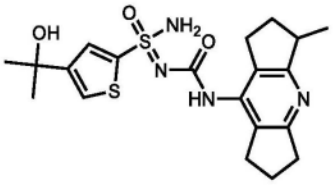
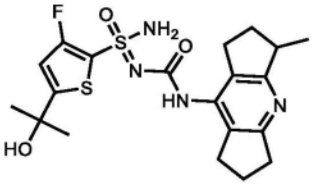
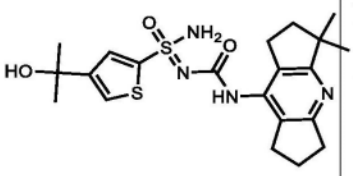
[4778] 向50-mL圆底烧瓶中,放入在CH_3OH(10mL)中的N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)-5-甲基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺(270mg,0.49mmol)。向上述溶液中添加硅胶(5.0g)。将所得混合物在RT下搅拌2h。将所得混合物浓缩。用DCM/MeOH(8:1)将残余物从硅胶洗脱。将粗产物通过制备型HPLC用以下条件进行纯化:柱,Sunfire制备型C18 OBD,10um,19*250mm;流动相,水(0.1%FA)和ACN(经7min 10%至40%梯度);检测器,UV。这产生100mg(46.78%)呈白色固体的实例34。MS-ESI:435(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.72(s,1H),8.14(s,1H),7.64(br s,2H),7.48(s,1H),5.11(br s,1H),2.81-2.74(m,4H),2.73-2.71(m,4H),2.54(s,3H),1.99-1.92(m,4H),1.44(s,6H)。

[4779] 表19.下表中的实例使用如实例34和方案2B中所述的类似条件由适当起始物质制备。

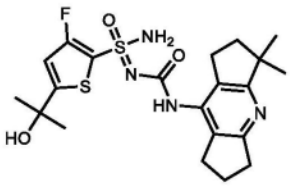
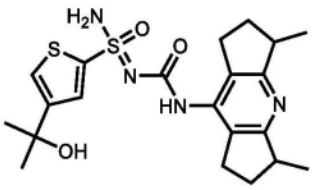
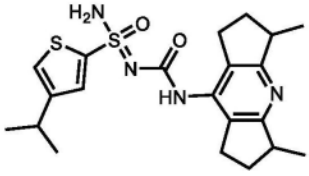
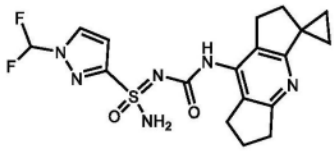
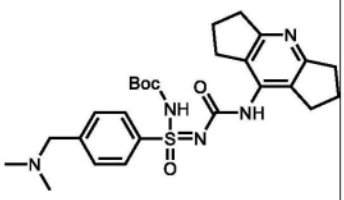
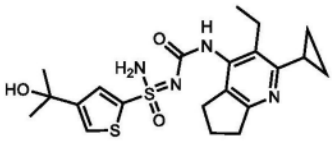
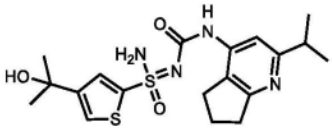
[4780]

实例编号	化合物编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
35	155		N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺	421

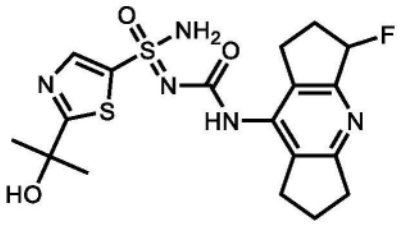
[4781]

			酰亚胺酰胺	
36	166		N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-3-(2-羟基丙-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-磺酰亚胺酰胺	419
37	149		N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	421
38	105		3-氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	439
39	141		4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	435
40	103		3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	453
41	127		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	449

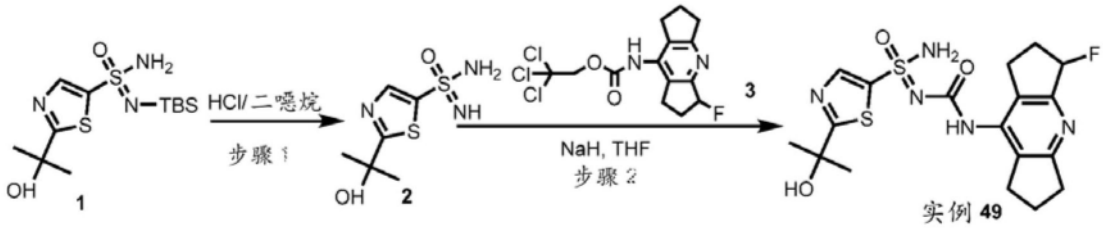
[4782]

42	102		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	467
43	131		N'-((3,5-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	449
44	123		N'-((3,5-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-异丙基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	433
45	180		1-(二氟甲基)-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	423
46	113		(4-((二甲基氨基)甲基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)苯磺酰亚胺基)氨基甲酸叔丁酯	514
47	181		N'-((2-环丙基-3-乙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	449
48	182		4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	423

[4783] 实例49(化合物183)

[4784] 

[4785] N'-((3-氟-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(方案3)

[4786] 

[4787] 步骤1:2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

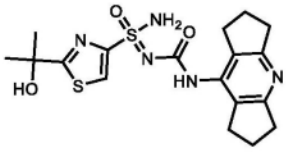
[4788] 向100-mL圆底烧瓶中,放入在二噁烷(50mL)和HCl水溶液(10mL,12M)中的N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(2-羟基丙-2-基)-1,3-噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(2.0g,5.96mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h。将所得混合物浓缩。这产生2.0g呈白色固体的粗制标题化合物。MS-ESI:222(M+1)。

[4789] 步骤2:N'-((3-氟-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基-丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

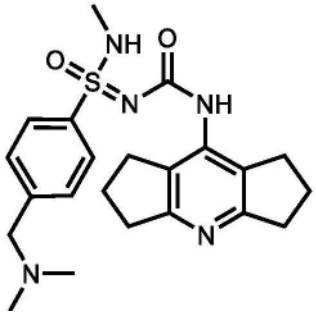
[4790] 向25-mL圆底烧瓶中,放入(3-氟-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(66g,0.18mmol)在THF(2.0mL)中的溶液。随后在0℃下添加NaH(60重量%油分散体,14.4mg,0.36mmol)。将所得溶液在RT下搅拌10min。向该溶液中添加2-(2-羟基丙-2-基)-1,3-噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(40mg,0.18mmol)。将所得溶液在45℃下搅拌过夜。然后将反应通过添加0.5mL水淬灭。将所得混合物浓缩。将粗产物通过制备型HPLC用以下条件进行纯化:柱,Sunfire制备型C18 OBD,10um,19*250mm;流动相,水(0.05%FA)和ACN(经7min 5%至30%梯度);检测器,UV。这产生5.4mg(6.8%)呈白色固体的实例49。MS-ESI:440(M+1)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.04(s,1H),8.10(s,1H),5.99-5.60(m,1H),3.00-2.60(m,8H),2.10-1.90(m,2H),1.51(s,6H)。

[4791] 表20.下表中的实例使用如实例49和方案3中所述的类似条件由适当起始物质制备。

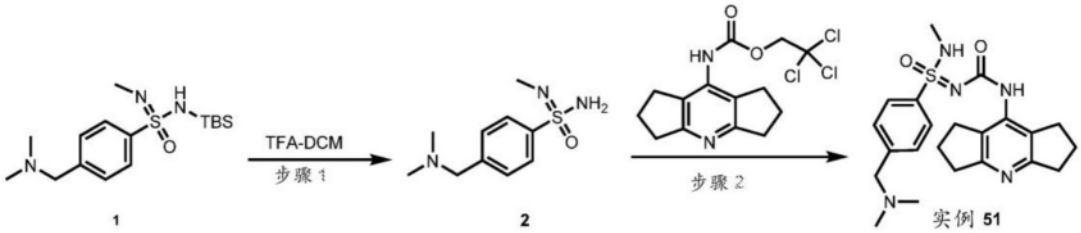
[4792]

实例编号	化合物编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H]$^+$
50	154		N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-4-磺酰亚胺酰胺	422

[4793] 实例51(化合物120)

[4794] 

[4795] 4-((二甲基氨基)甲基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-N-甲基苯磺酰亚胺酰胺(方案3A)

[4796] 

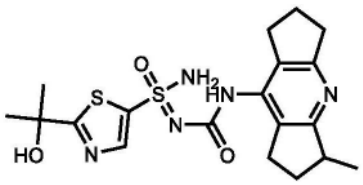
[4797] 步骤1:4-((二甲基氨基)甲基)-N'-甲基苯磺酰亚胺酰胺

[4798] 在RT下向50mL圆底烧瓶中添加在DCM(3.0mL)中的N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-((二甲基氨基)甲基)-N'-甲基苯磺酰亚胺酰胺(600mg,1.76mmol)。向该搅拌溶液中滴加TFA(3mL,40mmol)。将所得混合物搅拌30min且减压浓缩。将粗产物(500mg)通过制备型HPLC用以下条件进行纯化(柱:XBridge制备型OBD C18,30x150mm,5um;流动相A:水(10mM,NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在8min内5%B至45%B;254/210nm;Rt:6.13min),得到呈白色固体的标题化合物(250mg,62.6%)。MS-ESI:228(M+1)。

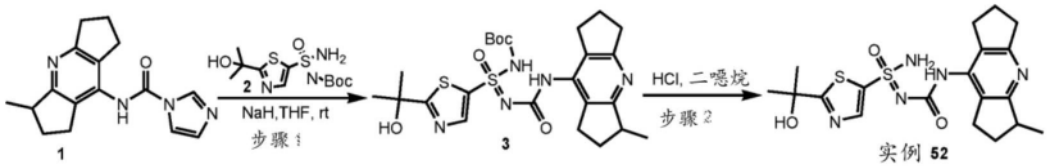
[4799] 步骤2:4-((二甲基氨基)甲基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-N-甲基苯磺酰亚胺酰胺

[4800] 在0℃下向用氮气惰性气氛吹扫并维持的50-mL圆底烧瓶中,放入在THF(10mL)中的4-((二甲基氨基)甲基)-N'-甲基苯磺酰亚胺酰胺(180mg,0.79mmol)。在0℃下向搅拌溶液中分批添加NaH(60重量%油分散体,63.2mg,1.58mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌15min。在0℃下向上述混合物中滴加在THF(3mL)中的(1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(277mg,0.79mmol)。将所得混合物在RT下再搅拌2h。将反应在0℃下通过添加水/冰(0.5mL)淬灭。将所得混合物减压浓缩。将粗产物(300mg)通过制备型HPLC用以下条件进行纯化(柱:XBridge制备型OBD C18 30x150mm 5um;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3),流动相B:ACN(经7min5%至50%梯度),流速:60mL/min;254/210nm UV检测器;Rt 6.37min),得到呈白色固体的实例51(80mg,23%)。MS-ESI:428(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.84(s,1H),7.80(d,J=8.4Hz,2H),7.54(d,J=8.4Hz,2H),3.48(s,2H),2.85-2.73(m,4H),2.73-2.65(m,4H),2.44(s,3H),2.17(s,6H),2.00-1.80(m,4H)。

[4801] 实例52(化合物162)

[4802] 

[4803] 2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(方案4)

[4804] 

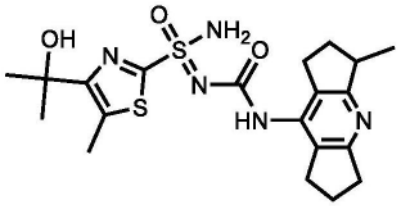
[4805] 步骤1:(2-(2-羟基丙-2-基)-N-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]-吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺基)氨基甲酸叔丁酯

[4806] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的1-L圆底烧瓶中,放入(氨基(2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-基)(氧代)-λ6-亚硫烷基)氨基甲酸叔丁酯(12.8g,40mmol)在THF(300mL)中的溶液。随后在0℃下分若干批次添加NaH(60重量%油分散体,2.66g,66.4mmol)。将所得溶液在RT下搅拌20min。在0℃下伴随搅拌向该溶液中滴加N-(3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)-1H-咪唑-1-甲酰胺(7.5g,27mmol)在DMF(50mL)中的溶液。将所得溶液在RT下搅拌2h。将所得混合物通过添加10mL的H_2O淬灭。将所得溶液用2x300mL EtOAc萃取。将合并的有机层用3x200mL H_2O洗涤,经无水硫酸钠干燥且浓缩。用DCM/MeOH(10:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生3.5g(24.6%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:536(M+1)。

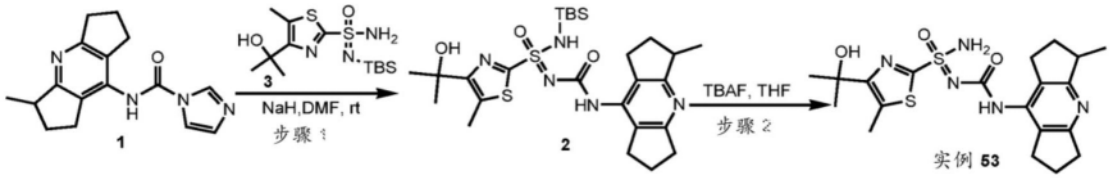
[4807] 步骤2:2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)-氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[4808] 向500-mL圆底烧瓶中,放入(2-(2-羟基丙-2-基)-N-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺基)氨基甲酸叔丁酯(3.5g,6.53mmol)在二噁烷(210mL)中的溶液。随后在0℃下伴随搅拌滴加HCl(52.5mL,12M)。将所得溶液在RT下搅拌2h。将溶液的pH值用Na_2CO_3(1.6M)调节至7-8。将所得溶液用4x500mL EtOAc萃取。将合并的有机相经无水硫酸钠干燥且浓缩。将粗产物通过制备型HPLC用以下条件进行纯化:柱,XBridge制备型C18 OBD,19*150mm 5um;流动相,水(10mM NH_4HCO_3)和ACN(经6min 4%至22%梯度);检测器,220/254nm UV。这产生2g(71%)呈白色固体的实例52。MS-ESI:436(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.80(s,1H),8.08(s,1H),7.89(br s,2H),6.28(s,1H),3.03-2.98(m,1H),2.83-2.79(t,J=7.2Hz,2H),2.72-2.61(m,4H),2.27-2.20(m,1H),2.07-1.92(m,2H),1.51-1.45(m,7H),1.21-1.19(d,J=8.0Hz,3H)。

[4809] 实例53(化合物104)

[4810] 

[4811] 4-(2-羟基丙-2-基)-5-甲基-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺(方案4A)

[4812] 

[4813] 步骤1:N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-(2-羟基丙-2-基)-5-甲基-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺

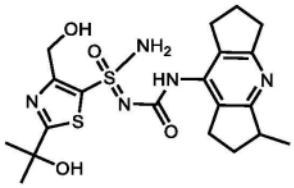
[4814] 向100-mL圆底烧瓶中,放入在DMF(15mL)中的N-(3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)-1H-咪唑-1-甲酰胺(150mg,0.43mmol)。向搅拌溶液中添加NaH(60重量%油分散体,56.1mg,1.29mmol)。随后添加N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-(2-羟基丙-2-基)-5-甲基噻唑-2-磺酰亚胺酰胺(120mg,0.43mmol)在DMF(5.0mL)中的溶液。将所得溶液在油浴中在30℃下搅拌16h。然后将反应通过添加15mL水淬灭。将所得溶液用2x30mL EtOAc萃取。将合并的萃取物经无水硫酸钠干燥且浓缩。这产生180mg(74.4%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:564(M+1)。

[4815] 2:4-(2-羟基丙-2-基)-5-甲基-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺

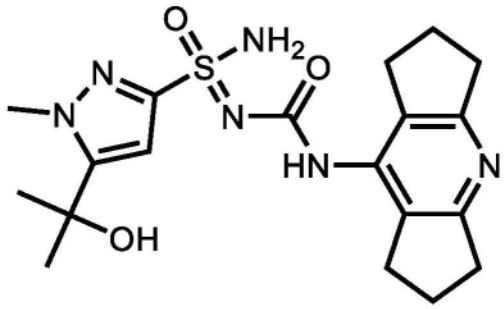
[4816] 向50-mL圆底烧瓶中,放入在THF(15mL)中的N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-(2-羟基丙-2-基)-5-甲基-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺(180mg,0.32mmol),向搅拌溶液中添加TBAF(250mg,0.96mmol)。将所得溶液在RT下搅拌5h。将所得混合物浓缩。用DCM/MeOH(10:1)将残余物从硅胶洗脱。将粗产物通过制备型HPLC用以下条件进行纯化:柱,SunFire制备型C18 OBD,19*150mm 5um;流动相,水(0.1%FA)和ACN(经10min 12%至22%梯度);检测器,UV 254nm。这产生40mg(27.87%)呈白色固体的实例53。MS-ESI:450(M+1)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.84(s,1H),5.96(s,1H),2.91-3.04(m,1H),2.85-2.80(m,2H),2.75-2.62(m,4H),2.44(s,3H),2.25-2.15(m,1H),2.00-1.90(m,2H),1.58(s,6H),1.42-1.40(m,1H),1.20(d,J=7.8Hz,3H)

[4817] 表21.下表中的实例使用如实例53和方案4A中所述的类似条件由适当起始物质制备。

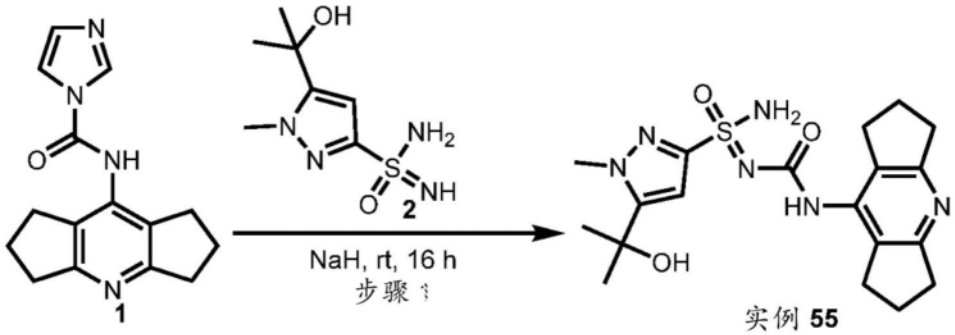
[4818]

实例编号	最终目标物编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H]$^+$
54	168		4-(羟甲基)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	466

[4819] 实例55(化合物158)

[4820] 

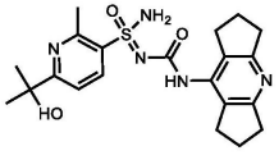
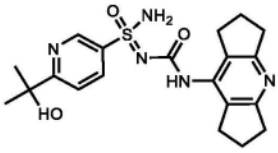
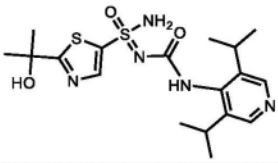
[4821] N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺(方案5)

[4822] 

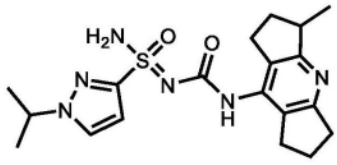
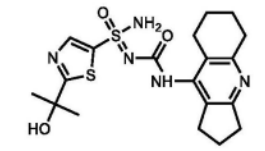
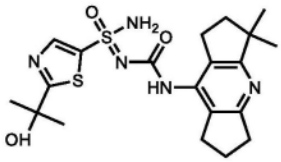
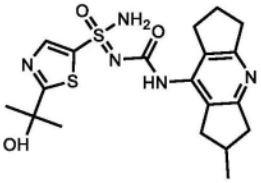
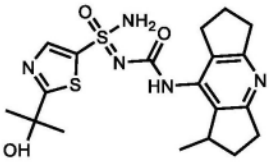
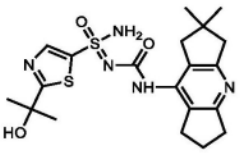
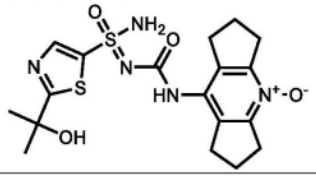
[4823] 向用氮气惰性气氛吹扫并维持的50-mL圆底烧瓶中,放入在DMF(5mL)中的N-(1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)-1H-咪唑-1-甲酰胺(246mg,0.92mmol)。向上述溶液中添加5-(2-羟基丙-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺(200mg,0.92mmol)and NaH(60重量%油分散体,73.6mg,1.84mmol)。将所得溶液在RT下搅拌1h。将所得混合物用3mL H_2O淬灭且浓缩。将粗产物通过制备型HPLC用以下条件进行纯化:柱,XBridge制备型C18 OBD,19*150mm,5um;流动相,水(10mM NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$)和ACN(在6min内5%至38%梯度);检测器,UV 210/254nm。这产生8.2mg(2.14%)呈白色固体的实例55。MS-ESI:419(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)8.70(s,1H),7.47(s,2H),6.49(s,1H),5.51(s,1H),4.04(s,3H),2.90-2.60(m,8H),2.00-1.80(m,4H),1.48(s,6H)。

[4824] 表22.下表中的实例使用如实例55和方案5中所述的类似条件由适当起始物质制备。

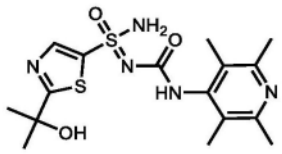
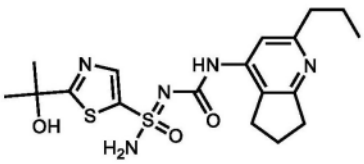
[4825]

实例编号	最终目标物编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
56	157		N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-6-(2-羟基丙-2-基)-2-甲基吡啶-3-磺酰亚胺酰胺	430
57	156		N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-磺酰亚胺酰胺	416
58	160		N'-((3,5-二异丙基吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	426

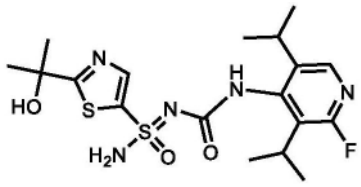
[4826]

59	129		1-异丙基-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	403
60	161		N'-((2,3,5,6,7,8-六氢-1H-环戊并[b]喹啉-9-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	436
61	153		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	450
62	152		2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	436
63	151		2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((1-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	436
64	147		N'-((2,2-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	450
65	146		8-(3-(氨基(2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-基)(氧代)-λ6-亚硫烷基)脲基)-1,2,3,5,6,7-六氢二	438

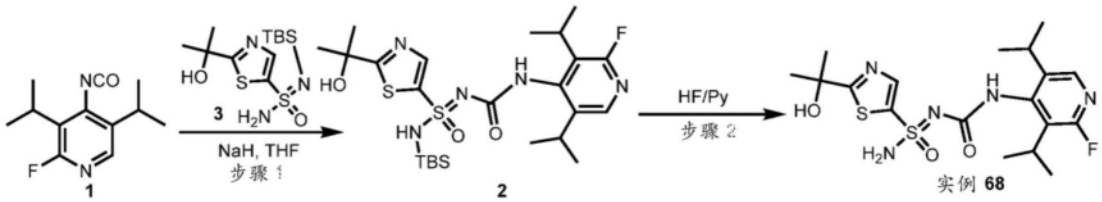
[4827]

			环戊并[b,e]吡啶 4-氧化物	
66	133		2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2,3,5,6-四甲基吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	398
67	112		2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	424

[4828] 实例68(化合物115)

[4829] 

[4830] N'-((2-氟-3,5-二异丙基吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(方案6)

[4831] 

[4832] 步骤1:N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N'-((2-氟-3,5-二异丙基吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

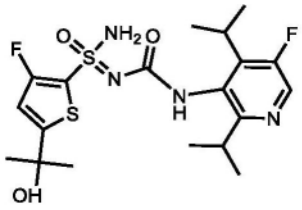
[4833] 向100-mL圆底烧瓶中,放入在THF(10mL)中的2-氟-4-异氰酰基-3,5-二异丙基吡啶(240mg,1.22mmol),向搅拌溶液中添加NaH(60重量%油分散体,59mg,2.45mmol)和N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(410mg,1.22mmol)。将所得溶液在25℃下搅拌2h。然后将反应通过添加20mL水淬灭。将所得溶液用2x20mL EtOAc萃取并且将有机层合并并干燥且浓缩。这产生400mg(59%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:558(M+1)。

[4834] 步骤2:N'-((2-氟-3,5-二异丙基吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

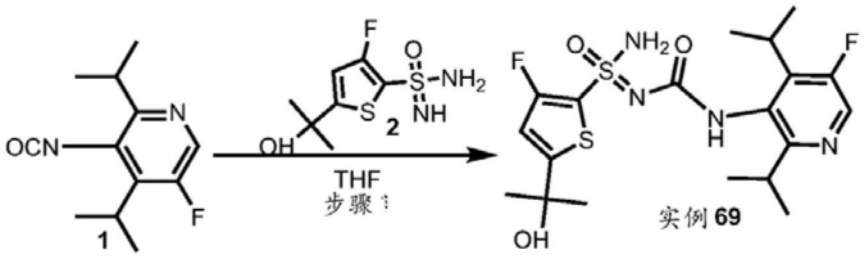
[4835] 向100-mL圆底烧瓶中,放入在THF(10mL)和HF-吡啶(31mg,1.08mmol,70重量%)中的N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N'-((2-氟-3,5-二异丙基-吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(400mg,0.72mmol)。将所得溶液在25℃下搅拌2h。将所得混合物浓缩。将粗产物通过制备型HPLC用以下条件进行纯化:柱,XBridge制备型OBD C18,30*150mm 5um;流动相,水(10mM NH_4HCO_3)和ACN(经6min 5%至35%梯度);检测器,UV

220/254nm。这产生200mg(63％)呈白色固体的实例68。MS-ESI:443(M+1)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.14(s,1H),7.92(s,1H),3.30-3.00(m,2H),1.59(s,6H),1.50-1.10(m,12H)。

[4836] 实例69(化合物106)

[4837] 

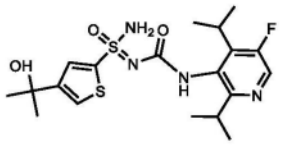
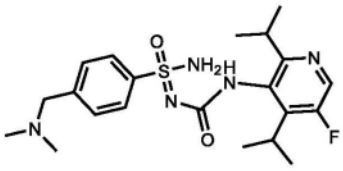
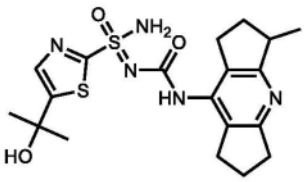
[4838] 3-氟-N'-((5-氟-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺(方案7)

[4839] 

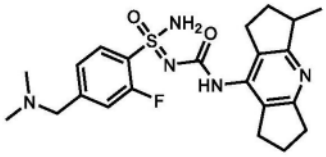
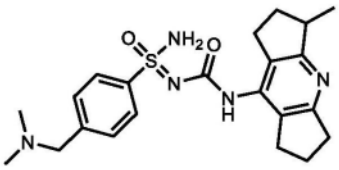
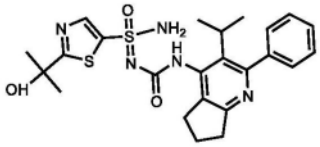
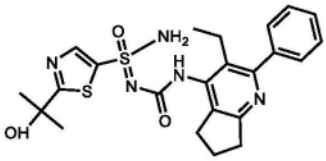
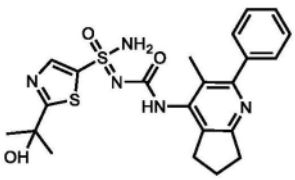
[4840] 向50-mL圆底烧瓶中,放入在THF(15mL)中的5-氟-3-异氰酰基-2,4-二异丙基吡啶(120mg,0.50mmol)。向搅拌溶液中添加NaH(60重量％油分散体,60.4mg,1.51mmol)。将所得溶液在RT下搅拌10min。然后添加3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺(150mg,粗制)。伴随搅拌使所得溶液在RT下再反应1h。然后将反应通过添加20mL水淬灭。将所得溶液用5x30mL EtOAc萃取并且将合并的萃取物浓缩。将粗产物通过制备型HPLC用以下条件进行纯化:柱,XBridge制备型C18 OBD,5um,19*150mm;流动相,水(10mM NH_4HCO_3)和ACN(经6min 5％至50％梯度);检测器,UV(254/210nm)。这产生75mg(32％)呈灰白色固体的实例69。MS-ESI:461(M+1)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.54(s,1H),8.29(s,1H),7.68(br s,2H),6.96(s,1H),5.83(s,1H),3.38-3.17(m,2H),1.45(s,6H),1.22(d,J＝7.1Hz,6H),1.10(d,J＝6.7Hz,6H)。

[4841] 表23.下表中的实例使用如实例69和方案7中所述的类似条件由适当起始物质制备。

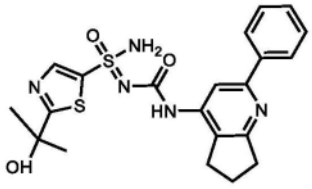
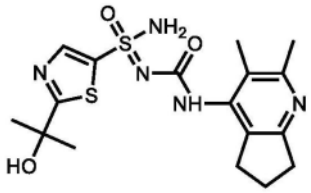
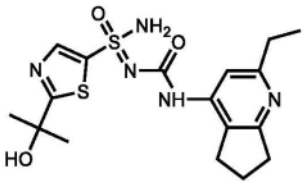
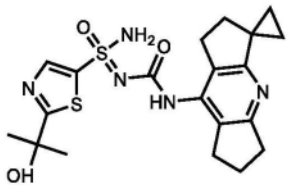
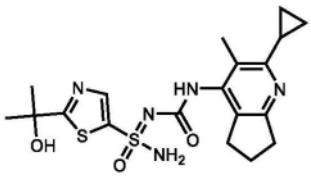
[4842]

实例编号	最终目标物编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
70	148		N'-((5-氟-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	443
71	132		4-((二甲基氨基)甲基)-N'-((5-氟-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯磺酰亚胺酰胺	436
72	140		5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	436

[4843]

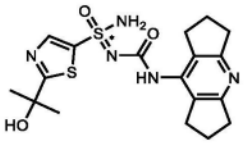
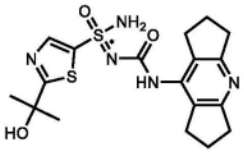
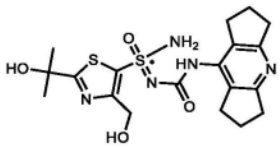
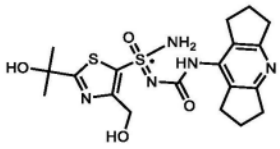
73	139		4-((二甲基氨基)甲基)-2-氟-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)苯磺酰亚胺酰胺	446
74	134		4-((二甲基氨基)甲基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)苯磺酰亚胺酰胺	428
75	145		2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-异丙基-2-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	500
76	144		N'-((3-乙基-2-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	486
77	143		2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	472

[4844]

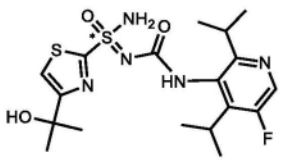
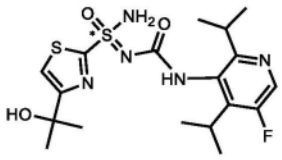
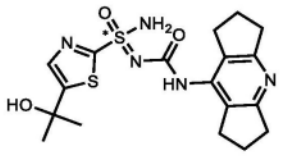
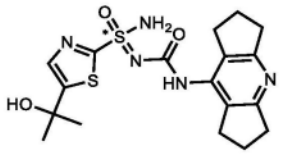
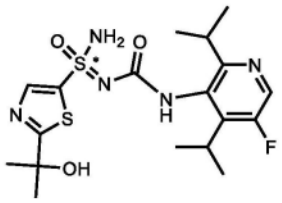
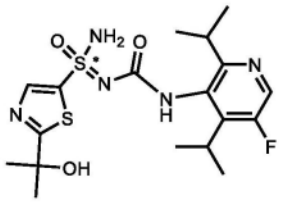
78	142		2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	458
79	138		N'-((2,3-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	410
80	137		N'-((2-乙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	410
81	136		2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	448
82	124		N'-((2-环丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	436

[4845] 表24.下表中的实例由对上述外消旋实例的手性HPLC拆分获得。手性柱和洗脱液在表中列出。按照惯例,常常在表中首先列出较快洗脱的对映异构体,随后是一对中的较慢洗脱的对映异构体。手性中心处的符号*表示该手性中心已经拆分但未确定该中心处的绝对立体化学。对于含有两个手性中心的混合物并且如果使用两个柱用于分离四种非对映异构体,将单独的异构体以以下次序列出:较快速柱1/较快速柱2;较快柱1/较慢柱2;较慢柱1/较快柱2;随后是较慢柱1/较慢柱2。

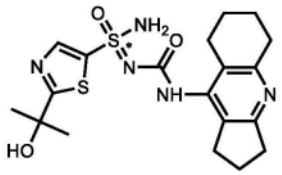
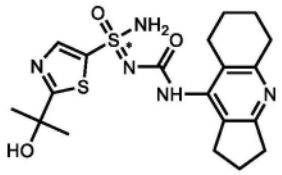
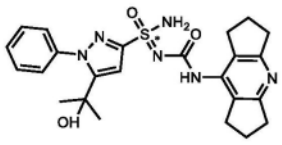
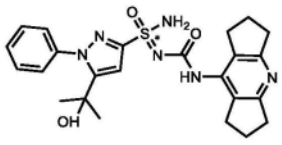
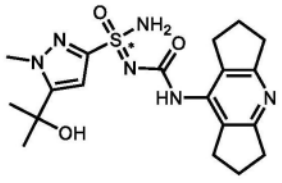
[4846]

实例编号	化合物编号	结构	IUPAC 名称	柱	洗脱液	LC-MS $[M+H]^+$
83	128a		(R) 或 (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，2*25 cm（5 um）	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	422
84	128b		(S) 或 (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，2*25 cm（5 um）	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	422
85	150a		(S) 或 (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	452
86	150b		(R) 或 (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	452

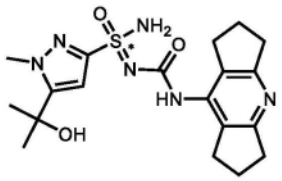
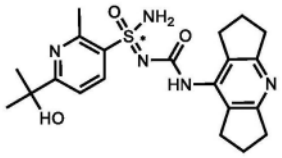
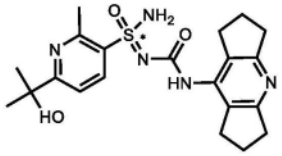
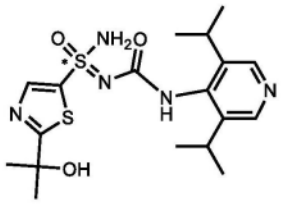
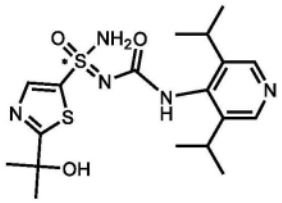
[4847]

87	163a		(R) 或 (S)-N'-((5-氟-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK ID，2*25 cm（5 um）	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	444
88	163b		(S) 或 (R)-N'-((5-氟-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK ID，2*25 cm（5 um）	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	444
91	167a		(S) 或 (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak AD，2*25 cm（5 um）	30% MeOH 于 CO_2 中	422
92	167b		(R) 或 (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak AD，2*25 cm（5 um）	30% MeOH 于 CO_2 中	422
93	164b		(S) 或 (R)-N'-((5-氟-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK ID，2*25 cm（5 um）	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	444
94	164a		(R) 或 (S)-N'-((5-氟-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK ID，2*25 cm（5 um）	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	444

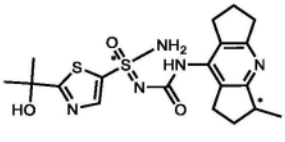
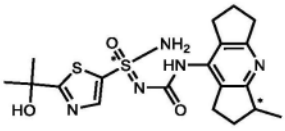
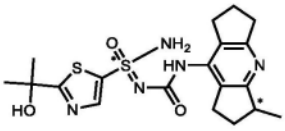
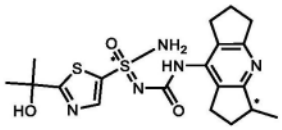
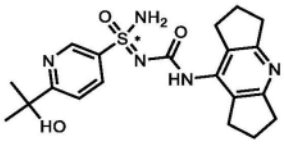
[4848]

95	161a		(S) 或 (R)-N'-((2,3,5,6,7,8-六氢-1H-环戊并[b]喹啉-9-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB S-5 um, 250*20 mm	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	436
96	161b		(R) 或 (S)-N'-((2,3,5,6,7,8-六氢-1H-环戊并[b]喹啉-9-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB S-5 um, 250*20 mm	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	436
97	159a		(R) 或 (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPA K IC，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	481
98	159b		(S) 或 (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPA K IC，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	481
99	158a		(R) 或 (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPA K IC，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）#	419

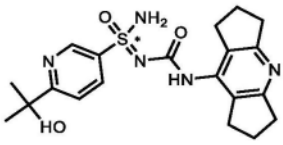
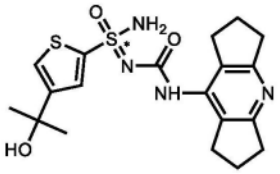
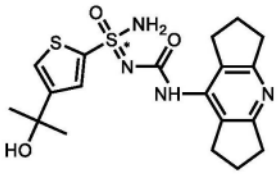
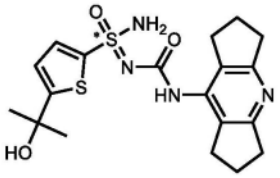
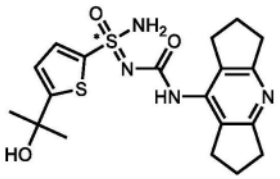
[4849]

100	158b		(S) 或 (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	419
101	157a		(S) 或 (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-6-(2-羟基丙-2-基)-2-甲基吡啶-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALART Cellulose-SB S-5 um，2*25 cm	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	430
102	157b		(R) 或 (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-6-(2-羟基丙-2-基)-2-甲基吡啶-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALART Cellulose-SB S-5 um，2*25 cm	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	430
103	160a		(R) 或 (S)-N'-((3,5-二异丙基吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak ID，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	426
104	160b		(S) 或 (R)-N'-((3,5-二异丙基吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak ID，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	426

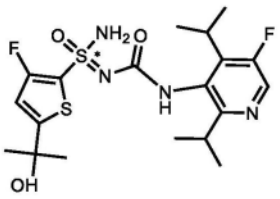
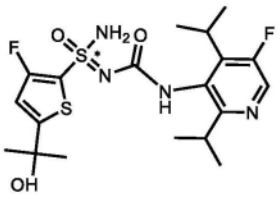
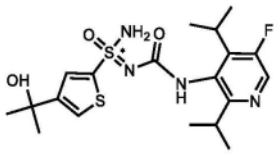
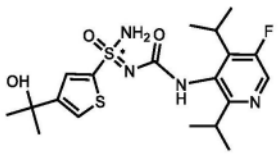
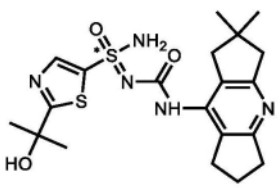
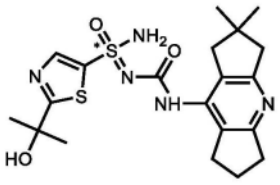
[4850]

105	162ab		(S, R) 或 (S, S)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	这两种异构体在 CHIRAL ART Cellulose-SB,2*25 cm,5 um，EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）上较快洗脱；在 CHIRALPAK IG，20*250 mm，5 um EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）上分离为单一异构体		436
106	162aa		(S, S) 或 (S, R)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺			436
107	162bb		(R, R)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	这两种异构体在 CHIRAL ART Cellulose-SB,2*25 cm,5 um，EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）上较慢洗脱；在 CHIRALPAK IG，20*250 mm，5 um EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）上分离为单一异构体		436
108	162ba		(R, S)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺			436
109	156a		(S) 或 (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SBS，2*25 cm，5 um	EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	416

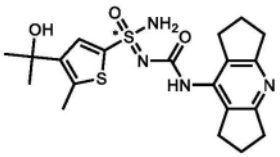
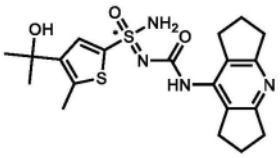
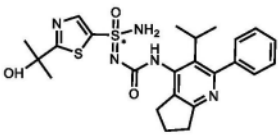
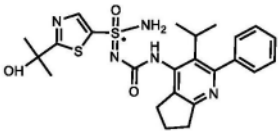
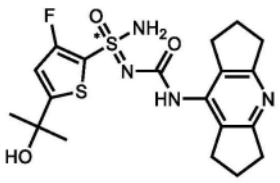
[4851]

110	156b		(R) 或 (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB S，2*25 cm，5 um	EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	416
111	155a		(R) 或 (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPA K IG，2*25 cm（5 um）	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	421
112	155b		(S) 或 (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPA K IG，2*25 cm（5 um）	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	421
113	149a		(R) 或 (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPA K IG，2*25 cm（5 um）	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	421
114	149b		(S) 或 (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPA K IG，2*25 cm（5 um）	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	421

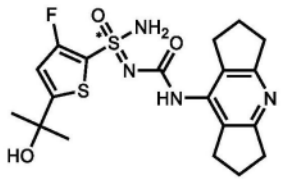
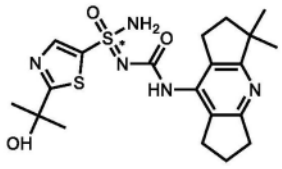
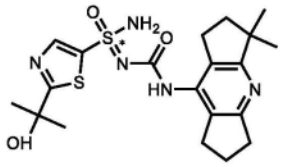
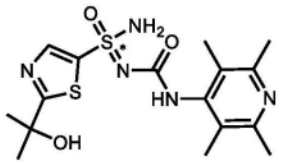
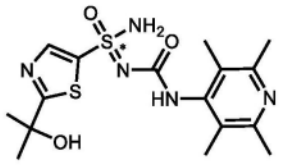
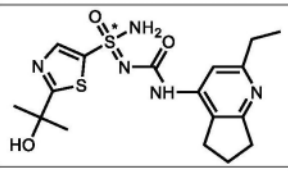
[4852]

115	106a		(R) 或 (S)-3-氟-N'-((5-氟-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK ID，2*25 cm（5 um）	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	461
116	106b		(S) 或 (R)-3-氟-N'-((5-氟-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK ID，2*25 cm（5 um）	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	461
117	148a		(R) 或 (S)-N'-((5-氟-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IF，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	443
118	148b		(S) 或 (R)-N'-((5-氟-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IF，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	443
119	147a		(S) 或 (R)-N'-((2,2-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	450
120	147b		(R) 或 (S)-N'-((2,2-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	450

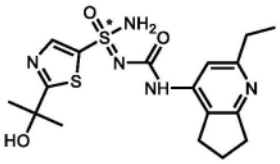
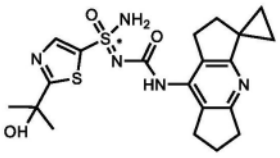
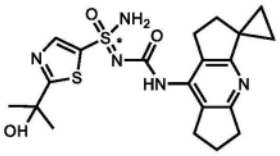
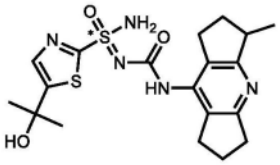
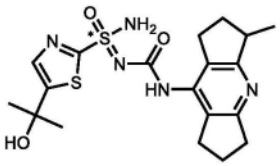
[4853]

121	107a		(R) 或 (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)-5-甲基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	435
122	107b		(S) 或 (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)-5-甲基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	435
123	145a		(R) 或 (S)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-异丙基-2-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	500
124	145b		(S) 或 (R)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-异丙基-2-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	500
125	105a		(R) 或 (S)-3-氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，20*250 mm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	439

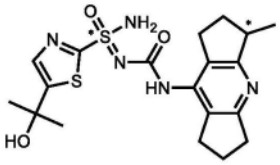
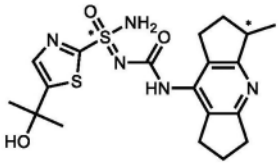
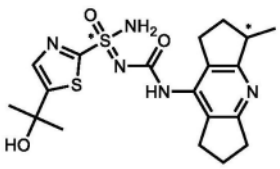
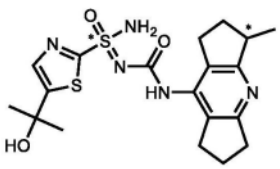
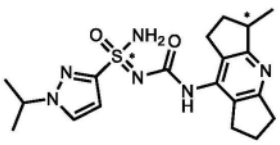
[4854]

126	105b		(S) 或 (R)-3-氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	439
127	153a		(S) 或 (R)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	450
128	153b		(R) 或 (S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	450
129	133a		(R) 或 (S)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2,3,5,6-四甲基吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB S-5 um, 2*25 cm, 5 um	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	398
130	133b		(S) 或 (R)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2,3,5,6-四甲基吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB S-5 um, 2*25 cm, 5 um	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	398
131	137a		(R) 或 (S)-N'-((2-乙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 um	IPA 于 Hex:DM=5:1 中	410

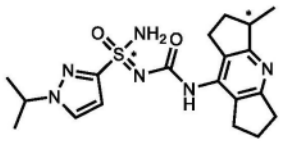
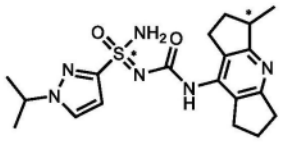
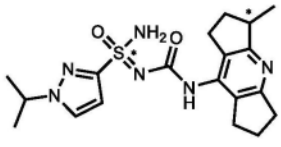
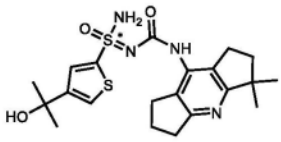
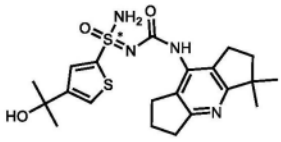
[4855]

			羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺		（0.1% FA）	
132	137b		(S) 或 (R)-N'-((2-乙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 20*250 mm，5 um	IPA 于 Hex:DCM =5 : 1 中（0.1% FA）	410
133	136a		(S) 或 (R)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	448
134	136b		(R) 或 (S)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	448
135	140a		(R, R/S) 或 (S, R/S)-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	436
136	140b		(S, R/S) 或 (R, R/S)-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	436

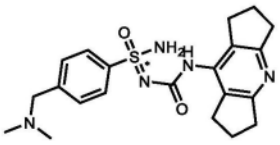
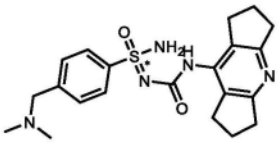
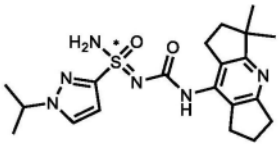
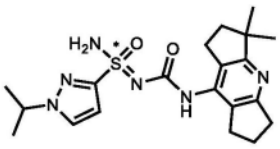
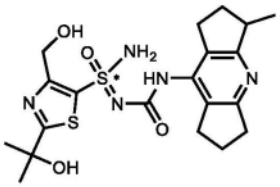
[4856]

137	140aa		(R, R) 或 (R, S)-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak AD-H，2*25 cm（5 um）；来自实例 135	40% MeOH（8 mM NH_3.MeOH）于 CO_2 中	436
138	140ab		(R, S) 或 (R, R)-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak AD-H，2*25 cm（5 um）；来自实例 135	40% MeOH（8 mM NH_3.MeOH）于 CO_2 中	436
139	140ba		(S, S) 或 (S, R)-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak AD-H，2*25 cm（5 um）；来自实例 136	40% MeOH（8 mM NH_3.MeOH）于 CO_2 中	436
140	140bb		(S, R) 或 (S, S)-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak AD-H，2*25 cm（5 um）；来自实例 136	40% MeOH（8 mM NH_3.MeOH）于 CO_2 中	436
141	129aa		(R, R) 或 (R, S)-1-异丙基-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺	CHIRALPAK IG，2*25 cm（5 um）	EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeO	403

