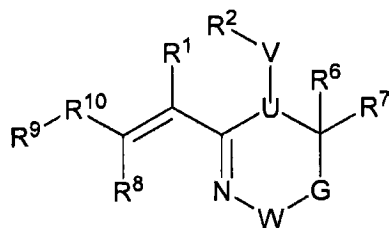


1. 一种化合物或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物,所述化合物具有下式中所示的通用结构:



式 I

其中:

或者 (i) R^1 和 R^2 结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;或者 (ii) R^2 和 R^6 结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;或者 (iii) R^1 和 R^2 结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;以及 R^2 和 R^6 结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;或者 (iv) R^6 和 $-C(R^3)(R^4)-G$ 部分的 R^3 或 R^4 的任一个结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;或者 (v) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起,形成 5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中所述杂环基部分为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;和

U 为 $\begin{cases} -C(R^5) \\ N \end{cases}$;

W 选自键、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 和 $-C(R^{11})(R^{12})-$;

G 选自 $-C(R^3)(R^4)-$ 、 $-C(O)-$ 和 $-N(R^{13})-$,附带条件是,当 W 为 $-O-$ 或 $-S-$ 时, G 不为 $-N(R^{13})-$ 或 $-C(O)-$;

V 选自键、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 和 $-N(R^{14})-$;

R^1 (当 R^1 未连接至 R^2 时)、 R^2 (当 R^2 未连接至 R^1 或 R^6 时)、 R^5 、 R^6 (当 R^6 未连接至 R^2 时) 和 R^7 可为相同或不同的,各独立选自 H、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-,其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自可为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;

或者,作为选择, R^1 (当 R^1 未连接至 R^2 时) 和 R^8 结合在一起,形成键;

R^3 选自 H、卤代、 $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 、 $-N_3$ 、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；或

R^3 和 R^6 结合在一起，形成键，条件是，当 R^3 和 R^6 形成键时：(1) W 不为键，(2) R^2 和 R^6 未结合在一起以形成环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分（如上文 (ii) 与 (iii) 中所述），(3) R^6 和 $-C(R^3)(R^4)-G$ 部分的 R^3 或 R^4 的任一个未结合在一起以形成环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分（如上文 (iv) 中所述），和 (4) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 未结合在一起以形成杂环基或杂环烯基部分（如上文 (v) 中所述）；

R^4 、 R^{11} 和 R^{12} 可为相同或不同的，各独立选自 H、卤代、 $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 、 $-N_3$ 、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分，

条件是，当 R^3 或 R^4 之一选自： $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 和 $-N_3$ 时，则另一个不选自： $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 和 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 和 $-N_3$ ；

条件是，当 R^{11} 或 R^{12} 之一选自： $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 和 $-N_3$ 时，则另一个不选自： $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 和 $-N_3$ ；

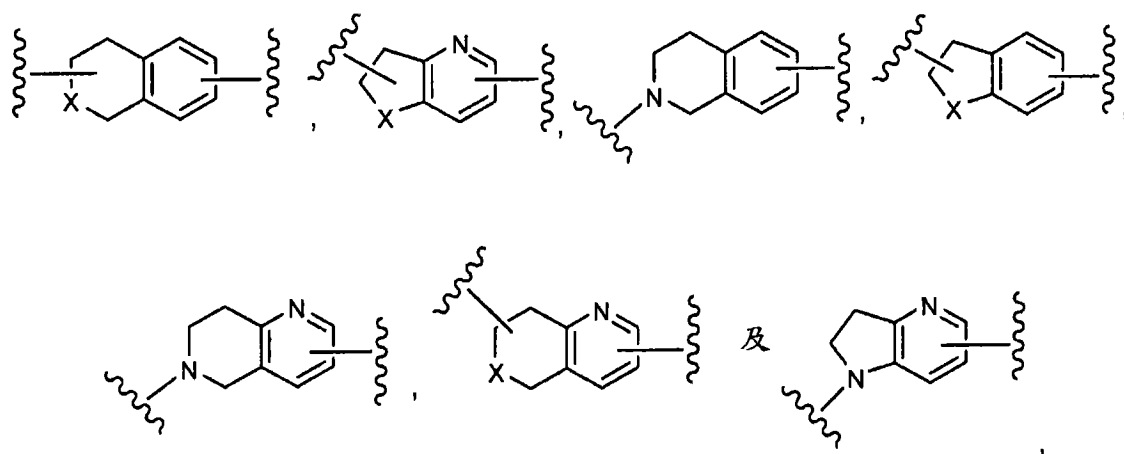
R^{13} 独立选自 H、烷基、芳基烷基-、杂芳基烷基-、环烷基烷基-、杂环烷基烷基-、芳基环烷基烷基-、杂芳基环烷基烷基-、芳基杂环烷基烷基-、杂芳基杂环烷基烷基-、环烷基、

芳基环烷基-、杂芳基环烷基-、杂环烷基-、芳基杂环烷基-、杂芳基杂环烷基-、烯基-、芳基烯基-、环烯基-、芳基环烯基-、杂芳基环烯基-、杂环烯基-、芳基杂环烯基-、杂芳基杂环烯基-、炔基-、芳基炔基-、芳基-、环烷基芳基-、杂环烷基芳基-、杂环烯基芳基-、杂芳基-、环烷基杂芳基-、杂环烷基杂芳基-、环烯基芳基-、杂环烯基芳基-、 $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=C(R^8)_2$ 和 $-N(R^8)_2$ ；和其中所述 R^{13} 烷基-、芳基烷基-、杂芳基烷基-、环烷基烷基-、杂环烷基烷基-、芳基环烷基烷基-、杂芳基环烷基烷基-、芳基杂环烷基烷基-、杂芳基杂环烷基烷基-、环烷基-、芳基环烷基-、杂芳基环烷基-、杂环烷基-、芳基杂环烷基-、杂芳基杂环烷基-、烯基-、芳基烯基-、环烯基-、芳基环烯基-、杂芳基环烯基-、杂环烯基-、芳基杂环烯基-、杂芳基杂环烯基-、炔基-、芳基炔基-、芳基-、环烷基芳基-、杂环烷基芳基-、杂环烯基芳基-、杂芳基-、环烷基杂芳基-、杂环烷基杂芳基-、环烯基芳基-和杂环烯基芳基-基团任选被 1 至 5 个独立选自以下的基团取代：烷基-、烯基-、炔基-、环烷基-、环烷基烷基-、环烯基-、杂环基-、杂环基烷基-、芳基-、芳基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、卤代-、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-CH(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、-烷基- $-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-R^{15}$ ； $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $=NOR^{15}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 和 $-S(O)_2R^{15}$ ；

R^{14} 选自 H、烷基-、烯基-、炔基-、环烷基-、环烷基烷基-、环烯基-、杂环基-、杂环基烷基-、芳基-、芳基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 和 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ ；

R^8 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自为未取代的，或任选独立地被 1-3 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；

R^{10} 选自键-、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-、杂环基烷基-和以下部分：



其中 X 为 O、N(R¹⁴) 或 S；

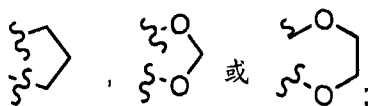
其中对于 R¹⁰ 的各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-、杂环基烷基-，以及上文关于 R¹⁰ 所指的部分，可为未取代的，或任选独立地被 1-3 个取代基取代，所述取代基可为相同或不同的，各独立选自下文所示的部分；和

R⁹ 选自烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自可为未取代的，或任选独立地被 1-3 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分，

R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷ 独立选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、芳基环烷基-、芳基杂环基-、R¹⁸-烷基、R¹⁸-环烷基、R¹⁸-环烷基烷基-、R¹⁸-杂环基、R¹⁸-杂环基烷基-、R¹⁸-芳基、R¹⁸-芳基烷基-、R¹⁸-杂芳基和 R¹⁸-杂芳基烷基-；

R¹⁸ 为 1-5 个独立选自以下的取代基：烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基-、芳基烯基-、芳基炔基-、-NO₂、卤代、杂芳基、HO-烷氧基烷基-、-CF₃、-CN、烷基-CN、-C(O)R¹⁹、-C(O)OH、-C(O)OR¹⁹、-C(O)NHR²⁰、-C(O)NH₂、-C(O)NH₂-C(O)N(烷基)₂、-C(O)N(烷基)(芳基)、-C(O)N(烷基)(杂芳基)、-SR¹⁹、-S(O)₂R²⁰、-S(O)NH₂、-S(O)NH(烷基)、-S(O)N(烷基)(烷基)、-S(O)NH(芳基)、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHR¹⁹、-S(O)₂NH(杂环基)、-S(O)₂N(烷基)₂、-S(O)₂N(烷基)(芳基)、-OCF₃、-OH、-OR²⁰、-O-杂环基、-O-环烷基烷基-、-O-杂环基烷基-、-NH₂、-NHR²⁰、-N(烷基)₂、-N(芳基烷基)₂、-N(芳基烷基)-(杂芳基烷基)、-NHC(O)R²⁰、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NH(烷基)、-NHC(O)N(烷基)(烷基)、-N(烷基)C(O)NH(烷基)、-N(烷基)C(O)N(烷基)(烷基)、-NHS(O)₂R²⁰、-NHS(O)₂NH(烷基)、-NHS(O)₂N(烷基)(烷基)、-N(烷基)S(O)₂NH(烷基)和 -N(烷基)S(O)₂N(烷基)(烷基)；

或者，作为选择，在相邻碳上的两个 R¹⁸ 部分可连接在一起，形成：



R¹⁹ 为烷基、环烷基、芳基、芳基烷基-或杂芳基烷基-；

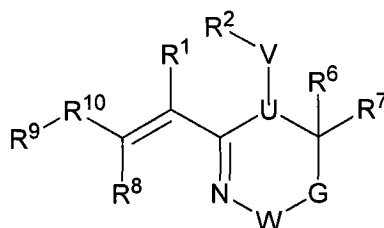
R²⁰ 为烷基、环烷基、芳基、卤代取代的芳基、芳基烷基-、杂芳基或杂芳基烷基-；

其中在 R¹、R²、R¹-R²、R²-R⁶、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹² 和 R¹⁴ 中的烷基、环烷基、环烯基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、烷基芳基-、杂芳基、杂芳基烷基-、烯基和炔基各自独立为未取代的，或任选被 1 至 5 个独立选自以下的 R²¹ 基团取代：烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、卤代、-CN、-OR¹⁵、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-SR¹⁵、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-CH(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-C(=NOR¹⁵)R¹⁶、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、-N(R¹⁵)(R¹⁶)、-烷基-N(R¹⁵)(R¹⁶)、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-CH₂-R¹⁵；-CH₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)R¹⁵、=

NOR^{15} 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$;

其中在 R^{21} 中的烷基、环烯基、环烷基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、烯基和炔基各自独立为未取代的,或被 1 至 5 个独立选自以下的 R^{22} 基团取代:烷基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、-烷基 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、-烷基 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $=\text{NOR}^{15}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 。

2. 一种化合物或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物,所述化合物具有下式中所示的通用结构:



其中:

R^1 和 R^2 结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分:

U 为 $\text{—C}(\text{R}^5)$ 或 N;

W 选自键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 和 $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})-$;G 为 $-\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{13})-$;附带条件是,当 W 为 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ 时,G 不为 $-\text{N}(\text{R}^{13})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$;

V 选自键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{14})-$;

R^5 、 R^6 和 R^7 可为相同或不同的,各独立选自 H、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-,其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自可为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;

R^3 选自 H、卤代、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ 、 $=\text{NOR}^{15}$ 、 $-\text{N}_3$ 、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-,其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自可为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;或

R^3 和 R^6 结合在一起,形成键,条件是,当 R^3 和 R^6 形成键时, W 不为键;

R^4 、 R^{11} 和 R^{12} 可为相同或不同的,各独立选自 H、卤代、 $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 、 $-N_3$ 、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-,其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自可为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分,

条件是,当 R^3 或 R^4 之一选自: $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 和 $-N_3$ 时,则另一个不选自: $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 和 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 和 $-N_3$;

条件是,当 R^{11} 或 R^{12} 之一选自: $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 和 $-N_3$ 时,则另一个不选自: $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 和 $-N_3$;

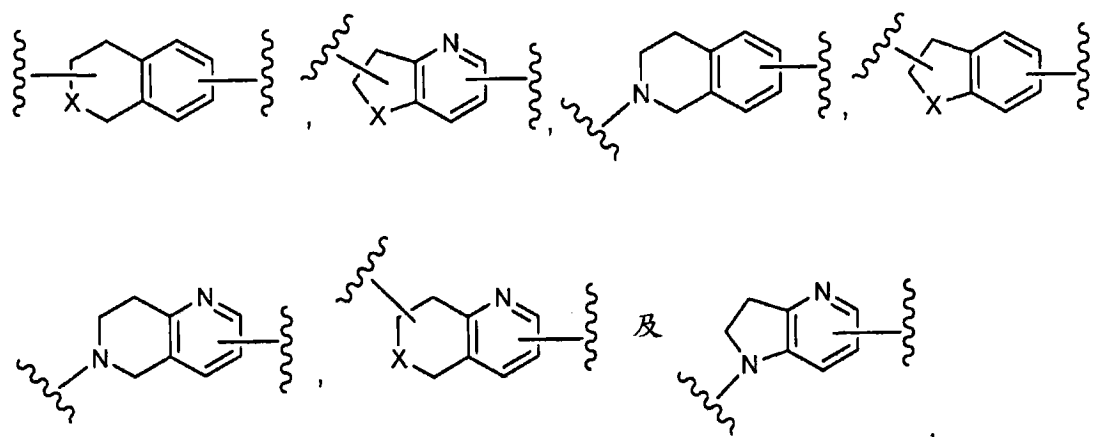
R^{13} 独立选自 H、烷基、芳基烷基-、杂芳基烷基-、环烷基烷基-、杂环烷基烷基-、芳基环烷基烷基-、杂芳基环烷基烷基-、芳基杂环烷基烷基-、杂芳基杂环烷基烷基-、环烷基、芳基环烷基-、杂芳基环烷基-、杂环烷基、芳基杂环烷基-、杂芳基杂环烷基-、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基-、杂芳基环烯基-、杂环烯基、芳基杂环烯基-、杂芳基杂环烯基-、炔基、芳基炔基-、芳基、环烷基芳基-、杂环烷基芳基-、杂环烯基芳基-、杂芳基、环烷基杂芳基-、杂环烷基杂芳基-、环烯基芳基-、杂环烯基芳基-、 $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=C(R^8)_2$ 和 $-N(R^8)_2$;和其中所述 R^{13} 烷基、芳基烷基-、杂芳基烷基-、环烷基烷基-、杂环烷基烷基-、芳基环烷基烷基-、杂芳基环烷基烷基-、芳基杂环烷基烷基-、杂芳基杂环烷基烷基-、环烷基、芳基环烷基-、杂芳基环烷基-、杂环烷基、芳基杂环烷基-、杂芳基杂环烷基-、烯基、芳基烯基-、环烯基、芳基环烯基-、杂芳基环烯基-、杂环烯基、芳基杂环烯基-、杂芳基杂环烯基-、炔基、芳基炔基-、芳基、环烷基芳基-、杂环烷基芳基-、杂环烯基芳基-、杂芳基、环烷基杂芳基-、杂环烷基杂芳基-、环烯基芳基-和杂环烯基芳基-基团任选被 1 至 5 个独立选自以下的基团取代:烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、卤代、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)$

OR^{15} 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{烷基}-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{15}$ ； $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $=\text{NOR}^{15}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ ；

R^{14} 选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 和 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ ；

R^8 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自为未取代的，或任选独立地被 1-3 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；

R^{10} 选自键、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-、杂环基烷基-和以下部分：



其中 X 为 O、 $\text{N}(\text{R}^{14})$ 或 S；

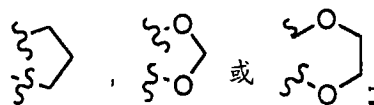
其中对于 R^{10} 的各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-、杂环基烷基-，以及上文关于 R^{10} 所指的部分，可为未取代的，或任选独立地被 1-3 个取代基取代，所述取代基可为相同或不同的，各独立选自下文所示的部分；和

R^9 选自烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自可为未取代的，或任选独立地被 1-3 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分，

R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、芳基环烷基-、芳基杂环基-、 R^{18} -烷基、 R^{18} -环烷基、 R^{18} -环烷基烷基-、 R^{18} -杂环基、 R^{18} -杂环基烷基-、 R^{18} -芳基、 R^{18} -芳基烷基、 R^{18} -杂芳基和 R^{18} -杂芳基烷基-；

R^{18} 为 1-5 个独立选自以下的取代基:烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基-、芳基烯基-、芳基炔基-、 $-\text{NO}_2$ 、卤代、杂芳基、 $\text{HO}-$ 烷氧基烷基-、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、烷基- CN 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{SR}^{19}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{19}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{杂环基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{O}-$ 杂环基、 $-\text{O}-$ 环烷基烷基、 $-\text{O}-$ 杂环基烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{芳基烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{芳基烷基})-(\text{杂芳基烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{烷基})$ 和 $-\text{N}(\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$;

或者,作为选择,在相邻碳上的两个 R^{18} 部分可连接在一起,形成:



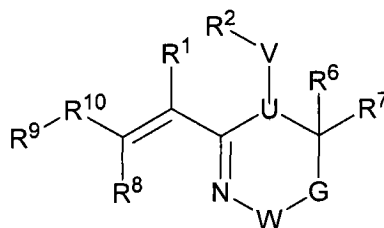
R^{19} 为烷基、环烷基、芳基、芳基烷基或杂芳基烷基;

R^{20} 为烷基、环烷基、芳基、卤代取代的芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;

其中在 R^1 - R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{14} 中的烷基、环烷基、环烯基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、烷基芳基-、杂芳基、杂芳基烷基-、烯基和炔基各自独立为未取代的,或任选被 1 至 5 个独立选自以下的 R^{21} 基团取代:烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、卤代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{烷基}-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{15}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $=\text{NOR}^{15}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$;

其中在 R^{21} 中的烷基、环烯基、环烷基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、烯基和炔基基团各自独立为未取代的,或被 1 至 5 个独立选自以下的 R^{22} 基团取代:烷基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{烷基}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{烷基}-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $=\text{NOR}^{15}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 。

3. 一种化合物或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物,所述化合物具有下式中所示的通用结构:



其中：

R^2 和 R^6 结合在一起, 形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的, 或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自下文所示的部分;

U 为 $\begin{cases} -C(R^5) \text{ 或 } N; \end{cases}$

W 选自键、-O-、-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂- 和 -C(R¹¹)(R¹²)-;

G 为 $-C(R^3)(R^4)-$; $-C(O)-$ 和 $-N(R^{13})-$; 附 带 条 件 是, 当 W 为 $-O-$ 或 $-S-$ 时, G 不
为 $-N(R^{13})-$ 或 $-C(O)-$;

V 选自键、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 和 $-N(R^{14})-$ ：

R¹ (当 R¹ 未连接至 R² 时)、R⁵、R⁶ (当 R⁶ 未连接至 R² 时) 和 R⁷ 可为相同或不同的, 各独立选自 H、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基- 和杂环基烷基-, 其中所述烷基-、烯基- 和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基- 和杂环基烷基- 各自可为未取代的, 或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自下文所示的部分;

或者,作为选择, R^1 (当 R^1 未连接至 R^2 时)和 R^8 结合在一起,形成键;

R³选自H、卤代、-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(=NOR¹⁵)R¹⁶、-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵、-N₃、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自可为未取代的，或任选独立地被1-5个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分：

R^4 、 R^{11} 和 R^{12} 可为相同或不同的,各独立选自 H、卤代、 $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 、 $-N_3$ 、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-,其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自可为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分,

条件是,当 R^3 或 R^4 之一选自: $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 和 $-N_3$ 时,则另一个不选自: $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 和 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 和 $-N_3$;

条件是,当 R^{11} 或 R^{12} 之一选自: $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 和 $-N_3$ 时,则另一个不选自: $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 和 $-N_3$;

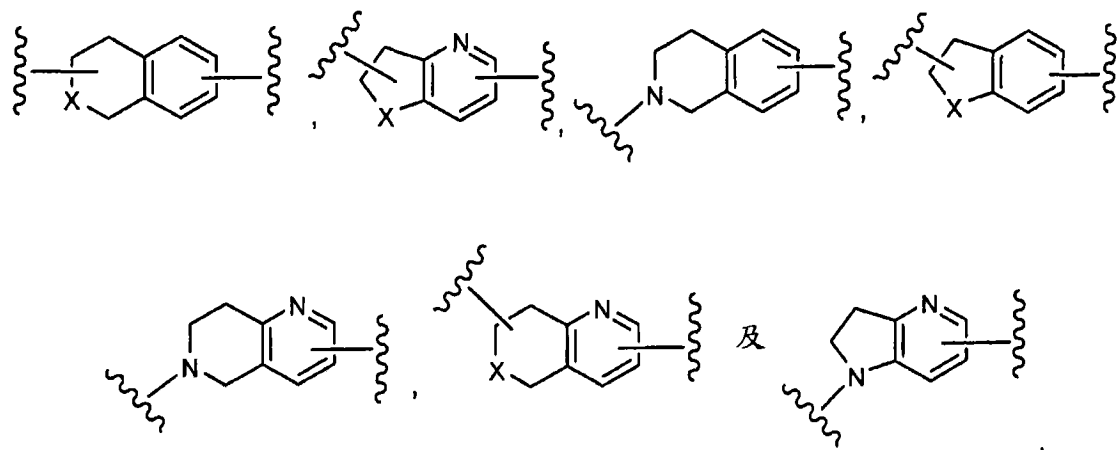
R^{13} 独立选自 H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、 $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=C(R^8)_2$ 和 $-N(R^8)_2$; 和其中所述 R^{13} 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基、及杂环烯基芳基-基团任选被 1 至 5 个独立选自以下的基团取代: 烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、卤代、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-CH(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-烷基-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-R^{15}$ 、 $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $=NOR^{15}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 和 $-S(O)_2R^{15}$;

R^{14} 选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 和 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$;

R^8 选自 H、烷基、烯基和炔基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、环烷基、环烷基烷

基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自为未取代的，或任选独立地被1-3个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；

R^{10} 选自键、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-、杂环基烷基-和以下部分：



其中 X 为 O、N(R^{14}) 或 S；

其中对于 R^{10} 的所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-、杂环基烷基-，以及上文关于 R^{10} 所指的部分，各自可为未取代的，或任选独立地被1-3个取代基取代，所述取代基可为相同或不同的，各独立选自下文所示的部分；和

R^9 选自烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自可为未取代的，或任选独立地被1-3个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分，

R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、芳基环烷基、芳基杂环基-、 R^{18} -烷基-、 R^{18} -环烷基-、 R^{18} -环烷基烷基-、 R^{18} -杂环基-、 R^{18} -杂环基烷基-、 R^{18} -芳基-、 R^{18} -芳基烷基-、 R^{18} -杂芳基-和 R^{18} -杂芳基烷基-；

R^{18} 为1-5个独立选自以下的取代基：烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、 $-\text{NO}_2$ 、卤代、杂芳基、 HO- 烷氧基烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、烷基- CN 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{SR}^{19}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{19}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{杂环基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{O-}$ 杂环基、 $-\text{O-}$ 环烷基烷基、 $-\text{O-}$ 杂环基烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{芳基烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{芳基烷基})-(\text{杂芳基烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{烷$

自下文所示的部分；

U 为 $\begin{matrix} \text{ } \\ \text{ } \end{matrix} \text{—C(R}^5\text{)}$ 或 N；

W 选自键、—O—、—C(O)—、—S—、—S(O)—、—S(O₂)— 和 —C(R¹¹)(R¹²)—；

G 为 —C(R³)(R⁴)—；—C(O)— 和 —N(R¹³)—；附带条件是，当 W 为 —O— 或 —S— 时，G 不为 —N(R¹³)— 或 —C(O)—；

V 选自键、—O—、—C(O)— 和 —N(R¹⁴)—；

R⁵、R⁶ 和 R⁷ 可为相同或不同的，各独立选自 H、烷基—、烯基—、炔基—、芳基—、芳基烷基—、烷基芳基—、环烷基—、环烷基烷基—、杂芳基—、杂芳基烷基—、杂环基— 和杂环基烷基—，其中所述烷基—、烯基— 和炔基—、芳基—、芳基烷基—、烷基芳基—、环烷基—、环烷基烷基—、杂芳基—、杂芳基烷基—、杂环基— 和杂环基烷基— 各自可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；

R³ 选自 H、卤代、—OR¹⁵、—CN、—SR¹⁵、—NR¹⁵R¹⁶、—N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、—N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、—N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、—N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、—N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、—N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、—N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、—C(O)R¹⁵、—C(O)OR¹⁵、—C(=NOR¹⁵)R¹⁶、—C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、—S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、—S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、—S(O)R¹⁵、—S(O)₂R¹⁵、—P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵、—N₃、烷基—、烯基—、炔基—、芳基—、芳基烷基—、烷基芳基—、环烷基—、环烷基烷基—、杂芳基—、杂芳基烷基—、杂环基— 和杂环基烷基—，其中所述烷基—、烯基— 和炔基—、芳基—、芳基烷基—、烷基芳基—、环烷基—、环烷基烷基—、杂芳基—、杂芳基烷基—、杂环基— 和杂环基烷基— 各自可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；

R⁴、R¹¹ 和 R¹² 可为相同或不同的，各独立选自 H、卤代、—OR¹⁵、—CN、—SR¹⁵、—NR¹⁵R¹⁶、—N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、—N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、—N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、—N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、—N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、—N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、—N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、—C(O)R¹⁵、—C(O)OR¹⁵、—C(=NOR¹⁵)R¹⁶、—C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、—S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、—S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、—S(O)R¹⁵、—S(O)₂R¹⁵、—P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵、—N₃、烷基—、烯基—、炔基—、芳基—、芳基烷基—、烷基芳基—、环烷基—、环烷基烷基—、杂芳基—、杂芳基烷基—、杂环基— 和杂环基烷基—，其中所述烷基—、烯基— 和炔基—、芳基—、芳基烷基—、烷基芳基—、环烷基—、环烷基烷基—、杂芳基—、杂芳基烷基—、杂环基— 和杂环基烷基— 各自可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分，

条件是，当 R³ 或 R⁴ 之一选自：—OR¹⁵、—CN、—SR¹⁵、—NR¹⁵R¹⁶、—N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、—N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、—N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、—N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、—N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、—N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、—N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、—S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、—S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、—S(O)R¹⁵、—S(O)₂R¹⁵、—P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵ 和 —N₃ 时，则另一个不选自：—OR¹⁵、—CN、—SR¹⁵ 和 —NR¹⁵R¹⁶、—N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、—N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、—N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、—N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、—N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、—N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、—N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、—S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、—S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、—S(O)R¹⁵、—S(O)₂R¹⁵、—P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵ 和 —N₃；

条件是，当 R¹¹ 或 R¹² 之一选自：—OR¹⁵、—CN、—SR¹⁵、—NR¹⁵R¹⁶、—N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、—N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、—N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、—N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、—N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、—N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、—N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、—S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、—S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、—S(O)R¹⁵、—S(O)₂R¹⁵、—P(O)

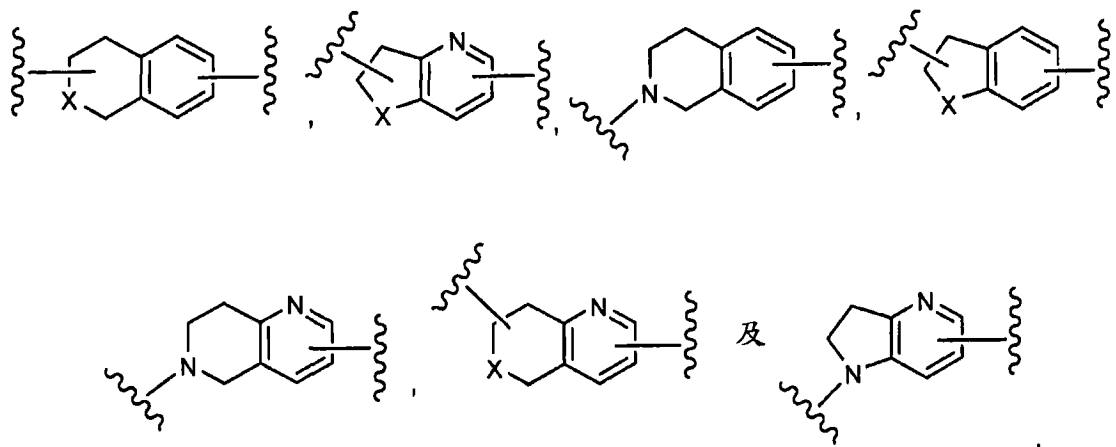
(OR¹⁵) (OR¹⁶)、= NOR¹⁵ 和 -N₃ 时, 则另一个不选自: -OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、= NOR¹⁵ 和 -N₃;

R¹³ 独立选自 H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、-OR¹⁵、-CN、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁹、-S(O)R¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、-C(O)N(R¹¹)(R¹²)、-S(O)N(R¹¹)(R¹²)、-S(O)₂N(R¹¹)(R¹²)、-NO₂、-N=C(R⁸)₂ 和 -N(R⁸)₂; 和其中所述 R¹³ 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基和杂环烯基芳基基团任选被 1 至 5 个独立选自以下的基团取代: 烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、卤代、-CN、-OR¹⁵、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-SR¹⁵、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-CH(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-C(=NOR¹⁵)R¹⁶、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、-N(R¹⁵)(R¹⁶)、-烷基 -N(R¹⁵)(R¹⁶)、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-CH₂-R¹⁵; -CH₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)R¹⁵、= NOR¹⁵、-N₃、-NO₂ 和 -S(O)₂R¹⁵;

R¹⁴ 选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-CN、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-C(=NOR¹⁵)R¹⁶ 和 -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶);

R⁸ 选自 H、烷基、烯基和炔基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基, 其中所述烷基、烯基和炔基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基各自为未取代的, 或任选独立地被 1-3 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自下文所示的部分;

R¹⁰ 选自键、烷基、烯基和炔基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基和以下部分:



其中 X 为 O、N(R¹⁴) 或 S；

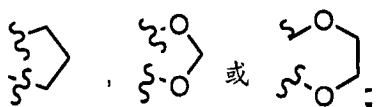
其中对于 R¹⁰ 的各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-、杂环基烷基-，以及上文关于 R¹⁰ 所指的部分，可为未取代的，或任选独立地被 1-3 个取代基取代，所述取代基可为相同或不同的，各独立选自下文所示的部分；和

R⁹ 选自烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自可为未取代的，或任选独立地被 1-3 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分，

R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷ 独立选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、芳基环烷基-、芳基杂环基-、R¹⁸-烷基-、R¹⁸-环烷基-、R¹⁸-环烷基烷基-、R¹⁸-杂环基-、R¹⁸-杂环基烷基-、R¹⁸-芳基-、R¹⁸-芳基烷基-、R¹⁸-杂芳基-和 R¹⁸-杂芳基烷基

R¹⁸ 为 1-5 个独立选自以下的取代基：烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基-、芳基烯基-、芳基炔基-、-NO₂、卤代、杂芳基、HO-烷氧基烷基-、-CF₃、-CN、烷基-CN、-C(O)R¹⁹、-C(O)OH、-C(O)OR¹⁹、-C(O)NHR²⁰、-C(O)NH₂、-C(O)NH₂-C(O)N(烷基)₂、-C(O)N(烷基)(芳基)、-C(O)N(烷基)(杂芳基)、-SR¹⁹、-S(O)₂R²⁰、-S(O)NH₂、-S(O)NH(烷基)、-S(O)N(烷基)(烷基)、-S(O)NH(芳基)、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHR¹⁹、-S(O)₂NH(杂环基)、-S(O)₂N(烷基)₂、-S(O)₂N(烷基)(芳基)、-OCF₃、-OH、-OR²⁰、-O-杂环基、-O-环烷基烷基-、-O-杂环基烷基-、-NH₂、-NHR²⁰、-N(烷基)₂、-N(芳基烷基)₂、-N(芳基烷基)-(杂芳基烷基)、-NHC(O)R²⁰、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NH(烷基)、-NHC(O)N(烷基)(烷基)、-N(烷基)C(O)NH(烷基)、-N(烷基)C(O)N(烷基)(烷基)、-NHS(O)₂R²⁰、-NHS(O)₂NH(烷基)、-NHS(O)₂N(烷基)(烷基)、-N(烷基)S(O)₂NH(烷基)和 -N(烷基)S(O)₂N(烷基)(烷基)；

或者，作为选择，在相邻碳上的两个 R¹⁸ 部分可连接在一起，形成：



R¹⁹ 为烷基、环烷基、芳基、芳基烷基-或杂芳基烷基-；

R²⁰ 为烷基、环烷基、芳基、卤代取代的芳基、芳基烷基-、杂芳基或杂芳基烷基-；

其中在 R^1 - R^2 、 R^2 - R^6 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{14} 中的烷基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、烷芳基-、杂芳基、杂芳基烷基-、烯基和炔基各自独立为未取代的,或任选被 1 至 5 个独立选自以下的 R^{21} 基团取代:烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、卤代、-CN、-OR¹⁵、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-SR¹⁵、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-CH(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-C(=NOR¹⁵)R¹⁶、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、-N(R¹⁵)(R¹⁶)、-烷基-N(R¹⁵)(R¹⁶)、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-CH₂-R¹⁵; -CH₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)R¹⁵、=NOR¹⁵、-N₃、-NO₂ 和 -S(O)₂R¹⁵;

其中在 R^{21} 中的烷基、环烯基、环烷基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、烯基和炔基各自独立为未取代的,或被 1 至 5 个独立选自以下的 R^{22} 基团取代:烷基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代、-CF₃、-CN、-OR¹⁵、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-烷基-C(O)OR¹⁵、C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-SR¹⁵、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-C(=NOR¹⁵)R¹⁶、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、-N(R¹⁵)(R¹⁶)、-烷基-N(R¹⁵)(R¹⁶)、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-N₃、=NOR¹⁵、-NO₂、-S(O)R¹⁵ 和 -S(O)₂R¹⁵。

5. 权利要求 1 的化合物,其中 R^1 为 H。

6. 权利要求 1 的化合物,其中 R^1 为烷基。

7. 权利要求 1 的化合物,其中 R^1 为甲基。

8. 权利要求 1 的化合物,其中 U 为 C(R⁵)。

9. 权利要求 1 的化合物,其中 U 为 N。

10. 权利要求 1 的化合物,其中 W 为键。

11. 权利要求 1 的化合物,其中 W 为 -O-。

12. 权利要求 1 的化合物,其中 R^2 和 R^6 结合在一起,形成环己基环。

13. 权利要求 1 的化合物,其中 W 为 -C(O)-。

14. 权利要求 1 的化合物,其中 =N-W-G- 为 =N-C(R¹¹R¹²)-C(O)-。

15. 权利要求 1 的化合物,其中 W 为 -C(R¹¹)(R¹²)-。

16. 权利要求 1 的化合物,其中:

(a)U 为 N,且 R^2 和 R^6 结合在一起,形成吡咯烷基环,包含 U 的 N 作为所述未取代的吡咯烷基环的氮;或

(b)U 为 N,且 R^2 和 R^6 结合在一起,形成吡咯烷基环,包含 U 的 N 作为所述吡咯烷基环的氮,其中所述吡咯烷基环被 1-3 个取代基取代,所述取代基可为相同或不同的,各独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基;或

(c)U 为 N,且 R^2 和 R^6 结合在一起,形成哌嗪基环,包含 U 的 N 作为所述未取代的哌嗪基环的氮;或

(d)U 为 N,且 R^2 和 R^6 结合在一起,形成哌嗪基环,包含 U 的 N 作为所述哌嗪基环的氮,

其中所述哌嗪基环被 1-3 个取代基取代,所述取代基可为相同或不同的,各独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基;或

(e) R² 和 R⁶ 结合在一起,形成未取代的咪啉基环;或

(f) R² 和 R⁶ 结合在一起,形成咪啉基环,其被 1-3 个取代基取代,所述取代基可为相同或不同的,各独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基;或

(g) R² 和 R⁶ 结合在一起,形成未取代的吡喃基环;或

(h) R² 和 R⁶ 结合在一起,形成吡喃基环,其被 1-3 个取代基取代,所述取代基可为相同或不同的,各独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基;或

(i) R² 和 R⁶ 结合在一起,形成未取代的吡咯烷基环;或

(j) R² 和 R⁶ 结合在一起,形成吡咯烷基环,其被 1-3 个取代基取代,所述取代基可为相同或不同的,各独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基。

17. 权利要求 1 的化合物,其中:

(a) U 为 N,且 R¹ 和 R² 结合在一起,形成吡咯烷基环,其被 1-3 个取代基取代,所述取代基可为相同或不同的,各独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基;或

(b) U 为 N,且 R¹ 和 R² 结合在一起以形成哌啶基环,其被 1-3 个取代基取代,所述取代基可为相同或不同的,各独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基;或

(c) U 为 N,且 R¹ 和 R² 结合在一起,形成哌嗪基环,其被 1-3 个取代基取代,所述取代基可为相同或不同的,各独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基。

18. 权利要求 1 的化合物,其中 R⁷ 为 4-氟苯基。

19. 权利要求 1 的化合物,其中:

(a) U 为 N, R¹ 和 R² 结合在一起,形成吡咯烷基环,所述环为未取代的,或任选被 1-3 个取代基取代,所述取代基可为相同或不同的,各独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基,且 R² 和 R⁶ 结合在一起,形成吡咯烷基环,所述环为未取代的,或任选被 1-3 个取代基取代,所述取代基可为相同或不同的,各独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基;或

(b) U 为 N, R¹ 和 R² 结合在一起,形成哌啶基环,所述环为未取代的,或任选被 1-3 个取代基取代,所述取代基可为相同或不同的,各独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基,且 R² 和 R⁶ 结合在一起以形成哌啶基环,所述环为未取代的,或任选被 1-3 个取代基取代,所述取代基可为相同或不同的,各独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基。

20. 权利要求 1 的化合物,其中:

(a) R⁷ 为未取代的联苯基;或

(b) R⁷ 为联苯基,其被 1-4 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基;

(c) R⁷ 为 3-(1,1'-联苯基)-基;或

(d) R⁷ 为 4-(1,1'-联苯基)-基。

21. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^8 为 H。
22. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^8 为烷基。
23. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^8 为甲基。
24. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{10} 为芳基。
25. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{10} 为苯基。
26. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{10} 为杂芳基。
27. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^9 为未取代的杂芳基。
28. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^9 为杂芳基, 其被 1-3 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自卤代、烷基、CN、 NH_2 、 NH (烷基)、 N (烷基)₂、羟基和烷氧基。
29. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^9 为咪唑 -1- 基。
30. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^9 为 4- 甲基 - 咪唑 -1- 基。
31. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^9 为 5- 氯 -4- 甲基 - 咪唑 -1- 基。
32. 权利要求 1 的化合物, 其中:
 - (a)

U 为 $C(R^5)$;
 R^1 为 H ;
 R^2 和 R^6 连接以形成 4-7 员环烷基环 ;
 R^7 为 3-(1,1' - 联苯基) - 基 ;
 R^8 为 H ;
 R^{10} 选自 :3- 甲氧基 - 苯基和 3-F- 苯基 ; 和
 R^9 为 4- 甲基 - 咪唑基 -1- 基 ; 或
 - (b)

U 为 $C(R^5)$ 或 N ;
 R^1 为 H ;
 R^2 和 R^6 连接以形成 5-8 员杂环基环 ;
 R^7 为 3-(1,1' - 联苯基) - 基 ;
 R^8 为 H ;
 R^{10} 选自 :3- 甲氧基 - 苯基和 3-F- 苯基 ; 和
 R^9 为 4- 甲基 - 咪唑基 -1- 基 ; 或
 - (c)

U 为 $C(R^5)$ 或 N ;
 R^1 和 R^2 连接以形成 5-8 员杂环基环 ;
 R^2 和 R^6 连接以形成 5-8 员杂环基环 ;
 R^7 为 3-(1,1' - 联苯基) - 基 ;
 R^8 为 H ;
 R^{10} 选自 :3- 甲氧基 - 苯基和 3-F- 苯基 ; 和
 R^9 为 4- 甲基 - 咪唑基 -1- 基 ; 或
 - (d)

U 为 $C(R^5)$;

R^2 和 R^6 连接以形成 4-7 员环烷基环；
 R^1 和 R^7 为 3-(1,1' - 联苯基)-基；
 R^8 为 H；
 R^{10} 选自 :3- 甲氧基 - 苯基和 3-F- 苯基 ;和
 R^9 为 4- 甲基 - 咪唑基 -1- 基 ;或
(e)

U 为 C(R^5) 或 N；
 R^1 和 R^2 连接以形成哌啶基环；
 R^2 和 R^6 连接以形成哌啶基环；
 R^7 为 3-(1,1' - 联苯基)-基；
 R^8 为 H；
 R^{10} 选自 :3- 甲氧基 - 苯基和 3-F- 苯基 ;和
 R^9 为 4- 甲基 - 咪唑基 -1- 基 ;或
(f)

U 为 C(R^5) 或 N；
 R^1 和 R^2 连接以形成哌嗪基环；
 R^2 和 R^6 连接以形成哌嗪基环；
 R^7 为 3-(1,1' - 联苯基)-基；
 R^8 为 H；
 R^{10} 选自 :3- 甲氧基 - 苯基和 3-F- 苯基 ;和
 R^9 为 4- 甲基 - 咪唑基 -1- 基 ;或
(g)

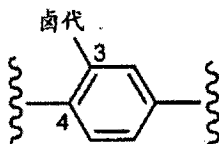
U 为 C(R^5) 或 N；
 R^1 和 R^2 连接以形成哌啶基环；
 R^2 和 R^6 连接以形成哌嗪基环；
 R^7 为 3-(1,1' - 联苯基)-基；
 R^8 为 H；
 R^{10} 选自 :3- 甲氧基 - 苯基和 3-F- 苯基 ;和
 R^9 为 4- 甲基 - 咪唑基 -1- 基 ;或
(h)

U 为 N；
 R^1 和 R^2 连接以形成哌嗪基环；
 R^2 和 R^6 连接以形成哌啶基环；
 R^7 为 3-(1,1' - 联苯基)-基；
 R^8 为 H；
 R^{10} 选自 :3- 甲氧基 - 苯基和 3-F- 苯基 ;和
 R^9 为 4- 甲基 - 咪唑基 -1- 基。

33. 权利要求 1 的化合物,其中 R^{10} 为被 1 个卤代取代的苯基。

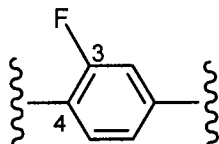
34. 权利要求 1 的化合物,其中 R^{10} 为被 1 个卤代取代的苯基,且所述卤代为 F。

35. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{10} 为:



(其中来自标识为 4 的碳上的键连接 R^9 基团)。

36. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{10} 为:

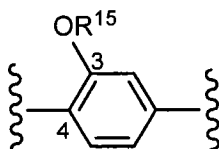


(其中来自标识为 4 的碳上的键连接 R^9 基团)。

37. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{10} 为被一个 $-OR^{15}$ 基团取代的苯基。

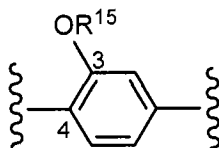
38. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{10} 为被一个 $-OR^{15}$ 基团取代的苯基, 且所述 R^{15} 为烷基。

39. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{10} 为:



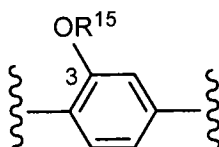
(其中来自标识为 4 的碳上的键连接 R^9 基团)。

40. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{10} 为:



其中 R^{15} 为烷基 (其中来自标识为 4 的碳上的键连接 R^9 基团)。

41. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{10} 为:



其中 R^{15} 为甲基 (即 R^{10} 为 3-甲氧基-苯基)。

42. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^9 为被 1 至 3 个独立选择的烷基取代的杂芳基。

43. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^9 为被一个烷基取代的杂芳基。

44. 权利要求 1 的化合物, 其中:

(a) R^1 和 R^2 结合在一起, 形成任选被 1 至 5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代的环, 且所述环与芳基或杂芳基环稠合, 和所述形成的稠合环任选被 1 至 5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代; 或

(b) R^1 和 R^2 结合在一起, 形成被 1 至 5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代的环, 且所述环与芳基或杂芳基环稠合, 和所述形成的稠合环任选被 1 至 5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代; 或

(c) R^1 和 R^2 结合在一起, 形成任选被 1 至 5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代的环; 或

(d) R^1 和 R^2 结合在一起以形成环; 或

(e) R^1 和 R^2 结合在一起以形成环,且所述环与芳基或杂芳基环稠合,且所述形成的稠合环任选被 1 至 5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

45. 权利要求 1 的化合物,其中:

(a) R^1 和 R^2 结合在一起,形成任选被 1 至 5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代的杂环基环;
或

(b) R^1 和 R^2 结合在一起,形成被 1 至 5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代的杂环基环;或

(c) U 为 N,且 R^1 和 R^2 结合在一起,形成任选被 1 至 5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代的杂环基环;或

(d) U 为 N,且 R^1 和 R^2 结合在一起,形成被 1 至 5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代的杂环基环;或

(e) R^1 和 R^2 结合在一起以形成杂环基环;或

(f) U 为 N,且 R^1 和 R^2 结合在一起以形成杂环基环。

46. 权利要求 1 的化合物,其中:

(a) R^1 和 R^2 结合在一起,形成任选被 1 至 5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代的哌啶基环;
或

(b) R^1 和 R^2 结合在一起,形成被 1 至 5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代的哌啶基环;或

(c) R^1 和 R^2 结合在一起,形成任选被 1 至 5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代的哌啶基环;
或

(d) U 为 N,且 R^1 和 R^2 结合在一起,形成被 1 至 5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代的哌啶基环;或

(e) R^1 和 R^2 结合在一起,形成任选被 = 0 部分取代的哌啶基环;或

(f) U 为 N,且 R^1 和 R^2 结合在一起,形成任选被 = 0 部分取代的哌啶基环;或

(g) R^1 和 R^2 结合在一起以形成哌啶基;或

(h) U 为 N,且 R^1 和 R^2 结合在一起以形成哌啶基环;或

(i) R^1 和 R^2 结合在一起,形成被 = 0 部分取代的哌啶基环;或

(j) U 为 N,且 R^1 和 R^2 结合在一起,形成被 = 0 部分取代的哌啶基环。

47. 权利要求 1 的化合物,其中 R^2 和 R^6 结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中:(a) 所述环烷基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代,(b) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代,和 (c) 所述环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合,且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

48. 权利要求 1 的化合物,其中:

(a) R^1 和 R^2 结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中:(1) 所述环烷基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代,和 (2) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代,和

(b) R^2 和 R^6 结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中:(1) 所述环烷基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代,和 (2) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代;和

(c) 所述 R^2 和 R^6 环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合,

且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

49. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^6 和 $-C(R^3)(R^4)-G$ 部分的 R^3 或 R^4 的任一个结合在一起, 形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中: (a) 所述环烷基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, (b) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, 和 (c) 所述环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

50. 权利要求 1 的化合物, 其中:

(a) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中: (1) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, 和 (2) 所述杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代; 或

(b) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代; 或

(c) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中所述杂环基部分被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代; 或

(d) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分; 或

(e) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中: (1) 所述杂环基部分任选被 $=0$ 取代, 和 (2) 所述杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代; 或

(f) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中所述杂环基部分任选被 $=0$ 取代; 或

(g) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中所述杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代; 或

(h) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分;

(i) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中: (1) 所述杂环基部分被 $=0$ 取代, 和 (2) 所述杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代;

(j) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中所述杂环基部分被 $=0$ 取代。

51. 权利要求 1 的化合物, 其中:

(a) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5 员杂环基部分, 其中: (1) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, 和 (2) 所述杂环基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代; 或

(b) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5 员杂环基部分, 其中所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代; 或

(c) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5 员杂环基部分, 其中: (1) 所述杂环基部分任选被 $=0$ 取代, 和 (2) 所述杂环基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成

的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代 ;或

(d) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起,形成 5 员杂环基部分,其中所述杂环基部分任选被 $=0$ 取代 ;或

(e) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起,形成 5 员杂环基部分,其中所述杂环基部分任选与芳基或杂芳基环稠合,且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代 ;或

(f) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起,形成 5 员杂环基部分 ;或

(g) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起,形成 5 员杂环基部分,其中 : (1) 所述杂环基部分被 $=0$ 取代,和 (2) 所述杂环基部分任选与芳基或杂芳基环稠合,且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代 ;或

(h) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起,形成 5 员杂环基部分,其中所述杂环基部分被 $=0$ 取代 ;或

(i) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起,形成 5 员杂环基部分,其中 : (1) 所述杂环基部分被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代,和 (2) 所述杂环基部分任选与芳基或杂芳基环稠合,且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代 ;或

(j) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起,形成 5 员杂环基部分,其中所述杂环基部分被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

52. 权利要求 1 的化合物,其中 :

(a) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起,形成吡咯烷基环,其中 : (1) 所述吡咯烷基环任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代,和 (2) 所述吡咯烷基环任选与芳基或杂芳基环稠合,且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代 ;或

(b) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起,形成吡咯烷基环,其中所述吡咯烷基环任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代 ;或

(c) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起,形成吡咯烷基环,其中 : (1) 所述吡咯烷基环任选被 $=0$ 取代,和 (2) 所述吡咯烷基环任选与芳基或杂芳基环稠合,且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代 ;或

(d) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起,形成吡咯烷基环,其中所述吡咯烷基环任选被 $=0$ 取代 ;或

(e) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起,形成吡咯烷基环,其中所述吡咯烷基环任选与芳基或杂芳基环稠合,且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代 ;或

(f) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起,形成吡咯烷基环 ;或

(g) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起,形成吡咯烷基环,其中 : (1) 所述吡咯烷基环被 $=0$ 取代,和 (2) 所述吡咯烷基环任选与芳基或杂芳基环稠合,且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代 ;或

(h) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起,形成吡咯烷基环,其中所述吡咯烷基环被 $=0$ 取代 ;或

(i) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起,形成吡咯烷基环,其中 : (1) 所述吡咯烷基环被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代,和 (2) 所述吡咯烷基环任选与芳基或杂芳基环稠合,

且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代 ;或

(j) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起,形成 5 吡咯烷基环,其中所述吡咯烷基环被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

53. 权利要求 1 的化合物,其中 :

(a) R^{10} 选自芳基和被一或多个 R^{21} 基团取代的芳基,且 R^9 选自杂芳基和被一或多个 R^{21} 基团取代的杂芳基,且其中各 R^{21} 被独立地选择 ;或

(b) R^{10} 选自苯基和被 1-3 个独立选择的 R^{21} 基团取代的苯基,且 R^9 选自咪唑基和被 1-3 个独立选择的 R^{21} 基团取代的咪唑基 ;或

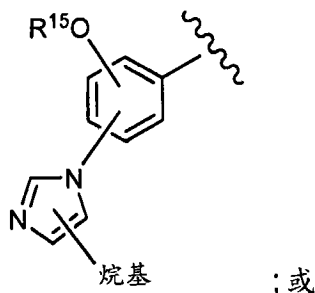
(c) R^{10} 为被 1-3 个独立选择的 R^{21} 基团取代的苯基,且 R^9 选自咪唑基和被 1-3 个独立选择的 R^{21} 基团取代的咪唑基 ;或

(d) R^{10} 选自杂芳基和被 1-3 个 R^{21} 基团取代的杂芳基,且 R^9 基团选自杂芳基和被 1-3 个 R^{21} 基团取代的杂芳基,且其中各 R^{21} 被独立地选择 ;或

(e) R^{10} 选自吡啶基和被 1-3 个 R^{21} 基团取代的吡啶基,且 R^9 基团选自咪唑基和被 1-3 个 R^{21} 基团取代的咪唑基,且其中各 R^{21} 被独立地选择 ;或

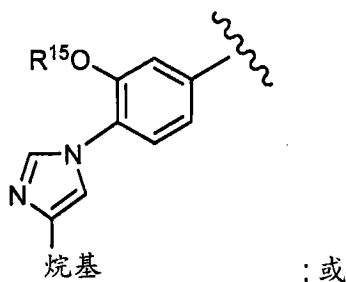
(f) R^{10} 为吡啶基,且 R^9 基团为被 1-3 个 R^{21} 基团取代的咪唑基,且其中各 R^{21} 被独立地选择 ;或

(g) R^9-R^{10} - 部分为 :



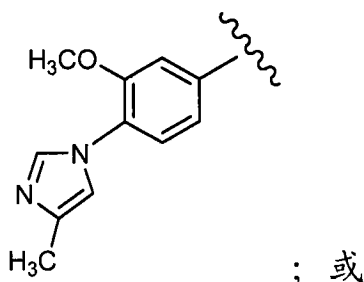
;或

(h) R^9-R^{10} - 部分为 :



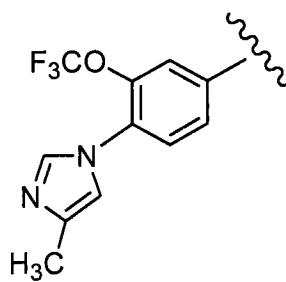
;或

(i) R^9-R^{10} - 部分为 :

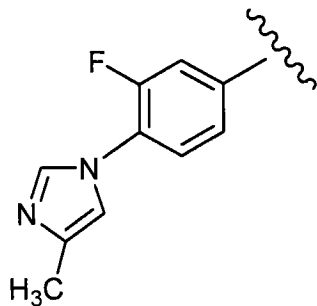


; 或

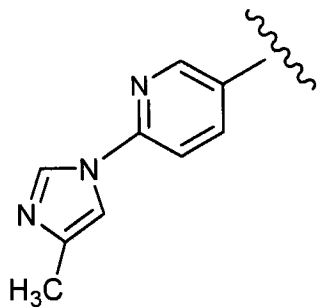
(j) R^9-R^{10} - 部分为 :



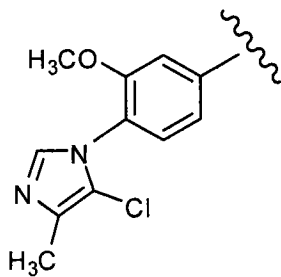
; 或

(k) R^9-R^{10} - 部分为 :

; 或

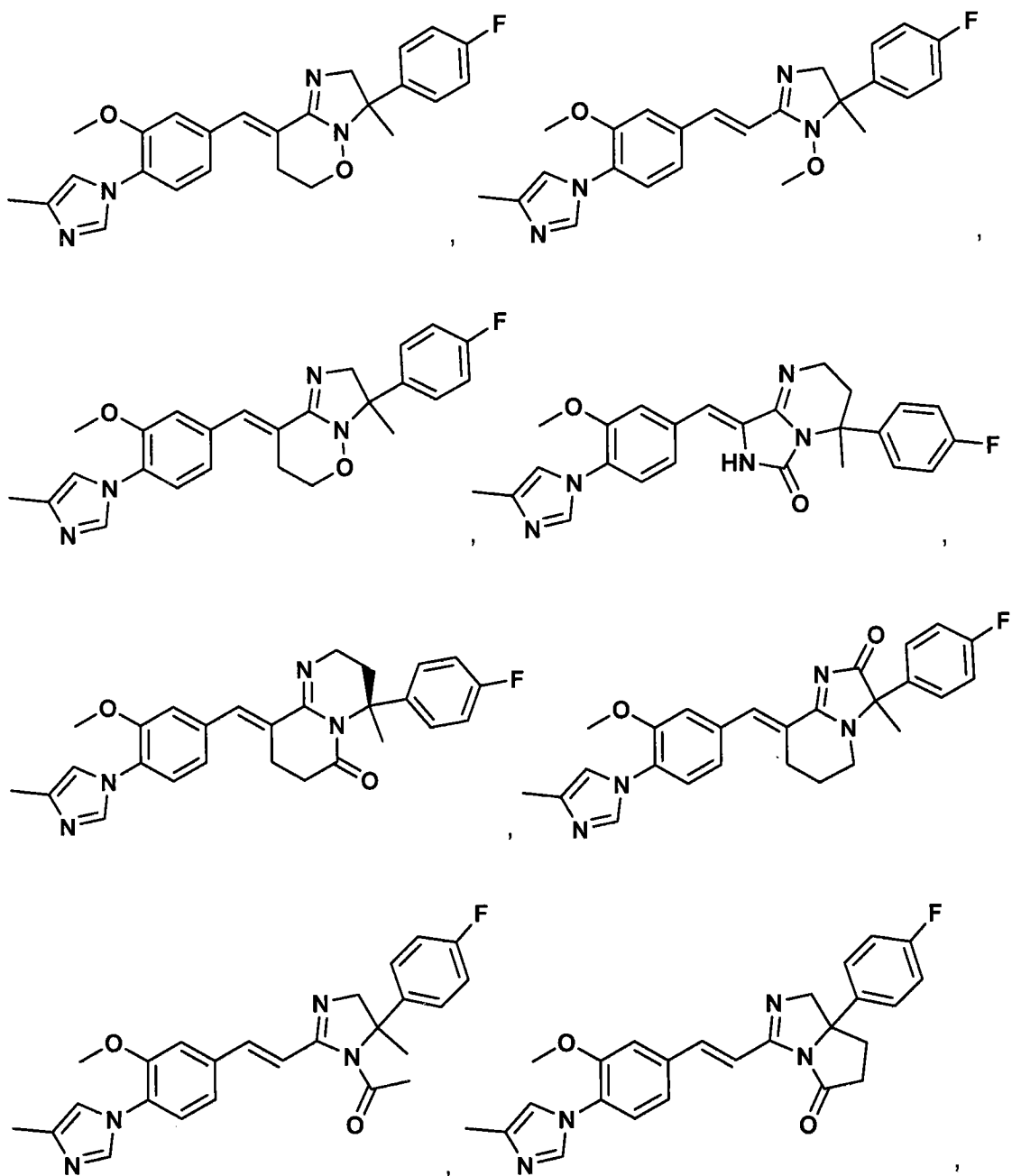
(l) R^9-R^{10} - 部分为 :