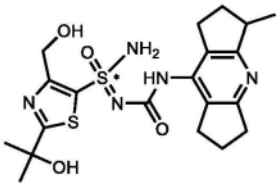
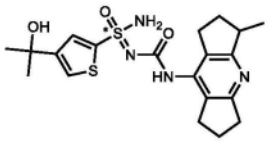
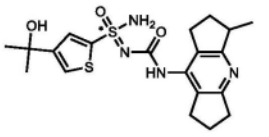
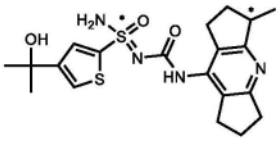
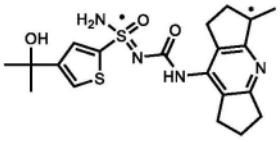
[4857]

			酰亚胺酰胺		H）	
142	129ab		(S, S) 或 (S, R)-1-异丙基-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，2*25 cm（5 um）	EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	403
143	129ba		(R, S) 或 (R, R)-1-异丙基-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，2*25 cm（5 um）	EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MEOH）	403
144	129bb		(S, R) 或 (S, S)-1-异丙基-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，2*25 cm（5 um）	EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MEOH）	403
145	127a		(S) 或 (R)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	449
146	127b		(R) 或 (S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	449

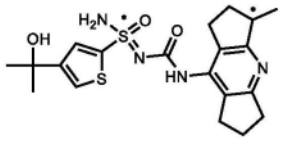
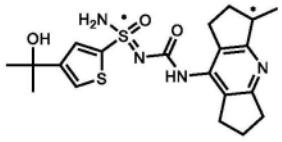
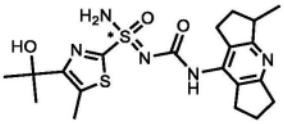
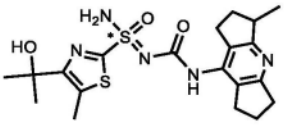
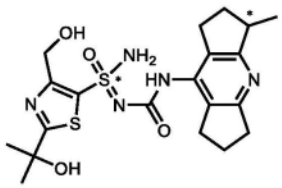
[4858]

147	130a		(S) 或 (R)-4-((二甲基氨基)甲基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)苯磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	414
148	130b		(R) 或 (S)-4-((二甲基氨基)甲基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)苯磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	414
149	126a		(R) 或 (S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，20*250 mm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	417
150	126b		(S) 或 (R)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，20*250 mm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	417
151	168a		(S, R/S) 或 (R, R/S)-4-(羟甲基)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	466

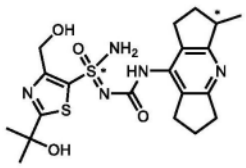
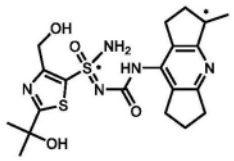
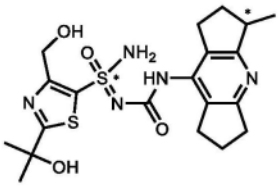
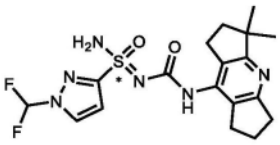
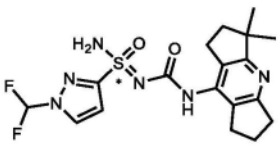
[4859]

152	168b		(R, R/S) 或 (S, R/S)-4-(羟甲基)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	466
153	141b		(R, R/S) 或 (S, R/S)-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak IC，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	435
154	141a		(S, R/S) 或 (R, R/S)-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak IC，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	435
155	141aa		(R, R) 或 (R, S)-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，2*25 cm（5 um）；来自实例 153	EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	435
156	141ab		(R, S) 或 (R, R)-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，2*25 cm（5 um）；来自实例 153	EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	435

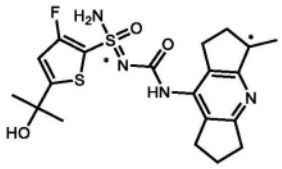
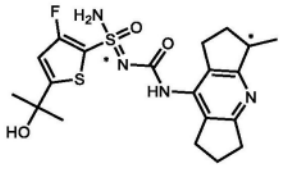
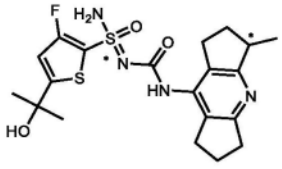
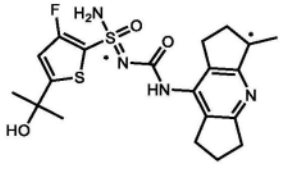
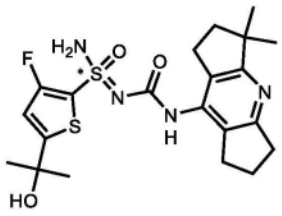
[4860]

157	141ba		(S, S) 或 (S, R)-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)嘧吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，2*25 cm（5 um）；来自实例 154	EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	435
158	141bb		(S, R) 或 (S, S)-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)嘧吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，2*25 cm（5 um）；来自实例 154	EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	435
159	104a		(R, R/S) 或 (S, R/S)-4-(2-羟基丙-2-基)-5-甲基-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 20*250 mm，5 um	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	450
160	104b		(S, R/S) 或 (R, R/S)-4-(2-羟基丙-2-基)-5-甲基-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 20*250 mm，5 um	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	450
161	168aa		(S, S) 或 (S, R)-4-(羟甲基)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，2*25 cm（5 um）	EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	466

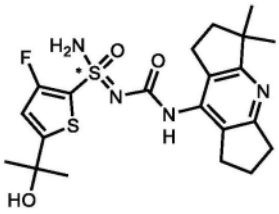
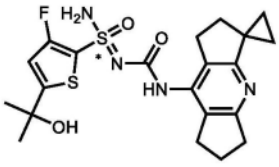
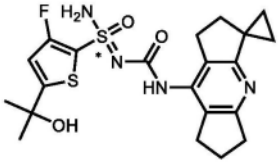
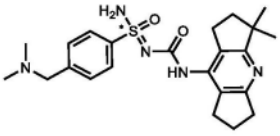
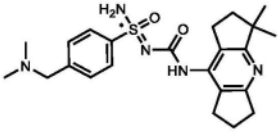
[4861]

162	168ab		(S, R) 或 (S, S)-4-(羟甲基)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，2*25 cm（5 um）	EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	466
163	168ab		(R, S) 或 (R, R)-4-(羟甲基)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，2*25 cm（5 um）	EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	466
164	168bb		(R, R) 或 (R, S)-4-(羟甲基)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，2*25 cm（5 um）	EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	466
165	122a		(R) 或 (S)-1-(二氟甲基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	425
166	122b		(S) 或 (R)-1-(二氟甲基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰	CHIRALPAK IC，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeO	425

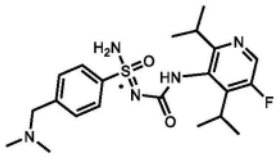
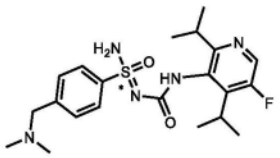
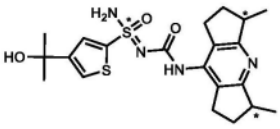
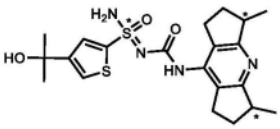
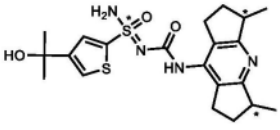
[4862]

			基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺		H）	
167	103aa		(S, R) 或 (S, S)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	在 CHIRAL ART Cellulose-SB S，2*25 cm，5 um，EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）上的第 1 峰和第 2 峰；在 CHIRALPAK IG，2*25 cm，5 um，EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）上分离为单独的异构体		453
168	103ab		(S, S) 或 (S, R)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺			453
169	103ba		(R, R) 或 (R, S)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	在 CHIRAL ART Cellulose-SB S，2*25 cm，5 um，EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）上的第 3 峰和第 4 峰；在 CHIRALPAK IG，2*25 cm，5 um，EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）上分离为单独的异构体		453
170	103bb		(R, S) 或 (R, R)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺			453
171	102a		(S) 或 (R)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	467

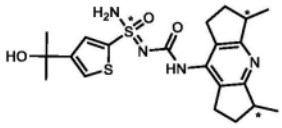
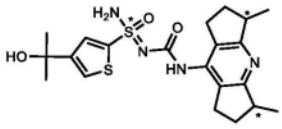
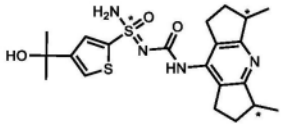
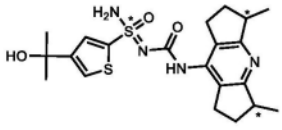
[4863]

172	102b		(R) 或 (S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	467
173	101a		(S) 或 (R)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	465
174	101b		(R) 或 (S)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	465
175	125a		(S) 或 (R)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-((二甲基氨基)甲基)苯磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	442
176	125b		(R) 或 (S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-((二甲基氨基)甲基)苯磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	442

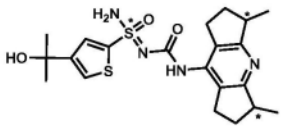
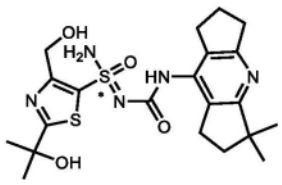
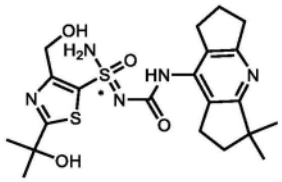
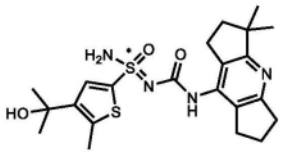
[4864]

177	132a		(R) 或 (S)-4-((二甲基氨基)甲基)-N'-((5-氟-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 um	Hex（0.1% DEA）:EtOH=70 : 30	436
178	132b		(S) 或 (R)-4-((二甲基氨基)甲基)-N'-((5-氟-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 um	Hex（0.1% DEA）:EtOH=70 : 30	436
179	131b		(S) 和 (S, R, R) 和 (S, S, S)-N'-((3,5-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	第 1 峰、第 2 峰、第 3 峰（三种异构体）CHIRALART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	449
180	131a		(R, S, S) 和 (R, R, R)-N'-((3,5-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	第 4 峰、第 5 峰（两种异构体）CHIRALART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	449
181	131aab		(R, R, S) 和 (R, S, R)-N'-((3,5-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰	第 6 峰 CHIRALART Cellulose-SB	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeO	449

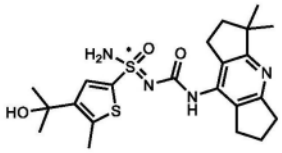
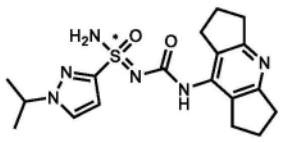
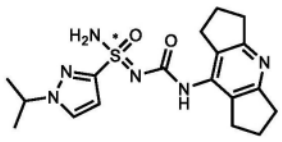
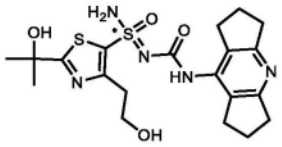
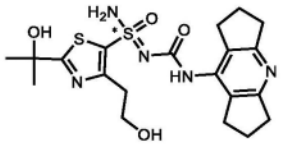
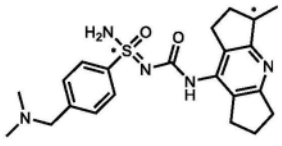
[4865]

			基)-4-(2-羟基丙-2-基)嘧吩-2-磺酰亚胺酰胺	，2*25 cm，5 um	H）	
182	131c		(S, R, S) 和 (S, S, R) 或 (S, R, R) 或 (S, S, S)-N'-((3,5-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	来自实例179的第1峰；CHIRALPAK IE，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	449
183	131d		(S, R, R) 或 (S, S, S) 或 (S, R, S) 和 (S, S, R)-N'-((3,5-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	来自实例179的第2峰；CHIRALPAK IE，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	449
184	131e		(S, S, S) 或 (S, R, S) 和 (S, S, R) 或 (S, R, R)-N'-((3,5-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	来自实例179的第3峰；CHIRALPAK IE，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	449
185	131f		(R, S, S) 或 (R, R, R)-N'-((3,5-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩	来自实例180的第1峰；CHIRALPAK	MeOH（2 mM NH_3-MeOH）于 CO_2 中	449

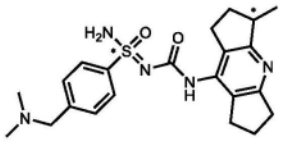
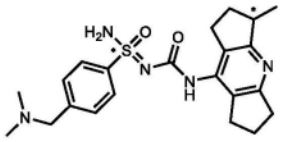
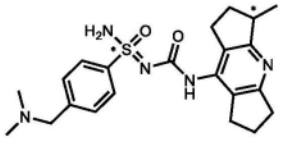
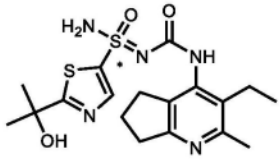
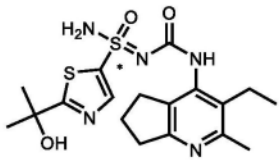
[4866]

			-2-磺酰亚胺酰胺	AD-H-TC001 SFC，2*25 cm，5 um		
186	131g		(R, R, R) 或 (R, S, S)-N'-((3,5-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	产生自实例180的第2峰 CHIRALPAK AD-H-TC001 SFC，2*25 cm，5 um	MeOH（2 mM NH_3-MeOH）于 CO_2 中	449
187	121a		(R) 或 (S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，20*250 mm，5 um	30% MeOH 和 70% CO_2	480
188	121b		(S) 或 (R)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，20*250 mm，5 um	30% MeOH 和 70% CO_2	480
189	169a		(S) 或 (R)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)-5-甲基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	463

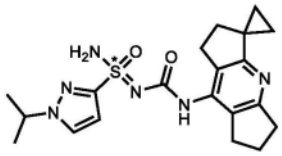
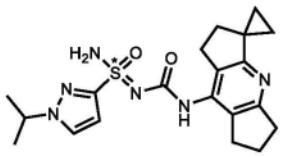
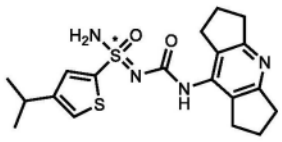
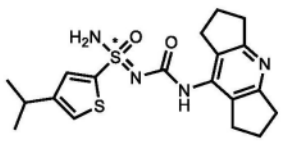
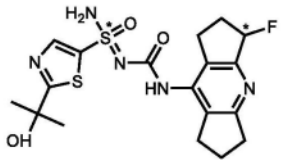
[4867]

190	169b		(R) 或 (S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)-5-甲基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	463
191	119a		(R) 或 (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，20*250mm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	389
192	119b		(S) 或 (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，20*250 mm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	389
193	118a		(R) 或 (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟乙基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IF，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	466
194	118b		(S) 或 (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟乙基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IF，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	466
195	134aa		(S, S) 或 (S, R)-4-((二甲基氨基)甲基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并	CHIRALPAK IG，2*25 cm（5 um）	EtOH 于 Hex 中（8 mM	428

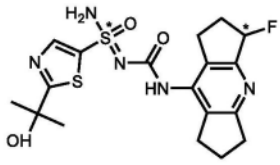
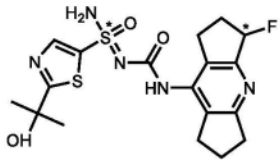
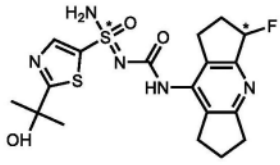
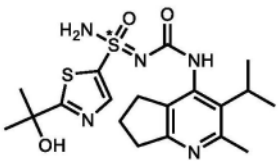
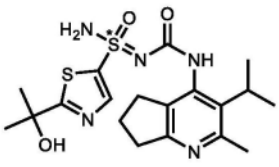
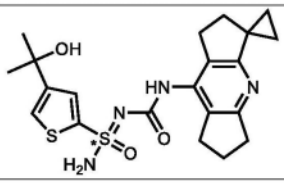
[4868]

			[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)苯磺酰亚胺酰胺		NH_3.MeOH）	
196	134ab		(S, R) 或 (S, S)-4-((二甲基氨基)甲基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)苯磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，2*25 cm（5 um）	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	428
197	134ba		(R, R) 或 (R, S)-4-((二甲基氨基)甲基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)苯磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	428
198	134bb		(R, S) 或 (R, R)-4-((二甲基氨基)甲基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)苯磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	428
199	117a		(S) 或 (R)-N'-((3-乙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	424
200	117b		(R) 或 (S)-N'-((3-乙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	424

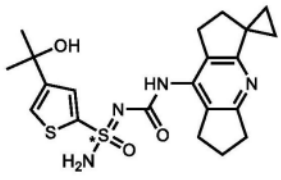
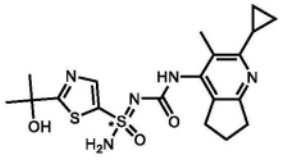
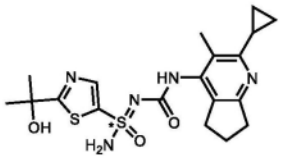
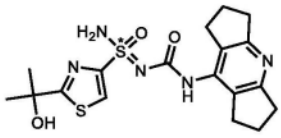
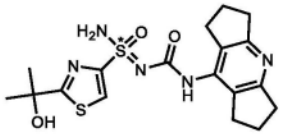
[4869]

201	172a		(S) 或 (R)-1-异丙基-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK AS-H, 2*25 cm（5 um）	EtOH（2 mM NH_3-MeOH）于 CO_2 中	415
202	172b		(R) 或 (S)-1-异丙基-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK AS-H, 2*25 cm（5 um）	EtOH（2 mM NH_3-MeOH）于 CO_2 中	415
203	173a		(R) 或 (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-异丙基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，2*25 cm（5 um）	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	405
204	173b		(S) 或 (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-异丙基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，2*25 cm（5 um）	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	405
205	183a		(R, R) 或 (R, S)-N'-((3-氟-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	440

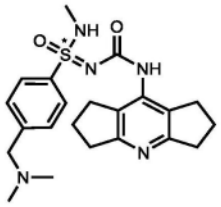
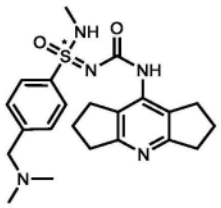
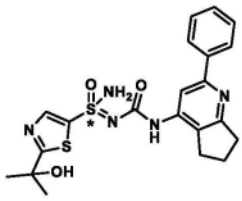
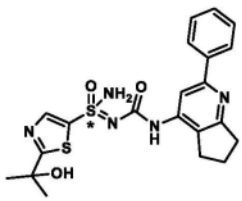
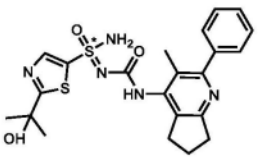
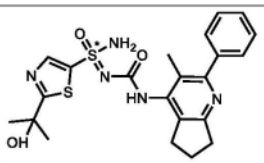
[4870]

206	183b		(S, S) 或 (S, R)-N'-((3-氟-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	440
207	183c		(R, S) 或 (R, R)-N'-((3-氟-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	440
208	183d		(S, R) 或 (S, S)-N'-((3-氟-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	440
209	116a		(S) 或 (R)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-异丙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IE，2*25 cm，5 um	EtOH 于 MTBE 中（0.1% FA）	438
210	116b		(R) 或 (S)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-异丙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IE，2*25 cm，5 um	EtOH 于 MTBE 中（0.1% FA）	438
211	114a		(R) 或 (S)-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并	CHIRALPAK IG，2*25 cm（5 um）	EtOH 于 Hex 中（8 mM	447

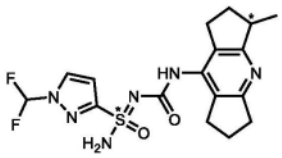
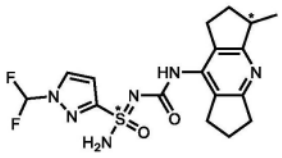
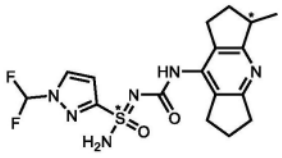
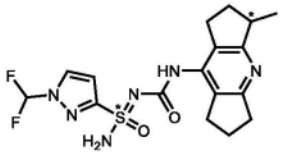
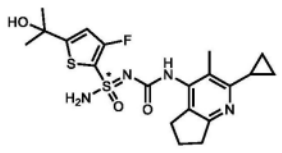
[4871]

			[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺		NH_3.MeOH）	
212	114b		(S) 或 (R)-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，2*25 cm（5 um）	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	447
213	124a		(S) 或 (R)-N'-((2-环丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	436
214	124b		(R) 或 (S)-N'-((2-环丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	436
215	154a		(R) 或 (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-4-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	422
216	154b		(S) 或 (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-4-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	422

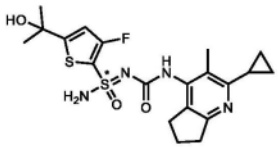
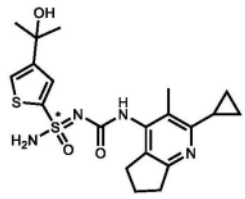
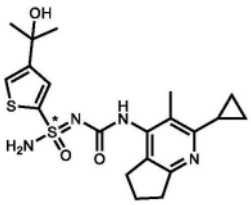
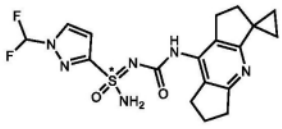
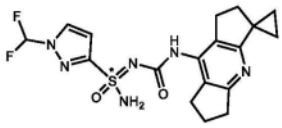
[4872]

217	120a		(R) 或 (S)-4-((二甲基氨基)甲基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-N-甲基苯磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IE，2*25 cm，5 um	EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	428
218	120b		(S) 或 (R)-4-((二甲基氨基)甲基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-N-甲基苯磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IE，2*25 cm，5 um	EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	428
219	142a		(R) 或 (S)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IF，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	458
220	142b		(S) 或 (R)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IF，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	458
221	143a		(S) 或 (R)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB S-5 um，2*25 cm，5 um	EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	472
222	143b		(R) 或 (S)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡	CHIRAL ART Cellulose-SB	EtOH 于 Hex 中（0.1%	472

[4873]

			啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	S-5 um，2*25 cm，5 um	FA）	
223	184a		(R, R) 或 (R, S)-1-(二氟甲基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	第 1 峰柱，CHIRALPAK IG，20*250 mm，5 um	EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	411
224	184b		(S, S) 或 (S, R)-1-(二氟甲基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	作为第 2 峰和第 3 峰的混合物洗脱 CHIRAPAK IG，20*250 mm，5 um。EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）。		411
225	184c		(R, S) 或 (R, R)-1-(二氟甲基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	在 CHIRALPAK IG，2*25 cm（5 um），EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3-MeOH）上分离为单独的异构体		411
226	184d		(S, R) 或 (S, S)-1-(二氟甲基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	柱，CHIRALPAK IG，20*250 mm，5 um	EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	411
227	174a		(R) 或 (S)-N'-((2-环丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	IPA 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	453

[4874]

228	174b		(S) 或 (R)-N'-((2-环丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	IPA 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	453
229	175a		(R) 或 (S)-N'-((2-环丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	IPA 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	435
230	175b		(S) 或 (R)-N'-((2-环丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	IPA 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	435
231	180a		(R) 或 (S)-1-(二氟甲基)-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，20*250 mm，5 um	MeOH（2 mM NH_3-MeOH）于 CO_2 中	423
232	180b		(S) 或 (R)-1-(二氟甲基)-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，20*250 mm，5 um	MeOH（2 mM NH_3-MeOH）于 CO_2 中	423

[4875] #该手性色谱溶剂和类似溶剂中NH_3的量通过添加2M NH_3在甲醇中至所希望的NH_3浓度来调节。在这种情况下，NH_3在甲醇中的所得浓度是8mM。

[4876] 单晶体X射线晶体学分析在化合物162bb(上表23中示出的实例107)上进行。图1示出了含有化合物162bb的两个晶体学独立的分子的非对称单元的球棒模型，为清楚起见其中将氢原子省略。下表M示出了化合物162bb的分数原子坐标。化合物162bb的X射线晶体结构数据示出了硫和碳立体中心的(R)构型。

[4877] 表25.

[4878]

对于实例 107 的分数原子坐标（$\times 10^4$）和等价各向同性位移参数（$Å^2 \times 10^3$）。U_{eq} 定义为正交化 U_{IJ} 张量的迹线的 1/3。

原子	*x*	*y*	*z*	U(eq)
S4	5075(6)	4544(8)	4537(3)	36.8(19)
S2	4781(6)	4698(9)	-473(3)	43(2)
S1	7558(7)	5846(10)	-529(3)	50(2)
S3	2293(7)	5663(9)	4517(3)	46(2)
O2	4520(16)	6060(20)	-694(8)	39(5)
O5	5510(15)	3200(20)	4347(7)	31(4)
O3	4619(17)	5920(20)	674(8)	45(5)
N3	4140(18)	4020(20)	66(9)	25(5)
O6	5356(18)	3350(20)	5721(9)	50(5)
N9	5338(18)	5480(30)	6075(9)	36(6)
N8	5550(20)	5180(30)	5117(11)	48(7)
N4	4450(20)	3850(30)	1039(11)	51(7)
O4	-270(20)	6350(30)	4492(10)	57(6)
N7	5257(19)	5700(30)	4048(10)	37(6)
O1	10130(20)	6580(30)	-616(10)	66(7)
N2	4410(20)	3530(30)	-970(9)	32(5)

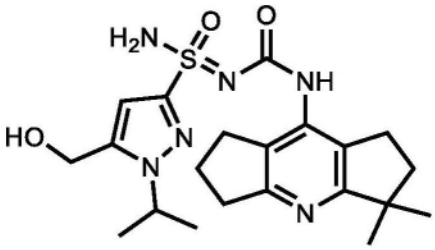
[4879]

C00H	5460(20)	4710(30)	5620(11)	31(6)
C20	1070(20)	4520(30)	4713(11)	35(7)
N10	5083(19)	4460(20)	7857(6)	75(9)
C32	6064(18)	3890(20)	7545(8)	66(10)
C33	6147(16)	4230(20)	6957(8)	46(8)
C26	5250(17)	5130(20)	6679(6)	41(7)
C27	4269(16)	5700(20)	6991(8)	46(8)
C31	4186(16)	5360(20)	7579(8)	47(8)
N1	8450(20)	3680(30)	38(10)	40(6)
C2	6540(30)	4700(40)	-317(13)	47(7)
N6	1480(20)	3260(30)	4781(10)	43(6)
C7	4370(30)	4560(40)	561(14)	54(8)
C4	10220(20)	5300(30)	-295(12)	38(7)
C16	7300(30)	5850(40)	2595(15)	59(9)
C21	3350(30)	4350(40)	4584(13)	46(8)
C14	5804(16)	4870(20)	1845(8)	45(8)
C8	4666(18)	4160(20)	1669(7)	43(8)
C9	3784(16)	3830(30)	2079(9)	66(10)
C13	4039(19)	4200(30)	2665(8)	81(12)
N5	5180(20)	4910(30)	2841(7)	78(9)
C15	6059(17)	5240(30)	2431(9)	83(12)
C18	7080(30)	5340(40)	1585(13)	46(8)
C22	2820(20)	3160(40)	4759(12)	37(7)
C25	-750(30)	4770(50)	5293(15)	63(9)
C6	10910(30)	5480(50)	336(16)	69(10)
C34	7230(30)	3470(50)	6749(15)	66(10)

[4880]

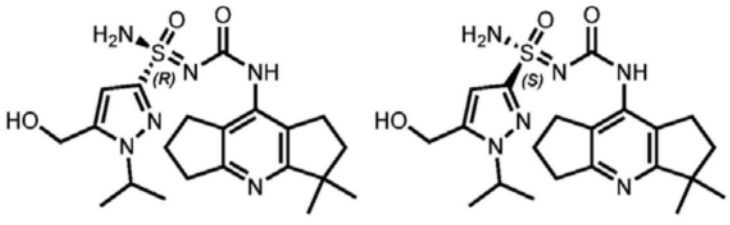
C5	10840(30)	4200(50)	-671(17)	74(11)
C30	3160(40)	6000(50)	7827(19)	92(13)
C28	3190(30)	6640(50)	6797(16)	70(11)
C23	-290(30)	4940(40)	4703(13)	49(8)
C3	7110(30)	3580(40)	-17(12)	43(8)
C17	7830(40)	6370(50)	2016(18)	88(13)
C36	7060(30)	2850(50)	7758(16)	70(11)
C35	7990(40)	2950(50)	7343(17)	82(12)
C1	8870(20)	4850(30)	-219(12)	39(7)
C24	-1130(30)	4170(50)	4203(16)	71(11)
C12	2860(40)	3740(60)	3000(20)	92(14)
C29	2320(40)	6600(50)	7354(17)	79(12)
C10	2690(40)	2920(50)	1935(19)	89(13)
C37	7650(60)	2820(80)	8380(30)	160(30)
C11	2050(50)	3380(70)	2530(20)	112(17)
C19	7290(50)	7110(60)	3030(20)	113(17)

[4881] 实例233(化合物652)

[4882] 

[4883] N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(羟甲基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺(方案I)

[4884] 实例234(化合物652b)和235(化合物652a)

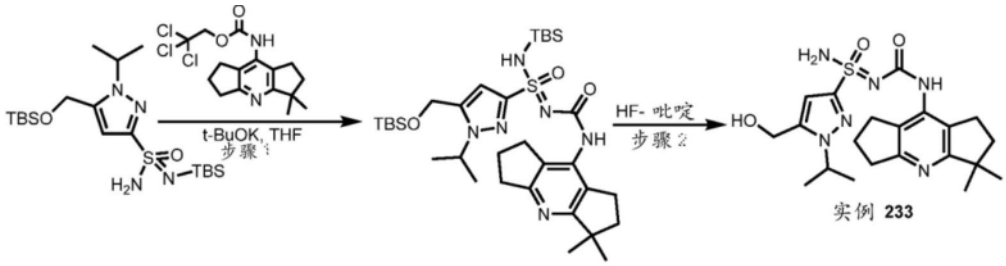
[4885] 

实例 234 实例 235

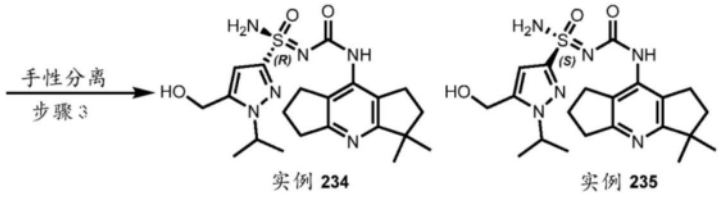
(立体化学指定是暂定的)

[4886] (R)-和(S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基

甲酰基)-5-(羟甲基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺



[4887]



(立体化学指定是暂定的)

[4888] 步骤1:N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[4889] 在0℃下向在氮气下的100-mL 3颈圆底烧瓶中的N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺(1.0g,2.2mmol)在THF(50mL)中的搅拌溶液中分批添加t-BuOK(493mg,4.4mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌15min。在0℃下向上述混合物中滴加在THF(5mL)中的(3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(830mg,2.2mmol)。将所得混合物在RT下搅拌过夜。然后将所得溶液用水(5mL)淬灭。将混合物真空浓缩。用DCM/MeOH(20:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生400mg(27%)呈灰白色固体的标题化合物。MS-ESI:675(M+1)。

[4890] 步骤2:N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(羟甲基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[4891] 在0℃下向在100-mL圆底烧瓶中的N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺(400mg,0.59mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液中滴加HF-吡啶(70重量%,50mg,1.77mmol)。将反应溶液在RT下搅拌2h。将所得混合物真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC使用以下条件进行纯化:XBridge制备型C18 OBD柱19×150mm 5um;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:经7min9%B至36%B;UV 254/210nm;Rt:7.13min。这产生200mg(75.6%)呈白色固体的实例233。MS-ESI:447(M+1)。^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ6.70(s,1H),4.79-4.74(m,1H),4.66(s,2H),2.95(t,J=7.6Hz,2H),2.86-2.76(m,4H),2.16-2.03(m,2H),1.96(t,J=7.2Hz,2H),1.52(d,J=6.6Hz,3H),1.51(d,J=6.6Hz,3H),1.27(s,6H)。

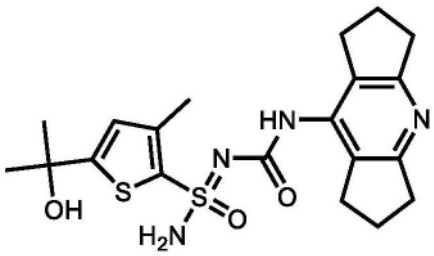
[4892] 步骤3:手性拆分

[4893] 将实例233(200mg)通过制备型手性HPLC用以下条件拆分:柱:CHIRALPAK AS,2*25cm(5um);流动相A:CO_2,流动相B:EtOH(2mM NH_3-MeOH);流速:40mL/min;梯度:20%B;220nm;RT_1:4.54;RT_2:6.29;注射体积:2.5ml;运行次数:10。这产生81mg实例234,随后是75mg实例235,两者均为白色固体。

[4894] 实例234:MS-ESI:447(M+1)。^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ6.70(s,1H),4.79-4.72(m,1H),4.66(s,2H),2.95(t,J=7.6Hz,2H),2.84-2.73(m,4H),2.16-2.03(m,2H),1.96(t,J=7.3Hz,2H),1.52(d,J=6.6Hz,3H),1.51(d,J=6.6Hz,3H),1.27(s,6H)。

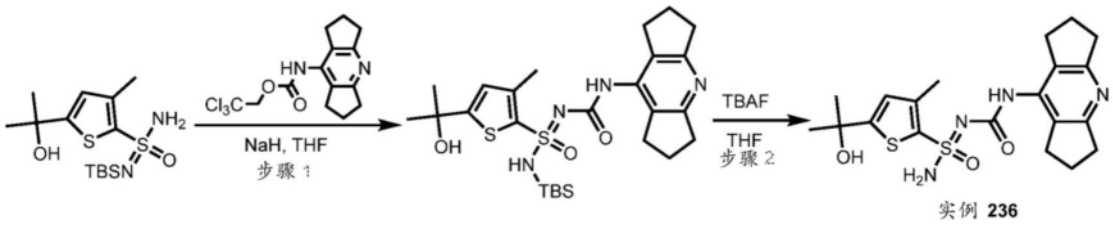
[4895] 实例235:MS-ESI:447(M+1)。^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ6.70(s,1H),4.81-4.74(m,1H),4.66(s,2H),2.95(t,J=7.6Hz,2H),2.86-2.75(m,4H),2.14-2.05(m,2H),1.96(t,J=7.3Hz,2H),1.52(d,J=6.6Hz,3H),1.51(d,J=6.6Hz,3H),1.27(s,6H)。

[4896] 实例236(化合物695)

[4897] 

[4898] N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-

[4899] 基)-3-甲基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺(方案II)

[4900] 

[4901] 步骤1:N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺

[4902] 在0℃下向在氮气下的50-mL圆底烧瓶中的N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺(150mg,0.43mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中添加NaH(60重量%,在矿物油中的分散体,34.4mg,0.86mmol)。将所得溶液在RT下搅拌10min。然后在0℃下将在THF(5mL)中的(1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(150mg,0.43mmol)滴加到混合物中。将所得溶液在RT下搅拌1h。然后将反应通过添加1.0mL水淬灭。将所得混合物真空浓缩。用DCM/MeOH(10:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生230mg(97.4%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:549(M+1)。

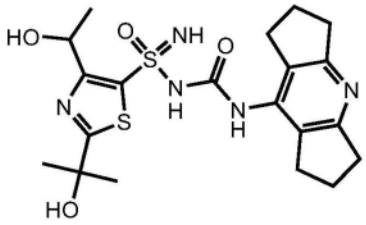
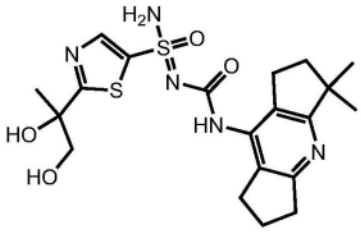
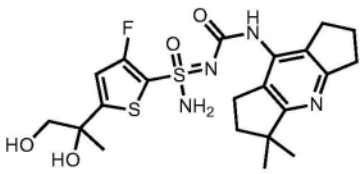
[4903] 步骤2:N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺

[4904] 在RT下向在50-mL圆底烧瓶中的N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺(230mg,0.42mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中分批添加TBAF(110mg,0.42mmol)。将所得溶液在RT下搅拌1h。将所得混合物真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC使用以下条件进行纯化:XBridge制备型OBD C18柱,30x150mm 5um;流动相,水(10mM NH_4HCO_3)和ACN(在7min内20%至60%);254/210nm;RT:6.13min。这产生100mg(55%)呈白色固体的实例236。MS-ESI:435(M+1)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.67(s,1H),7.56(br,s,2H),6.81(s,1H),

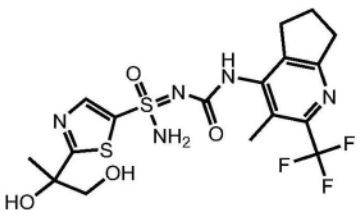
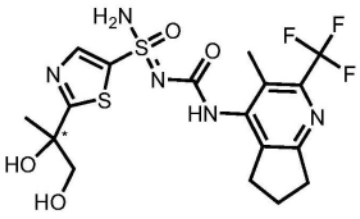
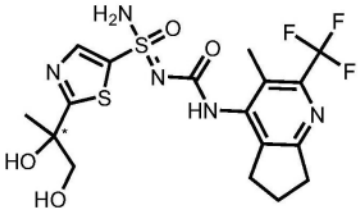
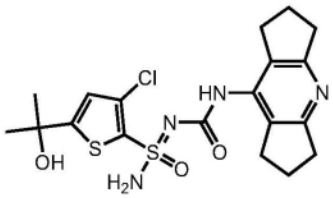
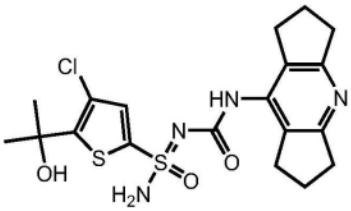
5.67(s,1H),2.82-2.68(m,8H),2.37(s,3H),2.00-1.92(m,4H),1.48(s,3H),1.47(s,3H)

[4905] 表33.下表中的实例使用如实例236和方案II中所述的类似条件由适当起始物质制备。

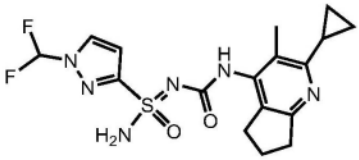
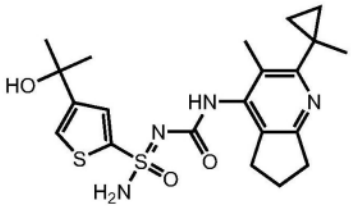
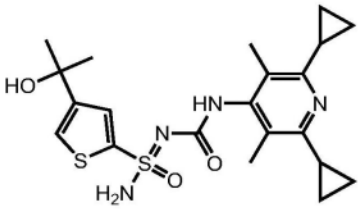
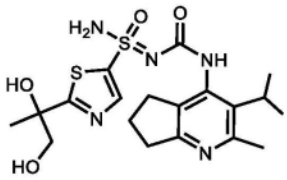
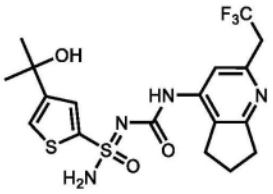
[4906]

实例编号	最终目标物编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
237	643		N-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(1-羟乙基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	466
238	201		2-(1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	466
239	640		5-(1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-3-氟噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	483

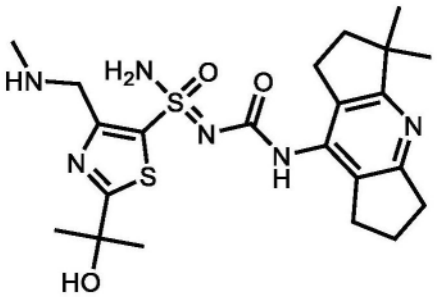
[4907]

240	605		2-(1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	480
241	605f		(R, RS) 或 (S, RS) 2-(-1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺（来自中间体117A）	480
242	605a		(S, RS) 或 (R, RS) 2-(-1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺（来自中间体117B）	480
243	691		3-氯-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	455
244	688		4-氯-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	455

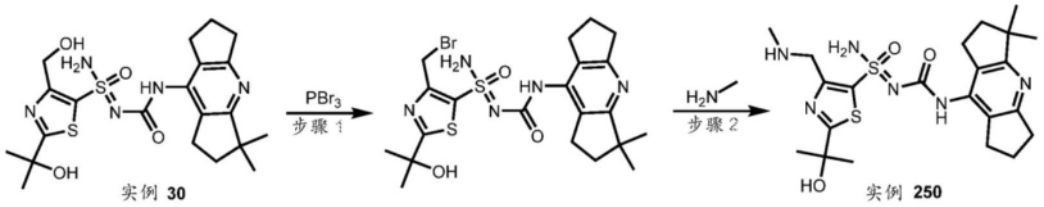
[4908]

245	676		N'-((2-环丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	411
246	669		4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-(1-甲基环丙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	449
247	612		N'-((2,6-二环丙基-3,5-二甲基吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	449
248	627		2-(1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3-异丙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	454
249	607		4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	463

[4909] 实例250(化合物665)

[4910] 

[4911] N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)-4-((甲基氨基)甲基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(方案III)

[4912] 

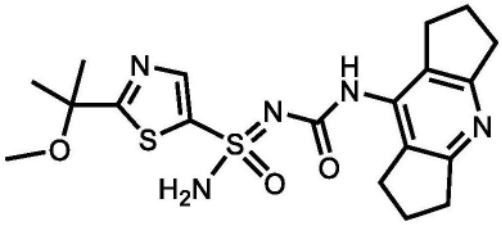
[4913] 步骤1:4-(溴甲基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[4914] 在0℃下向在氮气下的100-mL 3颈圆底烧瓶中的N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(800mg,1.68mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液中滴加三溴化磷(676mg,2.52mmol)。将所得溶液在RT下搅拌4h。将溶液缓慢倾倒入水/冰(20mL)中。将所得溶液用3x100mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥。将固体滤出。将所得混合物真空浓缩。这产生540mg(60%)呈灰白色固体的粗制标题化合物。MS-ESI:542/544(M+1)。

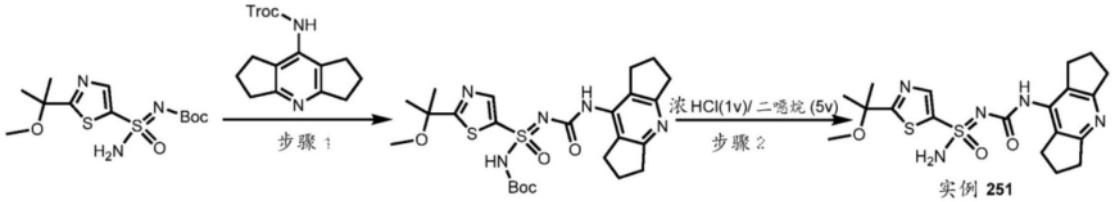
[4915] 步骤2:N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)-4-((甲基氨基)甲基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[4916] 在RT下向在50-mL圆底烧瓶中的4-(溴甲基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(500mg,0.92mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加在THF中的甲胺(2M,2.31mL,4.62mmol)。将所得溶液在50℃下搅拌4h。将反应用水(10mL)淬灭。将所得溶液用3x50mL乙酸乙酯萃取并且将有机层合并且经无水Na_2SO_4干燥。然后将有机相真空浓缩。用EtOAc/PE(1:1)将残余物从硅胶洗脱。将粗产物通过制备型HPLC用以下条件进行进一步纯化:XBridge制备型C18 OBD柱19×150mm 5um;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:经7min 10%B至24%B;254/210nm;Rt:6.52min。这产生200mg(44%)呈黄色固体的实例250。MS-ESI:493(M+1)。

[4917] 实例251(化合物693)

[4918] 

N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-甲氧基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(方案IV)

[4919] 

[4920] 步骤1:(N-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-甲氧基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺基)氨基甲酸叔丁酯

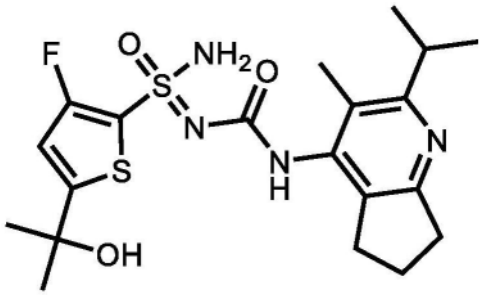
[4921] 在0℃下向在氮气下的100-mL圆底烧瓶中的(氨基(2-(2-甲氧基丙-2-基)噻唑-5-

基)(氧代)-λ⁶-亚硫烷基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.49mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中添加NaH(60重量%,在矿物油中的分散体,71.5mg,1.79mmol)。将所得溶液在RT下搅拌10min。然后在0℃下将在THF(5mL)中的(1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(521mg,1.49mmol)滴加至溶液中。将所得溶液在RT下搅拌2h。然后将反应通过添加5mL水淬灭。将所得溶液用3x50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥。将固体滤出。将所得混合物真空浓缩。这产生400mg(50%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:536(M+1)。

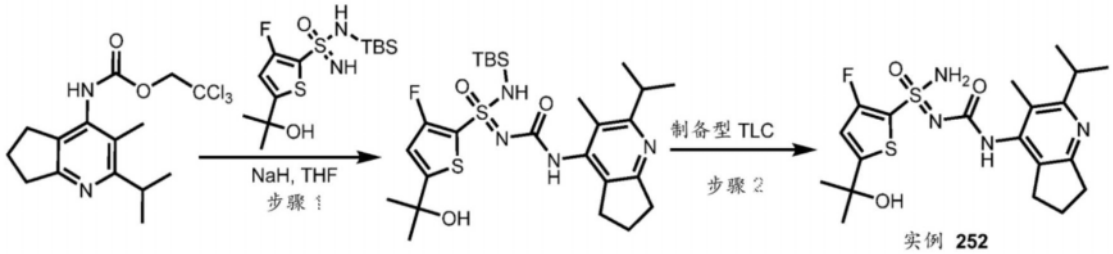
[4922] 步骤2:N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-甲氧基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[4923] 在RT下将(N-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-甲氧基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.56mmol)在HCl/二噁烷(4M,20mL)中的搅拌溶液搅拌15h。将所得混合物真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC在以下条件下进行纯化:XBridge制备型OBD C18柱30×150mm 5um;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:经9.5min10%B至20%B;254/210nm;Rt:7.32。这产生130mg(54%)呈白色固体的实例251。MS-ESI:436(M+1)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.87(s,1H),8.14(s,1H),7.97(br s,2H),3.25(s,3H),2.87-2.78(m,4H),2.73-2.68(m,4H),1.98-1.93(m,4H),1.56(s,6H)。

[4924] 实例252(化合物645)

[4925] 

3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-异丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺(方案V)

[4926] 

[4927] 步骤1:N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-异丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺

[4928] 在0℃下向在氮气下的50-mL圆底烧瓶中的N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺(300mg,0.85mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液中添加NaH(60重量%,在矿物油中的分散体,102mg,2.56mmol)。将所得溶液在RT下搅拌15min。将在THF(5mL)中的(2-异丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]-吡啶-4-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(310mg,0.85mmol)滴加至溶液中。将所得溶液在RT下搅拌过夜并且用水