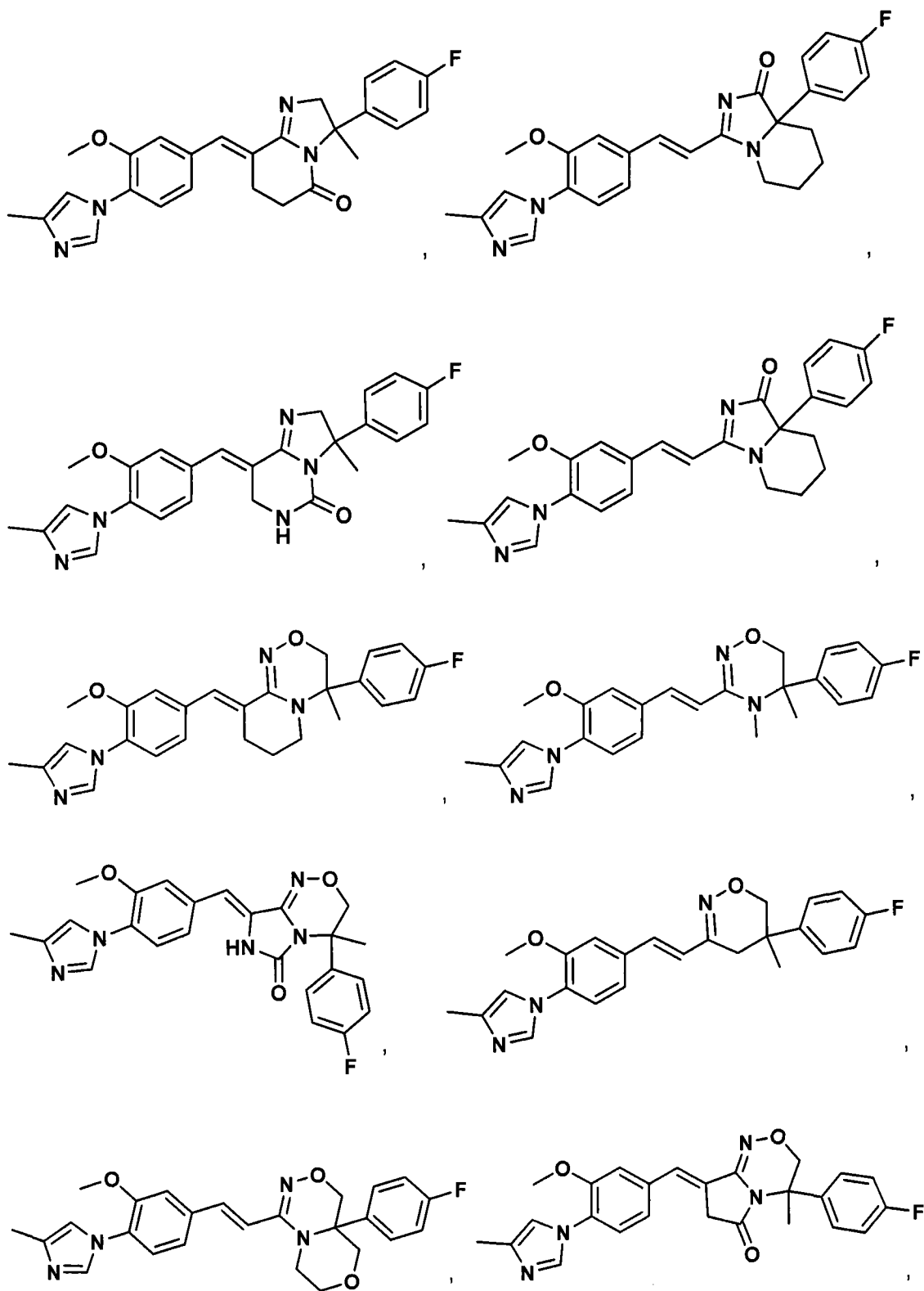
; 或

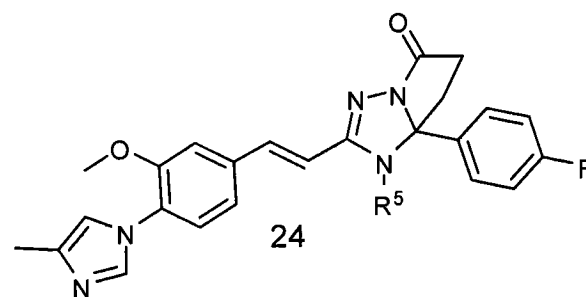
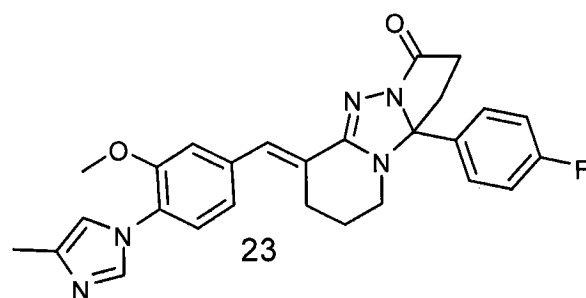
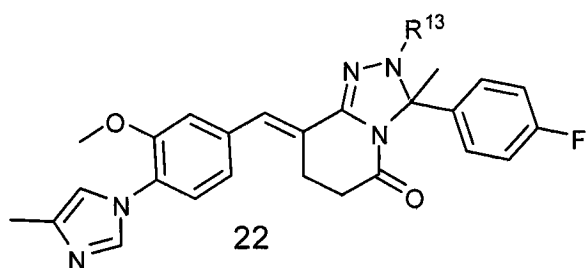
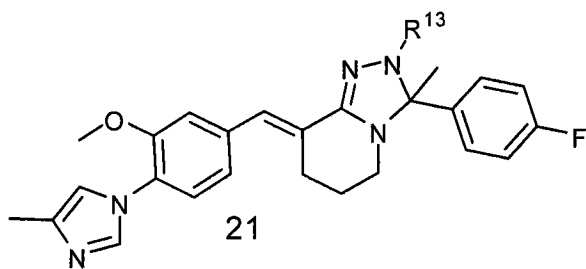
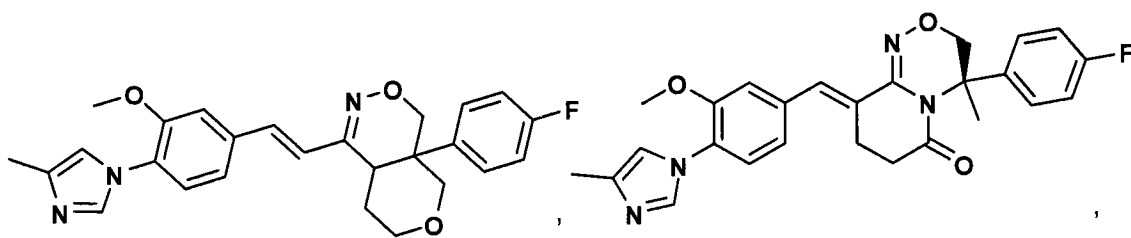
(m) R^9-R^{10} - 部分为 :

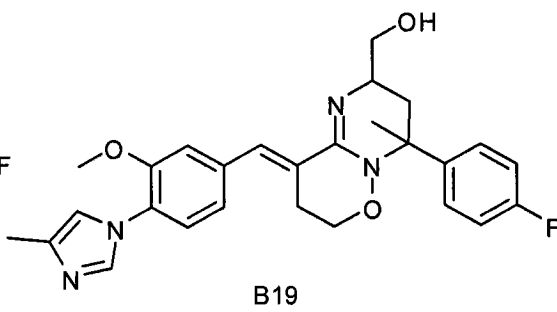
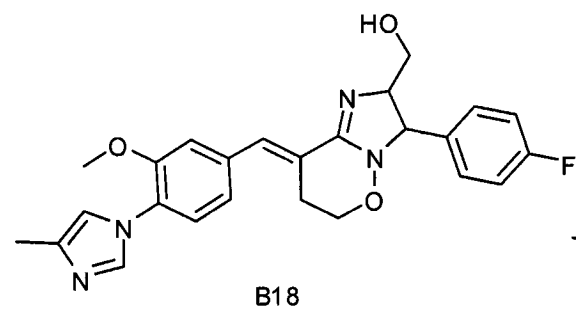
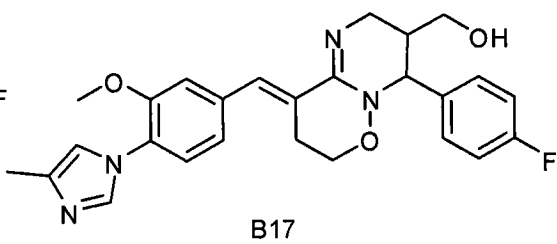
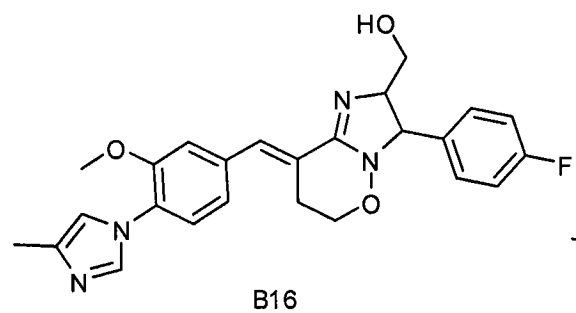
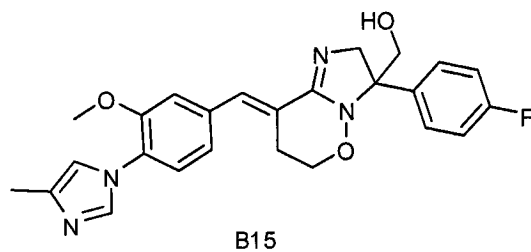
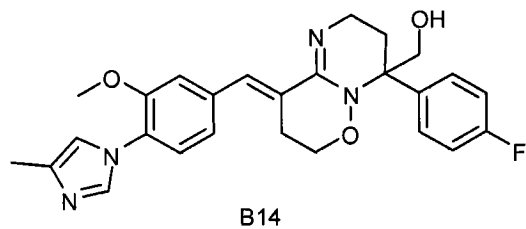
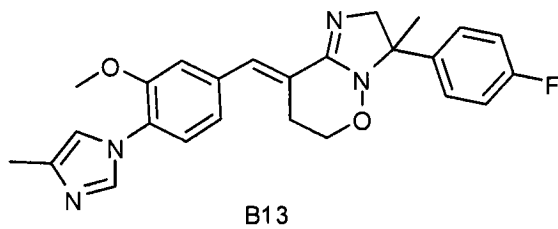
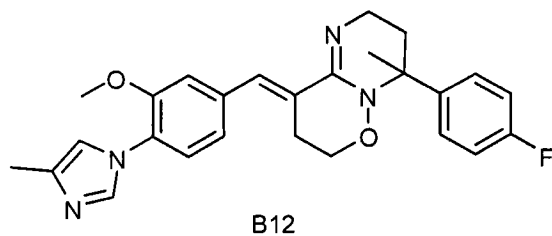
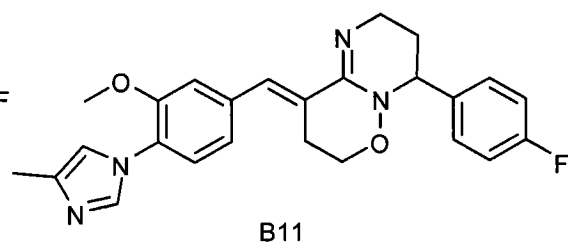
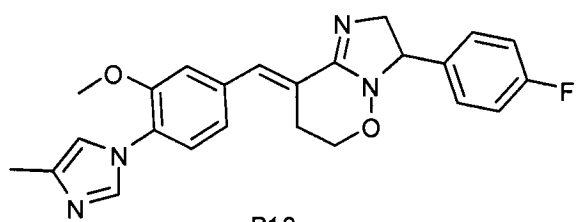
。

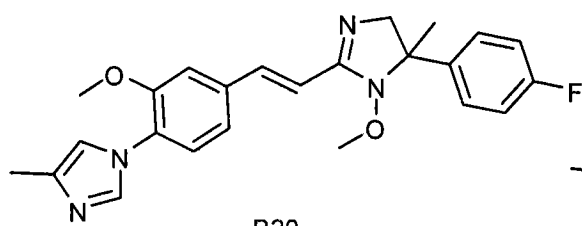
54. 一种下式的化合物 :



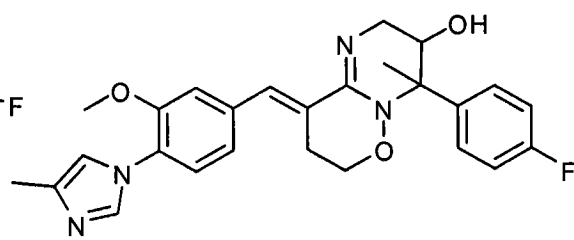




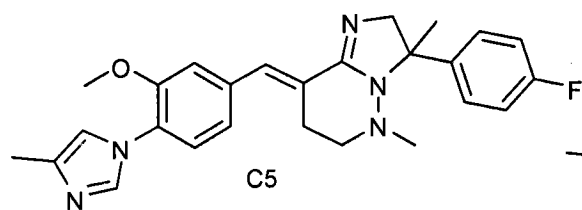




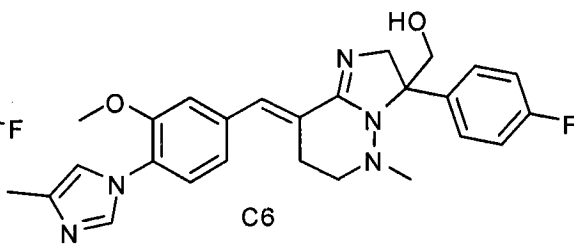
B20



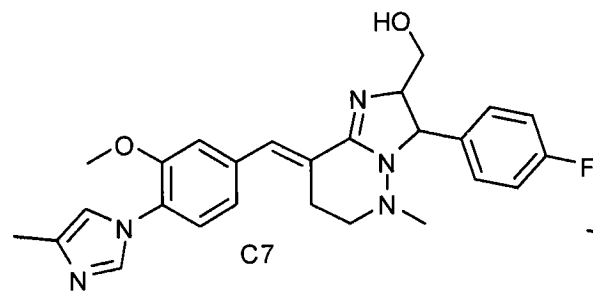
B21



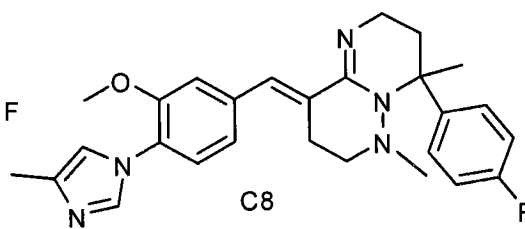
C5



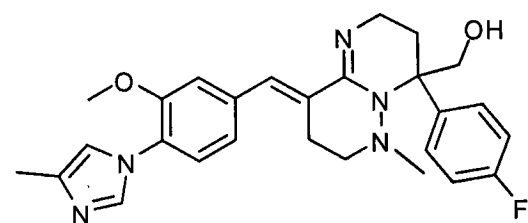
C6



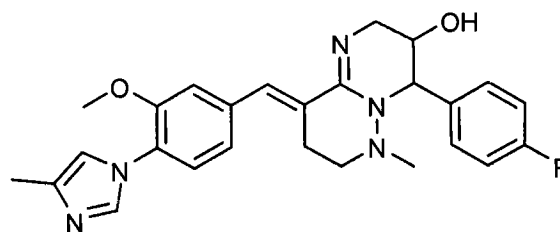
C7



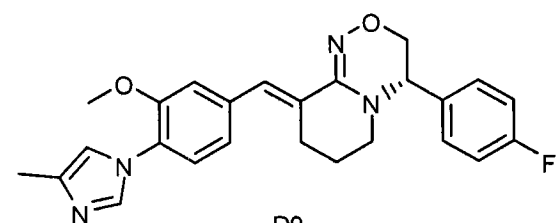
C8



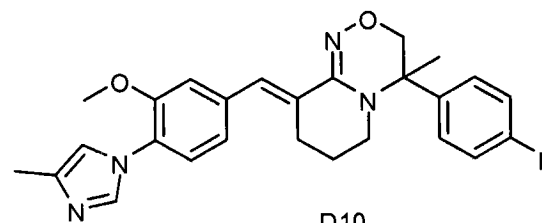
C9



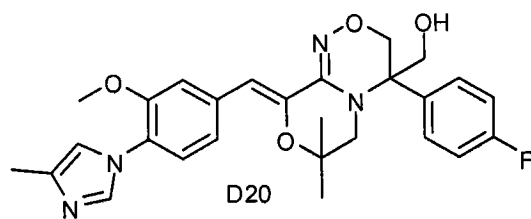
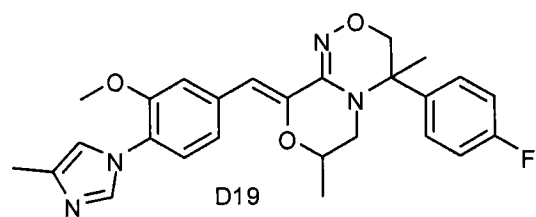
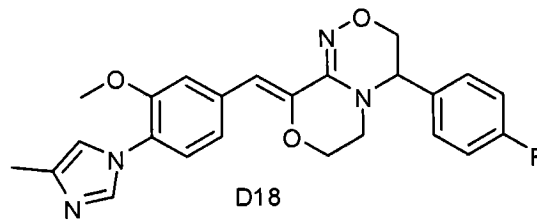
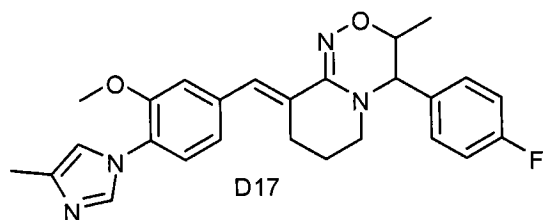
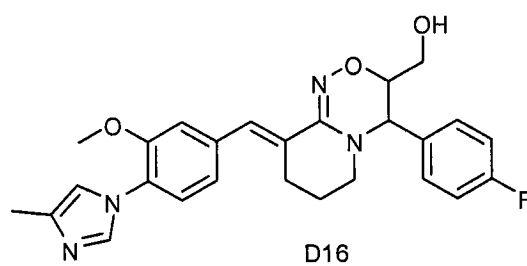
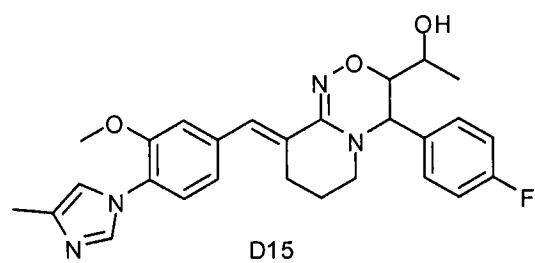
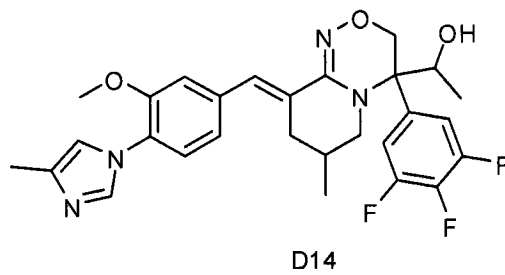
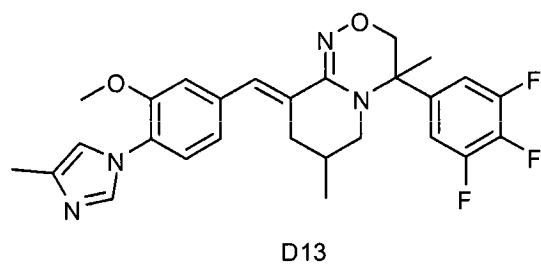
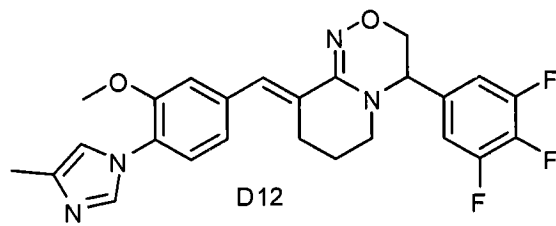
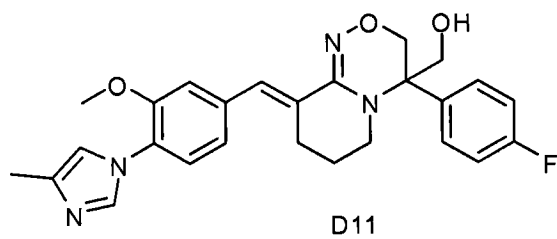
C10

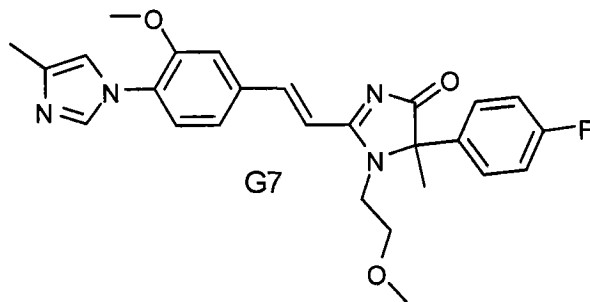
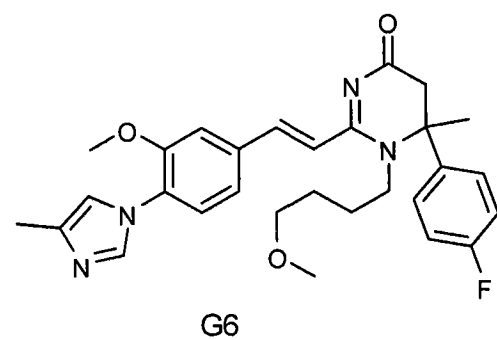
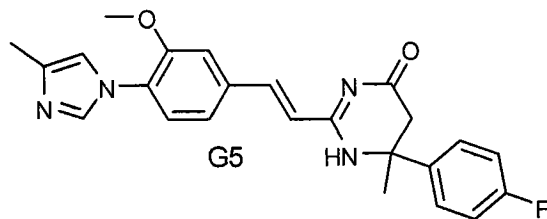
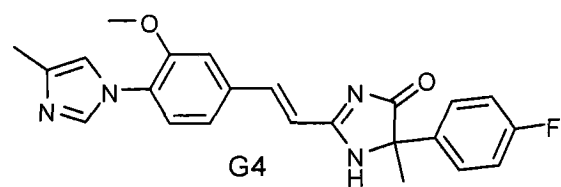
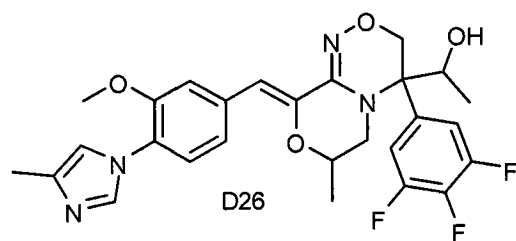
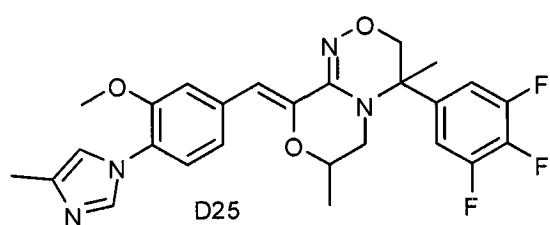
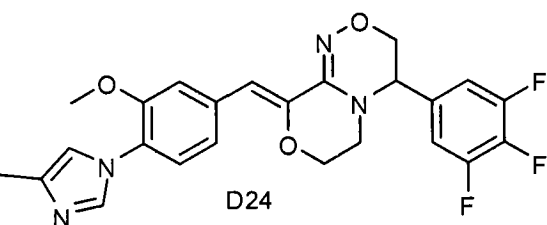
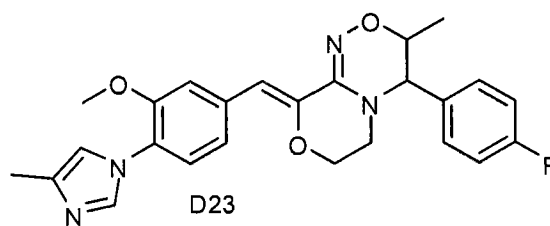
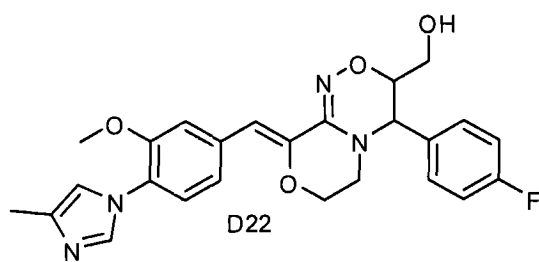
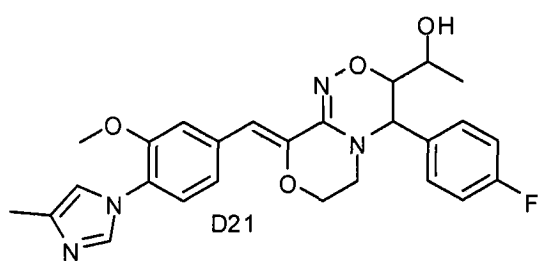


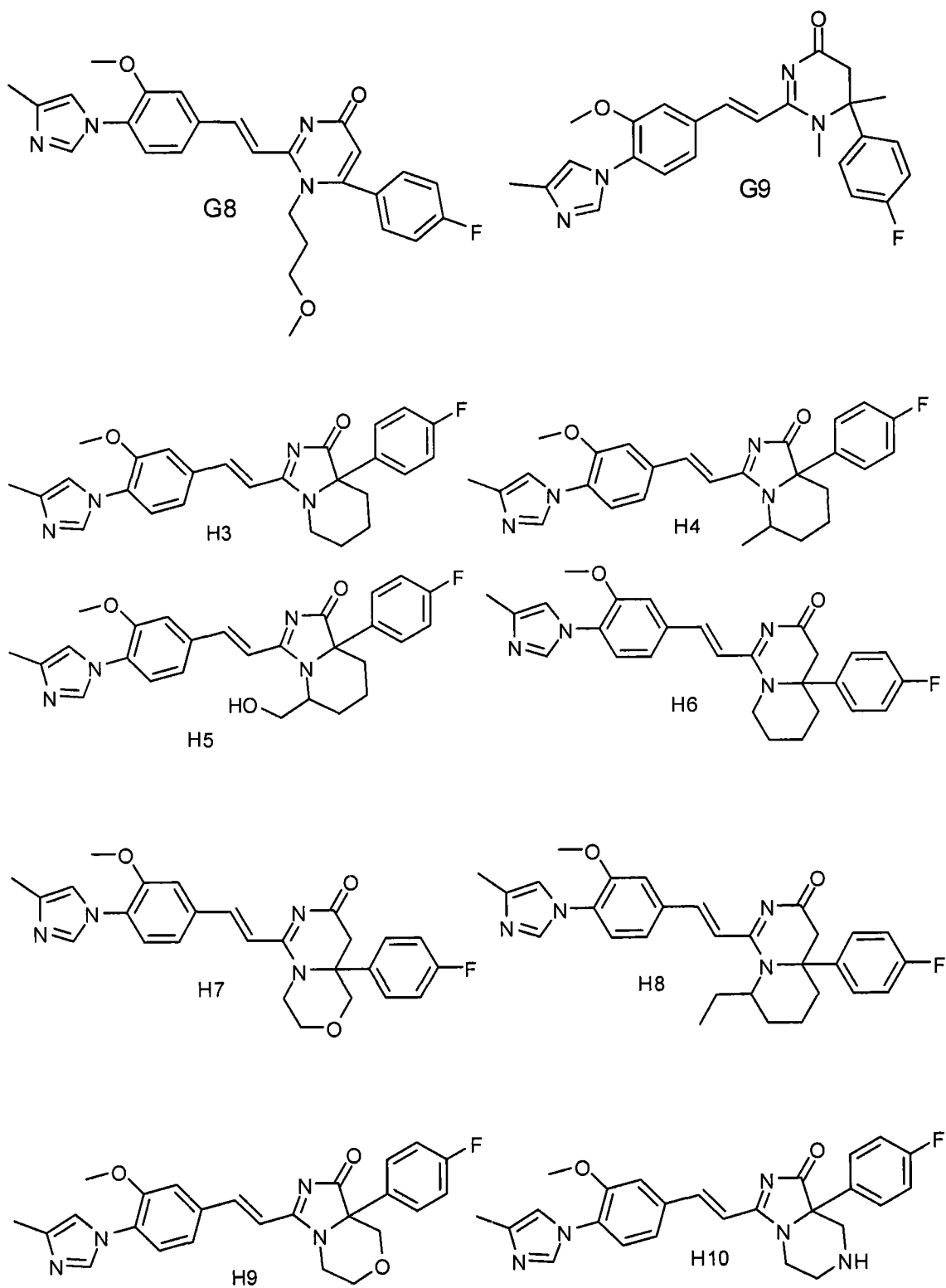
D9

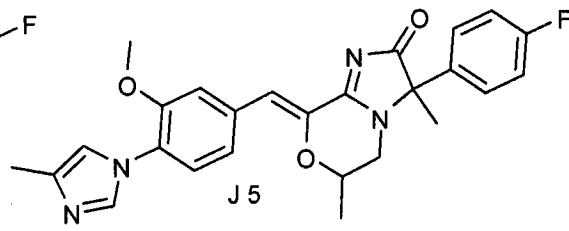
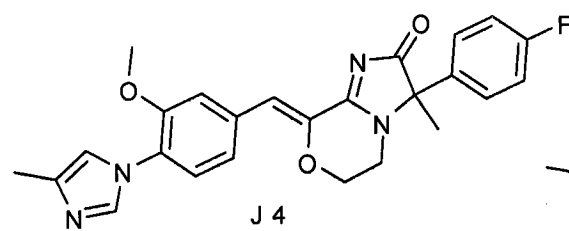
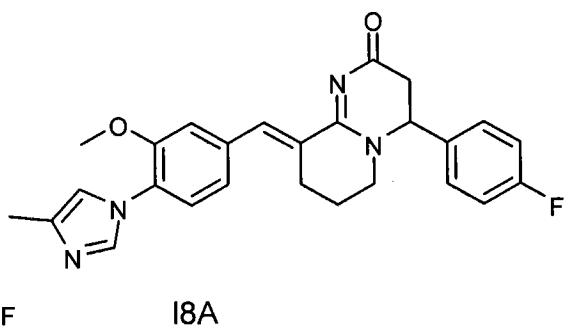
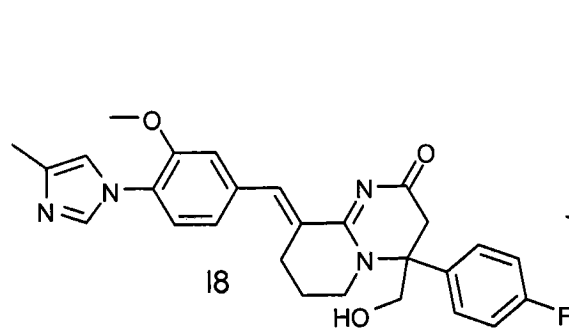
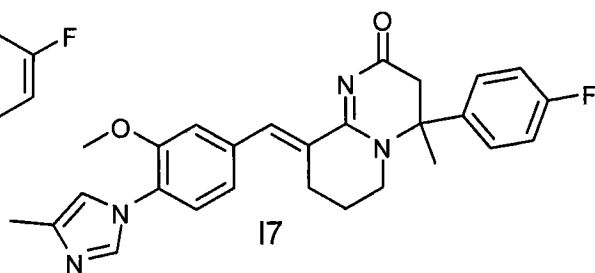
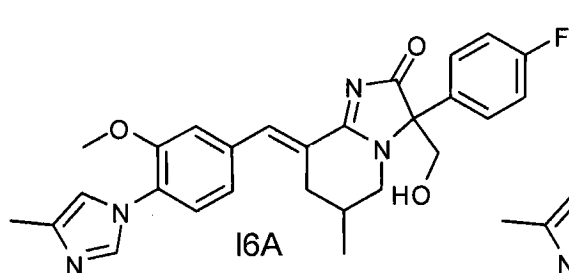
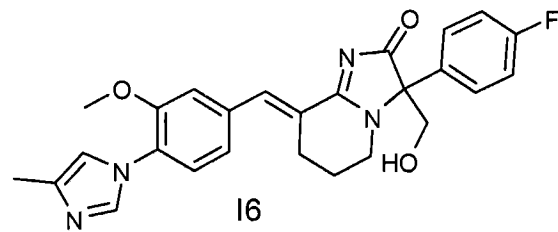
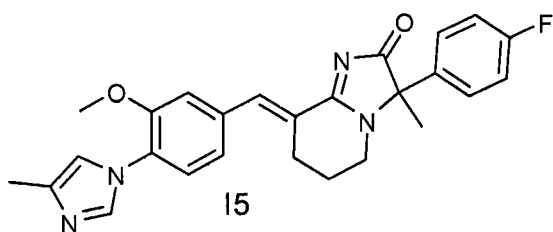
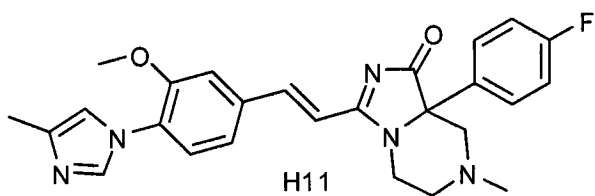


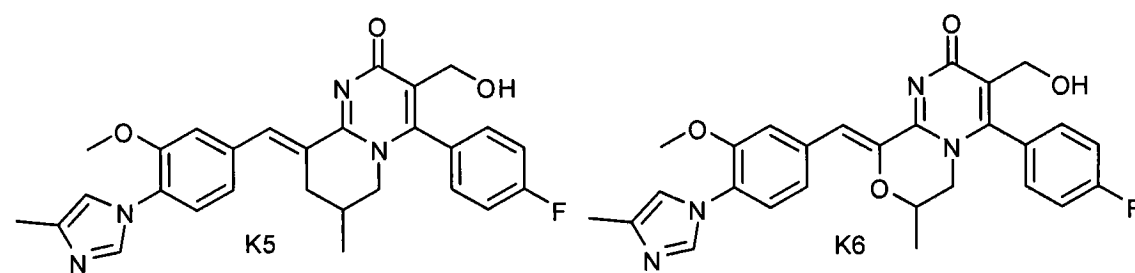
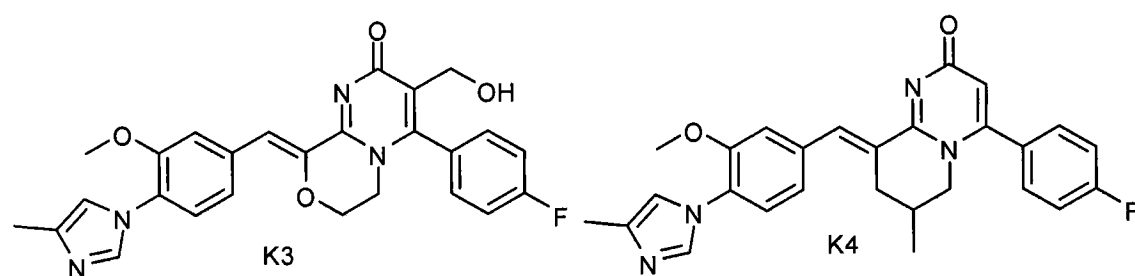
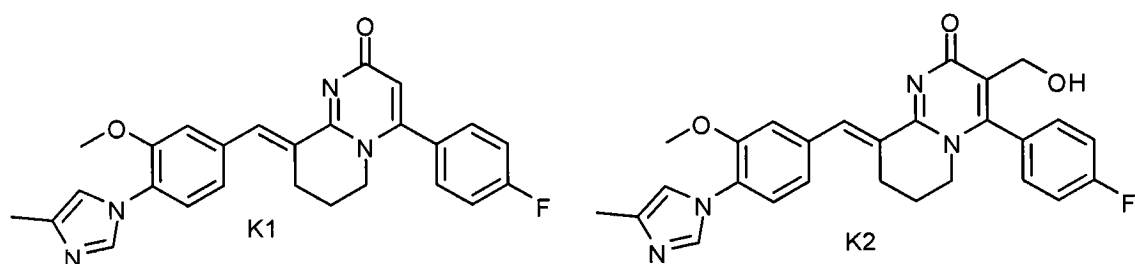
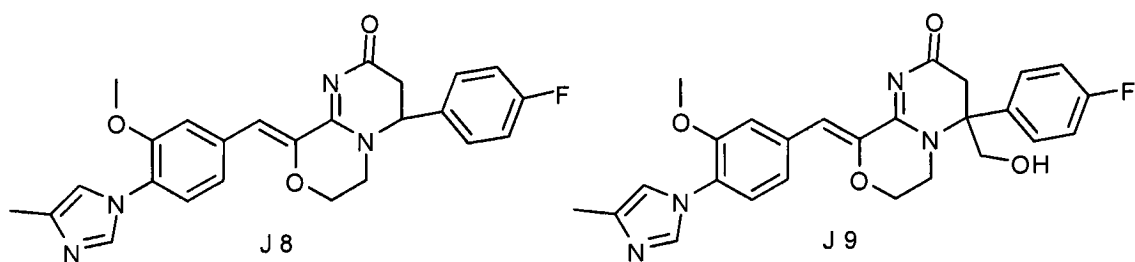
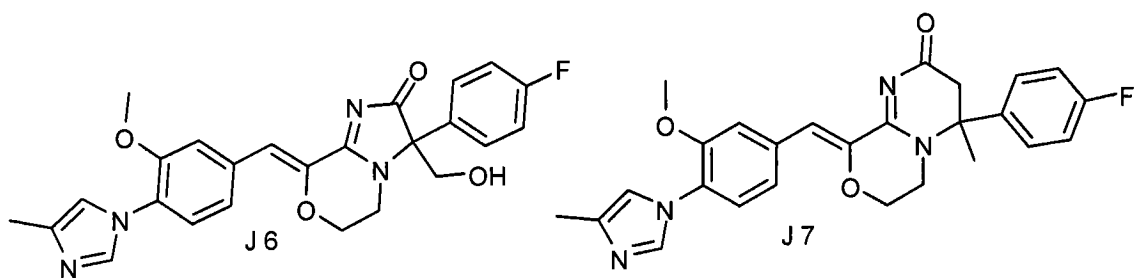
D10

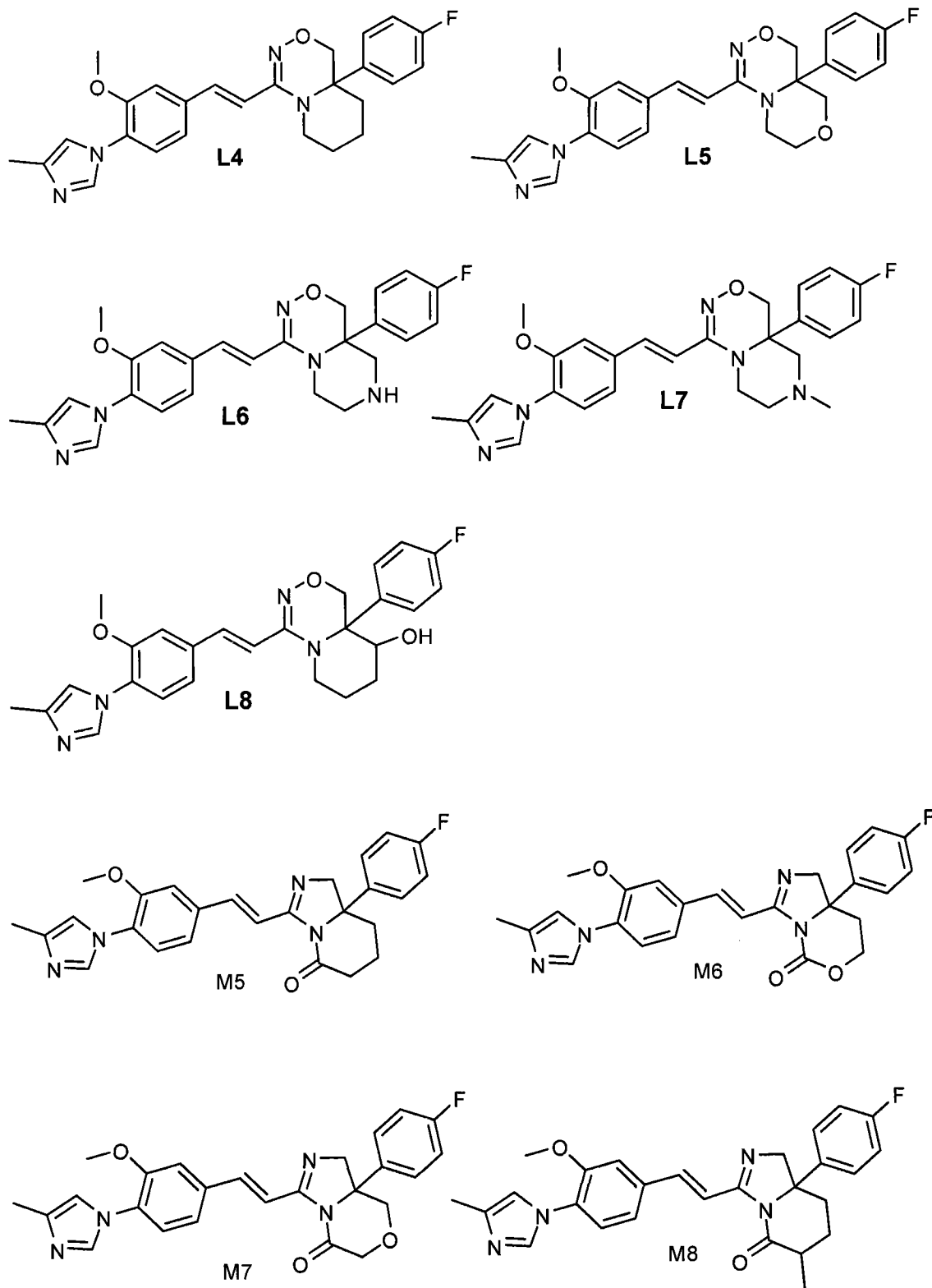


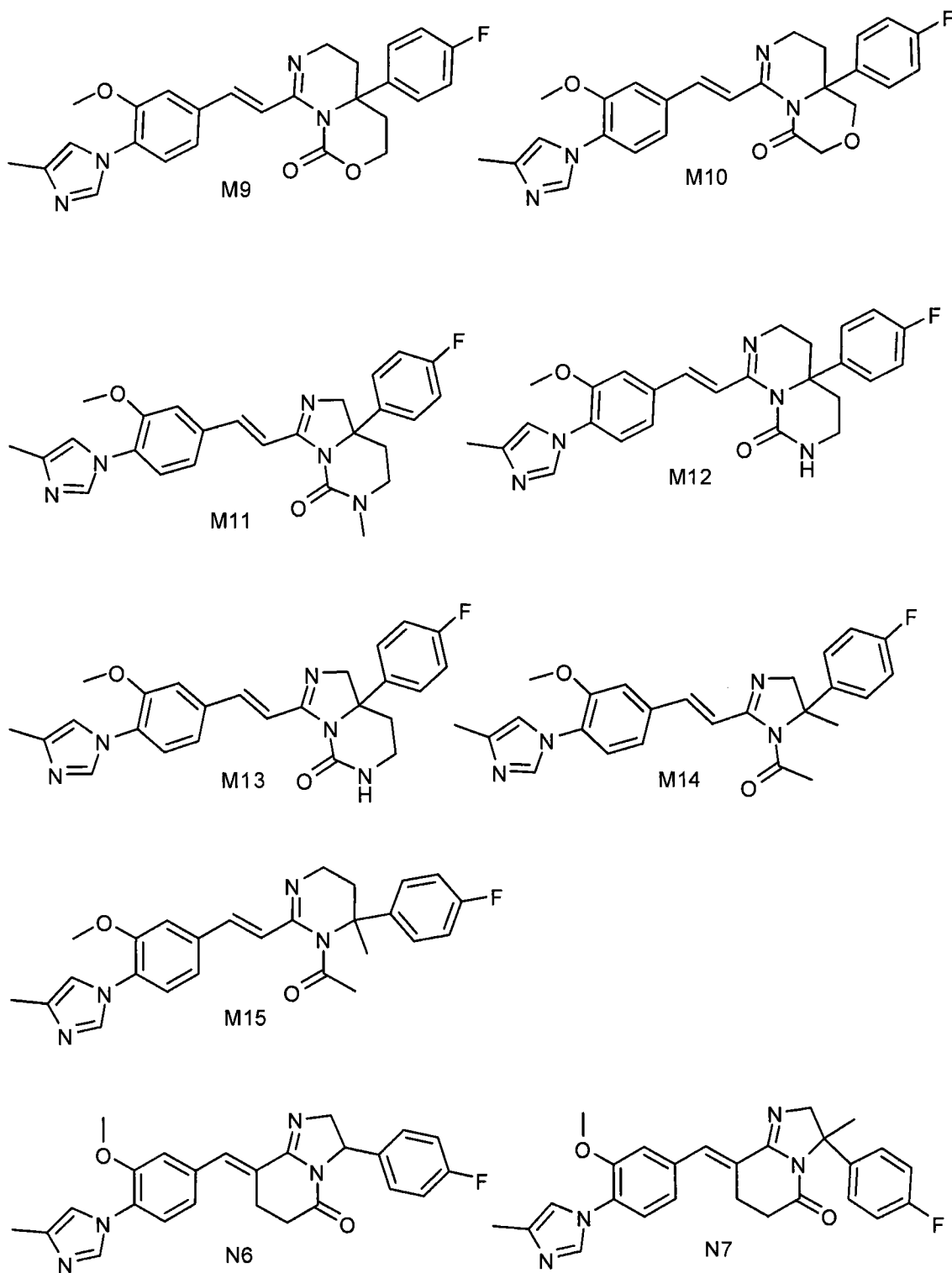


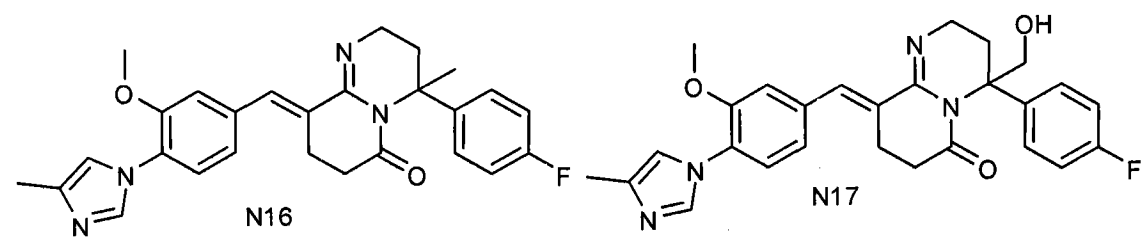
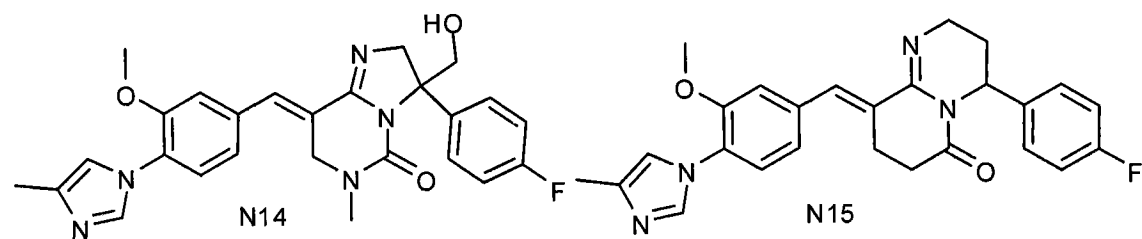
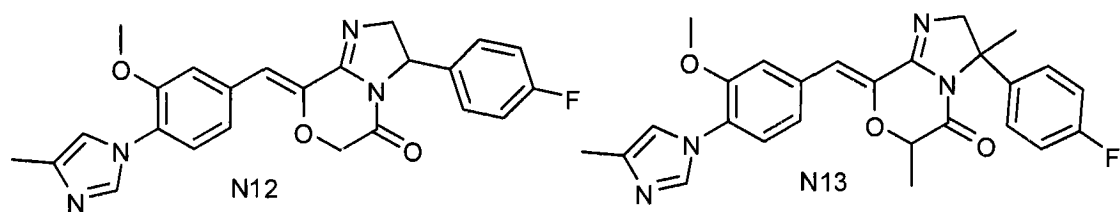
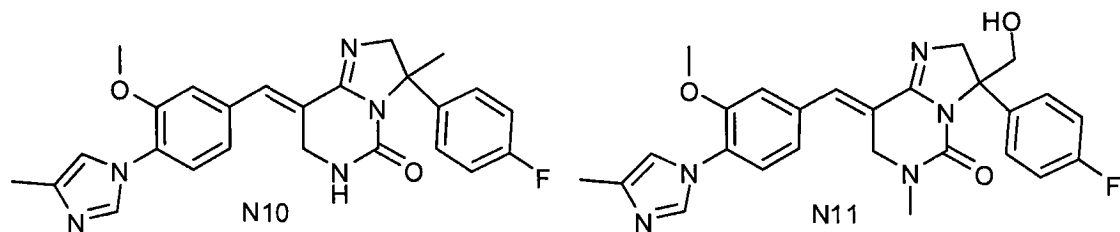
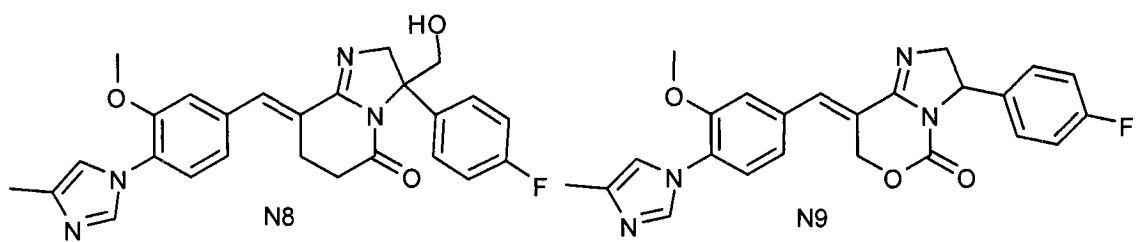


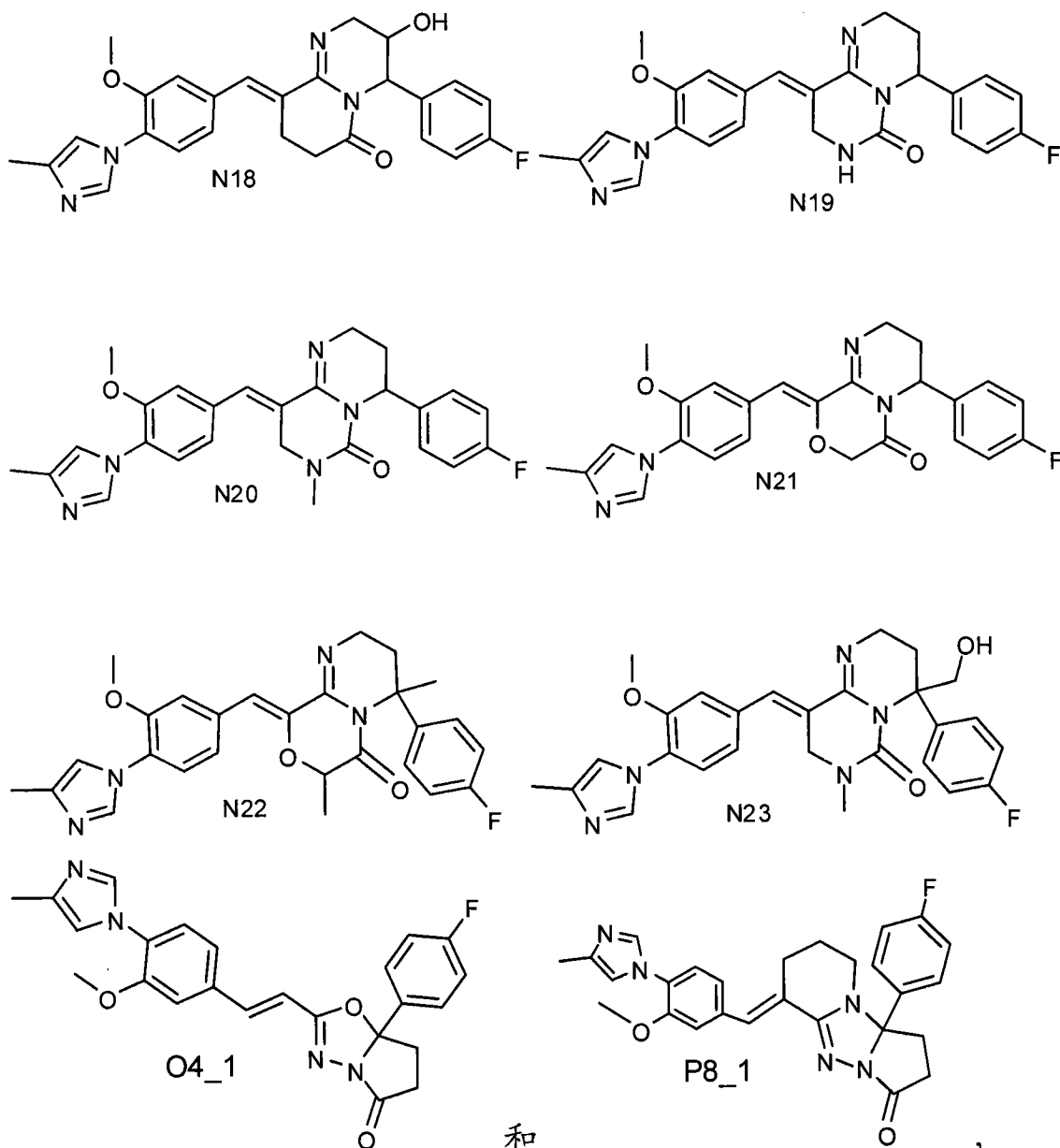












或其药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物。

55. 权利要求 54 的化合物,其中所述化合物为权利要求 54 的化合物的药学上可接受的盐。

56. 权利要求 54 的化合物,其中所述化合物为权利要求 54 的化合物的溶剂合物。

57. 权利要求 54 的化合物,其中所述化合物为权利要求 54 的化合物的酯。

58. 一种药用组合物,其包含治疗有效量的权利要求 1 的化合物,和药学上可接受的载体。

59. 一种药用组合物,其包含治疗有效量的权利要求 54 的化合物,和药学上可接受的载体。

60. 一种药用组合物,其包含治疗有效量的权利要求 1 的化合物,与药学上可接受的载体,和有效量的一或多种选自以下的其它药用活性药物:(a) 可用于治疗阿尔茨海默氏病的药物,(b) 可用于抑制淀粉状蛋白质(例如淀粉状蛋白 B 蛋白质)沉积于神经组织中、其上或周围的药物,(c) 可用于治疗神经变性疾病的药物,和(d) 可用于抑制 γ -分泌酶的

药物。

61. 一种药用组合物,其包含治疗有效量的权利要求 54 的化合物,与药学上可接受的载体,和有效量的一或多种选自以下的其它药用活性药物:(a) 可用于治疗阿尔茨海默氏病的药物,(b) 可用于抑制淀粉状蛋白质(例如淀粉状蛋白 β 蛋白质)沉积于神经组织中、其上或周围的药物,(c) 可用于治疗神经变性疾病的药物,和(d) 可用于抑制 γ -分泌酶的

药物。

62. 一种药用组合物,其包含治疗有效量的权利要求 1 的化合物,与药学上可接受的载体,和有效量的一或多种 BACE 抑制剂。

63. 一种药用组合物,其包含治疗有效量的权利要求 54 的化合物,与药学上可接受的载体,和有效量的一或多种 BACE 抑制剂。

64. 一种药用组合物:

(1) 包含治疗有效量的至少一种权利要求 1 的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或酯,和至少一种药学上可接受的载体,或

(2) 包含治疗有效量的至少一种权利要求 1 的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或酯,与至少一种药学上可接受的载体,和有效量的一或多种选自以下的其它药用活性药物:(a) 可用于治疗阿尔茨海默氏病的药物,(b) 可用于抑制淀粉状蛋白质(例如淀粉状蛋白 β 蛋白质)沉积于神经组织中、其上或周围的药物,(c) 可用于治疗神经变性疾病的药物,和(d) 可用于抑制 γ -分泌酶的药物,或

(3) 包含治疗有效量的至少一种权利要求 1 的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或酯,与至少一种药学上可接受的载体,和有效量的一或多种 BACE 抑制剂,

(4) 包含治疗有效量的至少一种权利要求 1 的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或酯,与至少一种药学上可接受的载体,和有效量的一或多种胆碱酯酶抑制剂,或

(5) 包含治疗有效量的至少一种权利要求 1 的化合物,与至少一种药学上可接受的载体,和有效量的一或多种胆碱酯酶抑制剂,或

(6) 包含治疗有效量的至少一种权利要求 1 的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或酯,与至少一种药学上可接受的载体,和有效量的一或多种 BACE 抑制剂、毒蕈碱拮抗剂、胆碱酯酶抑制剂; γ 分泌酶抑制剂; γ 分泌酶调节剂;HMG-CoA 还原酶抑制剂;非类固醇抗炎药;N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂;抗-淀粉状蛋白抗体;维生素 E;烟酸乙酰胆碱受体激动剂;CB1 受体反向激动剂或 CB1 受体拮抗剂;抗生素;生长激素促分泌素;组胺 H3 拮抗剂;AMPA 激动剂;PDE4 抑制剂;GABA_A 反向激动剂;淀粉状蛋白聚集抑制剂;糖原合酶激酶 β 抑制剂; α 分泌酶活性促进剂;PDE-10 抑制剂和胆固醇吸收抑制剂,或

(7) 包含治疗有效量的至少一种权利要求 1 的化合物,与至少一种药学上可接受的载体,和有效量的一或多种 BACE 抑制剂、毒蕈碱拮抗剂、胆碱酯酶抑制剂; γ 分泌酶抑制剂; γ 分泌酶调节剂;HMG-CoA 还原酶抑制剂;非类固醇抗炎药;N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂;抗-淀粉状蛋白抗体;维生素 E;烟酸乙酰胆碱受体激动剂;CB1 受体反向激动剂或 CB1 受体拮抗剂;抗生素;生长激素促分泌素;组胺 H3 拮抗剂;AMPA 激动剂;PDE4 抑制剂;GABA_A 反向激动剂;淀粉状蛋白聚集抑制剂;糖原合酶激酶 β 抑制剂; α 分泌酶活性促进剂;PDE-10 抑制剂和胆固醇吸收抑制剂,或

(8) 包含治疗有效量的至少一种权利要求 1 的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合

物或酯,与至少一种药学上可接受的载体,和有效量的多奈哌齐盐酸盐,或

(9) 包含治疗有效量的至少一种权利要求 1 的化合物,与至少一种药学上可接受的载体,和有效量的多奈哌齐盐酸盐。

65. 一种调节 γ -分泌酶的方法,其包括给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物。

66. 一种治疗一或多种神经变性疾病的方法,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物。

67. 一种抑制淀粉状蛋白质沉积于神经组织中、其上或周围的方法,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物。

68. 一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物。

69. 一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种权利要求 54 的化合物。

70. 一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括给予需要治疗的患者有效量的权利要求 1 的化合物。

71. 一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括给予需要治疗的患者有效量的权利要求 54 的化合物。

72. 一种 (a) 调节 γ -分泌酶、(b) 治疗一或多种神经变性疾病、(c) 抑制淀粉状蛋白质沉积于神经组织中、其上或周围或 (d) 治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括给予需要此种治疗的患者:

(1) 有效量的权利要求 1 的化合物,和

(2) 有效量的一或多种选自以下的其它药用活性药物: BACE 抑制剂、毒蕈碱拮抗剂、胆碱酯酶抑制剂; γ 分泌酶抑制剂; γ 分泌酶调节剂; HMG-CoA 还原酶抑制剂; 非类固醇抗炎药; N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂; 抗-淀粉状蛋白抗体; 维生素 E; 烟酸乙酰胆碱受体激动剂; CB1 受体反向激动剂或 CB1 受体拮抗剂; 抗生素; 生长激素促分泌素; 组胺 H3 拮抗剂; AMPA 激动剂; PDE4 抑制剂; GABA_A 反向激动剂; 淀粉状蛋白聚集抑制剂; 糖原合酶激酶 β 抑制剂; α 分泌酶活性促进剂; PDE-10 抑制剂和胆固醇吸收抑制剂。

73. 一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括给予需要此种治疗的患者有效量的权利要求 1 的化合物,和有效量的一或多种选自以下的化合物: A β 抗体抑制剂、 γ 分泌酶抑制剂和 β 分泌酶抑制剂。

74. 一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括给予需要此种治疗的患者有效量的权利要求 1 的化合物,和有效量的一或多种 BACE 抑制剂。

75. 一种治疗以下疾病的方法,该方法:

(1) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的一或多种胆碱酯酶,或

(2) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的多奈哌齐盐酸盐,或

(3) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要治疗的患者有效量的权利要求 1 的化合物,及有效量的一或多种胆碱酯酶,或

(4) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要治疗的患者有效量的权利要求 1 的化合物,及有效量的多奈哌齐盐酸盐,或

(5) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的利伐斯的明,或

(6) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的他克林,或

(7) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的 τ 激酶抑制剂,或

(8) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的一或多种选自以下的 τ 激酶抑制剂:GSK3 β 抑制剂、cdk5 抑制剂、ERK 抑制剂,或

(9) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的一种抗 $-A\beta$ 的接种疫苗,或

(10) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的一或多种 APP 配体,或

(11) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的一或多种会向上调节胰岛素降解酶和 / 或脑啡肽酶的药物,或

(12) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的一或多种胆固醇降低剂,或

(13) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的一或多种选自以下的胆固醇降低剂:阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀、辛伐他汀和依泽替米贝,或

(14) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的一或多种贝特类药物,或

(15) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的一或多种选自以下的贝特类药物:氯贝丁酯、氯贝胺、依托贝特、铝氯贝丁酯,或

(16) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的一或多种 LXR 激动剂,或

(17) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的一或多种 LRP 拟似物,或

(18) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的一或多种 5-HT₆ 受体拮抗剂,或

(19) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的一或多种烟酸受体激动剂,或

(20) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的一或多种 H₃ 受体拮抗剂,或

(21) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种权

利要求 1 的化合物,及有效量的一或多种组蛋白脱乙酰基酶抑制剂,或

(22) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的一或多种 hsp90 抑制剂,或

(23) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的一或多种 m1 毒蕈碱受体激动剂,或

(24) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的一或多种 5-HT6 受体拮抗剂 mGluR1 或 mGluR5 正别构调质或激动剂,或