(2.0mL)淬灭。将所得溶液真空浓缩,得到580mg呈灰白色粗制固体的标题化合物,将其不经进一步纯化而用于下一步骤。MS-ESI:569(M+1)。

[4929] 步骤2:3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-异丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺

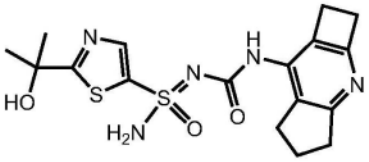
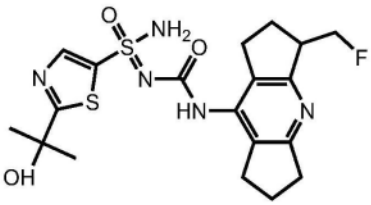
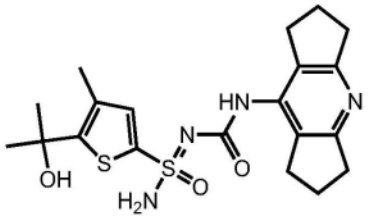
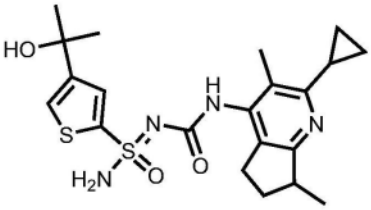
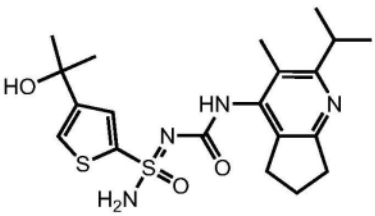
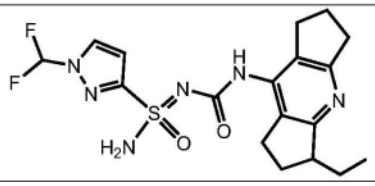
[4930] 将N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-异丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺的粗产物(580mg)施加在TLC上并且使用DCM/MeOH=10:1以保持Rf=0.3至0.6,然后在RT下使产物在TLC上留置过夜。将TBS基团在TLC上去除,得到最终产物,然后用DCM/MeOH=10:1将其从TLC洗脱。将最终产物通过制备型HPLC用以下条件进行进一步纯化:XBridge Shield RP18 OBD柱,19*250mm,10um;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:经15min 22%B至23%B;UV 210/254nm;Rt:16.03min。这产生130mg(34%)呈白色固体的实例252。MS-ESI:455(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.58(s,1H),7.80(br,s,2H),6.98(s,1H),5.86(s,1H),3.24-3.17(m,1H),2.84-2.80(m,2H),2.77-2.66(m,2H),2.09(s,3H),1.98-1.90(m,2H),1.48(s,3H),1.47(s,3H),1.15(d,J=6.7Hz,6H)。

[4931] 表34.下表中的实例使用如实例252和方案V中所述的类似条件由适当起始物质制备。

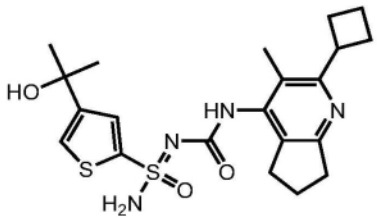
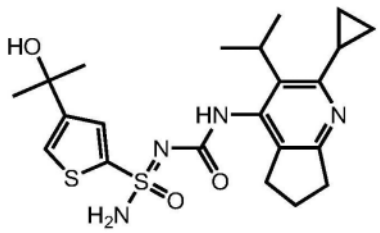
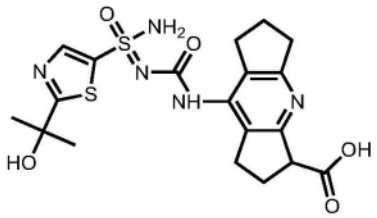
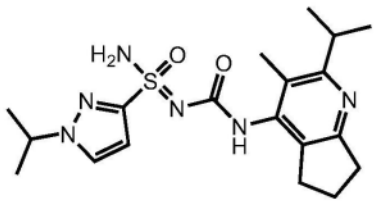
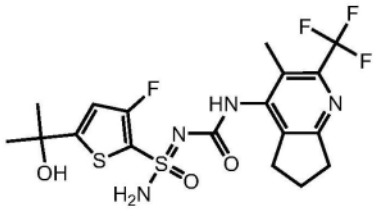
[4932]

实例编号	最终目标物编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$

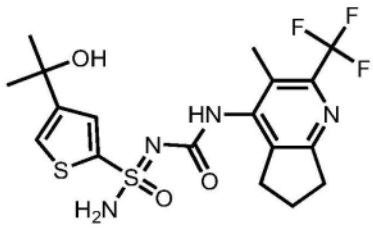
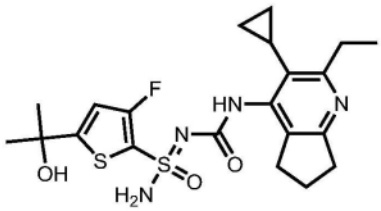
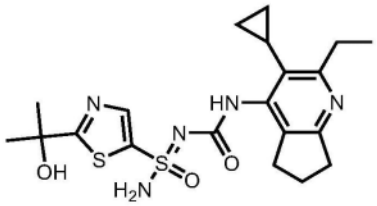
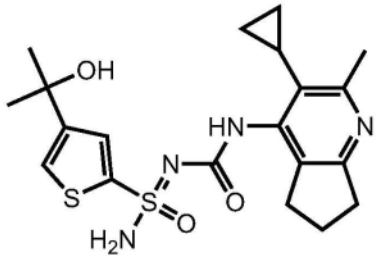
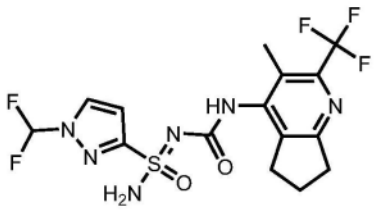
[4933]

253	672		2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2,4,5,6-四氢-1H-环丁[b]环戊并[e]吡啶-7-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	408
254	702		N'-((3-(氟甲基)-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	454
255	692		N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	435
256	656		N'-((2-环丙基-3,7-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	449
257	681		4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-异丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	437
258	668		1-(二氟甲基)-N'-((3-乙基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰	425

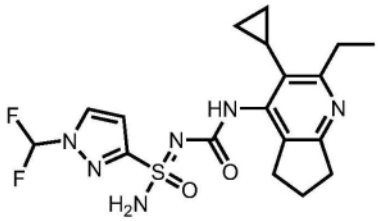
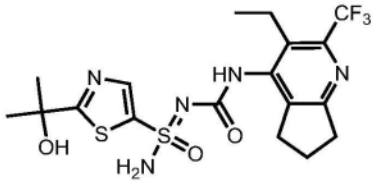
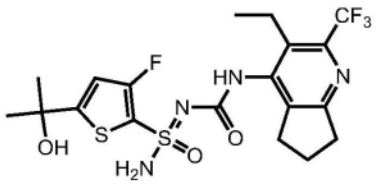
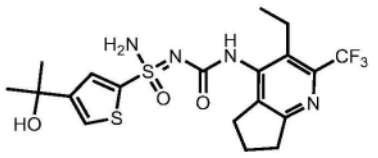
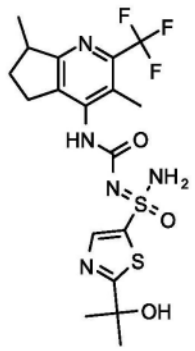
[4934]

			基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	
259	658		N'-((2-环丁基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	449
260	667		N'-((2-环丙基-3-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	463
261	703		8-(3-(氨基(2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-基)(氧代)-λ⁶-亚硫烷基)脲基)-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-3-甲酸	466
262	664		1-异丙基-N'-((2-异丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	405
263	632		3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	481

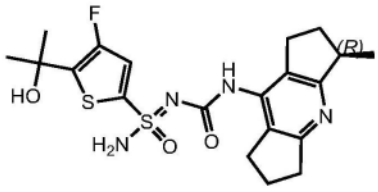
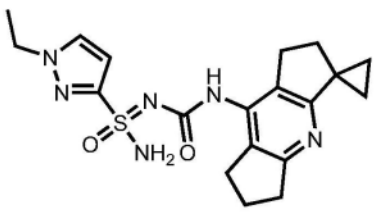
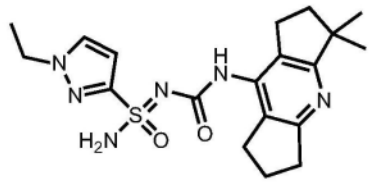
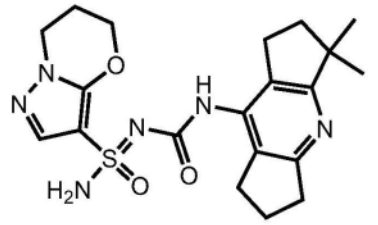
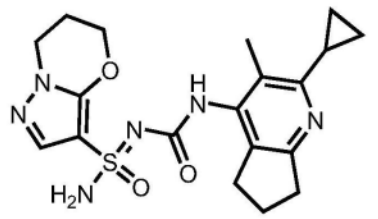
[4935]

264	624		4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	463
265	631		N'-((3-环丙基-2-乙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	467
266	630		N'-((3-环丙基-2-乙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	450
267	623		N'-((3-环丙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	435
268	621		1-(二氟甲基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	439

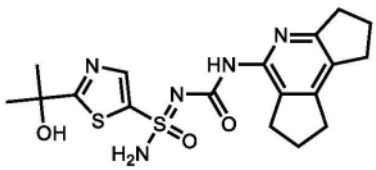
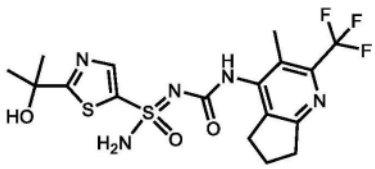
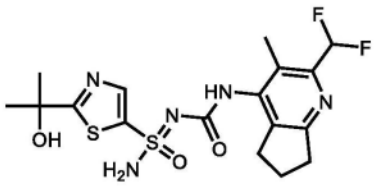
[4936]

269	629		N'-((3-环丙基-2-乙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	425
270	610		N'-((3-乙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	478
271	611		N'-((3-乙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	495
272	609		N'-((3-乙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	477
273	608		N'-((3,7-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	478

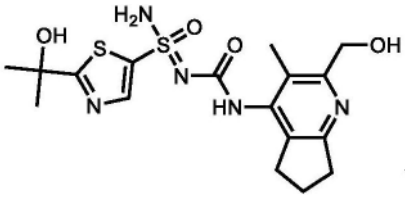
[4937]

274	616		4-氟-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	453
275	604		1-乙基-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	401
276	603		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-乙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	403
277	304		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺	431
278	306		N'-((2-环丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺	417

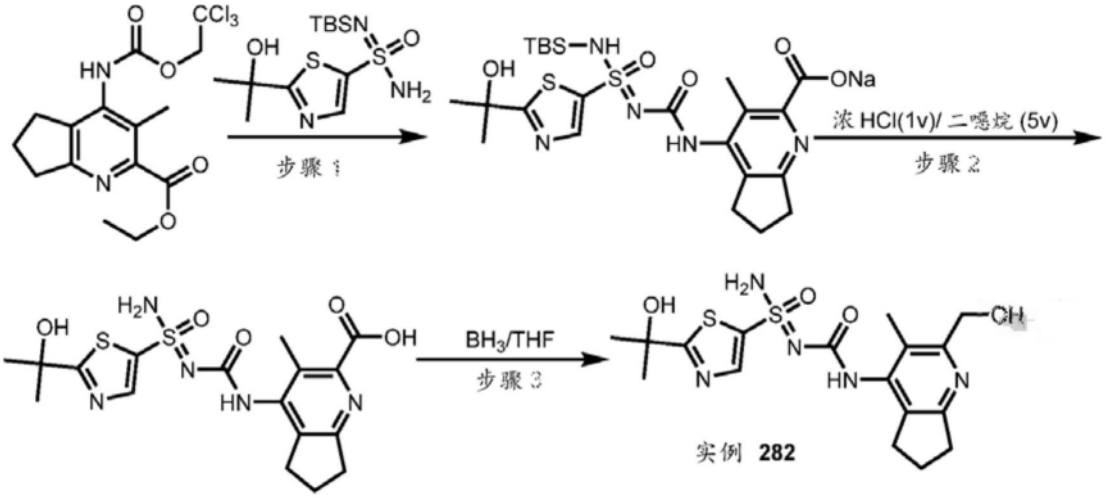
[4938]

279	677		N'-((1,2,3,6,7,8-六氢二环戊并[b,d]吡啶-5-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	422
280	661		2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	464
281	647		N'-((2-(二氟甲基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	446

[4939] 实例282(化合物619)

[4940] 

N'-((2-(羟甲基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(方案VI)

[4941] 

[4942] 步骤1:4-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)(2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-基)(氧代)-λ^6-亚硫烷基)脲基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-2-甲酸钠

[4943] 在0℃下向在氮气下的50-mL圆底烧瓶中的N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(2-羟

基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(270mg,0.76mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液中添加NaH(60重量%,在矿物油中的分散体,91.2mg,2.28mmol)。将所得溶液在RT下搅拌5min。在0℃下向上述溶液中滴加在THF(5mL)中的3-甲基-4-(((2,2,2-三氯乙氧基)羰基)氨基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-2-甲酸乙酯(300mg,0.76mmol)。将所得溶液在RT下搅拌过夜。然后将所得溶液通过添加2mL水淬灭。将所得混合物在RT下搅拌1h。将所得溶液真空浓缩。这产生440mg(粗制)呈白色固体的标题化合物,将其不经进一步纯化而用于下一步骤。MS-ESI:576(M+1)。

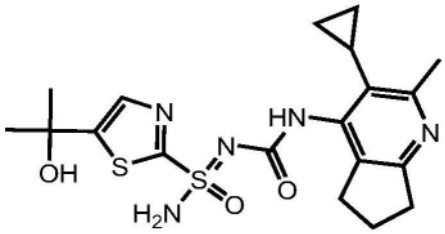
[4944] 步骤2:4-(3-(氨基(2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-基)(氧代)-λ⁶-亚硫烷基)脲基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-2-甲酸

[4945] 在0℃下向在50-mL圆底烧瓶中的4-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)(2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-基)(氧代)-λ⁶-亚硫烷基)脲基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-2-甲酸钠(440mg,粗制)在二噁烷(10mL)中的搅拌溶液中滴加浓HCl(2mL)。将所得溶液在RT下搅拌30min。将所得溶液真空浓缩。用DCM/MeOH(10:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生174mg(52%,经两步)呈灰白色固体的标题化合物。MS-ESI:440(M+1)。

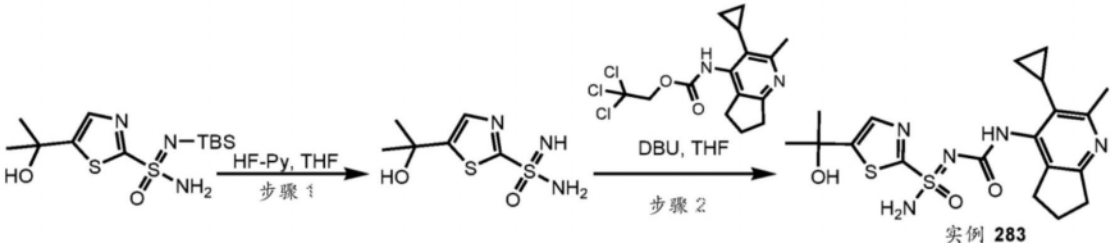
[4946] 步骤3:N'-((2-(羟甲基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[4947] 在0℃下向在氮气下的50-mL圆底烧瓶中的4-(3-(氨基(2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-基)(氧代)-λ⁶-亚硫烷基)脲基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-2-甲酸(150mg,0.34mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加BH_3/THF(1M,1.0mL,1.0mmol)。将所得溶液在RT下搅拌过夜。将溶液用MeOH(5mL)淬灭并且真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC用以下条件进行纯化:XBridge制备型OBD C18柱,30×150mm 5um;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:经7min 5%B至17%B;UV 254/210nm;Rt:6.63。这产生100mg(71%)呈白色固体的实例282。MS-ESI:426(M+1)。^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ7.82(s,1H),4.48(s,2H),2.84-2.81(m,2H),2.71-2.69(m,2H),2.07(s,3H),1.96-1.93(m,2H),1.49(s,6H)。

[4948] 实例283(化合物618)

[4949] 

N'-((3-环丙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺(方案VII)

[4950] 

[4951] 步骤1:5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺

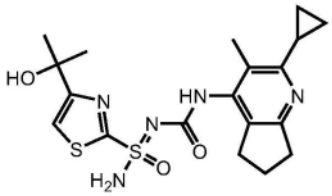
[4952] 在0℃下向在100-mL圆底烧瓶中的N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺(1.0g,2.98mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加HF/吡啶(70重量%,255mg,8.94mmol)。将所得溶液在RT下搅拌过夜。将所得混合物真空浓缩。用DCM/MeOH(20:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生630mg(95.5%)呈灰白色固体的标题化合物。MS-ESI:222(M+1)。

[4953] 步骤2:N'-((3-环丙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺

[4954] 在RT下向在100-mL圆底烧瓶中的5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺(500mg,2.26mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液中添加DBU(687mg,4.52mmol)。然后在RT下将在THF(5mL)中的(3-环丙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(818mg,2.26mmol)添加至搅拌溶液中。将所得溶液在RT下搅拌过夜,通过添加水(2.0mL)淬灭且真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC使用以下条件进行纯化:XSelect CSH制备型C18 OBD柱,19*250mm,5um;流动相,水(10mM NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$)和ACN(经7min10%至22%);254/210nm;Rt:5.88min。这产生310mg(32%)呈灰白色固体的实例283。MS-ESI:436(M+1)。^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ7.68(s,1H),2.89-2.86(m,4H),2.54(s,3H),2.08-1.99(m,2H),1.62(s,6H),1.62-1.50(m,1H)1.02-1.00(m,2H),0.42-0.40(m,2H)。

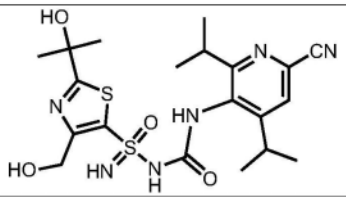
[4955] 表35.下表中的实例使用如实例283和方案VII中所述的类似条件由适当起始物质制备。

[4956]

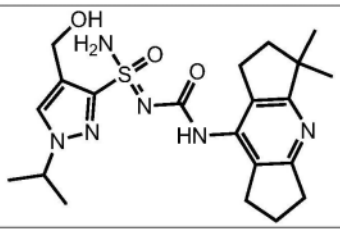
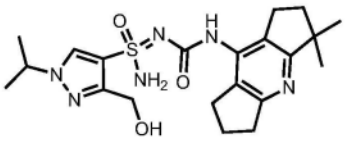
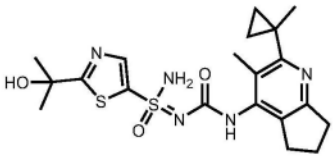
实例编号	最终目标物编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
284	626		N'-((2-环丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	436

[4957] 表36.下表中的实例使用如实例28和方案2A中所述的类似条件由适当起始物质制备。

[4958]

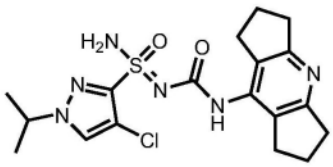
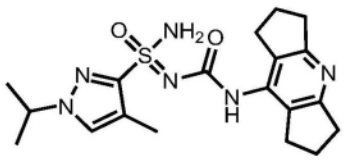
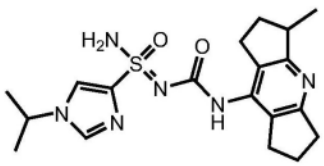
实例编号	最终目标物编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
285	696		N-((6-氰基-2,4-二异丙基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	481

[4959]

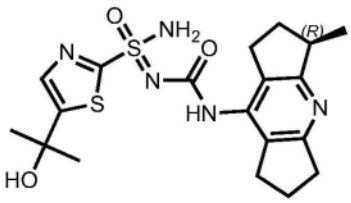
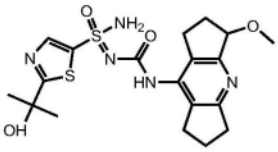
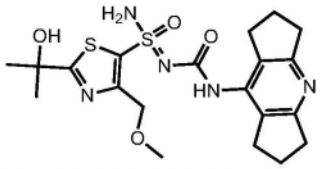
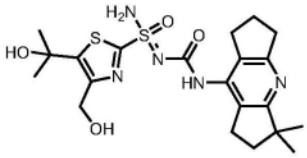
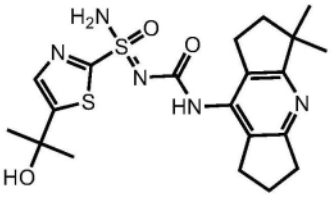
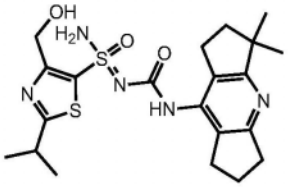
286	682		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	447
287	653		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-3-(羟甲基)-1-异丙基-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺	447
288	641		2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-(1-甲基环丙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	450

[4960] 表37.下表中的实例使用如实例9和方案2中所述的类似条件由适当起始物质制备。

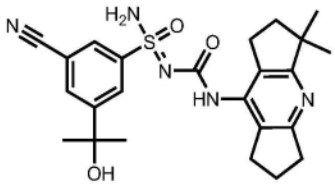
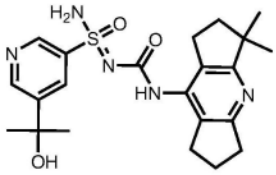
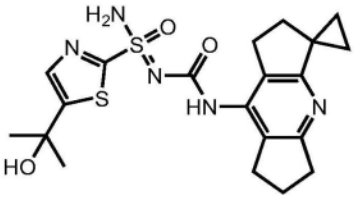
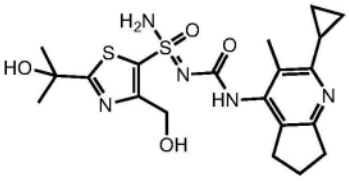
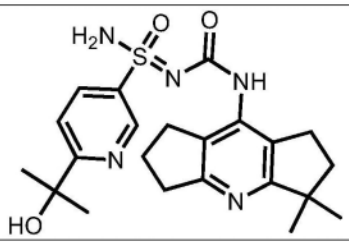
[4961]

实例编号	最终目标物编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
289	694		4-氯-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	423/425
290	687		N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-4-甲基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	403
291	660		1-异丙基-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-咪唑-4-磺酰亚胺酰胺	403

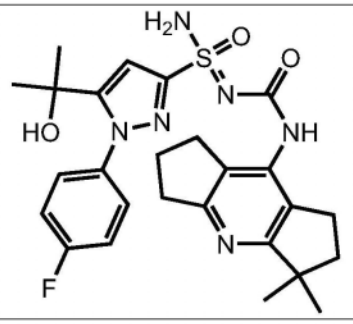
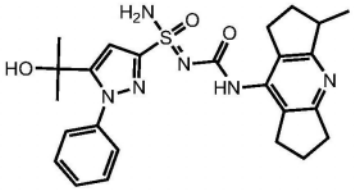
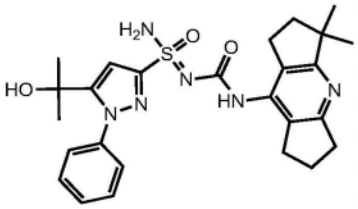
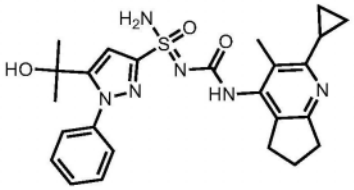
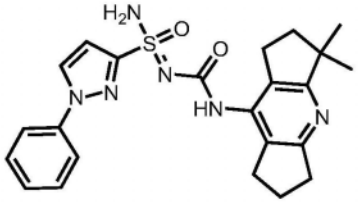
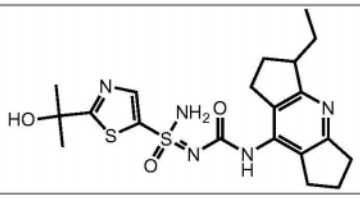
[4962]

292	140c		5-(2-羟基丙-2-基)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	436
293	635		2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲氧基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	452
294	689		N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)-4-(甲氧基甲基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	466
295	642		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	480
296	686		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	450
297	680		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲基)-2-异丙基噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	464

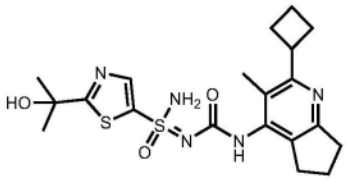
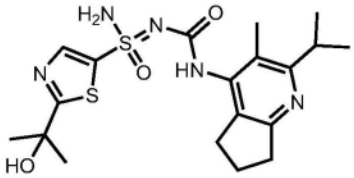
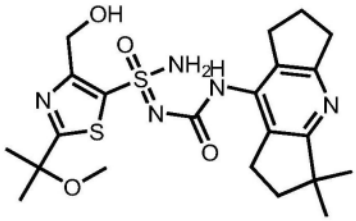
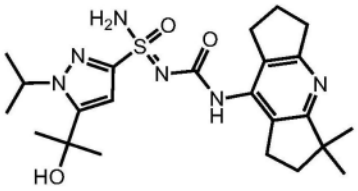
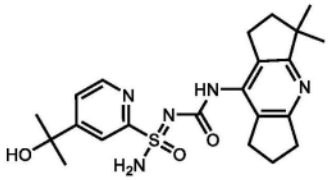
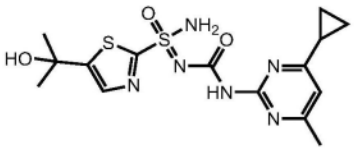
[4963]

298	674		3-氰基-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯磺酰亚胺酰胺	468
299	684		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-磺酰亚胺酰胺	444
300	683		5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	448
301	679		N'-((2-环丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	466
302	673		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-磺酰亚胺酰胺	444

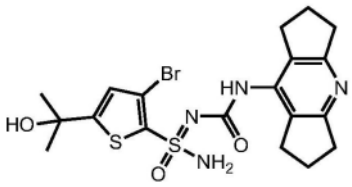
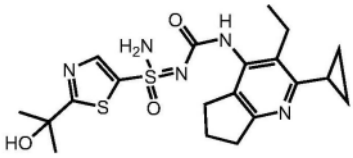
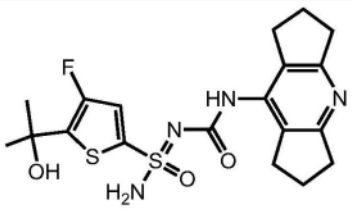
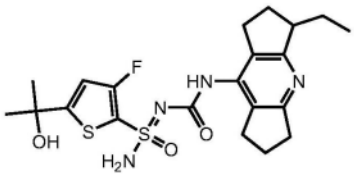
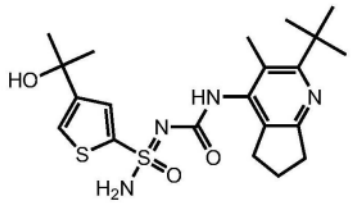
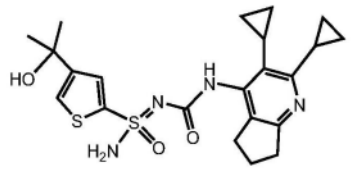
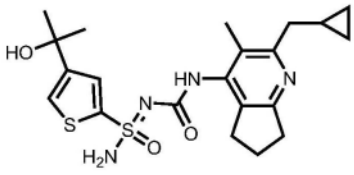
[4964]

303	704		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-(4-氟苯基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	527
304	664		5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	495
305	663		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	509
306	651		N'-((2-环丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	495
307	659		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	451
308	662		N'-((3-乙基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻	450

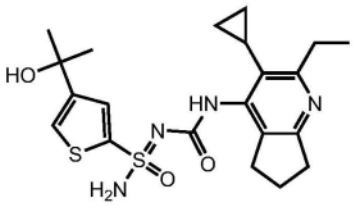
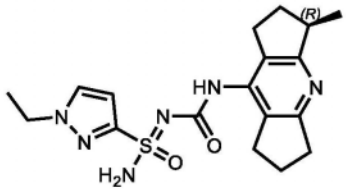
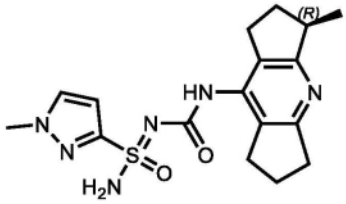
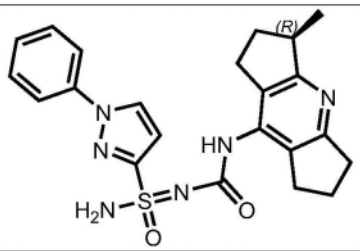
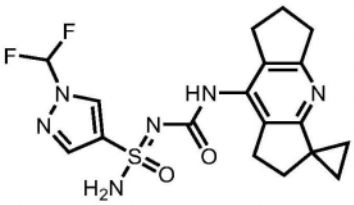
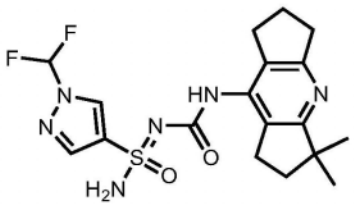
[4965]

			唑-5-磺酰亚胺酰胺	
309	649		N'-((2-环丁基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	450
310	650		2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-异丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	438
311	648		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲基)-2-(2-甲氧基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	494
312	615		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	475
313	620		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-磺酰亚胺酰胺	444
314	185		N'-((4-环丙基-6-甲基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	397

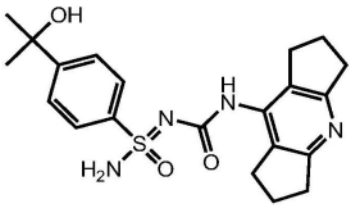
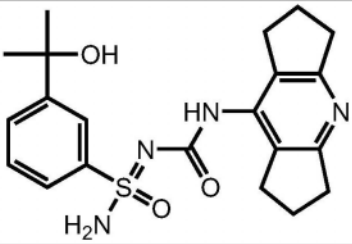
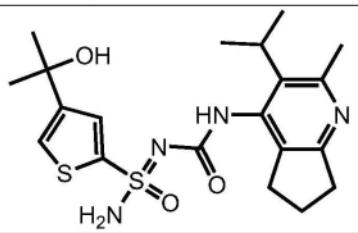
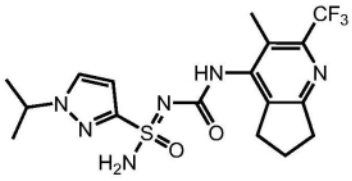
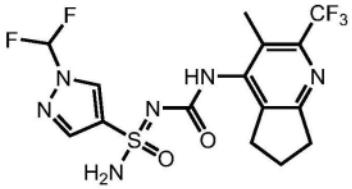
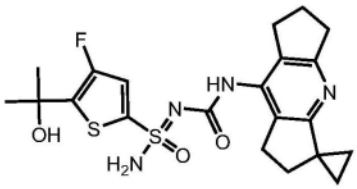
[4966]

315	690		3-溴-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	499
316	675		N'-((2-环丙基-3-乙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	450
317	678		4-氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	439
318	671		N'-((3-乙基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	467
319	657		N'-((2-(叔丁基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	451
320	670		N'-((2,3-二环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	461
321	655		N'-((2-(环丙基甲基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰	449

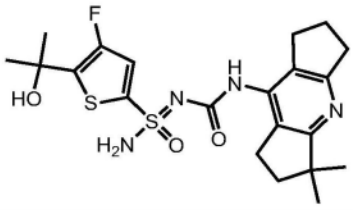
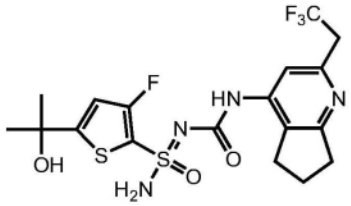
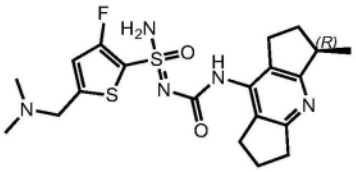
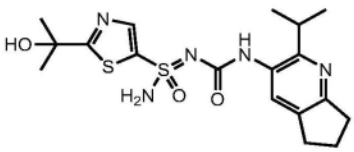
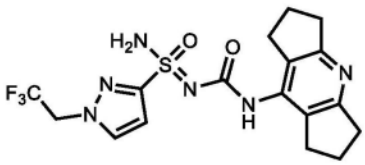
[4967]

			胺	
322	654		N'-((3-环丙基-2-乙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	449
323	634		1-乙基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	389
324	639		1-甲基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	375
325	646a		N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	437
326	638		1-(二氟甲基)-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺	423
327	637		1-(二氟甲基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺	425

[4968]

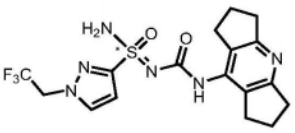
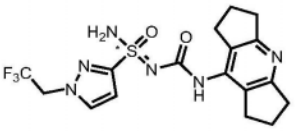
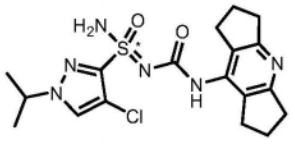
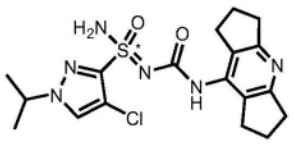
328	633		N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯磺酰亚胺酰胺	415
329	625		N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-3-(2-羟基丙-2-基)苯磺酰亚胺酰胺	415
330	622		4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-异丙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	437
331	628		1-异丙基-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	431
332	617		1-(二氟甲基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺	439
333	614		4-氟-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	465

[4969]

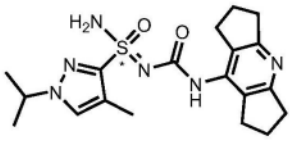
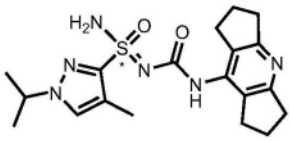
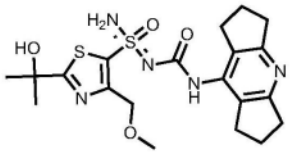
334	613		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	467
335	602		3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	481
336	636c		5-((二甲基氨基)甲基)-3-氟-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	452
337	601		2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	424
338	685		N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	429

[4970] 表38.下表中的实例由对上述外消旋和非对映异构体混合物实例的手性HPLC拆分获得。手性柱和洗脱液在表中列出。按照惯例,常常在表中首先列出较快洗脱的对映异构体,随后是一对中的较慢洗脱的对映异构体。手性中心处的符号*表示该手性中心已经拆分但未确定该中心处的绝对立体化学。化合物名称中指定的立体化学是暂定的。

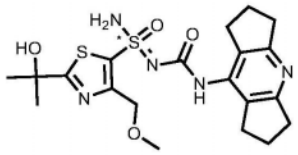
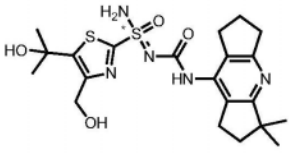
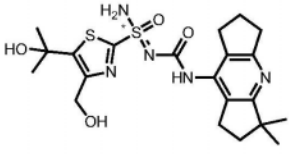
[4971]

实例编号	最终目标物编号	结构	IUPAC 名称	柱	洗脱液	LC-MS $[M+H]^+$
339	685b		(R) 或 (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 um	20% EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	429
340	685a		(S) 或 (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 um	20% EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	429
341	694b		(R) 或 (S)-4-氯-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 um	50% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	423/425
342	694a		(S) 或 (R)-4-氯-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5	50% EtOH 于 Hex 中（8 mM	423/425

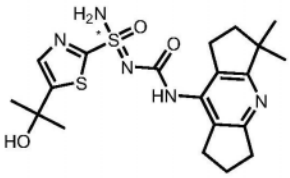
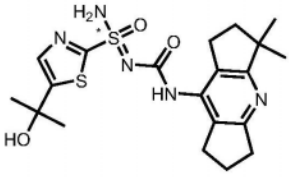
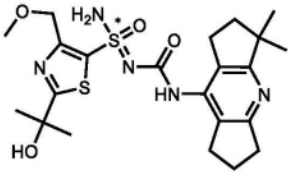
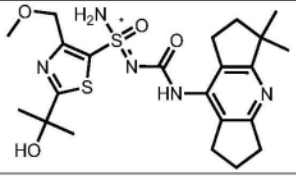
[4972]

			[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	um	NH_3·MeOH）	
343	687b		(R) 或 (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-4-甲基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2*25 cm，5 um	50% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	403
344	687a		(S) 或 (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-4-甲基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2*25 cm，5 um	50% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	403
345	689b		(R) 或 (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)-4-(甲氧基甲基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	466

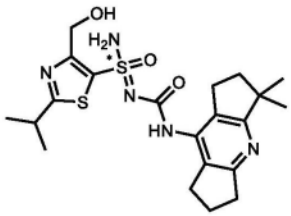
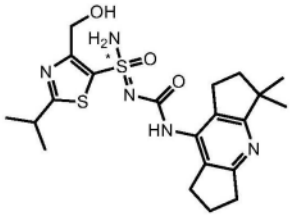
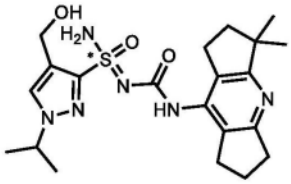
[4973]

346	689a		(S) 或 (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)-4-(甲氧基甲基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	466
347	642b		(R) 或 (S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 um	30% IPA 于 Hex 中（0.1% FA）	480
348	642a		(S) 或 (R)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 um	30% IPA 于 Hex 中（0.1% FA）	480

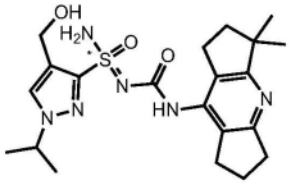
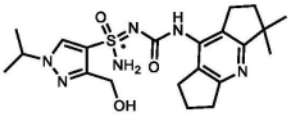
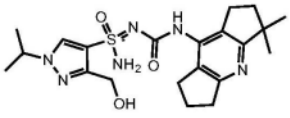
[4974]

349	686b		(R) 或 (S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK ID，2*25 cm，5 um	30% MeOH:ACN=4 : 1 于 CO_2 中	450
350	686a		(S) 或 (R)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK ID，2*25 cm，5 um	30% MeOH:ACN=4 : 1 于 CO_2 中	450
351	170b		(S) 或 (R)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)-4-(甲氧基甲基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALART Cellulose-SB，5 um，250*20 mm	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	494
352	170a		(R) 或 (S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六	CHIRALART Cellulose-S	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM	494

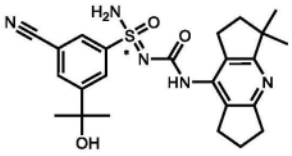
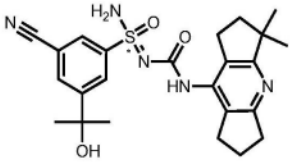
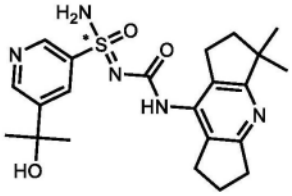
[4975]

			氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)-4-(甲氧基甲基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	B，5 um，250*20 mm	NH_3·MeOH）	
353	680b		(R) 或(S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲基)-2-异丙基噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC，2*25 cm，5 um	50% EtOH（0.1% $NH_3·H_2O$）于Hex 中	464
354	680a		(S) 或(R)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲基)-2-异丙基噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC，2*25 cm，5 um	50% EtOH（0.1% $NH_3·H_2O$）于Hex 中	464
355	682b		(R) 或(S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲	Chiralpak AD，2*25 cm，5 um	40% IPA（2 mM NH_3）于 CO_2 中	447

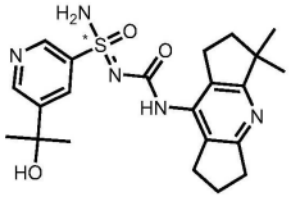
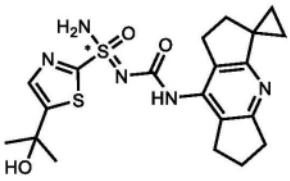
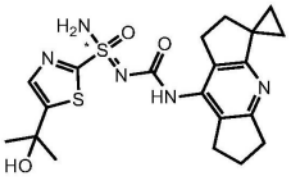
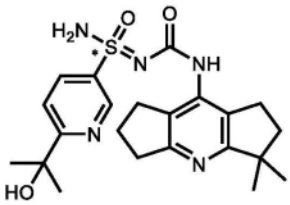
[4976]

			基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺			
356	682a		(S) 或 (R)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak AD，2*25 cm，5 um	40% IPA（2 mM NH_3）于 CO_2 中	447
357	653b		(S) 或 (R)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-3-(羟甲基)-1-异丙基-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK AD，2*25 cm，5 um	30% EtOH（2 mM NH_3-MeOH）于 CO_2 中	447
358	653a		(R) 或 (S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-3-(羟甲基)-1-异丙基-1H-	CHIRALPAK AD，2*25 cm，5 um	30% EtOH（2 mM NH_3-MeOH）于 CO_2 中	447

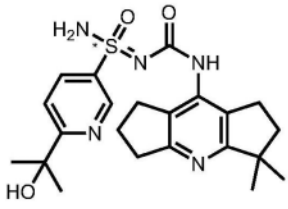
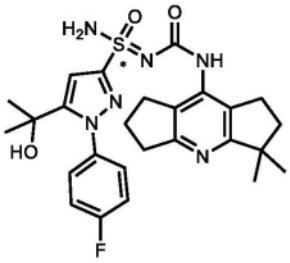
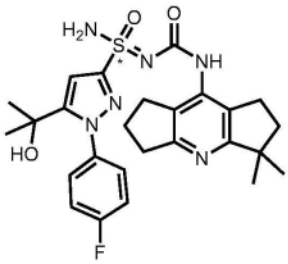
[4977]

			吡唑-4-磺酰亚胺酰胺			
359	674b		(R) 或 (S)-3-氰基-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯磺酰亚胺酰胺	Chiralpak IC，2*25 cm，5 um	35% MeOH（2 mM NH_3-MeOH）于 CO_2 中	468
360	674a		(S) 或 (R)-3-氰基-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯磺酰亚胺酰胺	Chiralpak IC，2*25 cm，5 um	35% MeOH（2 mM NH_3-MeOH）于 CO_2 中	468
361	684b		(S) 或 (R)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	25% EtOH 于 Hex 中	444

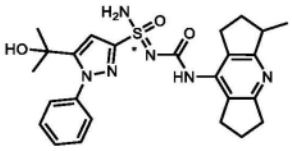
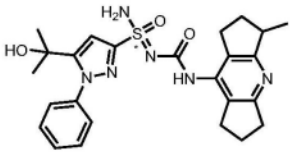
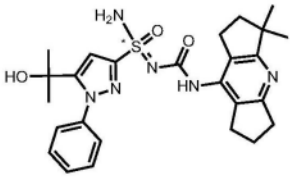
[4978]

362	684a		(R) 或 (S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	25% EtOH 于 Hex 中	444
363	683b		(S) 或 (R)-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	40% IPA 于 EtOH 中（0.1% DEA）	448
364	683a		(R) 或 (S)-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	40% IPA 于 EtOH 中（0.1% DEA）	448
365	673b		(S) 或 (R)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25	30% EtOH 于 Hex 中	444

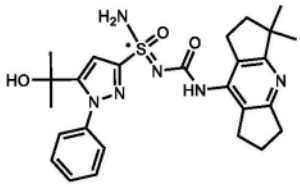
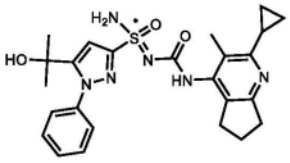
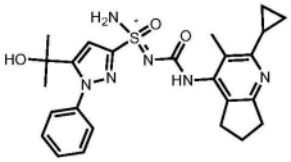
[4979]

			吡啶-8-基)氨基甲酰基)-6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-磺酰亚胺酰胺	cm，5 um		
366	673a		(R) 或 (S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中	444
367	705b		(R) 或 (S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-(4-氟苯基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Lux 5 um Cellulose-4，AXIA 填充，2.12*25 cm	50% MeOH（2 mM NH_3-MeOH）于 CO_2 中	527
368	705a		(S) 或 (R)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-(4-氟苯基)-5-(2-羟基丙	Lux 5 um Cellulose-4，AXIA 填充，2.12*25 cm	50% MeOH（2 mM NH_3-MeOH）于 CO_2 中	527

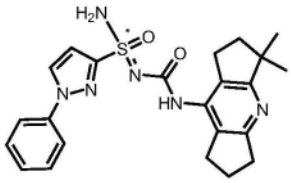
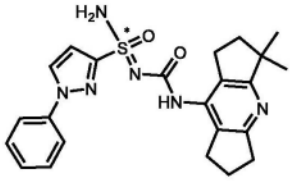
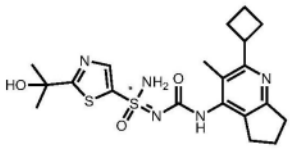
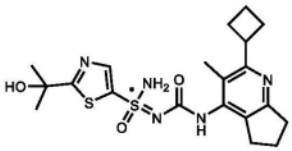
[4980]

			-2-基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺			
369	664b		(R) 或 (S)-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	495
370	664a		(S) 或 (R)-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	495
371	663b		(R) 或 (S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	509

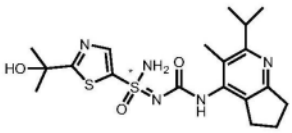
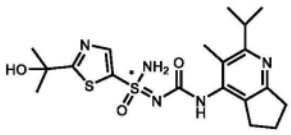
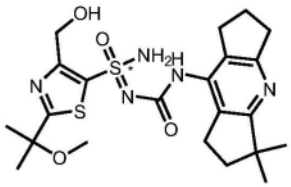
[4981]

			酰胺			
372	663a		(S) 或 (R)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	509
373	651b		(R) 或 (S)-N'-((2-环丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	495
374	651a		(S) 或 (R)-N'-((2-环丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	495

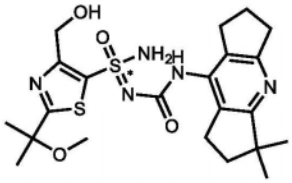
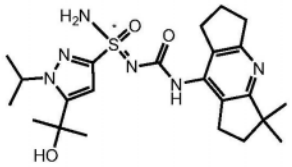
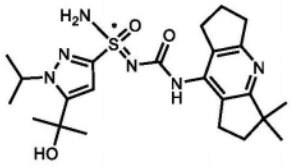
[4982]

375	659b		(R) 或 (S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 5*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	451
376	659a		(S) 或 (R)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 5*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	451
377	649b		(S) 或 (R)-N'-((2-环丁基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	450
378	649a		(R) 或 (S)-N'-((2-环丁基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	450

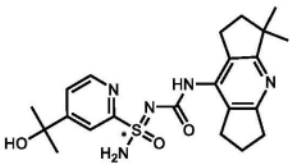
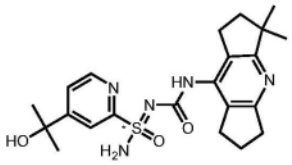
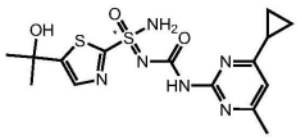
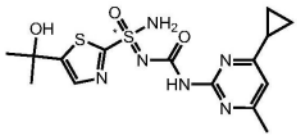
[4983]

			羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺			
379	650b		(S) 或 (R)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-异丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	438
380	650a		(R) 或 (S)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-异丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	438
381	648b		(S) 或 (R)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲基)-2-(2-甲氧基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	494

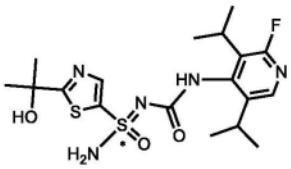
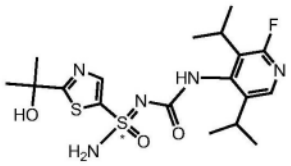
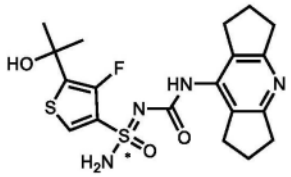
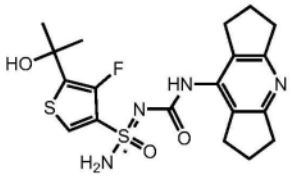
[4984]

382	648a		(R) 或 (S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲基)-2-(2-甲氧基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	494
383	615b		(R) 或 (S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC，2*25 cm，5 um	40% IPA 于 Hex 中（0.1% FA）	475
384	615a		(S) 或 (R)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC，2*25 cm，5 um	40% IPA 于 Hex 中（0.1% FA）	475

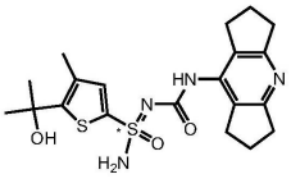
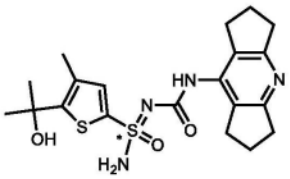
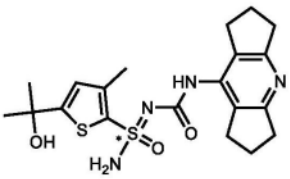
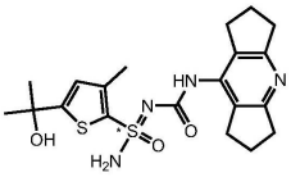
[4985]

385	620b		(R) 或 (S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak IC，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	444
386	620a		(S) 或 (R)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak IC，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	444
387	185a		(R) 或 (S)-N'-((4-环丙基-6-甲基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak ID，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	397
388	185b		(S) 或 (R)-N'-((4-环丙基-6-甲基嘧啶-2-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak ID，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	397

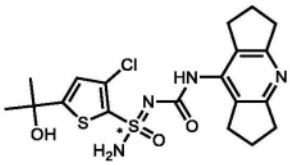
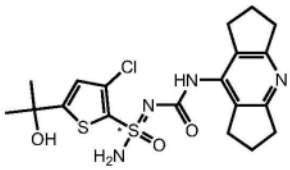
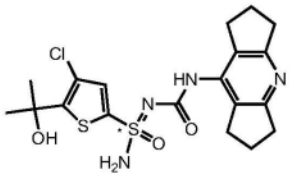
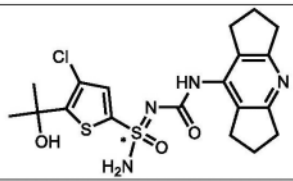
[4986]

389	115b		(R) 或 (S)-N'-((2-氟-3,5-二异丙基吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak IA，2*25 cm，5 um	20% IPA 于 Hex 中（0.1% FA）	444
390	115a		(S) 或 (R)-N'-((2-氟-3,5-二异丙基吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak IA，2*25 cm，5 um	20% IPA 于 Hex 中（0.1% FA）	444
391	701b		(S) 或 (R)-4-氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	439
392	701a		(R) 或 (S)-4-氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	439

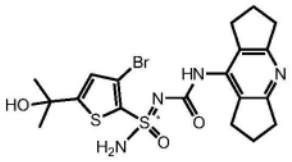
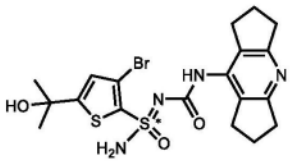
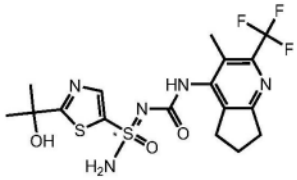
[4987]

393	692b		(R) 或 (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	435
394	692a		(S) 或 (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	435
395	695b		(R) 或 (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2*25 cm，5 um	35% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	435
396	695a		(S) 或 (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨	CHIRALPAK IG, 2*25 cm，5 um	35% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	435

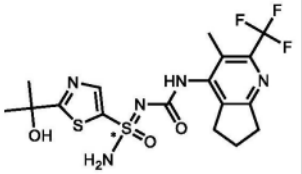
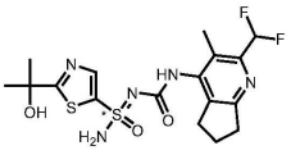
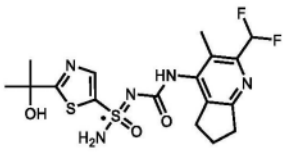
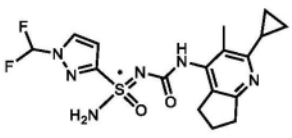
[4988]

			基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基噻吩-2-磺酰亚胺酰胺			
397	691b		(R) 或 (S)-3-氯-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	455
398	691a		(S) 或 (R)-3-氯-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 22*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	455
399	688b		(S) 或 (R)-4-氯-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 um	40% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	455
400	688a		(R) 或 (S)-4-氯-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并	CHIRALART Cellulose-S	40% EtOH 于 Hex 中（8 mM	455

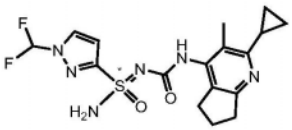
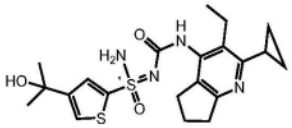
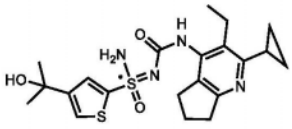
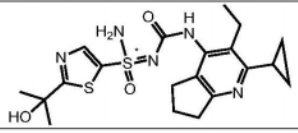
[4989]

			[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	B，2*25 cm，5 um	NH_3·MeOH）	
401	690b		(R) 或 (S)-3-溴-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，2*25 cm，5 um	50% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	499
402	690a		(S) 或 (R)-3-溴-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，2.0*25 cm，5 um	50% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	499
403	661b		(S) 或 (R)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	464

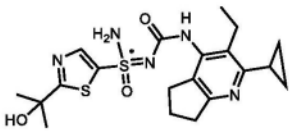
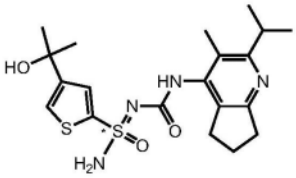
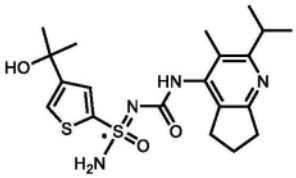
[4990]

404	661a		(R) 或 (S)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	464
405	647b		(S) 或 (R)-N'-((2-(二氟甲基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 CO_2 中	446
406	647a		(R) 或 (S)-N'-((2-(二氟甲基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 CO_2 中	446
407	676b		(R) 或 (S)-N'-((2-环丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)	CHIRALPAK IG，20*250 mm，5 um	10% EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	411

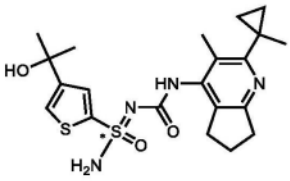
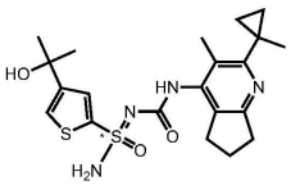
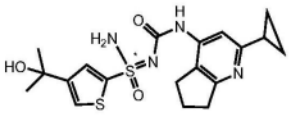
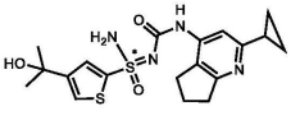
[4991]

			氨基甲酰基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺			
408	676a		(S) 或 (R)-N'-((2-环丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 um	10% EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	411
409	181b		(R) 或 (S)-N'-((2-环丙基-3-乙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak AD, 2*25 cm 5 um	30% IPA 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	449
410	181a		(S) 或 (R)-N'-((2-环丙基-3-乙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak AD, 2*25 cm 5 um	30% IPA 于 Hex 中（8 mM NH_3.MeOH）	449
411	675b		(S) 或 (R)-N'-((2-环丙基-3-乙基	CHIRAL ART	25% MeOH（2 mM	450

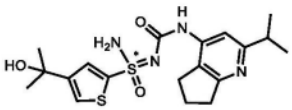
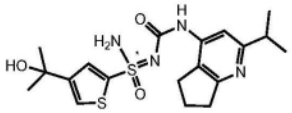
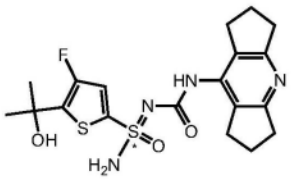
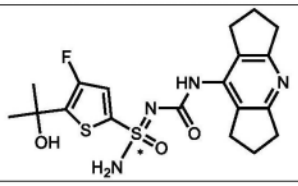
[4992]

			-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	NH_3-MeOH）于 CO_2 中	
412	675a		(R) 或 (S)-N'-((2-环丙基-3-乙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	25% MeOH（2 mM NH_3-MeOH）于 CO_2 中	450
413	681b		(R) 或 (S)-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-异丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak IC，2*25 cm，5 um	10% EtOH 于 Hex:DCM（3 : 1，10 mM NH_3-MeOH）中	437
414	681a		(S) 或 (R)-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-异丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak IC，2*25 cm，5 um	10% EtOH 于 Hex:DCM（3 : 1，10 mM NH_3-MeOH）中	437

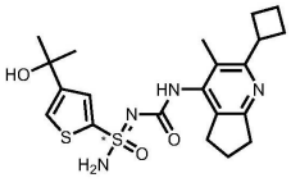
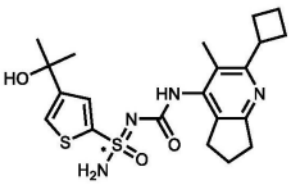
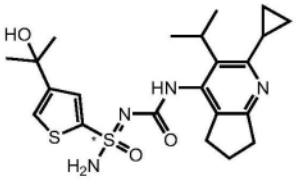
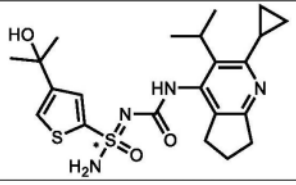
[4993]

415	669b		(R) 或 (S)-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-(1-甲基环丙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	449
416	669a		(S) 或 (R)-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-(1-甲基环丙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	449
417	176b		(R) 或 (S)-N'-((2-环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	Lux 5 um Cellulose-4 AXIA 填充，2.12*25 cm	40% EtOH 于 MeOH 中（2 mM NH_3-MeOH）	421
418	176a		(S) 或 (R)-N'-((2-环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡	Lux 5 um Cellulose-4 AXIA 填	40% EtOH 于 MeOH 中（2 mM	421

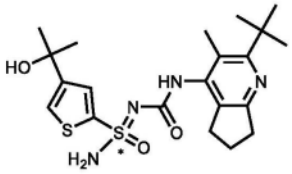
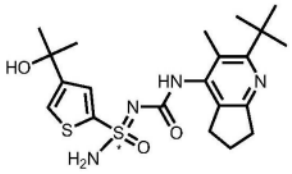
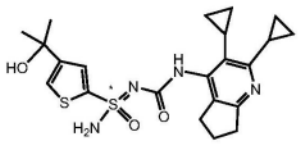
[4994]

			啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	充，2.12*25 cm	NH_3-MeOH）	
419	182b		(R) 或 (S)-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	Lux 5 um Cellulose-4 AXIA 填充，2.12*25 cm	40% MeOH（2 mM NH_3-MeOH）于 CO_2 中	423
420	182a		(S) 或 (R)-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	Lux 5 um Cellulose-4 AXIA 填充，2.12*25 cm	40% MeOH（2 mM NH_3-MeOH）于 CO_2 中	423
421	678b		(S) 或 (R)-4-氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	439
422	678a		(R) 或 (S)-4-氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并	CHIRAL ART Cellulose-S	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM	439

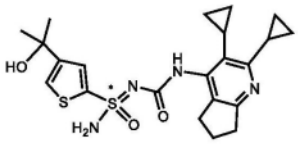
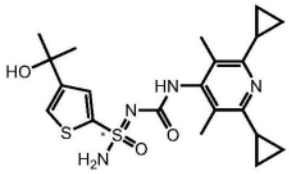
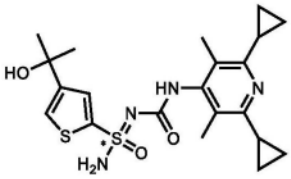
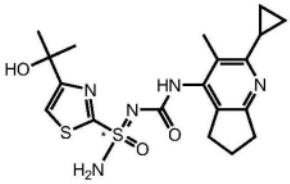
[4995]

			[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	B，2*25 cm，5 um	NH_3·MeOH）	
423	658b		(R) 或 (S)-N'-((2-环丁基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，5*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	449
424	658a		(S) 或 (R)-N'-((2-环丁基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG，5*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	449
425	667b		(R) 或 (S)-N'-((2-环丙基-3-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK ID，2*25 cm，5 um	30% MeOH（2mM NH_3-MeOH）于 CO_2 中	463
426	667a		(S) 或 (R)-N'-((2-环丙基-3-异丙基-6,7-二氢-5H-环	CHIRALPAK ID，2*25 cm，5	30% MeOH（2mM NH_3-MeOH）	463

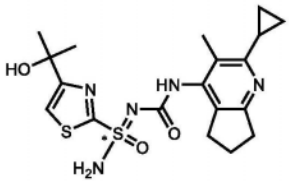
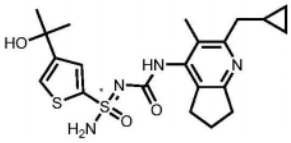
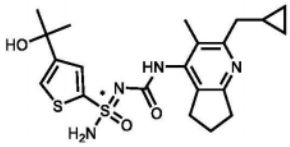
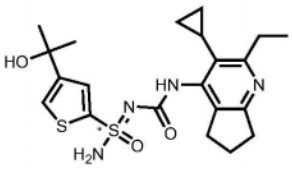
[4996]

			戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	um	于 CO_2 中	
427	657b		(R) 或 (S)-N'-((2-(叔丁基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	451
428	657a		(S) 或 (R)-N'-((2-(叔丁基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	451
429	670b		(R) 或 (S)-N'-((2,3-二环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	461

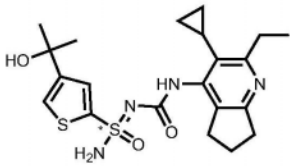
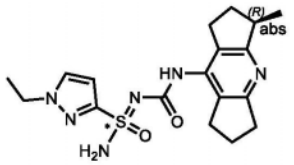
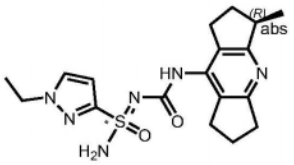
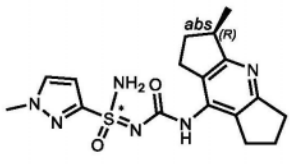
[4997]

430	670a		(S) 或 (R)-N'-((2,3-二环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak ID，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	461
431	612b		(R) 或 (S)-N'-((2,6-二环丙基-3,5-二甲基吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak ID，2*25 cm，5 um	10% IPA 于 Hex:DCM（3：1，10 mM NH_3-MeOH）中	449
432	612a		(S) 或 (R)-N'-((2,6-二环丙基-3,5-二甲基吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak ID，2*25 cm，5 um	10% IPA 于 Hex:DCM（3：1，10 mM NH_3-MeOH）中	449
433	626b		(R) 或 (S)-N'-((2-环丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻唑	CHIRALPAK IG，20*250 mm，5 um	10% EtOH 于 MTBE 中（0.1% FA）	436

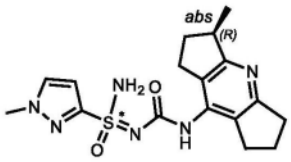
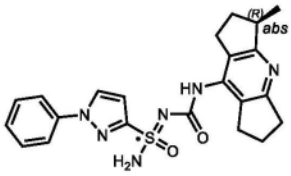
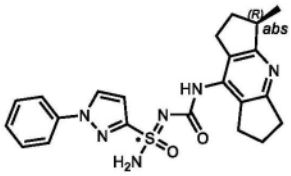
[4998]

			-2-磺酰亚胺酰胺			
434	626a		(S) 或 (R)-N'-((2-环丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 um	10% EtOH 于 MTBE 中 (0.1% FA)	436
435	665b		(R) 或 (S)-N'-((2-(环丙基甲基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	449
436	665a		(S) 或 (R)-N'-((2-(环丙基甲基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	449
437	654b		(R) 或 (S)-N'-((3-环丙基-2-乙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	449

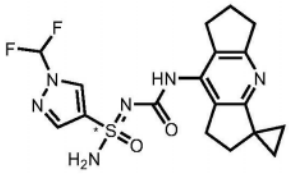
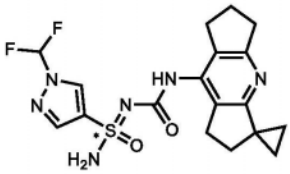
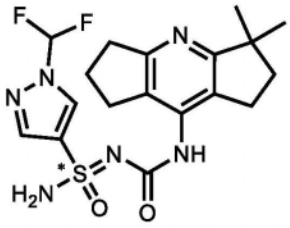
[4999]

			氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺			
438	654a		(S) 或 (R)-N'-((3-环丙基-2-乙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	449
439	634b		(R) 或 (S)-1-乙基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 um	50% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	389
440	634a		(S) 或 (R)-1-乙基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 um	50% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	389
441	639b		(R) 或 (S)-1-甲基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 um	50% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	375

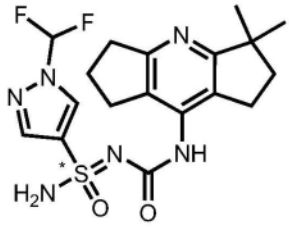
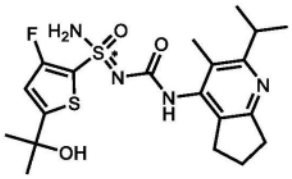
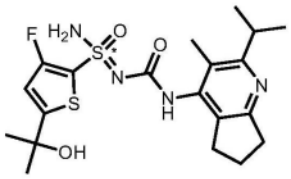
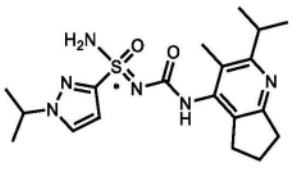
[5000]

			啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺			
442	639a		(S) 或 (R)-1-甲基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 um	50% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	375
443	700b		(R) 或 (S)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 um	20% EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	437
444	700a		(S) 或 (R)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 um	20% EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	437

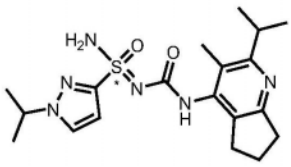
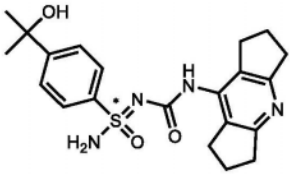
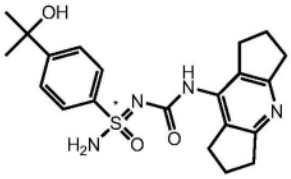
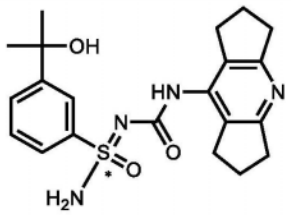
[5001]

445	638b		(S) 或 (R)-1-(二氟甲基)-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 5*25 cm, 5 um	5% IPA 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	423
446	638a		(R) 或 (S)-1-(二氟甲基)-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 5*25 cm, 5 um	5% IPA 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	423
447	637b		(S) 或 (R)-1-(二氟甲基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 5*25 cm, 5 um	3% IPA 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	425

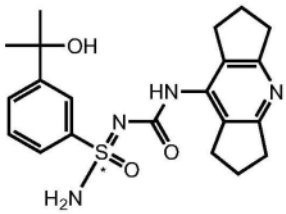
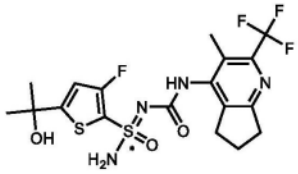
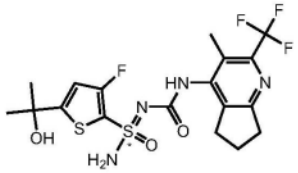
[5002]

448	637a		(R) 或 (S)-1-(二氟甲基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 5*25 cm，5 um	3% IPA 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	425
449	645b		(S) 或 (R)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-异丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	455
450	645a		(R) 或 (S)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-异丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	455
451	644b		(R) 或 (S)-1-异丙基-N'-((2-异丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡	CHIRALPAK IG, 2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	405

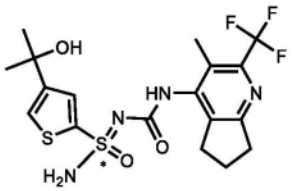
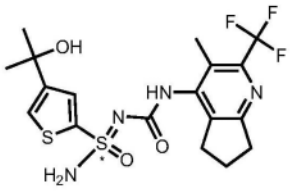
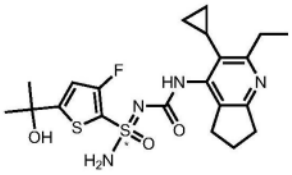
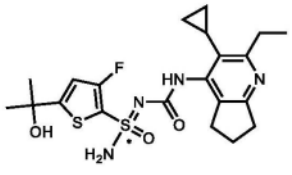
[5003]

			啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺			
452	644a		(S) 或 (R)-1-异丙基-N'-((2-异丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 um	20% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	405
453	633b		(R) 或 (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯磺酰亚胺酰胺	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 um	50% IPA 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	415
454	633a		(S) 或 (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯磺酰亚胺酰胺	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 um	50% IPA 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	415
455	625b		(R) 或 (S)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 um	50% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	415

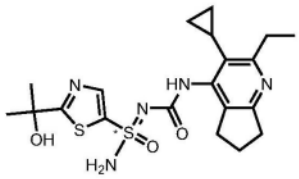
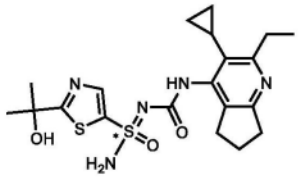
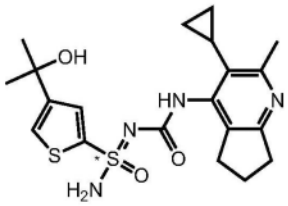
[5004]

			基甲酰基)-3-(2-羟基丙-2-基)苯磺酰亚胺酰胺			
456	625a		(S) 或 (R)-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-3-(2-羟基丙-2-基)苯磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 20*250 mm，5 um	50% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	415
457	632b		(S) 或 (R)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK ID, 2*25 cm，5 um	10% IPA 于 MTBE 中（0.1% FA）	481
458	632a		(R) 或 (S)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK ID, 2*25 cm，5 um	10% IPA 于 MTBE 中（0.1% FA）	481

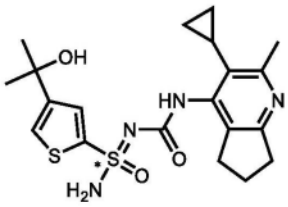
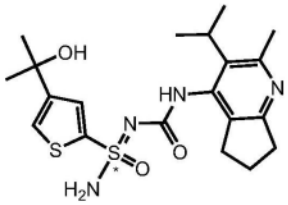
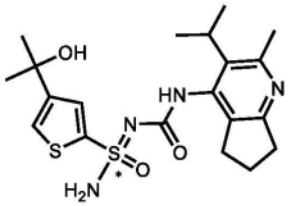
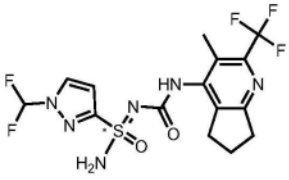
[5005]

459	624b		(R) 或 (S)-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 um	20% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	463
460	624a		(S) 或 (R)-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 um	20% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	463
461	631b		(R) 或 (S)-N'-((3-环丙基-2-乙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	467
462	631a		(S) 或 (R)-N'-((3-环丙基-2-乙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	467

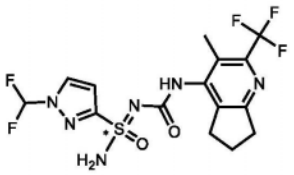
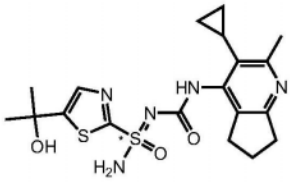
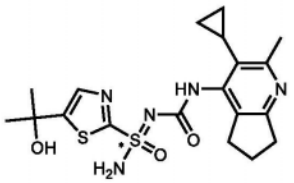
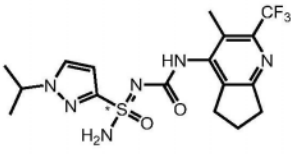
[5006]

			氨基甲酰基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-2-磺酰亚胺酰胺			
463	630b		(R) 或 (S)-N'-((3-环丙基-2-乙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	450
464	630a		(S) 或 (R)-N'-((3-环丙基-2-乙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	450
465	623b		(S) 或 (R)-N'-((3-环丙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 um	10% EtOH 于 MTBE 中 (0.1% FA)	435

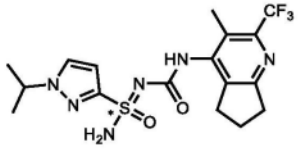
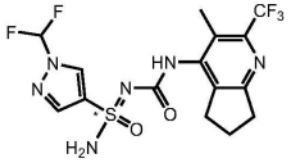
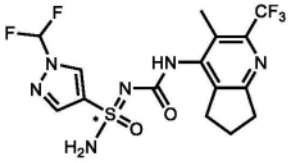
[5007]

466	623a		(R) 或 (S)-N'-((3-环丙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	10% EtOH 于 MTBE 中（0.1% FA）	435
467	622b		(R) 或 (S)-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-异丙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC，2*25 cm，5 um	50% IPA 于 MTBE 中（0.1% FA）	437
468	622a		(S) 或 (R)-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-异丙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC，2*25 cm，5 um	50% IPA 于 MTBE 中（0.1% FA）	437
469	621b		(R) 或 (S)-1-(二氟甲基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-	CHIRALPAK IG，2*25 cm，5 um	20% MeOH（2 mM NH_3-MeOH）于 CO_2 中	439

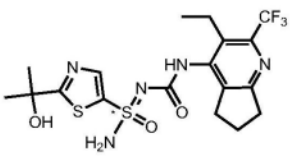
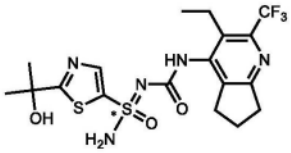
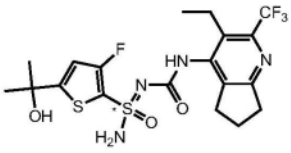
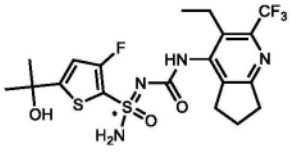
[5008]

			基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺			
470	621a		(S) 或 (R)-1-(二氟甲基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 um	20% MeOH (2 mM NH_3-MeOH) 于 CO_2 中	439
471	618b		(R) 或 (S)-N'-((3-环丙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	436
472	618a		(S) 或 (R)-N'-((3-环丙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	436
473	628b		(R) 或 (S)-1-异丙基-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	431

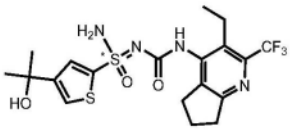
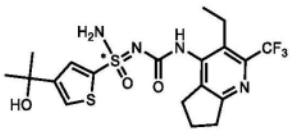
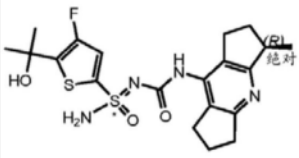
[5009]

			二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺			
474	628a		(S) 或 (R)-1-异丙基-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak ID，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	431
475	617b		(S) 或 (R)-1-(二氟甲基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	25% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	439
476	617a		(R) 或 (S)-1-(二氟甲基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	25% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	439

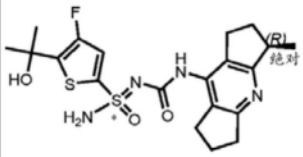
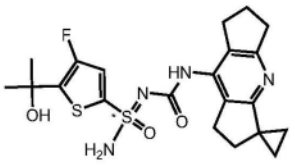
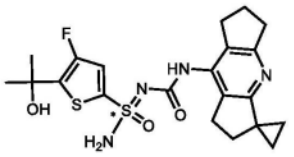
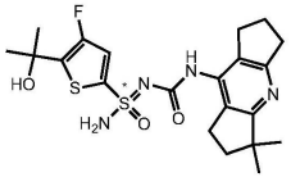
[5010]

477	610b		(S) 或 (R)-N'-((3-乙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 um	15% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	478
478	610a		(R) 或 (S)-N'-((3-乙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 um	15% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	478
479	611b		(R) 或 (S)-N'-((3-乙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IF, 4.6*50 mm, 3 um	20% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	495
480	611a		(S) 或 (R)-N'-((3-乙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-	CHIRALPAK IF, 4.6*50 mm, 3 um	20% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	495

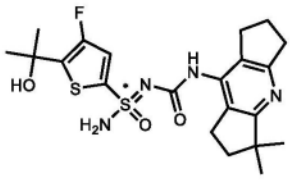
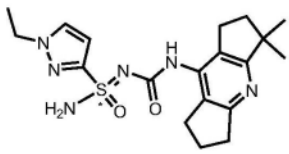
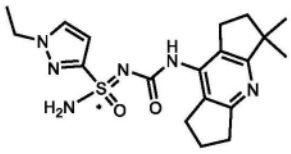
[5011]

			基)氨基甲酰基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺			
481	698b		(R) 或 (S)-N'-((3-乙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2.0*25 cm, 5 um	20% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	477
482	698a		(S) 或 (R)-N'-((3-乙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2.0*25 cm, 5 um	20% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	477
483	616b		(S) 或 (R)-4-氟-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	453

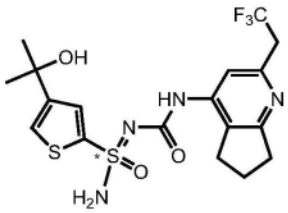
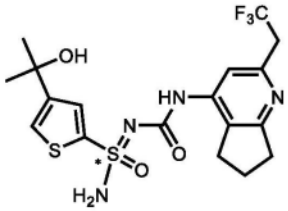
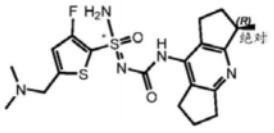
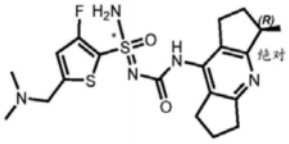
[5012]

484	616a		(R) 或 (S)-4-氟-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	453
485	614b		(S) 或 (R)-4-氟-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	465
486	614a		(R) 或 (S)-4-氟-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	465
487	613b		-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25	40% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	467

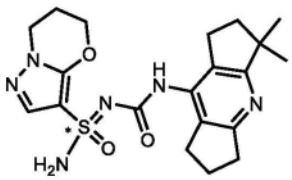
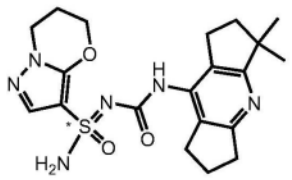
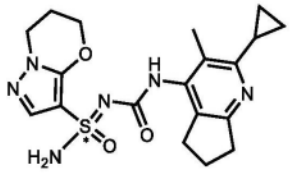
[5013]

			基)-4-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	cm，5 um		
488	613a		(R) 或 (S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	40% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	467
489	697b		(R) 或 (S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-乙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	HIRALPAK ID，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	403
490	697a		(S) 或 (R)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-乙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	HIRALPAK ID，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	403

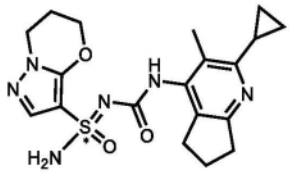
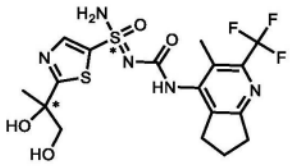
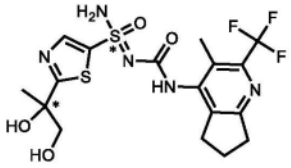
[5014]

491	607b		(R) 或 (S)-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 um	30% IPA 于 Hex 中 (0.1% FA)	463
492	607a		(S) 或 (R)-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 um	30% IPA 于 Hex 中 (0.1% FA)	463
493	636b		(R) 或 (S)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-氟-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2.0*25 cm, 5 um	15% EtOH 于 Hex:DCM (3 : 1, 10 mM NH_3-MeOH) 中	452
494	636a		(S) 或 (R)-5-((二甲基氨基)甲基)-3-氟	CHIRALPAK IG, 2.0*25 cm,	15% EtOH 于 Hex:DCM (3 : 1, 10	452

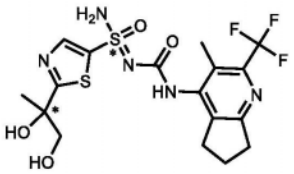
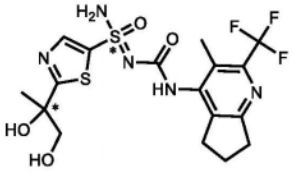
[5015]

			-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	5 um	mM NH_3-MeOH）中	
495	304b		(R) 或 (S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK ID, 2*25 cm，5 um	10% IPA 于 MTBE 中（0.1% FA）	431
496	304a		(S) 或 (R)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK ID, 2*25 cm，5 um	10% IPA 于 MTBE 中（0.1% FA）	431
497	306b		(R) 或 (S)-N'-((2-环丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)	CHIRALPAK IC, 2*25 cm，5 um	10% MeOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	417

[5016]

			氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺			
498	306a		(S) 或 (R)-N'-((2-环丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC, 2*25 cm，5 um	10% MeOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	417
499	605e		(R, S) 或 (S, S)-2-(1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺（来自实例 241）	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	480
500	605c		(R, R) 或 (S, R)-2-(1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	480

[5017]

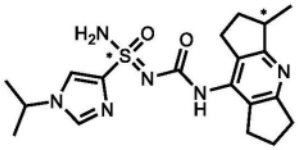
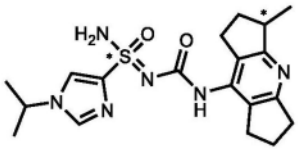
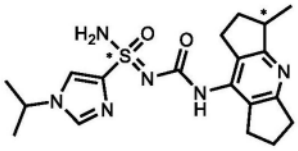
			唑-5-磺酰亚胺酰胺(来自实例 241)			
501	605g		(S, S) 或 (R, S)-2-(1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(来自实例 242)	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中(0.1% FA)	480
502	605h		(S, R) 或 (R, R)-2-(1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(来自实例 242)	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中(0.1% FA)	480

[5018] 表39.下表中的实例由对上述外消旋实例的手性HPLC拆分获得。手性柱和洗脱液在表中列出。按照惯例,常常在表中首先列出最快洗脱的非对映异构体或异构体,随后是混合物的第二最快洗脱的对映异构体,以此类推。手性中心处的符号*表示该手性中心已经拆分但未确定该中心处的绝对立体化学。化合物名称中指定的立体化学是暂定的。

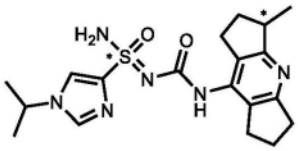
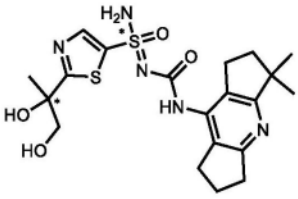
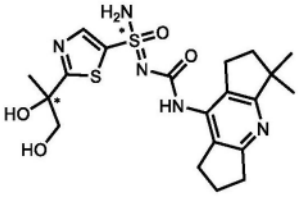
[5019]

实例编号	最终目标物编号	结构	IUPAC 名称	柱	洗脱液	LC-MS $[M+H]^+$

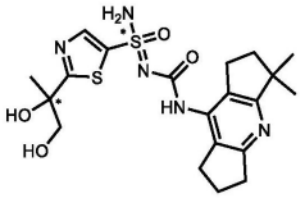
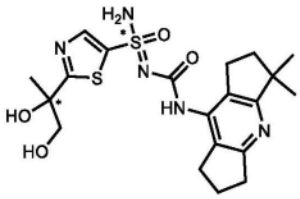
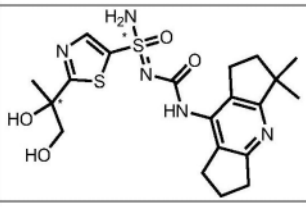
[5020]

503	660d		(R, R) 或 (S, R) 或 (R, S) 或 (S, S)-1-异丙基-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-咪唑-4-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IA, 5*25 cm, 5 um	50% EtOH:CAN（2:1，2 mM NH_3-MeOH）于 CO_2 中	403
504	660c		(S, R) 或 (R, S) 或 (S, S) 或 (R, R)-1-异丙基-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-咪唑-4-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IA, 5*25 cm, 5 um	50% EtOH:CAN（2:1，2 mM NH_3-MeOH）于 CO_2 中	403
505	660b		(S, S) 或 (R, S) 或 (S, R) 或 (R, R)-1-异丙基-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-咪唑-4-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IA, 5*25 cm, 5 um	50% EtOH:CAN（2:1，2 mM NH_3-MeOH）于 CO_2 中	403

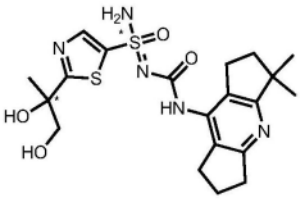
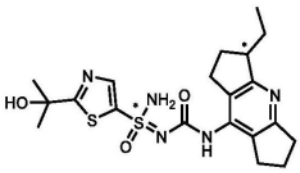
[5021]

506	660a		(R, S) 或 (S, S) 或 (S, R) 或 (R, R)-1-异丙基-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-咪唑-4-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IA, 5*25 cm, 5 um	50% EtOH:CAN（2:1，2 mM NH_3-MeOH）于 CO_2 中	403
507	201f	 两种非对映异构体，最可能是在硫处具有相同构型	(R, S) 和 (S, S) 或 (S, R) 和 (R, R)-2-(1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺（两种异构体的混合物）	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	40% EtOH（2 mM NH_3-MeOH）于 CO_2 中	466
508	201e	 两种非对映异构体，最可能是在硫处具有相同构型	(R, R) 和 (S, R) 或 (R, S) 和 (S, S)-2-(1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	40% EtOH（2 mM NH_3-MeOH）于 CO_2 中	466

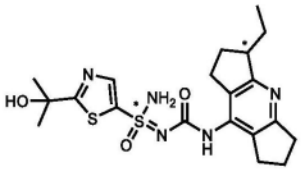
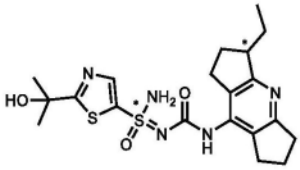
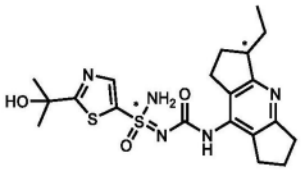
[5022]

			基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺（两种异构体的混合物）			
509	201d		(R, S) 或 (S, S) 或 (S, R) 或 (R, R)-2-(1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺（来自实例507）	CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	466
510	201c		(S, S) 或 (R, S) 或 (S, R) 或 (R, R)-2-(1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺（来自实例507）	CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	466
511	201a		(R, R) 或 (S, R) 或 (R, S) 或 (S, S)-2-(1,2-二羟基	CHIRAL ART Cellulose-	30% EtOH 于 Hex 中	466

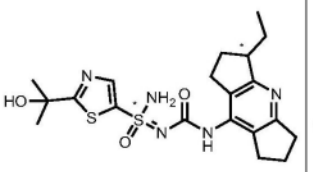
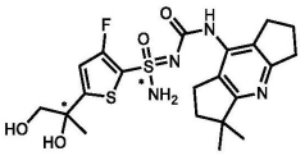
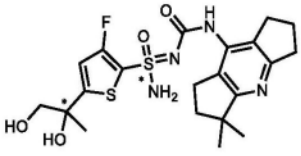
[5023]

			丙-2-基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺（来自实例508）	SB，2*25 cm，5 um	（0.1% FA）	
	512	201b		(S, R) 或 (R, R) 或 (R, S) 或 (S, S)-2-(1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺（来自实例508）	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	466
	513	662c		(S, S) 和 (S, R) 或 (R, S) 和 (R, R)-N'-((3-乙基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺（两种异	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	450

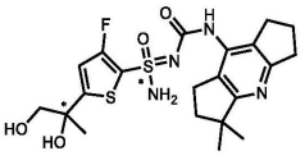
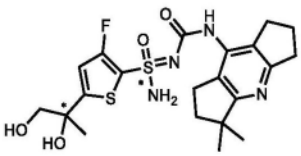
[5024]

			构体的混合物）			
514	662d		(R, R) 或 (R, S) 或 (S, R) 或 (S, S)-N'-((3-乙基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	450
515	662d		(R, S) 或 (R, R) 或 (S, R) 或 (S, S)-N'-((3-乙基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	450
516	662b		(S, R) 或 (S, S) 或 (R, S) 或 (R, R)-N'-((3-乙基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺（来自实	CHIRALPAK IG，2.0*25 cm，5 um	10%EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	450

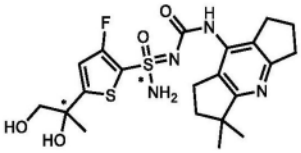
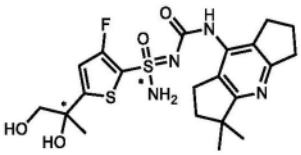
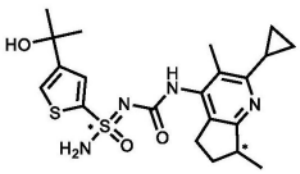
[5025]

			例 513）			
517	662a		(S, S) 或 (S, R) 或 (R, S) 或 (R, R)-N'-((3-乙基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺（来自实例 513）	CHIRALPAK IG，2.0*25 cm，5 um	10%EtOH 于 MTBE 中（10 mM NH_3-MeOH）	450
518	699c	 两种非对映异构体，最可能是在硫处具有相同构型	(R, S) 和 (S, S) 或 (S, R) 和 (R, R)-5-(1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-3-氟噻吩-2-磺酰亚胺酰胺（两种异构体的混合物）	CHIRALART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	483
519	699b	 两种非对映异构体，最可能是在硫处具有相同构型	(S, R) 和 (R, R) 或 (R, S) 和 (S, S)-5-(1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢	CHIRALART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	483

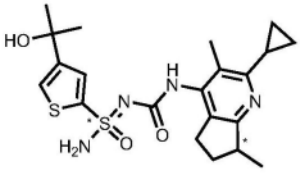
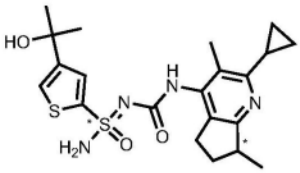
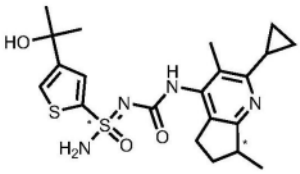
[5026]

			二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-3-氟噻吩-2-磺酰亚胺酰胺（两种异构体的混合物）			
520	699a		(S, S) 或 (R, S) 或 (S, R) 或 (R, R)-5-(1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-3-氟噻吩-2-磺酰亚胺酰胺（来自实例 518）	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 um	35% MeOH: ACN（2 : 8，0.1% $NH_3·H_2O$）于 CO_2 中	483
521	640c		(R, S) 或 (S, S) 或 (S, R) 或 (R, R)-5-(1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-3-氟噻吩-2-磺酰亚胺酰胺（来自实例 518）	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 um	35% MeOH: ACN（2 : 8，0.1% $NH_3·H_2O$）于 CO_2 中	483

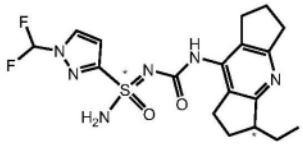
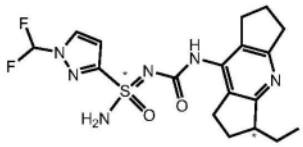
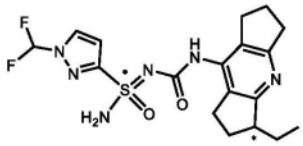
[5027]

522	640b		(S, R) 或 (R, R) 或 (R, S) 或 (S, S)-5-(1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-3-氟噻吩-2-磺酰亚胺酰胺（来自实例 519）	CHIRALPAK AD, 5*25 cm, 5 um	40% MeOH: ACN（2 : 8, 0.1% $NH_3·H_2O$）于 CO_2 中	483
523	640a		(R, R) 或 (S, R) 或 (R, S) 或 (S, S)-5-(1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-3-氟噻吩-2-磺酰亚胺酰胺（来自实例 519）	CHIRALPAK AD, 5*25 cm, 5 um	40% MeOH: ACN（2 : 8, 0.1% $NH_3·H_2O$）于 CO_2 中	483
524	656d		(R, S) 或 (R, R) 或 (S, R) 或 (S, S)-N'-((2-环丙基-3,7-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	449

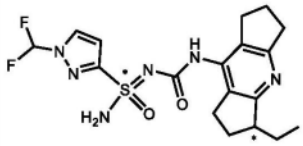
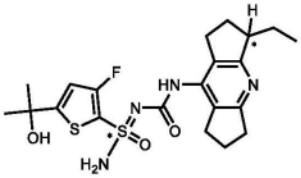
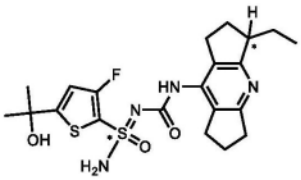
[5028]

			甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺			
525	656b		(S, S) 或 (S, R) 或 (R, S) 或 (R, R)-N'-((2-环丙基-3,7-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	449
526	656a		(R, R) 或 (R, S) 或 (S, R) 或 (S, S)-N'-((2-环丙基-3,7-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	449
527	656c		(S, R) 或 (S, S) 或 (R, S) 或 (R, R)-N'-((2-环丙基-3,7-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	449

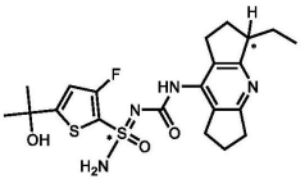
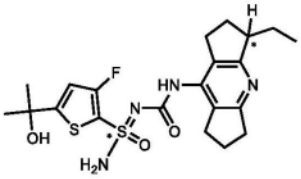
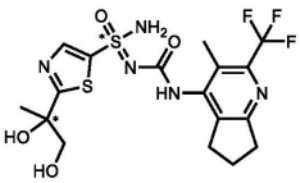
[5029]

			丙-2-基)嘧吩-2-磺酰亚胺酰胺			
528	668c		(R, R) 或 (R, S) 或 (S, R) 或 (S, S)-1-(二氟甲基)-N'-((3-乙基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2.0*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	425
529	668b		(R, S) 或 (R, R) 或 (S, R) 或 (S, S)-1-(二氟甲基)-N'-((3-乙基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2.0*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	425
530	668a		(S, S) 或 (S, R) 或 (R, S) 或 (R, R)-1-(二氟甲基)-N'-((3-乙基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺	CHIRALPAK IG, 2.0*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	425

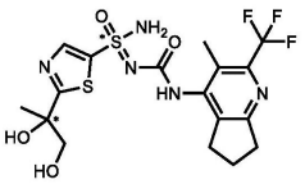
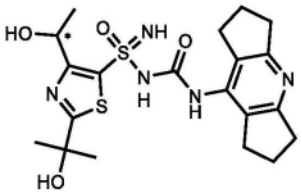
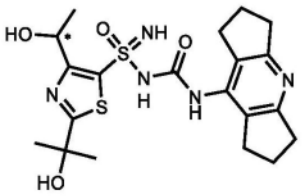
[5030]