(25) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的一或多种 mGluR2/3 拮抗剂,或

(26) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种式 I 化合物,及有效量的一或多种可降低神经炎症的抗炎药,或

(27) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的一或多种前列腺素 EP2 受体拮抗剂,或

(28) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的一或多种 PAI-1 抑制剂,或

(29) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的一或多种可诱发 A β 流出的药物,或

(30) 治疗阿尔茨海默氏病,其包括联合给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的凝溶胶蛋白,或

(31) 治疗唐氏综合征,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,或

(32) 治疗唐氏综合征,其包括给予需要治疗的患者有效量的权利要求 1 的化合物,或

(33) 治疗唐氏综合征,其包括联合给予需要治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的一或多种胆碱酯酶抑制剂,

(34) 治疗唐氏综合征,其包括联合给予需要治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,及有效量的多奈哌齐盐酸盐,或

(35) 治疗唐氏综合征,其包括联合给予需要治疗的患者有效量的权利要求 1 的化合物,及有效量的一或多种胆碱酯酶抑制剂,

(37) 治疗唐氏综合征,其包括联合给予需要治疗的患者有效量的权利要求 1 的化合物,及有效量的多奈哌齐盐酸盐,或

(38) 治疗轻度认知力减弱,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,或

(39) 治疗青光眼,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,或

(40) 治疗大脑淀粉状蛋白血管病,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,或

(41) 治疗中风,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,或

(42) 本发明也提供一种治疗痴呆症的方法,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,或

(43) 治疗小神经胶质细胞病,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,或

(44) 治疗脑部炎症,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物,或

(45) 治疗嗅觉功能丧失,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种权利要求 1 的化合物。

76. 一种药剂盒,其在单一包装中的各分开的容器中包含药用组合物,以便联合用药,其中一个容器包含在药学上可接受的载体中的有效量的权利要求 1 的化合物,而另一个容器包含有效量的另一种药用活性成分,所述权利要求 1 的化合物与另一种药用活性成分的合并量有效于:(a) 治疗阿尔茨海默氏病,或 (b) 抑制淀粉状蛋白质沉积于神经组织中、其上或周围,或 (c) 治疗神经变性疾病,或 (d) 调节 γ -分泌酶的活性。

γ - 分泌酶调节剂

[0001] 相关领域的参照

[0002] 本申请要求 2007 年 6 月 1 日提交的美国临时申请号 60/941405 和 2007 年 11 月 1 日提交的美国临时申请号 60/984484 的权益。

发明领域

[0003] 本发明涉及用作 γ 分泌酶调节剂（包括抑制剂、拮抗剂等）的某些杂环化合物，含有所述化合物的药用组合物，及使用该化合物和组合物治疗各种疾病，包括中枢神经系统病症，例如神经变性疾病，如阿尔茨海默氏病，及关于淀粉状蛋白质沉积的其它疾病的治疗方法。它们特别用于降低淀粉状蛋白 β （下文称为 A β ）生产，其有效治疗因 A β 所引起的疾病，例如阿尔茨海默氏病和唐氏综合征。

[0004] 发明背景

[0005] 阿尔茨海默氏病为一种特征为神经元的退化和损失，以及老人斑的形成与神经原纤维变化的疾病。目前，阿尔茨海默氏病的治疗仅限于使用以乙酰胆碱酯酶抑制剂所代表的症状改善剂的对症疗法，而预防该病进展的基础疗法则尚未发展。一种控制病理学病症发病原因的方法必须针对建立阿尔茨海默氏病的基础疗法来发展。

[0006] A β 蛋白质（其为淀粉状蛋白前体蛋白质（下文称为 APP）的代谢产物）被认为是极大地涉及神经元的退化与损失，以及痴呆症的发病（例如参阅 Klein W L 等，美国国家科学院学报，Sep. 2, 2003, 100(18)，第 10417-22 页，指出关于可逆性记忆丧失的分子基础。

[0007] Nitsch R M 与 16 位其它人，抗 β -淀粉状蛋白的抗体在阿尔茨海默氏病中减缓认知力衰退，Neuron, May 22, 2003, 38(4)，第 547-554 页）提出 A β 蛋白质的主要成分为包含 40 个氨基酸的 A β 40，与具有在 C-末端上的两个额外氨基酸的 A β 42。A β 40 和 A β 42 倾向于聚集（例如，参阅 Jarrell J T 等， β -淀粉状蛋白质的羧基末端对于淀粉状蛋白形成的接种作用为重要的；关于阿尔茨海默氏病的发病原理的关联性，Biochemistry, May 11, 1993, 32(18)，第 4693-4697 页），且构成老人斑的主要成分（例如，Glenner G G 等，阿尔茨海默氏病：新的脑血管淀粉状蛋白质的纯化与特征鉴定的最初报告，生物化学与生物物理学研究通信，May 16, 1984, 120(3)，第 885-90 页。亦参阅 Masters C L 等，在阿尔茨海默氏病和唐氏综合征中的淀粉状蛋白斑核心蛋白质，美国国家科学院学报，June 1985, 82(12)，第 4245-4249 页）。

[0008] 此外，已知 APP 和早老蛋白基因的突变（其发现于家族性阿尔茨海默氏病中）会增加 A β 40 和 A β 42 的生产（例如，参阅 Gouras G K 等，于人脑中的神经元内 A β 142 蓄积，美国病理学期刊，2000 年 1 月，156(1)，第 15-20 页。也参阅 Scheuner D 等，Nature Medicine, 1996 年 8 月，2(8)，第 864-870 页；及 Forman M S 等，瑞典人突变淀粉状蛋白前体蛋白质对于神经元与非神经元细胞中的 β -淀粉状蛋白蓄积与分泌的差别作用，生物化学期刊，Dec. 19, 1997, 272(51)，第 32247-32253 页）。因此，预期会降低 A β 40 和 A β 42 生产的化合物作为用于控制阿尔茨海默氏病的发展或预防该疾病的药物。

[0009] 当 APP 被 β 分泌酶裂解，及接着被 γ 分泌酶剪除（clipped）时，这些 A β s 即产

生。考虑到此点,已试图使 γ 分泌酶与 β 分泌酶抑制剂的产生达到降低 A β s 生产的目的。已知的许多此类分泌酶抑制剂为肽或拟肽,例如 L-685,458。L-685,458(一种天冬氨酰基蛋白酶转移老化拟似物)为淀粉状蛋白 β -蛋白质前体 γ -分泌酶活性的有效抑制剂(Biochemistry, Aug. 1, 2000, 39 (30), 第 8698-8704 页)。

[0010] 关于本发明还令人感兴趣的是:US 2007/0117798(Eisai, 2007 年 5 月 24 日公告);US 2007/0117839(Eisai, May 24, 2007 公布);US2006/0004013(Eisai, 2006 年 1 月 5 日公布);WO 2005/110422(Boehringer Ingelheim, 2005 年 11 月 24 日公布);WO 2006/045554(CelIZone AG, 2006 年 5 月 4 日公布);WO 2004/110350(Neurogenetics, 2004 年 12 月 23 日公布);WO 2004/071431(Myriad Genetics, 2004 年 8 月 26 日公布);US 2005/0042284(Myriad Genetics, 2005 年 2 月 23 日公布)及 WO 2006/001877(Myriad Genetics, 2006 年 1 月 5 日公布)。

[0011] 存在对新的化合物、制剂、治疗品及疗法以治疗与 A β 有关的疾病和病症的需求。因此,本发明的一个目的提供用于治疗或预防或改善这样的疾病和病症的化合物。

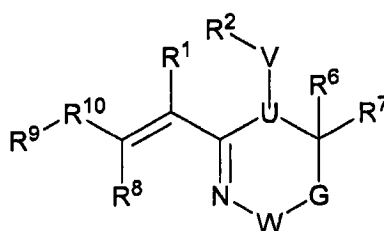
[0012] 发明简述

[0013] 在本发明的许多实施方案中,其提供作为 γ 分泌酶调节剂(包括抑制剂、拮抗剂等)的一类新的杂环化合物,制备这样的化合物的方法,包含一或多种这样的化合物的药用组合物,制备包含一或多种这样的化合物的药物制剂的方法,及使用这样的化合物或药用组合物治疗、预防、抑制或改善一或多种与 A β 有关的疾病的方法。

[0014] 本发明化合物(式 I)可用作 γ 分泌酶调节剂,且可用于治疗和预防疾病,例如阿尔茨海默氏病、轻度认知力减弱(MCI)、唐氏综合征、青光眼(Guo 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104, 13444-13449 (2007)), 大脑淀粉状蛋白血管病、中风或痴呆症(Frangione 等, 淀粉状蛋白: J. Proteinfolding Disord. 8, 增刊 1, 36-42 (2001)), 小神经胶质细胞病(Microgliosis)和脑部炎症(M P Lamber, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 6448-53 (1998)), 嗅觉功能丧失(Getchell 等, 老年神经生物学, 663-673, 24, 2003)。

[0015] 本发明提供式 I 化合物:

[0016]

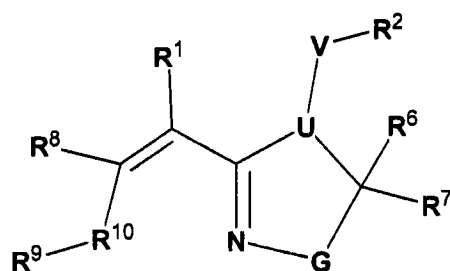


式 I

[0017] 其中 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、G、U 和 W 均如下文定义。

[0018] 在一实施方案中,本申请公开一种化合物,或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物,所述化合物具有式 IA 中所示的通用结构:

[0019]



式 IA

[0020] 其中 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、G、U 和 V 均如下文定义。

[0021] 式 I 化合物可用作 γ 分泌酶调节剂,且可用于治疗和预防疾病,例如中枢神经系统病症,例如阿尔茨海默氏病和唐氏综合征。

[0022] 本发明也提供式 I 化合物。

[0023] 本发明也提供式 I 化合物的药学上可接受的盐。

[0024] 本发明也提供式 I 化合物的药学上可接受的酯。

[0025] 本发明也提供式 I 化合物的药用溶剂合物。

[0026] 本发明也提供呈纯形式与分离形式的式 I 化合物。

[0027] 本发明也提供呈纯形式的式 I 化合物。

[0028] 本发明也提供呈分离形式的式 I 化合物。

[0029] 本发明也提供化合物 1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1。

[0030] 本发明也提供化合物 1 至 20 (即表 1 中的化合物)。

[0031] 本发明也提供化合物 1 至 20 和 23。

[0032] 本发明也提供化合物 21、22 和 24。

[0033] 本发明也提供药用组合物,其包含有效量的一或多种 (例如一种) 式 I 化合物,或其药学上可接受的盐、酯或溶剂合物,及药学上可接受的载体。

[0034] 本发明也提供药用组合物,其包含有效量的一或多种 (例如一种) 式 I 化合物,或其药学上可接受的盐、酯或溶剂合物,和有效量的一或多种 (例如一种) 其它药用活性成分 (例如药物),及药学上可接受的载体。

[0035] 本发明也提供一种调节 (包括抑制、拮抗等) γ -分泌酶的方法,其包括给予需要治疗的患者有效 (即治疗学上有效) 量的一或多种式 I 化合物。

[0036] 本发明也提供一种调节 (包括抑制、拮抗等) γ -分泌酶的方法,其包括给予需要治疗的患者有效 (即治疗学上有效) 量的式 I 化合物。

[0037] 本发明也提供一种治疗一或多种神经变性疾病的方法,其包括给予需要治疗的患者有效 (即治疗学上有效) 量的一或多种式 I 化合物。

[0038] 本发明也提供一种治疗一或多种神经变性疾病的方法,其包括给予需要治疗的患者有效 (即治疗学上有效) 量的式 I 化合物。

[0039] 本发明也提供一种抑制淀粉状蛋白质 (例如淀粉状蛋白 β 蛋白质) 沉积于神经组织 (例如脑部) 中、其上或周围的方法,其包括给予需要治疗的患者有效 (即治疗学上有效) 量的一或多种式 I 化合物。

[0040] 本发明也提供一种抑制淀粉状蛋白质 (例如淀粉状蛋白 β 蛋白质) 沉积于神经

组织（例如脑部）中、其上或周围的方法，其包括给予需要治疗的患者有效（即治疗学上有效）量的式 I 化合物。

[0041] 本发明也提供一种治疗阿尔茨海默氏病的方法，其包括给予需要治疗的患者有效（即治疗学上有效）量的一或多种式 I 化合物。

[0042] 本发明也提供一种治疗阿尔茨海默氏病的方法，其包括给予需要治疗的患者有效（即治疗学上有效）量的式 I 化合物。

[0043] 本发明也提供一种治疗阿尔茨海默氏病的方法，其包括给予需要治疗的患者有效（即治疗学上有效）量的一或多种式 I 化合物，且并用有效（即治疗学上有效）量的一或多种胆碱酯酶抑制剂（例如（±）-2,3-二氢-5,6-二甲氧基-2-[[1-（苯基甲基）-4-哌啶基]甲基]-1H-茛-1-酮盐酸盐，即多奈哌齐（donepezil）盐酸盐，可以Aricept®商标的多奈哌齐盐酸盐获得）。

[0044] 本发明也提供一种治疗阿尔茨海默氏病的方法，其包括给予有效（即治疗学上有效）量的一或多种式 I 化合物，且并用有效（即治疗学上有效）量的一或多种选自包括 Aβ 抗体抑制剂、γ 分泌酶抑制剂和 β 分泌酶抑制剂的化合物。

[0045] 本发明也提供组合药物，其包含有效（即治疗学上有效）量的一或多种式 I 化合物，与有效（即治疗学上有效）量的一或多种化合物的组合，所述化合物选自包括胆碱酯酶抑制剂（例如（±）-2,3-二氢-5,6-二甲氧基-2-[[1-（苯基甲基）-4-哌啶基]甲基]-1H-茛-1-酮盐酸盐，即多奈哌齐盐酸盐，可以Aricept®商标的多奈哌齐盐酸盐获得）、Aβ 抗体抑制剂、γ 分泌酶抑制剂和 β 分泌酶抑制剂。

[0046] 本发明也提供一种治疗阿尔茨海默氏病的方法，其包括给予需要治疗的患者有效（即治疗学上有效）量的式 I 化合物，且并用有效（即治疗学上有效）量的一或多种（例如一种）胆碱酯酶抑制剂（例如（±）-2,3-二氢-5,6-二甲氧基-2-[[1-（苯基甲基）-4-哌啶基]甲基]-1H-茛-1-酮盐酸盐，即多奈哌齐盐酸盐，可以Aricept®商标的多奈哌齐盐酸盐获得）。

[0047] 本发明也提供一种治疗唐氏综合征的方法，其包括给予需要治疗的患者有效（即治疗学上有效）量的一或多种式 I 化合物。

[0048] 本发明也提供一种治疗唐氏综合征的方法，其包括给予需要治疗的患者有效（即治疗学上有效）量的式 I 化合物。

[0049] 本发明也提供一种治疗唐氏综合征的方法，其包括给予需要治疗的患者有效（即治疗学上有效）量的一或多种式 I 化合物，且并用有效（即治疗学上有效）量的一或多种胆碱酯酶抑制剂（例如（±）-2,3-二氢-5,6-二甲氧基-2-[[1-（苯基甲基）-4-哌啶基]甲基]-1H-茛-1-酮盐酸盐，即多奈哌齐盐酸盐，可以Aricept®商标的多奈哌齐盐酸盐获得）。

[0050] 本发明也提供一种治疗唐氏综合征的方法，其包括给予需要治疗的患者有效（即治疗学上有效）量的式 I 化合物，且并用有效（即治疗学上有效）量的一或多种（例如一种）胆碱酯酶抑制剂（例如（±）-2,3-二氢-5,6-二甲氧基-2-[[1-（苯基甲基）-4-哌啶基]甲基]-1H-茛-1-酮盐酸盐，即多奈哌齐盐酸盐，可以Aricept®商标的多奈哌齐盐酸盐获得）。

[0051] 本发明也提供组合疗法,以用于(1)调节 γ -分泌酶,或(2)治疗一或多种神经变性疾病,或(3)抑制淀粉状蛋白质(例如淀粉状蛋白 β 蛋白质)沉积于神经组织(例如脑部)中、其上或周围,或(4)治疗阿尔茨海默氏病。所述组合疗法涉及包括给予有效量的一或多种(例如一种)式I化合物和给予有效量的一或多种(例如一种)其它药用活性成分(例如药物)的方法。

[0052] 本发明也提供一种治疗轻度认知力减弱的方法,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种(例如一种)式I化合物。

[0053] 本发明也提供一种治疗青光眼的方法,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种(例如一种)式I化合物。

[0054] 本发明也提供一种治疗大脑淀粉状蛋白血管病的方法,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种(例如一种)式I化合物。

[0055] 本发明也提供一种治疗中风的方法,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种(例如一种)式I化合物。

[0056] 本发明也提供一种治疗痴呆症的方法,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种(例如一种)式I化合物。

[0057] 本发明也提供一种治疗小神经胶质细胞病的方法,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种(例如一种)式I化合物。

[0058] 本发明也提供一种治疗脑部炎症的方法,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种(例如一种)式I化合物。

[0059] 本发明也提供一种治疗嗅觉功能丧失的方法,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种(例如一种)式I化合物。

[0060] 本发明也提供药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)式I化合物,以及有效量的一或多种化合物的组合,所述化合物选自胆碱酯酶抑制剂、A β 抗体抑制剂、 γ 分泌酶抑制剂和 β 分泌酶抑制剂。所述药用组合物也包含药学上可接受的载体。

[0061] 本发明也提供一种药剂盒,其在各分开的容器中,于单一包装中包含药用组合物,以用于联合用药,其中一个容器包含在药学上可接受的载体中的有效量的式I化合物,而另一个容器(即第二个容器)包含有效量的另一种药用活性成分,式I化合物与另一种药用活性成分的合并量是有效的:以便(a)治疗阿尔茨海默氏病,或(b)抑制淀粉状蛋白质沉积于神经组织(例如脑部)中、其上或周围,或(c)治疗神经变性疾病,或(d)调节 γ -分泌酶的活性。

[0062] 本发明也提供一种药剂盒,其在各分开的容器中,于单一包装中包含药用组合物,以用于联合用药,其中一个容器包含在药学上可接受的载体中的有效量的式I化合物,而另一个容器(即第二个容器)包含有效量的另一种药用活性成分(如下文所述),式I化合物与另一种药用活性成分的合并量是有效的:用于(a)治疗阿尔茨海默氏病,或(b)抑制淀粉状蛋白质(例如淀粉状蛋白 β 蛋白质)沉积于神经组织(例如脑部)中、其上或周围,或(c)治疗神经变性疾病,或(d)调节 γ -分泌酶的活性。

[0063] 本发明也提供上文与下文公开的任一种方法,其中的化合物选自化合物1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、04_1和P8_1。

[0064] 本发明也提供上文与下文公开的任一种方法,其中式 I 化合物选自化合物 1 至 20 和 23。

[0065] 本发明也提供上文与下文公开的任一种方法,其中式 I 化合物选自化合物 21、22 和 24。

[0066] 本发明也提供上文与下文公开的任一种方法,其中式 I 化合物选自化合物 1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1。

[0067] 本发明也提供任一种上文与下文所公开的药用组合物,其中所述化合物选自化合物 1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1。

[0068] 本发明也提供任一种上文与下文所公开的药用组合物,其中的化合物为化合物 1 至 20 和 23 中的任一种。

[0069] 本发明也提供任一种上文与下文所公开的药用组合物,其中的化合物为化合物 21、22 和 24 中的任一种。

[0070] 本发明也提供任一种上文与下文所公开的药用组合物,其中的化合物为化合物 1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1 中的任一种。

[0071] 本发明的其它实施方案涉及上文或下文关于式 I 或式 I 用途的任一项实施方案(例如涉及治疗方法、药用组合物及药剂盒的实施方案),其中的化合物为代替式 I 化合物的式 IA 化合物。本领域技术人员将意识到,式 I 和式 IA 化合物彼此为异构体。

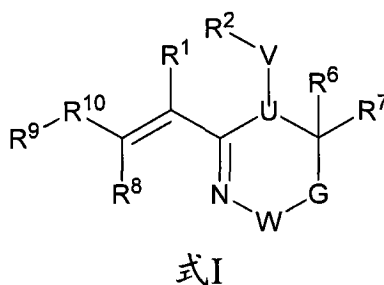
[0072] 本发明也提供任一种上文提及的治疗方法,其中式 I 化合物选自表 1 中的化合物。

[0073] 详细说明

[0074] 在一个实施方案中,本发明公开由结构式 I 表示的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物,其中各部分描述于下文。

[0075] 在一个实施方案中,本申请公开化合物,或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物,所述化合物具有式 I 中所示的通用结构:

[0076]



[0077] 其中:

[0078] 或者 (i) R¹ 和 R² 结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;或者 (ii) R² 和 R⁶ 结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基

取代,各取代基独立选自下文所示的部分;或者 (iii) R^1 和 R^2 结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;且 R^2 和 R^6 结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;或者 (iv) R^6 和 $-C(R^3)(R^4)-G$ 部分的 R^3 或 R^4 的任一个结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;或 (v) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起,形成 5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,所述杂环基部分为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;且

[0079] U 为 $\begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} -C(R^5)$ 或 N;

[0080] W 选自键; $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 和 $-C(R^{11})(R^{12})-$;

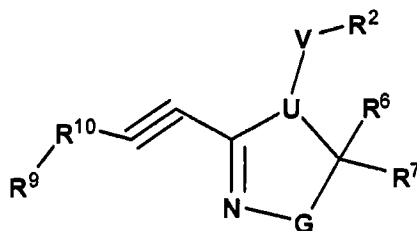
[0081] G 选自 $-C(R^3)(R^4)-$ 、 $-C(O)-$ 和 $-N(R^{13})-$, 附带条件是,当 W 为 $-O-$ 或 $-S-$ 时, G 不为 $-N(R^{13})-$ 或 $-C(O)-$;

[0082] V 选自键、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 和 $-N(R^{14})-$;

[0083] R^1 (当 R^1 未连接至 R^2 时)、 R^2 (当 R^2 未连接至 R^1 或 R^6 时)、 R^5 、 R^6 (当 R^6 未连接至 R^2 时) 和 R^7 可为相同或不同的,各独立选自 H、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-,其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;

[0084] 或者,作为选择, R^1 (当 R^1 未连接至 R^2 时) 和 R^8 结合在一起形成键 (即有一个参键在 R^1 所连接的碳原子和 R^8 所连接的碳之间,即,式 I 化合物为式 II 化合物:

[0085]



[0086] 式 II

[0087] 且 R^2 、 R^5 、 R^6 和 R^7 均如上文定义,而 R^3 、 R^4 、 R^{11} 和 R^{12} 均如下文定义);

[0088] R^3 选自 H、卤代 (且在一实施例中为 F)、 $-OR^{15}$ (且在一实施例中, R^{15} 为 H)、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 、 $-N_3$ 、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷

基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的，或任选独立地被1-5个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；或

[0089] R^3 和 R^6 结合在一起，形成键（即 R^3 和 R^6 形成在 G 和 R^6 所连接的碳之间的键），条件是，当 R^3 和 R^6 形成键时：(1) W 不为键，(2) R^2 和 R^6 未结合在一起形成环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分（如上文 (ii) 和 (iii) 中所述），(3) R^6 和 $-C(R^3)(R^4)-G$ 部分的 R^3 或 R^4 的任一个未结合在一起形成环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分（如上文 (iv) 中所述），及 (4) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 未结合在一起，形成杂环基或杂环烯基部分（如上文 (v) 中所述）；

[0090] R^4 、 R^{11} 和 R^{12} 可为相同或不同的，各独立选自 H、卤代（且在一实施例中为 F）、 $-OR^{15}$ （且在一实施例中， R^{15} 为 H）、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 、 $-N_3$ 、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的，或任选独立地被1-5个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分，

[0091] 条件是，当 R^3 或 R^4 之一选自： $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 和 $-N_3$ 时，则另一个不选自： $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 和 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 和 $-N_3$ （即，如果 R^3 或 R^4 之一为 $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 或 $-N_3$ ，则另一个不为 $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 和 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 或 $-N_3$ ）；

[0092] 条件是，当 R^{11} 或 R^{12} 之一选自： $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 和 $-N_3$ 时，则另一个不选自： $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 或 $-N_3$ ）；

(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵和-N₃(即,如果R¹¹或R¹²之一为-O R¹⁵、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵或-N₃,则另一个不为-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵或-N₃);

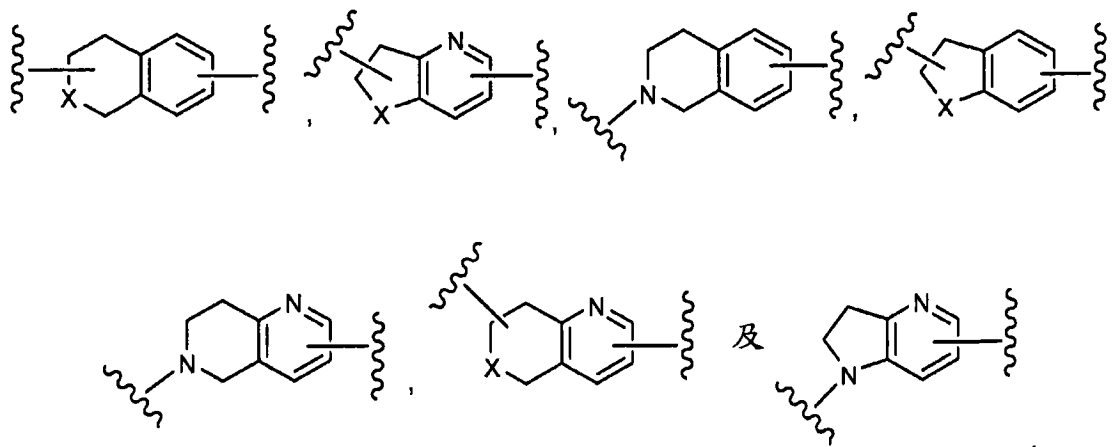
[0093] R¹³独立选自H、烷基、芳基烷基-、杂芳基烷基-、环烷基烷基-、杂环烷基烷基-、芳基环烷基烷基-、杂芳基环烷基烷基-、芳基杂环烷基烷基-、杂芳基杂环烷基烷基-、环烷基、芳基环烷基-、杂芳基环烷基-、杂环烷基-、芳基杂环烷基-、杂芳基杂环烷基-、烯基、芳基烯基-、环烯基、芳基环烯基-、杂芳基环烯基-、杂环烯基-、芳基杂环烯基-、杂芳基杂环烯基-、炔基、芳基炔基-、芳基、环烷基芳基-、杂环烷基芳基-、杂环烯基芳基-、杂芳基、环烷基杂芳基-、杂环烷基杂芳基-、环烯基芳基-、杂环烯基芳基-、-OR¹⁵、-CN、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁹、-S(O)R¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、-C(O)N(R¹¹)(R¹²)、-S(O)N(R¹¹)(R¹²)、-S(O)₂N(R¹¹)(R¹²)、-NO₂、-N=C(R⁸)₂和-N(R⁸)₂;且其中所述R¹³为烷基、芳基烷基-、杂芳基烷基-、环烷基烷基-、杂环烷基烷基-、芳基环烷基烷基-、杂芳基环烷基烷基-、芳基杂环烷基烷基-、杂芳基杂环烷基烷基-、环烷基、芳基环烷基-、杂芳基环烷基-、杂环烷基、芳基杂环烷基-、杂芳基杂环烷基-、烯基、芳基烯基-、环烯基、芳基环烯基-、杂芳基环烯基-、杂环烯基-、芳基杂环烯基-、杂芳基杂环烯基-、炔基、芳基炔基-、芳基、环烷基芳基-、杂环烷基芳基-、杂环烯基芳基-、杂芳基、环烷基杂芳基-、杂环烷基杂芳基-、环烯基芳基-和杂环烯基芳基-任选被1至5个基团取代,所述基团独立选自:烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、卤代、-CN、-OR¹⁵、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-SR¹⁵、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-CH(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-C(=NOR¹⁵)R¹⁶、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、-N(R¹⁵)(R¹⁶)、-烷基-N(R¹⁵)(R¹⁶)、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-CH₂-R¹⁵; -CH₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)R¹⁵、=NOR¹⁵、-N₃、-NO₂和-S(O)₂R¹⁵;

[0094] R¹⁴选自H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、-CN、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-C(=NOR¹⁵)R¹⁶和-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶);

[0095] R⁸选自H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-,其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-为未取代的,或任选独立地被1-3个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;

[0096] R¹⁰选自键、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-、杂环基烷基-和以下部分:

[0097]



[0098] 其中 X 为 O、N(R¹⁴) 或 S；

[0099] 其中对于 R¹⁰ 的各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-、杂环基烷基-，以及上文关于 R¹⁰ 所指的部分，可为未取代的，或任选独立地被 1-3 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；和

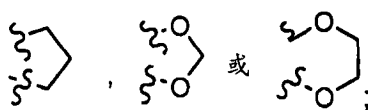
[0100] R⁹ 选自烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的，或任选独立地被 1-3 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分，

[0101] R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷ 独立选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、芳基环烷基-、芳基杂环基-、R¹⁸-烷基、R¹⁸-环烷基、R¹⁸-环烷基烷基-、R¹⁸-杂环基、R¹⁸-杂环基烷基-、R¹⁸-芳基、R¹⁸-芳基烷基-、R¹⁸-杂芳基和 R¹⁸-杂芳基烷基-；

[0102] R¹⁸ 为 1-5 个取代基，所述取代基独立选自烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基-、芳基烯基-、芳基炔基-、-NO₂、卤代、杂芳基、HO-烷氧基烷基-、-CF₃、-CN、烷基-CN、-C(O)R¹⁹、-C(O)OH、-C(O)OR¹⁹、-C(O)NHR²⁰、-C(O)NH₂、-C(O)NH₂-C(O)N(烷基)₂、-C(O)N(烷基)(芳基)、-C(O)N(烷基)(杂芳基)、-SR¹⁹、-S(O)₂R²⁰、-S(O)NH₂、-S(O)NH(烷基)、-S(O)N(烷基)(烷基)、-S(O)NH(芳基)、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHR¹⁹、-S(O)₂NH(杂环基)、-S(O)₂N(烷基)₂、-S(O)₂N(烷基)(芳基)、-OCF₃、-OH、-OR²⁰、-O-杂环基、-O-环烷基烷基-、-O-杂环基烷基-、-NH₂、-NHR²⁰、-N(烷基)₂、-N(芳基烷基)₂、-N(芳基烷基)-(杂芳基烷基)、-NHC(O)R²⁰、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NH(烷基)、-NHC(O)N(烷基)(烷基)、-N(烷基)C(O)NH(烷基)、-N(烷基)C(O)N(烷基)(烷基)、-NHS(O)₂R²⁰、-NHS(O)₂NH(烷基)、-NHS(O)₂N(烷基)(烷基)、-N(烷基)S(O)₂NH(烷基)和 -N(烷基)S(O)₂N(烷基)(烷基)；

[0103] 或者，作为选择，在相邻碳上的两个 R¹⁸ 部分可连接在一起，形成：

[0104]



[0105] R¹⁹ 为烷基、环烷基、芳基、芳基烷基-或杂芳基烷基-；

[0106] R^{20} 为烷基、环烷基、芳基、卤代取代的芳基、芳基烷基-、杂芳基或杂芳基烷基-；

[0107] 其中在 R^1 、 R^2 、 R^1-R^2 、 R^2-R^6 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{14} 中的烷基、环烷基、环烯基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、烷基芳基-、杂芳基、杂芳基烷基-、烯基和炔基各自独立为未取代的，或任选被 1 至 5 个独立选自以下的 R^{21} 基团取代：烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、卤代、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-CH(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、-烷基 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-R^{15}$ ； $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $=NOR^{15}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 和 $-S(O)_2R^{15}$ ；

[0108] 其中在 R^{21} 中的烷基、环烯基、环烷基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、烯基和炔基各自独立为未取代的，或被 1 至 5 个独立选自以下的 R^{22} 基团取代：烷基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、-烷基 $-C(O)OR^{15}$ 、 $C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、-烷基 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-N_3$ 、 $=NOR^{15}$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)R^{15}$ 和 $-S(O)_2R^{15}$ 。

[0109] 上文的描述：“或者 (i) R^1 和 R^2 结合在一起，形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分，其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；或者 (ii) R^2 和 R^6 结合在一起，形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分，其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；或者 (iii) R^1 和 R^2 结合在一起，形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分，其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；以及 R^2 和 R^6 结合在一起，形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分，其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；或者 (iv) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 或 R^4 的任一个结合在一起，形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分，其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；或者 (v) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起，形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分，其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；”意指 (i)、(ii)、(iii)、(iv) 和 (v) 的出现为相互排外的，且 (i)、(ii)、(iii)、(iv) 和 (v)

中只有一个可于任何给定的时间下存在。

[0110] 应该理解,当 R^1 和 R^2 结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分时,各该环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分独立地可任选另外与芳基或杂芳基环稠合,其中因稠合所形成的环部分可为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自上文所示的部分(即各取代基独立选自 R^{21} 取代基)。

[0111] 也应该理解,当 R^2 和 R^6 结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分时,所述环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分各自独立地可任选另外与芳基或杂芳基环稠合,其中因稠合所形成的环部分可为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自上文所示的部分(即各取代基独立选自 R^{21} 取代基)。

[0112] 应该理解,当 R^6 和 $-C(R^3)(R^4)-G$ 部分的 R^3 或 R^4 的任一个结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分时,所述环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分各自独立地可任选另外与芳基或杂芳基环稠合,其中因稠合所形成的环部分可为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自上文所示的部分(即各取代基独立选自 R^{21} 取代基)。

[0113] 应该理解,当 R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分时,所述环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分各自独立地可任选另外与芳基或杂芳基环稠合,其中因稠合所形成的环部分可为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自上文所示的部分(即各取代基独立选自 R^{21} 取代基)。

[0114] 在一个实施方案中,或者:

[0115] (i) R^1 和 R^2 结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自上文所示的部分(即各取代基独立选自 R^{21} 取代基);或者

[0116] (ii) R^2 和 R^6 结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自上文所示的部分(即各取代基独立选自 R^{21} 取代基);或者

[0117] (iii) R^1 和 R^2 结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;以及 R^2 和 R^6 结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自上文所示的部分(即各取代基独立选自 R^{21} 取代基)。

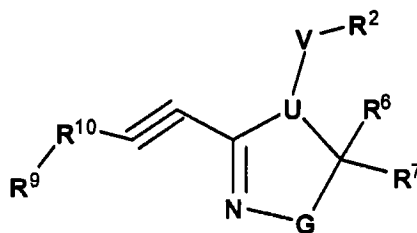
[0118] 在一个实施方案中, R^1 (当 R^1 未连接至 R^2 时)、 R^2 (当 R^2 未连接至 R^1 或 R^6 时)、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 (当 R^6 未连接至 R^2 时)、 R^7 、 R^{11} 和 R^{12} 可为相同或不同的,各自独立选自 H、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷

基-、杂环基-和杂环基烷基-,其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自可为未取代的,或任选独立地被1-5个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自上文所示的部分(即各取代基独立选自 R^{21} 取代基)。

[0119] 在一个实施方案中,在 R^1 、 R^2 、 R^1-R^2 、 R^2-R^6 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{14} 中的烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烯基和炔基各自独立为未取代的,或任选被1至5个独立选自以下的 R^{21} 基团:烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、卤代、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-CH(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-烷基-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-R^{15}$; $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $=NOR^{15}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 和 $-S(O)_2R^{15}$;和在 R^{21} 中的烷基、环烯基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烯基和炔基各自独立为未取代的,或被1至5个独立选自以下的 R^{22} 基团取代:烷基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-烷基-C(O)OR^{15}$ 、 $C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-烷基-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-N_3$ 、 $=NOR^{15}$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)R^{15}$ 和 $-S(O)_2R^{15}$ 。

[0120] 在另一实施方案中, R^1 (当 R^1 未连接至 R^2 时)和 R^8 结合在一起,形成键(即在 R^1 所连接的碳原子和 R^8 所连接的碳之间有一个三键,即,式I化合物为式II化合物:

[0121]

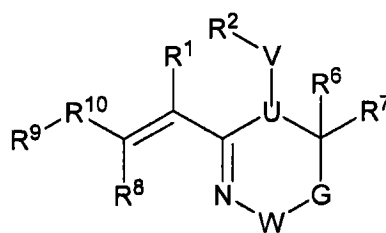


式II

[0122] 且 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{11} 和 R^{12} 均如上文定义)。

[0123] 因此,一项实施方案涉及式I化合物:

[0124]



式I

[0125] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物,其中:

[0126] 或者

[0127] (i) R^1 和 R^2 结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中:(a) 所述环烷基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代,(b) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代,和 (c) 所述环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合,且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代;或者

[0128] (ii) R^2 和 R^6 结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中:(a) 所述环烷基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代,(b) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代,和 (c) 所述环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合,且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代;或者

[0129] (iii)

[0130] (a) R^1 和 R^2 结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中:(1) 所述环烷基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代,和 (2) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代,和

[0131] (b) R^2 和 R^6 结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中:(1) 所述环烷基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代,和 (2) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代;和

[0132] (c) 所述 R^2 和 R^6 环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合,且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代;或

[0133] (iv) R^6 和 $-C(R^3)(R^4)-G$ 部分的 R^3 或 R^4 的任一个结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中:(a) 所述环烷基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代,(b) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代,和 (c) 所述环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合,且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代;或

[0134] (v) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中:(a) 所述环烷基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代,(b) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代,和 (c) 所述环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合,且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代;

[0135] U 为 $\begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} -C(R^5)$ 或 N;

[0136] W 选自键；-O-、-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂- 和 -C(R¹¹)(R¹²)-；

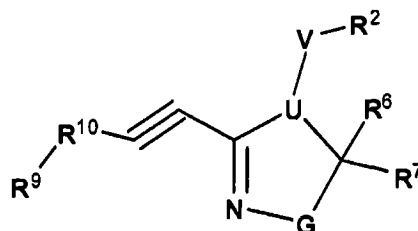
[0137] G 选自 -C(R³)(R⁴)-、-C(O)- 和 -N(R¹³)-，附带条件是，当 W 为 -O- 或 -S- 时，G 不为 -N(R¹³)- 或 -C(O)-；

[0138] V 选自键、-O-、-C(O)- 和 -N(R¹⁴)-；

[0139] R¹ (当 R¹ 未连接至 R² 时)、R² (当 R² 未连接至 R¹ 或 R⁶ 时)、R⁵、R⁶ (当 R⁶ 未连接至 R² 时) 和 R⁷ 可为相同或不同的，各独立选自 H、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基- 和杂环基烷基-，其中所述烷基-、烯基- 和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基- 和杂环基烷基- 各自可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；

[0140] 或者，作为选择，R¹ (当 R¹ 未连接至 R² 时) 和 R⁸ 结合在一起，形成键 (即在 R¹ 所连接的碳原子和 R⁸ 所连接的碳之间有一个三键，即，式 I 化合物为式 II 化合物)；

[0141]



式 II

[0142] 且 R²、R⁵、R⁶ 和 R⁷ 均如上文定义，而 R³、R⁴、R¹¹ 和 R¹² 均如下文定义)；

[0143] R³ 选自 H、卤代 (且在一实施例中为 F)、-OR¹⁵ (且在一实施例中，R¹⁵ 为 H)、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(=NOR¹⁵)R¹⁶、-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵、-N₃、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基- 和杂环基烷基-，其中所述烷基-、烯基- 和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基- 和杂环基烷基- 各自可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；或

[0144] R³ 和 R⁶ 结合在一起，形成键 (即 R³ 和 R⁶ 在 G 和 R⁶ 所连接的碳之间形成一个键)，条件是，当 R³ 和 R⁶ 形成键时：(1) W 不为键，(2) R² 和 R⁶ 未结合在一起形成环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分 (如上文 (ii) 与 (iii) 中所述)，(3) R⁶ 和 -C(R³)(R⁴)-G 部分的 R³ 或 R⁴ 的任一个未结合在一起形成环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分 (如上文 (iv) 中所述)，和 (4) R⁶ 和 -N(R¹³)-G 部分的 R¹³ 未结合在一起形成杂环基或杂环烯基部分 (如上文 (v) 中所述)；

[0145] R⁴、R¹¹ 和 R¹² 可为相同或不同的，各独立选自 H、卤代 (且在一实施例中为 F)、-OR¹⁵ (且在一实施例中，R¹⁵ 为 H)、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(=NOR¹⁵)R¹⁶、-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵、-N₃、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基- 和杂环基烷基-，其中所述烷基-、烯基- 和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基- 和杂环基烷基- 各自可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；或

(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵、-N₃、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自可为未取代的，或任选独立地被1-5个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分，和

[0146] 条件是，当R³或R⁴之一选自：-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵和-N₃时，则另一个不选自：-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵和-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵和-N₃(即，如果R³或R⁴之一为-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵或-N₃，则另一个不为-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵和-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵或-N₃)；

[0147] 条件是，当R¹¹或R¹²之一选自：-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵和-N₃时，则另一个不选自：-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵和-N₃(即，如果R¹¹或R¹²之一为-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵或-N₃，则另一个不为-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵或-N₃)；

[0148] R¹³独立选自H、烷基、芳基烷基-、杂芳基烷基-、环烷基烷基-、杂环烷基烷基-、芳基环烷基烷基-、杂芳基环烷基烷基-、芳基杂环烷基烷基-、杂芳基杂环烷基烷基-、环烷基、芳基环烷基-、杂芳基环烷基-、杂环烷基-、芳基杂环烷基-、杂芳基杂环烷基-、烯基、芳基烯基-、环烯基、芳基环烯基-、杂芳基环烯基-、杂环烯基-、芳基杂环烯基-、杂芳基杂环烯基-、炔基、芳基炔基-、芳基、环烷基芳基-、杂环烷基芳基-、杂环烯基芳基-、杂芳基、环烷基杂芳基-、杂环烷基杂芳基-、环烯基芳基-、杂环烯基芳基-、-OR¹⁵、-CN、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁹、-S(O)R¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、-C(O)N(R¹¹)(R¹²)、-S(O)N(R¹¹)(R¹²)、-S(O)₂N(R¹¹)(R¹²)、-NO₂、-N=

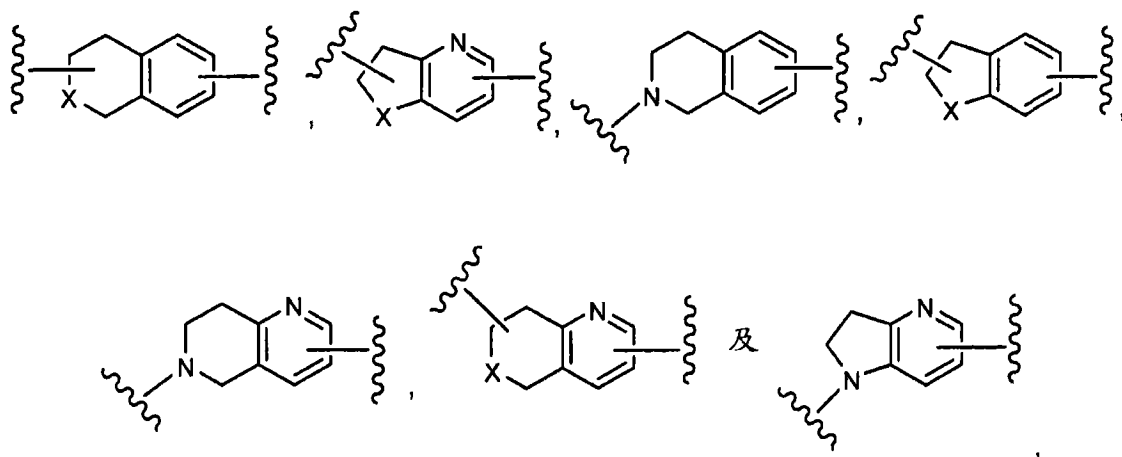
$C(R^8)_2$ 和 $-N(R^8)_2$; 和其中所述 R^{13} 烷基、芳基烷基-、杂芳基烷基-、环烷基烷基-、杂环烷基烷基-、芳基环烷基烷基-、杂芳基环烷基烷基-、芳基杂环烷基烷基-、杂芳基杂环烷基烷基-、环烷基、芳基环烷基-、杂芳基环烷基-、杂环烷基、芳基杂环烷基-、杂芳基杂环烷基-、烯基、芳基烯基-、环烯基、芳基环烯基-、杂芳基环烯基-、杂环烯基-、芳基杂环烯基-、杂芳基杂环烯基-、炔基、芳基炔基-、芳基、环烷基芳基-、杂环烷基芳基-、杂环烯基芳基-、杂芳基、环烷基杂芳基-、杂环烷基杂芳基-、环烯基芳基- 和杂环烯基芳基- 基团任选被 1 至 5 个独立选自以下的基团取代: 烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、卤代、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-CH(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、- 烷基 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-R^{15}$; $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $=NOR^{15}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 和 $-S(O)_2R^{15}$;

[0149] R^8 选自 H、烷基-、烯基- 和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基- 和杂环基烷基-，其中所述烷基-、烯基- 和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基- 和杂环基烷基- 任选被 1-3 个独立选择的 R^{21} 取代基取代;

[0150] R^9 选自烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基- 和杂环基烷基-，其中各 R^9 基团任选被 1-3 个独立选择的 R^{21} 取代基取代;

[0151] R^{10} 选自键、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-、杂环基烷基- 和以下部分:

[0152]



[0153] 其中 X 为 O、 $N(R^{14})$ 或 S;

[0154] 其中各 R^{10} 基团 (除键外) 任选被 1-3 个独立选择的 R^{21} 取代基取代;

[0155] R^{14} 选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 和 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ ，其中所述烷基、烯基、

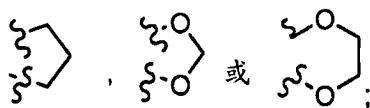
炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基和杂芳基烷基-各自任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代；

[0156] R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、芳基环烷基-、芳基杂环基-、 $(R^{18})_r$ -烷基、 $(R^{18})_r$ -环烷基、 $(R^{18})_r$ -环烷基烷基-、 $(R^{18})_r$ -杂环基、 $(R^{18})_r$ -杂环基烷基-、 $(R^{18})_r$ -芳基、 $(R^{18})_r$ -芳基烷基-、 $(R^{18})_r$ -杂芳基和 $(R^{18})_r$ -杂芳基烷基-；其中 r 为 1-5；

[0157] 各 R^{18} 独立选自烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基-、芳基烯基-、芳基炔基-、 $-NO_2$ 、卤代、杂芳基、 H_2O -烷氧基烷基-、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、烷基- CN 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{19}$ 、 $-C(O)NHR^{20}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2-C(O)N(烷基)_2$ 、 $-C(O)N(烷基)(芳基)$ 、 $-C(O)N(烷基)(杂芳基)$ 、 $-SR^{19}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)NH_2$ 、 $-S(O)NH(烷基)$ 、 $-S(O)N(烷基)(烷基)$ 、 $-S(O)NH(芳基)$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^{19}$ 、 $-S(O)_2NH(杂环基)$ 、 $-S(O)_2N(烷基)_2$ 、 $-S(O)_2N(烷基)(芳基)$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-O$ -杂环基、 $-O$ -环烷基烷基-、 $-O$ -杂环基烷基-、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{20}$ 、 $-N(烷基)_2$ 、 $-N(芳基烷基)_2$ 、 $-N(芳基烷基)-(杂芳基烷基)$ 、 $-NHC(O)R^{20}$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH(烷基)$ 、 $-NHC(O)N(烷基)(烷基)$ 、 $-N(烷基)C(O)NH(烷基)$ 、 $-N(烷基)C(O)N(烷基)(烷基)$ 、 $-NHS(O)_2R^{20}$ 、 $-NHS(O)_2NH(烷基)$ 、 $-NHS(O)_2N(烷基)(烷基)$ 、 $-N(烷基)S(O)_2NH(烷基)$ 和 $-N(烷基)S(O)_2N(烷基)(烷基)$ ；

[0158] 或者，作为选择，在相邻碳上的两个 R^{18} 部分可连接在一起，形成：

[0159]



[0160] R^{19} 选自：烷基、环烷基、芳基、芳基烷基-和杂芳基烷基-；

[0161] R^{20} 选自：烷基、环烷基、芳基、卤代取代的芳基、芳基烷基-、杂芳基和杂芳基烷基-；

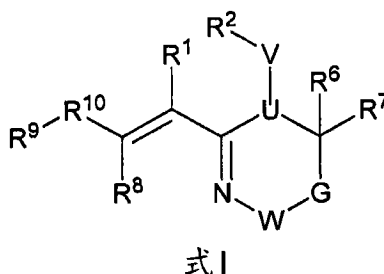
[0162] 各 R^{21} 基团独立选自烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、卤代、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-CH(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-烷基-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-R^{15}$ ； $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $=NOR^{15}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 和 $-S(O)_2R^{15}$ ；和其中各 R^{21} 烷基、环烯基、环烷基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、烯基和炔基任选被 1 至 5 个独立选择的 R^{22} 基团取代；和

[0163] 各 R^{22} 独立选自：烷基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-烷基-C(O)OR^{15}$ 、 $C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-烷基-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-N_3$ 、 $=$

NOR^{15} 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 。

[0164] 在另一实施方案中,本申请公开化合物,或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物,该化合物具有式 I 中所示的通用结构:

[0165]



[0166] 其中:

[0167] R^1 和 R^2 结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;

[0168] U 为 $\text{—C}(\text{R}^5)$ 或 N;

[0169] W 选自键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 和 $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})-$;

[0170] G 选自 $-\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{13})-$;附带条件是,当 W 为 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ 时;G 不为 $-\text{N}(\text{R}^{13})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$;

[0171] V 选自键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{14})-$;

[0172] R^5 、 R^6 和 R^7 可为相同或不同的,各独立选自 H、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-,其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自可为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;

[0173] R^3 选自 H、卤代(且在一实施例中为 F)、 $-\text{OR}^{15}$ (且在一实施例中, R^{15} 为 H)、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ 、 $=\text{NOR}^{15}$ 、 $-\text{N}_3$ 、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-,其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自可为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;或

[0174] R^3 和 R^6 结合在一起,形成键(即 R^3 和 R^6 在 G 和 R^6 所连接的碳之间形成一个键),条件是当 R^3 和 R^6 形成键时,W 不为键;

[0175] R^4 、 R^{11} 和 R^{12} 可为相同或不同的,各独立选自 H、卤代(且在一实施例中为 F)、 $-\text{OR}^{15}$ (且在一实施例中, R^{15} 为 H)、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ 、 $=\text{NOR}^{15}$ 、 $-\text{N}_3$ 、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-,其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自可为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;或

(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵、-N₃、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自可为未取代的，或任选独立地被1-5个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分，

[0176] 条件是，当R³或R⁴之一选自：-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵和-N₃时，则另一个不选自：-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵和-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵和-N₃(即，如果R³或R⁴之一为-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵或-N₃，则另一个不为-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵和-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵或-N₃)；

[0177] 条件是，当R¹¹或R¹²之一选自：-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵和-N₃时，则另一个不选自：-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵和-N₃(即，如果R¹¹或R¹²之一为-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵或-N₃，则另一个不为-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵或-N₃)；

[0178] R¹³独立选自H、烷基、芳基烷基-、杂芳基烷基-、环烷基烷基-、杂环烷基烷基-、芳基环烷基烷基-、杂芳基环烷基烷基-、芳基杂环烷基烷基-、杂芳基杂环烷基烷基-、环烷基、芳基环烷基-、杂芳基环烷基-、杂环烷基-、芳基杂环烷基-、杂芳基杂环烷基-、烯基、芳基烯基-、环烯基、芳基环烯基-、杂芳基环烯基-、杂环烯基-、芳基杂环烯基-、杂芳基杂环烯基-、炔基、芳基炔基-、芳基、环烷基芳基-、杂环烷基芳基-、杂环烯基芳基-、杂芳基环烷基杂芳基-、杂环烷基杂芳基-、环烯基芳基-、杂环烯基芳基-、-OR¹⁵、-CN、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁹、-S(O)R¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、-C(O)N(R¹¹)(R¹²)、-S(O)N(R¹¹)(R¹²)、-S(O)₂N(R¹¹)(R¹²)、-NO₂、-N

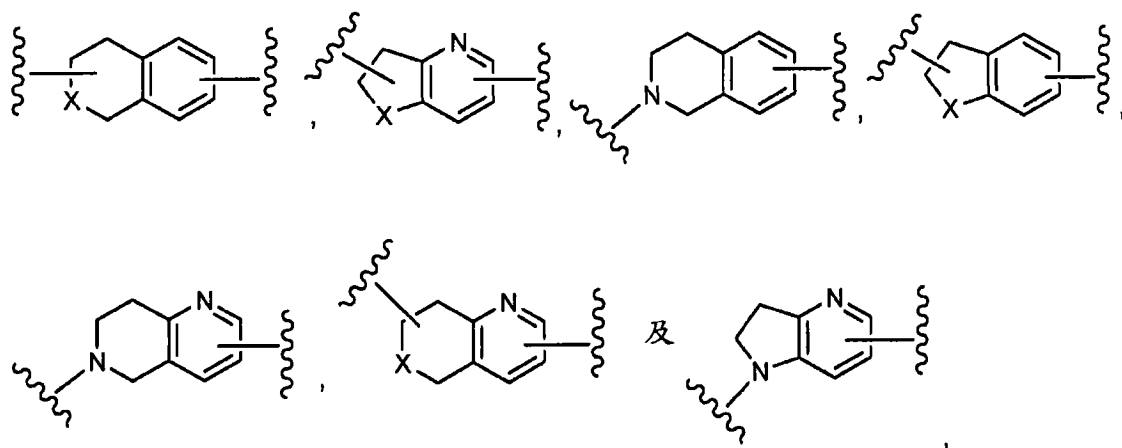
$=C(R^8)_2$ 和 $-N(R^8)_2$;和其中所述 R^{13} 烷基、芳基烷基-、杂芳基烷基-、环烷基烷基-、杂环烷基烷基-、芳基环烷基烷基-、杂芳基环烷基烷基-、芳基杂环烷基烷基-、杂芳基杂环烷基烷基-、环烷基、芳基环烷基-、杂芳基环烷基-、杂环烷基-、芳基杂环烷基-、杂芳基杂环烷基-、烯基、芳基烯基-、环烯基、芳基环烯基-、杂芳基环烯基-、杂环烯基-、芳基杂环烯基-、杂芳基杂环烯基-、炔基、芳基炔基-、芳基、环烷基芳基-、杂环烷基芳基-、杂环烯基芳基-、杂芳基、环烷基杂芳基-、杂环烷基杂芳基-、环烯基芳基-和杂环烯基芳基-基团任选被 1 至 5 个独立选自以下的基团取代:烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、卤代、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-CH(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、-烷基 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-R^{15}$; $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $=NOR^{15}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 和 $-S(O)_2R^{15}$;

[0179] R^{14} 选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 和 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$;

[0180] R^8 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自为未取代的，或任选独立地被 1-3 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；

[0181] R^{10} 选自键、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-、杂环基烷基-和以下部分：

[0182]



[0183] 其中 X 为 O、N(R^{14}) 或 S；

[0184] 其中对于 R^{10} 的所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-、杂环基烷基-，以及上文关于 R^{10} 所指的部分，可为未取代的，或任选独立地被 1-3 个取代基取代，所述取代基可为相同或不同的，各独立选自下文所示的部分；和

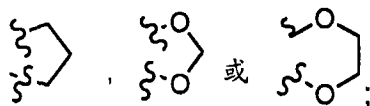
[0185] R^9 选自烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自可为未取代的，或任选独立地被 1-3 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分，

[0186] R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、芳基环烷基-、芳基杂环基、 R^{18} -烷基、 R^{18} -环烷基、 R^{18} -环烷基烷基-、 R^{18} -杂环基、 R^{18} -杂环基烷基-、 R^{18} -芳基、 R^{18} -芳基烷基-、 R^{18} -杂芳基和 R^{18} -杂芳基烷基-；

[0187] R^{18} 为 1-5 个取代基，所述取代基独立选自烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基-、芳基烯基-、芳基炔基-、 $-\text{NO}_2$ 、卤代、杂芳基、 HO -烷氧基烷基-、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、烷基- CN 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{SR}^{19}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{19}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{杂环基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{O}$ -杂环基、 $-\text{O}$ -环烷基烷基-、 $-\text{O}$ -杂环基烷基-、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{芳基烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{芳基烷基})-(\text{杂芳基烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{烷基})$ 和 $-\text{N}(\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ ；

[0188] 或者，作为选择，在相邻碳上的两个 R^{18} 部分可连接在一起，形成：

[0189]



[0190] R^{19} 为烷基、环烷基、芳基、芳基烷基-或杂芳基烷基-；

[0191] R^{20} 为烷基、环烷基、芳基、卤代取代的芳基、芳基烷基-、杂芳基或杂芳基烷基-；

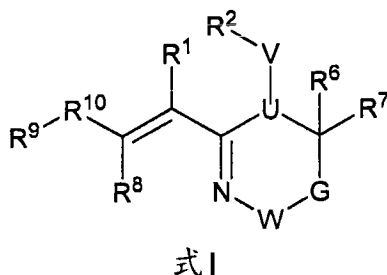
[0192] 其中在 R^1 - R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{14} 中的烷基、环烷基、环烯基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、烷基芳基-、杂芳基、杂芳基烷基-、烯基和炔基各自独立为未取代的，或任选被 1 至 5 个独立选自以下的 R^{21} 基团取代：烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、卤代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{烷基}-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{15}$ ； $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $=\text{NOR}^{15}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ ；

[0193] 其中在 R^{21} 中的烷基、环烯基、环烷基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、烯基和炔基各自独立为未取代的，或被 1 至 5 个独立选自以下的 R^{22} 基团取代：烷基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、卤

代、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{烷基}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{烷基}-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $=\text{NOR}^{15}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 。

[0194] 在另一实施方案中,本申请公开化合物,或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物,所述化合物具有式 I 中所示的通用结构:

[0195]



[0196] 其中:

[0197] R^2 和 R^6 结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;

[0198] U 为 $\text{—C}(\text{R}^5)$ 或 N;

[0199] W 选自键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 和 $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})-$;

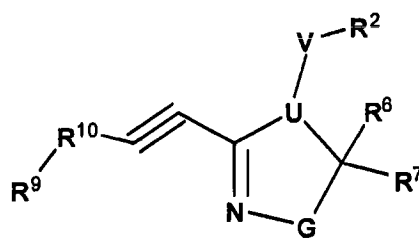
[0200] G 为 $-\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{13})-$;附带条件是,当 W 为 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ 时, G 不为 $-\text{N}(\text{R}^{13})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$;

[0201] V 选自键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{14})-$;

[0202] R^1 (当 R^1 未连接至 R^2 时)、 R^5 、 R^6 (当 R^6 未连接至 R^2 时) 和 R^7 可为相同或不同的,各独立选自 H、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-,其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自可为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;

[0203] 或者,作为选择, R^1 (当 R^1 未连接至 R^2 时) 和 R^8 结合在一起,形成键 (即在 R^1 所连接的碳原子和 R^8 所连接的碳之间存在一个三键,即,式 I 化合物为式 II 化合物:

[0204]



式II

[0205] 且 R^2 、 R^5 、 R^6 和 R^7 均如上文定义,而 R^3 、 R^4 、 R^{11} 和 R^{12} 均如下文定义) ;

[0206] R^3 选自 H、卤代 (且在一实施例中为 F)、 $-OR^{15}$ (且在一实施例中, R^{15} 为 H)、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})$ (R^{17})、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 、 $-N_3$ 、烷基 -、烯基 -、炔基 -、芳基 -、芳基烷基 -、烷基芳基 -、环烷基 -、环烷基烷基 -、杂芳基 -、杂芳基烷基 -、杂环基 - 和杂环基烷基 -, 其中所述烷基 -、烯基 - 和炔基 -、芳基 -、芳基烷基 -、烷基芳基 -、环烷基 -、环烷基烷基 -、杂芳基 -、杂芳基烷基 -、杂环基 - 和杂环基烷基 - 各自可为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分 ;或