			酰亚胺酰胺			
531	668d		(S, R) 或 (S, S) 或 (R, S) 或 (R, R)-1-(二氟甲基)-N'-((3-乙基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2.0*25 cm，5 uM	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	425
532	671d		(R, R) 或 (R, S) 或 (S, R) 或 (S, S)-N'-((3-乙基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2.0*25 cm，5 uM	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	467
533	671c		(R, S) 或 (R, R) 或 (S, R) 或 (S, S)-N'-((3-乙基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2.0*25 cm，5 uM	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	467

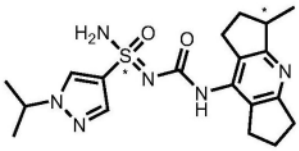
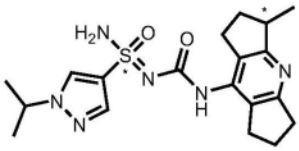
[5031]

534	671b		(S, R) 或 (S, S) 或 (R, S) 或 (R, R)-N'-((3-乙基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2.0*25 cm，5 uM	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	467
535	671a		(S, S) 或 (S, R) 或 (R, S) 或 (R, R)-N'-((3-乙基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2.0*25 cm，5 uM	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	467
536	605d		(R, S) 和 (S, S) 或 (R, R) 和 (S, R)-2-(1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(来自实例 240;	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 uM	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	480

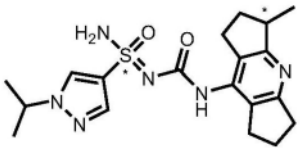
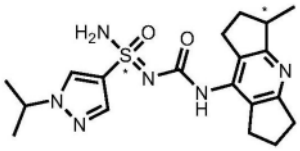
[5032]

			两种异构体的混合物）			
537	605b		(R, R) 和 (S, R) 或 (R, S) 和 (S, S)-2-(1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺（来自实例 240；两种异构体的混合物）	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 uM	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	480
538	643a		(R, R/S) 或 (S, R/S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(1-羟乙基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺（来自实例 237；两种异构体的混合物）	CHIRALPAK IG，0.46*10 cm，3 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	466
539	643b		(S, R/S) 或 (R, R/S)-N-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨	CHIRALPAK IG，0.46*10 cm，3 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1%	466

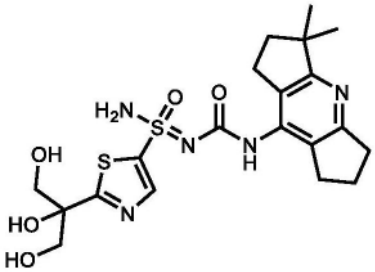
[5033]

			基甲酰基)-4-(1-羟乙基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(来自实例237;两种异构体的混合物)		FA)	
540	171c		(R, R) 或 (R, S) 或 (S, R) 或 (S, S)-1-异丙基-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺	柱2:Reg-AD, 30*250 mm, 5 um, 20% IPA 于 Hex 中(8 mM NH_3·MeOH),用于分离来自柱1 Chiralpak IC(2*25 cm, 5 um, 30% MeOH(0.1% DEA)于 CO_2 中)的两种快速的共洗脱异构体	403
541	171b		(R, S) 或 (R, R) 或 (S, R) 或 (S, S)-1-异丙基-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺	柱2:Reg-AD, 30*250 mm, 5 um, 20% IPA 于 Hex 中(8 mM NH_3·MeOH),用于分离来自柱1 Chiralpak IC(2*25 cm, 5 um, 30% MeOH(0.1% DEA)于 CO_2 中)的两种	403

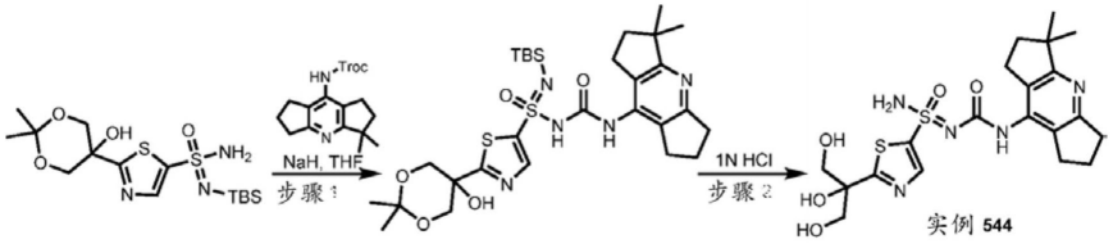
[5034]

				快速的共洗脱异构体	
542	171a		(S, R) 或 (S, S) 或 (R, S) 或 (R, R)-1-异丙基-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺	柱 2：CHIRALPAK AD, 5*25 cm, 5 um, 50% EtOH 于 CO_2 中，用于分离来自柱 1 Chiralpak IC（2*25 cm，5 um，30% MeOH（0.1% DEA）于 CO_2 中）的两种慢的共洗脱异构体	403
543	171d		(S, S) 或 (S, R) 或 (R, S) 或 (R, R)-1-异丙基-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-磺酰亚胺酰胺	柱 2：CHIRALPAK AD, 5*25 cm, 5 um, 50% EtOH 于 CO_2 中，用于分离来自柱 1 Chiralpak IC（2*25 cm，5 um，30% MeOH（0.1% DEA）于 CO_2 中）的两种慢的共洗脱异构体	403

[5035] 实例544(化合物734)

[5036] 

[5037] N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(1,2,3-三羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(方案VIII)

[5038] 

[5039] 步骤1:N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

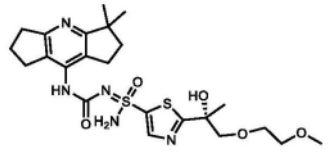
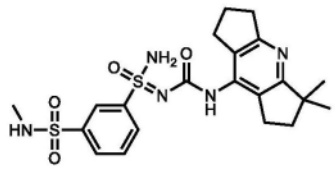
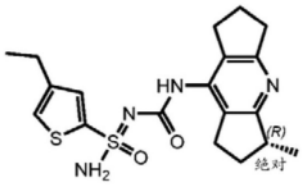
[5040] 在0℃下向在氮气下的25-mL圆底烧瓶中的N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-(5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(50mg,0.12mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中添加NaH(在矿物油中的60重量%分散体,24mg,0.61mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌10min。在0℃下向溶液中分批添加(3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(46mg,0.12mmol)。将所得混合物在35℃下搅拌2h。将反应在0℃下通过添加10mL水/冰淬灭并且用3x15mL EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水(3x15mL)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。将残余物通过制备型TLC(PE/EtOAc=3:1)进行纯化。这产生60mg(77%)呈灰白色固体的标题化合物。MS-ESI:636(M+1)。

[5041] 步骤2:N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(1,2,3-三羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[5042] 在RT下向在25-mL圆底烧瓶中的N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(5-羟基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(60mg,0.094mmol)在THF(5mL)中的搅拌溶液中滴加在1,4-二噁烷中的HCl(4M,1.25mL)。将所得混合物在RT下搅拌2h。将所得混合物减压浓缩。将粗产物通过制备型HPLC用以下条件进行纯化:XBridge制备型OBD C18柱,30×150mm 5um;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:经7min5%B至25%B;UV 254/210nm;Rt:4.95min。这产生17.1mg(38%)呈白色固体的实例544。MS-ESI:482(M+1)。^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.22(s,1H),3.91-3.83(m,4H),2.98(t,J=7.6Hz,2H),2.87-2.77(m,4H),2.16-2.09(m,2H),2.00-1.96(m,2H),1.40(s,6H)。

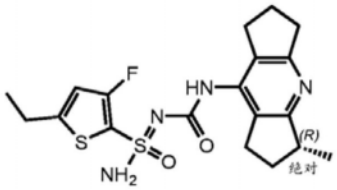
[5043] 表40.下表中的实例使用如实例9和方案2中所述的类似条件由适当起始物质制备。

[5044]

实例编号	最终目标物编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
545	736		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-((R)-2-羟基-1-(2-甲氧基乙氧基)丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	524
546	735		3-(N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)磺酰胺亚胺基)-N-甲基苯磺酰胺	478
547	721c		4-乙基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	405

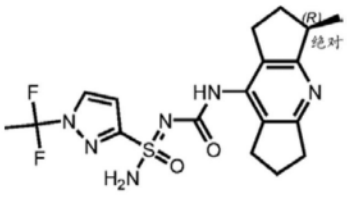
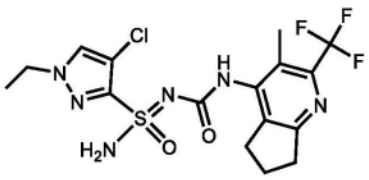
[5045] 表41.下表中的实例使用如实例236和方案II中所述的类似条件由适当起始物质制备。

[5046]

实例编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
548		5-乙基-3-氟-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	423

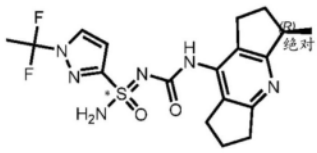
[5047] 表42.下表中的实例使用如实例252和方案V中所述的类似条件由适当起始物质制备。

[5048]

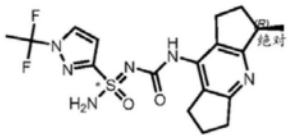
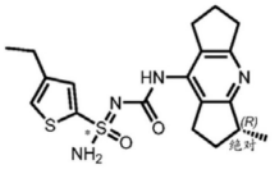
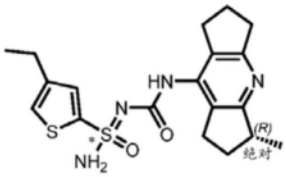
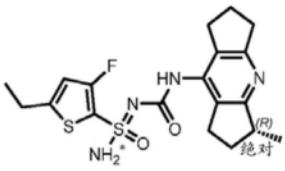
实例编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
549		1-(1,1-二氟乙基)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	425
550		4-氯-1-乙基-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	451

[5049] 表43.下表中的实例由对上述外消旋实例的手性HPLC拆分获得。手性柱和洗脱液在表中列出。按照惯例,常常在表中首先列出较快洗脱的对映异构体,随后是一对中的较慢洗脱的对映异构体。手性中心处的符号*表示该手性中心已经拆分但未确定该中心处的绝对立体化学。化合物名称中指定的立体化学是暂定的。

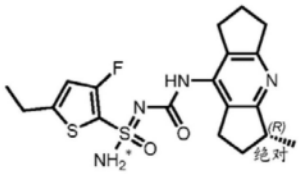
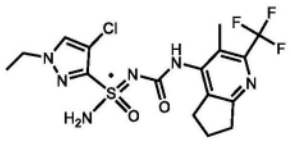
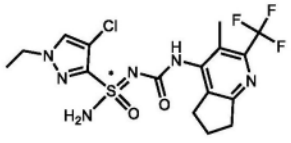
[5050]

实例编号	最终目标物编号	结构	IUPAC 名称	柱	洗脱液	LC-MS $[M+H]^+$
553	723b		(R) 或 (S)-1-(1,1-二氟乙基)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二	CHIRALPAK IE,	50% IPA 于 Hex 中 (0.1%	425

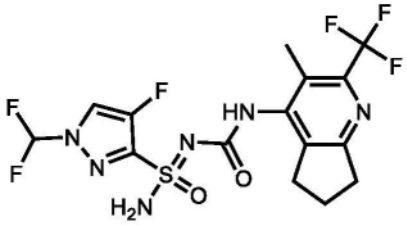
[5051]

			环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	2*25 cm，5 um	FA）	
554	723a		(S) 或 (R)-1-(1,1-二氟乙基)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IE，2*25 cm，5 um	50% IPA 于 Hex 中（0.1% FA）	425
555	721b		(R) 或 (S)-4-乙基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	405
556	721a		(S) 或 (R)-4-乙基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	405
557	720b		(S) 或 (R)-5-乙基-3-氟-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	423

[5052]

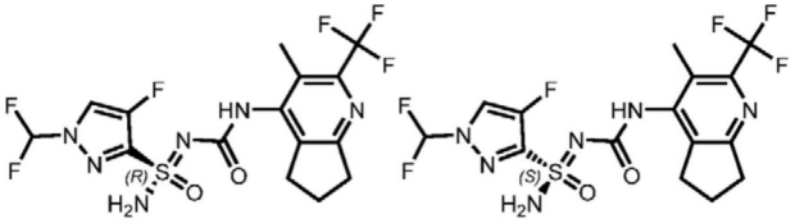
558	720a		(R) 或 (S)-5-乙基-3-氟-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	423
559	729b		(R) 或 (S)-4-氯-1-乙基-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	451
560	729a		(S) 或 (R)-4-氯-1-乙基-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	451

[5053] 实例561

[5054] 

[5055] 1-(二氟甲基)-4-氟-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺(方案IX)

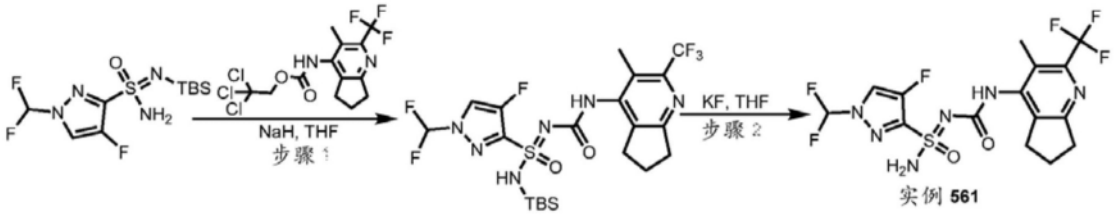
[5056] 实例562和563

[5057] 

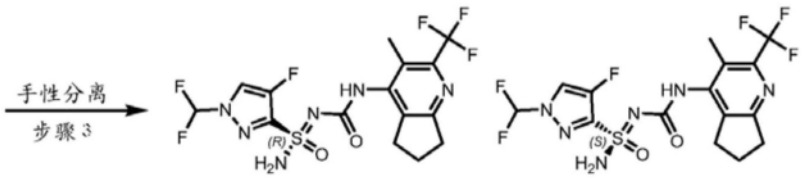
实例 562 实例 563

（立体化学指定是暂定的）

[5058] (R)-和(S)--1-(二氟甲基)-4-氟-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺



[5059]



实例 562 实例 563

(立体化学指定是暂定的)

[5060] 步骤1:N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-(二氟甲基)-4-氟-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[5061] 在冰/水浴中在0℃下向在氮气下的50-mL圆底烧瓶中的N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-(二氟甲基)-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺(150mg,0.46mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中添加NaH(在矿物油中的60重量%分散体,54.8mg,1.37mmol)。将所得溶液在RT下搅拌10min。然后将(3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(179mg,0.46mmol)添加至搅拌溶液中。将所得溶液在RT下搅拌20h。然后将反应通过添加1.0mL MeOH淬灭。将所得混合物浓缩。用DCM/MeOH(10:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生250mg(96%)呈淡黄色油状物的标题化合物。MS-ESI:571(M+1)。

[5062] 步骤2:1-(二氟甲基)-4-氟-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[5063] 在RT下向在50-mL圆底烧瓶中的N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-(二氟甲基)-4-氟-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺(250mg,0.45mmol)在THF(5.0mL)中的搅拌溶液中添加KF(131mg,2.25mmol)。将所得溶液在RT下搅拌1h。将固体滤出。将所得混合物浓缩。将粗产物通过制备型HPLC使用以下条件进行纯化:XBridge制备型C18 OBD柱,19×150mm5um;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:经7min 8%B至28%B;UV 210/254nm;Rt:5.32min。这产生155mg(74%)呈灰白色固体的实例561。MS-ESI:457(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.08(s,1H),8.65(d,J=4.8Hz,1H),8.04(br s,2H),7.86(t,J=58.4Hz,1H),2.94-2.88(m,2H),2.80-2.74(m,2H),2.20(s,3H),2.07-1.98(m,2H)。

[5064] 步骤3:手性拆分

[5065] 将实例561(150mg)通过制备型手性HPLC使用以下条件拆分:CHIRALPAK IG,20*250mm,5um;流动相A:Hex(0.1%FA),流动相B:EtOH;流速:20mL/min;梯度:20%B;220/254nm;Rt_1:6.505min(实例562);Rt_2:8.721min(实例563);这产生37.0mg实例562,随后是42.4mg实例563,两者均为灰白色固体。

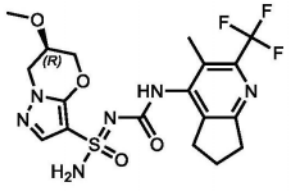
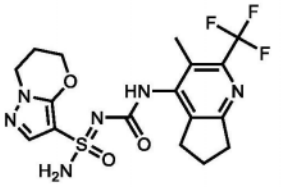
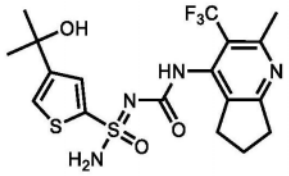
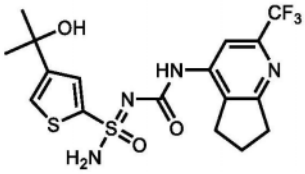
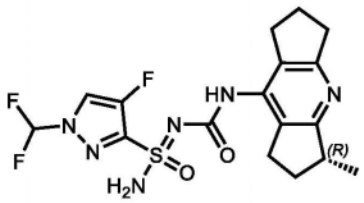
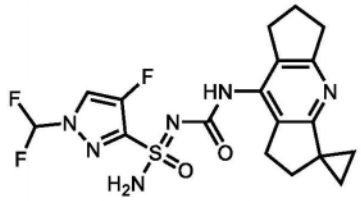
[5066] 实例562:MS-ESI:457(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.08(s,1H),8.65(d,J=

4.8Hz,1H),8.11(br s,2H),7.86(t,J＝58.4Hz,1H),2.94-2.88(m,2H),2.78-2.67(m,2H),2.20(s,3H),2.09-1.97(m,2H)。

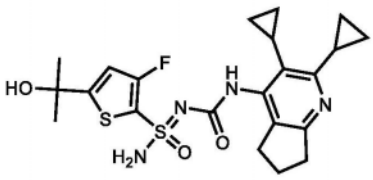
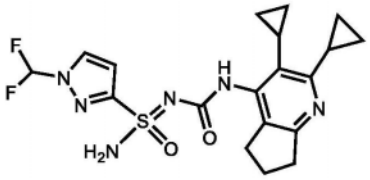
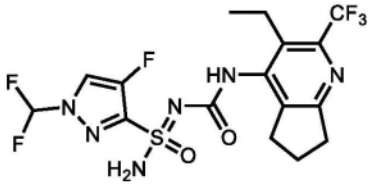
[5067] 实例563:MS-ESI:457(M+1)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.08(s,1H),8.65(d,J＝4.4Hz,1H),8.11(br s,2H),7.86(t,J＝58.4Hz,1H),2.94-2.87(m,2H),2.81-2.71(m,2H),2.20(s,3H),2.09-1.96(m,2H)。

[5068] 表49.下表中的实例使用如实例561和方案IX中所述的类似条件由适当起始物质制备。

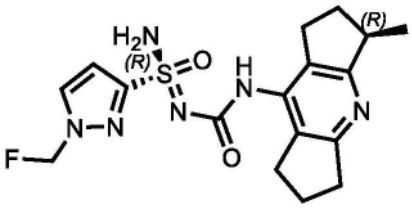
[5069]

实例编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
564		(6R)-6-甲氧基-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺	475
565		N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺	445
566		4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-甲基-3-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	463
567		4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	449
568		1-(二氟甲基)-4-氟-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	429
569		1-(二氟甲基)-4-氟-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	441

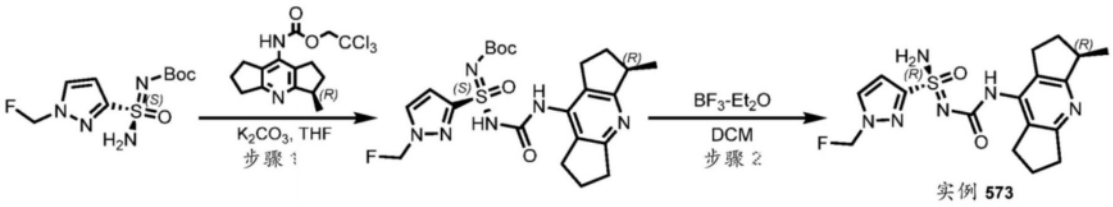
[5070]

570		N'-((2,3-二环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	479
571		N'-((2,3-二环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	437
572		1-(二氟甲基)-N'-((3-乙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	471

[5071] 实例573

[5072] 

[5073] (R)-1-(氟甲基)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺(方案X)

[5074] 

[5075] 步骤1:((R)-(1-(氟甲基)-1H-吡唑-3-基)(3-((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)脲基)(氧代)-λ^6-亚硫烷基)氨基甲酸叔丁酯

[5076] 向在8-mL密封管中的(S)-(氨基(1-(氟甲基)-1H-吡唑-3-基)(氧代)-λ^6-亚硫烷基)氨基甲酸叔丁酯(10mg,0.036mmol)在THF(1.0mL)中的搅拌溶液中添加K_2CO_3(24.8mg,0.18mmol)和(R)-(3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(13mg,0.036mmol)。将所得溶液在80℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至RT。将所得溶液用20mL EtOAc稀释。将固体滤出,将滤液减压浓缩。这产生11mg(粗制)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:493(M+1)。

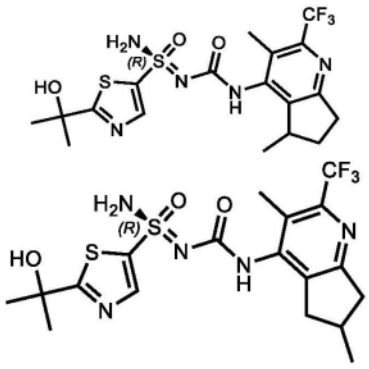
[5077] 步骤2:(R)-1-(氟甲基)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

[5078] 在0℃下向在20-mL密封管中的((R)-(1-(氟甲基)-1H-吡唑-3-基)(3-((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)脲基)(氧代)-λ^6-亚硫烷基)氨基甲酸叔

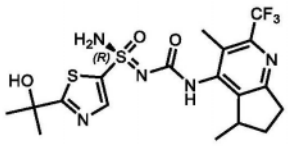
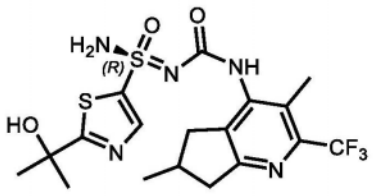
丁酯(10mg)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中滴加$BF_3.Et_2O$(47重量%,0.050mL,0.40mmol)。将所得溶液在RT下搅拌90min。将所得溶液用2.0mL MeOH淬灭。将所得混合物浓缩。将粗产物通过制备型HPLC使用以下条件进行纯化:XBridge制备型OBD C18柱,30*150mm 5um;流动相,水(10mM NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$)和ACN(经7min 3%至30%);UV 254/220nm;Rt:6.13min。这产生0.80mg(5.7%经2步)呈白色固体的实例573。MS-ESI:393(M+1)。

[5079] 表50.下表中的实例使用如实例573和方案X中所述的类似条件由适当起始物质制备。实例575和576的结构是基于其质子NMR与类似文献化合物(Journal of Organic Chemistry.[有机化学杂志]2013,78(11),5349-5356)相比而指定的。

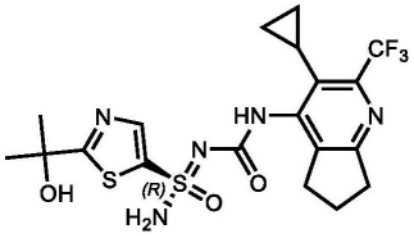
[5080]

实例编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H]+
574		(R)-N'-((3,5-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺和(R)-N'-((3,6-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	478

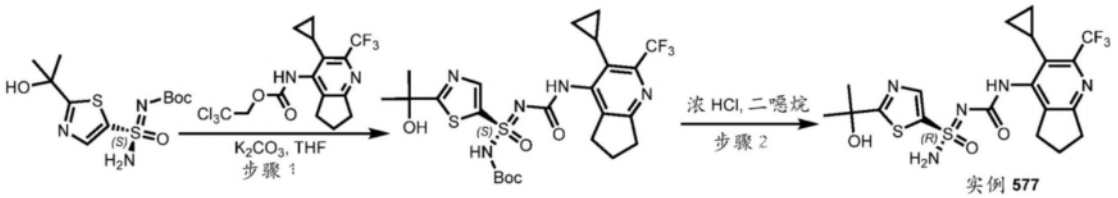
[5081]

575		(R)-N'-((3,5-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	478
576		(R)-N'-((3,6-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	478

[5082] 实例577

[5083] 

[5084] (R)-N'-((3-环丙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(方案XI)

[5085] 

[5086] 步骤1:(S)-(N-((3-环丙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺基)氨基甲酸叔丁酯

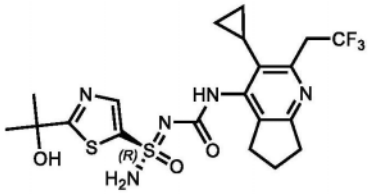
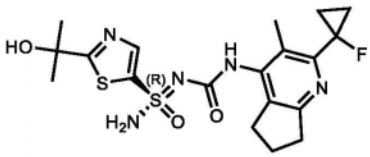
[5087] 在RT下向在20-mL密封管中的(S)-(氨基(2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-基)(氧代)-λ^6-亚硫烷基)氨基甲酸叔丁酯(90mg,0.28mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中添加K_2CO_3(193mg,1.4mmol)和(3-环丙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(117mg,0.28mmol)。将所得溶液在80℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至RT。将所得溶液用50mL EtOAc稀释。将固体滤出。将滤液浓缩。这产生100mg(粗制)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:590(M+1)。

[5088] 步骤2:(R)-N'-((3-环丙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

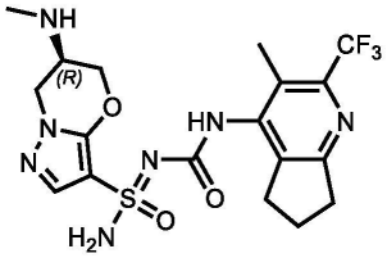
[5089] 在RT下将在50-mL圆底烧瓶中的(S)-(N-((3-环丙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.17mmol)在4M HCl/二噁烷(4mL)中的溶液搅拌30min。将所得混合物真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC使用以下条件进行纯化:XBridge制备型C18 OBD柱,19×150mm 5um;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:经10min 7%B至20%B;UV 210/254nm;Rt_1:11.03min。这产生30mg(22%经2步)呈白色固体的实例577。MS-ESI:490(M+1)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.98(s,1H),8.09(s,1H),7.92(br s,2H),6.28(s,1H),2.94-2.87(m,2H),2.84-2.79(m,2H),2.07-1.98(m,2H),1.83-1.78(m,1H),1.50(s,6H),0.93-0.80(m,2H),0.44-0.30(m,2H)。

[5090] 表51.下表中的实例使用如实例577和方案XI中所述的类似条件由适当起始物质制备。

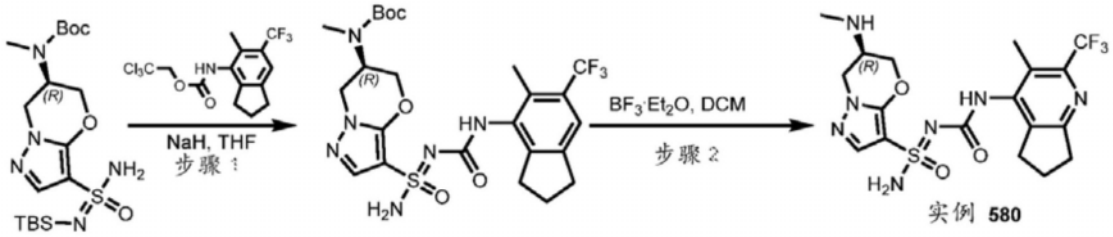
[5091]

实例编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H]$^+$
578		(R)-N'-((3-环丙基-2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	504
579		(R)-N'-((2-(1-氟环丙基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	454

[5092] 实例580

[5093] 

[5094] (6R)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺(方案XII)

[5095] 

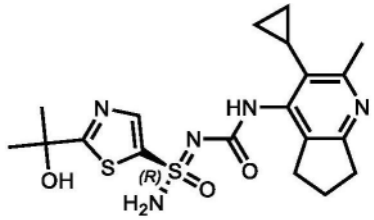
[5096] 步骤1:((6R)-3-(N'-((5-甲基-6-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)磺酰胺亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)氨基甲酸叔丁基甲酯

[5097] 在冰/水浴中在0℃下向在氮气下的50-mL圆底烧瓶中的((6R)-3-(N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)磺酰胺亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.22mmol)在THF(5.0mL)中搅拌溶液中添加NaH(在矿物油中的60重量%分散体,18mg,0.44mmol),随后在0℃下分批添加(5-甲基-6-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(88mg,0.22mmol)。将所得溶液在RT下搅拌3h。然后将反应通过添加5.0mL水淬灭。将所得溶液用3x30mL EtOAc萃取,将合并的有机层经无水硫酸钠干燥且真空浓缩。这产生100mg(粗制)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:573(M+1)。

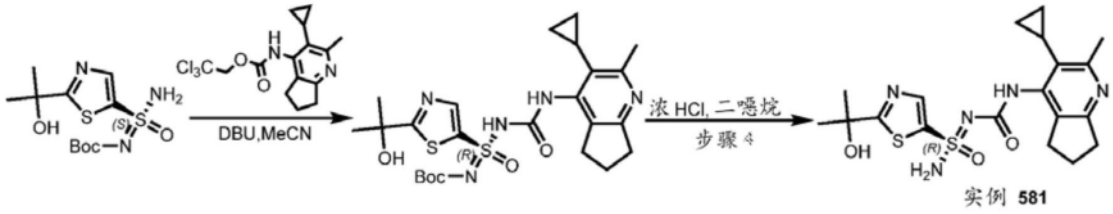
[5098] 步骤2:(6R)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6-(甲基氨基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺

[5099] 在冰/水浴中在0℃下伴随搅拌向在25-mL圆底烧瓶中的((6R)-3-(N'-((5-甲基-6-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)磺酰胺亚胺基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-6-基)氨基甲酸叔丁基甲酯(80mg,0.14mmol)在DCM(3mL)中的搅拌溶液中滴加$BF_3.Et_2O$(47重量%,0.05mL,0.40mmol)。将所得溶液在RT下搅拌1h。然后将反应通过添加1.0mL水淬灭。将所得溶液用3x10mL EtOAc萃取并且经无水硫酸钠干燥。将固体滤出。将所得混合物真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC使用以下条件进行纯化:XSelect CSH制备型C18OBD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:经7min 16%B至31%B;210/254nm;Rt_1:6.05min。这产生50mg(48%,经两步)呈白色固体的实例580。MS-ESI:474(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.82(s,1H),8.21(s,1H),7.55(s,1H),7.33(br s,2H),4.40-4.19(m,3H),3.99-3.90(m,1H),3.20-3.14(m,1H),2.92(t,J=7.6Hz,2H),2.84(t,J=7.6Hz,2H),2.34(s,3H),2.23(s,3H),2.13-1.99(m,2H)。

[5100] 实例581

[5101] 

[5102] (R)-N'-((3-环丙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(方案XIII)

[5103] 

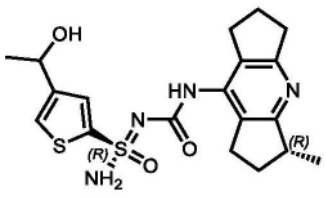
[5104] 步骤1:(R)-((3-(3-环丙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)脲基)(2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-基)(氧代)-λ^6-亚硫烷基)氨基甲酸叔丁酯

[5105] 向在25-mL圆底烧瓶中的(S)-(氨基(2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-基)(氧代)-λ^6-亚硫烷基)氨基甲酸叔丁酯(71mg,0.22mmol)在MeCN(10mL)中的搅拌溶液中添加DBU(100mg,0.66mmol)和(3-环丙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(80mg,0.22mmol)。将所得溶液在油浴中在35℃下搅拌6h。然后将反应通过添加6.0mL水淬灭。将所得溶液用5x20mL EtOAc萃取并且将有机层合并且浓缩。这产生160mg(粗制)呈棕色固体的标题化合物。MS-ESI:536(M+1)。

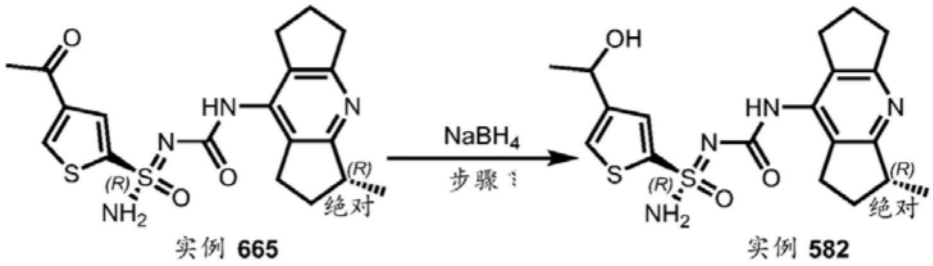
[5106] 步骤2:(R)-N'-((3-环丙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[5107] 在RT下向(R)-((3-(3-环丙基-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)脲基)(2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-基)(氧代)-λ^6-亚硫烷基)氨基甲酸叔丁酯(120mg,0.22mmol)在二噁烷(15mL)中的搅拌溶液中滴加浓HCl(12M,0.10mL,1.2mmol)。将所得溶液在RT下搅拌2h。将溶液的pH值用饱和$NaHCO_3$(水溶液)调节至7,然后用5x20mL EtOAc萃取并且将有机层合并,经Na_2SO_4干燥且真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC使用以下条件进行纯化:XBridge制备型OBD C18柱,30*150mm*5um;流动相,水(10mM NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$)和ACN(经7min 5%相B至28%);UV 210/254nm;Rt_1:6.05min。这产生45mg(46%,经两步)呈白色固体的实例581。MS-ESI:436(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.56(s,1H),8.07(s,1H),7.86(br s,2H),6.28(s,1H),2.81-2.64(m,4H),2.46(s,3H),1.97-1.90(m,2H),1.63-1.55(m,1H),1.50(s,6H),0.88-0.77(m,2H),0.32-0.25(m,2H)。

[5108] 实例582

[5109] 

[5110] (R)-4-(1-羟乙基)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺(方案XIV)

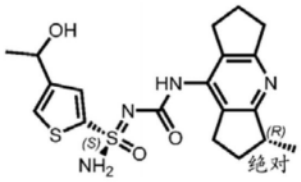
[5111] 

[5112] 步骤1:(R)-4-(1-羟乙基)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺

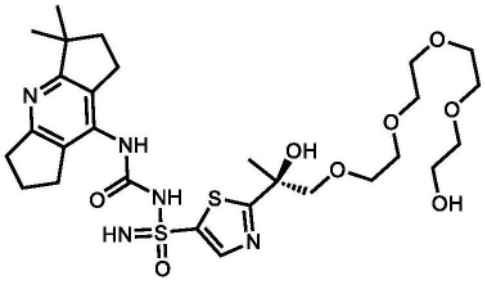
[5113] 在冰/水浴中在0℃下向在氮气下的50-mL圆底烧瓶中的(R)-4-乙酰基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺(200mg,0.48mmol)在MeOH(20mL)中的搅拌溶液中分批添加$NaBH_4$(54mg,1.43mmol)。将所得溶液在RT下搅拌过夜。然后将反应通过添加10mL 1M HCl淬灭。将所得溶液用2x50mL EtOAc萃取并且经无水硫酸钠干燥且浓缩。将粗产物通过制备型HPLC使用以下条件进行纯化:XBridge制备型C18 OBD柱,19*150mm5um;流动相,水(10mM NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$)和ACN(经7min5%相B至25%);UV 210/254nm,Rt:6.63min。这产生160mg(80%)呈白色固体的实例582。MS-ESI:421(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.75(s,1H),7.71(br s,2H),7.60(s,2H),5.33(d,J=4.8Hz,1H),4.79-4.68(m,1H),3.05-2.97(m,1H),2.85-2.60(m,6H),2.29-2.21(m,1H),2.01-1.90(m,2H),1.54-1.43(m,1H),1.35(d,J=6.4Hz,3H),1.20(d,J=7.2Hz,3H)。

[5114] 表52下表中的实例使用如实例582和方案XIV中所述的类似条件由实例666制备。

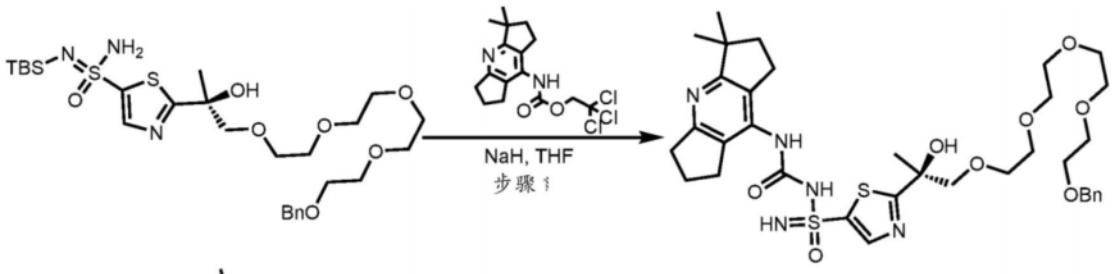
[5115]

实例编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
583		(S)-4-(1-羟乙基)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	421

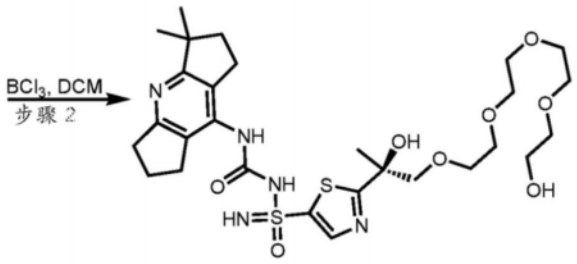
[5116] 实例584

[5117] 

[5118] 2-((S)-1,14-二羟基-3,6,9,12-四氧杂十五烷-14-基)-N-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(方案XV)



[5119]



实例 584

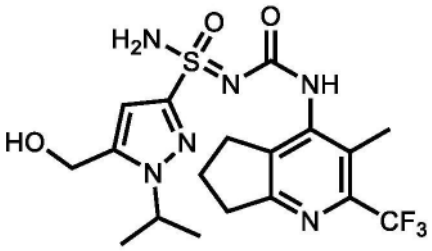
[5120] 步骤1:N-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-((S)-16-羟基-1-苯基-2,5,8,11,14-五氧杂十七烷-16-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[5121] 在冰/水浴中在0℃下向在氮气下的50-mL圆底烧瓶中的N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-((S)-16-羟基-1-苯基-2,5,8,11,14-五氧杂十七烷-16-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(100mg,0.16mmol)在THF(5.0mL)中的搅拌溶液中添加(3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]-吡啶-8-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(60mg,0.16mmol)和NaH(在矿物油中的60重量%分散体,13mg,0.32mmol)。将所得溶液在RT下搅拌3h。然后将反应通过添加5.0mL水淬灭。将所得溶液用3x30mL EtOAc萃取并且将合并的有机层经无水硫酸钠干燥。将固体滤出。将所得混合物真空浓缩。用DCM/MeOH(10:1)将残余物从硅胶洗脱。这产生100mg(85%)呈白色固体的标题化合物。MS-ESI:732(M+1)。

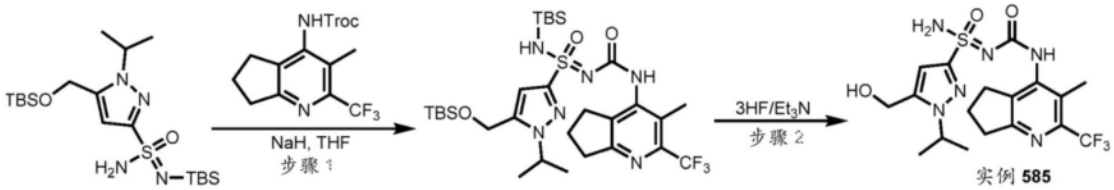
[5122] 步骤2:2-((S)-1,14-二羟基-3,6,9,12-四氧杂十五烷-14-基)-N-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺

[5123] 在氮气下在冰/水浴中在0℃下向N-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-((S)-16-羟基-1-苯基-2,5,8,11,14-五氧杂十七烷-16-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺(80mg,0.11mmol)在DCM(15mL)中的搅拌溶液中滴加在DCM中的BCl_3(1M,0.46mL,0.46mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌5h。将反应在0℃下用水/冰(10mL)淬灭。将所得混合物用DCM(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。将粗产物(80mg)通过制备型HPLC使用以下条件进行纯化:XSelect CSH制备型C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:经7min 18%B至28%B;UV 210/254nm;Rt_1:6.20min。这产生18.7mg(27%)呈白色固体的实例584。MS-ESI:642(M+1)。^1H NMR(300MHz,MeOH-d_4)δ8.19(s,1H),3.90-3.48(m,18H),3.01-2.91(m,2H),2.89-2.72(m,4H),2.20-2.01(m,2H),2.01-1.80(m,2H),1.57(s,3H),1.28(s,6H)。

[5124] 实例585

[5125] 

[5126] 5-(羟甲基)-1-异丙基-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺(方案XVI)

[5127] 

[5128] 步骤1:N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-异丙基-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

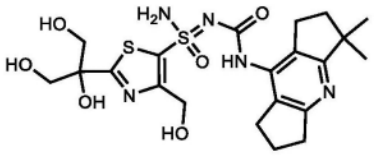
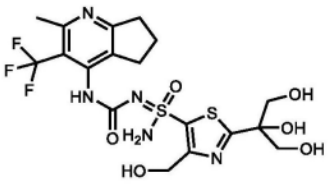
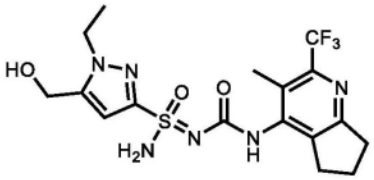
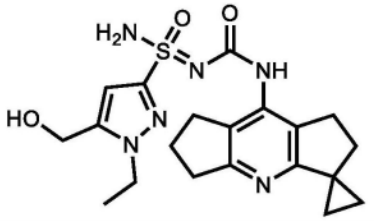
[5129] 在氮气下在0℃下向N'-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺(300mg,0.67mmol)在THF(5.0mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(在矿物油中的60重量%分散体,80.4mg,2.01mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌20min。在0℃下向上述混合物中滴加在THF(3.0mL)中的(3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(263mg,0.67mmol)。将所得混合物在RT下搅拌2h。将反应在0℃下用水/冰(10mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且真空浓缩。将残余物通过制备型TLC用PE/EtOAc(4:1)进行纯化。这产生375mg(81%)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:689(M+1)。

[5130] 步骤2:5-(羟甲基)-1-异丙基-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

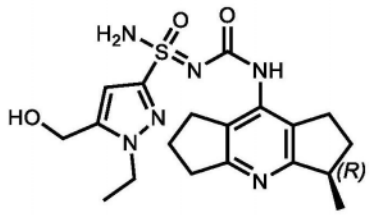
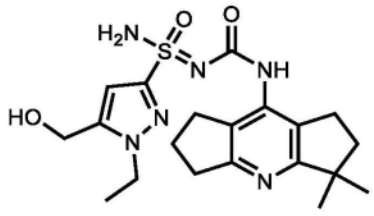
[5131] 在RT下向N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-异丙基-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺(370mg,0.54mmol)在THF(5.0mL)中的搅拌溶液中分批添加三乙胺三氢氟酸盐(0.33mL,2.03mmol,4.50当量)。将反应混合物在RT下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC使用以下条件进行纯化:XBridge制备型OBD C18柱,30×150mm,5um;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:经7min 5%B至35%B;UV 254/210nm;Rt_1:6.22min。这产生100mg(40%)呈白色固体的实例585。MS-ESI:461(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.90(s,1H),7.41(br s,2H),6.55(s,1H),5.46(t,J=5.4Hz,1H),4.75-4.61(m,1H),4.55(d,J=5.6Hz,2H),2.90(t,J=7.4Hz,2H),2.80(t,J=7.2Hz,2H),2.21(s,3H),2.08-1.94(m,2H),1.39(t,J=6.6Hz,6H)。

[5132] 表53下表中的实例使用如实例544和方案VIII中所述的类似条件由适当起始物质制备。

[5133]

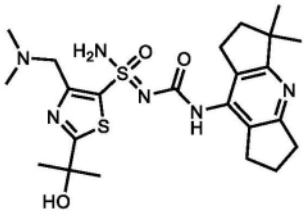
实例编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
586		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲基)-2-(1,2,3-三羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	512
587		4-(羟甲基)-N'-((2-甲基-3-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(1,2,3-三羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	526
588		1-乙基-5-(羟甲基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	447
589		1-乙基-5-(羟甲基)-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	431

[5134]

590		1-乙基-5-(羟甲基)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	419
591		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-乙基-5-(羟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	433

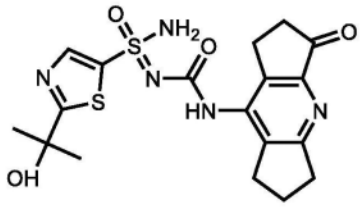
[5135] 表54下表中的实例使用如实例250和方案III中所述的类似条件由适当起始物质制备。

[5136]

实例编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
592		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-((二甲基氨基)甲基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	507

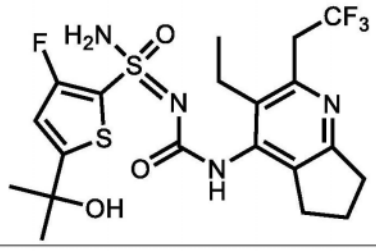
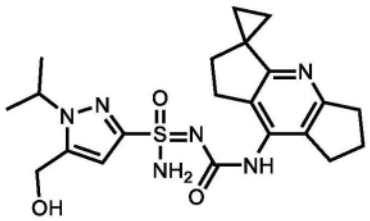
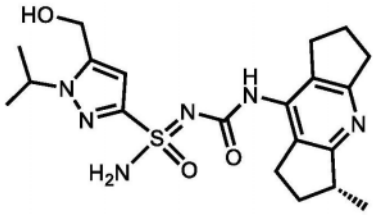
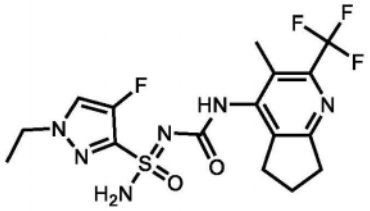
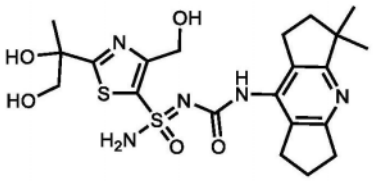
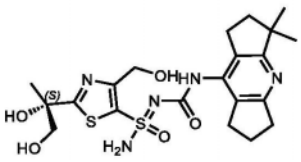
[5137] 表55.下表中的实例使用如实例49和方案3中所述的类似条件由适当起始物质制备。

[5138]

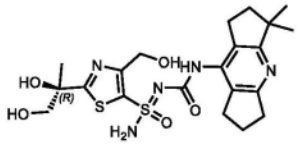
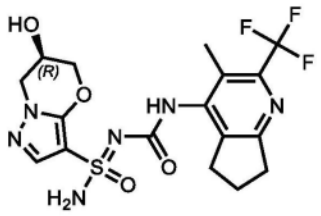
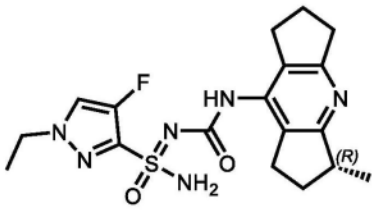
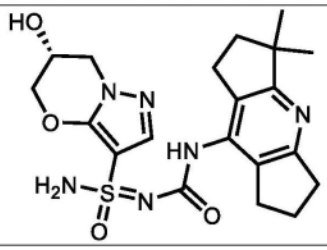
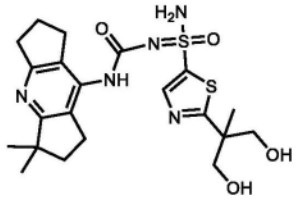
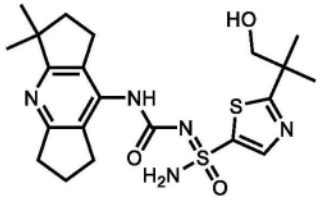
实例编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
593		2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-氧代-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	436

[5139] 表56.下表中的实例使用如实例236和方案II中所述的类似条件由适当起始物质制备。

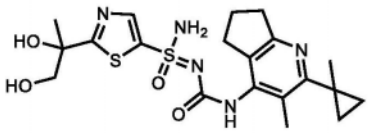
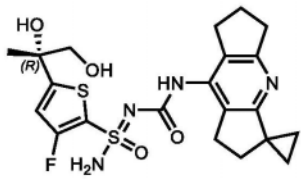
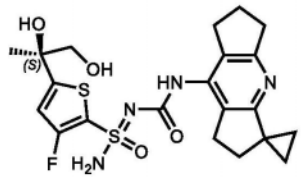
[5140]

实例编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
594		N'-((3-乙基-2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	509
595		5-(羟甲基)-1-异丙基-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	445
596		5-(羟甲基)-1-异丙基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	433
597		1-乙基-4-氟-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	435
598		2-(1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	496
599		2-((S)-1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	496

[5141]

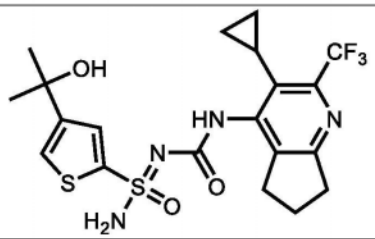
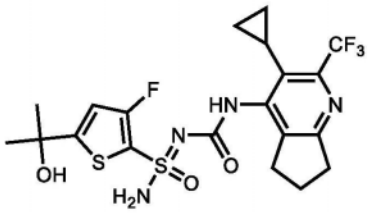
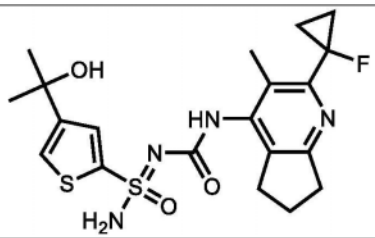
600		2-((R)-1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	496
601		(6R)-6-羟基-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺	461
602		1-乙基-4-氟-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	407
603		(6R)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-6-羟基-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺	447
604		2-(1,3-二羟基-2-甲基丙-2-基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	480
605		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	464

[5142]

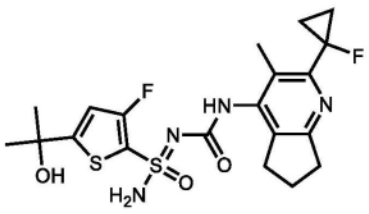
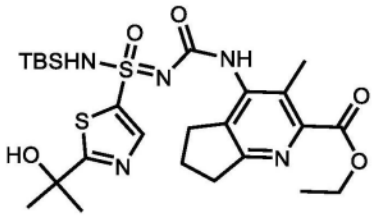
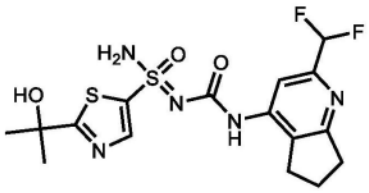
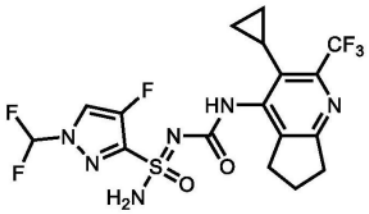
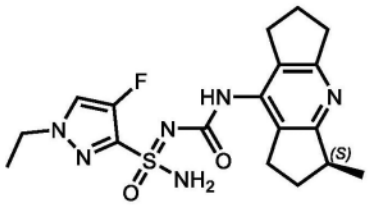
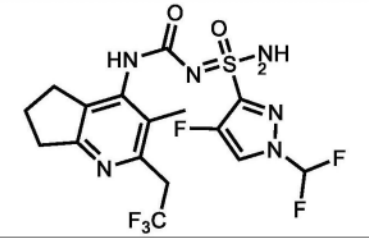
606		2-(1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-(1-甲基环丙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	466
607		5-((R)-1,2-二羟基丙-2-基)-3-氟-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	481
608		5-((S)-1,2-二羟基丙-2-基)-3-氟-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	481

[5143] 表57.下表中的实例使用如实例252和方案V中所述的类似条件由适当起始物质制备。

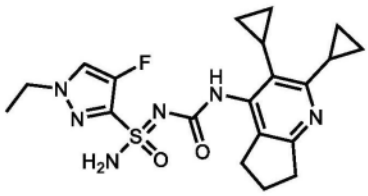
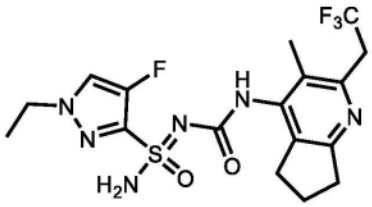
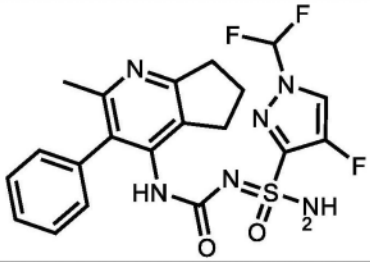
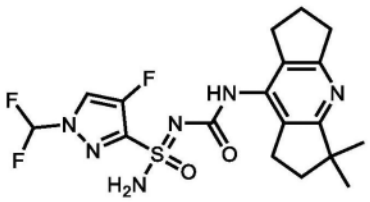
[5144]

实例编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
609		N'-((3-环丙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	489
610		N'-((3-环丙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	507
611		N'-((2-(1-氟环丙基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	453

[5145]

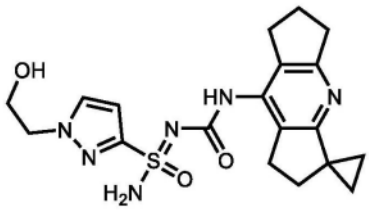
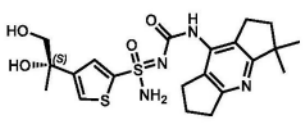
612		3-氟-N'-((2-(1-氟环丙基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	471
613		4-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)(2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-基)(氧代)-l6-亚硫烷基)脲基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-2-甲酸乙酯	582
614		N'-((2-(二氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	432
615		N'-((3-环丙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-(二氟甲基)-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	483
616		1-乙基-4-氟-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	407
617		1-(二氟甲基)-4-氟-N'-((3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	471

[5146]

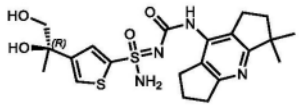
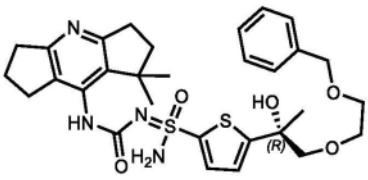
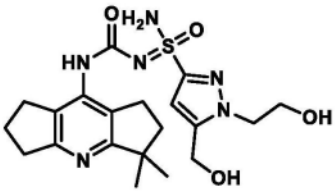
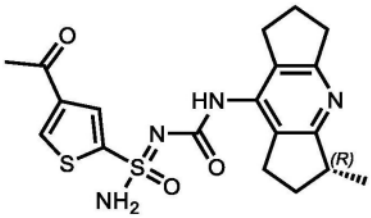
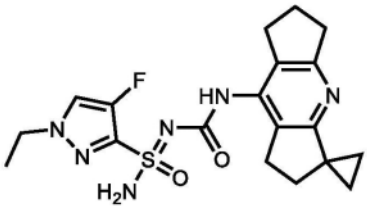
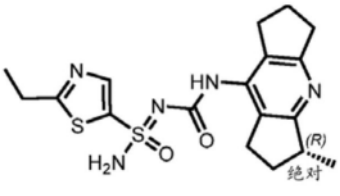
618		N'-((2,3-二环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	433
619		1-乙基-4-氟-N'-((3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	449
620		1-(二氟甲基)-4-氟-N'-((2-甲基-3-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	465
621		1-(二氟甲基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	443

[5147] 表58下表中的实例使用如实例9和方案2中所述的类似条件由适当起始物质制备。

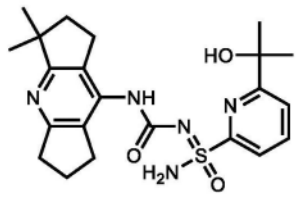
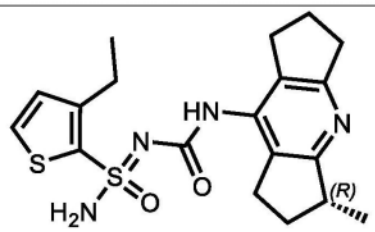
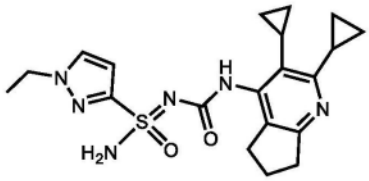
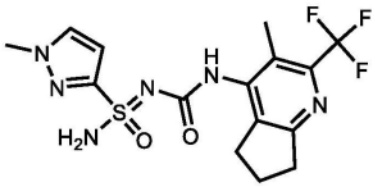
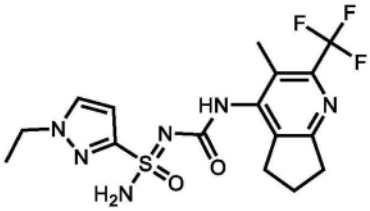
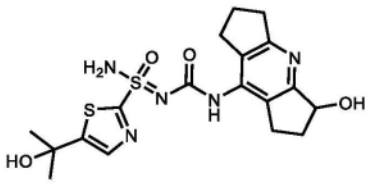
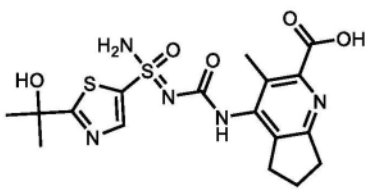
[5148]

实例编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
622		1-(2-羟乙基)-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	417
623		4-((S)-1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨	465

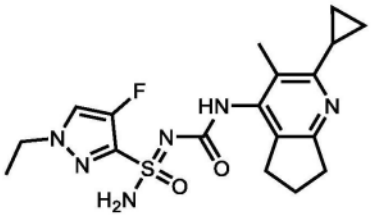
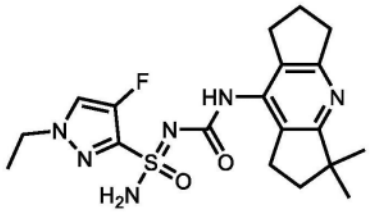
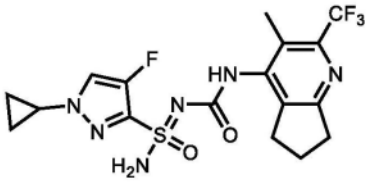
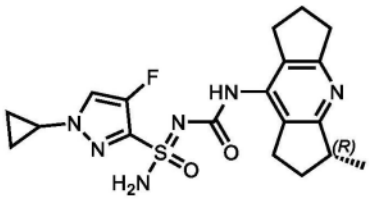
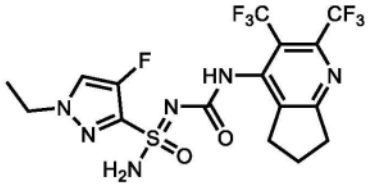
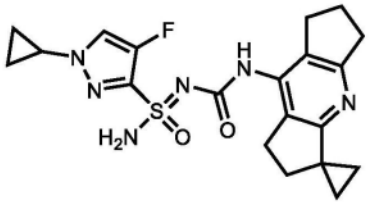
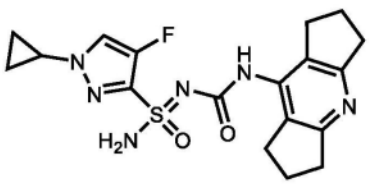
[5149]

		基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	
624		4-((R)-1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	465
625		5-((R)-1-(2-(苄氧基)乙氧基)-2-羟基丙-2-基)-N'-((1,1-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	599
626		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-(2-羟乙基)-5-(羟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	449
627		4-乙酰基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	419
628		1-乙基-4-氟-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	419
629		2-乙基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	406

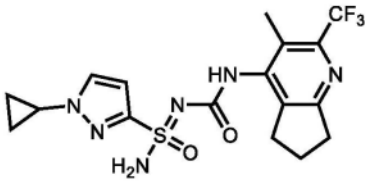
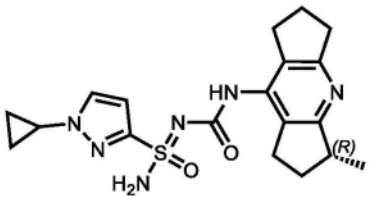
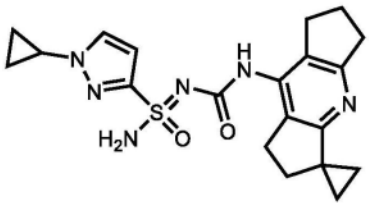
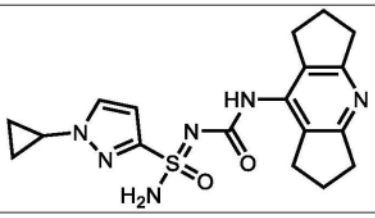
[5150]

630		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-磺酰亚胺酰胺	444
631		3-乙基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	404
632		N'-((2,3-二环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	415
633		1-甲基-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	403
634		1-乙基-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	417
635		N'-((3-羟基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-磺酰亚胺酰胺	438
636		4-(3-(氨基(2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-基)(氧代)-l6-亚硫烷基)脲基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-2-甲酸	440

[5151]

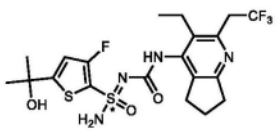
637		N'-((2-环丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	407
638		N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	421
854		1-环丙基-4-氟-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	447
855		1-环丙基-4-氟-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	419
856		N'-((2,3-双(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	489
857		1-环丙基-4-氟-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	431
858		1-环丙基-4-氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	405

[5152]

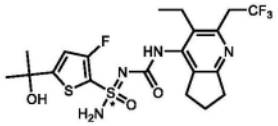
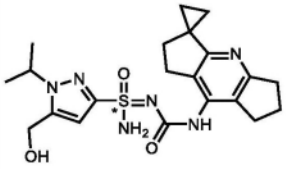
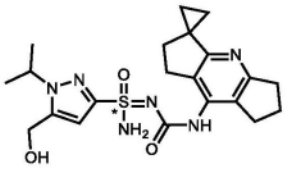
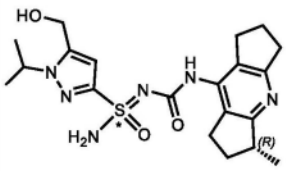
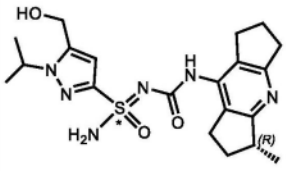
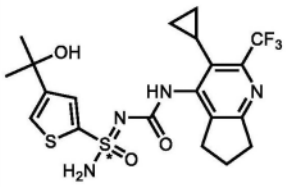
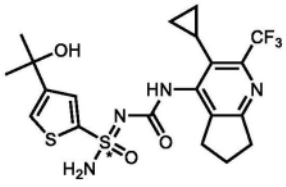
859		1-环丙基-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	429
860		1-环丙基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	401
861		1-环丙基-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	413
862		1-环丙基-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	387

[5153] 表59下表中的实例由对上述外消旋和非对映异构体混合物实例的手性HPLC拆分获得。手性柱和洗脱液在表中列出。按照惯例,常常在表中首先列出较快洗脱的对映异构体,随后是一对中的较慢洗脱的对映异构体。手性中心处的符号*表示该手性中心已经拆分但未确定该中心处的绝对立体化学。化合物名称中指定的立体化学是暂定的。出于登记目的,任意指定了一些碳立体中心,如对于实例661～664的醇中心。

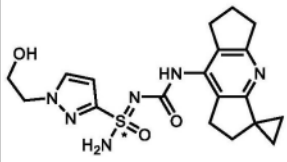
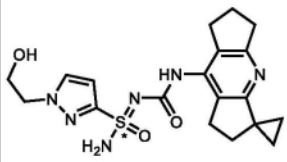
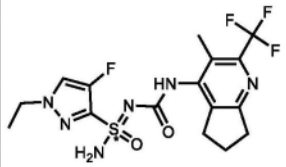
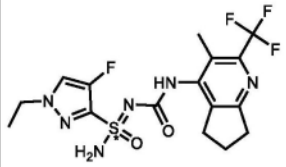
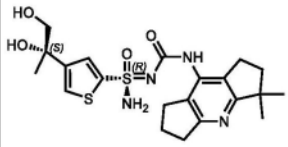
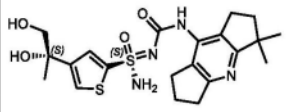
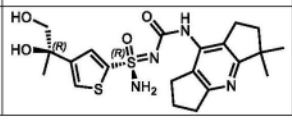
[5154]

实例编号	结构	IUPAC 名称	柱	洗脱液	LC-MS $[M+H]^+$
639		(R) 或 (S)-N'-((3-乙基-2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IA, 4.6*50 mm; 3 um	20% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	509

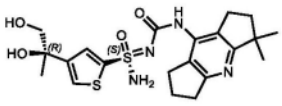
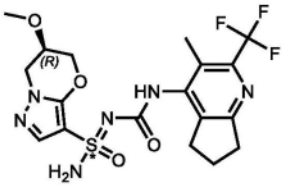
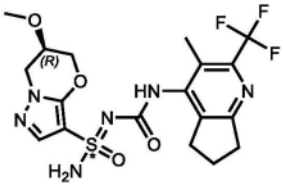
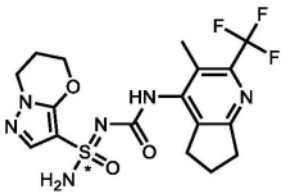
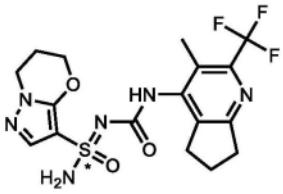
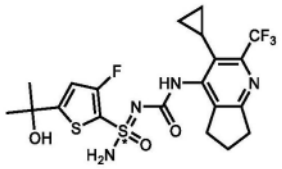
[5155]

640		(S) 或 (R)-N'-((3-乙基-2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IA, 4.6*50 mm; 3 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	509
641		(R) 或 (S)-5-(羟甲基)-1-异丙基-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IC, 2*25 cm, 5 um	50% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	445
642		(S) 或 (R)-5-(羟甲基)-1-异丙基-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IC, 2*25 cm, 5 um	50% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	445
643		(R) 或 (S)-5-(羟甲基)-1-异丙基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IC, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	433
644		(S) 或 (R)-5-(羟甲基)-1-异丙基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IC, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	433
645		(S) 或 (R)-N'-((3-环丙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IC, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.2% DEA）	489
646		(R) 或 (S)-N'-((3-环丙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IC, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.2% DEA）	489

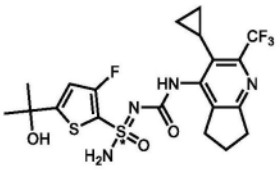
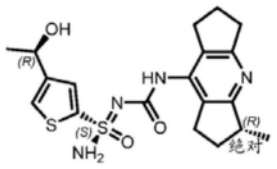
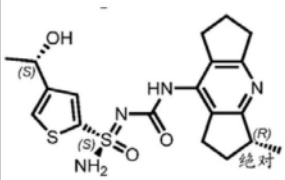
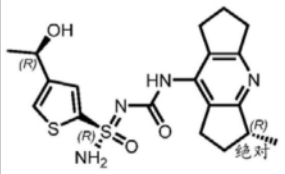
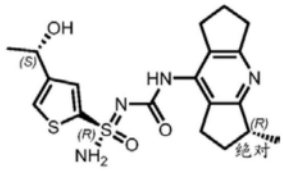
[5156]

647		(R) 或 (S)-1-(2-羟乙基)-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IC, 2*25 cm, 5 um	50% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	417
648		(S) 或 (R)-1-(2-羟乙基)-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IC, 2*25 cm, 5 um	50% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	417
649		(R) 或 (S)-1-乙基-4-氟-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE, 2*25 cm, 5 um;	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	435
650		(S) 或 (R)-1-乙基-4-氟-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE, 2*25 cm, 5 um;	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	435
651		(R)-4-((S)-1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IG, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	465
652		(S)-4-((S)-1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IG, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	465
653		(R)-4-((R)-1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢	CHIRAL PAK IG,	30% EtOH 于 Hex 中	465

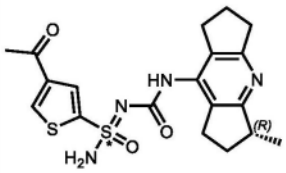
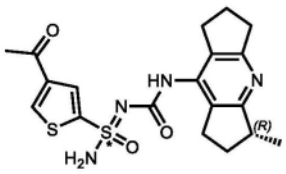
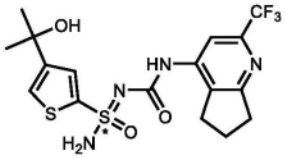
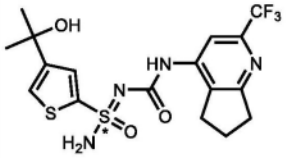
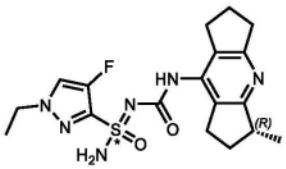
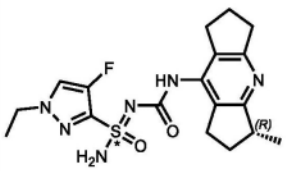
[5157]

		二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	4.6*50mm，3 um	（0.1% FA）	
654		(S)-4-((R)-1,2-二羟基丙-2-基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IG，4.6*50mm，3 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	465
655		(S) 或 (R)-(6R)-6-甲氧基-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE，2*25 cm，5 um	50% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	475
656		(R) 或 (S)-(6R)-6-甲氧基-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE，2*25 cm，5 um	50% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	475
657		(R) 或 (S)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IC，2*25 cm，5 um	40% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	445
658		(S) 或 (R)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IC，2*25 cm，5 um	40% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	445
659		(R) 或 (S)-N'-((3-环丙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IF，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	507

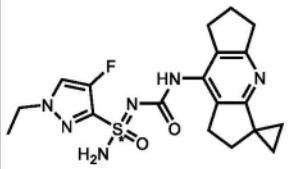
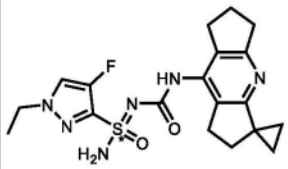
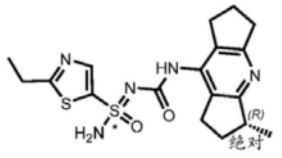
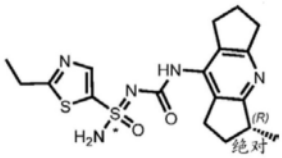
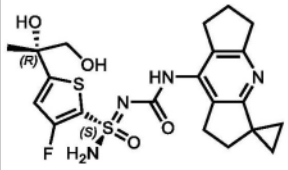
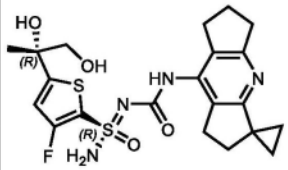
[5158]

660		(S) 或 (R)-N'-((3-环丙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IF，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	507
661		(S)-4-((R) 或 (S)-1-羟乙基)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	35%MeOH（8 mM NH_3-MeOH）于 CO_2 中	421
662		(S)-4-((S) 或 (R)-1-羟乙基)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	35%MeOH（8 mM NH_3-MeOH）于 CO_2 中	421
663		(R)-4-((R) 或 (S)-1-羟乙基)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	Reg-AD，3*25 cm，5 um	45% MeOH（8 mM NH_3.MeOH）于 CO_2 中	421
664		(R)-4-((S) 或 (R)-1-羟乙基)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	Reg-AD，3*25 cm，5 um	45% MeOH（8 mM NH_3.MeOH）于 CO_2 中	421

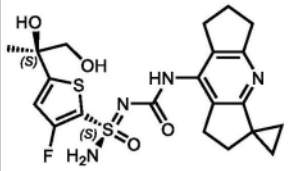
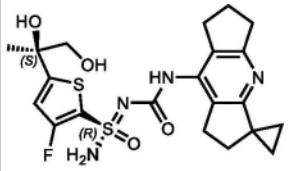
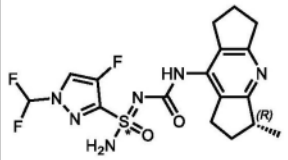
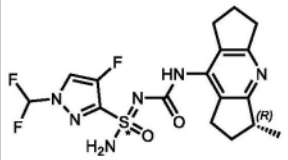
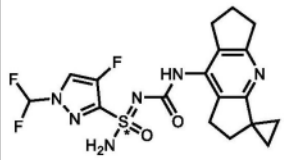
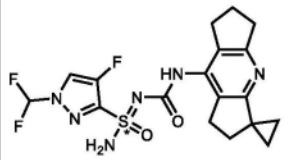
[5159]

665		(R) 或 (S)-4-乙酰基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC，2*25 cm，5 um	40%MeOH（8 mM NH_3-MeOH）于 CO_2 中	419
666		(S) 或 (R)-4-乙酰基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC，2*25 cm，5 um	40%MeOH（8 mM NH_3-MeOH）于 CO_2 中	419
667		(R) 或 (S)-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak IC，2*25 cm，5 um	15% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	449
668		(S) 或 (R)-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak IC，2*25 cm，5 um	15% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	449
669		(R) 或 (S)-1-乙基-4-氟-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IG，2*25 cm，5 um	50% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	407
670		(S) 或 (R)-1-乙基-4-氟-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IG，2*25 cm，5 um	50% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	407

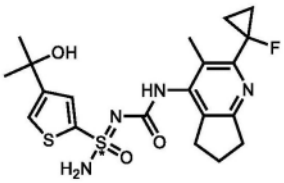
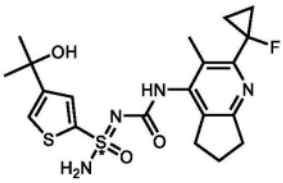
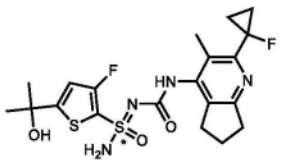
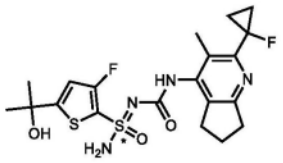
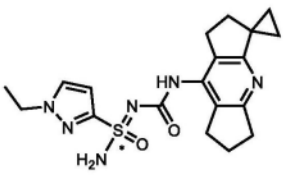
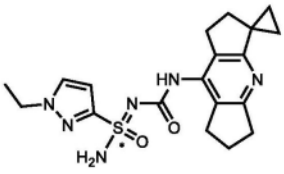
[5160]

671		(R) 或 (S)-1-乙基-4-氟-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IC，2*25 cm，5 um	50% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	419
672		(S) 或 (R)-1-乙基-4-氟-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IC，2*25 cm，5 um	50% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	419
673		(S) 或 (R)-2-乙基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE，3*25 cm，5 um	50% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	406
674		(R) 或 (S)-2-乙基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE，3*25 cm，5 um	50% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	406
675		(S)-5-((R)-1,2-二羟基丙-2-基)-3-氟-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	481
676		(R)-5-((R)-1,2-二羟基丙-2-基)-3-氟-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	481

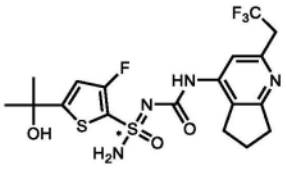
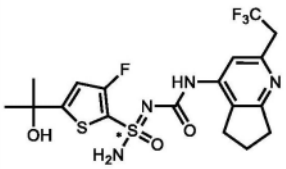
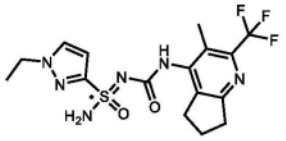
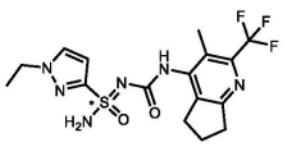
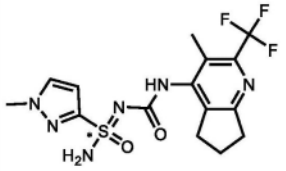
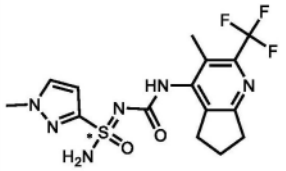
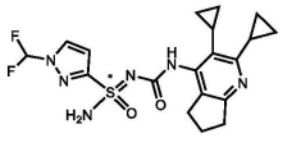
[5161]

677		(S)-5-((S)-1,2-二羟基丙-2-基)-3-氟-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH于Hex中（8 mM NH_3·MeOH）	481
678		(R)-5-((S)-1,2-二羟基丙-2-基)-3-氟-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	30% EtOH于Hex中（8 mM NH_3·MeOH）	481
679		(R) 或 (S)-1-(二氟甲基)-4-氟-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IG，4.6*50 mm，3 um	70% EtOH于Hex中（0.1% FA）	429
680		(S) 或 (R)-1-(二氟甲基)-4-氟-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IG，4.6*50 mm，3 um	70% EtOH于Hex中（0.1% FA）	429
681		(R) 或 (S)-1-(二氟甲基)-4-氟-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE，2*25 cm，5 um	30% EtOH于Hex中（0.1% FA）	441
682		(S) 或 (R)-1-(二氟甲基)-4-氟-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE，2*25 cm，5 um	30% EtOH于Hex中（0.1% FA）	441

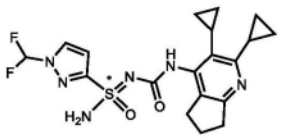
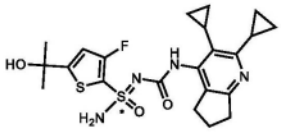
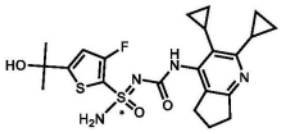
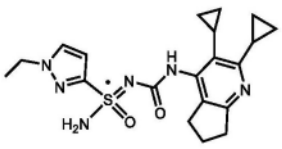
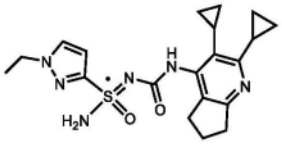
[5162]

683		(R) 或 (S)-N'-((2-(1-氟环丙基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IG, 4.6*50 mm, 3 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	453
684		(S) 或 (R)-N'-((2-(1-氟环丙基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IG, 4.6*50 mm, 3 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	453
685		(R) 或 (S)-3-氟-N'-((2-(1-氟环丙基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE, 4.6*50 mm, 3 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	471
686		(S) 或 (R)-3-氟-N'-((2-(1-氟环丙基)-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE, 4.6*50 mm, 3 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	471
687		(R) 或 (S)-1-乙基-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IC，2*25 cm，5 um	50% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	401
688		(S) 或 (R)-1-乙基-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IC，2*25 cm，5 um	50% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	401

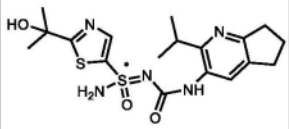
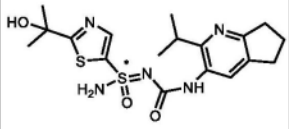
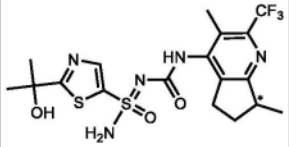
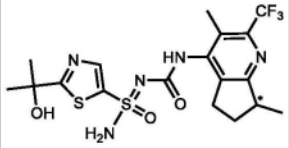
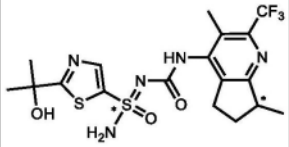
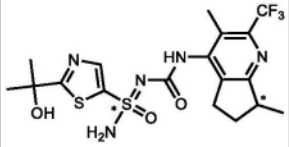
[5163]

689		(R) 或 (S)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	柱：CHIRAL PAK IC，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	481
690		(S) 或 (R)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IC，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	481
691		(R) 或 (S)-1-乙基-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK ID，2.0*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	417
692		(S) 或 (R)-1-乙基-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK ID，2.0*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	417
693		(R) 或 (S)-1-甲基-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	403
694		(S) 或 (R)-1-甲基-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	403
695		(R) 或 (S)-N'-((2,3-二环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰	CHIRAL PAK ID，2.0*25	30% EtOH 于 Hex 中（0.1%	437

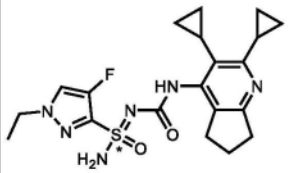
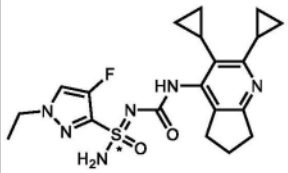
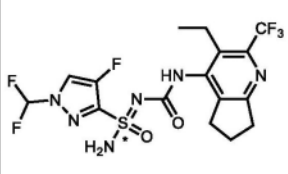
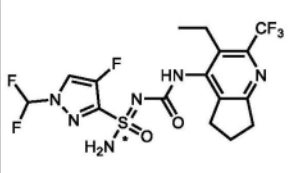
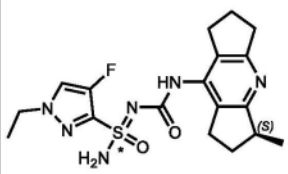
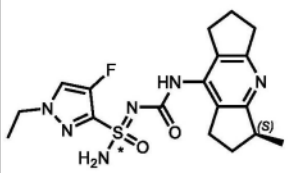
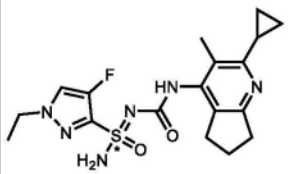
[5164]

		亚胺酰胺	cm，5 um	FA）	
696		(S) 或 (R)-N'-((2,3-二环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK ID，2.0*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	437
697		(R) 或 (S)-N'-((2,3-二环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK ID，2.0*25 cm，5 um	50% IPA 于 Hex 中（0.1% FA）	479
698		(S) 或 (R)-N'-((2,3-二环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-3-氟-5-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK ID，2.0*25 cm，5 um	50% IPA 于 Hex 中（0.1% FA）	479
699		(R) 或 (S)-N'-((2,3-二环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK ID，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex:DCM =3 : 1 中（10 mM NH_3-MeOH）	415
700		(S) 或 (R)-N'-((2,3-二环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK ID，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex:DCM =3 : 1 中（10 mM NH_3-MeOH）	415

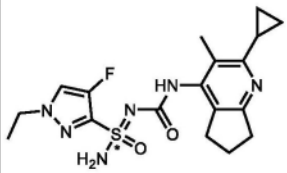
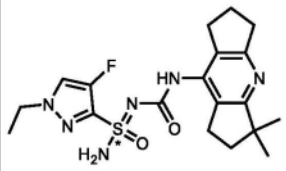
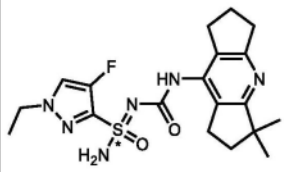
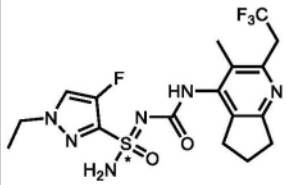
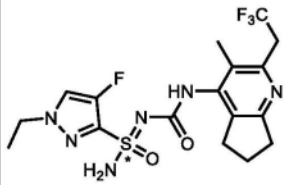
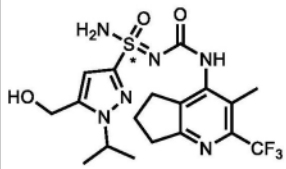
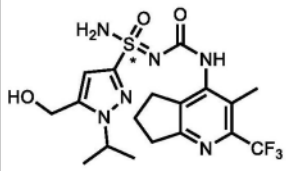
[5165]

701		(R) 或 (S)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	424
702		(S) 或 (R)-2-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-异丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-3-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	424
703		(R/S, S) 或 (R/S, R)-N'-((3,7-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺（来自实例 273）	Chiralpak IA，2*25 cm，5 um	10% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	478
704		(R/S, R) 或 (R/S, S)-N'-((3,7-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺（来自实例 273）	Chiralpak IA，2*25 cm，5 um	10% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	478
705		(S, R) 或 (S, S)-N'-((3,7-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺（来自实例 704）	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	478
706		(R, R) 或 (R, S)-N'-((3,7-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(2-羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺（来自实例 704）	CHIRAL ART Cellulose-SB，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	478

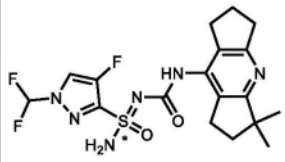
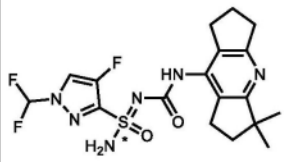
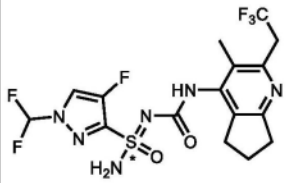
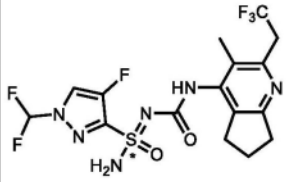
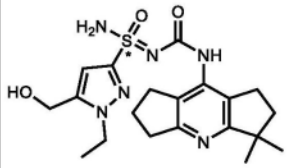
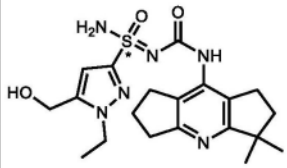
[5166]

707		(R) 或 (S)-N'-((2,3-二环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak ID，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	433
708		(S) 或 (R)-N'-((2,3-二环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak ID，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	433
709		(R) 或 (S)-1-(二氟甲基)-N'-((3-乙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak ID，2*25 cm，5 um	10% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	471
710		(S) 或 (R)-1-(二氟甲基)-N'-((3-乙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak ID，2*25 cm，5 um	10% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	471
711		(R) 或 (S)-1-乙基-4-氟-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK ID，2*25 cm，5 um	50% IPA 于 Hex 中（0.1% FA）	407
712		(S) 或 (R)-1-乙基-4-氟-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK ID，2*25 cm，5 um	50% IPA 于 Hex 中（0.1% FA）	407
713		(R) 或 (S)-N'-((2-环丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE，2*25 cm，5 um	40% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	407

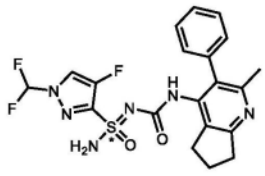
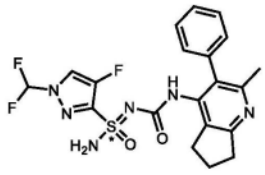
[5167]

714		(S) 或 (R)-N'-((2-环丙基-3-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE, 2*25 cm, 5 um	40% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	407
715		(R) 或 (S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE, 2*25 cm, 5 um	40% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	421
716		(S) 或 (R)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE, 2*25 cm, 5 um	40% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	421
717		(R) 或 (S)-1-乙基-4-氟-N'-((3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE, 2*25 cm, 5 um	50% IPA 于 Hex 中（0.1% FA）	449
718		(S) 或 (R)-1-乙基-4-氟-N'-((3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE, 2*25 cm, 5 um	50% IPA 于 Hex 中（0.1% FA）	449
719		(S) 或 (R)-5-(羟甲基)-1-异丙基-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IC, 4.6*50 mm, 3 um	15% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	461
720		(R) 或 (S)-5-(羟甲基)-1-异丙基-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IC, 4.6*50 mm, 3 um	15% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	461

[5168]

721		(R) 或 (S)-1-(二氟甲基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IG，2*25 cm，5 um	15% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	443
722		(S) 或 (R)-1-(二氟甲基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IG，2*25 cm，5 um	15% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	443
723		(R) 或 (S)-1-(二氟甲基)-4-氟-N'-((3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	471
724		(S) 或 (R)-1-(二氟甲基)-4-氟-N'-((3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	471
725		(S) 或 (R)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-乙基-5-(羟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK AS，2*25 cm，5 um	20% EtOH（8 mM NH_3 MeOH）于 CO_2 中	433
726		(R) 或 (S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-乙基-5-(羟甲基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK AS，2*25 cm，5 um	20% EtOH（8 mM NH_3 MeOH）于 CO_2 中	433

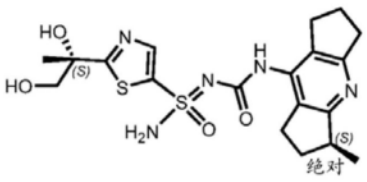
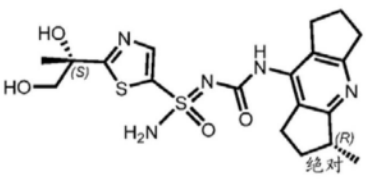
[5169]

727		(R) 或 (S)-1-(二氟甲基)-4-氟-N'-((2-甲基-3-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	465
728		(S) 或 (R)-1-(二氟甲基)-4-氟-N'-((2-甲基-3-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	465

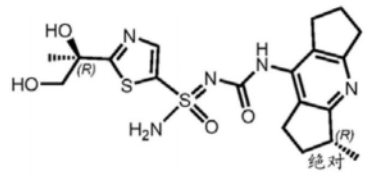
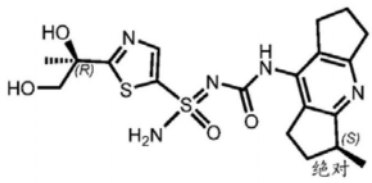
[5170] 表1E中的化合物908a、952a、983a至984、和986至1041a可以使用用于合成实例1-728的一种或多种方法制备。

[5171] 表64下表中的实例使用如实例585和方案XVI中所述的类似条件由适当起始物质制备。出于化合物登记目的，任意指定了实例729～732的噻唑处的叔醇的碳立体中心。

[5172]

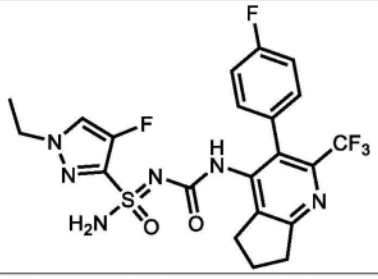
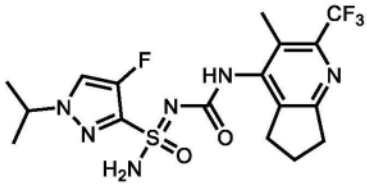
实例编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
729		2-((S)-1,2-二羟基丙-2-基)-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺（来自手性中间体 117A 和中间体 262）	452
730		2-((S)-1,2-二羟基丙-2-基)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺（来自手性中间体 117A 和中间体 161）	452

[5173]

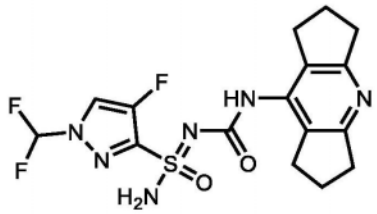
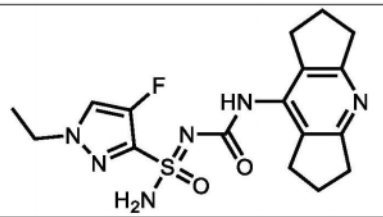
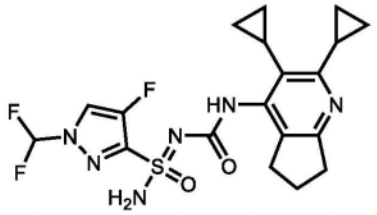
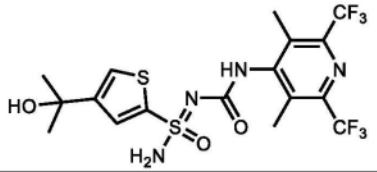
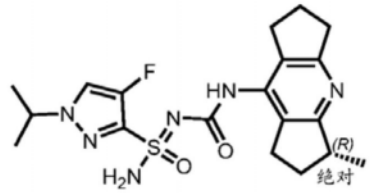
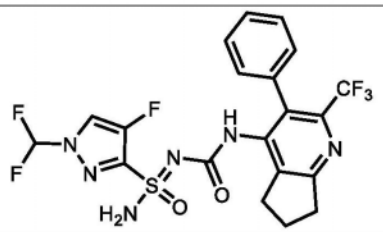
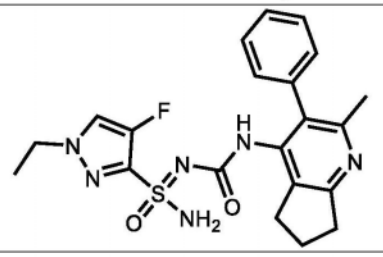
731		2-((R)-1,2-二羟基丙-2-基)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺（来自手性中间体 117B 和中间体 161）	452
732		2-((R)-1,2-二羟基丙-2-基)-N'-(((S)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺（来自手性中间体 117B 和中间体 262）	452

[5174] 表65.下表中的实例使用如实例252和方案V中所述的类似条件由适当起始物质制备。

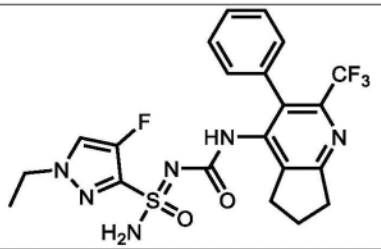
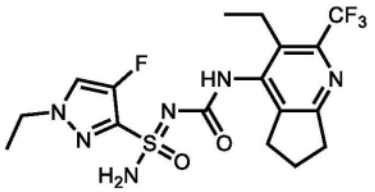
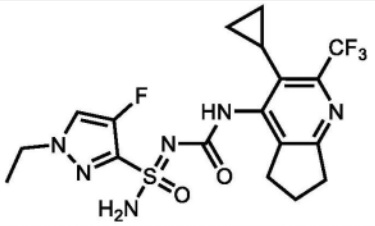
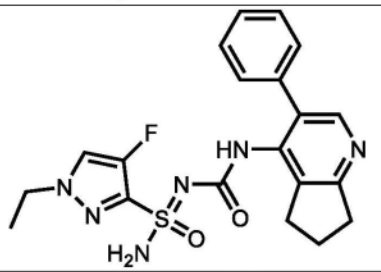
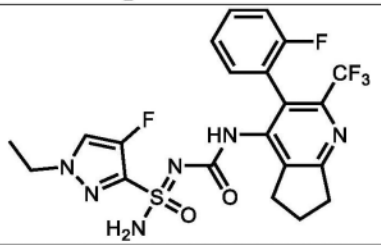
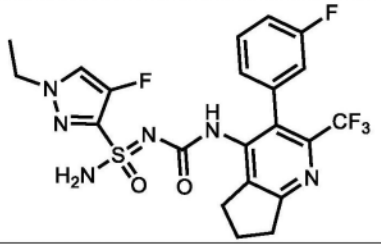
[5175]

实例编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
733		1-乙基-4-氟-N'-((3-(4-氟苯基)-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	515
734		4-氟-1-异丙基-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	449

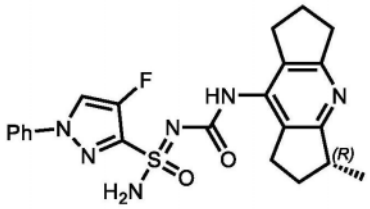
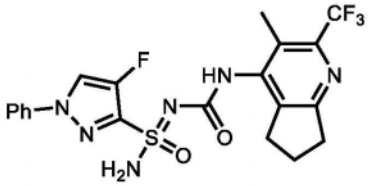
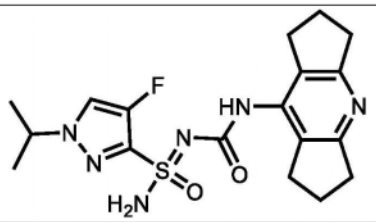
[5176]