[0207] R^4 、 R^{11} 和 R^{12} 可为相同或不同的,各独立选自 H、卤代 (且在一实施例中为 F)、 $-OR^{15}$ (且在一实施例中, R^{15} 为 H)、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 、 $-N_3$ 、烷基 -、烯基 -、炔基 -、芳基 -、芳基烷基 -、烷基芳基 -、环烷基 -、环烷基烷基 -、杂芳基 -、杂芳基烷基 -、杂环基 - 和杂环基烷基 -, 其中所述烷基 -、烯基 - 和炔基 -、芳基 -、芳基烷基 -、烷基芳基 -、环烷基 -、环烷基烷基 -、杂芳基 -、杂芳基烷基 -、杂环基 - 和杂环基烷基 - 各自可为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分,

[0208] 条件是,当 R^3 或 R^4 之一选自 $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 和 $-N_3$ 时,则另一个不选自 $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 和 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 和 $-N_3$ (即,如果 R^3 或 R^4 之一为 $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 或 $-N_3$, 则另一个不为 $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 和 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 或 $-N_3$) ;

[0209] 条件是,当 R^{11} 或 R^{12} 之一选自: $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 和 $-N_3$ 时,则另一个不选自: $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 和 $-N_3$ (即,如果 R^{11} 或 R^{12} 之一为 $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 或 $-N_3$,则另一个不为 $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 或 $-N_3$) ;

[0210] R^{13} 独立选自 H、烷基、芳基烷基-、杂芳基烷基-、环烷基烷基-、杂环烷基烷基-、芳基环烷基烷基-、杂芳基环烷基烷基-、芳基杂环烷基烷基-、杂芳基杂环烷基烷基-、环烷基-、芳基环烷基-、杂芳基环烷基-、杂环烷基-、芳基杂环烷基-、杂芳基杂环烷基-、烯基、芳基烯基-、环烯基、芳基环烯基-、杂芳基环烯基-、杂环烯基-、芳基杂环烯基-、杂芳基杂环烯基-、炔基、芳基炔基-、芳基、环烷基芳基-、杂环烷基芳基-、杂环烯基芳基-、杂芳基、环烷基杂芳基-、杂环烷基杂芳基-、环烯基芳基-、杂环烯基芳基-、 $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=C(R^8)_2$ 和 $-N(R^8)_2$; 且其中所述 R^{13} 烷基、芳基烷基-、杂芳基烷基-、环烷基烷基-、杂环烷基烷基-、芳基环烷基烷基-、杂芳基环烷基烷基-、芳基杂环烷基烷基-、杂芳基杂环烷基烷基-、环烷基、芳基环烷基-、杂芳基环烷基-、杂环烷基、芳基杂环烷基-、杂芳基杂环烷基-、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基-、杂芳基环烯基-、杂环烯基、芳基杂环烯基-、杂芳基杂环烯基-、炔基、芳基炔基-、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基-、杂环烯基芳基-、杂芳基、环烷基杂芳基-、杂环烷基杂芳基-、环烯基芳基-和杂环烯基芳基-基团任选被 1 至 5 个独立选自以下的基团取代: 烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、卤代、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-CH(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、-烷基 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-R^{15}$; $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $=NOR^{15}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 和 $-S(O)_2R^{15}$;

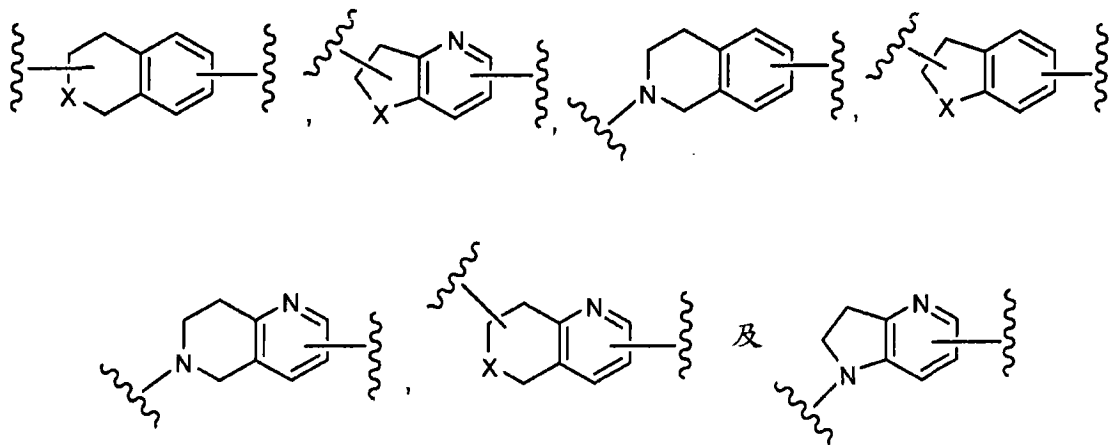
[0211] R^{14} 选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 和 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$;

[0212] R^8 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-,其中所述烷基-、烯基-和炔基-

基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自为未取代的,或任选独立地被1-3个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;

[0213] R^{10} 选自键、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-、杂环基烷基-和以下部分:

[0214]



[0215] 其中 X 为 O、N(R^{14}) 或 S;

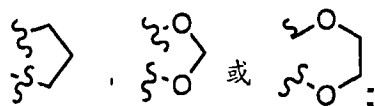
[0216] 其中对于 R^{10} 的各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-、杂环基烷基-,以及上文关于 R^{10} 所指的部分,可为未取代的,或任选独立地被1-3个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;

[0217] R^9 选自烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-,其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自可为未取代的,或任选独立地被1-3个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分,

[0218] R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、芳基环烷基-芳基杂环基-、 R^{18} 烷基、 R^{18} -环烷基、 R^{18} -环烷基烷基-、 R^{18} -杂环基、 R^{18} -杂环基烷基-、 R^{18} -芳基、 R^{18} -芳基烷基-、 R^{18} -杂芳基和 R^{18} -杂芳基烷基-;

[0219] R^{18} 为1-5个独立选自以下的取代基:烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基-、芳基烯基-、芳基炔基-、 $-\text{NO}_2$ 、卤代、杂芳基、 HO- 烷氧基烷基-、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、烷基- CN 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{SR}^{19}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{19}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{杂环基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{O-}$ 杂环基、 $-\text{O-}$ 环烷基烷基-、 $-\text{O-}$ 杂环基烷基-、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{芳基烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{芳基烷基})-(\text{杂芳基烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{烷基})$ 和 $-\text{N}(\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$;

[0220] 或者, 作为选择, 在相邻碳上的两个 R^{18} 部分可连接在一起, 以形成:



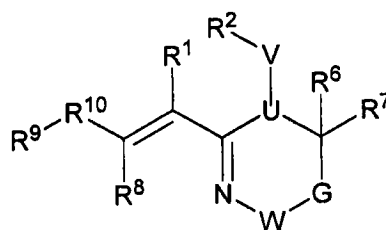
[0221] R^{19} 为烷基、环烷基、芳基、芳基烷基-或杂芳基烷基-;

[0222] R^{20} 为烷基、环烷基、芳基、卤取代的芳基、芳基烷基-、杂芳基或杂芳基烷基-;

[0223] 其中在 R^1 、 R^2 - R^6 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{14} 中的烷基、环烷基、环烯基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、烷基芳基-、杂芳基、杂芳基烷基-、烯基和炔基各自独立为未取代的, 或任选被 1 至 5 个独立选自以下的 R^{21} 基团取代: 烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、卤代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、-烷基- $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{15}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $=\text{NOR}^{15}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$; 其中在 R_{21} 中的烷基、环烯基-、环烷基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、烯基和炔基各自独立为未取代的, 或被 1 至 5 个独立选自以下的 R^{22} 基团取代: 烷基、环烷基、环烯基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、杂芳基、卤代、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、-烷基- $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、-烷基- $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $=\text{NOR}^{15}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 。

[0224] 在另一实施方案中, 本申请公开化合物, 或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物, 所述化合物具有式 I 中所示的通用结构:

[0225]



式 I

[0226] 其中:

[0227] R^1 和 R^2 结合在一起, 形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的, 或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自下文所示的部分; 和 R^2 和 R^6 结合在一起, 形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的, 或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基

独立选自下文所示的部分；

[0228] U 为 $\begin{matrix} \text{ } \\ \text{ } \end{matrix} \text{—C(R}^5\text{)}$ 或 N；

[0229] W 选自键、-O-、-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂- 和 -C(R¹¹)(R¹²)-；

[0230] G 为 -C(R³)(R⁴)-、-C(O)- 和 -N(R¹³)-；附带条件是，当 W 为 -O- 或 -S- 时，G 不为 -N(R¹³)- 或 -C(O)-；

[0231] V 选自键、-O-、-C(O)- 和 -N(R¹⁴)-；

[0232] R⁵、R⁶ 和 R⁷ 可为相同或不同的，各独立选自 H、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基- 和杂环基烷基-，其中所述烷基-、烯基- 和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基- 和杂环基烷基- 各自可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；

[0233] R³ 选自 H、卤代（且在一实施例中为 F）、-OR¹⁵（且在一实施例中，R¹⁵ 为 H）、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(=NOR¹⁵)R¹⁶、-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵、-N₃、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基- 和杂环基烷基-，其中所述烷基-、烯基- 和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基- 和杂环基烷基- 各自可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；或

[0234] R⁴、R¹¹ 和 R¹² 可为相同或不同的，各独立选自 H、卤代（且在一实施例中为 F）、-OR¹⁵（且在一实施例中，R¹⁵ 为 H）、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(=NOR¹⁵)R¹⁶、-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵、-N₃、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基- 和杂环基烷基-，其中所述烷基-、烯基- 和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基- 和杂环基烷基- 各自可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分，

[0235] 条件是，当 R³ 或 R⁴ 之一选自：-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵ 和 -N₃ 时，则另一个不选自：-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵ 和 -NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵ 和 -N₃（即，如果 R³ 或 R⁴ 之一为 -OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)

(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵或-N₃,则另一个不为-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵和-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵或-N₃);

[0236] 条件是,当R¹¹或R¹²之一选自:-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵和-N₃时,则另一个不选自:-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵和-N₃(即,如果R¹¹或R¹²之一为-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵和-N₃,则另一个不为-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵或-N₃);

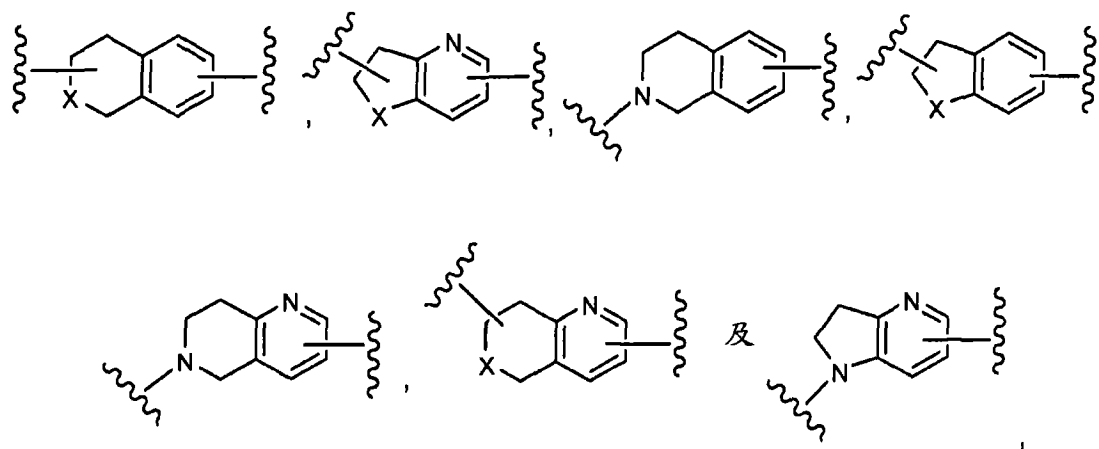
[0237] R¹³独立选自H、烷基、芳基烷基-、杂芳基烷基-、环烷基烷基-、杂环烷基烷基-、芳基环烷基烷基-、杂芳基环烷基烷基-、芳基杂环烷基烷基-、杂芳基杂环烷基烷基-、环烷基、芳基环烷基-、杂芳基环烷基-、杂环烷基-、芳基杂环烷基-、杂芳基杂环烷基-、烯基、芳基烯基-、环烯基、芳基环烯基-、杂芳基环烯基-、杂环烯基、芳基杂环烯基-、杂芳基杂环烯基-、炔基、芳基炔基-、芳基、环烷基芳基-、杂环烷基芳基-、杂环烯基芳基-、杂芳基、环烷基杂芳基-、杂环烷基杂芳基-、环烯基芳基-、杂环烯基芳基-、-OR¹⁵、-CN、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁹、-S(O)R¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、-C(O)N(R¹¹)(R¹²)、-S(O)N(R¹¹)(R¹²)、-S(O)₂N(R¹¹)(R¹²)、-NO₂、-N=C(R⁸)₂和-N(R⁸)₂;且其中所述R¹³烷基、芳基烷基-、杂芳基烷基-、环烷基烷基-、杂环烷基烷基-、芳基环烷基烷基-、杂芳基环烷基烷基-、芳基杂环烷基烷基-、杂芳基杂环烷基烷基-、环烷基、芳基环烷基-、杂芳基环烷基-、杂环烷基-、芳基杂环烷基-、杂芳基杂环烷基-、烯基、芳基烯基-、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基-、杂环烯基-、芳基杂环烯基-、杂芳基杂环烯基-、炔基、芳基炔基-、芳基、环烷基芳基-、杂环烷基芳基-、杂环烯基芳基-、杂芳基、环烷基杂芳基-、杂环烷基杂芳基-、环烯基芳基-和杂环烯基芳基-基团任选被1至5个独立选自以下的基团取代:烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、卤代、-CN、-OR¹⁵、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-SR¹⁵、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-CH(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-C(=NOR¹⁵)R¹⁶、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、-N(R¹⁵)(R¹⁶)、-烷基-N(R¹⁵)(R¹⁶)、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-CH₂-R¹⁵; -CH₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)R¹⁵、=NOR¹⁵、-N₃、-NO₂和-S(O)₂R¹⁵;

[0238] R^{14} 选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、-CN、-C(O) R^{15} 、-C(O) OR¹⁵、-C(O) N(R^{15}) (R^{16})、-S(O) N(R^{15}) (R^{16})、-S(O)₂ N(R^{15}) (R^{16})、-C(=NOR¹⁵) R^{16} 和 -P(O) (OR¹⁵) (OR¹⁶) ;

[0239] R^8 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自为未取代的，或任选独立地被 1-3 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；

[0240] R^{10} 选自键、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-、杂环基烷基-和以下部分：

[0241]



[0242] 其中 X 为 O、N(R^{14}) 或 S；

[0243] 其中对于 R^{10} 的各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-、杂环基烷基-，以及上文关于 R^{10} 所指的部分，可为未取代的，或任选独立地被 1-3 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；和

[0244] R^9 选自烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自可为未取代的，或任选独立地被 1-3 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分，

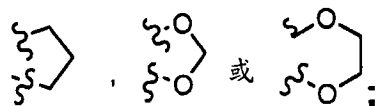
[0245] R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、芳基环烷基-、芳基杂环基-、 R^{18} -烷基、 R^{18} -环烷基、 R^{18} -环烷基烷基-、 R^{18} -杂环基、 R^{18} -杂环基烷基-、 R^{18} -芳基、 R^{18} -芳基烷基-、 R^{18} -杂芳基和 R^{18} -杂芳基烷基-；

[0246] R^{18} 为 1-5 个独立选自以下的取代基：烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基-、芳基烯基-、芳基炔基-、-NO₂、卤代、杂芳基、HO-烷氧基烷基-、-CF₃、-CN、烷基-CN、-C(O) R^{19} 、-C(O) OH、-C(O) OR¹⁹、-C(O) NHR²⁰、-C(O) NH₂、-C(O) NH₂-C(O) N(烷基)₂、-C(O) N(烷基)(芳基)、-C(O) N(烷基)(杂芳基)、-SR¹⁹、-S(O)₂ R^{20} 、-S(O) NH₂、-S(O) NH(烷基)、-S(O) N(烷基)(烷基)、-S(O) NH(芳基)、-S(O)₂ NH₂、-S(O)₂ NHR¹⁹、-S(O)₂ NH(杂环基)、-S(O)₂ N(烷

基)₂、-S(O)₂N(烷基)(芳基)、-OCF₃、-OH、-OR²⁰、-O-杂环基、-O-环烷基烷基、-O-杂环基烷基、-NH₂、-NHR²⁰、-N(烷基)₂、-N(芳基烷基)₂、-N(芳基烷基)-(杂芳基烷基)、-NHC(O)R²⁰、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NH(烷基)、-NHC(O)N(烷基)(烷基)、-N(烷基)C(O)NH(烷基)、-N(烷基)C(O)N(烷基)(烷基)、-NHS(O)₂R²⁰、-NHS(O)₂NH(烷基)、-NHS(O)₂N(烷基)(烷基)、-N(烷基)S(O)₂NH(烷基)和-N(烷基)S(O)₂N(烷基)(烷基)；

[0247] 或者,作为选择,在相邻碳上的两个 R¹⁸ 部分可连接在一起,形成:

[0248]



[0249] R¹⁹ 为烷基、环烷基、芳基、芳基烷基-或杂芳基烷基-；

[0250] R²⁰ 为烷基、环烷基、芳基、卤取代的芳基、芳基烷基-、杂芳基或杂芳基烷基-；

[0251] 其中在 R¹-R²、R²-R⁶、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹² 和 R¹⁴ 中的烷基、环烷基、环烯基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、烷基芳基-、杂芳基、杂芳基烷基-、烯基和炔基各自独立为未取代的,或任选被 1 至 5 个独立选自以下的 R²¹ 基团取代:烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、卤代、-CN、-OR¹⁵、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-SR¹⁵、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-CH(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-C(=NOR¹⁵)R¹⁶、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、-N(R¹⁵)(R¹⁶)、-烷基-N(R¹⁵)(R¹⁶)、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-CH₂-R¹⁵;-CH₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)R¹⁵、=NOR¹⁵、-N₃、-NO₂ 和 -S(O)₂R¹⁵；

[0252] 其中在 R²¹ 中的烷基、环烯基、环烷基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、烯基和炔基各自独立为未取代的,或被 1 至 5 个独立选自以下的 R²² 基团取代:烷基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代、-CF₃、-CN、-OR¹⁵、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-烷基-C(O)OR¹⁵、C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-SR¹⁵、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-C(=NOR¹⁵)R¹⁶、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、-N(R¹⁵)(R¹⁶)、-烷基-N(R¹⁵)(R¹⁶)、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-N₃、=NOR¹⁵、-NO₂、-S(O)R¹⁵ 和 -S(O)₂R¹⁵。

[0253] 在另一实施方案中,U 为 C(R⁵)。

[0254] 在另一实施方案中,U 为 N。

[0255] 在另一实施方案中,R² 为 H。

[0256] 在另一实施方案中,R² 为烷基。

[0257] 在另一实施方案中,R² 为甲基。

[0258] 在另一实施方案中,R² 为烷氧基烷基-。

[0259] 在另一实施方案中,R² 为 3-甲氧基丙基-。

[0260] 在另一实施方案中,U 为 N,且 R² 为 3-甲氧基丙基-。

- [0261] 在另一实施方案中, W 为键。
- [0262] 在另一实施方案中, W 为 -O-。
- [0263] 在另一实施方案中, W 为 -C(O)-。
- [0264] 在另一实施方案中, W 为 -S-。
- [0265] 在另一实施方案中, W 为 -S(O)-。
- [0266] 在另一实施方案中, W 为 -S(O₂)-。
- [0267] 在另一实施方案中, W 为 -C(R¹¹)(R¹²)-。
- [0268] 在另一实施方案中, =N-W-G- 为 =N-C(R¹¹R¹²)-C(O)-。
- [0269] 在另一实施方案中, G 为 -C(R³)(R⁴)-。
- [0270] 在另一实施方案中, G 为 -C(O)-。
- [0271] 在另一实施方案中, G 为 -N(R¹³)-。
- [0272] 在另一实施方案中, V 为键。
- [0273] 在另一实施方案中, V 为 -O-。
- [0274] 在另一实施方案中, V 为 -C(O)-。
- [0275] 在另一实施方案中, V 为 -N(R¹⁴)-。
- [0276] 在另一实施方案中, R² 为芳基烷基-。
- [0277] 在另一实施方案中, R² 为苯基甲基-。
- [0278] 在另一实施方案中, R² 为 (4- 烷氧基) 苯基甲基-。
- [0279] 在另一实施方案中, R² 为 (4- 甲氧基) 苯基甲基-。
- [0280] 在另一实施方案中, R¹ 为 H。
- [0281] 在另一实施方案中, R¹ 为烷基。
- [0282] 在另一实施方案中, R¹ 为甲基。
- [0283] 在另一实施方案中, R¹ 和 R² 结合在一起以形成环戊基环, 其为未取代的。
- [0284] 在另一实施方案中, R¹ 和 R² 结合在一起以形成环戊基环, 其被 1-3 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基。
- [0285] 在另一实施方案中, R¹ 和 R² 结合在一起以形成环己基环, 其为未取代的。
- [0286] 在另一实施方案中, R¹ 和 R² 结合在一起以形成环己基环, 其被 1-3 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基。
- [0287] 在另一实施方案中, U 为 N, 且 R¹ 和 R² 结合在一起以形成哌啶基环, 包含 U 的 N 作为所述未取代的哌啶基环的氮。
- [0288] 在另一实施方案中, U 为 N, 且 R¹ 和 R² 结合在一起以形成哌啶基环, 包含 U 的 N 作为该哌啶基环的氮, 其中所述哌啶基环被 1-3 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基。
- [0289] 在另一实施方案中, U 为 N, 且 R¹ 和 R² 结合在一起以形成吡咯烷基环, 包含 U 的 N 作为所述未取代的吡咯烷基环的氮。
- [0290] 在另一实施方案中, U 为 N, 且 R¹ 和 R² 结合在一起以形成吡咯烷基环, 包含 U 的 N 作为所述吡咯烷基环的氮, 其中所述吡咯烷基环被 1-3 个可为相同或不同的取代基取代,

各取代基独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基。

[0291] 在另一实施方案中, U 为 N, 且 R¹ 和 R² 结合在一起以形成哌嗪基环, 包含 U 的 N 作为所述未取代的哌嗪基环的氮。

[0292] 在另一实施方案中, U 为 N, 且 R¹ 和 R² 结合在一起以形成哌嗪基环, 包含 U 的 N 作为所述哌嗪基环的氮, 其中所述哌嗪基环被 1-3 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基。

[0293] 在另一实施方案中, R¹ 和 R² 结合在一起, 形成任选被 1 至 5 个独立选择的 R²¹ 取代基取代的环, 且所述环与芳基或杂芳基环稠合, 和所述形成的稠合环任选被 1 至 5 个独立选择的 R²¹ 取代基取代。

[0294] 在另一实施方案中, R¹ 和 R² 结合在一起, 形成被 1 至 5 个独立选择的 R²¹ 取代基取代的环, 且所述环与芳基或杂芳基环稠合, 和所述形成的稠合环任选被 1 至 5 个独立选择的 R²¹ 取代基取代。

[0295] 在另一实施方案中, R¹ 和 R² 结合在一起, 形成任选被 1 至 5 个独立选择的 R²¹ 取代基取代的环。

[0296] 在另一实施方案中, R¹ 和 R² 结合在一起以形成环。

[0297] 在另一实施方案中, R¹ 和 R² 结合在一起, 形成任选被 1 至 5 个独立选择的 R²¹ 取代基取代的杂环基环。

[0298] 在另一实施方案中, R¹ 和 R² 结合在一起, 形成被 1 至 5 个独立选择的 R²¹ 取代基取代的杂环基环。

[0299] 在另一实施方案中, U 为 N, 且 R¹ 和 R² 结合在一起, 形成任选被 1 至 5 个独立选择的 R²¹ 取代基取代的杂环基环。

[0300] 在另一实施方案中, U 为 N, 且 R¹ 和 R² 结合在一起, 形成被 1 至 5 个独立选择的 R²¹ 取代基取代的杂环基环。

[0301] 在另一实施方案中, R¹ 和 R² 结合在一起以形成环, 且所述环与芳基或杂芳基环稠合, 和所述形成的稠合环任选被 1 至 5 个独立选择的 R²¹ 取代基取代。

[0302] 在另一实施方案中, R¹ 和 R² 结合在一起以形成杂环基环。

[0303] 在另一实施方案中, U 为 N, 且 R¹ 和 R² 结合在一起以形成杂环基环。

[0304] 在另一实施方案中, R¹ 和 R² 结合在一起, 形成任选被 1 至 5 个独立选择的 R²¹ 取代基取代的哌啶基环。

[0305] 在另一实施方案中, R¹ 和 R² 结合在一起, 形成被 1 至 5 个独立选择的 R²¹ 取代基取代的哌啶基环。

[0306] 在另一实施方案中, U 为 N, 且 R¹ 和 R² 结合在一起, 形成任选被 1 至 5 个独立选择的 R²¹ 取代基取代的哌啶基环。

[0307] 在另一实施方案中, U 为 N, 且 R¹ 和 R² 结合在一起, 形成被 1 至 5 个独立选择的 R²¹ 取代基取代的哌啶基环。

[0308] 在另一实施方案中, R¹ 和 R² 结合在一起, 形成任选被 = 0 部分取代的哌啶基环。

[0309] 在另一实施方案中, U 为 N, 且 R¹ 和 R² 结合在一起, 形成任选被 = 0 部分取代的哌啶基环。

[0310] 在另一实施方案中, R¹ 和 R² 结合在一起以形成哌啶基。

[0311] 在另一实施方案中, U 为 N, 且 R^1 和 R^2 结合在一起以形成哌啶基环。

[0312] 在另一实施方案中, R^1 和 R^2 结合在一起, 形成被 = O 部分取代的哌啶基环。

[0313] 在另一实施方案中, U 为 N, 且 R^1 和 R^2 结合在一起, 形成被 = O 部分取代的哌啶基环。

[0314] 在另一实施方案中, R^2 和 R^6 结合在一起, 形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中: (a) 所述环烷基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, (b) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, 和 (c) 所述环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

[0315] 在另一实施方案中:

[0316] (a) R^1 和 R^2 结合在一起, 形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中: (1) 所述环烷基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, 和 (2) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, 和

[0317] (b) R^2 和 R^6 结合在一起, 形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中: (1) 所述环烷基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, 和 (2) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代; 和

[0318] (c) 所述 R^2 和 R^6 环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

[0319] 在另一实施方案中, R^6 和 $-C(R^3)(R^4)-G$ 部分的 R^3 或 R^4 的任一个结合在一起, 形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中: (a) 所述环烷基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, (b) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, 和 (c) 所述环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

[0320] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中: (a) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, 和 (b) 所述杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

[0321] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

[0322] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中所述杂环基部分被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

[0323] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分。

[0324] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中: (a) 所述杂环基部分任选被 = O 取代, 和 (b) 所述杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

[0325] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中所述杂环基部分任选被 = O 取代。

[0326] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中所述杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

[0327] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分。

[0328] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中: (a) 所述杂环基部分被 $=O$ 取代, 和 (b) 所述杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

[0329] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中所述杂环基部分被 $=O$ 取代。

[0330] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5 员杂环基部分, 其中: (a) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, 与 (b) 所述杂环基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

[0331] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5 员杂环基部分, 其中所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

[0332] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5 员杂环基部分, 其中: (a) 所述杂环基部分任选被 $=O$ 取代, 与 (b) 所述杂环基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

[0333] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5 员杂环基部分, 其中所述杂环基部分任选被 $=O$ 取代。

[0334] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5 员杂环基部分, 其中所述杂环基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

[0335] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5 员杂环基部分。

[0336] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5 员杂环基部分, 其中: (a) 所述杂环基部分被 $=O$ 取代, 与 (b) 所述杂环基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

[0337] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5 员杂环基部分, 其中所述杂环基部分被 $=O$ 取代。

[0338] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成吡咯烷基环, 其中: (a) 所述吡咯烷基环任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, 和 (b) 所述吡咯烷基环任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

[0339] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5 元吡咯烷基环, 其中所述吡咯烷基环任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

[0340] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成吡咯烷基环, 其中: (a) 所述吡咯烷基环任选被 $=O$ 取代, 与 (b) 所述吡咯烷基环任选与芳基或杂芳基环稠合,

且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

[0341] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成吡咯烷基环, 其中所述吡咯烷基环任选被 $=O$ 取代。

[0342] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成吡咯烷基环, 其中所述吡咯烷基环任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

[0343] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成吡咯烷基环。

[0344] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成吡咯烷基环, 其中: (a) 所述吡咯烷基环被 $=O$ 取代, 和 (b) 所述吡咯烷基环任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

[0345] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成吡咯烷基环, 其中所述吡咯烷基环被 $=O$ 取代。

[0346] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5 员杂环基部分, 其中: (a) 所述杂环基部分被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, 和 (b) 所述杂环基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

[0347] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5 员杂环基部分, 其中所述杂环基部分被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

[0348] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成吡咯烷基环, 其中: (a) 所述吡咯烷基环被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, 和 (b) 所述吡咯烷基环任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

[0349] 在另一实施方案中, R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 5 员吡咯烷基环, 其中所述吡咯烷基环被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代。

[0350] 在另一实施方案中, R^6 为 H。

[0351] 在另一实施方案中, R^6 为烷基。

[0352] 在另一实施方案中, R^6 为甲基。

[0353] 在另一实施方案中, R^7 为芳基。

[0354] 在另一实施方案中, R^7 为未取代的苯基。

[0355] 在另一实施方案中, R^7 为苯基, 其被 1-4 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自卤代、烷基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-N$ (烷基)₂、羟基、烷氧基、芳基和杂芳基。

[0356] 在另一实施方案中, R^7 为未取代的萘基。

[0357] 在另一实施方案中, R^7 为萘基, 其被 1-4 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自卤代、烷基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-N$ (烷基)₂、羟基、烷氧基、芳基和杂芳基。

[0358] 在另一实施方案中, R^7 为未取代的联苯基。

[0359] 在另一实施方案中, R^7 为联苯基, 其被 1-4 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自卤代、烷基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-N$ (烷基)₂、羟基和烷氧基。

[0360] 在另一实施方案中, R^7 为 3-(1,1'-联苯基)-基。

[0361] 在另一实施方案中, R^7 为 4-(1,1'-联苯基)-基。

[0362] 在另一实施方案中, R^6 为 H, 且 R^7 为联苯基, 其可为未取代的, 或任选独立地被

1-4 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基。

[0363] 在另一实施方案中, R⁶ 为甲基, 且 R⁷ 为联苯基, 其可为未取代的, 或任选独立地被 1-4 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基。

[0364] 在另一实施方案中, R⁶ 为 H, 且 R⁷ 为苯基, 其可为未取代的, 或任选独立地被 1-4 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基。

[0365] 在另一实施方案中, R⁶ 为甲基, 且 R⁷ 为联苯基, 其可为未取代的, 或任选独立地被 1-4 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基。

[0366] 在另一实施方案中, R² 和 R⁶ 结合在一起以形成环戊基环。

[0367] 在另一实施方案中, R² 和 R⁶ 结合在一起以形成环戊基环, 其被 1-3 个取代基取代, 所述取代基可为相同或不同的, 各独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基。

[0368] 在另一实施方案中, R² 和 R⁶ 结合在一起以形成环己基环。

[0369] 在另一实施方案中, R² 和 R⁶ 结合在一起以形成环己基环, 其被 1-3 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基。

[0370] 在另一实施方案中, U 为 N, 且 R² 和 R⁶ 结合在一起以形成哌啶基环, 包含 U 的 N 作为所述未取代的哌啶基环的氮。

[0371] 在另一实施方案中, U 为 N, 且 R² 和 R⁶ 结合在一起以形成哌啶基环, 包含 U 的 N 作为所述哌啶基环的氮, 其中所述哌啶基环被 1-3 个取代基取代, 所述取代基可为相同或不同的, 各独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基。

[0372] 在另一实施方案中, U 为 N, 且 R² 和 R⁶ 结合在一起以形成吡咯烷基环, 包含 U 的 N 作为所述未取代的吡咯烷基环的氮。

[0373] 在另一实施方案中, U 为 N, 且 R² 和 R⁶ 结合在一起以形成吡咯烷基环, 包含 U 的 N 作为所述吡咯烷基环的氮, 其中所述吡咯烷基环被 1-3 个取代基取代, 所述取代基可为相同或不同的, 各独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基。

[0374] 在另一实施方案中, U 为 N, 且 R² 和 R⁶ 结合在一起以形成哌嗪基环, 包含 U 的 N 作为所述未取代的哌嗪基环的氮。

[0375] 在另一实施方案中, U 为 N, 且 R² 和 R⁶ 结合在一起以形成哌嗪基环, 包含 U 的 N 作为所述哌嗪基环的氮, 其中所述哌嗪基环被 1-3 个取代基取代, 所述取代基可为相同或不同的, 各独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基。

[0376] 在另一实施方案中, R² 和 R⁶ 结合在一起, 形成未取代的吗啉基环。

[0377] 在另一实施方案中, R² 和 R⁶ 结合在一起以形成吗啉基环, 其被 1-3 个取代基取代, 所述取代基可为相同或不同的, 各独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基。

[0378] 在另一实施方案中, R² 和 R⁶ 结合在一起, 形成未取代的吡喃基环。

[0379] 在另一实施方案中, R^2 和 R^6 结合在一起以形成吡喃基环, 其被 1-3 个取代基取代所述, 取代基可为相同或不同的, 各独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基。

[0380] 在另一实施方案中, R^2 和 R^6 结合在一起, 形成未取代的吡咯烷基环。

[0381] 在另一实施方案中, R^2 和 R^6 结合在一起以形成吡咯烷基环, 其被 1-3 个取代基取代, 所述取代基可为相同或不同的, 各独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基。

[0382] 在另一实施方案中, (R^1 和 R^2) 与 (R^2 和 R^6) 两者结合在一起, 形成独立的环烷基环。

[0383] 在另一实施方案中, (R^1 和 R^2) 与 (R^2 和 R^6) 两者结合在一起, 形成独立的环烷基环, 其每一个独立任选被 1-3 个取代基取代, 所述取代基可为相同或不同的, 各独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基。

[0384] 在另一实施方案中, (R^1 和 R^2) 与 (R^2 和 R^6) 两者结合在一起, 形成独立的杂环基环。

[0385] 在另一实施方案中, (R^1 和 R^2) 与 (R^2 和 R^6) 两者结合在一起, 形成独立的杂环基环, 其每一个独立任选被 1-3 个取代基取代, 所述取代基可为相同或不同的, 各独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基。

[0386] 在另一实施方案中, (R^1 和 R^2) 与 (R^2 和 R^6) 两者结合在一起, 形成独立的环烷基环。

[0387] 在另一实施方案中, R^1 和 R^2 两者结合在一起以形成环烷基环, 且 R^2 和 R^6 结合在一起以形成杂环基环, 其每一个独立任选被 1-3 个取代基取代, 所述取代基可为相同或不同的, 各独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基。

[0388] 在另一实施方案中, R^1 和 R^2 两者结合在一起以形成杂环基环, 且 R^2 和 R^6 结合在一起以形成环烷基环, 其每一个独立任选被 1-3 个取代基取代, 所述取代基可为相同或不同的, 各独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基。

[0389] 在另一实施方案中, R^7 为芳基。

[0390] 在另一实施方案中, R^7 为未取代的苯基。

[0391] 在另一实施方案中, R^7 为苯基, 其被 1-4 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基、烷氧基、芳基和杂芳基。

[0392] 在另一实施方案中, R^7 为 4-氟苯基。

[0393] 在另一实施方案中, R^7 为未取代的萘基。

[0394] 在另一实施方案中, R^7 为被 1-4 个可为相同或不同的取代基取代的萘基, 各取代基独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基、烷氧基、芳基和杂芳基。

[0395] 在另一实施方案中, R^7 为未取代的联苯基。

[0396] 在另一实施方案中, R^7 为被 1-4 个可为相同或不同的取代基取代的联苯基, 各取代基独立选自卤代、烷基、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、羟基和烷氧基。

[0397] 在另一实施方案中, R^7 为 3-(1,1'-联苯基)-基。

[0398] 在另一实施方案中, R^7 为 4-(1,1'-联苯基)-基。

[0399] 在另一实施方案中, R^8 为 H。

[0400] 在另一实施方案中, R^8 为烷基。

[0401] 在另一实施方案中, R^8 为甲基。

[0402] 在另一实施方案中, R^{10} 为芳基。

[0403] 在另一实施方案中, R^{10} 为苯基。

[0404] 在另一实施方案中, R^{10} 为被 1 个卤代取代的芳基。

[0405] 在另一实施方案中, R^{10} 为被 1 个卤代取代的芳基, 且所述卤代为 F。

[0406] 在另一实施方案中, R^{10} 为被 1 至 3 个独立选择的 R^{21} 部分取代的芳基。

[0407] 在另一实施方案中, R^{10} 为被 1 至 3 个 R^{21} 部分取代的芳基, 其中各 R^{21} 部分为相同或不同的 $-OR^{15}$ 基团。

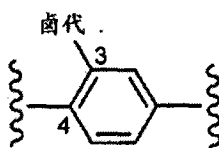
[0408] 在另一实施方案中, R^{10} 为被 1 个 R^{21} 部分取代的芳基。

[0409] 在另一实施方案中, R^{10} 为被 1 个卤代取代的苯基。

[0410] 在另一实施方案中, R^{10} 为被 1 个卤代取代的苯基, 且所述卤代为 F。

[0411] 在另一实施方案中, R^{10} 为 3- 卤代苯基:

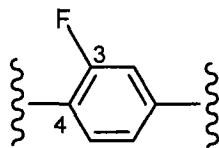
[0412]



[0413] (其中来自标识为 4 的碳上的键连接 R^9 基团)。

[0414] 在另一实施方案中, R^{10} 为 3-F- 苯基:

[0415]



[0416] (其中来自标识为 4 的碳上的键连接 R^9 基团)。

[0417] 在另一实施方案中, R^{10} 为被一个 $-OR^{15}$ 基团取代的芳基。

[0418] 在另一实施方案中, R^{10} 为被一个 $-OR^{15}$ 基团取代的芳基, 且所述 R^{15} 为烷基 (例如甲基)。

[0419] 在另一实施方案中, R^{10} 为被 1 至 3 个独立选择的 R^{21} 部分取代的苯基。

[0420] 在另一实施方案中, R^{10} 为被 1 至 3 个 R^{21} 部分取代的苯基, 其中各 R^{21} 部分为相同或不同的 $-OR^{15}$ 基团。

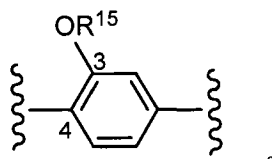
[0421] 在另一实施方案中, R^{10} 为被 1 个 R^{21} 部分取代的苯基。

[0422] 在另一实施方案中, R^{10} 为被一个 $-OR^{15}$ 基团取代的苯基。

[0423] 在另一实施方案中, R^{10} 为被一个 $-OR^{15}$ 基团取代的苯基, 且所述 R^{15} 为烷基 (例如甲基)。

[0424] 在另一实施方案中, R^{10} 为 3- OR^{15} - 苯基:

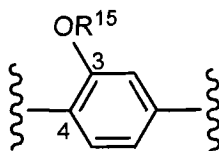
[0425]



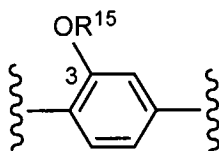
[0426] (其中来自标识为 4 的碳上的键连接 R^9 基团)。

[0427] 在另一实施方案中, R^{10} 为 3- OR^{15} - 苯基:

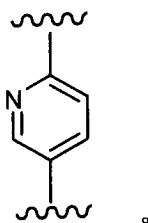
[0428]

[0429] 其中 R^{15} 为烷基（其中来自标识为 4 的碳上的键连接 R^9 基团）。[0430] 在另一实施方案中， R^{10} 为 3- OR^{15} - 苯基：

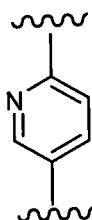
[0431]

[0432] 其中 R^{15} 为甲基（即 R^{10} 为 3- 甲氧基 - 苯基）。[0433] 在另一实施方案中， R^{10} 为杂芳基。[0434] 在另一实施方案中， R^{10} 为未取代的杂芳基。[0435] 在另一实施方案中， R^{10} 为未取代的杂芳基，其中所述杂芳基为吡啶基。[0436] 在另一实施方案中， R^{10} 为：

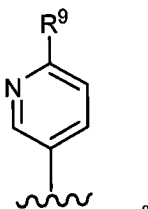
[0437]

[0438] 在另一实施方案中， R^{10} 为：

[0439]

[0440] 其中 $-R^{10}-R^9$ 部分为：

[0441]

[0442] 在另一实施方案中， R^{10} 为被 1 至 3 个 R^{21} 部分取代的芳基，其中各 R^{21} 部分为相同或不同的卤代。[0443] 在另一实施方案中， R^{10} 为被 1 至 3 个 R^{21} 部分取代的芳基，其中各 R^{21} 部分为 F。[0444] 在另一实施方案中， R^{10} 为被一个 R^{21} 部分取代的芳基，且所述 R^{21} 部分为卤代。[0445] 在另一实施方案中， R^{10} 为被一个 R^{21} 部分取代的芳基，所述 R^{21} 部分为 - 卤代，且所

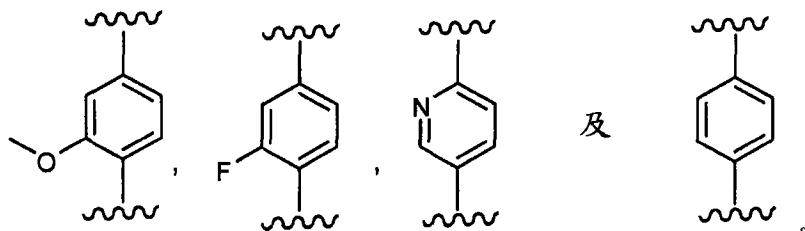
述卤代为 F。

[0446] 在另一实施方案中, R^{10} 为被 1 至 3 个 R^{21} 部分取代的苯基, 其中各 R^{21} 部分为相同或不同的卤代。

[0447] 在另一实施方案中, R^{10} 为被 1 至 3 个 R^{21} 部分取代的苯基, 其中各 R^{21} 部分为 F。

[0448] 在另一实施方案中, R^{10} 选自:

[0449]



[0450] 在本发明的另一实施方案中, R^9 选自杂芳基和被 1-3 个 R^{21} 基团取代的杂芳基, 且其中各 R^{21} 被独立地选择。

[0451] 在另一实施方案中, R^9 为未取代的杂芳基。

[0452] 在另一实施方案中, R^9 为杂芳基, 其被 1-3 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自卤代、烷基、CN、 NH_2 、 NH (烷基)、 N (烷基)₂、羟基和烷氧基。

[0453] 在另一实施方案中, R^9 为被 1 至 3 个独立选择的烷基取代的杂芳基。

[0454] 在另一实施方案中, R^9 为被一个烷基 (例如甲基) 取代的杂芳基。

[0455] 在本发明的另一实施方案中, R^9 选自咪唑基和被 1-3 个 R^{21} 基团取代的咪唑基, 且其中各 R^{21} 被独立地选择。

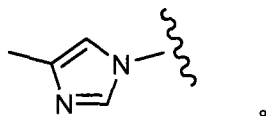
[0456] 在本发明的另一实施方案中, R^9 为被 1-3 个 R^{21} 基团取代的咪唑基, 且其中各 R^{21} 被独立地选择。

[0457] 在另一实施方案中, R^9 为被 1-3 个取代基取代的咪唑基, 所述取代基独立选自卤代、烷基、CN、 NH_2 、 NH (烷基)、 N (烷基)₂、羟基和烷氧基。

[0458] 在另一实施方案中, R^9 为咪唑 -1- 基。

[0459] 在另一实施方案中, R^9 为 4- 甲基 - 咪唑 -1- 基:

[0460]



[0461] 在另一实施方案中, R^9 为 5- 氯 -4- 甲基 - 咪唑 -1- 基。

[0462] 在另一实施方案中, R^{10} 选自芳基和被一或多个 R^{21} 基团取代的芳基, 且 R^9 选自杂芳基和被一或多个 R^{21} 基团取代的杂芳基, 且其中各 R^{21} 被独立地选择。

[0463] 在另一实施方案中, R^{10} 选自苯基和被 1-3 个独立选择的 R^{21} 基团取代的苯基, 且 R^9 选自咪唑基和被 1-3 个独立选择的 R^{21} 基团取代的咪唑基。

[0464] 在另一实施方案中, R^{10} 为被 1-3 个独立选择的 R^{21} 基团取代的苯基, 且 R^9 选自咪唑基和被 1-3 个独立选择的 R^{21} 基团取代的咪唑基。

[0465] 在另一实施方案中, R^{10} 选自杂芳基和被 1-3 个 R^{21} 基团取代的杂芳基, 且 R^9 选自杂芳基和被 1-3 个 R^{21} 基团取代的杂芳基, 且其中各 R^{21} 被独立地选择。

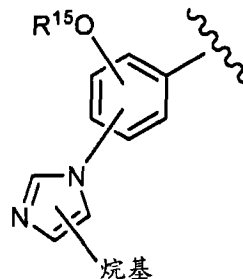
[0466] 在另一实施方案中, R^{10} 选自吡啶基和被 1-3 个 R^{21} 基团取代的吡啶基, 且 R^9 选自

咪唑基和被 1-3 个 R^{21} 基团取代的咪唑基,且其中各 R^{21} 被独立地选择。

[0467] 在另一实施方案中, R^{10} 为吡啶基,且 R^9 基团为被 1-3 个 R^{21} 基团取代的咪唑基,且其中各 R^{21} 被独立地选择。

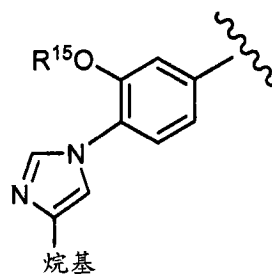
[0468] 在另一实施方案中, R^9-R^{10} - 部分为:

[0469]



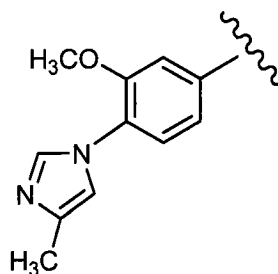
[0470] 在另一实施方案中, R^9-R^{10} - 部分为:

[0471]



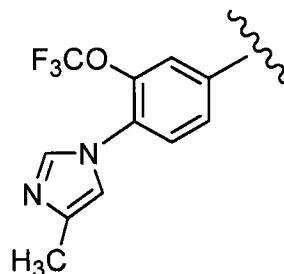
[0472] 在另一实施方案中, R^9-R^{10} - 部分为:

[0473]



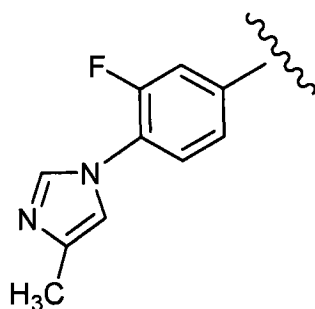
[0474] 在另一实施方案中, R^9-R^{10} - 部分为:

[0475]



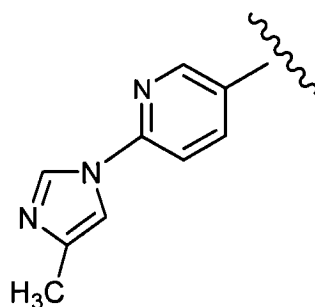
[0476] 在另一实施方案中, R^9-R^{10} - 部分为:

[0477]



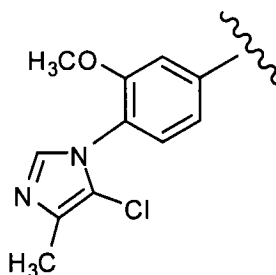
[0478] 在另一实施方案中, R^9 - R^{10} - 部分为:

[0479]



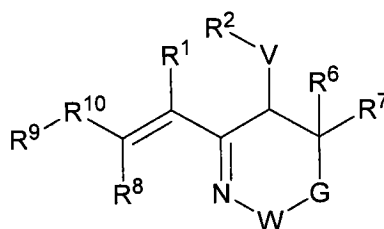
[0480] 在另一实施方案中, R^9 - R^{10} - 部分为:

[0481]



[0482] 在另一实施方案中, 本申请公开式 I 化合物, 或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物, 所述化合物具有式 IB 的通用结构:

[0483]



式IB

[0484] 其中:

[0485] 或者 (i) R^1 和 R^2 结合在一起, 形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的, 或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自下文所示的部分; 或者 (ii) R^2 和 R^6 结合在一起, 形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的, 或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自下文所示的部分; 或者 (iii) R^1 和 R^2 结合在一起, 形成 C4-C8 环烷

基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;和 R^2 和 R^6 结合在一起,形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分,其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;

[0486] 和

[0487] W 选自键; -O-、-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)- 和 -C(R¹¹)(R¹²)-;

[0488] G 选自 -C(R³)(R⁴)-、-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-、-C(O)-O- 和 -N(R¹³)-;

[0489] V 选自键、-O- 和 -N(R¹⁴)-;

[0490] R^1 (当 R^1 未连接至 R^2 时)、 R^2 (当 R^2 未连接至 R^1 或 R^6 时)、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 (当 R^6 未连接至 R^2 时)、 R^7 、 R^{11} 和 R^{12} 可为相同或不同的,各独立选自 H、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基- 和杂环基烷基-,其中各个所述烷基-、烯基- 和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基- 和杂环基烷基- 可为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分;

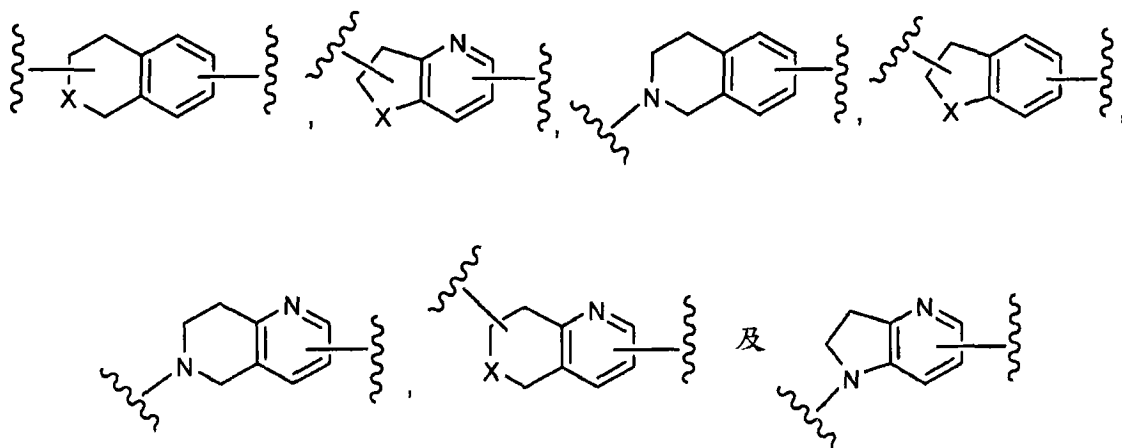
[0491] R^{13} 独立选自 H、烷基、芳基烷基-、杂芳基烷基-、环烷基烷基-、杂环烷基烷基-、芳基环烷基烷基-、杂芳基环烷基烷基-、芳基杂环烷基烷基-、杂芳基杂环烷基烷基-、环烷基、芳基环烷基-、杂芳基环烷基-、杂环烷基-、芳基杂环烷基-、杂芳基杂环烷基-、烯基、芳基烯基-、环烯基、芳基环烯基-、杂芳基环烯基-、杂环烯基-、芳基杂环烯基-、杂芳基杂环烯基-、炔基、芳基炔基-、芳基、环烷基芳基-、杂环烷基芳基-、杂环烯基芳基-、杂芳基、环烷基杂芳基-、杂环烷基杂芳基-、环烯基芳基-、杂环烯基芳基-、-OR¹⁵、-CN、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁹、-S(O)R¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、-C(O)N(R¹¹)(R¹²)、-S(O)N(R¹¹)(R¹²)、-S(O)₂N(R¹¹)(R¹²)、-NO₂、-N=C(R⁸)₂ 和 -N(R⁸)₂; 和其中所述 R^{13} 烷基、芳基烷基-、杂芳基烷基-、环烷基烷基-、杂环烷基烷基-、芳基环烷基烷基-、杂芳基环烷基烷基-、芳基杂环烷基烷基-、杂芳基杂环烷基烷基-、环烷基、芳基环烷基-、杂芳基环烷基-、杂环烷基、芳基杂环烷基-、杂芳基杂环烷基-、烯基、芳基烯基-、环烯基、芳基环烯基-、杂芳基环烯基-、杂环烯基-、芳基杂环烯基-、杂芳基杂环烯基-、炔基、芳基炔基-、芳基、环烷基芳基-、杂环烷基芳基-、杂环烯基芳基-、杂芳基、环烷基杂芳基-、杂环烷基杂芳基-、环烯基芳基- 和杂环烯基芳基- 任选被 1 至 5 个独立选自以下的基团取代: 烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、卤代、-CN、-OR¹⁵、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-SR¹⁵、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-CH(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-C(=NOR¹⁵)R¹⁶、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、-N(R¹⁵)(R¹⁶)、-烷基-N(R¹⁵)(R¹⁶)、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-CH₂-R¹⁵; -CH₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)R¹⁵、=NOR¹⁵、-N₃、-NO₂ 和 -S(O)₂R¹⁵;

[0492] R^{14} 选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、-CN、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-C(=NOR¹⁵)R¹⁶ 和 -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶);

[0493] R^8 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-, 其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自为未取代的, 或任选独立地被 1-3 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自下文所示的部分;

[0494] R^{10} 选自键、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-、杂环基烷基-和以下部分:

[0495]



[0496] 其中 X 为 O、N(R^{14}) 或 S;

[0497] 其中对于 R^{10} 的各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-、杂环基烷基-, 以及上文关于 R^{10} 所指的部分, 可为未取代的, 或任选独立地被 1-3 个取代基取代, 所述取代基可为相同或不同的, 各独立选自下文所示的部分; 和

[0498] R^9 选自烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-, 其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自可为未取代的, 或任选独立地被 1-3 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自下文所示的部分,

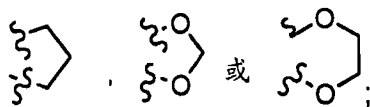
[0499] R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基-、芳基环烷基-、芳基杂环基-、 R^{18} -烷基、 R^{18} -环烷基、 R^{18} -环烷基烷基-、 R^{18} -杂环基、 R^{18} -杂环基烷基-、 R^{18} -芳基、 R^{18} -芳基烷基、 R^{18} -杂芳基和 R^{18} -杂芳基烷基-;

[0500] R^{18} 为 1-5 个独立选自以下的取代基: 烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基-、芳基烯基-、芳基炔基-、 $-NO_2$ 、卤代、杂芳基、HO-烷氧基烷基-、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、烷基-CN、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{19}$ 、 $-C(O)NHR^{20}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2-C(O)N(烷基)_2$ 、 $-C(O)N(烷基)(芳基)$ 、 $-C(O)N(烷基)(杂芳基)$ 、 $-SR^{19}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)NH_2$ 、 $-S(O)NH(烷基)$ 、 $-S(O)N(烷基)(烷基)$ 、 $-S(O)NH(芳基)$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^{19}$ 、 $-S(O)_2NH(杂环基)$ 、 $-S(O)_2N(烷基)_2$ 、 $-S(O)_2N(烷基)(芳基)$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-O-$ 杂环基、 $-O-$ 环烷基烷基-、 $-O-$ 杂环基烷基-、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{20}$ 、 $-N(烷基)_2$ 、 $-N(芳基烷基)_2$ 、 $-N(芳基烷基)-(杂芳基烷基)$ 、 $-NHC(O)R^{20}$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH(烷基)$ 、 $-NHC(O)N(烷基)(烷基)$ 、 $-N(烷基)C(O)NH(烷基)$

基)、-N(烷基)C(O)N(烷基)(烷基)、-NHS(O)₂R²⁰、-NHS(O)₂NH(烷基)、-NHS(O)₂N(烷基)(烷基)、-N(烷基)S(O)₂NH(烷基)和-N(烷基)S(O)₂N(烷基)(烷基)；

[0501] 或者,作为选择,在相邻碳上的两个 R¹⁸ 部分可连接在一起,形成:

[0502]



[0503] R¹⁹ 为烷基、环烷基、芳基、芳基烷基或杂芳基烷基；

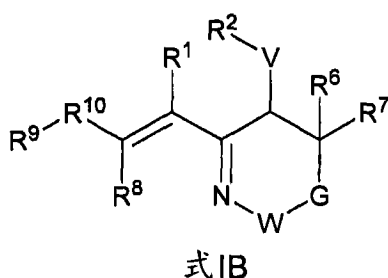
[0504] R²⁰ 为烷基、环烷基、芳基、卤代取代的芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；

[0505] 其中在 R¹、R²、R¹-R²、R²-R⁶、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹² 和 R¹⁴ 中的烷基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、杂芳基、杂芳基烷基、烯基和炔基各自独立为未取代的,或任选被 1 至 5 个独立选自以下的 R²¹ 基团取代:烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、卤代、-CN、-OR¹⁵、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-SR¹⁵、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-CH(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-C(=NOR¹⁵)R¹⁶、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、-N(R¹⁵)(R¹⁶)、-烷基-N(R¹⁵)(R¹⁶)、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-CH₂-R¹⁵;-CH₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)R¹⁵、=NOR¹⁵、-N₃、-NO₂ 和 -S(O)₂R¹⁵；

[0506] 其中在 R²¹ 中的烷基、环烯基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烯基和炔基各自独立为未取代的,或被 1 至 5 个独立选自以下的 R²² 基团取代:烷基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代、-CF₃、-CN、-OR¹⁵、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-烷基-C(O)OR¹⁵、C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-SR¹⁵、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-C(=NOR¹⁵)R¹⁶、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、-N(R¹⁵)(R¹⁶)、-烷基-N(R¹⁵)(R¹⁶)、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-N₃、=NOR¹⁵、-NO₂、-S(O)R¹⁵ 和 -S(O)₂R¹⁵。

[0507] 在另一实施方案中,本申请公开式 I 化合物,或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物,所述化合物具有式 IB 的通用结构:

[0508]



[0509] 其中:

[0510] 或者

[0511] (i) R^1 和 R^2 结合在一起, 形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中: (a) 所述环烷基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, (b) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, 和 (c) 所述环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代; 或

[0512] (ii) R^2 和 R^6 结合在一起, 形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中: (a) 所述环烷基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, (b) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, 和 (c) 所述环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代; 或

[0513] (iii)

[0514] (a) R^1 和 R^2 结合在一起, 形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中: (1) 所述环烷基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, 和 (2) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, 和

[0515] (b) R^2 和 R^6 结合在一起, 形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中: (1) 所述环烷基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, 和 (2) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代; 和

[0516] (c) 所述 R^2 和 R^6 环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代; 或

[0517] (iv) R^6 和 $-C(R^3)(R^4)-G$ 部分的 R^3 或 R^4 的任一个结合在一起, 形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中: (a) 所述环烷基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, (b) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, 和 (c) 所述环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代; 或

[0518] (v) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中: (a) 所述环烷基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, (b) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, 和 (c) 所述环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代; 和

[0519] W 选自键、-O-、-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)- 和 -C(R¹¹)(R¹²)-;

[0520] G 选自 -C(R³)(R⁴)-、-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-、-C(O)-O- 和 -N(R¹³)-;

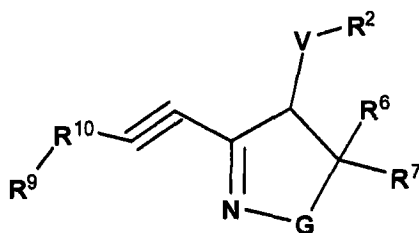
[0521] V 选自键、-O-、-C(O)- 和 -N(R¹⁴)-;

[0522] R^1 (当 R^1 未连接至 R^2 时)、 R^2 (当 R^2 未连接至 R^1 或 R^6 时)、 R^5 、 R^6 (当 R^6 未连接至 R^2 时) 和 R^7 可为相同或不同的, 各独立选自 H、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基- 和 杂环基烷基-, 其中所述烷基-、烯基- 和 炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基- 和 杂环基烷基- 各自可为未取代的, 或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自下文所示的部分;

[0523] 或者, 作为选择, R^1 (当 R^1 未连接至 R^2 时) 和 R^8 结合在一起, 形成键 (即在 R^1 所

连接的碳原子和 R^8 所连接的碳之间存在一个三键, 即, 式 I 化合物为式 IIA 化合物:

[0524]



式IIA

[0525] 且 R^2 、 R^5 、 R^6 和 R^7 均如上文定义, 而 R^3 、 R^4 、 R^{11} 和 R^{12} 均如下文定义):

[0526] R^3 选自 H、卤代（且在一实施例中为 F）、 $-OR^{15}$ （且在一实施例中， R^{15} 为 H）、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 、 $-N_3$ 、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；或

[0527] R^3 和 R^6 结合在一起, 形成键 (即 R^3 和 R^6 在 G 和 R^6 所连接的碳之间形成一个键), 条件是, 当 R^3 和 R^6 形成键时: (1) W 不为键, (2) R^2 和 R^6 未结合在一起形成环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分 (如上文 (ii) 与 (iii) 中所述), (3) R^6 和 $-C(R^3)(R^4)-G$ 部分的 R^3 或 R^4 的任一个未结合在一起形成环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分 (如上文 (iv) 中所述), 和 (4) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 未结合在一起形成杂环基或杂环烯基部分 (如上文 (v) 中所述);

[0528] R^4 、 R^{11} 和 R^{12} 可为相同或不同的, 各独立选自 H、卤代 (且在一实施例中为 F)、 $-OR^{15}$ (且在一实施例中, R^{15} 为 H)、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 、 $-N_3$ 、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-, 其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的, 或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自下文所示的部分,

[0529] 条件是,当 R^3 或 R^4 之一选自: $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 和 $-N_3$ 时,则另一个不选自: $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 和 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 和 $-N_3$ 。

$S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 和 $-N_3$ (即, 如果 R^3 或 R^4 之一为 $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 或 $-N_3$, 则另一个不为 $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 和 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 或 $-N_3$) ;

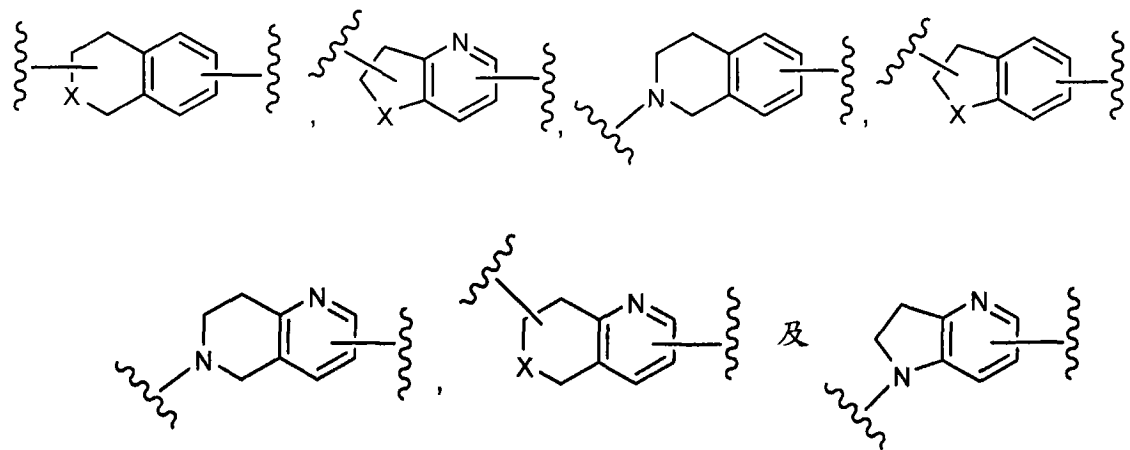
[0530] 条件是, 当 R^{11} 或 R^{12} 之一选自: $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 和 $-N_3$ 时, 则另一个不选自: $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 和 $-N_3$ (即, 如果 R^{11} 或 R^{12} 之一为 $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 或 $-N_3$, 则另一个不为 $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 或 $-N_3$) ;

[0531] R^8 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-, 其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-任选被 1-3 个独立选择的 R^{21} 取代基取代 ;

[0532] R^9 选自烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-, 其中各 R^9 基团任选被 1-3 个独立选择的 R^{21} 取代基取代 ;

[0533] R^{10} 选自键、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-、杂环基烷基-和以下部分 :

[0534]



[0535] 其中 X 为 O、N(R¹⁴) 或 S；

[0536] 其中各 R¹⁰ 基团（除键外）任选被 1-3 个独立选择的 R²¹ 取代基取代；

[0537] R¹³ 独立选自 H、烷基、芳基烷基-、杂芳基烷基-、环烷基烷基-、杂环烷基烷基-、芳基环烷基烷基-、杂芳基环烷基烷基-、芳基杂环烷基烷基-、杂芳基杂环烷基烷基-、环烷基、芳基环烷基-、杂芳基环烷基-、杂环烷基-、芳基杂环烷基-、杂芳基杂环烷基-、烯基、芳基烯基-、环烯基、芳基环烯基-、杂芳基环烯基-、杂环烯基-、芳基杂环烯基-、杂芳基杂环烯基-、炔基、芳基炔基-、芳基、环烷基芳基-、杂环烷基芳基-、杂环烯基芳基-、杂芳基、环烷基杂芳基-、杂环烷基杂芳基-、环烯基芳基-、杂环烯基芳基-、-OR¹⁵、-CN、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁹、-S(O)R¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、-C(O)N(R¹¹)(R¹²)、-S(O)N(R¹¹)(R¹²)、-S(O)₂N(R¹¹)(R¹²)、-NO₂、-N=C(R⁸)₂ 和 -N(R⁸)₂；和其中所述 R¹³ 烷基、芳基烷基-、杂芳基烷基-、环烷基烷基-、杂环烷基烷基-、芳基环烷基烷基-、杂芳基环烷基烷基-、芳基杂环烷基烷基-、杂芳基杂环烷基烷基-、环烷基、芳基环烷基-、杂芳基环烷基-、杂环烷基、芳基杂环烷基-、杂芳基杂环烷基-、烯基、芳基烯基-、环烯基、芳基环烯基-、杂芳基环烯基-、杂环烯基-、芳基杂环烯基-、杂芳基杂环烯基-、炔基、芳基炔基-、芳基、环烷基芳基-、杂环烷基芳基-、杂环烯基芳基-、杂芳基、环烷基杂芳基-、杂环烷基杂芳基-、环烯基芳基-和杂环烯基芳基- 任选被 1 至 5 个独立选自以下的基团取代：烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、卤代、-CN、-OR¹⁵、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-SR¹⁵、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-CH(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-C(=NOR¹⁵)R¹⁶、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、-N(R¹⁵)(R¹⁶)、-烷基-N(R¹⁵)(R¹⁶)、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-CH₂-R¹⁵；-CH₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)R¹⁵、=NOR¹⁵、-N₃、-NO₂ 和 -S(O)₂R¹⁵；

[0538] R¹⁴ 选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、-CN、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-C(=NOR¹⁵)R¹⁶ 和 -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)，其中各个所述、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基和杂芳基烷基- 任选被 1-5 个独立选择的 R²¹ 取代基取代；

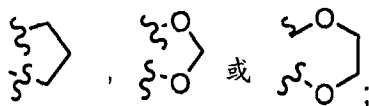
[0539] R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷ 独立选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基

烷基-、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基-、芳基环烷基-、芳基杂环基-、 R^{18})-烷基、 R^{18})-环烷基、 R^{18})-环烷基烷基-、 R^{18})-杂环基、 R^{18})-杂环基烷基-、 R^{18})-芳基、 R^{18})-芳基烷基、 R^{18})-杂芳基和 R^{18})-杂芳基烷基-，其中 r 为 1-5；

[0540] 各 R^{18} 独立选自烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基-、芳基烯基-、芳基炔基-、 $-NO_2$ 、卤代、杂芳基、HO- 烷氧基烷基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、烷基 $-CN$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{19}$ 、 $-C(O)NHR^{20}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2-C(O)N$ (烷基)₂、 $-C(O)N$ (烷基)(芳基)、 $-C(O)N$ (烷基)(杂芳基)、 $-SR^{19}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)NH_2$ 、 $-S(O)NH$ (烷基)、 $-S(O)N$ (烷基)(烷基)、 $-S(O)NH$ (芳基)、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^{19}$ 、 $-S(O)_2NH$ (杂环基)、 $-S(O)_2N$ (烷基)₂、 $-S(O)_2N$ (烷基)(芳基)、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-O$ -杂环基、 $-O$ -环烷基烷基、 $-O$ -杂环基烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{20}$ 、 $-N$ (烷基)₂、 $-N$ (芳基烷基)₂、 $-N$ (芳基烷基)-(杂芳基烷基)、 $-NHC(O)R^{20}$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ (烷基)、 $-NHC(O)N$ (烷基)(烷基)、 $-N$ (烷基) $C(O)NH$ (烷基)、 $-N$ (烷基) $C(O)N$ (烷基)(烷基)、 $-NHS(O)_2R^{20}$ 、 $-NHS(O)_2NH$ (烷基)、 $-NHS(O)_2N$ (烷基)(烷基)、 $-N$ (烷基) $S(O)_2NH$ (烷基)和 $-N$ (烷基) $S(O)_2N$ (烷基)(烷基)；

[0541] 或者，作为选择，在相邻碳上的两个 R^{18} 部分可连接在一起，形成：

[0542]



[0543] R^{19} 选自烷基、环烷基、芳基、芳基烷基-和杂芳基烷基-；

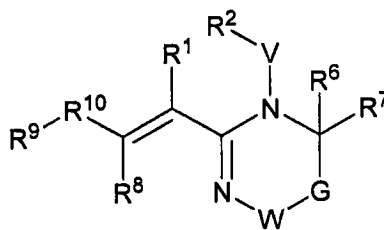
[0544] R^{20} 选自烷基、环烷基、芳基、卤代取代的芳基、芳基烷基-、杂芳基或杂芳基烷基-；

[0545] 各 R^{21} 基团独立选自烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、卤代、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-CH(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、-烷基 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-R^{15}$ ； $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $=NOR^{15}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 和 $-S(O)_2R^{15}$ ；和其中各 R^{21} 烷基、环烯基、环烷基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、烯基和炔基任选被 1 至 5 个独立选择的 R^{22} 基团取代；和

[0546] 各 R^{22} 独立选自烷基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、-烷基 $-C(O)OR^{15}$ 、 $C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、-烷基 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-N_3$ 、 $=NOR^{15}$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)R^{15}$ 和 $-S(O)_2R^{15}$ 。

[0547] 在另一实施方案中，本发明公开式 I 化合物，或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物，所述化合物具有式 IC 的通用结构：

[0548]



式IC

[0549] 其中：

[0550] 或者 (i) R^1 和 R^2 结合在一起，形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分，其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；或者 (ii) R^2 和 R^6 结合在一起，形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分，其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；或者 (iii) R^1 和 R^2 结合在一起，形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分，其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；以及 R^2 和 R^6 结合在一起，形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分，其中所述环烷基或杂环基部分各自为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；

[0551] 和

[0552] W 选自键、-O-、-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂- 和 -C(R¹¹)(R¹²)-；

[0553] G 选自 -C(R³)(R⁴)-、-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-O- 和 -N(R¹³)-；

[0554] V 选自键、-O- 和 -N(R¹⁴)-；

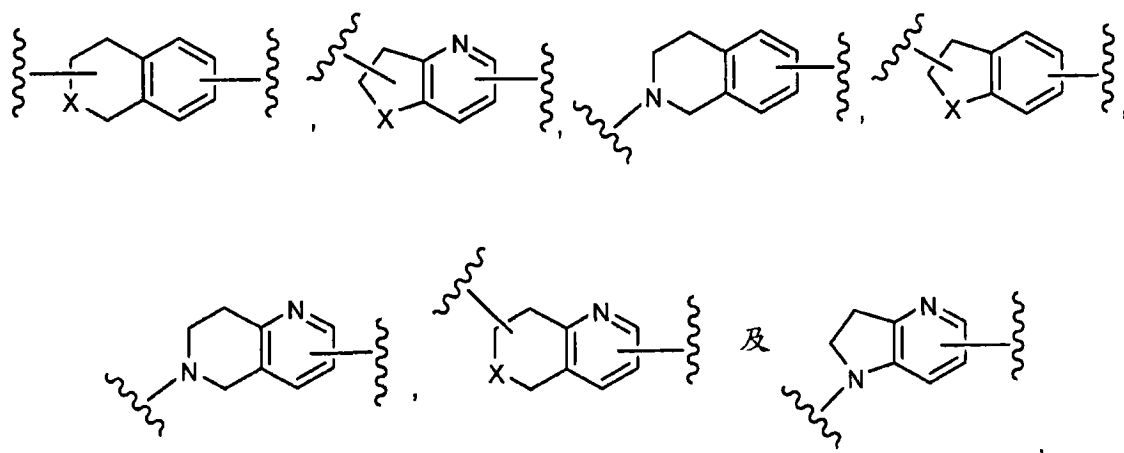
[0555] R^1 (当 R^1 未连接至 R^2 时)、 R^2 (当 R^2 未连接至 R^1 或 R^6 时)、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 (当 R^6 未连接至 R^2 时)、 R^7 、 R^{11} 和 R^{12} 可为相同或不同的，各独立选自 H、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；

[0556] R^{14} 选自 H、烷基-、烯基-、炔基-、环烷基-、环烷基烷基-、环烯基-、杂环基-、杂环基烷基-、芳基-、芳基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、-CN、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-C(=NOR¹⁵)R¹⁶ 和 -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)；

[0557] R^8 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-为未取代的，或任选独立地被 1-3 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分；

[0558] R^{10} 选自键、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-、杂环基烷基-和以下部分：

[0559]



[0560] 其中 X 为 O、N(R¹⁴) 或 S；

[0561] 其中对于 R¹⁰ 的各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-、杂环基烷基-，以及上文关于 R¹⁰ 所指的部分，可为未取代的，或任选独立地被 1-3 个取代基取代，所述取代基可为相同或不同的，各独立选自下文所示的部分；和

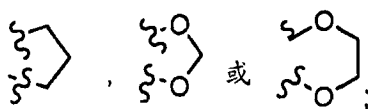
[0562] R⁹ 选自烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自可为未取代的，或任选独立地被 1-3 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自下文所示的部分，

[0563] R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷ 独立选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、芳基环烷基-、芳基杂环基-、R¹⁸-烷基、R¹⁸-环烷基、R¹⁸-环烷基烷基-、R¹⁸-杂环基、R¹⁸-杂环基烷基-、R¹⁸-芳基、R¹⁸-芳基烷基-、R¹⁸-杂芳基和 R¹⁸-杂芳基烷基；

[0564] R¹⁸ 为 1-5 个取代基，独立选自烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基-、芳基烯基-、芳基炔基-、-NO₂、卤代、杂芳基、HO-烷氧基烷基-、-CF₃、-CN、烷基-CN、-C(O)R¹⁹、-C(O)OH、-C(O)OR¹⁹、-C(O)NHR²⁰、-C(O)NH₂、-C(O)NH₂-C(O)N(烷基)₂、-C(O)N(烷基)(芳基)、-C(O)N(烷基)(杂芳基)、-SR¹⁹、-S(O)₂R²⁰、-S(O)NH₂、-S(O)NH(烷基)、-S(O)N(烷基)(烷基)、-S(O)NH(芳基)、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHR¹⁹、-S(O)₂NH(杂环基)、-S(O)₂N(烷基)₂、-S(O)₂N(烷基)(芳基)、-OCF₃、-OH、-OR²⁰、-O-杂环基、-O-环烷基烷基-、-O-杂环基烷基-、-NH₂、-NHR²⁰、-N(烷基)₂、-N(芳基烷基)₂、-N(芳基烷基)-(杂芳基烷基)、-NHC(O)²⁰、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NH(烷基)、-NHC(O)N(烷基)(烷基)、-N(烷基)C(O)NH(烷基)、-N(烷基)C(O)N(烷基)(烷基)、-NHS(O)₂R²⁰、-NHS(O)₂NH(烷基)、-NHS(O)₂N(烷基)(烷基)、-N(烷基)S(O)₂NH(烷基)和 -N(烷基)S(O)₂N(烷基)(烷基)；

[0565] 或者，作为选择，在相邻碳上的两个 R¹⁸ 部分可连接在一起，形成：

[0566]



[0567] R¹⁹ 为烷基、环烷基、芳基、芳基烷基或杂芳基烷基；

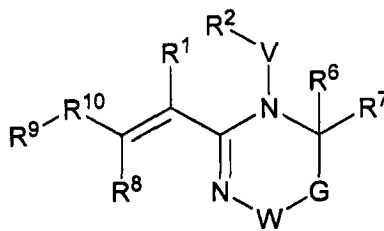
[0568] R^{20} 为烷基、环烷基、芳基、卤代取代的芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；

[0569] 其中在 R^1 、 R^2 、 R^1-R^2 、 R^2-R^6 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{14} 中的烷基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基-、杂芳基、杂芳基烷基、烯基和炔基各自独立为未取代的，或任选被 1 至 5 个独立选自以下的 R^{21} 基团取代：烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基-、环烯基、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、卤代、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-CH(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、-烷基 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-R^{15}$ 、 $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $=NOR^{15}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 和 $-S(O)_2R^{15}$ ；

[0570] 其中在 R^{21} 中的烷基、环烯基、环烷基、环烷基烷基-、杂环基、杂环基烷基-、芳基、芳基烷基-、杂芳基、杂芳基烷基-、烯基和炔基各自独立为未取代的，或被 1 至 5 个独立选自以下的 R^{22} 基团取代：烷基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、-烷基 $-C(O)OR^{15}$ 、 $C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、-烷基 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-N_3$ 、 $=NOR^{15}$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)R^{15}$ 和 $-S(O)_2R^{15}$ 。

[0571] 在另一实施方案中，本发明公开式 I 化合物，或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物，所述化合物具有式 IC 的通用结构：

[0572]



式 IC

[0573] 其中：

[0574] 或者

[0575] (i) R^1 和 R^2 结合在一起，形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分，其中：(a) 所述环烷基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代，(b) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代，和 (c) 所述环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合，且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代；或

[0576] (ii) R^2 和 R^6 结合在一起，形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分，其中：(a) 所述环烷基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代，(b)

所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, 和 (c) 所述环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代; 或

[0577] (iii)

[0578] (a) R^1 和 R^2 结合在一起, 形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中: (1) 所述环烷基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, 和 (2) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, 和

[0579] (b) R^2 和 R^6 结合在一起, 形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中: (1) 所述环烷基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, 和 (2) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代; 和

[0580] (c) 所述 R^2 和 R^6 环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代; 或

[0581] (iv) R^6 和 $-C(R^3)(R^4)-G$ 部分的 R^3 或 R^4 的任一个结合在一起, 形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中: (a) 所述环烷基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, (b) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, 和 (c) 所述环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代; 或

[0582] (v) R^6 和 $-N(R^{13})-G$ 部分的 R^{13} 结合在一起, 形成 C4-C8 环烷基、C4-C8 环烯基、5-8 员杂环基或 5-8 员杂环烯基部分, 其中: (a) 所述环烷基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, (b) 所述杂环基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代, 和 (c) 所述环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分任选与芳基或杂芳基环稠合, 且因稠合所形成的环部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{21} 取代基取代; 和

[0583] W 选自键、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 和 $-C(R^{11})(R^{12})-$;

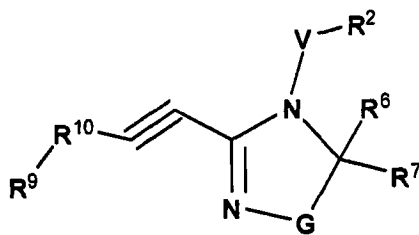
[0584] G 选自 $-C(R^3)(R^4)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-C(O)-O-$ 和 $-N(R^{13})-$;

[0585] V 选自键、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 和 $-N(R^{14})-$;

[0586] R^1 (当 R^1 未连接至 R^2 时)、 R^2 (当 R^2 未连接至 R^1 或 R^6 时)、 R^5 、 R^6 (当 R^6 未连接至 R^2 时) 和 R^7 可为相同或不同的, 各独立选自 H、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-, 其中所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-各自可为未取代的, 或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自下文所示的部分;

[0587] 或者, 作为选择, R^1 (当 R^1 未连接至 R^2 时) 和 R^8 结合在一起, 形成键 (即在 R^1 所连接的碳原子和 R^8 所连接的碳之间存在一个三键, 即, 式 I 化合物为式 II 化合物:

[0588]



式IIB

[0589] 且 R^2 、 R^5 、 R^6 和 R^7 均如上文定义, 而 R^3 、 R^4 、 R^{11} 和 R^{12} 均如下文定义);

[0590] R³选自H、卤代(且在一实施例中为F)、-OR¹⁵(且在一实施例中, R¹⁵为H)、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵-、-C(=NOR¹⁵)R¹⁶、-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵、-N₃、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-, 其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的, 或任选独立地被1-5个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自下文所示的部分; 或

[0591] R^3 和 R^6 结合在一起, 形成键 (即 R^3 和 R^6 在 G 和 R^6 所连接的碳之间形成一个键), 条件是, 当 R^3 和 R^6 形成键时:

[0592] (1) W 不为键, (2) R² 和 R⁶ 未结合在一起以形成环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分 (如上文 (ii) 与 (iii) 中所述), (3) R⁶ 和 -C(R³)(R⁴)-G 部分的 R³ 或 R⁴ 的任一个未结合在一起以形成环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基部分 (如上文 (iv) 中所述), 和 (4) R⁶ 和 -N(R¹³)-G 部分的 R¹³ 未结合在一起以形成杂环基或杂环烯基部分 (如上文 (v) 中所述);

[0593] R^4 、 R^{11} 和 R^{12} 可为相同或不同的, 各独立选自 H、卤代 (且在一实施例中为 F)、 $-OR^{15}$ (且在一实施例中, R^{15} 为 H)、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 、 $-N_3$ 、烷基 -、烯基 -、炔基 -、芳基 -、芳基烷基 -、烷基芳基 -、环烷基 -、环烷基烷基 -、杂芳基 -、杂芳基烷基 -、杂环基 - 和杂环基烷基 -, 其中各个所述烷基 -、烯基 - 和炔基 -、芳基 -、芳基烷基 -、烷基芳基 -、环烷基 -、环烷基烷基 -、杂芳基 -、杂芳基烷基 -、杂环基 - 和杂环基烷基 - 可为未取代的, 或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自下文所示的部分,

[0594] 条件是,当 R^3 或 R^4 之一选自: $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $=NOR^{15}$ 和 $-N_3$ 时,则另一个不选自: $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{15}$ 和 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})$

(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵和-N₃(即,如果R³或R⁴之一为-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵或-N₃,则另一个不为-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵和-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵或-N₃);

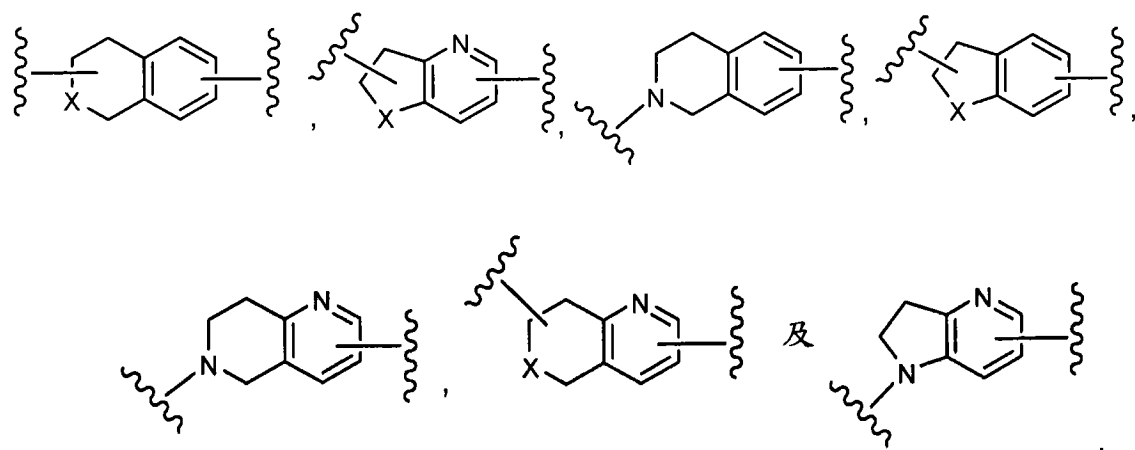
[0595] 条件是,当R¹¹或R¹²之一选自:-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵和-N₃时,则另一个不选自:-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵和-N₃(即,如果R¹¹或R¹²之一为-O R¹⁵、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵或-N₃,则另一个不为-OR¹⁵、-CN、-SR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、=NOR¹⁵或-N₃);

[0596] R⁸选自H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-,其中各个所述烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-任选被1-3个独立选择的R²¹取代基取代;

[0597] R⁹选自烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-,其中各个所述烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-任选被1-3个独立选择的可为相同或不同的R²¹取代基取代,各取代基独立选自下文所示的部分,

[0598] R¹⁰选自键、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-、杂环基烷基-和以下部分:

[0599]



[0600] 其中 X 为 O、N(R¹⁴) 或 S；

[0601] 其中各个所述 R¹⁰ 部分 (除键外) 任选被 1-3 个独立选择的 R²¹ 取代基取代, 所述取代基可为相同或不同的, 各独立选自下文所示的部分 ; 和

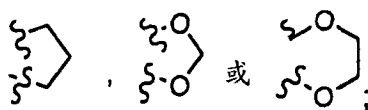
[0602] R¹⁴ 选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-CN、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-C(=NOR¹⁵)R¹⁶ 和 -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), 其中各个所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基任选被 1-5 个独立选择的 R²¹ 取代基取代 ;

[0603] R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷ 独立选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基环烷基、芳基杂环基、(R¹⁸)_r-烷基、(R¹⁸)_r-环烷基、(R¹⁸)_r-环烷基烷基、(R¹⁸)_r-杂环基、(R¹⁸)_r-杂环基烷基、(R¹⁸)_r-芳基、(R¹⁸)_r-芳基烷基、(R¹⁸)_r-杂芳基和 (R¹⁸)_r-杂芳基烷基, 其中 r 为 1-5 ;

[0604] 各 R¹⁸ 独立选自烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、-NO₂、卤代、杂芳基、HO-烷氧基烷基、-CF₃、-CN、烷基-CN、-C(O)R¹⁹、-C(O)OH、-C(O)OR¹⁹、-C(O)NHR²⁰、-C(O)NH₂、-C(O)NH₂-C(O)N(烷基)₂、-C(O)N(烷基)(芳基)、-C(O)N(烷基)(杂芳基)、-SR¹⁹、-S(O)₂R²⁰、-S(O)NH₂、-S(O)NH(烷基)、-S(O)N(烷基)(烷基)、-S(O)NH(芳基)、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHR¹⁹、-S(O)₂NH(杂环基)、-S(O)₂N(烷基)₂、-S(O)₂N(烷基)(芳基)、-OCF₃、-OH、-OR²⁰、-O-杂环基、-O-环烷基烷基、-O-杂环基烷基、-NH₂、-NHR²⁰、-N(烷基)₂、-N(芳基烷基)₂、-N(芳基烷基)-(杂芳基烷基)、-NHC(O)R²⁰、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NH(烷基)、-NHC(O)N(烷基)(烷基)、-N(烷基)C(O)NH(烷基)、-N(烷基)C(O)N(烷基)(烷基)、-NHS(O)₂R²⁰、-NHS(O)₂NH(烷基)、-NHS(O)₂N(烷基)(烷基)、-N(烷基)S(O)₂NH(烷基)和 -N(烷基)S(O)₂N(烷基)(烷基) ;

[0605] 或者, 作为选择, 在相邻碳上的两个 R¹⁸ 部分可连接在一起, 形成 :

[0606]



[0607] R¹⁹ 选自烷基、环烷基、芳基、芳基烷基和杂芳基烷基 ;

[0608] R²⁰ 选自烷基、环烷基、芳基、卤代取代的芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基 ;

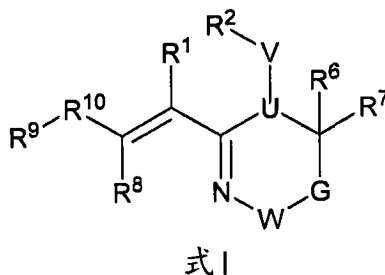
[0609] 各 R²¹ 基团独立选自烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、杂环基、杂

环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、卤代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、烷基 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{15}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $=\text{NOR}^{15}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ ；和其中各 R^{21} 烷基、环烯基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烯基和炔基任选被 1 至 5 个独立选择的 R^{22} 基团取代；和

[0610] 各 R^{22} 独立选自烷基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、烷基 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、烷基 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $=\text{NOR}^{15}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 。

[0611] 在另一实施方案中，本发明公开化合物，或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物，所述化合物具有式 I 中所示的通用结构：

[0612]



[0613] 其中 U 为 $\text{C}(\text{R}^5)$ ；

[0614] R^1 为 H；

[0615] R^2 和 R^6 连接以形成 4-7 员环烷基环；

[0616] R^7 为 3-(1,1'-联苯基)-基；

[0617] R^8 为 H；

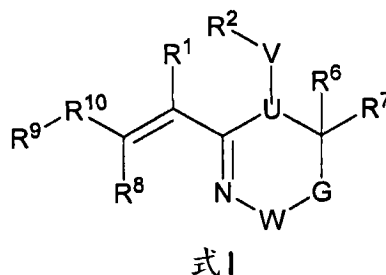
[0618] R^5 选自 H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基，其中各个所述烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自前文所述的部分；

[0619] R^{10} 为苯基；和

[0620] R^9 为咪唑-1-基，且其它部分均如前文定义。

[0621] 在另一实施方案中，本发明公开化合物，或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物，所述化合物具有式 I 中所示的通用结构：

[0622]

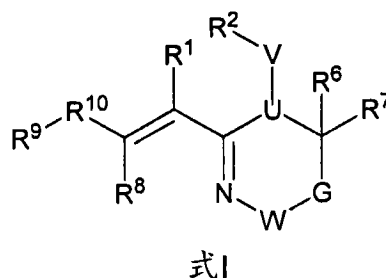
[0623] 其中 U 为 C(R⁵) ;[0624] R⁶ 为 H ;[0625] R¹ 和 R² 连接以形成 4-7 员环烷基环 ;[0626] R⁷ 为 3-(1,1' - 联苯基) - 基 ;[0627] R⁸ 为 H ;

[0628] R⁵ 选自 H、烷基 -、烯基 - 和炔基 -、芳基 -、芳基烷基 -、烷基芳基 -、环烷基 -、环烷基烷基 -、杂芳基 -、杂芳基烷基 -、杂环基 - 和杂环基烷基 -，其中各个所述烷基 -、烯基 - 和炔基 -、芳基 -、芳基烷基 -、烷基芳基 -、环烷基 -、环烷基烷基 -、杂芳基 -、杂芳基烷基 -、杂环基 - 和杂环基烷基 - 可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自前文所述的部分；

[0629] R¹⁰ 为苯基 ; 和[0630] R⁹ 为咪唑 -1- 基，且其它部分均如前文定义。

[0631] 在另一实施方案中，本发明公开化合物，或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物，所述化合物具有式 I 中所示的通用结构：

[0632]

[0633] 其中 U 为 C(R⁵) 或 N ;[0634] R¹ 为 H ;[0635] R² 和 R⁶ 连接以形成 5-8 员杂环基环 ;[0636] R⁷ 为 3-(1,1' - 联苯基) - 基 ;[0637] R⁸ 为 H ;

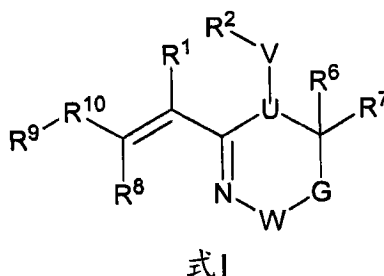
[0638] R⁵ 选自 H、烷基 -、烯基 - 和炔基 -、芳基 -、芳基烷基 -、烷基芳基 -、环烷基 -、环烷基烷基 -、杂芳基 -、杂芳基烷基 -、杂环基 - 和杂环基烷基 -，其中各个所述烷基 -、烯基 - 和炔基 -、芳基 -、芳基烷基 -、烷基芳基 -、环烷基 -、环烷基烷基 -、杂芳基 -、杂芳基烷基 -、杂环基 - 和杂环基烷基 - 可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自前文所述的部分；

[0639] R¹⁰ 为苯基 ; 和

[0640] R^9 为咪唑-1-基,且其它部分均如前文定义。

[0641] 在另一实施方案中,本发明公开化合物,或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物,所述化合物具有式 I 中所示的通用结构:

[0642]



[0643] 其中 U 为 $C(R^5)$;

[0644] R^6 为 H;

[0645] R^1 和 R^2 连接以形成 5-8 员杂环基环;

[0646] R^7 为 3-(1,1'-联苯基)-基;

[0647] R^8 为 H;

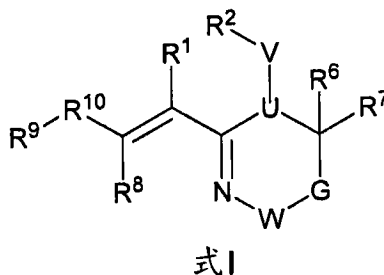
[0648] R^5 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-,其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自前文所述的部分;

[0649] R^{10} 为苯基;和

[0650] R^9 为咪唑-1-基,且其它部分均如前文定义。

[0651] 在另一实施方案中,本发明公开化合物,或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物,所述化合物具有式 I 中所示的通用结构:

[0652]



[0653] 其中 U 为 $C(R^5)$ 或 N;

[0654] R^1 和 R^2 连接以形成 5-8 员杂环基环;

[0655] R^2 和 R^6 连接以形成 5-8 员杂环基环;

[0656] R^7 为 3-(1,1'-联苯基)-基;

[0657] R^8 为 H;

[0658] R^5 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-,其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂

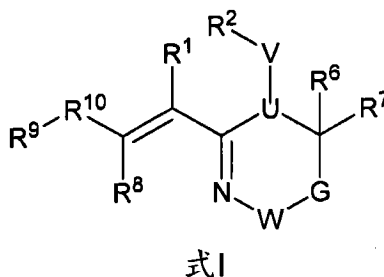
环基-和杂环基烷基-可为未取代的,或任选独立地被1-5个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自前文所述的部分;

[0659] R^{10} 为苯基;和

[0660] R^9 为咪唑-1-基,且其它部分均如前文定义。

[0661] 在另一实施方案中,本发明公开化合物,或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物,所述化合物具有式 I 中所示的通用结构:

[0662]



[0663] 其中 U 为 $C(R^5)$;

[0664] R^2 和 R^6 连接以形成 4-7 员环烷基环;

[0665] R^1 和 R^2 连接以形成 4-7 员环烷基环;

[0666] R^7 为 3-(1,1'-联苯基)-基;

[0667] R^8 为 H;

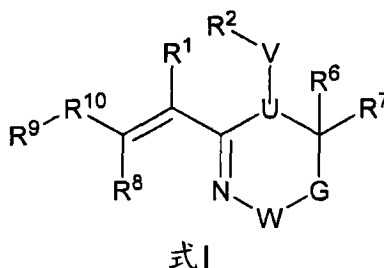
[0668] R^5 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-,其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的,或任选独立地被1-5个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自前文所述的部分;

[0669] R^{10} 为苯基;和

[0670] R^9 为咪唑-1-基,且其它部分均如前文定义。

[0671] 在另一实施方案中,本发明公开化合物,或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物,所述化合物具有式 I 中所示的通用结构:

[0672]



[0673] 其中 U 为 $C(R^5)$ 或 N;

[0674] R^1 和 R^2 连接以形成哌啶基环;

[0675] R^2 和 R^6 连接以形成哌啶基环;

[0676] R^7 为 3-(1,1'-联苯基)-基;

[0677] R^8 为 H;

[0678] R^5 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-

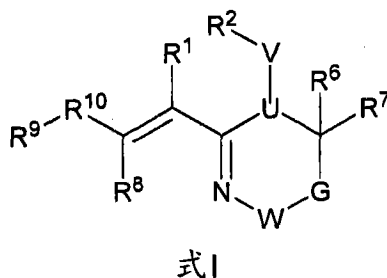
基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自前文所述的部分；

[0679] R^{10} 为苯基；和

[0680] R^9 为咪唑-1-基，且其它部分均如前文定义。

[0681] 在另一实施方案中，本发明公开化合物，或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物，所述化合物具有式 I 中所示的通用结构：

[0682]



[0683] 其中 U 为 N；

[0684] R^1 和 R^2 连接以形成哌嗪基环；

[0685] R^2 和 R^6 连接以形成哌嗪基环；

[0686] R^7 为 3-(1,1'-联苯基)-基；

[0687] R^8 为 H；

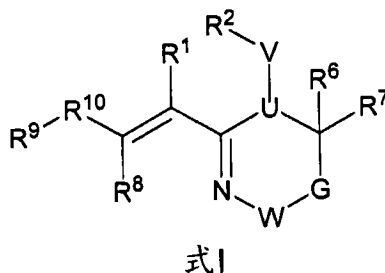
[0688] R^5 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自前文所述的部分；

[0689] R^{10} 为苯基；和

[0690] R^9 为咪唑-1-基，且其它部分均如前文定义。

[0691] 在另一实施方案中，本发明公开化合物，或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物，所述化合物具有式 I 中所示的通用结构：

[0692]



[0693] 其中 U 为 C(R^5) 或 N；

[0694] R^1 和 R^2 连接以形成哌啶基环；

[0695] R^2 和 R^6 连接以形成哌嗪基环；

[0696] R^7 为 3-(1,1'-联苯基)-基；

[0697] R^8 为 H；

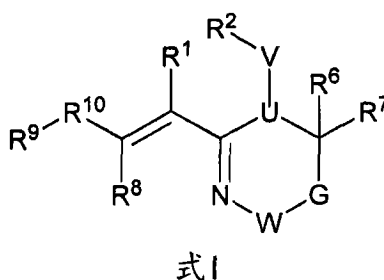
[0698] R^5 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自前文所述的部分；

[0699] R^{10} 为苯基；和

[0700] R^9 为咪唑-1-基，且其它部分均如前文定义。

[0701] 在另一实施方案中，本发明公开化合物，或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物，所述化合物具有式 I 中所示的通用结构：

[0702]



[0703] 其中 U 为 C(R^5) 或 N；

[0704] R^1 和 R^2 连接以形成哌嗪基环；

[0705] R^2 和 R^6 连接以形成哌啶基环；

[0706] R^7 为 3-(1,1'-联苯基)-基；

[0707] R^8 为 H；

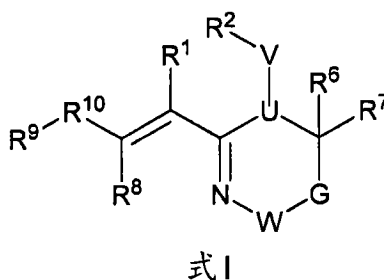
[0708] R^5 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自前文所述的部分；

[0709] R^{10} 为苯基；和

[0710] R^9 为咪唑-1-基，且其它部分均如前文定义。

[0711] 在另一实施方案中，本发明公开化合物，或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物，所述化合物具有式 I 中所示的通用结构：

[0712]



[0713] 其中 U 为 C(R⁵) ;

[0714] R¹ 和 R² 连接以形成环己基环 ;

[0715] R² 和 R⁶ 连接以形成哌啶基环 ;

[0716] R⁷ 为 3-(1,1' - 联苯基) - 基 ;

[0717] R⁸ 为 H ;

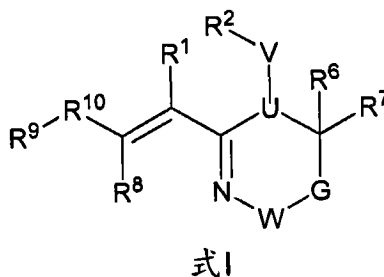
[0718] R⁵ 选自 H、烷基 -、烯基 - 和炔基 -、芳基 -、芳基烷基 -、烷基芳基 -、环烷基 -、环烷基烷基 -、杂芳基 -、杂芳基烷基 -、杂环基 - 和杂环基烷基 -，其中各个所述烷基 -、烯基 - 和炔基 -、芳基 -、芳基烷基 -、烷基芳基 -、环烷基 -、环烷基烷基 -、杂芳基 -、杂芳基烷基 -、杂环基 - 和杂环基烷基 - 可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自前文所述的部分 ;

[0719] R¹⁰ 为苯基 ; 和

[0720] R⁹ 为咪唑 -1- 基，且其它部分均如前文定义。

[0721] 在另一实施方案中，本发明公开化合物，或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物，所述化合物具有式 I 中所示的通用结构 :

[0722]



[0723] 其中 U 为 C(R⁵) ;

[0724] R¹ 和 R² 连接以形成环己基环 ;

[0725] R² 和 R⁶ 连接以形成哌啶基环 ;

[0726] R⁷ 为 3-(1,1' - 联苯基) - 基 ;

[0727] R⁸ 为 H ;

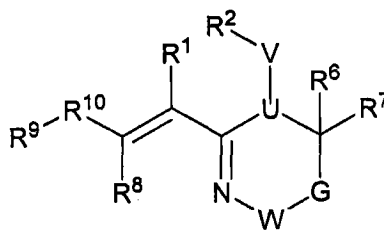
[0728] R⁵ 选自 H、烷基 -、烯基 - 和炔基 -、芳基 -、芳基烷基 -、烷基芳基 -、环烷基 -、环烷基烷基 -、杂芳基 -、杂芳基烷基 -、杂环基 - 和杂环基烷基 -，其中各个所述烷基 -、烯基 - 和炔基 -、芳基 -、芳基烷基 -、烷基芳基 -、环烷基 -、环烷基烷基 -、杂芳基 -、杂芳基烷基 -、杂环基 - 和杂环基烷基 - 可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自前文所述的部分 ;

[0729] R¹⁰ 为苯基 ; 和

[0730] R⁹ 为咪唑 -1- 基，且其它部分均如前文定义。

[0731] 在另一实施方案中，本发明公开化合物，或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物，所述化合物具有式 I 中所示的通用结构 :

[0732]



式I

[0733] 其中U为C(R⁵)；

[0734] R¹和R²连接以形成哌啶基环；

[0735] R²和R⁶连接以形成环己基环；

[0736] R⁷为3-(1,1'-联苯基)-基；

[0737] R⁸为H；

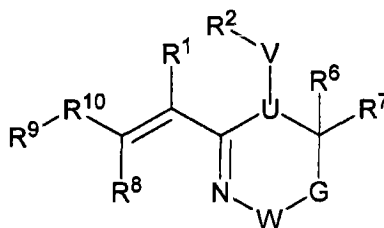
[0738] R⁵选自H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的，或任选独立地被1-5个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自前文所述的部分；

[0739] R¹⁰为苯基；和

[0740] R⁹为咪唑-1-基，且其它部分均如前文定义。

[0741] 在另一实施方案中，本发明公开化合物，或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物，所述化合物具有式I中所示的通用结构：

[0742]



式I

[0743] 其中U为C(R⁵)；

[0744] R¹和R²连接以形成哌啶基环；

[0745] R²和R⁶连接以形成环己基环；

[0746] R⁷为3-(1,1'-联苯基)-基；

[0747] R⁸为H；

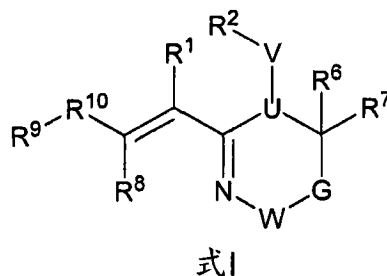
[0748] R⁵选自H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的，或任选独立地被1-5个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自前文所述的部分；

[0749] R¹⁰为苯基；和

[0750] R⁹为咪唑-1-基，且其它部分均如前文定义。

[0751] 在另一实施方案中,本发明公开化合物,或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物,所述化合物具有式 I 中所示的通用结构:

[0752]



[0753] 其中 U 为 C(R⁵) 或 N;

[0754] R⁶ 为 H;

[0755] R¹ 和 R² 连接以形成哌啶基环;

[0756] R⁷ 为 3-(1,1'-联苯基)-基;

[0757] R⁸ 为 H;

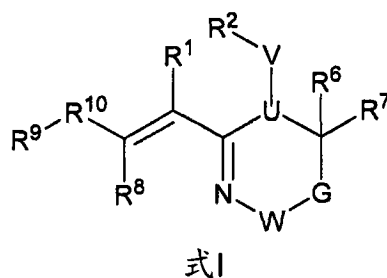
[0758] R⁵ 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-,其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自前文所述的部分;

[0759] R¹⁰ 为苯基;和

[0760] R⁹ 为咪唑-1-基,且其它部分均如前文定义。

[0761] 在另一实施方案中,本发明公开化合物,或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物,所述化合物具有式 I 中所示的通用结构:

[0762]



[0763] 其中 U 为 C(R⁵) 或 N;

[0764] R⁶ 为 H;

[0765] R¹ 和 R² 连接以形成哌嗪基环;

[0766] R⁷ 为 3-(1,1'-联苯基)-基;

[0767] R⁸ 为 H;

[0768] R⁵ 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-,其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取

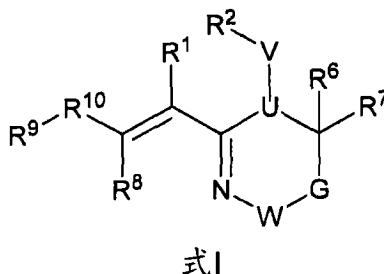
代,各取代基独立选自前文所述的部分;

[0769] R^{10} 为苯基;和

[0770] R^9 为咪唑-1-基,且其它部分均如前文定义。

[0771] 在另一实施方案中,本发明公开化合物,或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物,所述化合物具有式 I 中所示的通用结构:

[0772]



[0773] 其中 U 为 C(R^5) 或 N;

[0774] R^1 为 H;

[0775] R^6 和 R^2 连接以形成哌啶基环;

[0776] R^7 为 3-(1,1'-联苯基)-基;

[0777] R^8 为 H;

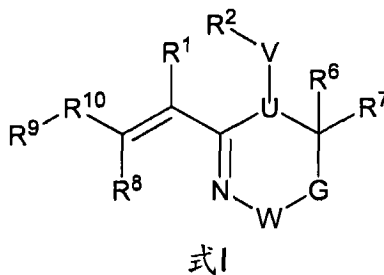
[0778] R^5 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-,其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自前文所述的部分;

[0779] R^{10} 为苯基;和

[0780] R^9 为咪唑-1-基,且其它部分均如前文定义。

[0781] 在另一实施方案中,本发明公开化合物,或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物,所述化合物具有式 I 中所示的通用结构:

[0782]



[0783] 其中 U 为 C(R^5) 或 N;

[0784] R^1 为 H;

[0785] R^6 和 R^2 连接以形成哌嗪基环;

[0786] R^7 为 3-(1,1'-联苯基)-基;

[0787] R^8 为 H;

[0788] R^5 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-

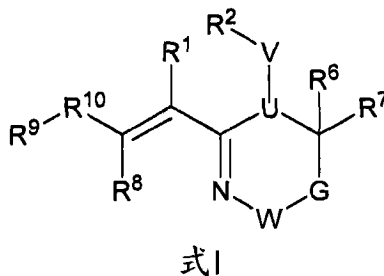
基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自前文所述的部分；

[0789] R^{10} 为苯基；和

[0790] R^9 为咪唑-1-基，且其它部分均如前文定义。

[0791] 在另一实施方案中，本发明公开化合物，或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物，所述化合物具有式 I 中所示的通用结构：

[0792]



[0793] 其中 U 为 $C(R^5)$ ；

[0794] R^1 为 H；

[0795] R^2 和 R^6 连接以形成 4-7 员环烷基环；

[0796] R^7 为 3-(1,1'-联苯基)-基；

[0797] R^8 为 H；

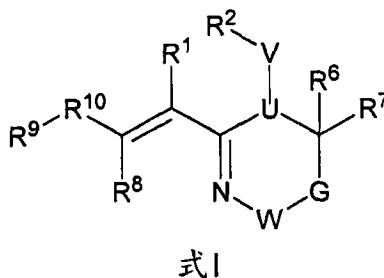
[0798] R^5 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自前文所述的部分；

[0799] R^{10} 选自：3-甲氧基-苯基和 3-F-苯基（且在一实施例中， R^{10} 为 3-甲氧基-苯基，而在另一实施例中， R^{10} 为 3-F-苯基）；

[0800] R^9 为 4-甲基-咪唑基-1-基。

[0801] 在另一实施方案中，本发明公开化合物，或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物，所述化合物具有式 I 中所示的通用结构：

[0802]



[0803] 其中 U 为 $C(R^5)$ ；

[0804] R^6 为 H；

[0805] R^1 和 R^2 连接以形成 4-7 员环烷基环；

[0806] R^7 为 3-(1,1'-联苯基)-基；

[0807] R^8 为 H；

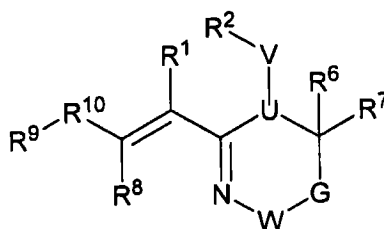
[0808] R^5 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自前文所述的部分；

[0809] R^{10} 选自：3-甲氧基-苯基和 3-F-苯基（且在一实施例中， R^{10} 为 3-甲氧基-苯基，而在另一实施例中， R^{10} 为 3-F-苯基）；

[0810] R^9 为 4-甲基-咪唑基-1-基。

[0811] 在另一实施方案中，本发明公开化合物，或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物，所述化合物具有式 I 中所示的通用结构：

[0812]



式 I

[0813] 其中 U 为 C(R^5) 或 N；

[0814] R^1 为 H；

[0815] R^2 和 R^6 连接以形成 5-8 员杂环基环；

[0816] R^7 为 3-(1,1'-联苯基)-基；

[0817] R^8 为 H；

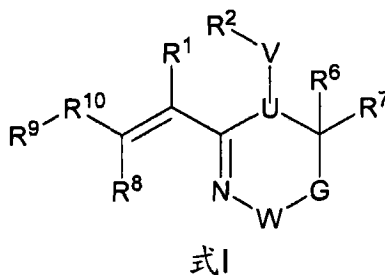
[0818] R^5 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自前文所述的部分；

[0819] R^{10} 选自：3-甲氧基-苯基和 3-F-苯基（且在一实施例中， R^{10} 为 3-甲氧基-苯基，而在另一实施例中， R^{10} 为 3-F-苯基）；

[0820] R^9 为 4-甲基-咪唑基-1-基。

[0821] 在另一实施方案中，本发明公开化合物，或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物，所述化合物具有式 I 中所示的通用结构：

[0822]



[0823] 其中 U 为 C(R⁵) ；

[0824] R⁶ 为 H ；

[0825] R¹ 和 R² 连接以形成 5-8 员杂环基环 ；

[0826] R⁷ 为 3-(1,1' - 联苯基) - 基 ；

[0827] R⁸ 为 H ；

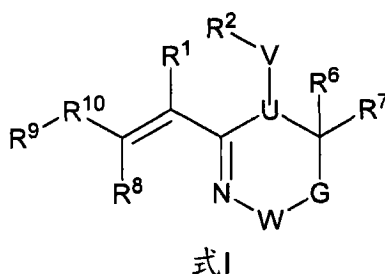
[0828] R⁵ 选自 H、烷基 -、烯基 - 和炔基 -、芳基 -、芳基烷基 -、烷基芳基 -、环烷基 -、环烷基烷基 -、杂芳基 -、杂芳基烷基 -、杂环基 - 和杂环基烷基 -，其中各个所述烷基 -、烯基 - 和炔基 -、芳基 -、芳基烷基 -、烷基芳基 -、环烷基 -、环烷基烷基 -、杂芳基 -、杂芳基烷基 -、杂环基 - 和杂环基烷基 - 可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自前文所述的部分 ；

[0829] R¹⁰ 选自 :3- 甲氧基 - 苯基和 3-F- 苯基 (且在一实施例中，R¹⁰ 为 3- 甲氧基 - 苯基，而在另一实施例中，R¹⁰ 为 3-F- 苯基) ；

[0830] R⁹ 为 4- 甲基 - 咪唑基 -1- 基。

[0831] 在另一实施方案中，本发明公开化合物，或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物，所述化合物具有式 I 中所示的通用结构 ；

[0832]



[0833] 其中 U 为 C(R⁵) 或 N ；

[0834] R¹ 和 R² 连接以形成 5-8 员杂环基环 ；

[0835] R² 和 R⁶ 连接以形成 5-8 员杂环基环 ；

[0836] R⁷ 为 3-(1,1' - 联苯基) - 基 ；

[0837] R⁸ 为 H ；

[0838] R⁵ 选自 H、烷基 -、烯基 - 和炔基 -、芳基 -、芳基烷基 -、烷基芳基 -、环烷基 -、环烷基烷基 -、杂芳基 -、杂芳基烷基 -、杂环基 - 和杂环基烷基 -，其中各个所述烷基 -、烯基 - 和炔基 -、芳基 -、芳基烷基 -、烷基芳基 -、环烷基 -、环烷基烷基 -、杂芳基 -、杂芳基烷基 -、杂环基 - 和杂环基烷基 - 可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自前文所述的部分 ；

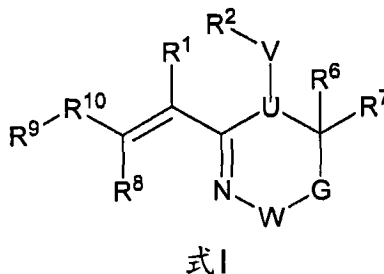
[0839] R¹⁰ 选自 :3- 甲氧基 - 苯基和 3-F- 苯基 (且在一实施例中，R¹⁰ 为 3- 甲氧基 - 苯

基,而在另一实施例中, R^{10} 为 3-F- 苯基);

[0840] R^9 为 4- 甲基 - 咪唑基 -1- 基。

[0841] 在另一实施方案中,本发明公开化合物,或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物,所述化合物具有式 I 中所示的通用结构:

[0842]



[0843] 其中 U 为 $C(R^5)$;

[0844] R^2 和 R^6 连接以形成 4-7 员环烷基环;

[0845] R^1 和 R^2 连接以形成 4-7 员环烷基环;

[0846] R^7 为 3-(1,1' - 联苯基) - 基;

[0847] R^8 为 H;

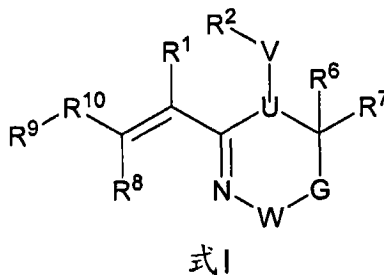
[0848] R^5 选自 H、烷基 -、烯基 - 和炔基 -、芳基 -、芳基烷基 -、烷基芳基 -、环烷基 -、环烷基烷基 -、杂芳基 -、杂芳基烷基 -、杂环基 - 和杂环基烷基 -, 其中各个所述烷基 -、烯基 - 和炔基 -、芳基 -、芳基烷基 -、烷基芳基 -、环烷基 -、环烷基烷基 -、杂芳基 -、杂芳基烷基 -、杂环基 - 和杂环基烷基 - 可为未取代的,或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自前文所述的部分;

[0849] R^{10} 选自 :3- 甲氧基 - 苯基和 3-F- 苯基 (且在一实施例中, R^{10} 为 3- 甲氧基 - 苯基,而在另一实施例中, R^{10} 为 3-F- 苯基);

[0850] R^9 为 4- 甲基 - 咪唑基 -1- 基。

[0851] 在另一实施方案中,本发明公开化合物,或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物,所述化合物具有式 I 中所示的通用结构:

[0852]



[0853] 其中 U 为 $C(R^5)$ 或 N;

[0854] R^1 和 R^2 连接以形成哌啶基环;

[0855] R^2 和 R^6 连接以形成哌啶基环;

[0856] R^7 为 3-(1,1' - 联苯基) - 基;

[0857] R^8 为 H;

[0858] R^5 选自 H、烷基 -、烯基 - 和炔基 -、芳基 -、芳基烷基 -、烷基芳基 -、环烷基 -、环烷基

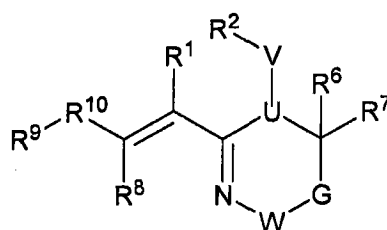
基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自前文所述的部分；

[0859] R^{10} 选自：3-甲氧基-苯基和 3-F-苯基（且在一实施例中， R^{10} 为 3-甲氧基-苯基，而在另一实施例中， R^{10} 为 3-F-苯基）；

[0860] R^9 为 4-甲基-咪唑基-1-基。

[0861] 在另一实施方案中，本发明公开化合物，或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物，所述化合物具有式 I 中所示的通用结构：

[0862]



式 I

[0863] 其中 U 为 N；

[0864] R^1 和 R^2 连接以形成哌嗪基环；

[0865] R^2 和 R^6 连接以形成哌嗪基环；

[0866] R^7 为 3-(1,1'-联苯基)-基；

[0867] R^8 为 H；

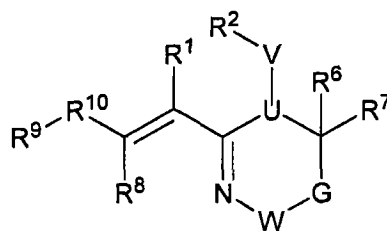
[0868] R^5 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自前文所述的部分；

[0869] R^{10} 选自：3-甲氧基-苯基和 3-F-苯基（且在一实施例中， R^{10} 为 3-甲氧基-苯基，而在另一实施例中， R^{10} 为 3-F-苯基）；

[0870] R^9 为 4-甲基-咪唑基-1-基。

[0871] 在另一实施方案中，本发明公开化合物，或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物，所述化合物具有式 I 中所示的通用结构：

[0872]



式 I

[0873] 其中 U 为 C(R^5) 或 N；

[0874] R^1 和 R^2 连接以形成哌啶基环；

[0875] R^2 和 R^6 连接以形成哌嗪基环；

[0876] R^7 为 3-(1,1'-联苯基)-基；

[0877] R^8 为 H；

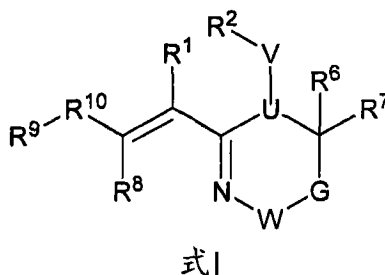
[0878] R^5 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自前文所述的部分；

[0879] R^{10} 选自：3-甲氧基-苯基和 3-F-苯基（且在一实施例中， R^{10} 为 3-甲氧基-苯基，而在另一实施例中， R^{10} 为 3-F-苯基）；

[0880] R^9 为 4-甲基-咪唑基-1-基。

[0881] 在另一实施方案中，本发明公开化合物，或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物，所述化合物具有式 I 中所示的通用结构：

[0882]



[0883] 其中 U 为 C(R^5) 或 N；

[0884] R^1 和 R^2 连接以形成哌嗪基环；

[0885] R^2 和 R^6 连接以形成哌啶基环；

[0886] R^7 为 3-(1,1'-联苯基)-基；

[0887] R^8 为 H；

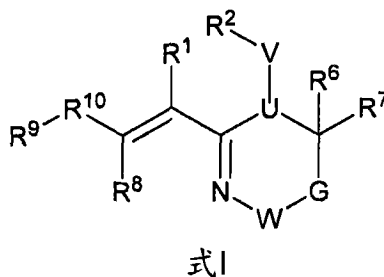
[0888] R^5 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自前文所述的部分；

[0889] R^{10} 选自：3-甲氧基-苯基和 3-F-苯基（且在一实施例中， R^{10} 为 3-甲氧基-苯基，而在另一实施例中， R^{10} 为 3-F-苯基）；

[0890] R^9 为 4-甲基-咪唑基-1-基。

[0891] 在另一实施方案中，本发明公开化合物，或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物，所述化合物具有式 I 中所示的通用结构：

[0892]



[0893] 其中 U 为 $C(R^5)$;

[0894] R^1 和 R^2 连接以形成环己基环:

[0895] R^2 和 R^6 连接以形成哌啶基环；

[0896] R^7 为 3-(1,1'-联苯基)-基;

[0897] R^8 为 H；

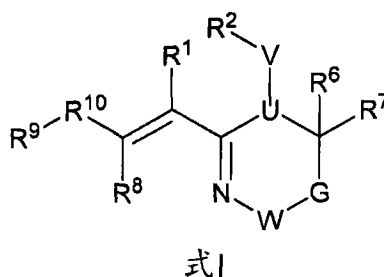
[0898] R^5 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-, 其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的, 或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自前文所述的部分;