735		1-(二氟甲基)-4-氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	415
736		1-乙基-4-氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	393
737		N'-((2,3-二环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-(二氟甲基)-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	455
738		N'-((3,5-二甲基-2,6-双(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	505
739		4-氟-1-异丙基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺（来自手性中间体161）	421
740		1-(二氟甲基)-4-氟-N'-((3-苯基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	519
741		1-乙基-4-氟-N'-((2-甲基-3-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	443

[5177]

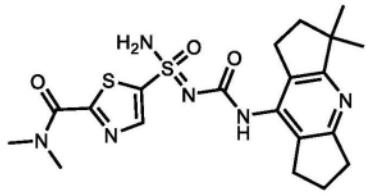
742		1-乙基-4-氟-N'-((3-苯基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	497
743		1-乙基-N'-((3-乙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	449
744		N'-((3-环丙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	461
745		1-乙基-4-氟-N'-((3-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	429
746		1-乙基-4-氟-N'-((3-(2-氟苯基)-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	515
747		1-乙基-4-氟-N'-((3-(3-氟苯基)-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	515

[5178]

748		4-氟-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	455
749		4-氟-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	483
750		4-氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	407

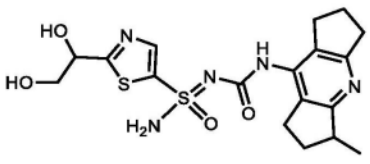
[5179] 表66下表中的实例使用如实例9和方案2中所述的类似条件由适当起始物质制备。

[5180]

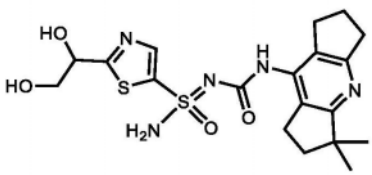
实例编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
751		5-(N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)磺酰胺亚胺基)-N,N-二甲基噻唑-2-甲酰胺	463

[5181] 表67下表中的实例使用如实例28和方案2A中所述的类似条件由适当起始物质制备。

[5182]

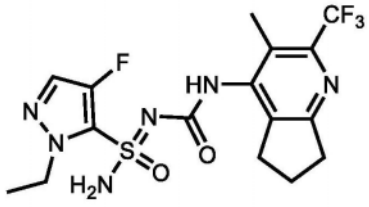
实例编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
752		2-(1,2-二羟乙基)-N'-((3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	438

[5183]

753		2-(1,2-二羟乙基)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	452

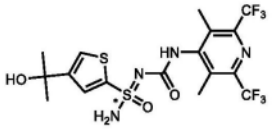
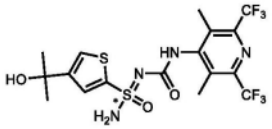
[5184] 表68下表中的实例使用如实例251和方案IV中所述的类似条件由适当起始物质制备。

[5185]

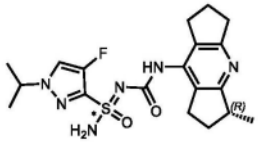
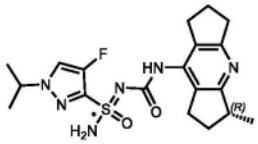
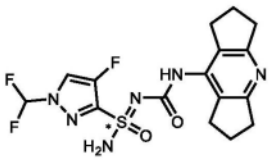
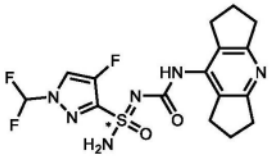
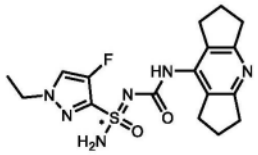
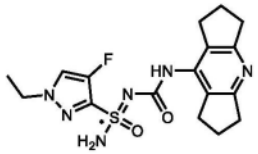
实例编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 [M+H]+
754		1-乙基-4-氟-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-5-磺酰亚胺酰胺	435

[5186] 表69下表中的实例由对上述外消旋和非对映异构体混合物实例的手性HPLC拆分获得。手性柱和洗脱液在表中列出。按照惯例,常常在表中首先列出较快洗脱的对映异构体,随后是一对中的较慢洗脱的对映异构体。手性中心处的符号*表示该手性中心已经拆分但未确定该中心处的绝对立体化学。化合物名称中指定的立体化学是暂定的。

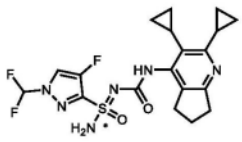
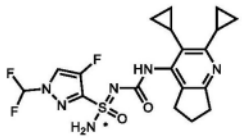
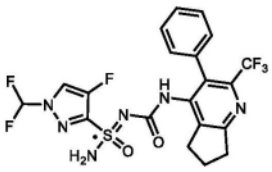
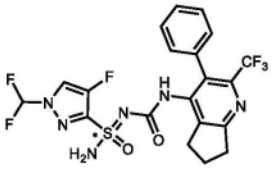
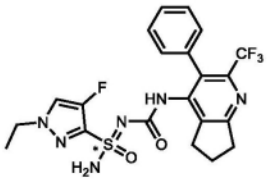
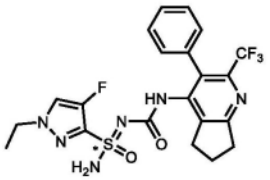
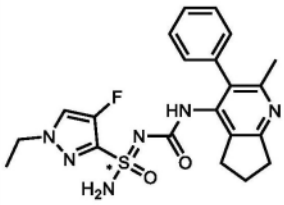
[5187]

实例编号	结构	IUPAC 名称	柱	洗脱液	LC-MS [M+H]+
755		(R) 或 (S)-N'-((3,5-二甲基-2,6-双(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IF, 2*25 cm, 5 um	10% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	505
756		(S) 或 (R)-N'-((3,5-二甲基-2,6-双(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IF, 2*25 cm, 5 um	10% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	505

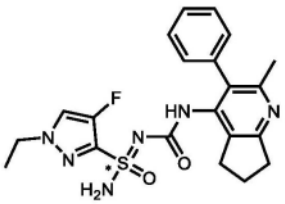
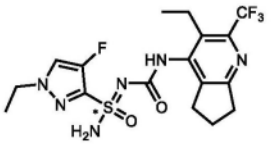
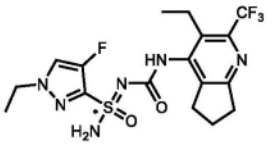
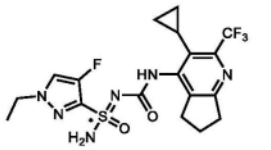
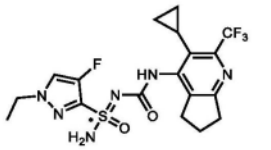
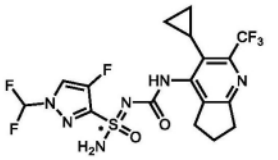
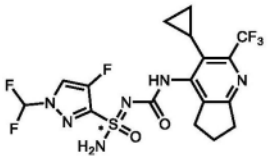
[5188]

757		(R) 或 (S)-4-氟-1-异丙基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IG, 2*25 cm, 5 um	50% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	421
758		(S) 或 (R)-4-氟-1-异丙基-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IG，2*25 cm，5 um	50% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	421
759		(R) 或 (S)-1-(二氟甲基)-4-氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE, 2*25 cm, 5 um	40% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	415
760		(S) 或 (R)-1-(二氟甲基)-4-氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE, 2*25 cm, 5 um	40% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	415
761		(R) 或 (S)-1-乙基-4-氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IG, 3*25 cm, 5 um	50% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	393
762		(S) 或 (R)-1-乙基-4-氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IG, 3*25 cm, 5 um	50% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	393

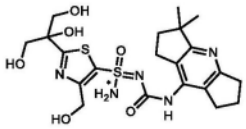
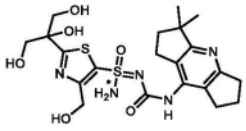
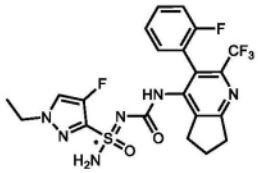
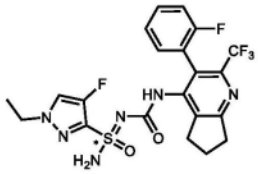
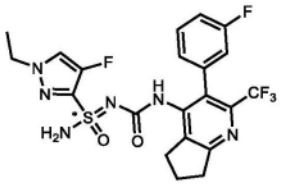
[5189]

763		(R) 或 (S)-N'-((2,3-二环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-(二氟甲基)-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak IC，2*25 cm，5 um	15% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	455
764		(S) 或 (R)-N'-((2,3-二环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-(二氟甲基)-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak IC，2*25 cm，5 um	15% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	455
765		(R) 或 (S)-1-(二氟甲基)-4-氟-N'-((3-苯基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IC，2*25 cm，5 um	10% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	519
766		(S) 或 (R)-1-(二氟甲基)-4-氟-N'-((3-苯基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IC，2*25 cm，5 um	10% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	519
767		(R) 或 (S)-1-乙基-4-氟-N'-((3-苯基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak IC，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	497
768		(S) 或 (R)-1-乙基-4-氟-N'-((3-苯基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak IC，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	497
769		(R) 或 (S)-1-乙基-4-氟-N'-((2-甲基-3-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IG，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	443

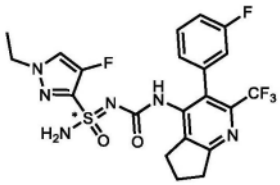
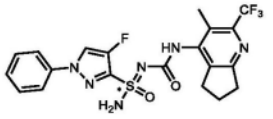
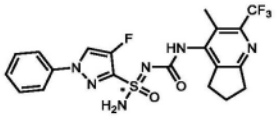
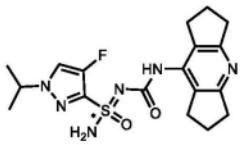
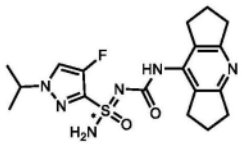
[5190]

770		(S) 或 (R)-1-乙基-4-氟-N'-((2-甲基-3-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IG，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	443
771		(R) 或 (S)-1-乙基-N'-((3-乙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak IC，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	449
772		(S) 或 (R)-1-乙基-N'-((3-乙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak IC，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	449
773		(R) 或 (S)-N'-((3-环丙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak IC，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	461
774		(S) 或 (R)-N'-((3-环丙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak IC，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	461
775		(R) 或 (S)-N'-((3-环丙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-(二氟甲基)-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IC，2*25 cm，5 um	10% EtOH 于 Hex 中（0.3% FA）	483
776		(S) 或 (R)-N'-((3-环丙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-(二氟甲基)-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IC，2*25 cm，5 um	10% EtOH 于 Hex 中（0.3% FA）	483

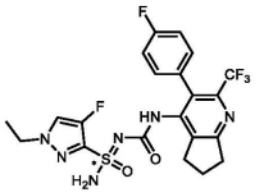
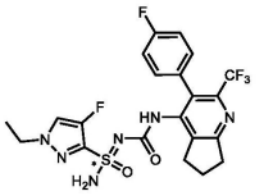
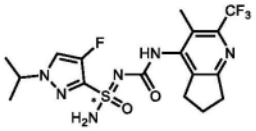
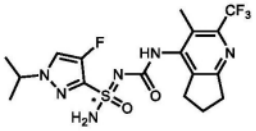
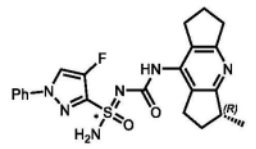
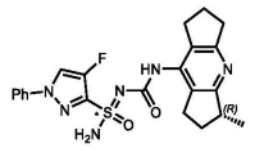
[5191]

777		(R) 或 (S)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲基)-2-(1,2,3-三羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IG，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	512
778		(S) 或 (R)-N'-((3,3-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(羟甲基)-2-(1,2,3-三羟基丙-2-基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IG，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	512
779		(R) 或 (S)-1-乙基-4-氟-N'-((3-(2-氟苯基)-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IC，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	515
780		(S) 或 (R)-1-乙基-4-氟-N'-((3-(2-氟苯基)-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IC，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	515
781		(R) 或 (S)-1-乙基-4-氟-N'-((3-(3-氟苯基)-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IC，3*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	515

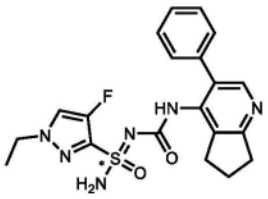
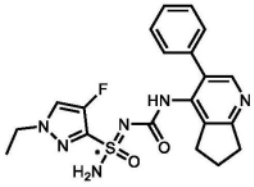
[5192]

782		(S) 或 (R)-1-乙基-4-氟-N'-((3-(3-氟苯基)-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IC，3*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	515
783		(R) 或 (S)-4-氟-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak IC，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	483
784		(S) 或 (R)-4-氟-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak IC，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	483
785		(R) 或 (S)-4-氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IG，3*25 cm，5 um	40% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	407
786		(S) 或 (R)-4-氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IG，3*25 cm，5 um	40% EtOH 于 Hex 中（8 mM NH_3·MeOH）	407

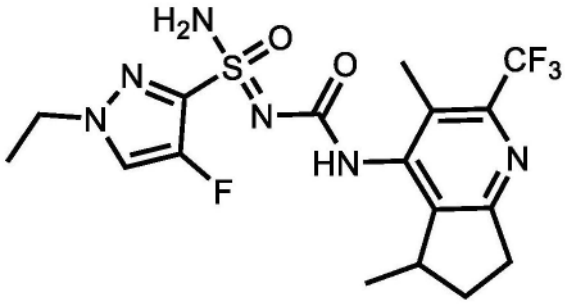
[5193]

787		(R) 或 (S)-1-乙基-4-氟-N'-((3-(4-氟苯基)-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak IC，2*25 cm，5 um	15% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	515
788		(S) 或 (R)-1-乙基-4-氟-N'-((3-(4-氟苯基)-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak IC，2*25 cm，5 um	15% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	515
789		(R) 或 (S)-4-氟-1-异丙基-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	449
790		(S) 或 (R)-4-氟-1-异丙基-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	449
791		(R) 或 (S)-4-氟-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-苯基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE，4.6*50 mm，3 um	50% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	455
792		(S) 或 (R)-4-氟-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1-苯基-1H-吡唑	CHIRAL PAK IE，4.6*50	50% EtOH 于 Hex 中	455

[5194]

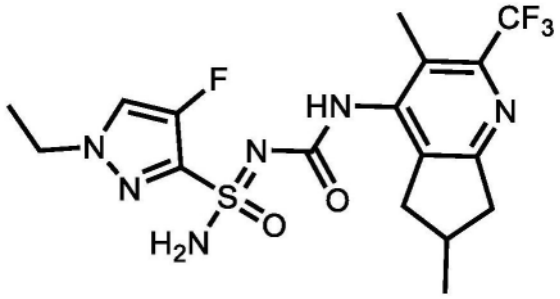
		-3-磺酰亚胺酰胺	mm, 3 um	(0.1% FA)	
793		(R) 或 (S)-1-乙基-4-氟-N'-((3-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE, 2*25 cm, 5 um	50% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	429
794		(S) 或 (R)-1-乙基-4-氟-N'-((3-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL PAK IE, 2*25 cm, 5 um	50% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	429

[5195] 实例795(化合物1100)

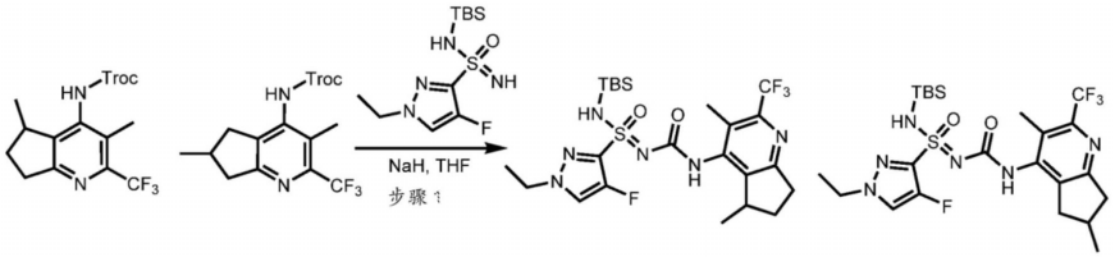
[5196] 

[5197] N'-((3,5-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺(方案2)

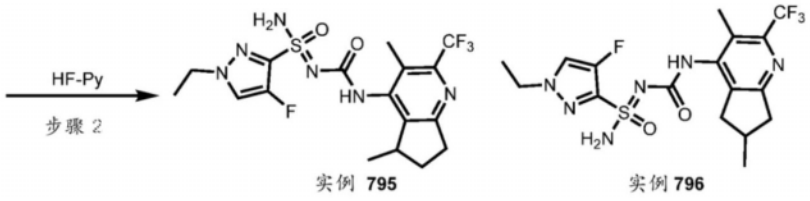
[5198] 实例796(化合物1101)

[5199] 

[5200] N'-((3,5-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺(方案2)



[5201]



[5202] 步骤1:N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N'-((3,5-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺和N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N'-((3,6-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺的混合物

[5203] 在氮气下在0℃下向N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺(240mg,0.78mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(60重量%,62.8mg,1.57mmol),并且然后在0℃下向上述溶液中添加(3,5-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯和(3,6-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(约1:1混合物,349mg,0.86mmol)。将所得溶液在RT下搅拌1h。然后将反应用10mL水淬灭并且用3x10mL EtOAc萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,并且真空浓缩。这产生600mg(粗制混合物)呈黄色固体的标题化合物。MS-ESI:563(M+1)。

[5204] 步骤2:N'-((3,5-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺和N'-((3,6-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺

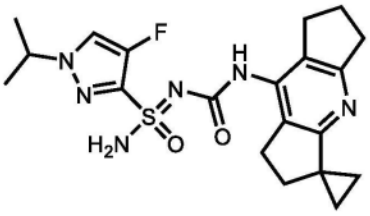
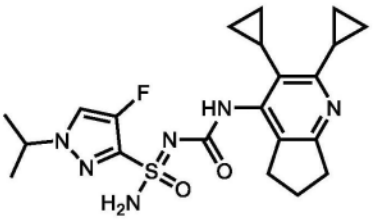
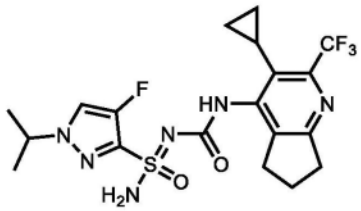
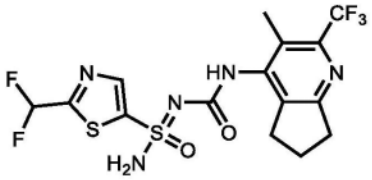
[5205] 在0℃下向N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N'-((3,5-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺和N-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N'-((3,6-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺(600mg,来自最后步骤的粗制物)的混合物在DCM(10mL)中的搅拌溶液中滴加HF-吡啶(70重量%,0.1mL)。将所得溶液在RT下搅拌10min。将所得混合物真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC使用以下条件进行纯化:柱:Xselect CSH OBD柱30*150mm 5um;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:经10min 15%B至25%B;254/210nm;Rt_1:8.82min(实例795),Rt_2:9.26min(实例796)。这产生19.3mg(5.5%经两步)实例795和19.5mg(5.5%经两步)实例796,两者均为白色固体。MS-ESI:两者449(M+1)。

[5206] 实例795(化合物1100):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.87(s,1H),8.03(d,J=5.2Hz,1H),7.61(br s,2H),4.15-4.07(m,2H),3.60-3.40(m,1H),3.08-2.90(m,1H),2.89-2.79(m,1H),2.30-2.16(m,4H),1.76-1.52(m,1H),1.40-1.34(m,1.5H),1.09(d,J=6.9Hz,3H)。

[5207] 实例796(化合物1101):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.89(s,1H),8.04(d,J=4.4Hz,1H),7.53(br s,2H),4.12(q,J=7.2Hz,2H),3.34-3.05(m,1H),2.95-2.90(m,1H),2.58-2.38(m,3H),2.21(s,3H),1.38(t,J=7.2Hz,3H),1.09(d,J=6.4Hz,3H)。

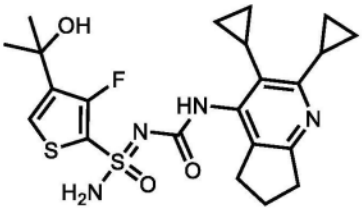
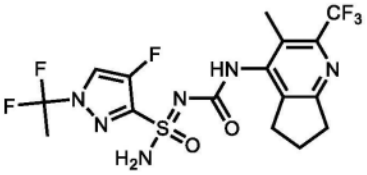
[5208] 表70下表中的实例使用如实例9和方案2中所述的类似条件由适当起始物质制备。

[5209]

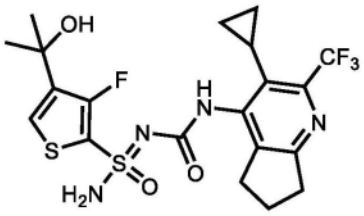
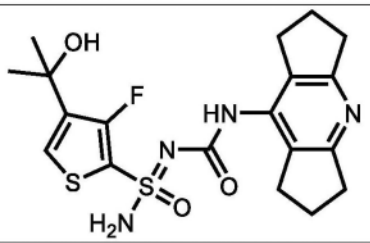
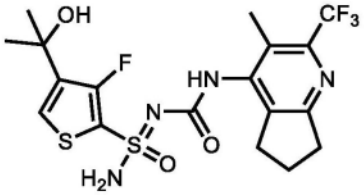
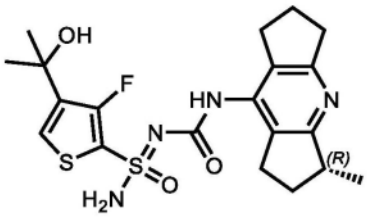
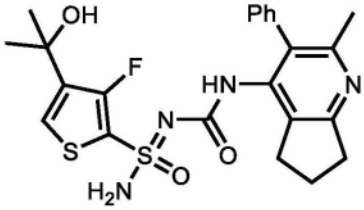
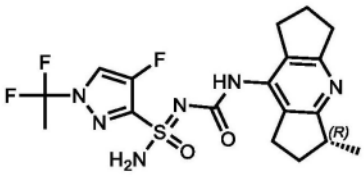
实例编号	化合物编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
797	**1102**		4-氟-1-异丙基-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	433
798	**1103**		N'-((2,3-二环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-氟-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	447
799	**1104**		N'-((3-环丙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-氟-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	475
800	**1007**		2-(二氟甲基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	456

[5211] 表71.下表中的实例使用如实例252和方案V中所述的类似条件由适当起始物质制备。

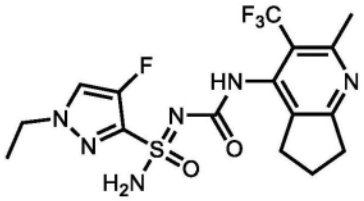
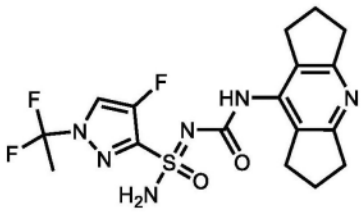
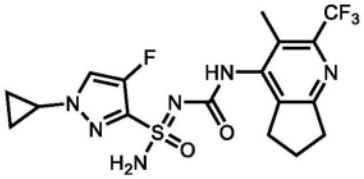
[5212]

实例编号	化合物编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
801	**1106**		N'-((2,3-二环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-3-氟-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	479
802	**1004**		1-(1,1-二氟乙基)-4-氟-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	471

[5213]

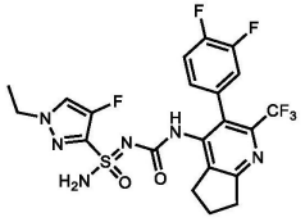
803	**1105**		N'-((3-环丙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-3-氟-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	507
804	**1107**		3-氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	439
805	**1108**		3-氟-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	481
806	**1109**		3-氟-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	453
807	**1110**		3-氟-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-甲基-3-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	489
808	**1111**		1-(1,1-二氟乙基)-4-氟-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	443

[5214]

809	**1012**		1-乙基-4-氟-N'-((2-甲基-3-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	435
810	**1112**		1-(1,1-二氟乙基)-4-氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	429
811	**1114**		1-环丙基-4-氟-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	446

[5215] 表72.下表中的实例使用如实例68和方案6中所述的类似条件由适当起始物质制备。

[5216]

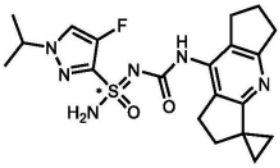
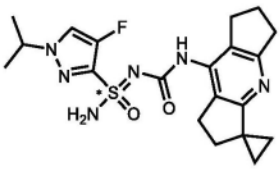
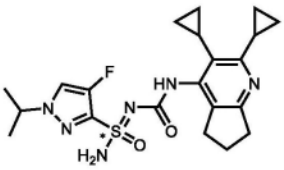
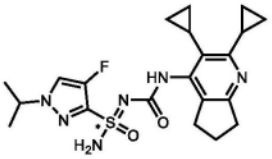
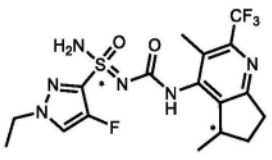
实例编号	化合物编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
812	**1113**		N'-((3-(3,4-二氟苯基)-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	533

[5217] 表73下表中的实例由对上述外消旋和非对映异构体混合物实例的手性HPLC拆分获得。手性柱和洗脱液在表中列出。按照惯例,常常在表中首先列出较快洗脱的对映异构体,随后是一对中的较慢洗脱的对映异构体。手性中心处的符号*表示该手性中心已经拆分但未确定该中心处的绝对立体化学。化合物名称中指定的立体化学是暂定的。

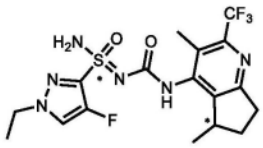
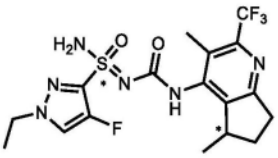
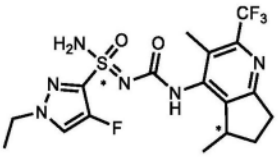
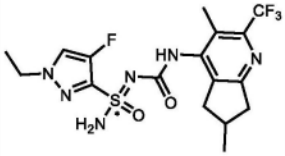
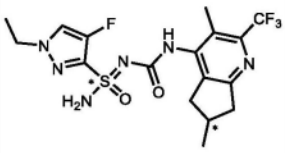
[5218]

实例编号	化合物编号	结构	IUPAC 名称	柱	洗脱液	LC-MS $[M+H]^+$

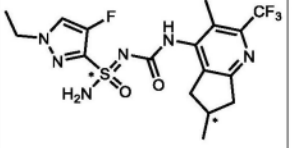
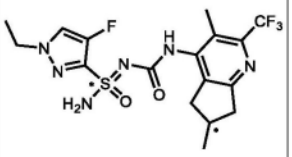
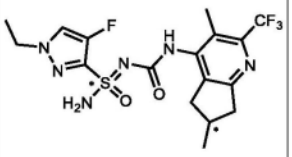
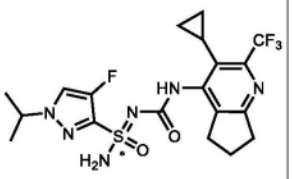
[5219]

813	**1102a**		(R) 或 (S)-4-氟-1-异丙基-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak ID，2*25 cm，5 um	50% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	433
814	**1102b**		(S) 或 (R)-4-氟-1-异丙基-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak ID，2*25 cm，5 um	50% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	433
815	**1103a**		(R) 或 (S)-N'-((2,3-二环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-氟-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	447
816	**1103b**		(S) 或 (R)-N'-((2,3-二环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-氟-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IC，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	447
817	**1100a**		(R, R) 或 (R, S)-N'-((3,5-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak ID，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	449

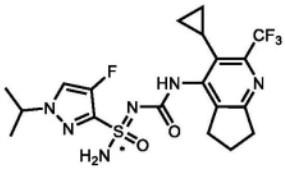
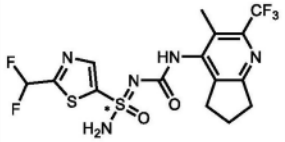
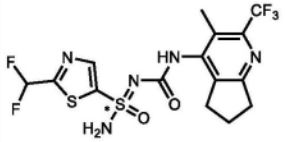
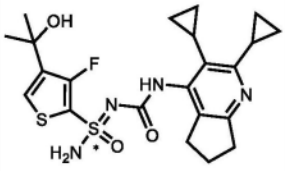
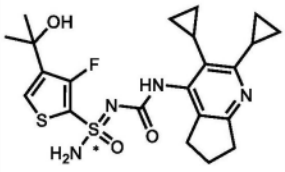
[5220]

818	**1100b**		(R, S) 或 (R, R)-N'-((3,5-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak ID，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	449
819	**1100c**		(S, R) 或 (S, S)-N'-((3,5-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak ID，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	449
820	**1100d**		(S, S) 或 (S, R)-N'-((3,5-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak ID，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	449
821	**1101a**		(R, R/S)-N'-((3,6-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	第 1 峰和第 2 峰，Chiralpak ID，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	449
822	**1101b**		(S, R) 或 (S, S)-N'-((3,6-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙	第 3 峰，Chiralpak ID，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1%	449

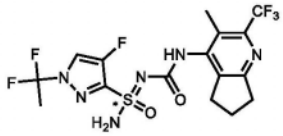
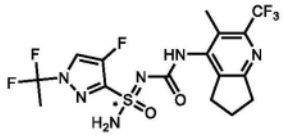
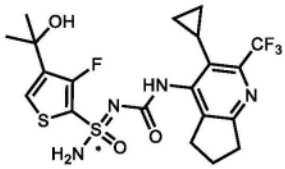
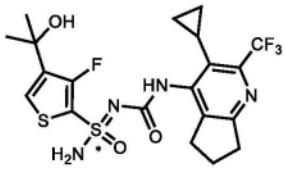
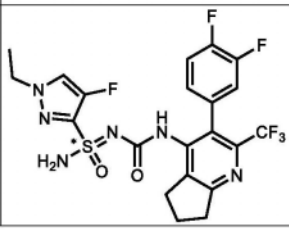
[5221]

			基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺		FA）	
823	**1101c**		(S, S) 或 (S, R)-N'-((3,6-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	第 4 峰，Chiralpak ID，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	449
824	**1101d**		(R, R) 或 (R, S)-N'-((3,6-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺（从实例 821 分离）	CHIRAL ART Amylose-C NEO，3*25 cm，5 um 30% EtOH:Hex=1 : 1（2 mM NH_3·MeOH）于 CO_2 中		449
825	**1101e**		(R, S) 或 (R, R)-N'-((3,6-二甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺（从实例 821 分离）	CHIRAL ART Amylose-C NEO，3*25 cm，5 um 30% EtOH:Hex=1 : 1（2 mM NH_3·MeOH）于 CO_2 中		449
826	**1104a**		(R) 或 (S)-N'-((3-环丙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-氟-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK ID，4.6*50 mm，3 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	475

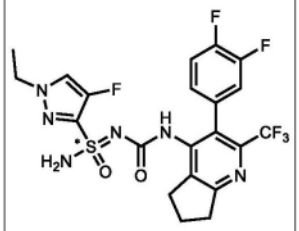
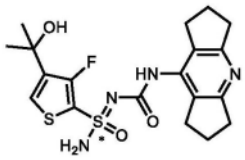
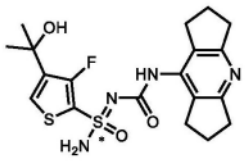
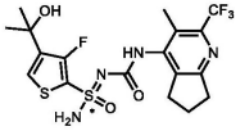
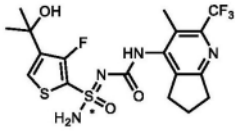
[5222]

827	**1104b**		(S) 或 (R)-N'-((3-环丙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-4-氟-1-异丙基-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK ID, 4.6*50 mm, 3 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	475
828	**1007b**		(S) 或 (R)-2-(二氟甲基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IA, 3*25 cm, 5 um	15% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	456
829	**1007a**		(R) 或 (S)-2-(二氟甲基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IA, 3*25 cm, 5 um	15% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	456
830	**1106a**		(R)或(S)-N'-((2,3-二环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-3-氟-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK ID, 2.0*25 cm, 5 um	40% IPA 于 Hex 中（0.1% FA）	479
831	**1106b**		(S) 或 (R)-N'-((2,3-二环丙基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-3-氟-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK ID, 2.0*25 cm, 5 um	40% IPA 于 Hex 中（0.1% FA）	479

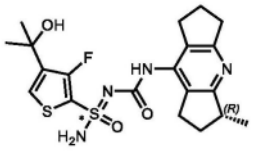
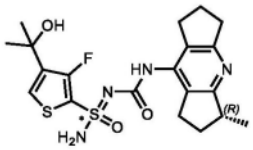
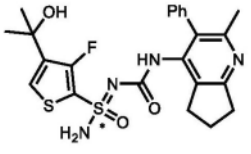
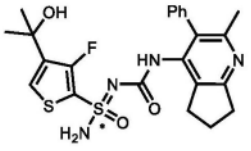
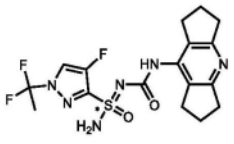
[5223]

832	**1004a**		(R) 或 (S)-1-(1,1-二氟乙基)-4-氟-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak ID，2*25 cm，5 um	20% IPA 于 Hex 中（0.1% FA）	471
833	**1004b**		(S) 或 (R)-1-(1,1-二氟乙基)-4-氟-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak ID，2*25 cm，5 um	20% IPA 于 Hex 中（0.1% FA）	471
834	**1105a**		(R)或(S)-N'-((3-环丙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-3-氟-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK ID 4.6*50 mm，3 um	50% IPA 于 Hex 中（0.1% FA）	507
835	**1105b**		(S) 或 (R)-N'-((3-环丙基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-3-氟-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK ID 4.6*50 mm，3 um	50% IPA 于 Hex 中（0.1% FA）	507
836	**1113a**		(S) 或 (R)-N'-((3-(3,4-二氟苯基)-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰	CHIRALPAK IG，2*25 cm，5 um	20% IPA 于 Hex 中（0.1%FA）	533

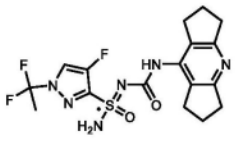
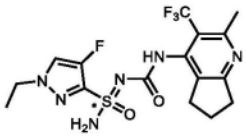
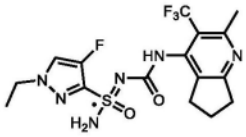
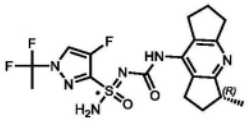
[5224]

			基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺			
837	**1113b**		(R) 或 (S)-N'-((3-(3,4-二氟苯基)-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 um	20% IPA 于 Hex 中（0.1%FA）	533
838	**1107a**		(R) 或 (S)-3-氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.3% FA）	439
839	**1107b**		(S) 或 (R)-3-氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-4-(2-羟基丙-2-基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.3% FA）	439
840	**1108a**		(R) 或 (S)-3-氟-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG 2*25 cm, 5 um	15% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	481
841	**1108b**		(S) 或 (R)-3-氟-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)	CHIRALPAK IG 2*25 cm, 5 um	15% EtOH 于 Hex 中（0.1%	481

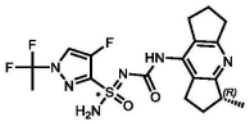
[5225]

			氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺		FA）	
842	**1109a**		(R) 或 (S)-3-氟-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG 2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.3% FA）	453
843	**1109b**		(S) 或 (R)-3-氟-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG 2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.3% FA）	453
844	**1110a**		(S) 或 (R)-3-氟-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-甲基-3-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 um	15% EtOH 于 Hex 中（0.3% FA）	489
845	**1110b**		(R) 或 (S)-3-氟-4-(2-羟基丙-2-基)-N'-((2-甲基-3-苯基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻吩-2-磺酰亚胺酰胺	CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 um	15% EtOH 于 Hex 中（0.3% FA）	489
846	**1115a**		(R) 或 (S)-1-(1,1-二氟乙基)-4-氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡	CHIRALPAK IG 2*25 cm，5 um	40% EtOH 于 Hex 中（0.1%	429

[5226]

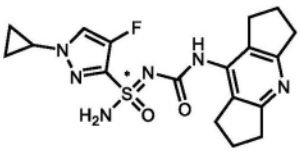
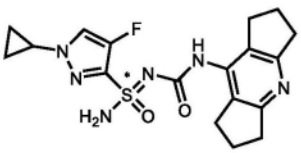
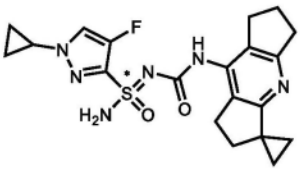
			唑-3-磺酰亚胺酰胺		FA）	
847	**1115b**		(S) 或 (R)-1-(1,1-二氟乙基)-4-氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IG 2*25 cm，5 um	40% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	429
848	**1116a**		(R) 或 (S)-1-乙基-4-氟-N'-((2-甲基-3-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IE，2*25 cm，5 um	50% EtOH 于 Hex 中:DCM=3:1（10 mM NH_3·MeOH）	435
849	**1116b**		(S) 或 (R)-1-乙基-4-氟-N'-((2-甲基-3-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IE，2*25 cm，5 um	50% EtOH 于 Hex 中:DCM=3:1（10 mM NH_3·MeOH）	435
850	**1117a**		(R) 或 (S)-1-(1,1-二氟乙基)-4-氟-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IE，2*25 cm，5 um	50% IPA 于 Hex 中（0.1% FA）	443

[5227]

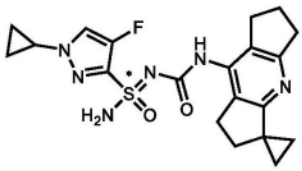
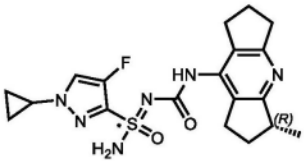
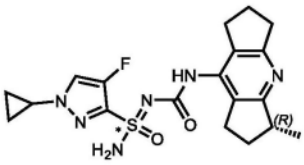
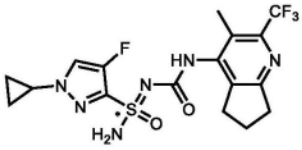
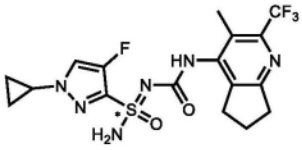
851	**1117b**		(S) 或 (R)-1-(1,1-二氟乙基)-4-氟-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IE，2*25 cm，5 um	50% IPA 于 Hex 中（0.1% FA）	443

[5228] 表73A下表中的实例由对上述外消旋和非对映异构体混合物实例的手性HPLC拆分获得。手性柱和洗脱液在表中列出。按照惯例，常常在表中首先列出较快洗脱的对映异构体，随后是一对中的较慢洗脱的对映异构体。手性中心处的符号*表示该手性中心已经拆分但未确定该中心处的绝对立体化学。化合物名称中指定的立体化学是暂定的。

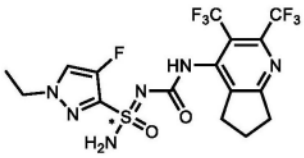
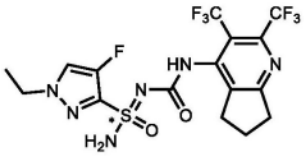
[5229]

实例编号	结构	IUPAC 名称	柱	洗脱液	LC-MS $[M+H]^+$
863		(R) 或 (S)-1-环丙基-4-氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak IC，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex:DCM = 3 : 1 中（10 mM NH_3·MeOH）	405
864		(S) 或 (R)-1-环丙基-4-氟-N'-((1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak IC，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex:DCM=3 : 1 中（10 mM NH_3·MeOH）	405
865		(R) 或 (S)-1-环丙基-4-氟-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑	Chiralpak ID，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex:DCM=3 : 1 中（10	431

[5230]

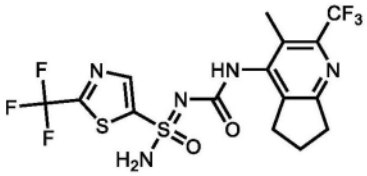
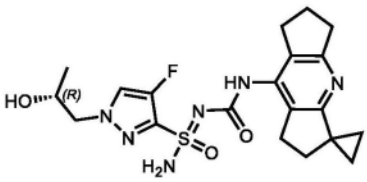
		-3-磺酰亚胺酰胺		mM NH_3·MeOH）	
866		(S) 或 (R)-1-环丙基-4-氟-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	Chiralpak ID，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex:DCM=3:1 中（10 mM NH_3·MeOH）	431
867		(R) 或 (S)-1-环丙基-4-氟-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK ID，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex:DCM=3:1 中（10 mM NH_3·MeOH）	419
868		(S) 或 (R)-1-环丙基-4-氟-N'-(((R)-3-甲基-1,2,3,5,6,7-六氢二环戊并[b,e]吡啶-8-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK ID，2*25 cm，5 um	20% EtOH 于 Hex:DCM=3:1 中（10 mM NH_3·MeOH）	419
869		(R) 或 (S)-1-环丙基-4-氟-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IE，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	447
870		(S) 或 (R)-1-环丙基-4-氟-N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)	CHIRALPAK IE，2*25 cm，5 um	30% EtOH 于 Hex 中（0.1% FA）	447

[5231]

		氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺			
871		(R) 或 (S)-N'-((2,3-双(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	489
872		(S) 或 (R)-N'-((2,3-双(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-1-乙基-4-氟-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 um	30% EtOH 于 Hex 中 (0.1% FA)	489

[5232] 表74.下表中的实例使用如实例252和方案V中所述的类似条件由适当起始物质制备。

[5233]

实例编号	化合物编号	结构	IUPAC 名称	精确质量 $[M+H]^+$
852	**1118**		N'-((3-甲基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-(三氟甲基)噻唑-5-磺酰亚胺酰胺	474
853	**1119**		4-氟-1-((R)-2-羟丙基)-N'-((1',5',6',7'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-二环戊并[b,e]吡啶]-8'-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-磺酰亚胺酰胺	449

[5234] 以下方案适于测试本文所披露的化合物的活性。

[5235] 程序1:用短杆菌肽刺激的PMA分化的THP-1细胞中的IL-1β产生。

[5236] THP-1细胞购自美国典型培养物保藏所并且根据来自供应商的说明书继代培养。将细胞在完全RPMI 1640(含有10%热灭活的FBS、青霉素(100单位/ml)和链霉素(100μg/ml))中培养,并且在实验设置之前维持在对数期中。在实验之前,将化合物溶解在二甲基亚砜(DMSO)中以产生30mM原液。首先将化合物原液在DMSO中预稀释至3、0.34、0.042和0.0083mM中间浓度并且随后使用Echo550液体处理器点样在空的384孔测定板中以实现所希望的最终浓度(例如100、33、11、3.7、1.2、0.41、0.14、0.046、0.015、0.0051、0.0017μM)。将DMSO回填在板中以实现0.37%的最终DMSO测定浓度。然后将板密封并且储存在室温下,直到需要。

[5237] 将THP-1细胞用PMA(佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯)(20ng/ml)处理16-18小时。

实验当天,去除培养基并且用胰蛋白酶分离粘附细胞,持续5分钟。然后收获细胞,将其用完全RPMI 1640洗涤、旋转沉降、且悬浮于RPMI 1640(含有2%热灭活的FBS、青霉素(100单位/ml)和链霉素(100μg/ml))中。将细胞铺种在含有点样的化合物的384孔测定板中,所述点样的化合物的密度为50,000个细胞/孔(最终测定体积50μl)。将细胞与化合物一起孵育1小时并且然后用短杆菌肽(5μM)(恩佐公司(Enzo))刺激2小时。然后将板以340g离心5min。使用96通道PlateMaster(吉尔森公司(Gilson))收集无细胞上清液(40μL)并且通过HTRF(cisbio)评价IL-1β的产生。将板在4℃下孵育18h并且使用SpectraMax i3x分光光度计(分子仪器公司(Molecular Devices),软件SoftMax 6)的预设HTRF程序(供体发射在620nm下,受体发射在668nm下)读取。对于每个实验,同时运行单独媒介物对照和CRID3的剂量滴定(100-0.0017μM)。将数据相对于媒介物处理的样品(等同于0%抑制)和100μM下的CRID3(等同于100%抑制)标准化。化合物在PMA分化的THP-1细胞中展现出对IL-1β产生的浓度依赖性抑制。

[5238] 程序2:用短杆菌肽刺激的PMA分化的THP-1细胞中的IL-1β产生。

[5239] THP-1细胞购自美国典型培养物保藏所并且根据来自供应商的说明书继代培养。在实验之前,将细胞在完全RPMI 1640(含有10%热灭活的FBS、青霉素(100单位/ml)和链霉素(100μg/ml))中培养,并且在实验设置之前维持在对数期中。在实验之前,将THP-1用PMA(佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯)(20ng/ml)处理16-18小时。将化合物溶解在二甲基亚砜(DMSO)中以产生30mM原液。实验当天,去除培养基并且用胰蛋白酶分离粘附细胞,持续5分钟。然后收获细胞,将其用完全RPMI 1640洗涤、旋转沉降、悬浮于RPMI 1640(含有2%热灭活的FBS、青霉素(100单位/ml)和链霉素(100μg/ml))中。将细胞以50,000个细胞/孔(最终测定体积50μl)的密度铺种在384孔板中。首先将化合物溶解在测定培养基中以获得500μM的5x最高浓度。然后在含有1.67%DMSO的测定培养基中进行10步稀释(1:3)。将5x化合物溶液添加至培养基中以实现所希望的最终浓度(例如,100、33、11、3.7、1.2、0.41、0.14、0.046、0.015、0.0051、0.0017μM)。最终的DMSO浓度在0.37%下。将细胞与化合物一起孵育1小时并且然后用短杆菌肽(5μM)(恩佐公司)刺激2小时。然后将板以340g离心5min。使用96通道PlateMaster(吉尔森公司)收集无细胞上清液(40μL)并且通过HTRF(cisbio)评价IL-1β的产生。对于每个实验,同时运行单独媒介物对照和CRID3的剂量滴定(100-0.0017μM)。将数据相对于媒介物处理的样品(等同于0%抑制)和100μM下的CRID3(等同于100%抑制)标准化。化合物在PMA分化的THP-1细胞中展现出对IL-1β产生的浓度依赖性抑制。

[5240] 表B1、B2、B3、和B4示出了在含有2%胎牛血清的hTHP-1测定中化合物的生物活性。表B5和B6示出了在含有10%胎牛血清的hTHP-1测定中化合物的生物活性。图例:<0.008μM=“++++++”;≥0.008和<0.04μM=“+++++”;≥0.04和<0.2μM=“++++”;≥0.2和<1μM=“+++”;≥1和<5μM=“++”;≥5和<30μM=“+”。ND=未确定。

[5241] 表B1.hTHP-1测定中化合物的平均IC_{50}

[5242]

实例编号	化合物编号	hTHP-1 IC50
1	165	++
2	165a	+++
3	165b	+
4	163	+++
5	128	+++
6	110	+
7	164	++
8	167	++
9	159	++
10	135	++
11	119	++
12	122	+++
13	125	++
14	126	++++
15	101	++++
16	114	++++
17	117	+
18	116	+
19	130	+
20	170	++
21	171	++
22	172	+++
23	173	+++
24	174	+++
25	175	+++
26	176	+

[5243]