[0899] R^{10} 选自:3-甲氧基-苯基和 3-F-苯基(且在一实施例中, R^{10} 为 3-甲氧基-苯基,而在另一实施例中, R^{10} 为 3-F-苯基);

[0900] R⁹ 为 4-甲基-咪唑基-1-基。

[0901] 在另一实施方案中,本发明公开化合物,或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物,所述化合物具有式 I 中所示的通用结构:

[0902]



[0903] 其中 U 为 $C(R^5)$:

[0904] R^1 和 R^2 连接以形成环己基环；

[0905] R^2 和 R^6 连接以形成哌嗪基环：

[0906] R^7 为 3-(1,1'-联苯基)-基；

[0907] R^8 为 H:

[0908] R^5 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-, 其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的, 或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代, 各取代基独立选自前文所述的部分;

[0909] R¹⁰ 选自: 3- 甲氧基 - 苯基和 3-F- 苯基 (且在一实施例中, R¹⁰ 为 3- 甲氧基 - 苯

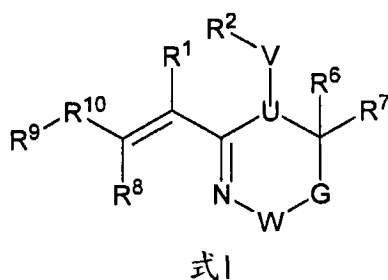
基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自前文所述的部分；

[0929] R^{10} 选自：3-甲氧基-苯基和 3-F-苯基（且在一实施例中， R^{10} 为 3-甲氧基-苯基，而在另一实施例中， R^{10} 为 3-F-苯基）；

[0930] R^9 为 4-甲基-咪唑基-1-基。

[0931] 在另一实施方案中，本发明公开化合物，或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物，所述化合物具有式 I 中所示的通用结构：

[0932]



[0933] 其中 U 为 C(R^5) 或 N；

[0934] R^6 为 H；

[0935] R^1 和 R^2 连接以形成哌啶基环；

[0936] R^7 为 3-(1,1'-联苯基)-基；

[0937] R^8 为 H；

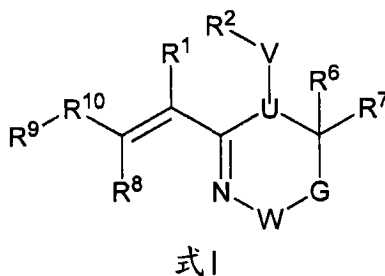
[0938] R^5 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自前文所述的部分；

[0939] R^{10} 选自：3-甲氧基-苯基和 3-F-苯基（且在一实施例中， R^{10} 为 3-甲氧基-苯基，而在另一实施例中， R^{10} 为 3-F-苯基）；

[0940] R^9 为 4-甲基-咪唑基-1-基。

[0941] 在另一实施方案中，本发明公开化合物，或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物，所述化合物具有式 I 中所示的通用结构：

[0942]



[0943] 其中 U 为 C(R^5) 或 N；

[0944] R^6 为 H；

[0945] R^1 和 R^2 连接以形成哌嗪基环；

[0946] R^7 为 3-(1,1'-联苯基)-基；

[0947] R^8 为 H；

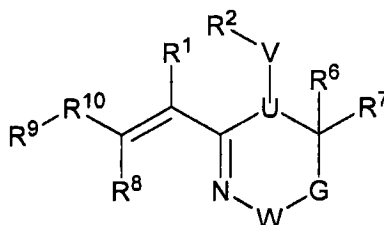
[0948] R^5 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自前文所述的部分；

[0949] R^{10} 选自：3-甲氧基-苯基和 3-F-苯基（且在一实施例中， R^{10} 为 3-甲氧基-苯基，而在另一实施例中， R^{10} 为 3-F-苯基）；

[0950] R^9 为 4-甲基-咪唑基-1-基。

[0951] 在另一实施方案中，本发明公开化合物，或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物，所述化合物具有式 I 中所示的通用结构：

[0952]



式 I

[0953] 其中 U 为 C(R^5) 或 N；

[0954] R^1 为 H；

[0955] R^6 和 R^2 连接以形成哌啶基环；

[0956] R^7 为 3-(1,1'-联苯基)-基；

[0957] R^8 为 H；

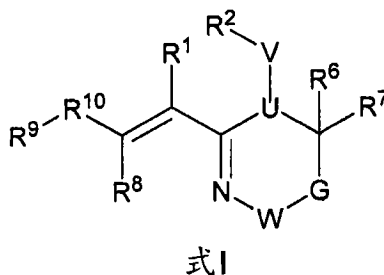
[0958] R^5 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自前文所述的部分；

[0959] R^{10} 选自：3-甲氧基-苯基和 3-F-苯基（且在一实施例中， R^{10} 为 3-甲氧基-苯基，而在另一实施例中， R^{10} 为 3-F-苯基）；

[0960] R^9 为 4-甲基-咪唑基-1-基。

[0961] 在另一实施方案中，本发明公开化合物，或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物，所述化合物具有式 I 中所示的通用结构：

[0962]



[0963] 其中 U 为 C(R⁵) 或 N；

[0964] R¹ 为 H；

[0965] R⁶ 和 R² 连接以形成哌嗪基环；

[0966] R⁷ 为 3-(1,1'-联苯基)-基；

[0967] R⁸ 为 H；

[0968] R⁵ 选自 H、烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-，其中各个所述烷基-、烯基-和炔基-、芳基-、芳基烷基-、烷基芳基-、环烷基-、环烷基烷基-、杂芳基-、杂芳基烷基-、杂环基-和杂环基烷基-可为未取代的，或任选独立地被 1-5 个可为相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自前文所述的部分；

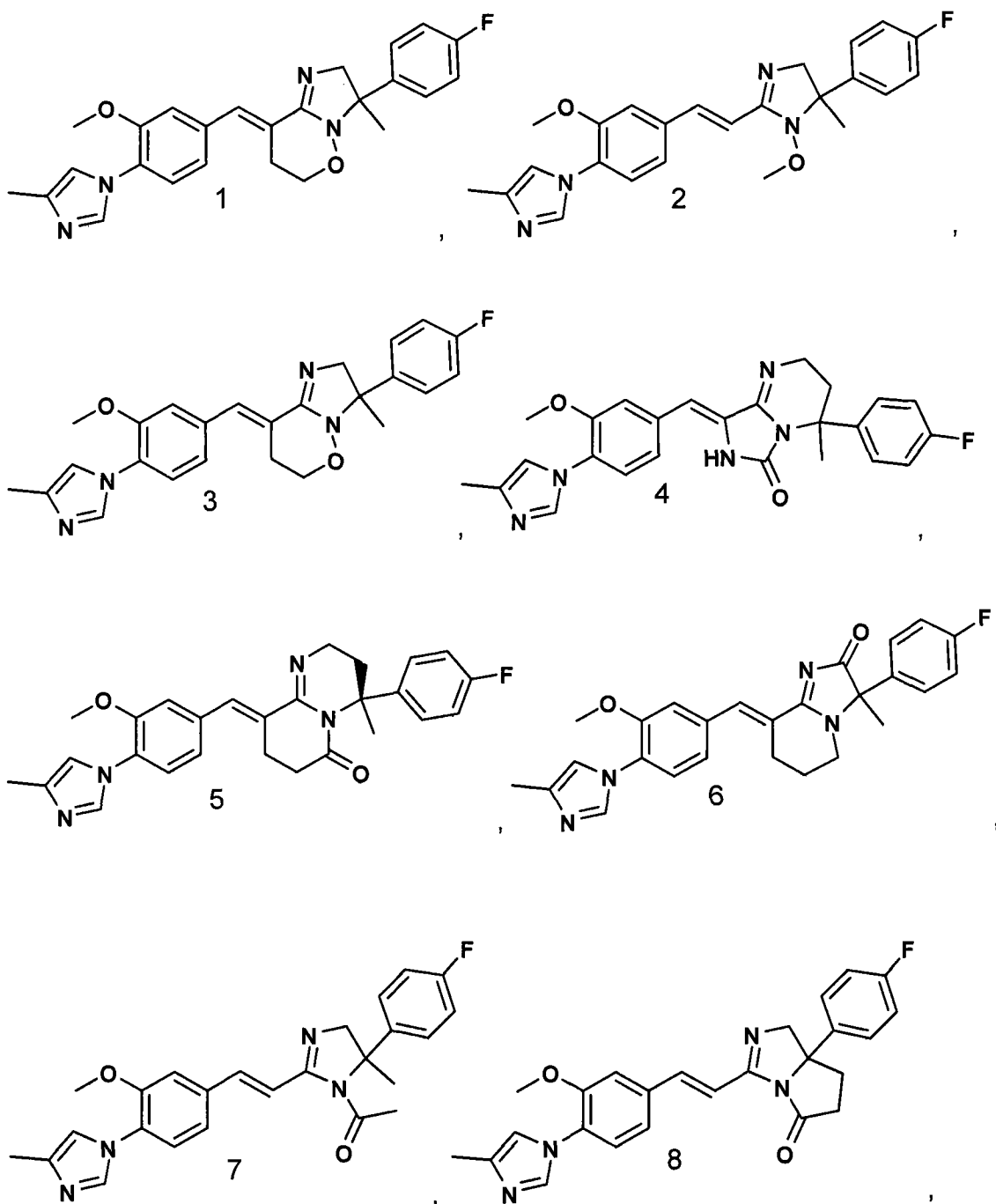
[0969] R¹⁰ 选自：3-甲氧基-苯基和 3-F-苯基（且在一实施例中，R¹⁰ 为 3-甲氧基-苯基，而在另一实施例中，R¹⁰ 为 3-F-苯基）；

[0970] R⁹ 为 4-甲基-咪唑基-1-基。

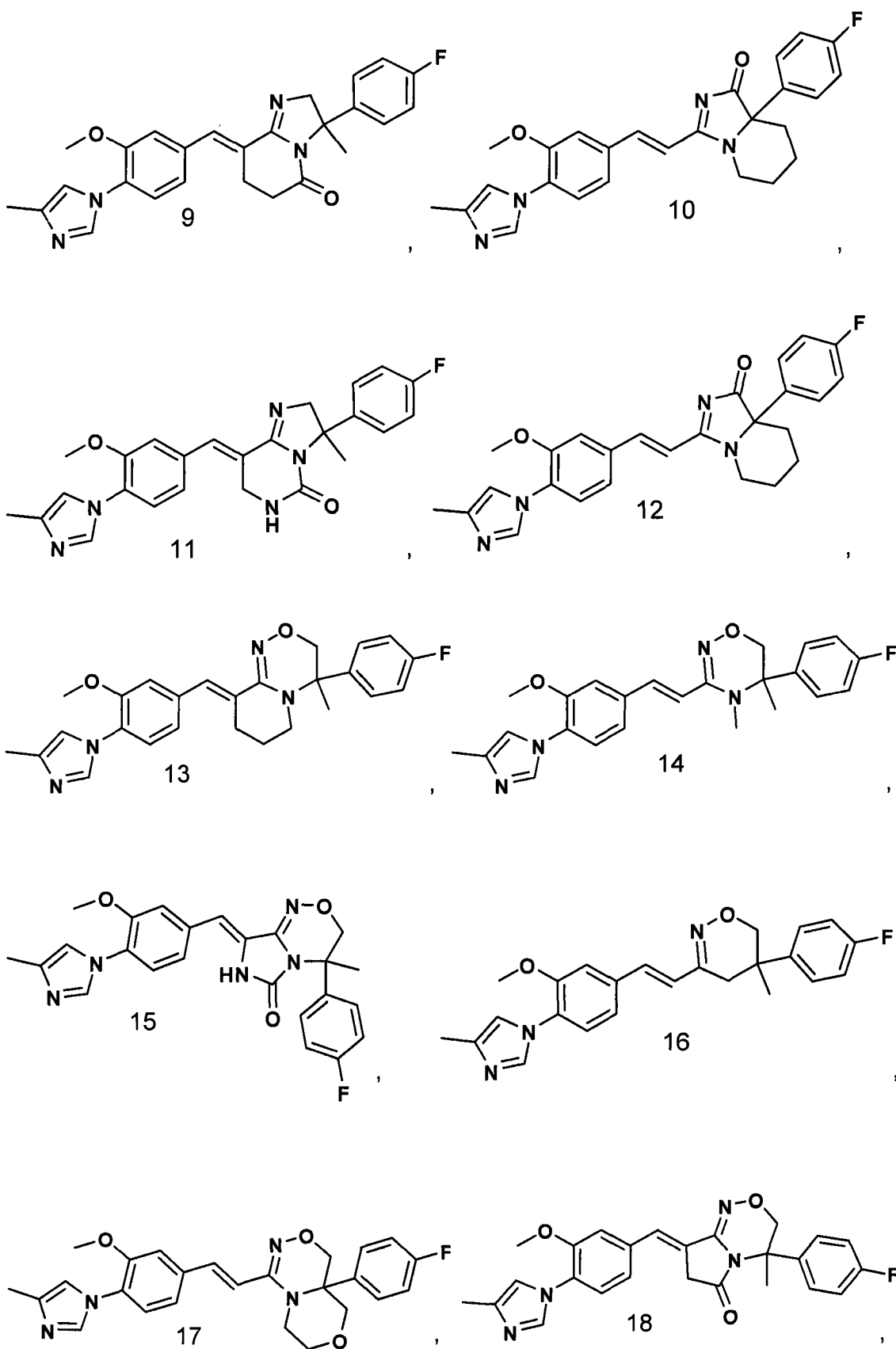
[0971] 示例性的一组本发明化合物示于表 1 中。

[0972] 表 1

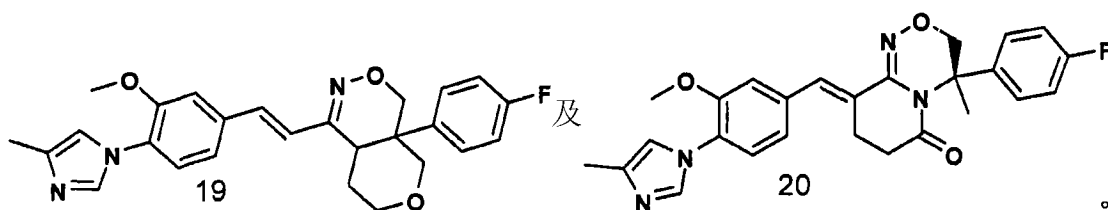
[0973]



[0974]



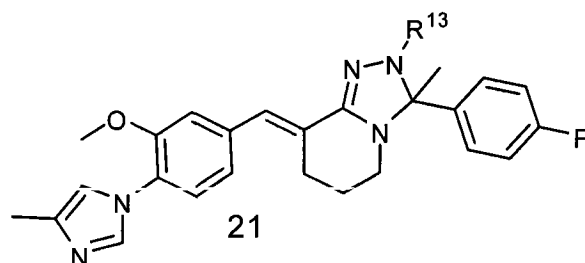
[0975]



[0976]

本发明的代表性化合物也包括：

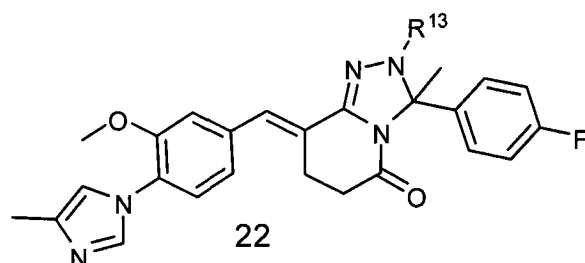
[0977]



[0978]

其中在化合物 21 中的 R^{13} 如对于式 I 的定义（且在一实施例中， R^{13} 为 H），

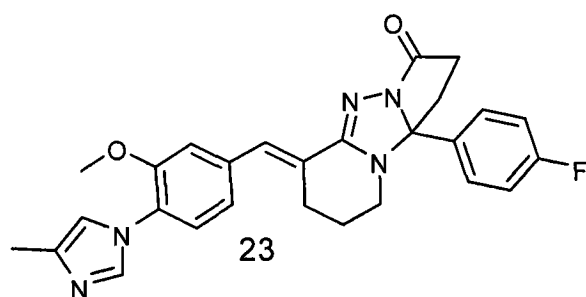
[0979]



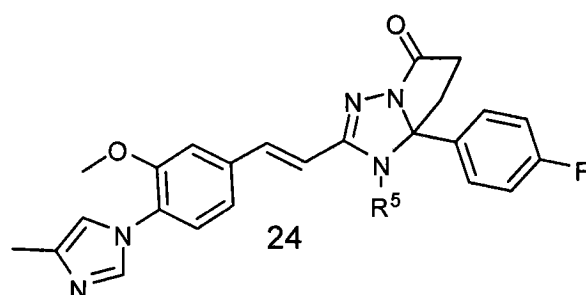
[0980]

其中在化合物 22 中的 R^{13} 如对式 I 的定义（且在一实施例中， R^{13} 为 H），

[0981]



和



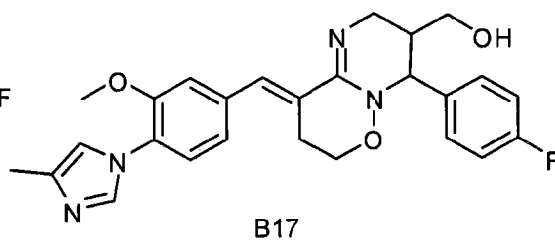
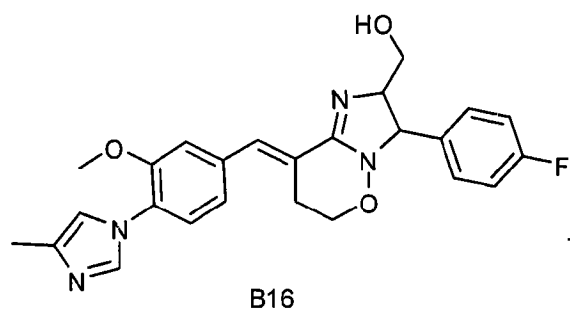
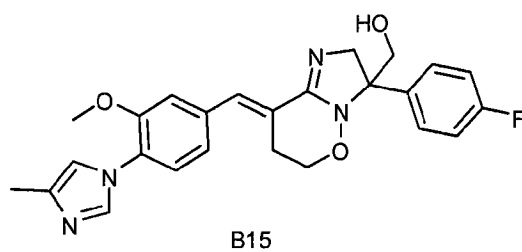
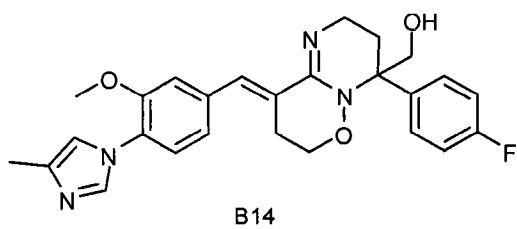
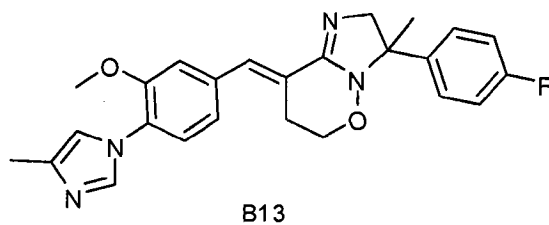
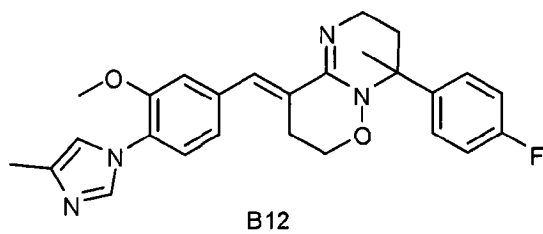
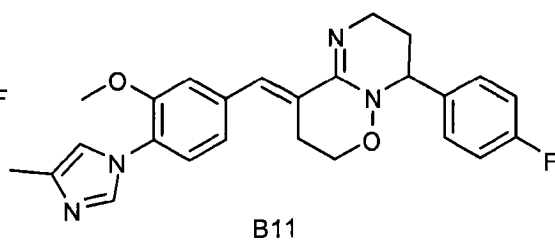
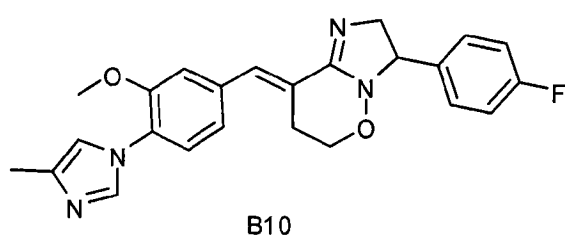
[0982]

其中在化合物 22 中的 R^5 如对式 I 的定义（且在一实施例中， R^5 为 H）。

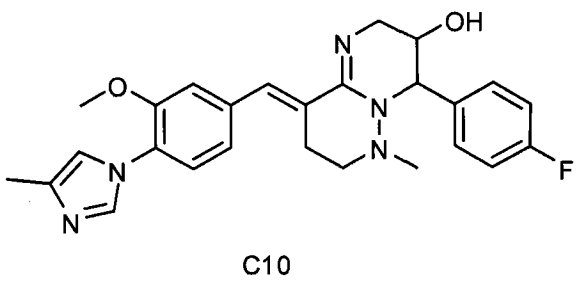
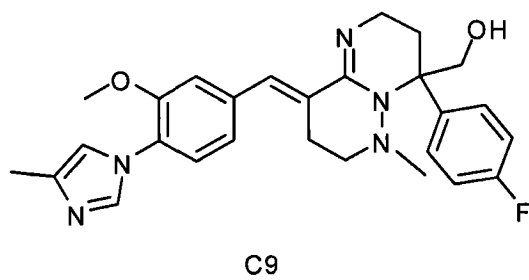
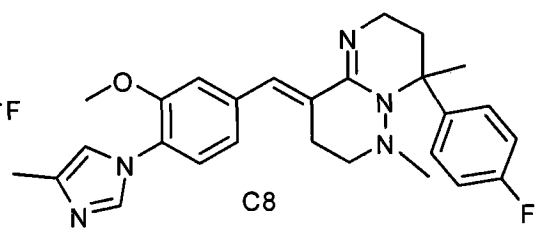
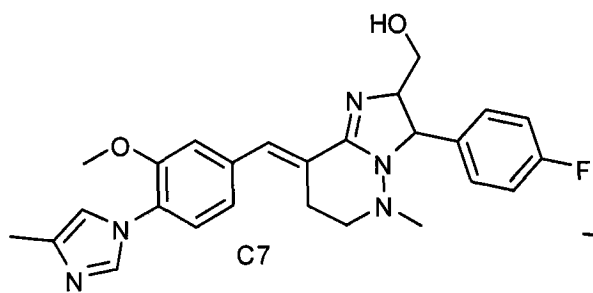
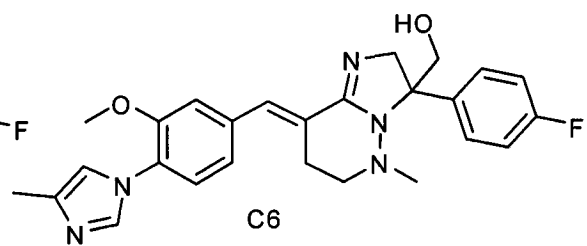
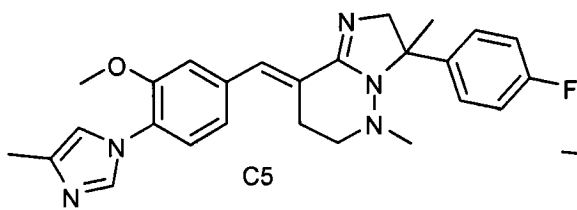
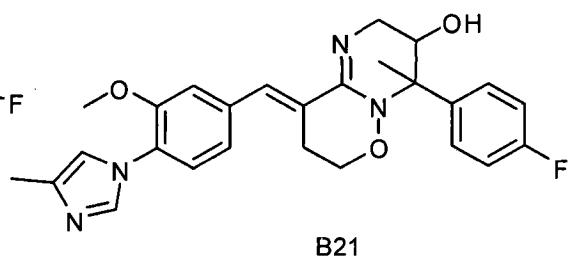
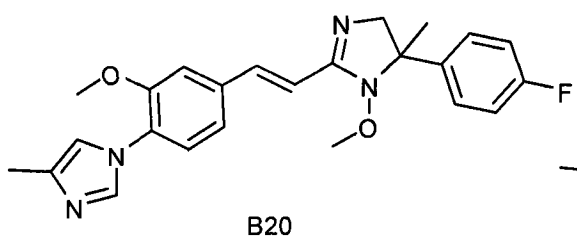
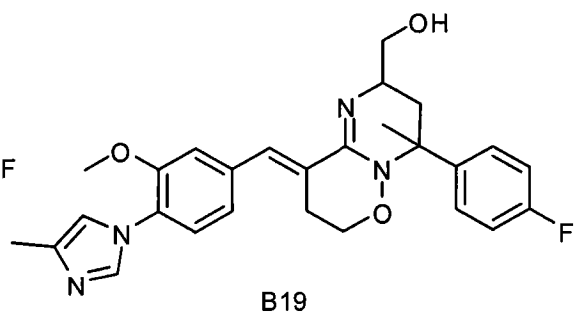
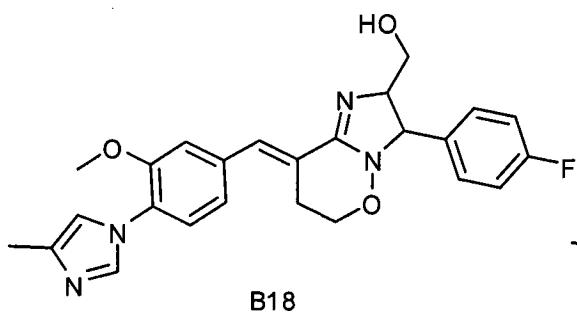
[0983]

本发明的代表性化合物也包括：

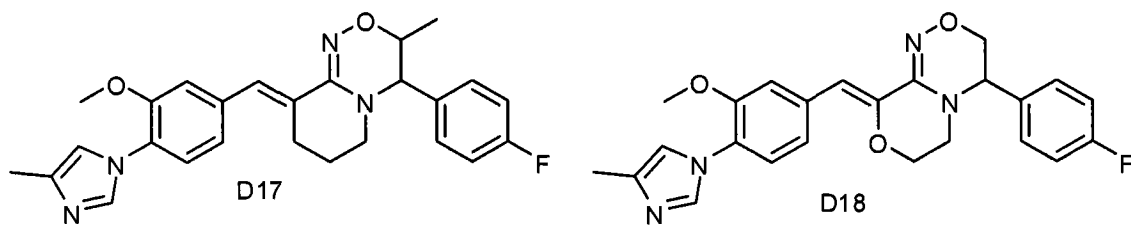
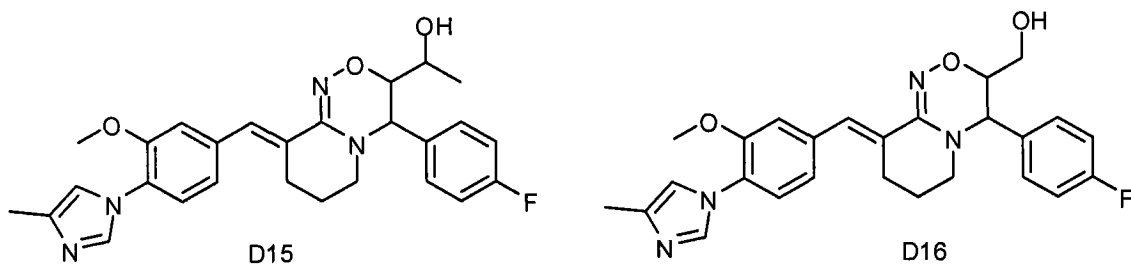
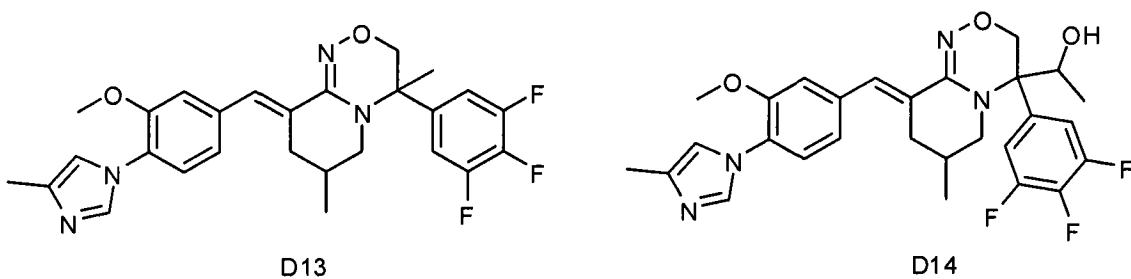
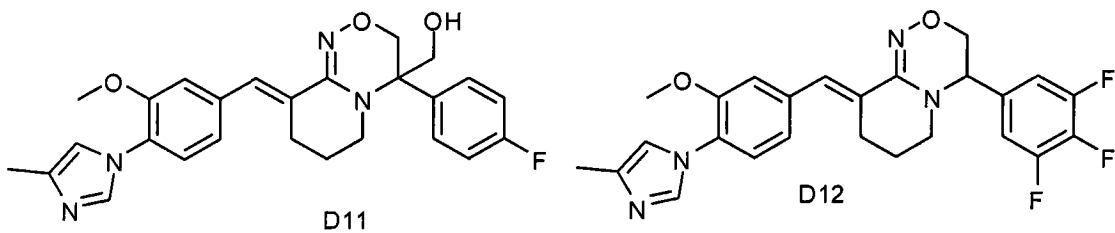
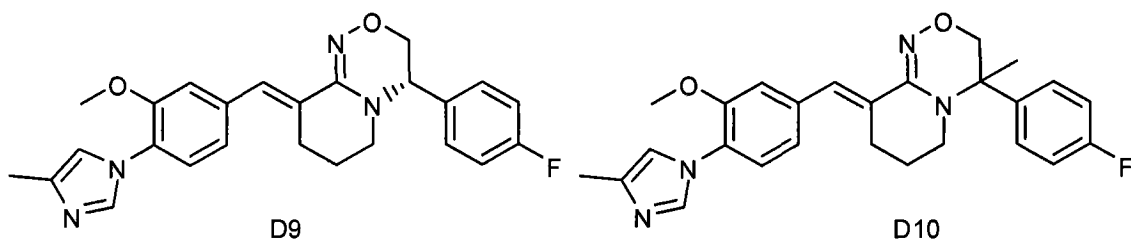
[0984]



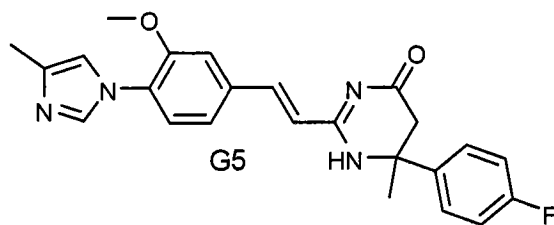
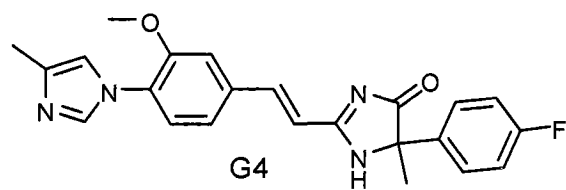
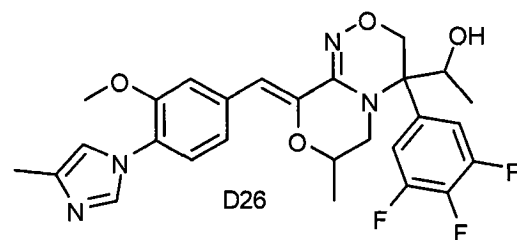
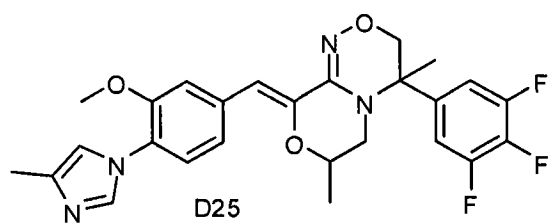
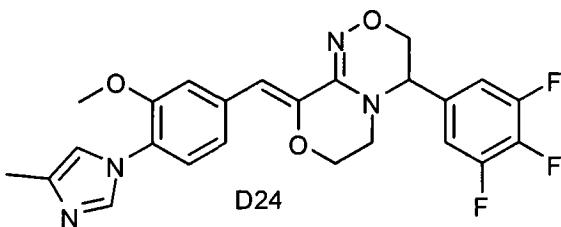
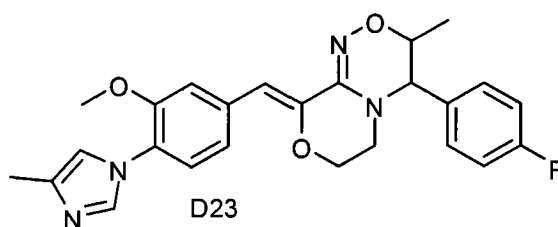
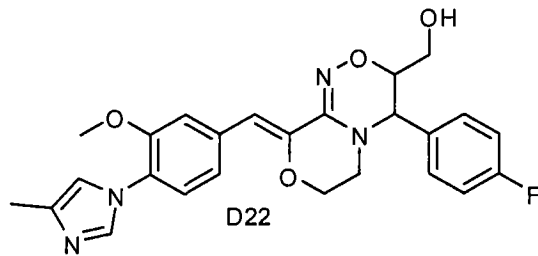
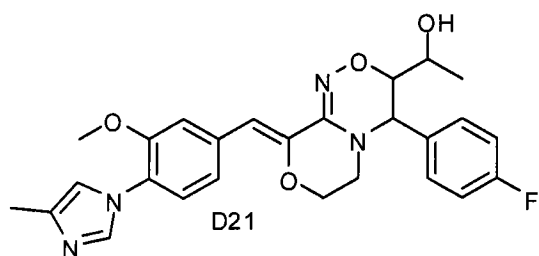
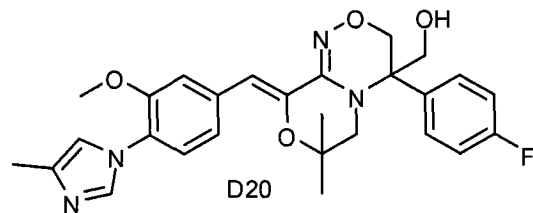
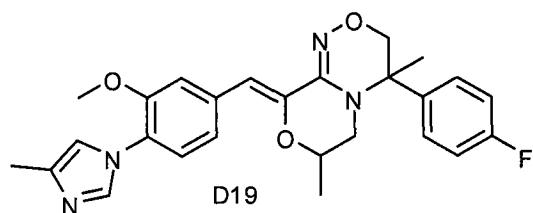
[0985]



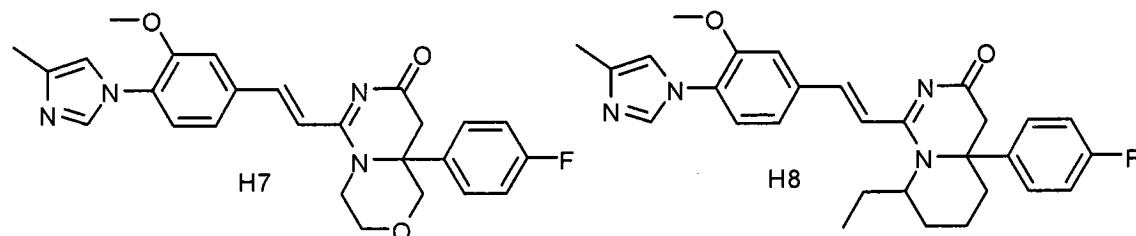
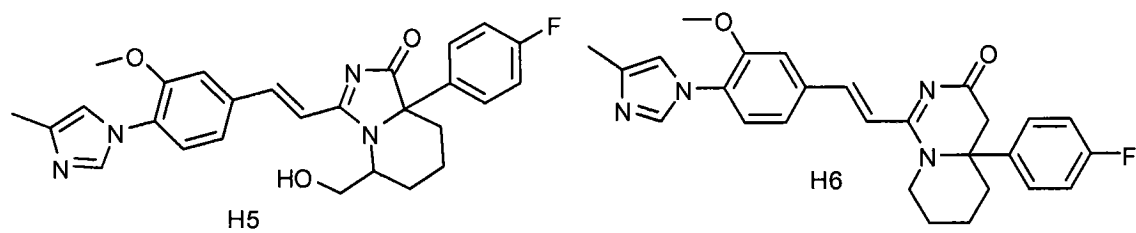
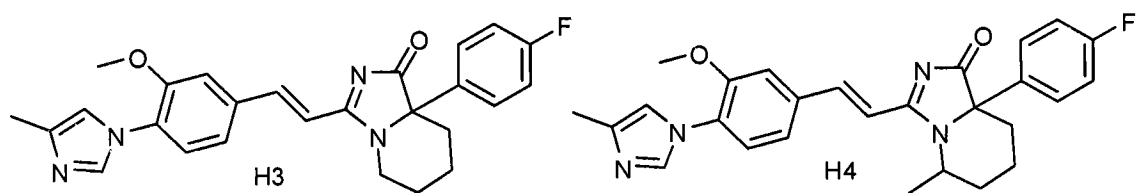
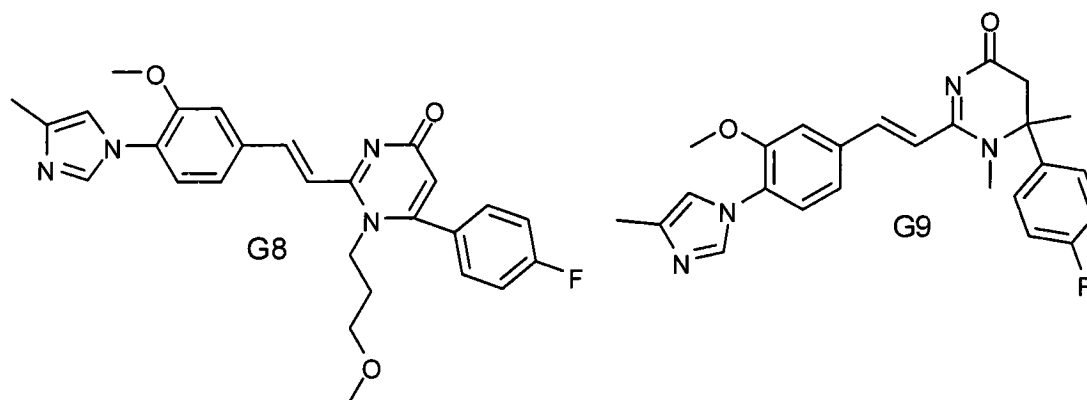
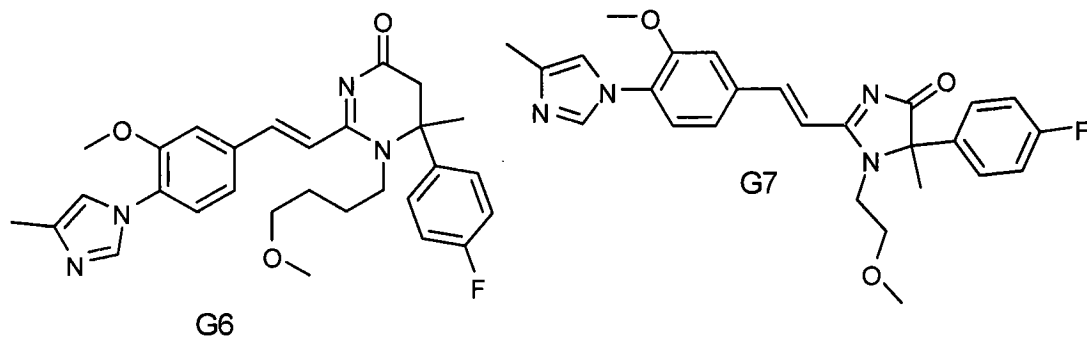
[0986]



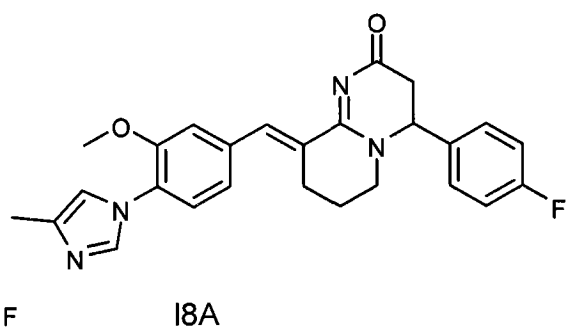
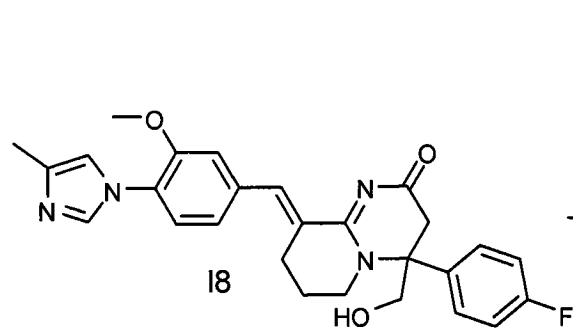
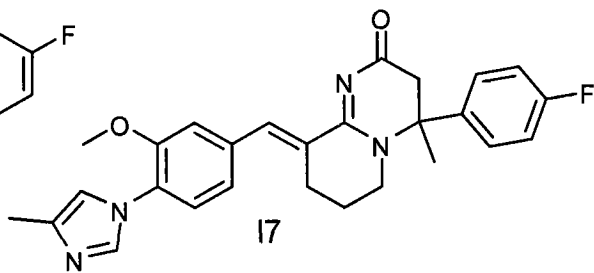
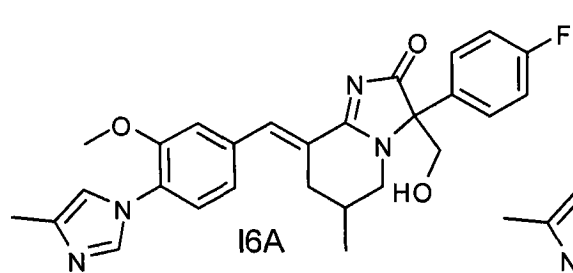
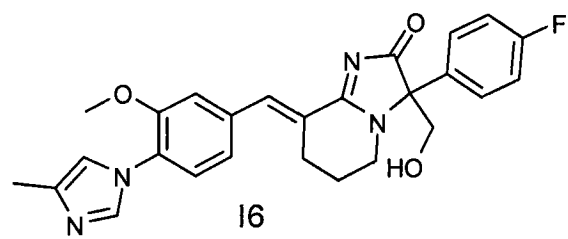
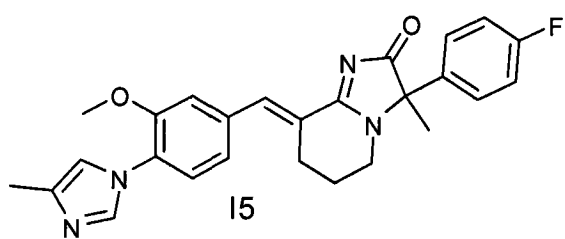
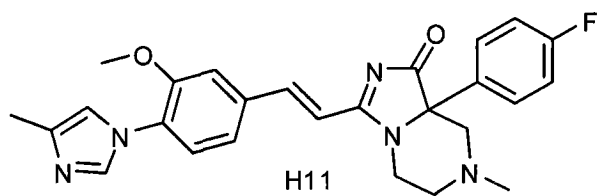
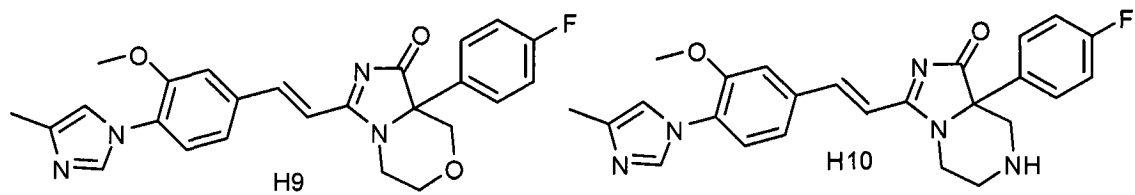
[0987]



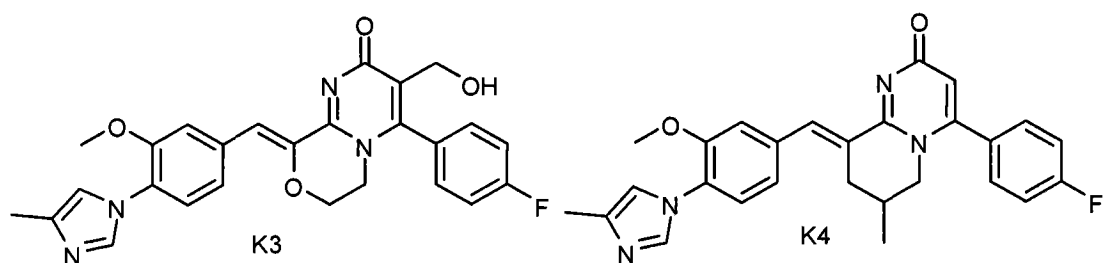
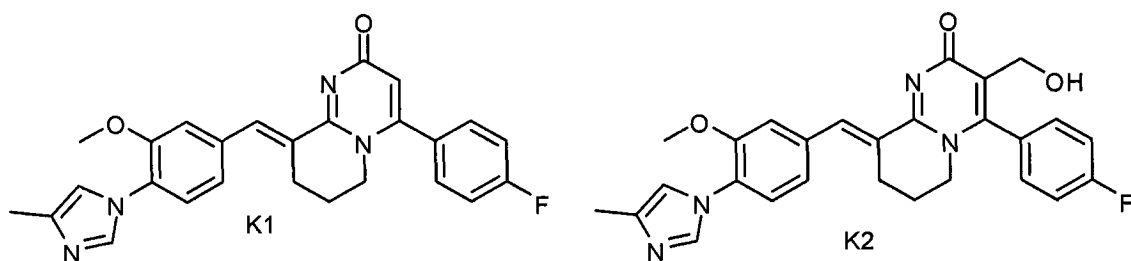
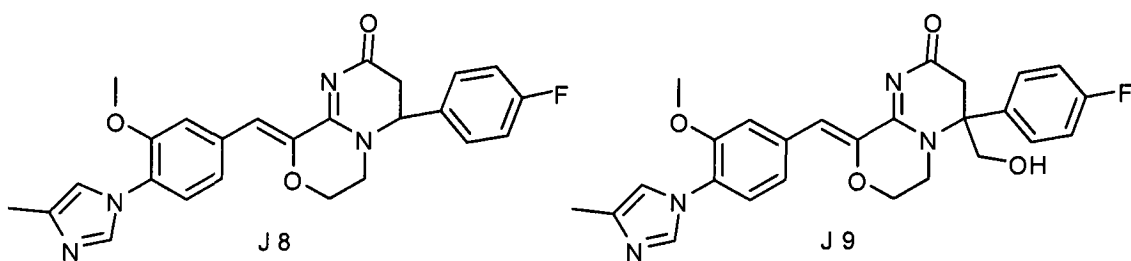
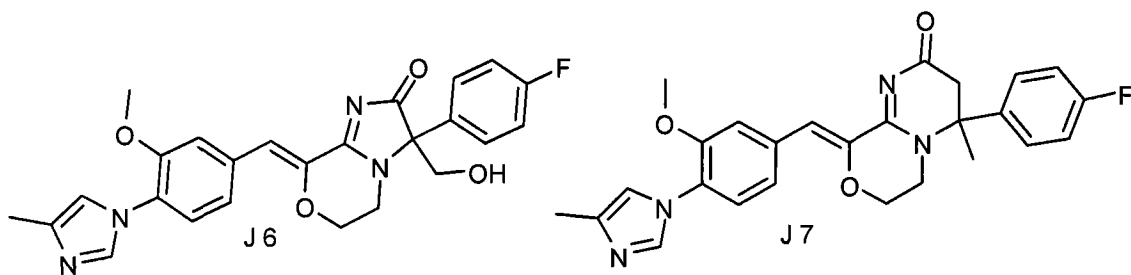
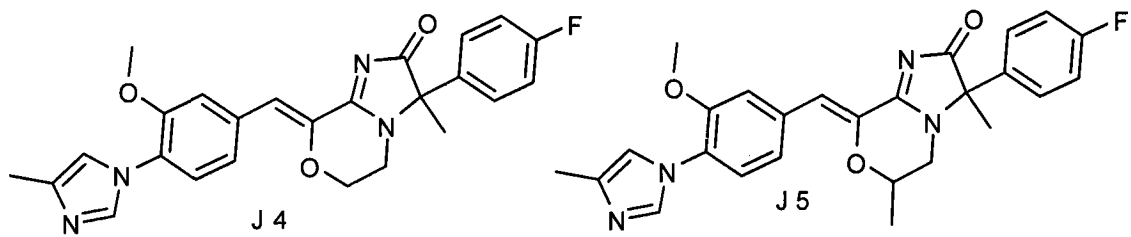
[0988]



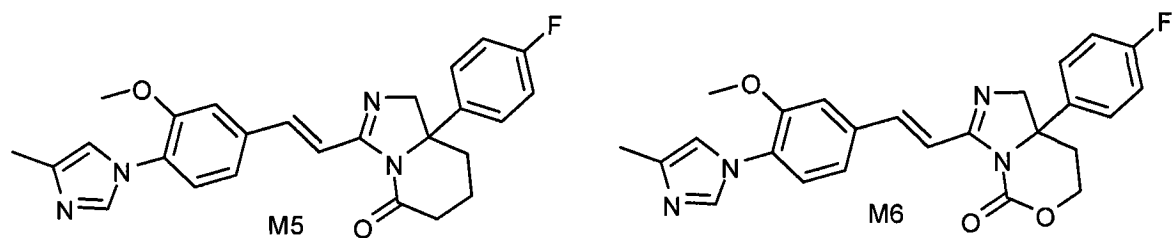
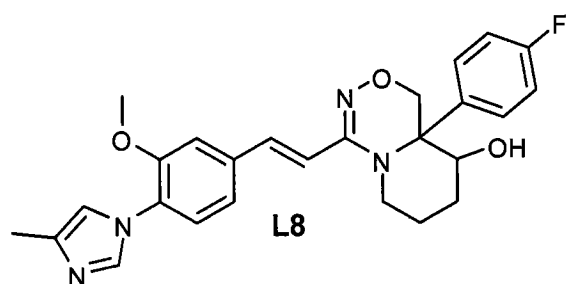
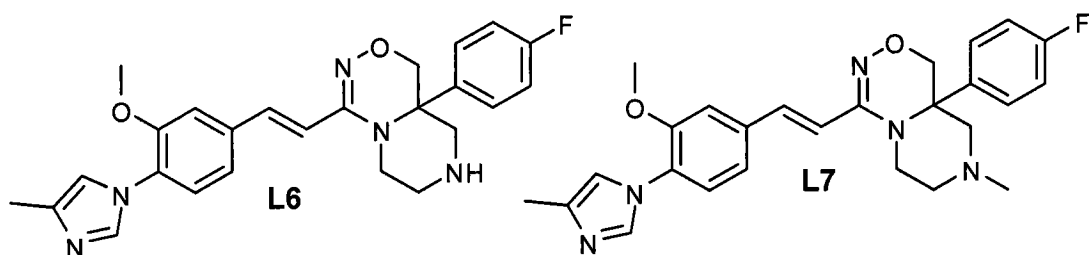
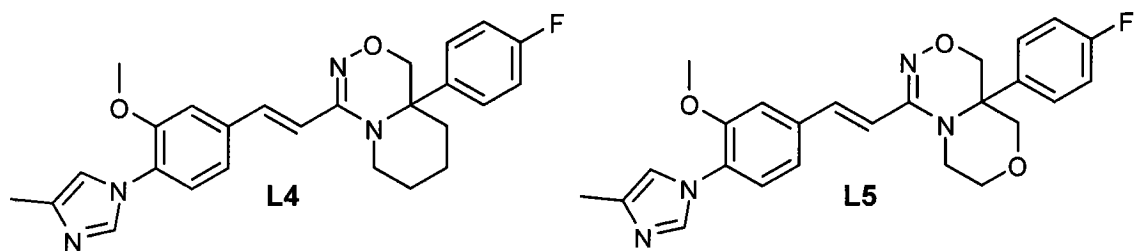
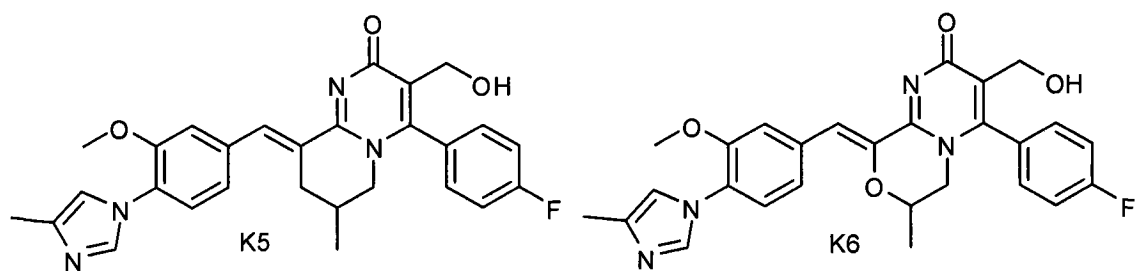
[0989]



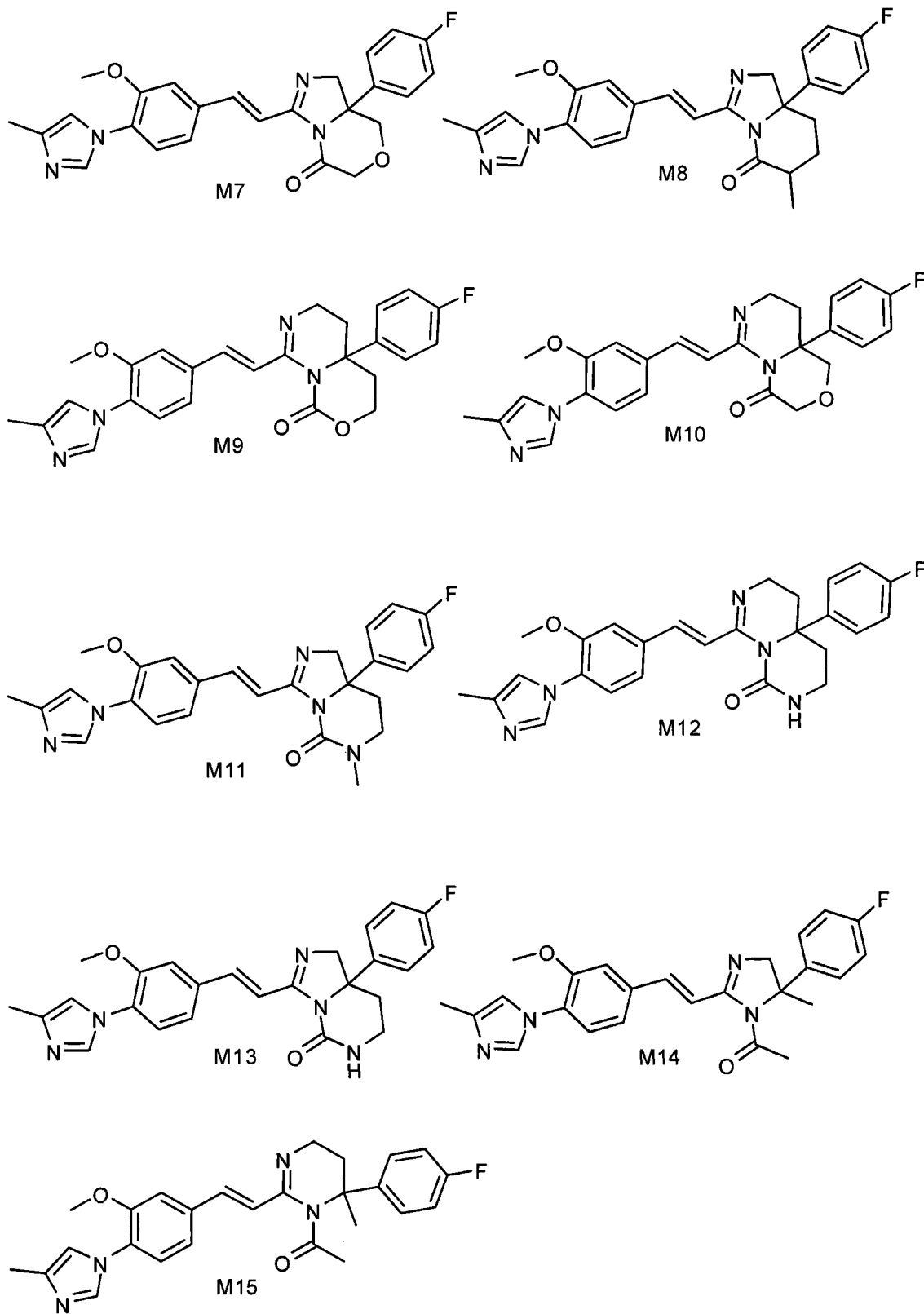
[0990]



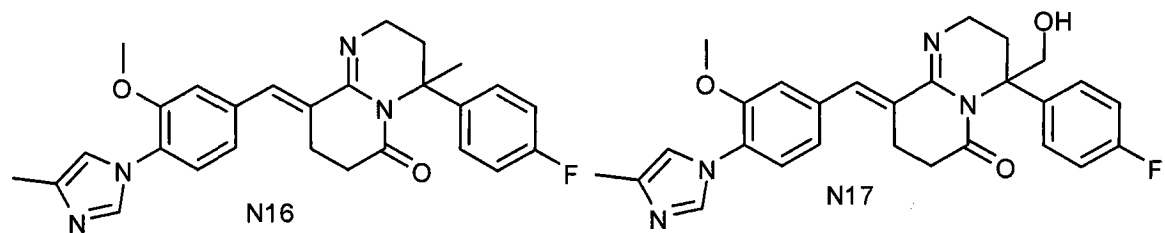
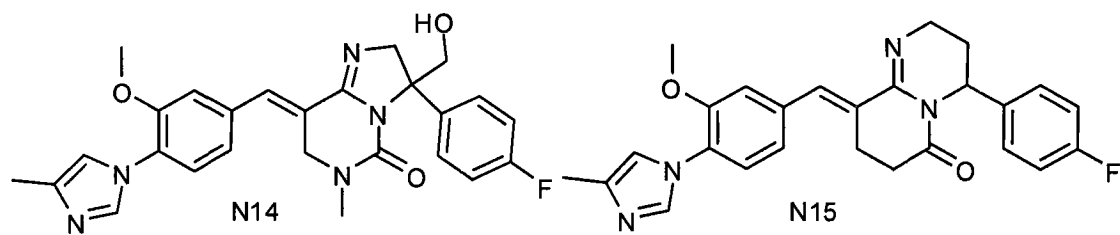
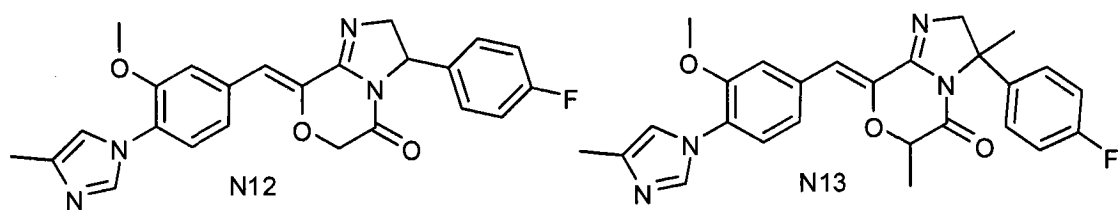
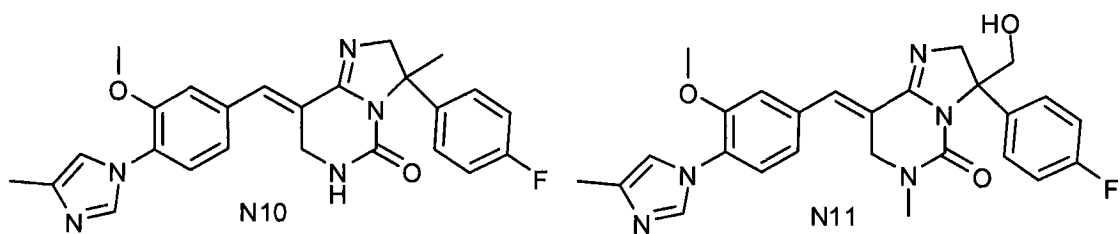
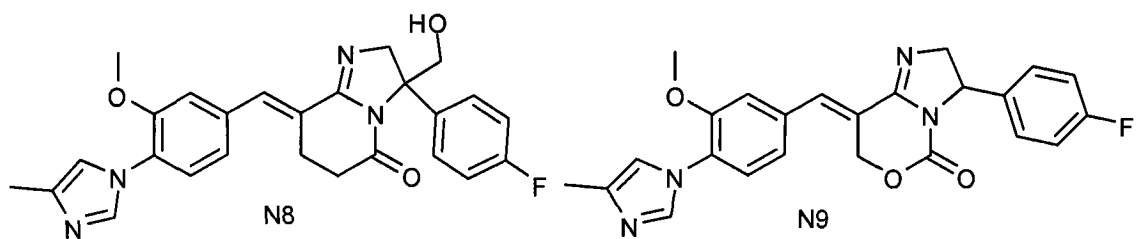
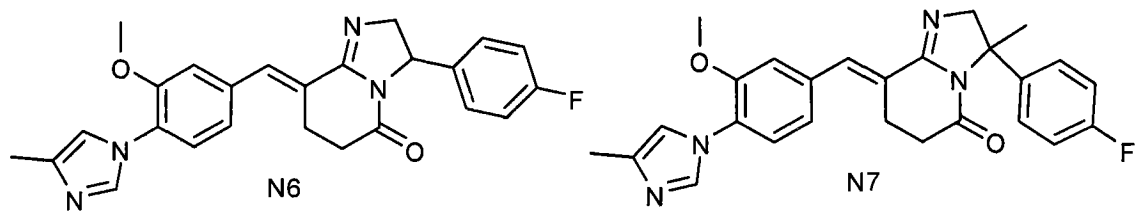
[0991]



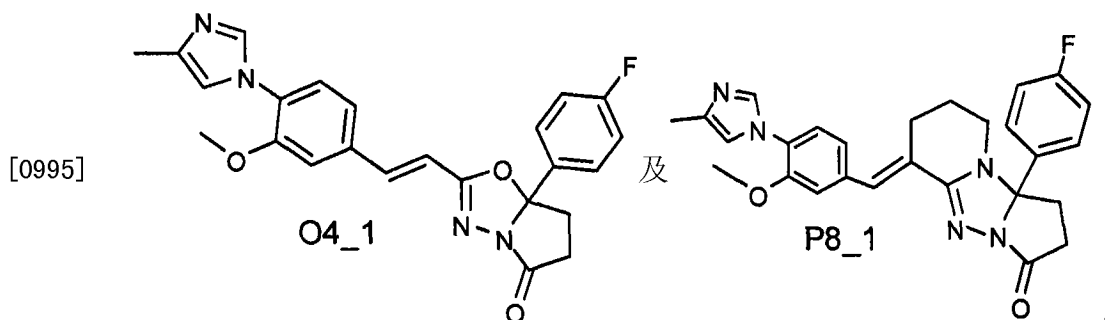
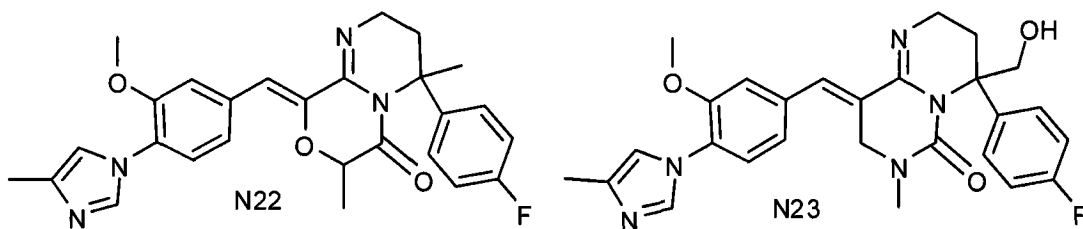
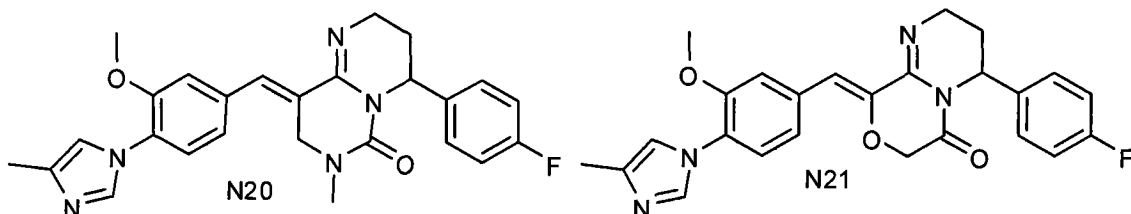
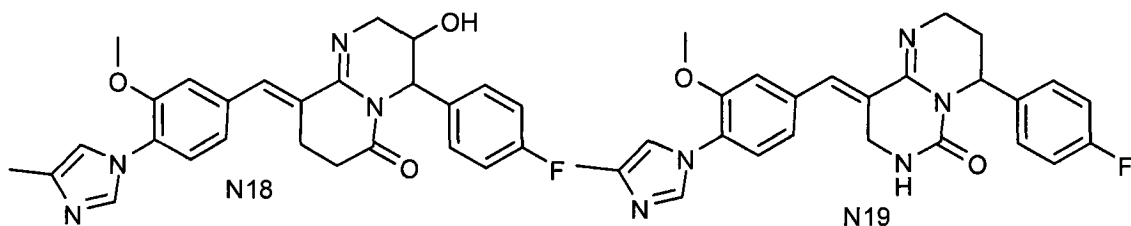
[0992]



[0993]



[0994]



[0996] 本发明的一个实施方案涉及化合物 1。

[0997] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 2。

[0998] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 3。

[0999] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 4。

[1000] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 5。

[1001] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 6。

[1002] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 7。

[1003] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 8。

[1004] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 9。

[1005] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 10。

[1006] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 11。

[1007] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 12。

[1008] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 13。

[1009] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 14。

- [1010] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 15。
- [1011] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 16。
- [1012] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 17。
- [1013] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 18。
- [1014] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 19。
- [1015] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 20。
- [1016] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 21。
- [1017] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 22。
- [1018] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 23。
- [1019] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 24。
- [1020] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 B10。
- [1021] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 B11。
- [1022] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 B12。
- [1023] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 B13。
- [1024] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 B14。
- [1025] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 B15。
- [1026] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 B16。
- [1027] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 B17。
- [1028] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 B18。
- [1029] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 B19。
- [1030] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 B20。
- [1031] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 B21。
- [1032] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 C5。
- [1033] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 C6。
- [1034] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 C7。
- [1035] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 C8。
- [1036] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 C9。
- [1037] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 C10。
- [1038] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 D9。
- [1039] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 D10。
- [1040] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 D11。
- [1041] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 D12。
- [1042] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 D13。
- [1043] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 D14。
- [1044] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 D15。
- [1045] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 D16。
- [1046] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 D17。
- [1047] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 D18。
- [1048] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 D19。

- [1049] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 D20。
- [1050] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 D21。
- [1051] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 D22。
- [1052] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 D23。
- [1053] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 D24。
- [1054] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 D25。
- [1055] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 D26。
- [1056] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 G4。
- [1057] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 G5。
- [1058] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 G6。
- [1059] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 G7。
- [1060] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 G8。
- [1061] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 G9。
- [1062] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 H3。
- [1063] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 H4。
- [1064] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 H5。
- [1065] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 H6。
- [1066] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 H7。
- [1067] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 H8。
- [1068] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 H9。
- [1069] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 H10。
- [1070] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 H11。
- [1071] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 I5。
- [1072] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 I6。
- [1073] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 I6A。
- [1074] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 I7。
- [1075] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 I8。
- [1076] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 I8A。
- [1077] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 J4。
- [1078] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 J5。
- [1079] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 J6。
- [1080] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 J7。
- [1081] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 J8。
- [1082] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 J9。
- [1083] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 K1。
- [1084] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 K2。
- [1085] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 K3。
- [1086] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 K4。
- [1087] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 K5。

- [1088] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 K6。
- [1089] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 L4。
- [1090] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 L5。
- [1091] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 L6。
- [1092] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 L7。
- [1093] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 L8。
- [1094] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 M5。
- [1095] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 M6。
- [1096] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 M7。
- [1097] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 M8。
- [1098] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 M9。
- [1099] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 M10。
- [1100] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 M11。
- [1101] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 M12。
- [1102] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 M13。
- [1103] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 M14。
- [1104] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 M15。
- [1105] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 N6。
- [1106] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 N7。
- [1107] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 N8。
- [1108] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 N9。
- [1109] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 N10。
- [1110] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 N11。
- [1111] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 N12。
- [1112] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 N13。
- [1113] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 N14。
- [1114] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 N15。
- [1115] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 N16。
- [1116] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 N17。
- [1117] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 N18。
- [1118] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 N19。
- [1119] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 N20。
- [1120] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 N21。
- [1121] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 N22。
- [1122] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 N23。
- [1123] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 O41。
- [1124] 本发明的另一个实施方案涉及化合物 P81。
- [1125] 当于上文及在整个本公开内容中使用时,下列术语,除非另外指出,否则应理解具有下述意义:

- [1126] "ADDP" 意指 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶。
- [1127] "AIBN" 意指 2,2'-偶氮二(2-甲基丙腈)。
- [1128] "CAN" 意指硝酸铈(IV)铵。
- [1129] "DCC" 意指 N,N'-二环己基碳二亚胺。
- [1130] "DCM" 意指二氯甲烷。
- [1131] "DMF" 意指二甲基甲酰胺。
- [1132] "HOBT" 意指 1-羟基苯并三唑。
- [1133] "LDA" 意指二异丙基氨基化锂。
- [1134] "TBAF" 意指氟化四-N-丁基铵。
- [1135] "TBSO" 意指叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基。
- [1136] "TfO" 意指三氟甲基磺酰氧基。
- [1137] "至少一种" 意指一种或一种以上,例如 1、2 或 3 种,或在另一实施例中为 1 或 2 种,或在另一实施例中为 1 种。
- [1138] 关于使用本发明化合物的"一或多种"意指使用一种或一种以上化合物,例如 1、2 或 3 种,或在另一实施例中为 1 或 2 种,或在另一实施例中为 1 种。
- [1139] "患者" 包括人与动物两者。
- [1140] "哺乳动物" 意指人及其它哺乳动物。
- [1141] 应注意的是,本文式 I 及其它化学式的碳可被 1 至 3 个硅原子替代,只要满足所有化学价的必要条件即可。
- [1142] "烷基" 意指脂族烃基,其可为直链或支链,且在此链中包含约 1 至约 20 个碳原子。优选的烷基在链中含有约 1 至约 12 个碳原子。更优选的烷基在链中含有约 1 至约 6 个碳原子。支链意指一或多个低级烷基,例如甲基、乙基或丙基,被连接至线性烷基链。"低级烷基" 意指在链中具有约 1 至约 6 个碳原子的、可为直链或支链的基团。"烷基" 可为未取代的或任选被一或多个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自卤代、烷基、芳基、环烷基、氰基、羟基、烷氧基、烷硫基、氨基、肟(例如=N-OH)、-NH(烷基)、-NH(环烷基)、-N(烷基)₂、-O-C(O)-烷基、-O-C(O)-芳基、-O-C(O)-环烷基、羧基和 -C(O)O-烷基。适当烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正-丙基、异丙基和叔-丁基。
- [1143] "烯基" 意指含有至少一个碳-碳双键的脂族烃基,且其可为直链或支链的,并在此链中包含约 2 至约 15 个碳原子。优选的烯基在链中具有约 2 至约 12 个碳原子;和更优选在链中有约 2 至约 6 个碳原子。支链意指一或多个低级烷基,例如甲基、乙基或丙基,被连接至线性烯基链。"低级烯基" 意指约 2 至约 6 个碳原子在链中,其可为直链或支链的。"烯基" 可为未取代的或任选被一或多个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自卤代、烷基、芳基、环烷基、氰基、烷氧基和 -S(烷基)。适当烯基的非限制性实例包括乙烯基、丙烯基、正-丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正-戊烯基、辛烯基和癸烯基。
- [1144] "亚烷基" 意指通过从上文所定义的烷基除去一个氢原子所获得的双官能性基团。亚烷基的非限制性实例包括亚甲基、亚乙基和亚丙基。
- [1145] "炔基" 意指含有至少一个碳-碳三键的脂族烃基,且其可为直链或支链的,并在此链中包含约 2 至约 15 个碳原子。优选的炔基在链中具有约 2 至约 12 个碳原子;和更优选在链中有约 2 至约 4 个碳原子。支链意指一或多个低级烷基,例如甲基、乙基或丙基,被

连接至线性炔基链。"低级炔基"意指约 2 至约 6 个碳原子在此链中,其可为直链或支链的。适当炔基的非限制性实例包括乙炔基、丙炔基、2-丁炔基和 3-甲基丁炔基。"炔基"可为未取代的或任选被一或多个可为相同或不同的取代基取代,各取代基独立选自烷基、芳基和环烷基。

[1146] "芳基"意指包含约 6 至约 14 个碳原子,优选约 6 至约 10 个碳原子的芳族单环或多环系统。芳基可任选被一或多个"环系统取代基"取代,其可为相同或不同的,且均如本文定义。适当芳基的非限制性实例包括苯基和萘基。

[1147] "杂芳基"意指芳族单环或多环系统,其包含约 5 至约 14 个环原子,优选约 5 至约 10 个环原子,其中一或多个环原子为碳以外的元素,例如氮、氧或硫(单独或结合)。优选的杂芳基含有约 5 至约 6 个环原子。"杂芳基"可任选被一或多个"环系统取代基"取代,其可为相同或不同的,且均如本文定义。杂芳基字根名称前的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别指至少一个氮、氧或硫原子作为环原子存在。杂芳基的氮原子可任选被氧化成其相应的 N-氧化物。"杂芳基"也可包括稠合至如上文定义的芳基的如上文定义的杂芳基。适当杂芳基的非限制性实例,包括吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、吡啶酮(包括 N-取代的吡啶酮)、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋咱基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、酞嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋咱基、羟咪唑基、氮杂咪唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、异喹啉基、苯并氮杂咪唑基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基等。术语"杂芳基"也指部分饱和的杂芳基部分,如四氢异喹啉基、四氢喹啉基等。

[1148] "芳烷基"或"芳基烷基"意指芳基-烷基-基团,其中芳基和烷基均如前文所述。优选的芳烷基包含低级烷基。适当芳烷基的非限制性实例包括苄基、2-苯乙基和萘基甲基。对母体部分的键结通过烷基。

[1149] "烷基芳基"意指烷基-芳基-基团,其中烷基和芳基均如前文所述。优选的烷基芳基包含低级烷基。适当烷基芳基的非限制性实例为甲苯基。对母体部分的键结通过芳基。

[1150] "环烷基"意指非芳族单-或多环系统,其包含约 3 至约 10 个碳原子,优选约 5 至约 10 个碳原子。优选的环烷基环含有约 5 至约 7 个环原子。环烷基可任选被一或多个"环系统取代基"取代,其可为相同或不同的,且均如上文定义。适当的单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环戊基、环己基、环庚基等。适当的多环环烷基的非限制性实例包括 1-十氢萘基、降冰片基(norbornyl)、金刚烷基等。

[1151] "环烷基烷基"意指通过烷基部分(上文所定义)连接至母体核心的如上文定义的环境基部分。适当的环境基烷基的非限制性实例包括环己基甲基、金刚烷基甲基等。

[1152] "环烯基"意指非芳族单或多环系统,包含约 3 至约 10 个碳原子,优选约 5 至约 10 个碳原子,其含有至少一个碳-碳双键。优选的环烯基环含有约 5 至约 7 个环原子。环烯基可任选被一或多个"环系统取代基"取代,其可为相同或不同的,且均如上文定义。适当的单环环烯基的非限制性实例包括环戊烯基、环己烯基、环庚-1,3-二烯基等。适当的多环环烯基的非限制性实例为降冰片烯基(norbornylenyl)。

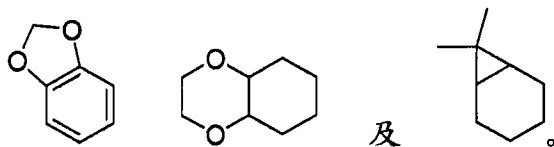
[1153] "环烯基烷基"意指通过烷基部分(上文所定义)连接至母体核心的如上文定义

的环烯基部分。适当的环烯基烷基的非限制性实例包括环戊烯基甲基、环己烯基甲基等。

[1154] “卤素”意指氟、氯、溴或碘。优选为氟、氯及溴。“卤代”指氟代、氯代、溴代或碘代。

[1155] “环系统取代基”意指连接至芳族或非芳族环系统的取代基，其例如替代环系统上的可利用的氢。环系统取代基可为相同或不同的，各独立选自烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳基烷基、烷基芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、烷基杂芳基、羟基、羟烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤代、硝基、氰基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳烷硫基、杂芳基烷硫基、环烷基、杂环基、 $-O-C(O)-$ 烷基、 $-O-C(O)-$ 芳基、 $-O-C(O)-$ 环烷基、 $-C(=N-CN)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH$ (烷基)、脞(例如 $=N-OH$)、 Y_1Y_2N- 、 Y_1Y_2N- 烷基、 $-Y_1Y_2NC(O)-$ 、 $-Y_1Y_2NSO_2-$ 和 $-SO_2NY_1Y_2$ ，其中 Y_1 和 Y_2 可为相同或不同，且独立选自氢、烷基、芳基、环烷基和芳烷基。“环系统取代基”也可意指单一部分，其同时置换环系统的两个相邻碳原子上的两个可利用的氢(在各碳上各有一个H)。此种部分的实例为亚甲二氧基、亚乙二氧基、 $-C(CH_3)_2-$ 等，其形成以下的部分，例如：

[1156]

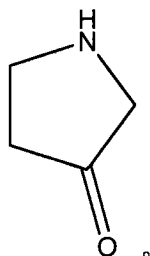


[1157] “杂芳基烷基”意指通过烷基部分(上文所定义)连接至母体核心的如上文定义的杂芳基部分。适当的杂芳基的非限制性实例，包括 2-吡啶基甲基、喹啉基甲基等。

[1158] “杂环基”意指非芳族饱和的单环或多环环系统，包含约 3 至约 10 个环原子，优选约 5 至约 10 个环原子，其中在此环系统中的一或多个原子为碳以外的元素，例如氮、氧或硫(单独或结合)。没有相邻的氧和/或硫原子存在于此环系统中。优选的杂环基含有约 5 至约 6 个环原子。在杂环基字根名称前的前缀氮杂、氧杂或硫杂，分别意指至少一个氮、氧或硫原子作为环原子存在。杂环基环中的任何 $-NH$ 可经保护存在，例如保护为 $-N(Boc)$ 、 $-N(Cbz)$ 、 $-N(Tos)$ 基团等；这样的保护也被视为本发明的一部分。杂环基可任选被一或多个“环系统取代基”取代，其可为相同或不同的，且均如本文定义。

[1159] 杂环基的氮或硫原子可任选被氧化成其相应的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。适当的单环杂环基环的非限制性实例包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1,4-二氧六环基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、内酰胺、内酯等。“杂环基”也可意指其中单一部分(例如 $=O$) 同时置换环系统的相同碳原子上的两个可利用的氢的杂环基环。此种部分的实例为吡咯烷酮：

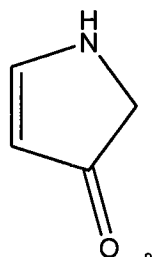
[1160]



[1161] “杂环基烷基”意指通过烷基部分（上文所定义）连接至母体核心的如上文定义的杂环基部分。适当的杂环基烷基的非限制性实例包括哌啶基甲基、哌嗪基甲基等。

[1162] “杂环烯基”意指非芳族单环或多环系统，包含约 3 至约 10 个环原子，优选约 5 至约 10 个环原子，其中在此环系统中的一或多个原子为碳以外的元素，例如氮、氧或硫原子（单独或结合），且其含有至少一个碳-碳双键或碳-氮双键。没有相邻的氧和 / 或硫原子存在于此环系统中。优选的杂环烯基环含有约 5 至约 6 个环原子。在杂环烯基字根名称前的前缀氮杂、氧杂或硫杂，分别意指至少一个氮、氧或硫原子作为环原子存在。杂环烯基可任选被一或多个环系统取代基取代，其中“环系统取代基”如上文定义。杂环烯基的氮或硫原子可任选被氧化成其相应的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。适当杂环烯基的非限制性实例包括 1,2,3,4-四氢吡啶基、1,2-二氢吡啶基、1,4-二氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、1,4,5,6-四氢嘧啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基、二氢咪唑基、二氢噁唑基、二氢噁二唑基、二氢噻唑基、3,4-二氢-2H-吡喃基、二氢呋喃基、氟代二氢呋喃基、7-氧杂二环 [2.2.1] 庚烯基、二氢噻吩基、二氢噻喃等。“杂环烯基”也可意谓单一部分（例如羰基），其同时置换环系统的相同碳原子上的两个可利用的氢。此种部分的实例为四氢吡咯酮（pyrrolidinone）：

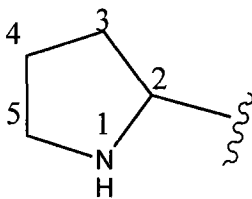
[1163]



[1164] “杂环烯基烷基”意指通过烷基部分（上文所定义）连接至母体核心的如上文定义的杂环烯基部分。

[1165] 应注意的是，在本发明的含有杂原子的环系统中，没有羟基在邻近 N、O 或 S 的碳原子上，以及没有 N 或 S 基团在邻近另一个杂原子的碳上。因此，例如，在以下环中：

[1166]



[1167] 没有 -OH 直接连接至标示为 2 和 5 的碳上。

[1168] 也应注意的是，互变异构形式，例如以下部分：

[1169]



[1170] 在本发明的某些实施方案中，被视为是等同的。

[1171] “炔基烷基”意指炔基-烷基-基团，其中炔基和烷基均如前文所述。优选的炔

基烷基含有低级炔基和低级烷基。对母体部分的键结通过烷基。适当的炔基烷基的非限制性实例包括炔丙基甲基。

[1172] “杂芳基烷基”意指杂芳基-烷基-基团,其中杂芳基和烷基均如前文所述。优选的杂芳基烷基含有低级烷基。适当的芳烷基的非限制性实例包括吡啶基甲基和喹啉-3-基甲基。对母体部分的键结通过烷基。

[1173] “羟烷基”意指HO-烷基-基团,其中烷基如前文定义。优选的羟烷基含有低级烷基。适当羟烷基的非限制性实例包括羟甲基和2-羟乙基。

[1174] “酰基”意指H-C(O)-、烷基-C(O)-或环烷基-C(O)-基团,其中各种基团均如前文所述。对母体部分的键结通过羰基。优选的酰基含有低级烷基。适当酰基的非限制性实例包括甲酰基、乙酰基和丙酰基。

[1175] “芳酰基”意指芳基-C(O)-基团,其中芳基如前文所述。对母体部分的键结通过羰基。适当基团的非限制性实例包括苯甲酰基和1-萘甲酰基。

[1176] “烷氧基”意指烷基-O-基团,其中烷基如前文所述。适当烷氧基的非限制性实例包括甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、异丙氧基和正-丁氧基。对母体部分的键结通过醚氧。

[1177] “芳氧基”意指芳基-O-基团,其中芳基如前文所述。适当芳氧基的非限制性实例包括苯氧基和萘氧基。对母体部分的键结通过醚氧。

[1178] “芳烷氧基”意指芳烷基-O-基团,其中芳烷基如前文所述。适当芳烷氧基的非限制性实例包括苄氧基和1-或2-萘甲氧基。对母体部分的键结通过醚氧。

[1179] “烷硫基”意指烷基-S-基团,其中烷基如前文所述。适当烷硫基的非限制性实例包括甲硫基和乙硫基。对母体部分的键结通过硫。

[1180] “芳基硫基”意指芳基-S-基团,其中芳基如前文所述。适当芳基硫基的非限制性实例包括苯硫基和萘基硫基。对母体部分的键结通过硫。

[1181] “芳烷硫基”意指芳烷基-S-基团,其中芳烷基如前文所述。适当芳烷硫基的非限制性实例为苄硫基。对母体部分的键结通过硫。

[1182] “烷氧羰基”意指烷基-O-CO-基团。适当烷氧羰基的非限制性实例包括甲氧羰基和乙氧羰基。对母体部分的键结通过羰基。

[1183] “芳氧基羰基”意指芳基-O-C(O)-基团。适当芳氧基羰基的非限制性实例包括苯氧基羰基和萘氧基羰基。对母体部分的键结通过羰基。

[1184] “芳烷氧基羰基”意指芳烷基-O-C(O)-基团。适当芳烷氧基羰基的非限制性实例为苄氧羰基。对母体部分的键结通过羰基。

[1185] “烷基磺酰基”意指烷基-S(O₂)-基团。优选的基团为其中烷基为低级烷基的那些基团。对母体部分的键结通过磺酰基。

[1186] “芳基磺酰基”意指芳基-S(O₂)-基团。对母体部分的键结通过磺酰基。

[1187] 术语“取代的”意指在所指定原子上的一或多个氢被选自所指定的基团置换,条件是在现有情况下不超过所指定原子的正常价键,且此取代会产生稳定的化合物。取代基和/或变量的组合,只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是可允许的。所谓“稳定的化合物”或“稳定的结构”意指这样的化合物,其足够稳固而自反应混合物中留存着,分离至有用的纯度,和配制成有效治疗剂。

[1188] 术语“任选取代的”意指用特定的基团、残基或部分的任选的取代。

[1189] 对于化合物的术语“纯化的”、“呈纯化形式”或“呈分离和纯化形式”指所述化合物自合成方法（例如自反应混合物）或天然来源或其组合分离后的物理状态。因此，对于化合物的术语“纯化的”、“呈纯化形式”或“呈分离与纯化形式”指所述化合物在得自本文中所述或熟练技术人员熟知的一或多种纯化方法（例如层析、再结晶作用等）后的物理状态，呈足够通过本文中所述或熟练技术人员熟知的标准分析技术进行特征鉴定的纯度。

[1190] 也应注意的是，在本文的上下文、流程、实施例及表中具有未满足价键的任何碳以及杂原子，被假定为具有足够数目的氢原子以满足该价键。

[1191] 当化合物中的官能基被称为“保护的”时，这意味该基团系呈被修饰的形式，以在当化合物经历反应时，阻止不需要的副反应在被保护的位置处发生。适当的保护基将由本领域普通技术人员以及参考标准教科书而得知，例如 T. W. Greene 等，有机合成的保护基（1991），Wiley, New York。

[1192] 当任何变量（例如芳基、杂环、 R^2 等）在任何构成中或在式 I 中出现超过一次时，其在每次出现时的定义独立于其在其它每一次出现时的定义。

[1193] 于本文中使用的术语“组合物”意欲涵盖包含特定量的特定成分的产物，以及直接或间接由特定量的特定成分组合所形成的任何产物。

[1194] 本发明化合物的前体药物与溶剂合物，也意欲被包括于本文中。前体药物的讨论由 T. Higuchi 与 V. Stella, 作为新的传递系统的前体药物, (1987) A. C. S. 论集系列的 14, 和在药物设计中的生物可逆载体, (1987) Edward B. Roche 编辑, 美国医药协会与 Pergamon 出版社提供。术语“前体药物”意指一种化合物（例如药物前体），其于活体内被转变而产生式 (I) 化合物，或该化合物的药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。该转变可通过各种机制（例如通过代谢或化学过程）发生，例如在血液中经过水解作用。前体药物用途的讨论由 T. Higuchi 与 W. Stella, “作为新的传递系统的前体药物”，A. C. S. 论集系列的第 14 卷，和在药物设计中的生物可逆载体, Edward B. Roche 编着, 美国医药协会与 Pergamon 出版社, 1987 中提供。

[1195] 例如，如果式 (I) 化合物或该化合物的药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物含有羧酸官能基，则前体药物可包含通过以一种基团置换酸基的氢原子所形成的酯，该基团为例如 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_{12}) 烷酰基氧基甲基、具有 4 至 9 个碳原子的 1-(烷酰氧基) 乙基、具有 5 至 10 个碳原子的 1-甲基-1-(烷酰氧基)-乙基、具有 3 至 6 个碳原子的烷氧羰基氧基甲基、具有 4 至 7 个碳原子的 1-(烷氧羰基氧基) 乙基、具有 5 至 8 个碳原子的 1-甲基-1-(烷氧羰基氧基) 乙基、具有 3 至 9 个碳原子的 N-(烷氧羰基) 氨基甲基、具有 4 至 10 个碳原子的 1-(N-(烷氧基-羰基) 氨基) 乙基、3-酞基、4-巴豆内酯基 (crotonolactonyl)、 γ -丁内酯-4-基、二-N,N- (C_1-C_2) 烷氨基 (C_2-C_3) 烷基（例如 β -二甲氨基乙基）、氨基甲酰基- (C_1-C_2) 烷基、N,N-二- (C_1-C_2) 烷基氨基甲酰基- (C_1-C_2) 烷基，和哌啶子基-、吡咯烷子基-或吗啉代 (C_2-C_3) 烷基等。

[1196] 同样地，如果式 (I) 化合物含有醇官能基，则前体药物可通过以一种基团置换醇基团的氢原子而形成，所述基团为例如 (C_1-C_6) 烷酰氧基甲基、1- $((C_1-C_6)$ 烷酰氧基) 乙基、1-甲基-1- $((C_1-C_6)$ 烷酰氧基) 乙基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基氧基甲基、N- (C_1-C_6) 烷氧羰基氨基甲基、琥珀酰基、 (C_1-C_6) 烷酰基、 α -氨基 (C_1-C_4) 烷基、芳基酰基和 α -氨酰基或 α -氨

酰基- α -氨酰基,其中各 α -氨酰基独立选自天然生成的L-氨基酸类, $P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(O(C_1-C_6)\text{烷基})_2$ 或糖基(由于除去碳水化合物的半缩醛形式的羟基所形成的基团)等。

[1197] 如果式(I)化合物结合胺官能基,则前体药物可通过以一种基团置换氨基中的氢原子而形成,所述基团为例如R-羰基、RO-羰基、NRR-羰基,其中R和R'各独立为 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、苄基,或R-羰基为天然 α -氨酰基或天然 α -氨酰基, $-C(OH)C(O)OY^1$,其中 Y^1 为H、 (C_1-C_6) 烷基或苄基, $-C(OY^2)Y^3$,其中 Y^2 为 (C_1-C_4) 烷基,且 Y^3 为 (C_1-C_6) 烷基、羧基 (C_1-C_6) 烷基、氨基 (C_1-C_4) 烷基或单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷氨基烷基, $-C(Y^4)Y^5$,其中 Y^4 为H或甲基,且 Y^5 为单-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷氨基吗啉代、哌啶-1-基或吡咯烷-1-基等。

[1198] 一或多种本发明化合物可以未溶剂化以及溶剂化形式(与药学上可接受的溶剂,例如水、乙醇等)存在,且本发明意欲包含溶剂化与未溶剂化形式两者。"溶剂合物"意指本发明化合物与一或多种溶剂分子的物理缔合。此物理缔合涉及不同程度的离子与共价键,包括氢键。在某些情况中,溶剂合物应能够分离,例如当一或多个溶剂分子被结合到结晶固体的晶格中时。"溶剂合物"涵盖溶液相与可分离的溶剂合物两者。适当溶剂合物的非限制性实例包括乙醇合物、甲醇合物等。"水合物"为其中溶剂分子为 H_2O 的溶剂合物。

[1199] 一或多种本发明化合物可任选被转化成溶剂合物。溶剂合物的制备为通常已知的。因此,例如M. Caira等,J. Pharmaceutical Sci.,93(3),601-611(2004)描述了抗真菌剂氟康唑在醋酸乙酯中以及自水的溶剂合物的制备。溶剂合物、半溶剂合物、水合物等的类似制备由E. C. vanTonder等,AAPS PharmSciTech.,5(1),论文12(2004);与A. L. Bingham等,Chem. Commun.,603-604(2001)描述。典型的非限制性方法涉及使本发明化合物在高于环境温度下,溶解于所需要量的所需溶剂(有机或水或其混合物)中,并使该溶液在足以形成结晶的速率下冷却,然后通将其过标准方法分离。分析技术,例如I. R. 光谱学,显示溶剂(或水)存在于结晶中,作为溶剂合物(或水合物)。

[1200] "有效量"或"治疗有效量"意欲描述本发明化合物或组合物有效抑制上文所指出疾病,且因此产生所要治疗、改善、抑制或预防作用的量。

[1201] 式I化合物可形成盐,其也在本发明的范围内。应该理解,提及本文的式I化合物时,包括指称其盐,除非另外指出。当于本文中采用时,术语"盐"表示与无机和/或有机酸形成的酸性盐,以及与无机和/或有机碱形成的碱性盐。此外,当式I化合物含有碱性部分例如但不限于吡啶或咪唑,以及酸性部分例如但不限于羧酸两者时,两性离子("内盐")可以形成且被包含在如本文中使用的术语"盐"中。药学上可接受(即无毒性、生理学上可接受)的盐为优选的,虽然其它盐也可使用。式I化合物的盐可例如通过使式I化合物与一定量例如等当量的酸或碱在介质中反应,例如盐会沉淀于其中的介质中,或在水性媒质中反应,接着冷冻干燥而形成。

[1202] 示例性的酸加成盐包括乙酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、反丁烯二酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乳酸盐、顺丁烯二酸盐、甲烷磺酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、磷酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(toluenesulfonate)(也称为甲苯磺酸盐(tosylates))等。此外,一般被认为适合由碱性药用化合物形成药学上可使用的盐的酸类,例如由P. Stahl等,Camille G(编辑)药用盐手册. 性质、选择及用途.(2002)

Zurich ;Wiley-VCH ;S. Berge 等, 医药科学期刊 Journal of Pharmaceutical Sciences) (1977) 66(1) 1-19 ;P. Gould, 国际制药学期刊 (International J. of Pharmaceutics) (1986) 33201-217 ;Anderson 等, 区药化学实践 (1996), 大学出版社, New York ;和在橘皮书 (食品药物管理局, Washington, D. C., 在其网站上) 讨论。这些公开内容通过引用结合到本文中。

[1203] 示例性的碱性盐包括铵盐, 碱金属盐, 例如钠、锂及钾盐, 碱土金属盐, 例如钙与镁盐, 与有机碱 (例如有机胺) 例如二环己基胺、叔-丁基胺所成的盐, 和与氨基酸, 如精氨酸、赖氨酸等所成的盐。碱性含氮基团可以用试剂季铵化, 例如低级烷基卤化物 (例如甲基、乙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物)、二烷基硫酸盐 (例如二甲基、二乙基和二丁基硫酸盐)、长链卤化物 (例如癸基、月桂基和硬脂基的氯化物、溴化物和碘化物)、芳基烷基卤化物 (例如苄基和苯乙基溴化物) 和其它。

[1204] 所有这样的酸盐与碱盐均意欲成为本发明范围内的药学上可接受的盐, 且对本发明的目的而言, 所有酸与碱盐被认为相当于相应化合物的游离态形式。

[1205] 本发明化合物的药学上可接受的酯包括下列各组: (1) 通过羟基的酯化作用所获得的羧酸酯, 其中酯基的羧酸部分的非羰基部分选自直链或支链烷基 (例如乙酰基、正-丙基、叔-丁基或正-丁基)、烷氧烷基 (例如甲氧基甲基)、芳基烷基 (例如苄基)、芳氧基烷基 (例如苯氧基甲基)、芳基 (例如苯基, 任选被例如卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基或氨基取代); (2) 磺酸酯, 例如烷基-或芳烷基磺酰基 (例如甲烷磺酰基); (3) 氨基酸酯 (例如 L-缬氨酰基或 L-异亮氨酰基); (4) 磷酸酯, 和 (5) 单-、二-或三磷酸酯。磷酸酯可进一步被例如 C_{1-20} 醇或其反应性衍生物, 或被 2,3-二-(C_{6-24}) 酰基甘油酯化。

[1206] 式 (I) 化合物, 以及其盐、溶剂合物、酯及前体药物可以其互变异构形式存在 (例如作为酰胺、烯醇、酮基或亚氨基醚)。所有这样的互变异构形式均意欲被涵盖在本文中, 作为本发明的一部分。

[1207] 式 (I) 化合物可含有不对称或手性中心, 因此以不同立体异构形式存在。意欲使式 (I) 化合物的所有立体异构形式, 及其混合物, 包括外消旋混合物, 构成本发明的一部分。此外, 本发明包含所有的几何异构体与位置异构体。例如, 如果式 (I) 化合物结合有双键或稠合环, 则顺式-与反式-形式两者, 以及混合物, 均被包含在本发明的范围内。

[1208] 非对映异构混合物可以其物理化学差异为基础, 通过本领域技术人员熟知的的方法, 例如经层析和 / 或分级结晶, 被分离成其各个单一的非对映异构体。对映体可通过使对映体混合物转化成非对映异构体混合物而被分离, 其方式是与适当光学活性化合物 (例如手性辅助剂, 例如手性醇或 Mosher 氏酰氯) 反应, 分离非对映异构体, 并使各非对映异构体转化 (例如水解) 成为其相应的纯对映体。一些式 (I) 化合物也可作为阻转异构体 (例如取代的联芳基化合物), 且被认为是本发明的一部分。对映体也可利用手性 HPLC 柱分离。

[1209] 式 (I) 化合物也可以不同的互变异构形式存在, 且所有这样的形式均包括在本发明的范围内。例如, 这样的化合物的所有酮基-烯醇与亚胺-烯胺形式, 也被包括在本发明中。

[1210] 本发明化合物 (包括这样的化合物的盐、溶剂合物、酯及前体药物, 以及前体药物的盐、溶剂合物及酯) 的所有立体异构体 (例如几何异构体、光学异构体等), 例如可由于不同取代基上的不对称碳而存在的那些立体异构体, 包括异构体形式 (其甚至可在不对称碳

的不存在下存在)、旋转异构形式、阻转异构体及非对映异构体形式,均意欲被涵盖在本发明的范围内,位置异构体(例如 4-吡啶基和 3-吡啶基)也是如此。(例如,如果式(I)化合物结合有双键或稠合环,则顺式-与反式-形式两者,以及混合物,被包括在本发明的范围内。例如,这样的化合物的所有酮基-烯醇与亚胺-烯胺形式也被包括在本发明中)。本发明化合物的各单一立体异构体,可例如基本上不含其它异构体,或可经混合,例如作成外消旋体,或与所有其它或其它选择的立体异构体混合。本发明的手性中心可具有如由 IUPAC 1974 建议所定义的 S 或 R 构型。术语“盐”、“溶剂合物”、“酯”、“前体药物”等的使用,意欲同样地适用于本发明化合物的对映体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、位置异构体、外消旋体或前体药物的盐、溶剂合物、酯及前体药物。

[1211] 本发明也包括同位素标记的本发明化合物,其与本文所述的那些相同,惟以下事实除外,一或多个原子被具有原子质量或质量数不同于通常在自然界所发现的原子质量或质量数的原子所置换。可被并入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟及氯的同位素,例如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。

[1212] 某些同位素标记的式(I)化合物(例如以 ^3H 与 ^{14}C 标记的那些)可用于化合物和/或底物组织分布检测中。氟化的(即 ^3H)与碳-14(即 ^{14}C)同位素为特别优选的,因其易于制备且具可检测性。此外,用较重的同位素例如氘(即 ^2H)取代,可提供由于较大代谢稳定性所产生的某些治疗优势(例如,增加的活体内半衰期或降低的剂量需要量),且因此在一些情况中可能是优选的。同位素标记的式(I)化合物一般可按照类似下文流程和/或实施例中所公开的方法制成,其方式是以适当的同位素标记的试剂代替未经同位素标记的试剂。

[1213] 式 I 化合物的多晶形式,和式 I 化合物的盐、溶剂合物、酯及前体药物的多晶形式,均欲包括于本发明中。

[1214] 根据本发明的化合物可具有药理学性质;特别是,式 I 化合物可为 γ 分泌酶的调节剂(包括抑制剂、拮抗剂等)。

[1215] 更特别是,式 I 化合物可用于治疗多种中枢神经系统病症,例如包括但不限于阿尔茨海默氏病、AIDS 相关的痴呆症、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、色素性视网膜炎、脊柱肌肉萎缩及小脑退化等。

[1216] 本发明的另一方面为一种治疗患有中枢神经系统的疾病或病症的哺乳动物(例如人)的方法,该方法通过对该哺乳动物给予治疗有效量的至少一种式 I 化合物,或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物。

[1217] 优选的剂量为约 0.001 至 500mg/kg 体重/天的式 I 化合物。特别优选的剂量为约 0.01 至 25mg/kg 体重/天的式 I 化合物,或所述化合物的药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1218] 本发明化合物也可与一或多种上文所列的其它药物合并使用(一起或顺序地给予)。

[1219] 本发明化合物也可与一或多种选自 $\text{A}\beta$ 抗体抑制剂、 γ 分泌酶抑制剂和 β 分泌酶抑制剂的化合物合并使用(一起或顺序地给予)。

[1220] 如果被配制成固定剂量,则这样的组合产物采用在本文中所述的剂量范围内的本发明化合物,而其它药用活性剂或治疗法在其剂量范围内。

[1221] 因此,在一方面,本发明包括一些组合药物,其包含一定量的至少一种式 I 化合

物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物,和一定量的上文所列的一或多种其它药物,其中所述化合物 / 治疗剂的量会产生所要的治疗作用。

[1222] 本发明化合物的药理学性质可通过许多药理学检测证实。某些检测稍后在此文件中举例说明。

[1223] 本发明也涉及药用组合物,其包含至少一种式 I 化合物,或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物,和至少一种药学上可接受的载体。

[1224] 本发明的其它实施方案涉及上文关于任一种化合物 1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1 的任一实施方案的药学上可接受的盐。

[1225] 本发明的其它实施方案涉及上文关于任一种化合物 1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1 的任一实施方案的药学上可接受的酯。

[1226] 本发明的其它实施方案涉及上文关于任一种化合物 1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1 的任一实施方案的溶剂合物。

[1227] 本发明的一个实施方案涉及式 I 化合物。

[1228] 本发明的另一个实施方案涉及式 I 化合物的药学上可接受的盐。

[1229] 本发明的另一个实施方案涉及式 I 化合物的药学上可接受的酯。

[1230] 本发明的另一个实施方案涉及式 I 化合物的溶剂合物。

[1231] 本发明的另一个实施方案涉及呈分离形式的式 I 化合物。

[1232] 本发明的另一个实施方案涉及呈纯形式的式 I 化合物。

[1233] 本发明的另一个实施方案涉及呈纯形式与分离形式的式 I 化合物。

[1234] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)式 I 化合物,和药学上可接受的载体。

[1235] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)式 I 化合物的药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。

[1236] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)式 I 化合物的药学上可接受酯,和药学上可接受的载体。

[1237] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)式 I 化合物的溶剂合物,和药学上可接受的载体。

[1238] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)式 I 化合物,和有效量的一或多种(例如一种)其它药用活性成分(例如药物),和药学上可接受的载体。其它药用活性成分的实例包括但不限于选自以下的药物:(a) 可用于治疗阿尔茨海默氏病的药物,(b) 可用于抑制淀粉状蛋白质(例如淀粉状蛋白 β 蛋白质)沉积于神经组织(例如脑部)中、其上或周围的药物,(c) 可用于治疗神经变性疾病的药物,和(d) 可用于抑制 γ -分泌酶的药物。

[1239] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)式 I 化合物,和有效量的一或多种 BACE 抑制剂,和药学上可接受的载体。

[1240] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如

一种) 式 I 化合物, 和有效量的一或多种胆碱酯酶抑制剂 (例如乙酰基 - 和 / 或丁酰基胆碱酯酶抑制剂), 和药学上可接受的载体。

[1241] 式 I 化合物可作为 γ 分泌酶调节剂使用, 且可用于治疗和预防疾病, 例如中枢神经系统病症, 例如阿尔茨海默氏病和唐氏综合征。

[1242] 因此, 本发明的另一个实施方案涉及一种调节 (包括抑制、拮抗等) γ - 分泌酶的方法, 其包括给予需要此种治疗的患者有效量的一或多种 (例如一种) 式 I 化合物。

[1243] 本发明的另一个实施方案涉及一种调节 (包括抑制、拮抗等) γ - 分泌酶的方法, 其包括给予需要治疗的患者有效量的式 I 化合物。

[1244] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗一或多种神经变性疾病的方法, 其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种 (例如一种) 式 I 化合物。

[1245] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗一或多种神经变性疾病的方法, 其包括给予需要治疗的患者有效量的式 I 化合物。

[1246] 本发明的另一个实施方案涉及一种抑制淀粉状蛋白质 (例如淀粉状蛋白 β 蛋白质) 沉积于神经组织 (例如脑部) 中、其上或周围的方法, 其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种 (例如一种) 式 I 化合物。

[1247] 本发明的另一个实施方案涉及一种抑制淀粉状蛋白质 (例如淀粉状蛋白 β 蛋白质) 沉积于神经组织 (例如脑部) 中、其上或周围的方法, 其包括给予需要治疗的患者有效量的式 I 化合物。

[1248] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法, 其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种 (例如一种) 式 I 化合物。

[1249] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法, 其包括给予需要治疗的患者有效量的式 I 化合物。

[1250] 本发明也提供组合疗法, 用于 (1) 调节 γ - 分泌酶, 或 (2) 治疗一或多种神经变性疾病, 或 (3) 抑制淀粉状蛋白质 (例如淀粉状蛋白 β 蛋白质) 沉积于神经组织 (例如脑部) 中、其上或周围, 或 (4) 治疗阿尔茨海默氏病。此组合疗法涉及包括给予有效量的一或多种 (例如一种) 式 I 化合物和给予有效量的一或多种 (例如一种) 其它药用活性成分 (例如药物) 的方法。式 I 化合物及其它药物可分别地 (即每一个以其自有的分开的剂型) 给予, 或式 I 化合物可与其它药物合并并在相同的剂型中。

[1251] 因此, 本发明的其它实施方案涉及本文中所述的任一种治疗方法或抑制方法, 其中有效量的式 I 化合物与有效量的一或多种选自以下的其它药用活性药物联合使用: BACE 抑制剂 (β 分泌酶抑制剂)、毒蕈碱拮抗剂 (例如 m_1 激动剂或 m_2 拮抗剂)、胆碱酯酶抑制剂 (例如乙酰基 - 和 / 或丁酰基胆碱酯酶抑制剂); γ 分泌酶抑制剂; γ 分泌酶调节剂; HMG-CoA 还原酶抑制剂; 非类固醇抗炎药; N- 甲基 -D- 天冬氨酸受体拮抗剂; 抗 - 淀粉状蛋白抗体; 维生素 E; 烟酸乙酰胆碱受体激动剂; CB1 受体反向激动剂或 CB1 受体拮抗剂; 抗生素; 生长激素促分泌素; 组胺 H3 拮抗剂; AMPA 激动剂; PDE4 抑制剂; GABA_A 反向激动剂; 淀粉状蛋白聚集抑制剂; 糖原合酶激酶 β 抑制剂; α 分泌酶活性促进剂; PDE-10 抑制剂和胆固醇吸收抑制剂 (例如依泽替米贝)。

[1252] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法, 其包括联合给予需要治疗的患者有效量的一或多种 (例如一种) 式 I 化合物与有效 (即治疗学上有

效)量的一或多种胆碱酯酶抑制剂(例如(±)-2,3-二氢-5,6-二甲氧基-2-[[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]甲基]-1H-茛-1-酮盐酸盐,即多奈哌齐(donepezil)盐酸盐,可以Aricept®商标的多奈哌齐盐酸盐获得)。

[1253] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括联合给予需要治疗的患者有效量的式 I 化合物,以及有效量的一或多种(例如一种)胆碱酯酶抑制剂(例如(±)-2,3-二氢-5,6-二甲氧基-2-[[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]甲基]-1H-茛-1-酮盐酸盐,即多奈哌齐盐酸盐,可以Aricept®商标的多奈哌齐(donepezil)盐酸盐获得)。

[1254] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括联合给予有效量的一或多种(例如一种)式 I 化合物,以及有效量的一或多种选自以下的化合物: A β 抗体抑制剂、 γ 分泌酶抑制剂和 β 分泌酶抑制剂。

[1255] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括联合给予有效量的一或多种(例如一种)式 I 化合物,以及有效量的一或多种 BACE 抑制剂。

[1256] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括联合给予有效量的一或多种式 I 化合物,及有效量的 Exelon(利伐斯的明)。

[1257] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括联合给予有效量的一或多种式 I 化合物,以及有效量的 Cognex(他克林)。

[1258] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括联合给予有效量的一或多种式 I 化合物,及有效量的 τ 激酶抑制剂。

[1259] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括联合给予有效量的一或多种式 I 化合物,以及有效量的一或多种 τ 激酶抑制剂(例如 GSK3 β 抑制剂、cdk5 抑制剂、ERK 抑制剂)。

[1260] 本发明也提供一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括联合给予有效量的一或多种式 I 化合物,以及有效量的一种抗-A β 接种疫苗(主动免疫作用)。

[1261] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括联合给予有效量的一或多种式 I 化合物,以及有效量的一或多种 APP 配体。

[1262] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括联合给予有效量的一或多种式 I 化合物,以及有效量的一或多种会向上调节胰岛素降解酶和/或脑啡肽酶(neprilysin)的药物。

[1263] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括联合给予有效量的一或多种式 I 化合物,以及有效量的一或多种胆固醇降低剂(例如他汀类药物(statins),例如阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀、辛伐他汀,和胆固醇吸收抑制剂,例如依泽替米贝)。

[1264] 本发明也提供一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括联合给予有效量的一或多种式 I 化合物,以及有效量的一或多种贝特类药物(例如氯贝丁酯、氯贝胺、依托贝特、铝氯贝丁酯)。

[1265] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其联合包括给予有效量的一或多种式 I 化合物,及有效量的一或多种 LXR 激动剂。

[1266] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括联合给予

有效量的一或多种式 I 化合物,及有效量的一或多种 LRP 拟似物 (mimics)。

[1267] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括联合给予有效量的一或多种式 I 化合物,及有效量的一或多种 5-HT₆ 受体拮抗剂。

[1268] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括联合给予有效量的一或多种式 I 化合物,及有效量的一或多种烟酸受体激动剂。

[1269] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括联合给予有效量的一或多种式 I 化合物,及有效量的一或多种 H₃ 受体拮抗剂。

[1270] 本发明也提供一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括联合给予有效量的一或多种式 I 化合物,及有效量的一或多种组蛋白脱乙酰基酶抑制剂。

[1271] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括联合给予有效量的一或多种式 I 化合物,及有效量的一或多种 hsp90 抑制剂。

[1272] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括联合给予有效量的一或多种式 I 化合物,及有效量的一或多种 m₁ 毒蕈碱受体激动剂。

[1273] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括联合给予有效量的一或多种式 I 化合物,及有效量的一或多种 5-HT₆ 受体拮抗剂、mGluR₁ 或 mGluR₅ 正别构调质或激动剂。

[1274] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括联合给予有效量的一或多种式 I 化合物,及有效量的一或多种 mGluR_{2/3} 拮抗剂。

[1275] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括联合给予有效量的一或多种式 I 化合物,及有效量的一或多种可降低神经炎症的抗炎药。

[1276] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括联合给予有效量的一或多种式 I 化合物,及有效量的一或多种前列腺素 EP₂ 受体拮抗剂。

[1277] 本发明也提供一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括联合给予有效量的一或多种式 I 化合物,及有效量的一或多种 PAI-1 抑制剂。

[1278] 本发明也提供一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括联合给予有效量的一或多种式 I 化合物,及有效量的一或多种可诱发 A β 流出 (Abeta efflux) 的药物,例如凝溶胶蛋白 (gelsolin)。

[1279] 本发明也提供一种治疗唐氏综合征的方法,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种 (例如一种) 式 I 化合物。

[1280] 本发明也提供一种治疗唐氏综合征的方法,其包括给予需要治疗的患者有效量的式 I 化合物。

[1281] 本发明也提供一种治疗唐氏综合征的方法,其包括联合给予需要治疗的患者有效量的一或多种 (例如一种) 式 I 化合物,及有效量的一或多种胆碱酯酶抑制剂 (例如 (±)-2,3-二氢 -5,6-二甲氧基 -2-[[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]甲基]-1H-茚-1-酮盐酸盐,即多奈哌齐盐酸盐,可作为 **Aricept®** 商标的多奈哌齐盐酸盐获得)。

[1282] 本发明也提供一种治疗唐氏综合征的方法,其包括联合给予需要治疗的患者有效量的式 I 化合物,及有效量的一或多种 (例如一种) 胆碱酯酶抑制剂 (例如 (±)-2,3-二氢 -5,6-二甲氧基 -2-[[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]甲基]-1H-茚-1-酮盐酸盐,即多奈哌齐盐酸盐,可作为 **Aricept®** 商标的多奈哌齐盐酸盐获得)。

[1283] 本发明也提供一种治疗轻度认知力减弱的方法,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种(例如一种)式 I 化合物。

[1284] 本发明也提供一种治疗青光眼的方法,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种(例如一种)式 I 化合物。

[1285] 本发明也提供一种治疗大脑淀粉状蛋白血管病的方法,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种(例如一种)式 I 化合物。

[1286] 本发明也提供一种治疗中风的方法,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种(例如一种)式 I 化合物。

[1287] 本发明也提供一种治疗痴呆症的方法,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种(例如一种)式 I 化合物。

[1288] 本发明也提供一种治疗小神经胶质细胞病的方法,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种(例如一种)式 I 化合物。

[1289] 本发明也提供一种治疗脑部炎症的方法,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种(例如一种)式 I 化合物。

[1290] 本发明也提供一种治疗嗅觉功能丧失的方法,其包括给予需要治疗的患者有效量的一或多种(例如一种)式 I 化合物。

[1291] 本发明也提供组合药物(即药用组合物),其包含有效量的一或多种(例如一种)式 I 化合物,以及联合使用的有效量的一或多种选自以下的化合物:胆碱酯酶抑制剂(例如(±)-2,3-二氢-5,6-二甲氧基-2-[[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]甲基]-1H-茚-1-酮盐酸盐,即多奈哌齐盐酸盐,可作为Aricept®商标的多奈哌齐盐酸盐获得)、A β 抗体抑制剂、 γ 分泌酶抑制剂和 β 分泌酶抑制剂。所述药用组合物也包含药学上可接受的载体。

[1292] 本发明也提供一种药剂盒,其在单一包装中的分开的容器中包含药用组合物,用于联合用药,其中一个容器包含在药学上可接受的载体中的有效量的式 I 化合物,而另一个容器(即第二个容器)包含有效量的另一种药用活性成分(如上文所述),式 I 化合物与另一种药用活性成分的合并量系有效:(a) 治疗阿尔茨海默氏病,或(b) 抑制淀粉状蛋白质(例如淀粉状蛋白 β 蛋白质)沉积于神经组织(例如脑部)中、其上或周围,或(c) 治疗神经变性疾病,或(d) 调节 γ -分泌酶的活性。

[1293] 本发明的另一个实施方案涉及式(I)化合物的药学上可接受的盐,所述式(I)化合物选自:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1。

[1294] 本发明的另一个实施方案涉及式(I)化合物的药学上可接受酯,所述式(I)化合物选自:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1。

[1295] 本发明的另一个实施方案涉及式(I)化合物的溶剂合物,所述式(I)化合物选自:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1。

[1296] 本发明的另一个实施方案涉及呈分离形式的式(I)化合物,所述式(I)化合物选自:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1。

[1297] 本发明的另一个实施方案涉及呈纯形式的式 (I) 化合物, 所述式 (I) 化合物选自: 1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1。

[1298] 本发明的另一个实施方案涉及呈纯形式与分离形式的式 (I) 化合物, 所述式 (I) 化合物选自: 1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1。

[1299] 另一个实施方案涉及一种药用组合物, 其包含有效量的一或多种 (例如一种) 式 (I) 化合物和药学上可接受的载体, 所述式 (I) 化合物选自: 1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1。

[1300] 另一个实施方案涉及一种药用组合物, 其包含有效量的一或多种 (例如一种) 式 (I) 化合物的药学上可接受的盐, 和药学上可接受的载体, 所述式 (I) 化合物选自: 1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1。

[1301] 另一个实施方案涉及一种药用组合物, 其包含有效量的一或多种 (例如一种) 式 (I) 化合物的药学上可接受酯, 和药学上可接受的载体, 所述式 (I) 化合物选自: 1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1。

[1302] 另一个实施方案涉及一种药用组合物, 其包含有效量的一或多种 (例如一种) 式 (I) 化合物的溶剂合物, 和药学上可接受的载体, 所述式 (I) 化合物选自: 1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1。

[1303] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物, 其包含有效量的一或多种 (例如一种) 式 (I) 化合物, 和有效量的一或多种 (例如一种) 其它药用活性成分 (例如药物), 和药学上可接受的载体。其它药用活性成分的实施例包括但不限于选自以下的药物: (a) 可用于治疗阿尔茨海默氏病的药物, (b) 可用于抑制淀粉状蛋白质 (例如淀粉状蛋白 β 蛋白质) 沉积于神经组织 (例如脑部) 中、其上或周围的药物, (c) 可用于治疗神经变性疾病的药物, 和 (d) 可用于抑制 γ -分泌酶的药物, 所述式 (I) 化合物选自: 1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1。

[1304] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物, 其包含有效量的一或多种 (例如一种) 式 (I) 化合物, 和有效量的一或多种 BACE 抑制剂, 和药学上可接受的载体, 所述式 (I) 化合物选自: 1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1。

[1305] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物, 其包含有效量的一或多种 (例如一种) 选自以下的化合物: 1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1, 和有效量的一或多种胆碱酯酶抑制剂 (例如乙酰基-和/或丁酰基胆碱酯酶抑制剂), 和药学上可接受的载体。

[1306] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物, 其包含有效量的一或多种 (例如

一种)选自以下的化合物:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1,和有效量的一或多种毒蕈碱拮抗剂(例如 m_1 激动剂或 m_2 拮抗剂),和药学上可接受的载体。

[1307] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)选自以下的化合物:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1,和有效量的Exelon(利伐斯的明),和药学上可接受的载体。

[1308] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)选自以下的化合物:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1,和有效量的Cognex(他克林),和药学上可接受的载体。

[1309] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)选自以下的化合物:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1,和有效量的 τ 激酶抑制剂,和药学上可接受的载体。

[1310] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)选自以下的化合物:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1,和有效量的一或多种 τ 激酶抑制剂(例如GSK3 β 抑制剂、cdk5抑制剂、ERK抑制剂),和药学上可接受的载体。

[1311] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)选自以下的化合物:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1,和有效量的一种抗-A β 疫苗(主动免疫作用),和药学上可接受的载体。

[1312] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)选自以下的化合物:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1,和有效量的一或多种APP配体,和药学上可接受的载体。

[1313] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)选自以下的化合物:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1,和有效量的一或多种会向上调节胰岛素降解酶和/或脑啡肽酶的药物,和药学上可接受的载体。

[1314] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)选自以下的化合物:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1,和有效量的一或多种胆固醇降低剂(例如他汀类药物,例如阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀、辛伐他汀,和胆固醇吸收抑制剂,例如依泽替米贝),和药学上可接受的载体。

[1315] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)选自以下的化合物:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、

I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1,和有效量的一或多种贝特类药物(例如氯贝丁酯、氯贝胺、依托贝特、铝氯贝丁酯),和药学上可接受的载体。

[1316] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)选自以下的化合物:1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1,和有效量的一或多种 LXR 激动剂,和药学上可接受的载体。

[1317] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)选自以下的化合物:1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1,和有效量的一或多种 LRP 拟似物,和药学上可接受的载体。

[1318] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)选自以下的化合物:1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1,和有效量的一或多种 5-HT6 受体拮抗剂,和药学上可接受的载体。

[1319] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)选自以下的化合物:1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1,和有效量的一或多种烟酸受体激动剂,和药学上可接受的载体。

[1320] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)选自以下的化合物:1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1,和有效量的一或多种 H3 受体拮抗剂,和药学上可接受的载体。

[1321] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)选自以下的化合物:1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1,和有效量的一或多种组蛋白脱乙酰基酶抑制剂,和药学上可接受的载体。