27	177	+
28	118	++
29	150	++
30	121	+++
31	178	+
32	179	++
33		
34	107	+++
35	155	++++
36	166	+
37	149	+++
38	105	++++
39	141	++++
40	103	++++
41	127	++++
42	102	++++
43	131	+++
44	123	++
45	180	++
46	113	> 30
47	181	+++
48	182	> 14
49	183	+
50	154	+++
51	120	+++
52	162	++++
53	104	+++

[5244]

54	168	+++
55	158	++
56	157	+
57	156	> 30
58	160	+
59	129	+++
60	161	++
61	153	++++
62	152	+++
63	151	+++
64	147	+
65	146	+
66	133	> 14
67	112	> 30
68	115	++
69	106	++++
70	148	++++
71	132	> 27
72	140	++++
73	139	+++
74	134	++
75	145	+
76	144	> 30
77	143	> 30
78	142	> 30
79	138	+
80	137	> 30

[5245]

81	136	++++
82	124	+++
83	128a	+++
84	128b	+
85	150a	+
86	150b	+++
87	163a	++++
88	163b	+
91	167a	+
92	167b	+++
93	164b	+
94	164a	++
95	161a	+
96	161b	++
97	159a	++
98	159b	+
99	158a	++
100	158b	> 30
101	157a	> 30
102	157b	+
103	160a	++
104	160b	+
105	162ab	++
106	162aa	+
107	162bb	++++
108	162ba	+++
109	156a	> 30

[5246]

110	156b	++
111	155a	++++
112	155b	++
113	149a	+++
114	149b	> 30
115	106a	++++
116	106b	++
117	148a	+++
118	148b	++
119	147a	> 30
120	147b	++
121	107a	+++
122	107b	+
123	145a	+++
124	145b	++
125	105a	++++
126	105b	++
127	153a	+
128	153b	++++
129	133a	> 30
130	133b	> 30
131	137a	> 10
132	137b	> 30
133	136a	++
134	136b	++++
135	140a	++++
136	140b	+

[5247]

137	140aa	++++
138	140ab	++
139	140ba	+
140	140bb	> 30
141	129aa	++++
142	129ab	> 30
143	129ba	++
144	129bb	+
145	127a	++
146	127b	++++
147	130a	> 30
148	130b	++
149	126a	++++
150	126b	+
151	168a	+
152	168b	+++
153	141b	++++
154	141a	++
155	141aa	+++++
156	141ab	+++
157	141ba	++
158	141bb	+
159	104a	+++
160	104b	+
161	168aa	+
162	168ab	> 30
163	168ba	+++

[5248]

164	168bb	++
165	122a	++++
166	122b	+
167	103aa	++
168	103ab	+
169	103ba	+++++
170	103bb	+++
171	102a	++
172	102b	+++++
173	101a	++
174	101b	+++++
175	125a	> 30
176	125b	++
177	132a	+
178	132b	> 30
179	131b	+
180	131a	+++
181	131aab	+++
182	131c	+
183	131d	+
184	131e	+
185	131f	++
186	131g	+++
187	121a	++++
188	121b	+
189	169a	+
190	169b	++++

[5249]

191	119a	++
192	119b	> 30
193	118a	+++
194	118b	> 24
195	134aa	> 30
196	134ab	> 30
197	134ba	++
198	134bb	+
199	117a	> 30
200	117b	+
201	172a	+
202	172b	+++
203	173a	+++
204	173b	> 20
205	183a	++
206	183b	> 30
207	183c	+
208	183d	> 30
209	116a	> 30
210	116b	+
211	114a	++++
212	114b	++
213	124a	+
214	124b	+++
215	154a	++
216	154b	> 28
217	120a	> 30

[5250]

218	120b	> 30
219	142a	> 30
220	142b	> 30
221	143a	> 30
222	143b	> 30
223	184a	++++
224	184b	+
225	184c	+
226	184d	++
227	174a	+
228	174b	++++
229	175a	+
230	175b	+++
231	180a	+++
232	180b	> 30
33	111	> 30
	185b	> 30
	185a	+
	185	> 30
	201a	++++

[5251] 表B2

[5252]

实例编号	化合物编号	hTHP-1 IC50 (uM)
233	652	++
234	652b	> 30
235	652a	+++

[5253]

实例编号	化合物编号	hTHP-1 IC50（uM）
236	695	+
237	643	+
238	201	+++
239	640	+++
240	605	+++
241	605f	+++
242	605a	+++
243	691	++
244	688	++
245	676	++
246	669	+
247	612	++
248	627	+++
249	607	++
250	665	> 30
251	693	++
252	645	++++
253	672	+
254	702	++
255	692	++
256	656	++
257	681	++++
258	668	+
259	658	+
260	667	+++

[5254]

实例编号	化合物编号	hTHP-1 IC50（uM）
261	703	+
262	664	++
263	632	+++
264	624	++++
265	631	++++
266	630	+++
267	623	+++
268	621	++
269	629	++
270	610	+
271	611	+++
272	609	++
273	608	++
274	616	++++
275	604	+++
276	603	++++
277	304	++
278	306	+
279	677	++
280	661	++
281	647	++
282	619	+
283	618	++
284	626	++++
285	696	+

[5255]

实例编号	化合物编号	hTHP-1 IC50（uM）
286	682	++
287	653	ND
288	641	+
289	694	++
290	687	+
291	660	+
292	140c	+++
293	635	+
294	689	++
295	642	++++
296	686	+++
297	680	++
298	674	++
299	684	+++
300	683	++
301	679	+
302	673	+
303	704	++
304	664	+
305	663	++
306	651	+
307	659	++
308	662	+
309	649	+
310	650	+++

[5256]

实例编号	化合物编号	hTHP-1 IC50（uM）
311	648	++
312	615	++
313	620	+
314	185	> 30
315	690	++
316	675	++
317	678	++
318	671	++
319	657	+
320	670	+++
321	655	+
322	654	+++
323	634	++++
324	639	++
325	646a	++
326	638	+
327	637	+
328	633	> 30
329	625	+
330	622	+
331	628	+++
332	617	+
333	614	+++
334	613	+++
335	602	++

[5257]

实例编号	化合物编号	hTHP-1 IC50（uM）
336	636c	+++
337	601	+
338	685	++
339	685b	++
340	685a	> 30
341	694b	++
342	694a	> 30
343	687b	+
344	687a	> 30
345	689b	+
346	689a	> 30
347	642b	++++
348	642a	+
349	686b	+
350	686a	+++
351	170b	+
352	170a	+++
353	680b	++
354	680a	+
355	682b	++
356	682a	> 30
357	653b	> 30
358	653a	+
359	674b	++
360	674a	> 30

[5258]

实例编号	化合物编号	hTHP-1 IC50（uM）
361	684b	+
362	684a	++++
363	683b	+
364	683a	+++
365	673b	> 30
366	673a	++
367	705b	++
368	705a	+
369	664b	++
370	664a	> 30
371	663b	++
372	663a	> 30
373	651b	++
374	651a	+
375	659b	+++
376	659a	+
377	649b	> 30
378	649a	+
379	650b	+
380	650a	++++
381	648b	> 30
382	648a	+++
383	615b	++
384	615a	> 30
385	620b	++

[5259]

实例编号	化合物编号	hTHP-1 IC50（uM）
386	620a	> 30
387	185a	+
388	185b	> 30
389	115b	++
390	115a	+
391	701b	> 30
392	701a	+
393	692b	++
394	692a	+
395	695b	+
396	695a	> 30
397	691b	++
398	691a	+
399	688b	+
400	688a	+++
401	690b	++
402	690a	> 30
403	661b	+
404	661a	+++
405	647b	> 30
406	647a	++
407	676b	++
408	676a	> 30
409	181b	++++
410	181a	++

[5260]

实例编号	化合物编号	hTHP-1 IC50（uM）
411	675b	+
412	675a	++
413	681b	+++
414	681a	++
415	669b	+
416	669a	> 30
417	176b	++
418	176a	> 30
419	182b	+
420	182a	> 30
421	678b	> 30
422	678a	++
423	658b	++
424	658a	> 30
425	667b	+++
426	667a	+
427	657b	+
428	657a	> 30
429	670b	++++
430	670a	+
431	612b	++
432	612a	> 30
433	626b	++++
434	626a	+
435	665b	++

[5261]

实例编号	化合物编号	hTHP-1 IC50（uM）
436	665a	> 30
437	654b	+++
438	654a	++
439	634b	++++
440	634a	+
441	639b	+++
442	639a	> 30
443	700b	+++
444	700a	> 30
445	638b	> 30
446	638a	++
447	637b	> 30
448	637b	++
449	645b	+
450	645a	++++
451	644b	++
452	644a	> 30
453	633b	+
454	633a	> 30
455	625b	++
456	625a	> 30
457	632b	+
458	632a	++++
459	624b	++++
460	624a	++

[5262]

实例编号	化合物编号	hTHP-1 IC50（uM）
461	631b	++++
462	631a	+
463	630b	+++
464	630a	+
465	623b	+
466	623a	++++
467	622b	+
468	622a	+
469	621b	++
470	621a	+
471	618b	+++
472	618a	> 30
473	628b	+++
474	628a	> 30
475	617b	> 30
476	617a	+
477	610b	+
478	610a	++
479	611b	+++
480	611a	+
481	698b	+++
482	698a	++
483	616b	+
484	616a	++++
485	614b	++

[5263]

实例编号	化合物编号	hTHP-1 IC50（uM）
486	614a	++++
487	613b	++
488	613a	++++
489	697b	++++
490	697a	+
491	607b	++
492	607a	> 30
493	636b	++++
494	636a	+
495	304b	++
496	304a	> 30
497	306b	+
498	306a	+
499	605e	+
500	605c	+++
501	605g	+
502	605h	+++
503	660d	+
504	660c	> 30
505	660b	> 30
506	660a	> 30
507	201f	+
508	201e	++++
509	201d	+
510	201c	+

[5264]

实例编号	化合物编号	hTHP-1 IC50（uM）
511	201a	+++++
512	201b	++++
513	662c	ND
514	662e	++
515	662d	+
516	662b	> 30
517	662a	> 30
518	699c	+
519	699b	+++++
520	699a	> 30
521	640c	++
522	640b	++++
523	640a	+++++
524	656d	++
525	656b	+
526	656a	+++
527	656c	+
528	668c	+
529	668b	+
530	668a	> 30
531	668d	> 30
532	671d	+++
533	671c	++
534	671b	+
535	671a	> 30

[5265]

实例编号	化合物编号	hTHP-1 IC50（uM）
536	605d	> 30
537	605b	+++
538	643a	+
539	643b	+
540	171c	++
541	171b	+
542	171a	> 30
543	171d	> 30
544	734	+++
545	736	++
546	735	++
547	721c	++++
548	720c	+++
549	723c	+++
550	729	+++
553	723b	++++
554	723a	+
555	721b	++++
556	721a	+
557	720b	+
558	720a	+++
559	729b	++++
560	729a	+
	601a	+++
	601b	+

[5266]

实例编号	化合物编号	hTHP-1 IC50（uM）
	602a	> 30.0000
	602b	++
	604a	+
	604b	+++
	608a	+++
	608b	+
	608c	+++
	608d	++
	706	> 30.0000
	707	> 30.0000
	708	> 30.0000
	709	> 30.0000
	710	> 30.0000
	711	> 30.0000
	712	> 30.0000
	713	++
	716a	++++
	716b	+++
	717	+++
	718a	++++
	719	+++
	722	++
	724	+++
	725a	++
	726	++

[5267]

实例编号	化合物编号	hTHP-1 IC50（uM）
	726a	> 30.0000
	726b	+++
	727	+++
	727a	++
	727b	++++
	728	++
	728a	+
	728b	+++
	730	+
	730a	+
	730b	++
	731	++
	731a	+
	731b	+++
	733	++
	737	+++
	738	> 30.0000

[5268] 表B3

实例编号	IC_{50}（μM）
561	+++
562	+++
563	+
564	++
565	+
566	+++

[5269]

567	+
568	++++
569	+++
570	+++
571	++
572	++
573	++
574	++
575	++
576	+++
577	++
578	++
579	++
580	++
581	> 30
582	++++
583	++
584	> 30
585	++
586	+++
587	+
588	++
589	++
590	++
591	++
592	> 30
593	> 30

[5270]

594	++
595	++
596	++
597	++++
598	+++
599	++
600	+++
601	+
602	+++++
603	++
604	++++
605	+++
606	> 30
607	+++
608	++++
609	+++
610	+++
611	++
612	++
613	> 30
614	> 30
615	+++
616	+++
617	+
618	++++
619	++
620	+++

[5271]

621	++++
622	++
623	+++
624	+++
625	++
626	+++
627	+++
628	++++
629	+++
630	+
631	++
632	++
633	+
634	++
635	> 30
636	> 30
637	+++
638	+++++
639	+++
640	+
641	++
642	> 30
643	++
644	> 30
645	+
646	++++
647	+++

[5272]

648	+
649	++++
650	++
651	++++
652	+
653	++++
654	+
655	> 30
656	++
657	++
658	> 30
659	+++
660	+
661	++
662	+
663	++++
664	++++
665	+++
666	+
667	++
668	> 30
669	+++++
670	++
671	+++++
672	++
673	+
674	+++

[5273]

675	+
676	+++
677	+
678	+++++
679	++++
680	+
681	++++
682	++
683	++
684	> 30
685	+++
686	> 30
687	+++
688	+
689	++
690	> 30
691	+++
692	+
693	++
694	> 30
695	++
696	+
697	++++
698	++
699	+++
700	+
701	+

[5274]

702	> 30
703	++
704	+++
705	+
706	+++
707	+++++
708	+
709	++
710	+
711	++++
712	+
713	++++
714	++
715	++++++
716	++
717	++
718	> 30
719	++
720	~30
721	++++
722	++
723	++
724	> 30
725	> 30
726	+++
727	++++
728	++

[5275]

化合物 984a	+
化合物 984b	++++
化合物 983	++++
化合物 985a	++
化合物 985b	+++

[5276] 表B4

[5277]

实例编号	hTHP-1 IC_{50}
729	++
730	+++
731	++++
732	++
733	++++
734	+++
735	+++
736	+++
737	+++
738	++
739	+++++
740	++++
741	++++
742	+++++
743	++
744	++++
745	++
746	+++++
747	+++++
748	+++

[5278]

749	++
750	+++
751	++
752	++
753	+++
754	++
755	+++
756	+
757	+++++
758	++
759	+++
760	>30
761	++++
762	+
763	+++
764	+
765	+++++
766	++
767	+++++
768	+++
769	+
770	++++
771	+++
772	+
773	++++
774	+
775	++++

776	+
777	+++
778	++
779	+++++
780	+++
781	+++++
782	+++
783	++
784	+
785	++++
786	+
787	+++++
788	++
789	++++
790	+
791	+++
792	>30
793	+++
794	+

[5279]

[5280] 表B5.

实例编号	在 2% FBS 中的 hTHP-1 IC_{50}	在 10% FBS 中的 hTHP-1 IC_{50}
795	++	++
796	+++++	+++
797	+++++	+++++
798	++++	++++
799	+++	ND

[5281]

[5282]

800	ND	+
801	ND	++++
802	ND	+++
803	ND	++++
804	ND	++++
805	ND	++++
806	ND	+++++
807	ND	++++
808	ND	+++++
809	ND	++++
810	ND	**ND**
811	ND	++++
812	ND	++++
813	+++++	+++++
814	++	++
815	++++	+++++
816	+	++
817	+	++
818	+++	++++
819	+	+
820	>30 μM	>30 μM
821	++++	ND
822	++	++
823	+	+
824	ND	+++
825	ND	+++++
826	ND	++++

[5283]

827	ND	++
828	ND	+
829	ND	++
830	ND	++++
831	ND	++
832	ND	++++
833	ND	++
834	ND	++++
835	ND	+++
836	ND	+++
837	ND	+++++
838	ND	++++
839	ND	++
840	ND	++++
841	ND	++
842	ND	+++++
843	ND	+++
844	ND	+++
845	ND	++++++
846	ND	+++
847	ND	+
848	ND	+++++
849	ND	++
850	ND	+++++
851	ND	+++
852	ND	+
853	ND	+++++

[5284] 表B6.

[5285]

实例编号	在10% FBS中的 hTHP-1 IC_{50}
854	++++
855	+++++
856	++++
857	++++
858	++++
863	++++
864	+++
865	++++
866	++++
867	++++++
868	+++
869	+++++
870	++

[5286] 研究实例1.

[5287] CARD8基因位于19号染色体上的炎症性肠病(IBD)6连锁区域内。CARD8与NLRP3和细胞凋亡相关斑点样蛋白相互作用,形成称为NLRP3炎性小体的半胱天冬酶-1激活复合物。NLRP3炎性小体通过将前IL-1β加工为成熟的分泌型IL-1β来介导白介素-1β的产生和分泌。除了在炎性小体中的作用外,CARD8还是核因子NF-κB的有效抑制剂。NF-κB激活对于前IL-1θ的产生至关重要。由于IL-1β的过度产生和NF-κB的失调是克罗恩病的标志,因此CARD8在本文中被认为是炎症性肠病的危险基因。在两项英国研究中,检测到CARD8与克罗恩病之间的显著关联性,这对rs2043211处C等位基因的非同义单核苷酸多态性(SNP)的次要等位基因具有风险影响。该SNP引入了提前终止密码子,导致表达了严重截短的蛋白质。这种变异的CARD8蛋白无法抑制NF-κB活性,从而导致NLRP3炎性小体底物前IL-1β的组成型产生。据信NLRP3基因中的功能获得性突变(例如,本文所述的任何功能获得性突变,例如本文所述的NLRP3基因中的任何功能获得性突变)与CARD8基因(例如rs2043211处的C等位基因)中的功能丧失性突变组合导致与NLRP3炎性小体表达和/或活性增加相关的疾病的发展。预测例如在NLRP3基因中具有功能获得性突变和/或在CARD8基因中具有功能丧失性突变的患者对用NLRP3拮抗剂的治疗显示出改善的治疗应答。

[5288] 设计研究以确定:NLRP3拮抗剂是否抑制来自克罗恩病或溃疡性结肠炎患者的细胞和活检样本中的炎性小体功能和炎症活性;以及特定遗传性变型是否鉴定出最有可能对

用NLRP3拮抗剂的治疗产生应答的克罗恩病或溃疡性结肠炎患者。

[5289] 该研究的次要目的是:确定NLRP3拮抗剂是否降低克罗恩病和溃疡性活检样品中的炎性小体活性(将克罗恩病和溃疡性结肠炎的结果与对照患者的结果进行比较);确定NLRP3拮抗剂是否降低克罗恩病和溃疡性结肠炎样品中的炎症性细胞因子RNA和蛋白质表达;确定来自处于抗TNFα剂抗性状态的患者的活检样品中NLRP3、ASC、和IL-1β的基线(未经离体治疗)RNA水平是否较高;以及根据编码ATG16L1、NLRP3和CARD8的基因中特定遗传突变的存在(例如,本文所述的ATG16L1基因、NLRP3基因、和CARD8基因中的任何突变)对结果进行分层。

[5290] 方法

[5291] • 评价NLRP3 RNA的基线表达并定量NLRP3拮抗剂在来自克罗恩病和溃疡性结肠炎患者的疾病组织活检中对炎性小体活性的抑制作用。

[5292] • 基于用纳米串(Nanostring)测量的炎症性基因RNA的表达下降,确定NLRP3拮抗剂治疗是否降低来自克罗恩病患者的疾病活检中的炎症应答。

[5293] • 对患者DNA进行测序,以检测ATG16L1基因、NLRP3基因和CARD8基因中的特定遗传突变(例如,本文所述的这些基因中的任何示例性突变),并且然后根据这些遗传突变的存在将功能测定的结果分层。

[5294] 实验设计

[5295] • 人受试者和组织:

[5296] 研究了从未接受过抗TNFα治疗或对抗TNFα治疗有抗性的克罗恩病和溃疡性结肠炎患者中的疾病区域的内窥镜或手术活检;另外还研究了来自对照患者的活检(监视结肠镜检查或结肠直肠癌患者的无炎症区域)。

[5297] • 离体治疗模型:

[5298] 适当确定的器官或LPMC培养

[5299] • 待测量的终点:

[5300] 在离体治疗之前--NLRP3 RNA水平

[5301] 在离体治疗之后-炎性小体活性(加工的IL-1β、加工的半胱天冬酶-1、或分泌型IL-1β);炎症性细胞因子的RNA(纳米串);有生活力的T细胞数和/或T细胞凋亡。

[5302] • 数据分析计划:

[5303] ■确定NLRP3拮抗剂治疗是否降低加工的IL-1β、加工的半胱天冬酶-1或分泌型IL-1β、和炎症性细胞因子RNA水平。

[5304] ■根据活检时的治疗状态和NLRP3基因、CARD8基因、和ATG16L1基因中的遗传突变(例如,本文所述的这些基因的任何示例性遗传突变)的存在,对应答数据进行分层。

[5305] 研究实例2.用NLRP3拮抗剂治疗抗TNFα抗性患者

[5306] PLoS One[公共科学图书馆综合]2009年11月24日;4(11):e7984描述,在首次英夫利昔单抗(抗TNFα剂)之前和在其后4-6周在来自皮质类固醇和/或免疫抑制难治性的溃疡性结肠炎患者的活跃发炎粘膜中并且在来自对照患者的正常粘膜中内窥镜检查时获得粘膜活检。针对基于首次英夫利昔单抗后4-6周时的内窥镜检查和组织学发现的对英夫利昔单抗的应答将该研究中的患者分类为应答者或非应答者。这些活检的转录组学RNA表达水平通过本文所披露的发明的发明人从公共可获得的基因表达综合GSE 16879获取

(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/?acc=GSE16879)。使用GEO2R(可在相同网址上获得的工具)分别基于探针组207075_at和205067_at确定编码NLRP3和IL-1β的RNA的表达水平。出人意料地发现,在克罗恩病中,对英夫利昔单抗(抗TNFα剂)无应答的患者与应答性患者相比具有更高的NLRP3和IL-1βRNA表达(图1和图2)。发现与英夫利昔单抗(抗TNFα剂)应答性患者相比,对英夫利昔单抗(抗TNFα剂)无应答的UC患者中的NLRP3和IL-1βRNA表达更高的类似出人意料的结果(图3和图4)。

[5307] 在本文中假设抗TNFα剂非应答者中NLRP3和IL-1βRNA表达水平的所述更高水平导致NLRP3激活,这进而导致释放诱导IL-23产生的IL-1β,从而导致对抗TNFα剂的所述抗性。因此,用NLRP3拮抗剂治疗克罗恩和UC抗TNFα非应答者将预防该级联,并且因此预防对抗TNFα剂的非应答性的发展。实际上,对抗TNFα剂的抗性在其他炎症性或自身免疫性疾病中是常见的。因此,使用NLRP3拮抗剂来治疗炎症性或自身免疫性疾病将阻断导致对抗TNFα□剂的非应答性的机制。因此,使用NLRP3拮抗剂将增加炎症性或自身免疫性疾病患者对抗TNFα剂的敏感性,导致用于治疗这些疾病的抗TNFα剂的剂量减少。因此,NLRP3拮抗剂和抗TNFα剂的组合可以用于治疗其中TNFα过表达的疾病,如炎症性或自身免疫性疾病,以避免患者的这种对抗TNFα剂的非应答性发展。优选地,这种组合治疗可以用于治疗IBD,例如克罗恩病和UC。

[5308] 此外,使用NLRP3拮抗剂提供了用于治疗其中TNFα过表达的疾病的抗TNFα剂的替代物。因此,NLRP3拮抗剂提供了炎症性或自身免疫性疾病,如IBD(例如,克罗恩病和UC)的抗TNFα剂的替代物。

[5309] 还已知全身性抗TNFα剂增加感染风险。然而,肠道限制性NLRP3拮抗剂提供肠道靶向治疗(即非全身性治疗),从而预防此类感染。因此,与抗TNFα药剂相比,用肠道限制性NLRP3拮抗剂治疗TNFα肠道疾病如IBD(即克罗恩病和UC)具有降低感染风险的附加优势。

[5310] 所提议的实验:

[5311] 确定非活动性疾病患者、活动性疾病患者、对皮质类固醇有抗性的活动性疾病患者、对TNF阻断剂有抗性的活动性疾病患者中LPMC和上皮细胞中的NLRP3和半胱天冬酶-1的表达。LPMC和上皮细胞中的NLRP3和半胱天冬酶-1的表达通过RNAScope技术分析。活性NLRP3特征基因的表达通过纳米串技术分析。用来做对照的5个样品、来自活动性CD病灶的5个样品、和来自活动性UC病灶的5个样品进行用于确定可行性的实验性分析。

[5312] 研究实例3.

[5313] 提出了NLRP3拮抗剂在来自疾病在临床上被认为对抗TNF疗法有抗性或无应答的IBD患者的活检样品中逆转了对抗TNF抗性诱导的T细胞消耗/凋亡。

[5314] 设计研究以确定:NLRP3拮抗剂是否抑制来自克罗恩病或溃疡性结肠炎患者的细胞和活检样本中的炎性小体功能和炎症活性;以及NLRP3拮抗剂是否在克罗恩病或溃疡性结肠炎患者中与抗TNFα疗法协同作用。

[5315] 该研究的次要目的是:确定NLRP3拮抗剂是否降低克罗恩病和溃疡性活检样品中的炎性小体活性(将克罗恩病和溃疡性结肠炎的结果与对照患者的结果进行比较);确定NLRP3拮抗剂是否降低克罗恩病和溃疡性结肠炎样品中的炎症性细胞因子RNA和蛋白质表达;确定在不存在与抗TNFα抗体的共同治疗时NLRP3拮抗剂是否诱导克罗恩病和溃疡性结肠炎样品中的T细胞消耗;以及确定来自处于抗TNFα剂抗性状态的患者的活检样品中

NLRP3、ASC、和IL-1β的基线(未经离体治疗)RNA水平是否较高。

[5316] 方法

[5317] • 评价NLRP3 RNA的基线表达并定量NLRP3拮抗剂在来自克罗恩病和溃疡性结肠炎患者的疾病组织活检中对炎性小体活性的抑制作用。

[5318] • 确定在NLRP3拮抗剂与抗TNF抗体之间是否关于对来自克罗恩病和溃疡性结肠炎患者的疾病活检中的T细胞消耗/凋亡的影响存在协同作用。

[5319] • 基于用纳米串(Nanostring)测量的炎症性基因RNA的表达下降,确定NLRP3拮抗剂治疗是否降低来自克罗恩病患者的疾病活检中的炎症应答。

[5320] 实验设计

[5321] • 人受试者和组织:

[5322] 研究了从未接受过抗TNFα治疗或对抗TNFα治疗有抗性的克罗恩病和溃疡性结肠炎患者中的疾病区域的内窥镜或手术活检;另外还研究了来自对照患者的活检(监视结肠镜检查或结肠直肠癌患者的无炎症区域)。

[5323] • 离体治疗模型:

[5324] 适当确定的器官或LPMC培养

[5325] • 离体治疗:

[5326] NLRP3拮抗剂(2种浓度)、阴性对照(赋形剂)、阳性对照(半胱天冬酶-1抑制剂),各自在抗TNF抗体的存在或不存在下,所述抗TNF抗体在适于区分来自抗TNF抗性和抗TNF敏感性克罗恩病患者的活检之间的T细胞凋亡差异的浓度下。每种治疗条件至少在一式两份样品中评价。

[5327] • 待测量的终点:

[5328] 在离体治疗之前--NLRP3 RNA水平

[5329] 在离体治疗之后-炎性小体活性(加工的IL-1β、加工的半胱天冬酶-1、或分泌型IL-1β);炎症性细胞因子的RNA(纳米串);有生活力的T细胞数和/或T细胞凋亡。

[5330] • 数据分析计划:

[5331] ■确定NLRP3激动剂共同治疗是否增加应答于抗TNF的T细胞凋亡/消耗。

[5332] ■确定NLRP3 RNA表达的水平是否与没有接受过抗TNF治疗的样品相比在TNF抗性克罗恩病和溃疡性结肠炎样品中更大。

[5333] ■确定NLRP3拮抗剂治疗是否降低加工的IL-1β、加工的半胱天冬酶-1或分泌型IL-1β、和炎症性细胞因子RNA水平。

[5334] 生物学测定-在THP-1细胞中的尼日利亚菌素(Nigericin)刺激的IL-1β分泌测定

[5335] 将单核细胞的THP-1细胞(ATCC:TIB-202)根据提供商的说明书维持在RPMI培养基(RPMI/Hepes+10%胎牛血清+丙酮酸钠+0.05mMβ-巯基乙醇(1000x原液)+青霉素-链霉素)中。将细胞用0.5μM佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯(PMA;西格玛公司(Sigma)#P8139)批量分化3小时,更换培养基,并且将细胞以50,000个细胞/孔铺种在384孔平底细胞培养板(葛莱娜公司(Greiner),#781986)中,并且使其分化过夜。将化合物于DMSO中的1:3.16连续稀释系列以1:100添加至细胞并且孵育1小时。将NLRP3炎性小体通过添加15μM(最终浓度)尼日利亚菌素(恩佐生命科学公司(Enzo Life Sciences),#BML-CA421-0005)激活,并且将细胞孵育3小时。移取出10μL上清液,并且使用HTRF测定(CisBio公司,#62IL1PEC)根据制造商

的说明书监测IL-1β水平。通过向细胞培养板中直接添加PrestoBlue细胞生活力试剂(生命技术公司(Life Technologies),#A13261)来监测生活力和细胞焦亡。

[5336] 已经描述了本发明的多个实施例。然而,应理解的是,在不背离本发明的精神和范围的情况下可进行各种修改。相应地,其他实施例在以下权利要求的范围内。

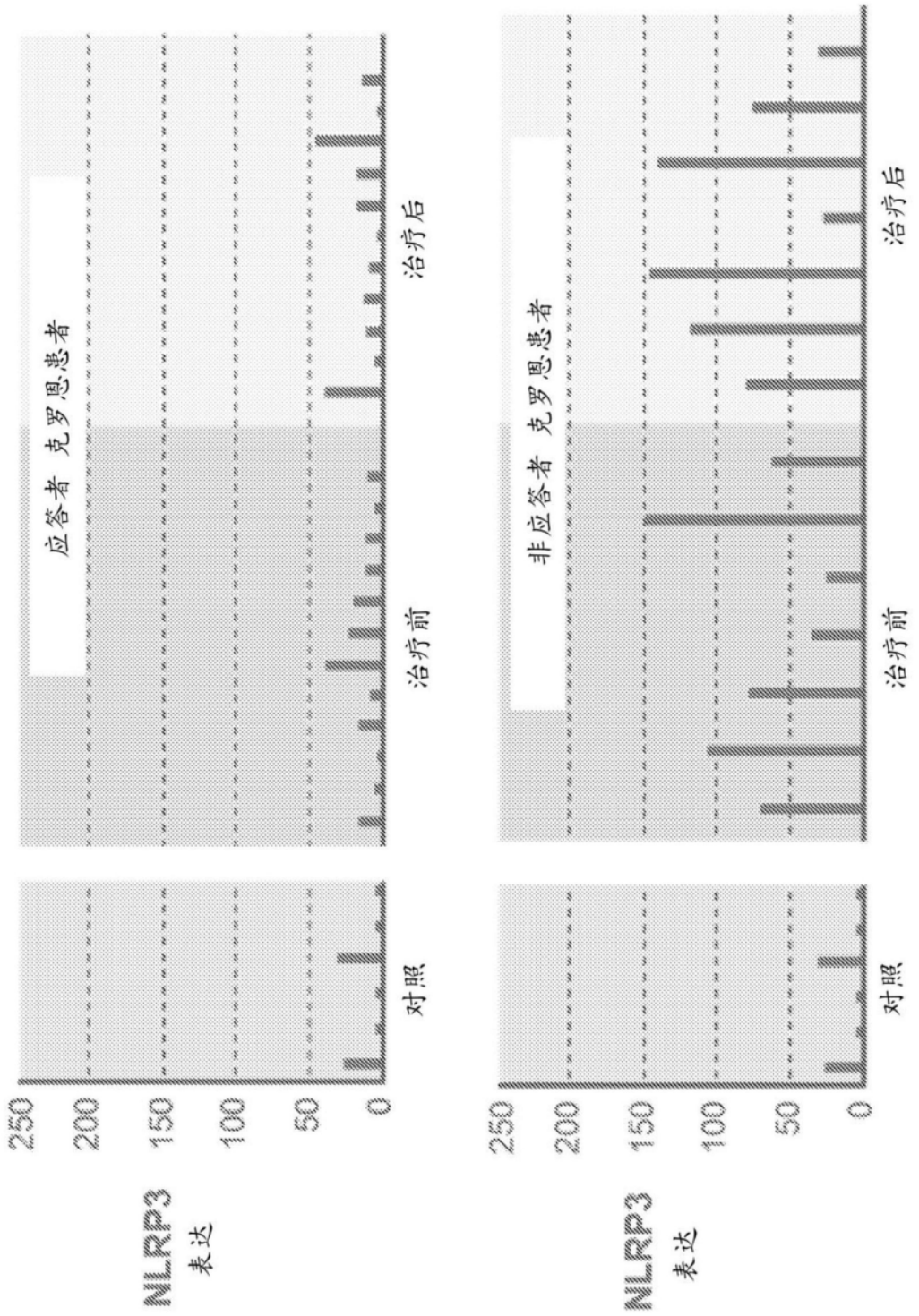


图1

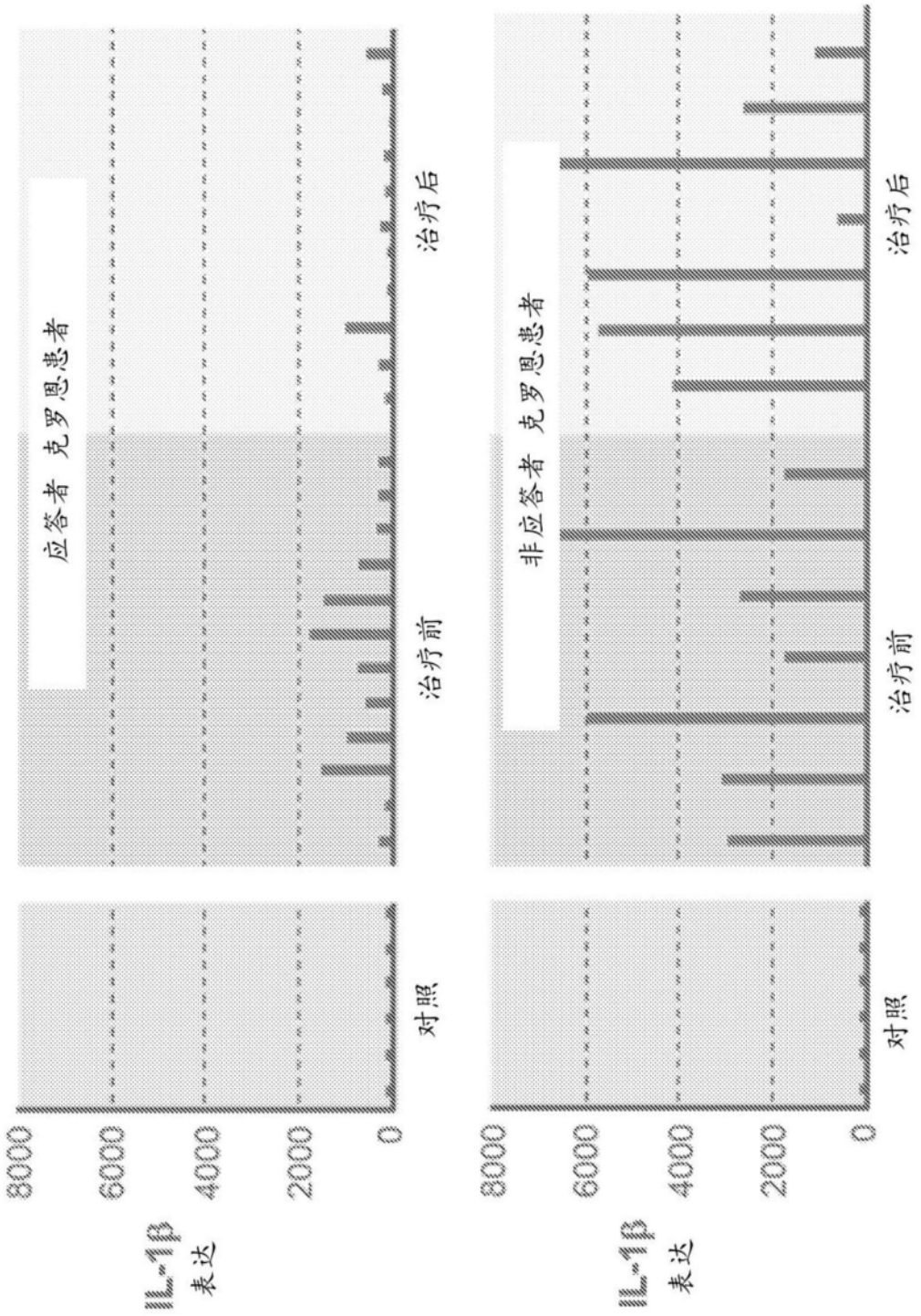


图2

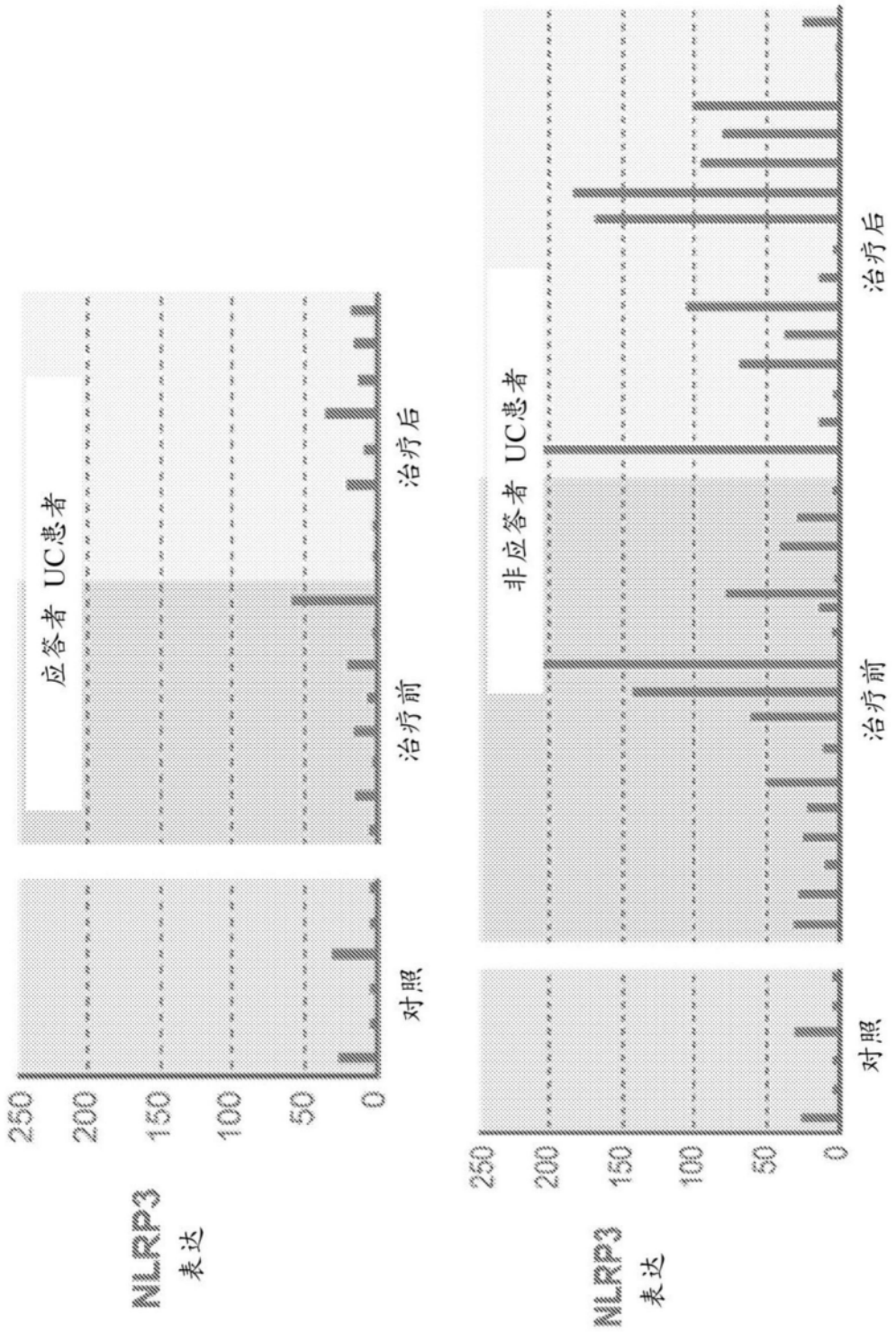


图3

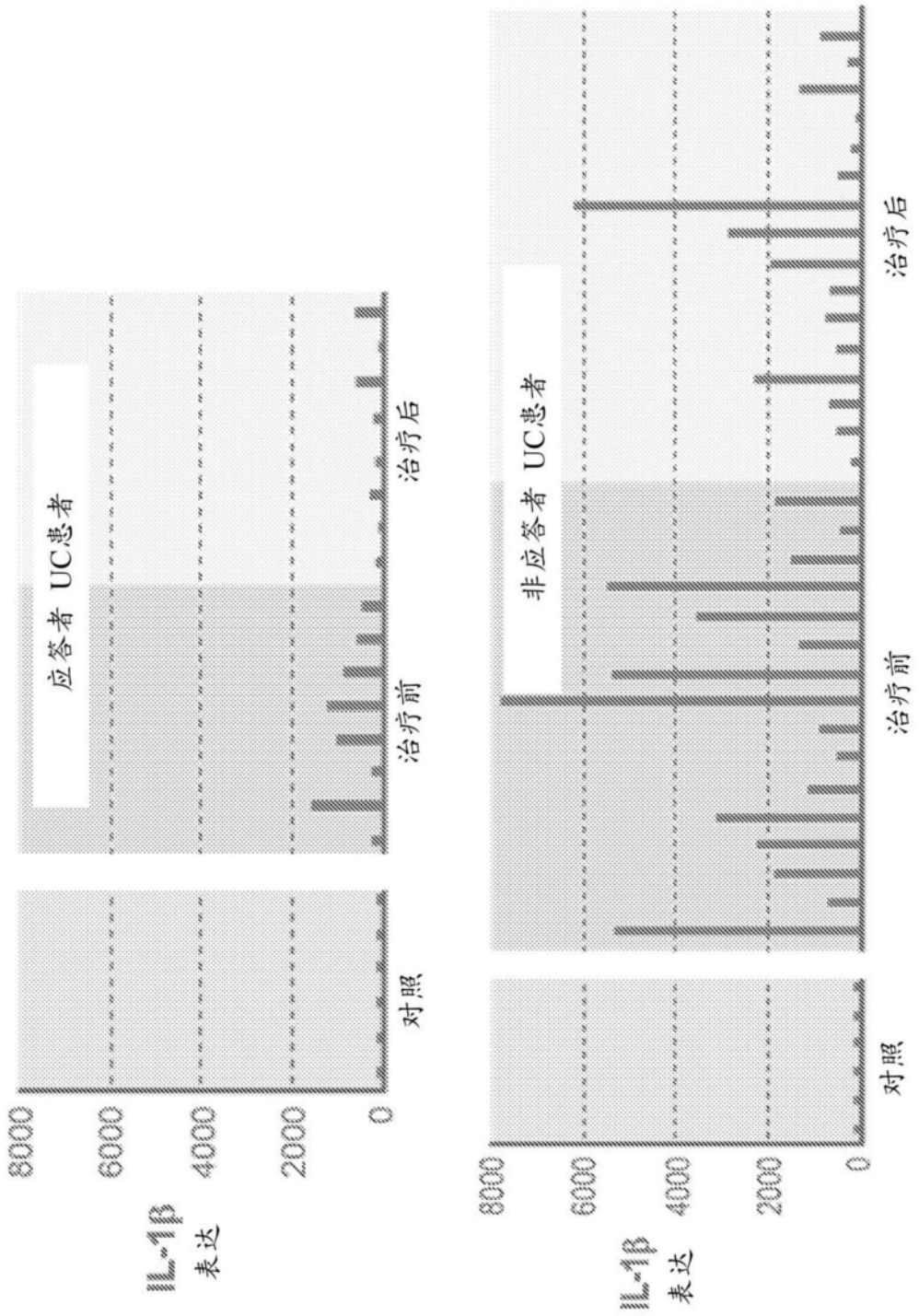


图4

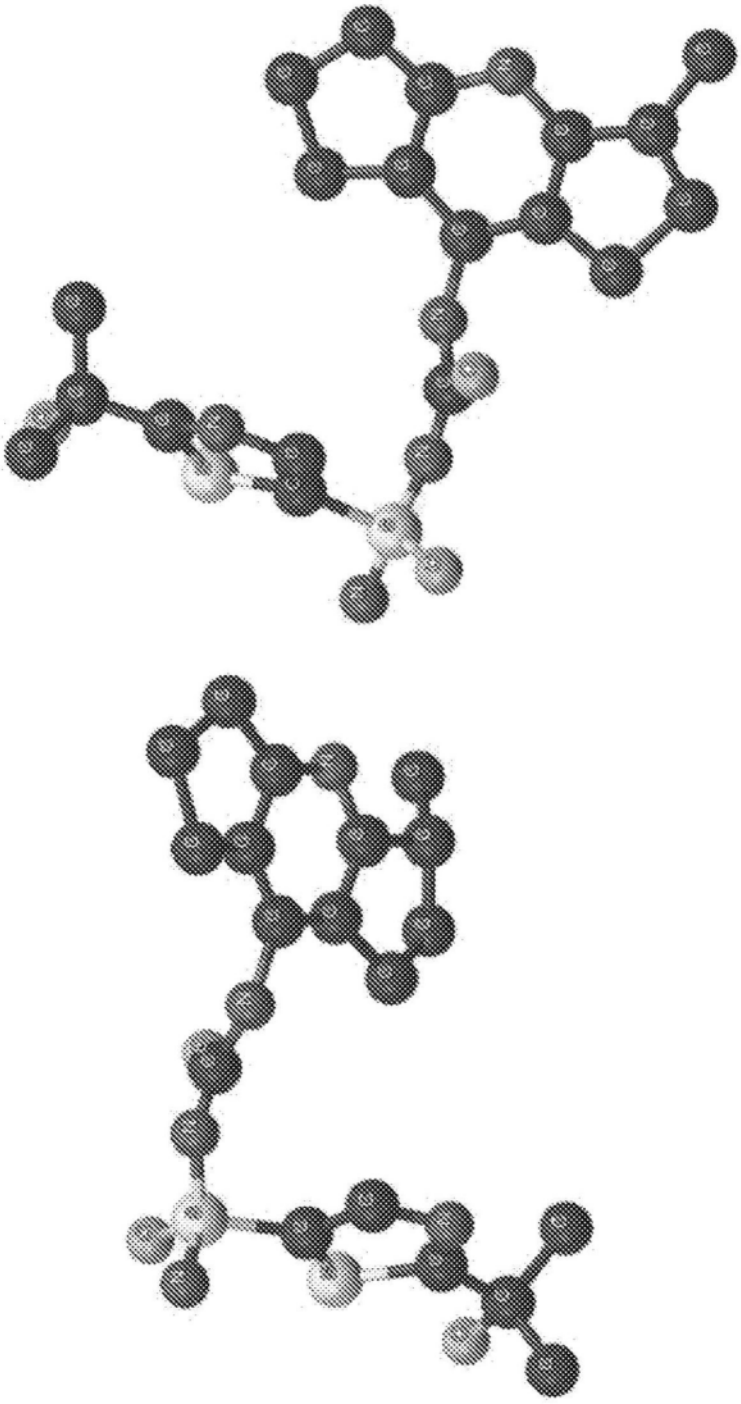


图5