[1322] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)选自以下的化合物:1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1,和有效量的一或多种 hsp90 抑制剂,和药学上可接受的载体。

[1323] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)选自以下的化合物:1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1,和有效量的一或多种 m1 毒蕈碱受体激动剂,和药学上可接受的载体。

[1324] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)选自以下的化合物:1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1,和有效量的一或多种 5-HT6 受体拮抗剂、mGluR1 或 mGluR5 正别构调质或激动剂,和药学上可接受的载体。

[1325] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如

一种)选自以下的化合物:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1,和有效量的一或多种 mGluR2/3 拮抗剂,和药学上可接受的载体。

[1326] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)选自以下的化合物:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1,和有效量的一或多种可降低神经炎症的抗炎药,和药学上可接受的载体。

[1327] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)选自以下的化合物:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1,和有效量的一或多种前列腺素 EP2 受体拮抗剂,和药学上可接受的载体。

[1328] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)选自以下的化合物:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1,和有效量的一或多种 PAI-1 抑制剂,和药学上可接受的载体。

[1329] 本发明的另一个实施方案涉及一种药用组合物,其包含有效量的一或多种(例如一种)选自以下的化合物:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1,和有效量的一或多种可诱发 A β 流出的药物,例如凝溶胶蛋白,和药学上可接受的载体。

[1330] 选自:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1的式 I 化合物可作为 γ 分泌酶调节剂使用,且可用于治疗和预防疾病,例如中枢神经系统病症(例如阿尔茨海默氏病和唐氏综合征),和治疗轻度认知力减弱、青光眼、大脑淀粉状蛋白血管病、中风、痴呆症、小神经胶质细胞病、脑部炎症及嗅觉功能丧失。

[1331] 因此,本发明的另一个实施方案涉及一种调节(包括抑制、拮抗等) γ -分泌酶的方法,其包括给予需要此种治疗的患者有效(即治疗学上有效)量的一或多种(例如一种)式(I)化合物,所述式(I)化合物选自:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1。

[1332] 本发明的另一个实施方案涉及一种调节(包括抑制、拮抗等) γ -分泌酶的方法,其包括给予需要治疗的患者有效(即治疗学上有效)量的式(I)化合物,所述式(I)化合物选自:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1。

[1333] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗一或多种神经变性疾病的方法,其包括给予需要治疗的患者有效(即治疗学上有效)量的一或多种(例如一种)式(I)化合物,所述式(I)化合物选自:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1。

[1334] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗一或多种神经变性疾病的方法,其包括给予需要治疗的患者有效(即治疗学上有效)量的式(I)化合物,所述式(I)化合物选自:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、

L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1。

[1335] 本发明的另一个实施方案涉及一种抑制淀粉状蛋白质（例如淀粉状蛋白 β 蛋白质）沉积于神经组织（例如脑部）中、其上或周围的方法，其包括给予需要治疗的患者有效（即治疗学上有效）量的一或多种（例如一种）式 (I) 化合物，所述式 (I) 化合物选自：1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1。

[1336] 本发明的另一个实施方案涉及一种抑制淀粉状蛋白质（例如淀粉状蛋白 β 蛋白质）沉积于神经组织（例如脑部）中、其上或周围的方法，其包括给予需要治疗的患者有效（即治疗学上有效）量的式 (I) 化合物，所述式 (I) 化合物选自：1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1。

[1337] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法，其包括给予需要治疗的患者有效（即治疗学上有效）量的一或多种（例如一种）式 (I) 化合物，所述式 (I) 化合物选自：1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1。

[1338] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法，其包括给予需要治疗的患者有效（即治疗学上有效）量的式 (I) 化合物，所述式 (I) 化合物选自：1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1。

[1339] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗轻度认知力减弱、青光眼、大脑淀粉状蛋白血管病、中风、痴呆症、小神经胶质细胞病、脑部炎症或嗅觉功能丧失的方法，其包括给予需要治疗的患者有效（即治疗学上有效）量的一或多种（例如一种）式 (I) 化合物，所述式 (I) 化合物选自：1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1。

[1340] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗轻度认知力减弱、青光眼、大脑淀粉状蛋白血管病、中风、痴呆症、小神经胶质细胞病、脑部炎症或嗅觉功能丧失的方法，其包括给予需要治疗的患者有效（即治疗学上有效）量的式 (I) 化合物，所述式 (I) 化合物选自：1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1。

[1341] 本发明也提供组合法，用于 (1) 调节 γ -分泌酶，或 (2) 治疗一或多种神经变性疾病，或 (3) 抑制淀粉状蛋白质（例如淀粉状蛋白 β 蛋白质）沉积于神经组织（例如脑部）中、其上或周围，或 (4) 治疗阿尔茨海默氏病。此组合法涉及包括给予一或多种（例如一种）式 (I) 化合物和给予一或多种（例如一种）其它药用活性成分（例如药物）的方法。式 (I) 化合物及其它药物可独立地（即各自以其自有的分开的剂型）给予，或式 (I) 化合物可与其它药物合并相同剂型中。

[1342] 因此，本发明的其它实施方案涉及本文中所述的任一种治疗方法或抑制方法，其中式 (I) 化合物与有效量的一或多种选自以下的其它药用活性成分联合使用：BACE 抑制剂（ β 分泌酶抑制剂）；毒蕈碱拮抗剂（如 m_1 激动剂或 m_2 拮抗剂）；胆碱酯酶抑制剂（如乙酰基-和/或丁酰基胆碱酯酶抑制剂）； γ 分泌酶抑制剂； γ 分泌酶调节剂；HMG-CoA 还原酶

抑制剂;非类固醇抗炎药;N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂;抗-淀粉状蛋白抗体;维生素E;烟酸乙酰胆碱受体激动剂;CB1受体反向激动剂或CB1受体拮抗剂;抗生素;生长激素促分泌素;组胺H3拮抗剂;AMPA激动剂;PDE4抑制剂;GABA_A反向激动剂;淀粉状蛋白聚集抑制剂;糖原合酶激酶 β 抑制剂; α 分泌酶活性促进剂;PDE-10抑制剂;Exelon(利伐斯的明);Cognex(他克林); τ 激酶抑制剂(如GSK3 β 抑制剂、cdk5抑制剂或ERK抑制剂);抗-A β 疫苗;APP配体;会向上调节胰岛素的药物,胆固醇降低剂(如他汀类药物,例如阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀、辛伐他汀);胆固醇吸收抑制剂(例如依泽替米贝);贝特类药物(例如氯贝丁酯、氯贝胺、依托贝特和铝氯贝丁酯);LXR激动剂;LRP拟似物;烟酸受体激动剂;H3受体拮抗剂;组蛋白脱乙酰基酶抑制剂;hsp90抑制剂;m1毒蕈碱受体激动剂;5-HT6受体拮抗剂;mGluR1;mGluR5;正别构调质或激动剂;mGluR2/3拮抗剂;可降低神经炎症的抗炎药;前列腺素EP2受体拮抗剂;PAI-1抑制剂;和可诱发A β 流出的药物,例如凝溶胶蛋白。

[1343] 本发明也提供组合疗法,用于(1)调节 γ -分泌酶,或(2)治疗一或多种神经变性疾病,或(3)抑制淀粉状蛋白质(例如淀粉状蛋白 β 蛋白质)沉积于神经组织(例如脑部)中、其上或周围,或(4)治疗阿尔茨海默氏病。此组合疗法涉及包括给予一或多种(例如一种)选自以下的式(I)化合物:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1,和给予一或多种(例如一种)其它药用活性成分(例如药物)的方法。式1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1化合物及其它药物可分开地(即每一个以其自有的分开的剂型)给予,或式1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1化合物可与其它药物合并于相同剂型中。

[1344] 因此,本发明的其它实施方案涉及本文中所述的任一种治疗方法或抑制方法,其中选自:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1的式(I)化合物与有效量的一或多种选自以下的其它药用活性成分联合使用:BACE抑制剂(β 分泌酶抑制剂)、毒蕈碱拮抗剂(例如m₁激动剂或m₂拮抗剂)、胆碱酯酶抑制剂(例如乙酰基-和/或丁酰基胆碱酯酶抑制剂); γ 分泌酶抑制剂; γ 分泌酶调节剂;HMG-CoA还原酶抑制剂;非类固醇抗炎药;N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂;抗-淀粉状蛋白抗体;维生素E;烟酸乙酰胆碱受体激动剂;CB1受体反向激动剂或CB1受体拮抗剂;抗生素;生长激素促分泌素;组胺H3拮抗剂;AMPA激动剂;PDE4抑制剂;GABA_A反向激动剂;淀粉状蛋白聚集抑制剂;糖原合酶激酶 β 抑制剂; α 分泌酶活性促进剂;PDE-10抑制剂;Exelon(利伐斯的明);Cognex(他克林); τ 激酶抑制剂(例如GSK3 β 抑制剂、cdk5抑制剂或ERK抑制剂);抗-A β 疫苗;APP配体;会向上调节胰岛素的药物,胆固醇降低剂(例如他汀类药物,例如阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀、辛伐他汀);胆固醇吸收抑制剂(例如依泽替米贝);贝特类药物(例如氯贝丁酯、氯贝胺、依托贝特和铝氯贝丁酯);LXR激动剂;LRP拟似物;烟酸受体激动剂;H3受体拮抗剂;组蛋白脱乙酰基酶抑制剂;hsp90抑制剂;m1毒蕈碱受体激动剂;5-HT6受体拮抗剂;mGluR1;mGluR5;正别构调质或激动剂;mGluR2/3拮抗剂;可降低神经炎症的抗炎药;前列腺素EP2受体拮抗剂;PAI-1抑制剂;和可诱发A β 流出的药物,例

如凝溶胶蛋白。

[1345] 本发明的其它实施方案涉及本文中所述的任一种治疗方法或抑制方法,其中选自:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O41和P81的式(I)化合物与有效量的一或多种选自以下的其它药用活性成分联合使用:BACE抑制剂(β 分泌酶抑制剂)、毒蕈碱拮抗剂(例如 m_1 激动剂或 m_2 拮抗剂)、胆碱酯酶抑制剂(例如乙酰基-和/或丁酰基胆碱酯酶抑制剂); γ 分泌酶抑制剂; γ 分泌酶调节剂;HMG-CoA还原酶抑制剂;非类固醇抗炎药;N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂;抗-淀粉状蛋白抗体;维生素E;烟酸乙酰胆碱受体激动剂;CB1受体反向激动剂或CB1受体拮抗剂;抗生素;生长激素促分泌素;组胺H3拮抗剂;AMPA激动剂;PDE4抑制剂;GABA_A反向激动剂;淀粉状蛋白聚集抑制剂;糖原合酶激酶 β 抑制剂; α 分泌酶活性促进剂;PDE-10抑制剂;和胆固醇吸收抑制剂(例如依泽替米贝)。

[1346] 本发明的其它实施方案涉及本文中所述的任一种治疗方法或抑制方法,其中选自:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1的式(I)化合物与有效量的一或多种选自以下的其它药用活性成分:Exelon(利伐斯的明);Cognex(他克林); τ 激酶抑制剂(例如GSK3 β 抑制剂、cdk5抑制剂或ERK抑制剂);抗-A β 疫苗;APP配体;会向上调节胰岛素的药物、胆固醇降低剂(例如他汀类药物,例如阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀、辛伐他汀);胆固醇吸收抑制剂(例如依泽替米贝);贝特类药物(例如氯贝丁酯、氯贝胺、依托贝特和铝氯贝丁酯);LXR激动剂;LRP拟似物;烟酸受体激动剂;H3受体拮抗剂;组蛋白脱乙酰基酶抑制剂;hsp90抑制剂; m_1 毒蕈碱受体激动剂;5-HT6受体拮抗剂;mGluR1;mGluR5;正别构调质或激动剂;mGluR2/3拮抗剂;可降低神经炎症的抗炎药;前列腺素EP2受体拮抗剂;PAI-1抑制剂;和可诱发A β 流出的药物,例如凝溶胶蛋白。

[1347] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括联合给予需要治疗的患者有效(即治疗学上有效)量的一或多种(例如一种)选自以下的式(I)化合物:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1,及有效(即治疗学上有效)量的一或多种胆碱酯酶抑制剂(例如(±)-2,3-二氢-5,6-二甲氧基-2-[[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]甲基]-1H-茛-1-酮盐酸盐,即多奈哌齐盐酸盐,可作为Aricept®商标的多奈哌齐盐酸盐获得)。

[1348] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括联合给予需要治疗的患者有效(即治疗学上有效)量的选自以下的式(I)化合物:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1和P8_1,及有效(即治疗学上有效)量的一或多种(例如一种)胆碱酯酶抑制剂(例如(±)-2,3-二氢-5,6-二甲氧基-2-[[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]甲基]-1H-茛-1-酮盐酸盐,即多奈哌齐盐酸盐,可作为Aricept®商标的多奈哌齐盐酸盐获得)。

[1349] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,其包括将有效(即治疗学上有效)量的一或多种(例如一种)式(I)化合物与有效(即治疗学上有效)

量的一或多种选自以下的化合物联合使用：A β 抗体抑制剂、 γ 分泌酶抑制剂和 β 分泌酶抑制剂。

[1350] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法，其包括联合给予有效（即治疗学上有效）量的一或多种（例如一种）选自以下的式 (I) 化合物：1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1，及有效（即治疗学上有效）量的一或多种选自 A β 抗体抑制剂、 γ 分泌酶抑制剂和 β 分泌酶抑制剂的化合物。

[1351] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法，其包括联合给予有效（即治疗学上有效）量的一或多种（例如一种）选自以下的式 (I) 化合物：1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1，及有效（即治疗学上有效）量的一或多种 BACE 抑制剂。

[1352] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法，其包括联合给予有效（即治疗学上有效）量的选自以下的式 (I) 化合物：1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1，及有效（即治疗学上有效）量的一或多种 BACE 抑制剂。

[1353] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗唐氏综合征的方法，其包括给予需要治疗的患者有效（即治疗学上有效）量的一或多种（例如一种）选自以下的式 (I) 化合物：1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1。

[1354] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗唐氏综合征的方法，其包括给予需要治疗的患者有效（即治疗学上有效）量的选自以下的式 (I) 化合物：1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1。

[1355] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗唐氏综合征的方法，其包括联合给予需要治疗的患者有效（即治疗学上有效）量的一或多种（例如一种）选自以下的式 (I) 化合物：1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1，及有效（即治疗学上有效）量的一或多种胆碱酯酶抑制剂（例如（±）-2,3-二氢-5,6-二甲氧基-2-[[1-（苯基甲基）-4-哌啶基]甲基]-1H-茚-1-酮盐酸盐，即多奈哌齐盐酸盐，可作为 **Aricept®** 商标的多奈哌齐盐酸盐获得）。

[1356] 本发明的另一个实施方案涉及一种治疗唐氏综合征的方法，其包括联合给予需要治疗的患者有效（即治疗学上有效）量的选自以下的式 (I) 化合物：1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1，及有效（即治疗学上有效）量的一或多种（例如一种）胆碱酯酶抑制剂（例如（±）-2,3-二氢-5,6-二甲氧基-2-[[1-（苯基甲基）-4-哌啶基]甲基]-1H-茚-1-酮盐酸盐，即多奈哌齐盐酸盐，可作为 **Aricept®** 商标的多奈哌齐盐酸盐获得）。

[1357] 本发明的另一个实施方案涉及组合药物（即药用组合物），其包含有效（即治疗学上有效）量的一或多种（例如一种）选自以下的式 (I) 化合物：1 至 24、B10-B21、C5-C10、

D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1,及联合使用的有效(即治疗学上有效)量的一或多种选自以下的化合物:胆碱酯酶抑制剂(例如(±)-2,3-二氢-5,6-二甲氧基-2-[[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]甲基]-1H-茚-1-酮盐酸盐,即多奈哌齐盐酸盐,可作为Aricept®商标的多奈哌齐盐酸盐获得)、Aβ 抗体抑制剂、γ 分泌酶抑制剂和 β 分泌酶抑制剂。此药用组合物也包含药学上可接受的载体中。

[1358] 本发明也提供一种药剂盒,其在单一包装中的各个分开的容器中含有药用组合物,以便联合使用,其中一个容器包含在药学上可接受的载体中的有效量的一或多种(例如一种)式(I)化合物(例如选自:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1 的化合物),而另一个容器(即第二个容器)包含有效量的另一种药用活性成分(如上文所述),式(I)化合物与另一种药用活性成分的合并量有效用于:(a)治疗阿尔茨海默氏病,或(b)抑制淀粉状蛋白质(例如淀粉状蛋白 β 蛋白质)沉积于神经组织(例如脑部)中、其上或周围,或(c)治疗神经变性疾病,或(d)调节 γ-分泌酶的活性。

[1359] 本发明也提供一种药剂盒,其在单一包装中的各个分开的容器中含有药用组合物,以便联合使用,其中一个容器包含在药学上可接受的载体中的有效量的选自式(I)化合物的化合物(例如选自:1至24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1 的化合物),而另一个容器(即第二个容器)包含有效量的另一种药用活性成分(如上文所述),式(I)化合物与另一种药用活性成分的合并量有效用于:(a)治疗阿尔茨海默氏病,或(b)抑制淀粉状蛋白质(例如淀粉状蛋白 β 蛋白质)沉积于神经组织(例如脑部)中、其上或周围,或(c)治疗神经变性疾病,或(d)调节 γ-分泌酶的活性。

[1360] 本发明的其它实施方案涉及任一上述治疗方法、药用组合物或药剂盒,其中式 I 化合物为化合物 1 至 24、B10-B21、C5-C10、D9-D26、G4-G9、H3-H11、I5、I6、I6A、I7、I8、I8A、J4-J9、K1-K6、L4-L8、M5-M15、N6-N23、O4_1 和 P8_1 中的任一种。

[1361] 胆碱酯酶抑制剂的实例为他克林、多奈哌齐、利伐斯的明、加兰他敏、吡啶斯的明及新斯的明,其中他克林、多奈哌齐、利伐斯的明和加兰他敏为优选的。

[1362] m₁ 激动剂的实例为本领域已知的。m₂ 拮抗剂的实例也是本领域已知的;特别是, m₂ 拮抗剂公开于美国专利 5,883,096;6,037,352;5,889,006;6,043,255;5,952,349;5,935,958;6,066,636;5,977,138;6,294,554;6,043,255;和 6,458,812 中;和于 W003/031412 中,其全部均通过引用结合到本文中。

[1363] BACE 抑制剂的实例包括以下文献中描述的那些:06/02/2005 公布的 US2005/0119227(也参阅 02/24/2005 公布的 W02005/016876)、02/24/2005 公布的 US2005/0043290(也参阅 02/17/2005 公布的 W02005/014540)、06/30/2005 公布的 W02005/058311(也参阅 03/29/2007 公布的 US2007/0072852)、05/25/2006 公布的 US2006/0111370(也参阅 06/22/2006 公布的 W02006/065277)、02/23/2007 提交的美国申请序号 11/710582、02/23/2006 公布的 US2006/0040994(也参阅 02/09/2006 公布的 W02006/014762)、02/09/2006 公布的 W02006/014944(也参阅 02/23/2006 公布的 US2006/0040948)、12/28/2006 公布的 W02006/138266(也参阅 01/11/2007 公布的

US2007/0010667)、12/28/2006 公布的 W02006/138265、12/28/2006 公布的 W02006/138230、12/28/2006 公布的 W02006/138195(也参阅 12/14/2006 公布的 US2006/0281729)、12/28/2006 公布的 W02006/138264(也参阅 03/15/2007 公布的 US2007/0060575)、12/28/2006 公布的 W02006/138192(也参阅 12/14/2006 公布的 US2006/0281730)、12/28/2006 公布的 W02006/138217(也参阅 12/21/2006 公布的 US2006/0287294)、05/03/2007 公布的 US2007/0099898(也参阅 05/03/2007 公布的 W02007/050721)、05/10/2007 公布的 W02007/053506(也参阅 05/03/2007 公布的 US2007/099875)、06/07/2007 提交的美国申请序号 11/759336、12/12/2006 提交的美国申请序号 60/874362 及 12/12/2006 提交的美国申请序号 60/874419,各公开内容通过引用结合到本文中。

[1364] 对于从本发明所述的化合物制备药用组合物而言,惰性的药学上可接受的载体可以是或者固体或者液体。固体形式制剂包括散剂、片剂、可分散颗粒剂、胶囊、扁囊剂和栓剂。散剂与片剂可包含约 5 至约 95% 的活性成分。适当的固体载体为本领域已知的,例如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖或乳糖。片剂、散剂、扁囊剂和胶囊可作为适于口服给药的固体剂型使用。药学上可接受载体的实例及各种组合物的制法,可在 A. Gennaro(编辑), Remington 氏区药科学,第 18 版(1990),Mack 出版公司,Easton, Pennsylvania 中发现。

[1365] 液体形式制剂包括溶液、悬浮液及乳液。作为实例,可提及的有水或水-丙二醇溶液用于非经肠注射,或添加甜味剂与遮光剂用于口服溶液、悬浮液及乳液。液体形式制剂也可包括供鼻内给药的溶液。

[1366] 适用于吸入的气溶胶制剂可包括溶液及呈粉末形式的固体,其可与药学上可接受的载体,例如惰性压缩气体,例如氮气组合。

[1367] 也包括固体形式制剂,其意欲在临使用前不久,被转化成液体形式制剂,用于或者口服或者非经肠给药。这样的液体形式包括溶液、悬浮液及乳液。

[1368] 本发明化合物也可以经皮传递。经皮组合物可采取乳膏、洗剂、气溶胶和/或乳液的形式,并可被包含在基质或贮库型的经皮贴剂中,如本领域常用于此目的的贴剂。

[1369] 本发明化合物也可以经皮下传递。

[1370] 化合物优选经口服给予。

[1371] 药用制剂优选呈单位剂型。在此种形式中,制剂被再分成含有适当量活性成分的适当大小的单位剂量,例如达到所需目的的有效量。

[1372] 活性化合物在单位剂量制剂中的量,可以改变或调整,从约 1mg 至约 100mg,优选为约 1mg 至约 50mg,更优选为约 1mg 至约 25mg,根据具体的应用而定。

[1373] 所采用的实际剂量可依患者的需要量及被治疗病症的严重性而改变。对于特定状况的适当剂量方案的确定,在本领域技术人员的技能范围内。为方便起见,可将总日剂量分开,并在一天期间内按需要分次给予。

[1374] 本发明化合物和/或其药学上可接受的盐的给药量与频率将根据主治医师在考虑到这样的因素,例如患者的年龄、病情及体重以及被治疗病症的严重性后,作出的判断进行调整。对口服给药的典型每日推荐剂量方案,可在从约 1mg/天至约 500mg/天,优选 1mg/天至 200mg/天的范围内,以二至四个分剂量给予。

[1375] 本发明的另一方面为一种药剂盒,其包含治疗有效量的至少一种式 I 化合物,或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物,和药学上可接受的载体、媒介

物或稀释剂。

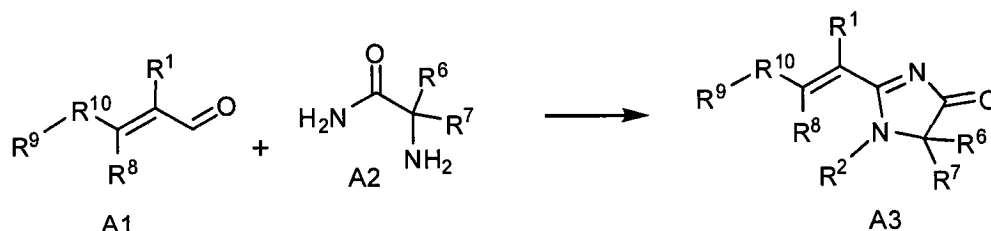
[1376] 本发明的又一方面为一种药剂盒,其包含一定量的至少一种式 I 化合物,或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、酯或前体药物,和一定量的上文所列的至少一种其它药物,其中所述两种或多种成分的量会产生所需的治疗效果。

[1377] 本文所公开的本发明,通过下述示例性实施例说明,其不应被解释为限制本公开内容的范围。替代的机制途径与类似结构,对本领域技术人员而言将是显而易见的。

[1378] 在提出 NMR 数据的情况下,¹H 光谱于或者 Varian VXR-200 (200MHz, ¹H)、Varian Gemini-300 (300MHz) 或者 XL-400 (400MHz) 上获得,且以距 Me₄Si 低场的 ppm 报告,其中质子数、峰裂数及偶合常数以赫兹在括号中指示。在提出 LC/MS 数据的情况下,分析使用 Applied Biosystems API-100 质谱仪与 Shimadzu SCL-10A LC 柱进行:Altech 铂 C18, 3 微米, 3.3mm x 7mm ID; 梯度液流量:0 分钟-10% CH₃CN, 5 分钟-95% CH₃CN, 7 分钟-95% CH₃CN, 7.5 分钟-10% CH₃CN, 9 分钟-终止。给予所发现的母离子。

[1379] 方法 A

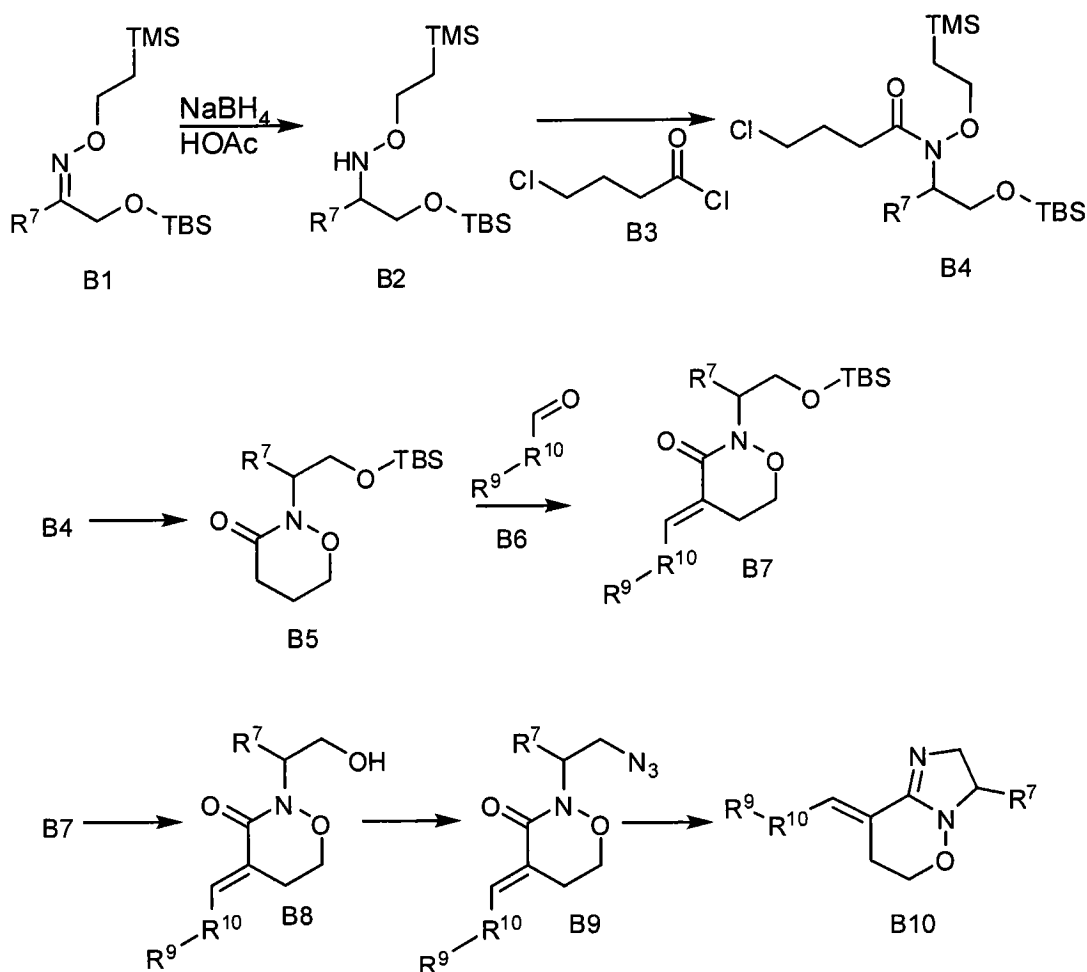
[1380]



[1381] 于 A1 ($R^1 = H, R^8 = H, R^{10} = 3\text{-(甲氧基)苯基}, R^9 = 4\text{-(4-Me-咪唑基)}$) 与 A2 ($R^6 = Me, R^7 = 4\text{-氟苯基}$) 的二氯甲烷溶液中,加入 N- 氯基琥珀酰亚胺,并将反应混合物搅拌过夜,接着后处理,获得化合物 A3 ($R^2 = H, R^8 = H, R^{10} = 3\text{-(甲氧基)苯基}, R^9 = 4\text{-(4-Me-咪唑基)}, R^6 = Me, R^7 = 4\text{-氟苯基}$)。

[1382] 方法 B

[1383]



[1384] 方法 B, 步骤 1;

[1385] 使得自相应的酮和肟的化合物 B1 ($R^7 = p\text{-F-Ph}$) 还原成羟胺, 使用 NaBH_4 与 HOAc 作为溶剂, 获得化合物 B2 ($R^7 = p\text{-F-Ph}$)。

[1386] 方法 B, 步骤 2;

[1387] 使用标准酰胺形成条件, 使化合物 B2 ($R^7 = p\text{-F-Ph}$) 转化成 B4 ($R^7 = p\text{-F-Ph}$)。

[1388] 方法 B, 步骤 3;

[1389] 将化合物 B4 ($R^7 = p\text{-F-Ph}$) 用 1.5 当量 TBAF 处理, 经过三甲基甲硅烷基乙基的选择性去除保护, 接着经环化作用, 生成化合物 B5 ($R^7 = p\text{-F-Ph}$)。

[1390] 方法 B, 步骤 4

[1391] 将化合物 B5 ($R^7 = p\text{-F-Ph}$) 用 LDA, 接着用化合物 B6 ($R^9 = 4\text{-(4'-甲基咪唑-1-基)}$ 和 $R^{10} = 3\text{-MeO 苯基}$) 处理, 获得化合物 B7 ($R^7 = p\text{-F-Ph}$, $R^9 = 4\text{-(4'-甲基咪唑-1-基)}$ 和 $R^{10} = 3\text{-MeO 苯基}$)。

[1392] 方法 B, 步骤 5

[1393] 将化合物 B7 ($R^7 = p\text{-F-Ph}$, $R^9 = 4\text{-(4'-甲基咪唑-1-基)}$ 和 $R^{10} = 3\text{-MeO 苯基}$) 用 TFA 处理, 获得化合物 B8 ($R^7 = p\text{-F-Ph}$, $R^9 = 4\text{-(4'-甲基咪唑-1-基)}$ 和 $R^{10} = 3\text{-MeO 苯基}$)。

[1394] 方法 B, 步骤 6

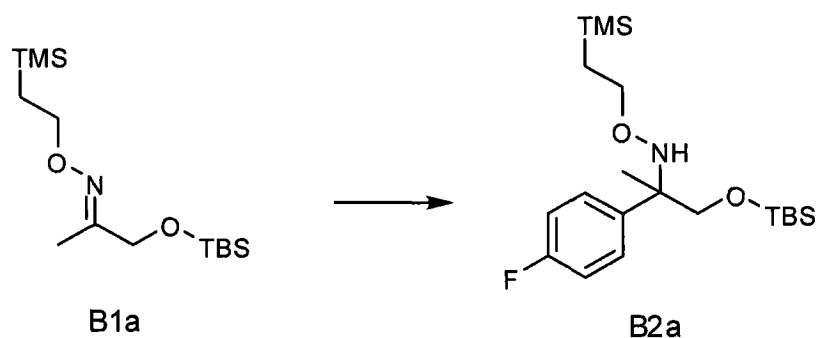
[1395] 将化合物 B8 ($R^7 = p\text{-F-Ph}$, 4-(4'-甲基咪唑-1-基) 和 $R^{10} = 3\text{-MeO 苯基}$) 用 DPPA 处理, 获得化合物 B9 ($R^7 = p\text{-F-Ph}$, $R^9 = 4\text{-(4'-甲基咪唑-1-基)}$ 和 $R^{10} = 3\text{-MeO 苯基}$)。

[1396] 方法 B, 步骤 7

[1397] 将化合物 B9 ($R^7 = p\text{-F-Ph}$, $R^9 = 4\text{-(4' - 甲基咪唑-1-基)}$ 和 $R^{10} = 3\text{-MeO 苯基}$), 用三丁基磷在回流的甲苯中处理, 获得化合物 B10A ($R^7 = p\text{-F-Ph}$, $R^9 = 4\text{-(4' - 甲基咪唑-1-基)}$ 和 $R^{10} = 3\text{-MeO 苯基}$)。

[1398] 或者, B2 的类似物可使用类似于下述的方法产生: 有机锂试剂的非对映异构选择性加成至经保护的赤藓酮糖脲醚类的 $C = N$ 键对映体纯的 α, α -二取代的 α -氨基酸的合成 Marco, J. Alberto ; Carda, Miguel ; Murga, Juan ; Gonzalez, Florenci ; Falomir, Eva. Tetrahedron Letters (1997), 38 (10), 1841-1844。

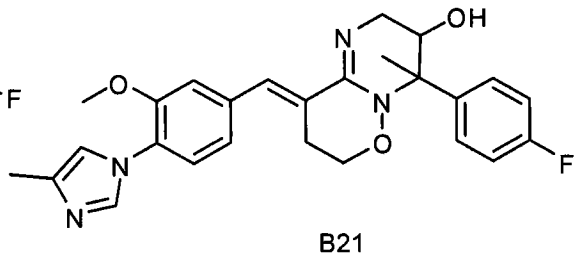
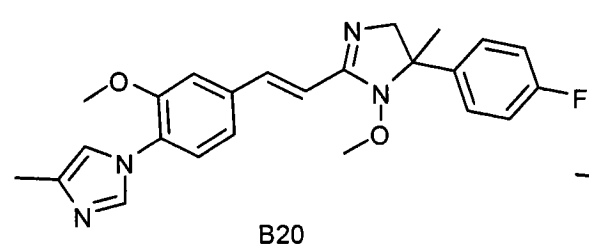
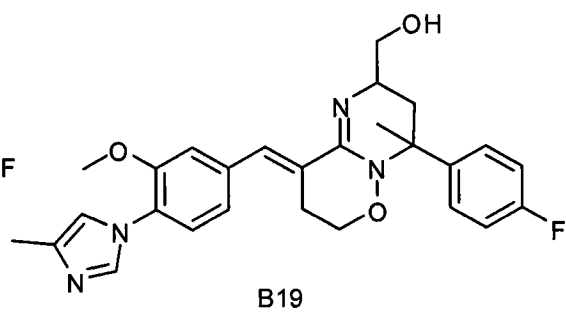
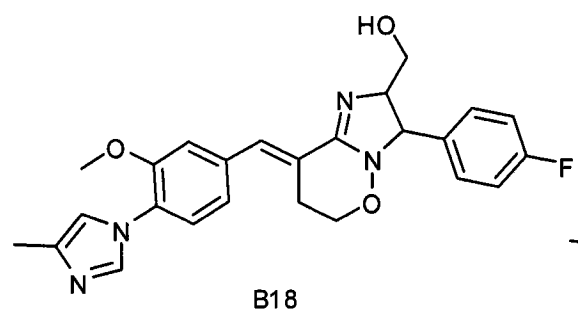
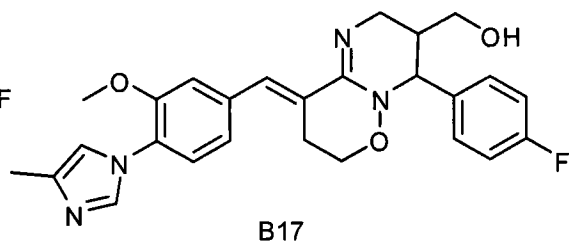
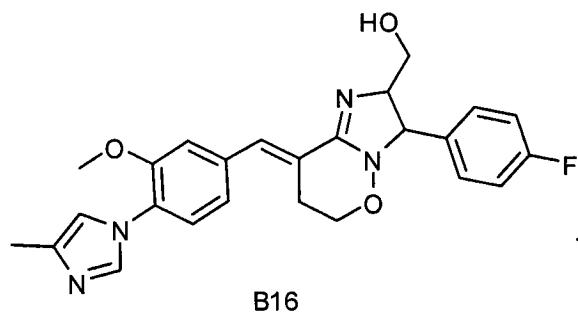
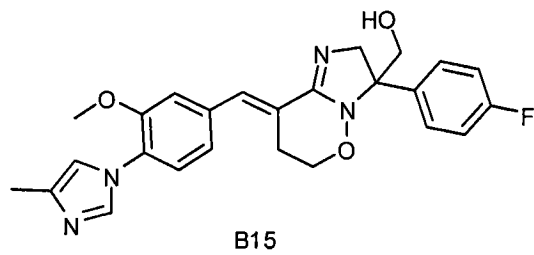
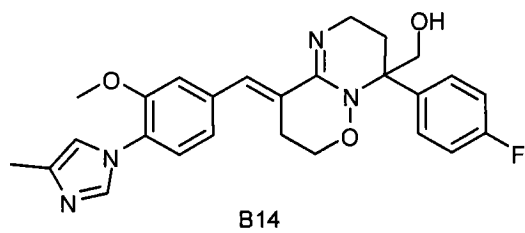
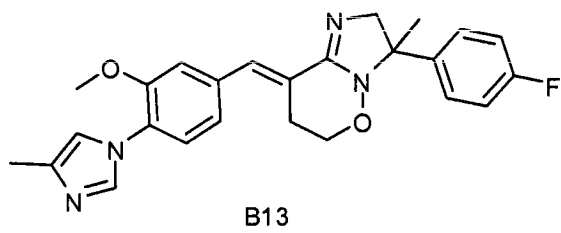
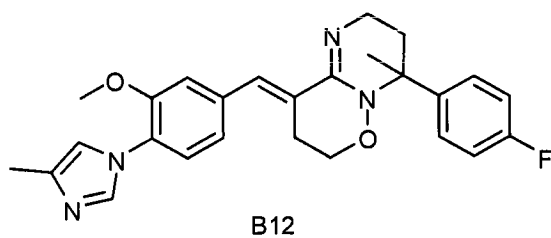
[1399]



[1400] 于 B1a 的乙醚溶液中, 加入苯基锂, 获得化合物 B2a, 将其应用至方法 B 中的合成途径的其余部分。

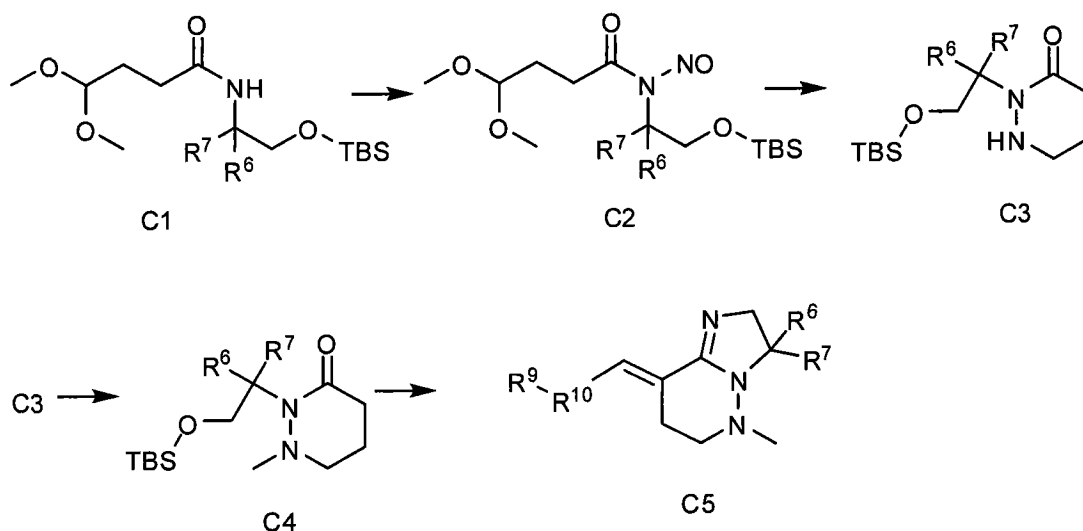
[1401] 下列化合物使用与方法 B 类似的方法合成。

[1402]



[1403] 方法 C

[1404]



[1405] 方法 C, 步骤 1

[1406] 利用类似下述文献的条件: 碳环利巴韦林及其类似物的对映体选择性合成: 线性对会聚途径. Kuang, R.; Ganguly, A. K.; Chan, T.-M.; Pramanik, B. N.; Blythin, D. J.; McPhail, A. T.; Saksena, A. K. *Tetrahedron Letters* (2000), 41 (49), 9575-9579, 将化合物 C1 ($R^6 = \text{Me}$, $R^7 = \text{对-F-苯基}$), 其通过酰胺偶合化学, 使用相应的酸和胺获得, 转化成 N-亚硝基产物 C2 ($R^6 = \text{Me}$, $R^7 = \text{对-F-苯基}$)。

[1407] 方法 C, 步骤 2

[1408] 将 C2 ($R^6 = \text{Me}$, $R^7 = \text{对-F-苯基}$) 用 $\text{Zn}/\text{HOAc}/\text{H}_2\text{O}$ 处理, 获得化合物 C3 ($R^6 = \text{Me}$, $R^7 = \text{对-F-苯基}$)。

[1409] 方法 C, 步骤 3

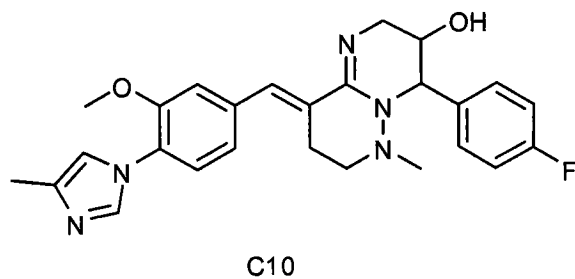
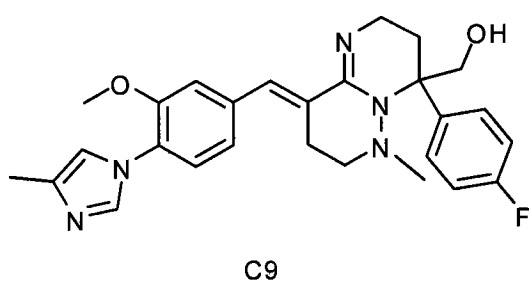
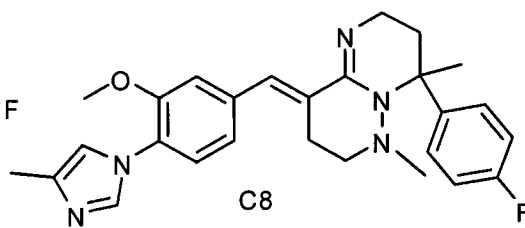
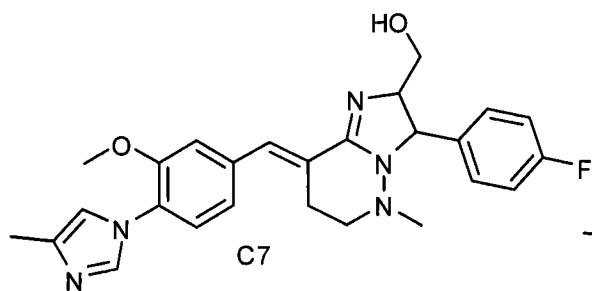
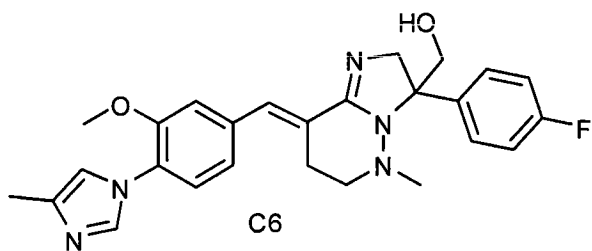
[1410] 将化合物 C3 ($R^6 = \text{Me}$, $R^7 = \text{对-F-苯基}$) 用 NaH , 接着用 MeI 处理, 获得化合物 C4 ($R^6 = \text{Me}$, $R^7 = \text{对-F-苯基}$)。

[1411] 方法 C, 步骤 4

[1412] 使用类似方法 B 步骤 4、5、6 和 7 的程序, 使化合物 C4 ($R^6 = \text{Me}$, $R^7 = \text{对-F-苯基}$) 转化成化合物 C5 ($R^6 = \text{Me}$, $R^7 = \text{对-F-苯基}$, $R^9 = 4-(4\text{-甲基咪唑}-1\text{-基})$, $R^{10} = 3\text{-MeO 苯基}$)。

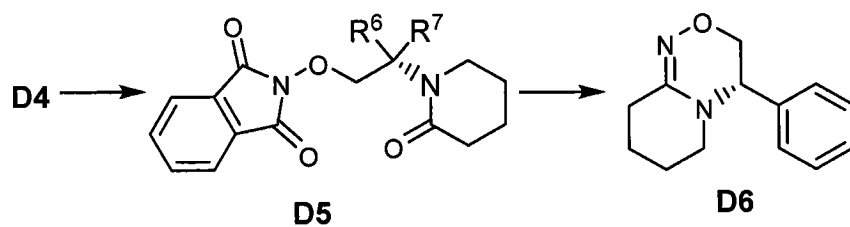
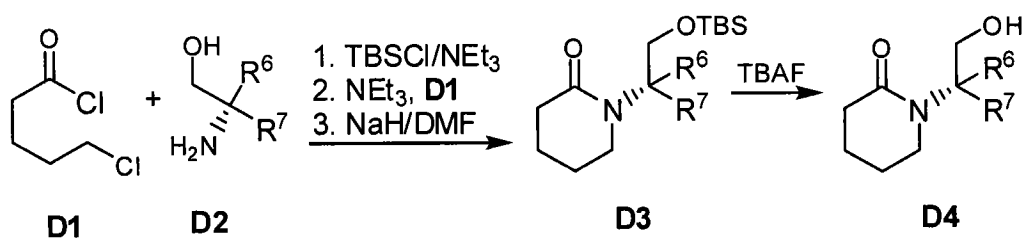
[1413] 下列化合物使用与方法 C 类似的方法获得:

[1414]

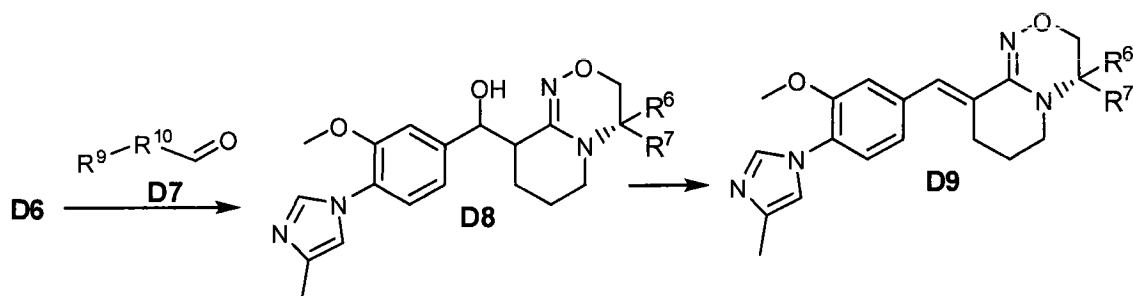


[1415] 方法 D

[1416]



[1417]



[1418] 方法 D, 步骤 1:

[1419] 于室温下, 将 CH_2Cl_2 (10mL) 中的 TBSCl (5.6g, 37.2mmol) 逐滴加入至 D2((S), $\text{R}^6 = \text{H}$, $\text{R}^7 = \text{Ph}$) (5.1g, 37.2mmol)、 NEt_3 (10.4mL, 74.4mmol) 和 DMAP (20mg) 的 CH_2Cl_2 (20) 溶液中。然后, 将混合物搅拌过夜。用 CH_2Cl_2 (200mL) 和 NH_4Cl 溶液 (30mL) 稀释混合物。将有机层用水、盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 并浓缩, 获得粗产物 (6.0g), 使其溶于 CH_2Cl_2 (50mL) 中, 并用 NEt_3 (3.8mL, 27.45mmol) 处理。在 0°C 下, 将化合物 D1 逐滴加至混合物中。将所形成的反应混合物于室温下搅拌过夜。以 EtOAc (200mL) 和 NaHCO_3 溶液 (40mL) 稀释混合物。将有机层用水、盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 并浓缩, 获得粗产物。在室温下, 使粗制残留物溶于 DMF (50mL) 中, 并用 NaH (1.25g, 28.6mmol, 60% 在石蜡中) 处理。接着, 将所形成的混合物于 60°C 下加热过夜。用 EtOAc (200mL) 与 NH_4Cl 水溶液 (40mL) 稀释混合物。将有机层用水 (3x)、盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 并浓缩, 获得粗产物, 使其经柱层析纯化, 用 EtOAc/ 己烷洗脱, 得到化合物 D3((S), $\text{R}^6 = \text{H}$, $\text{R}^7 = \text{Ph}$; 5.0g)。

[1420] 方法 D, 步骤 2:

[1421] 将 TBAF (3.15mL, 3.15mmol, 1.0M 在 THF 中) 逐滴加入至化合物 D3((S), $\text{R}^6 = \text{H}$, $\text{R}^7 = \text{Ph}$; 0.7g, 2.1mmol) 的 THF (10mL) 溶液中。将混合物搅拌 2 小时, 然后, 将其以 EtOAc (100mL) 和 HCl 溶液 (20mL, 0.5M) 稀释。将有机层用水、盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 并浓缩, 获得粗产物, 使其经柱层析纯化, 以 EtOAc/ 己烷洗脱, 产生羟基化合物 D4((S), $\text{R}^6 = \text{H}$, $\text{R}^7 = \text{Ph}$; 0.44g)。

[1422] 方法 D, 步骤 3:

[1423] 于室温下, 将 PBU_3 (0.2mL, 0.82mmol) 加入至化合物 D4((S), $\text{R}^6 = \text{H}$, $\text{R}^7 = \text{Ph}$; 0.1g, 0.457mmol)、ADDP (0.2g, 0.82mmol) 和邻苯二甲酰亚胺 (0.12g, 0.685mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液中。然后, 将所形成的混合物在 80°C 下加热 2 小时。以 EtOAc (100mL) 和 NaHCO_3 溶液 (20mL) 稀释混合物。将有机层以 NaHCO_3 溶液、盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 并浓缩, 获得粗产物, 使其经柱层析纯化, 用 EtOAc/ 己烷洗脱, 得到化合物 D5((S), $\text{R}^6 = \text{H}$, $\text{R}^7 = \text{Ph}$; 0.1g, 0.457mmol, 0.14g)。

[1424] 方法 D, 步骤 4:

[1425] 于室温下, 将 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (54.4 μL , 1.12mmol) 加入至化合物 D5((S), $\text{R}^6 = \text{H}$, $\text{R}^7 = \text{Ph}$; 0.14g, 0.373mmol) 在 MeOH (2.0mL) 和 CH_2Cl_2 (2.0mL) 中的溶液中。将所形成的混合物搅拌 2 小时, 然后, 将其以 EtOAc (50mL) 与 NaHCO_3 溶液 (10mL) 稀释。将有机层用水、盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 并浓缩, 获得粗产物, 使其溶于 EtOH (3.0mL) 中, 并用 P_2O_5 (0.53g, 3.72mmol) 处理。将所形成的混合物在 80°C 下加热过夜。使混合物冷却, 且以 EtOAc (50mL) 和 NaHCO_3 溶液 (20mL) 稀释。将有机层以 NaHCO_3 溶液、盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 并浓缩, 获得粗产物, 使其经柱层析纯化, 用 EtOAc/ 己烷洗脱, 得到化合物 D6((S), $\text{R}^6 = \text{H}$, $\text{R}^7 = \text{Ph}$; 46mg)。

[1426] ^1H NMR(CDCl_3) δ : 7.43-7.32(m, 5H) ; 4.30(dd, $J = 5.0, 4.0\text{Hz}$, 1H) ; 4.16(AB, 四重峰, $J = 11.5, 4.0\text{Hz}$, 1H) ; 3.96(AB, 四重峰, $J = 11.5, 5.0\text{Hz}$, 1H) ; 3.07(m, 1H) ; 2.89(m, 1H) ; 2.50(m, 2H) ; 1.84(m, 2H) ; 1.76(m, 2H). 电喷雾 LCMS : 质量观察值 : 217. 2.

[1427] 方法 D, 步骤 5 :

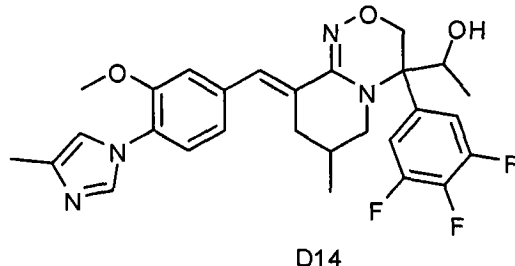
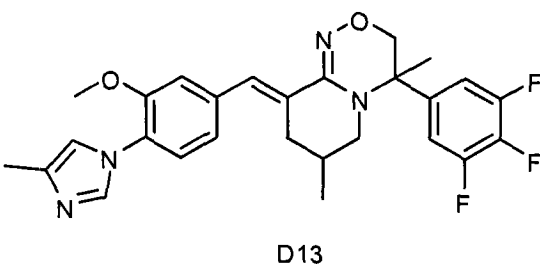
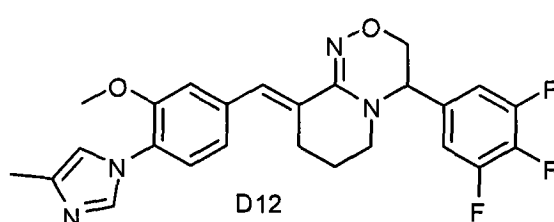
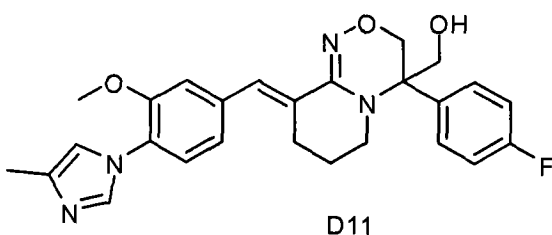
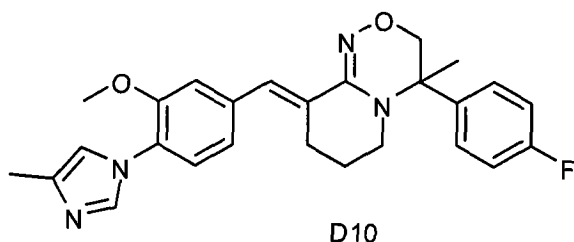
[1428] 于 -78°C 下, 将 $t\text{-BuLi}$ (0.188mL, 0.32mmol, 1.7M) 逐滴加入至化合物 D6 ((S) , $R^6 = \text{H}$, $R^7 = \text{Ph}$; 46mg, 0.21mmol) 的 THF (1.5mL) 溶液中。将混合物搅拌 45 分钟, 然后, 将化合物 D7 ($R^{10} = 3\text{-MeO- 苯基}$, $R^9 = 4\text{-(4- 甲基咪唑 -1- 基)}$) 快速滴加入 THF (1.0mL) 中。将所形成的混合物搅拌 2 小时, 接着, 将其以 EtOAc (50mL) 与 NH_4Cl 溶液 (10mL) 稀释。将有机层以盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 并浓缩, 获得粗产物, 使其经柱层析纯化, 用 EtOAc/ 己烷洗脱, 得到化合物 D8 ((S) , $R^6 = \text{H}$, $R^7 = \text{Ph}$; $R^{10} = 3\text{-MeO- 苯基}$, $R^9 = 4\text{-(4- 甲基咪唑 -1- 基)}$)。

[1429] 方法 D, 步骤 7 :

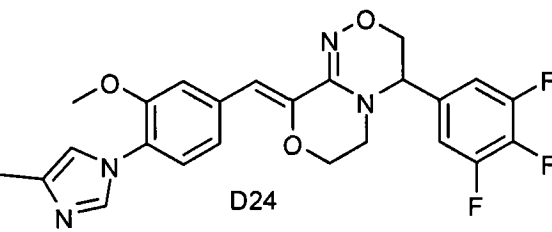
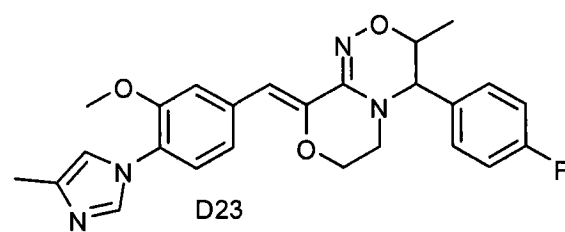
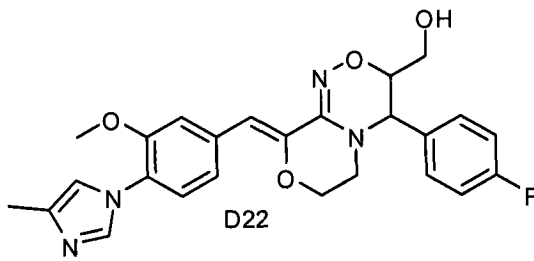
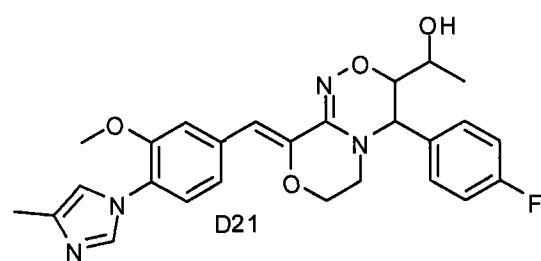
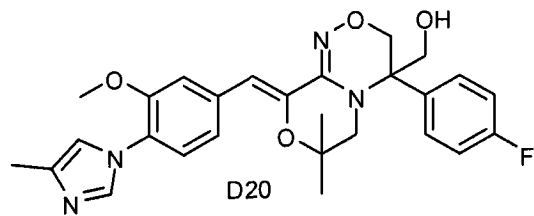
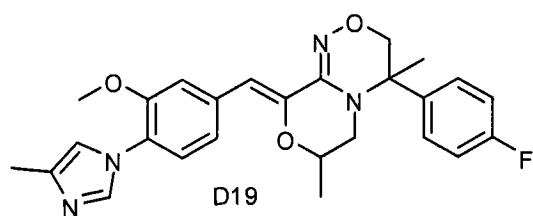
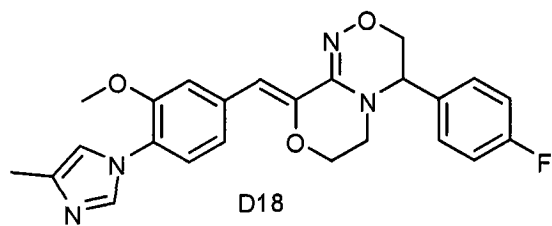
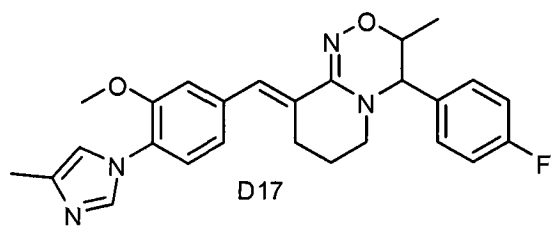
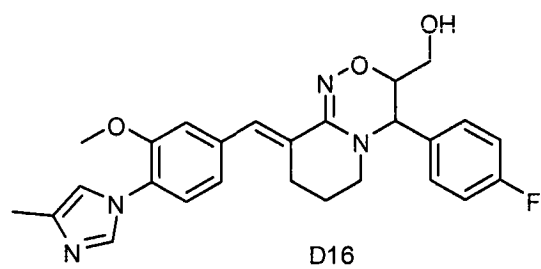
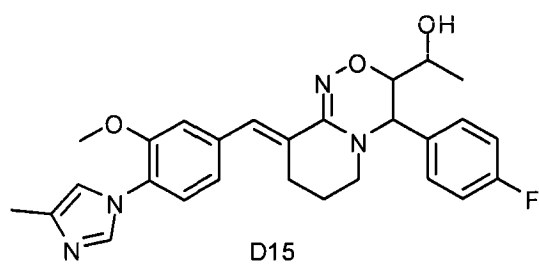
[1430] 使化合物 D8 ((S) , $R^6 = \text{H}$, $R^7 = \text{Ph}$; $R^{10} = 3\text{-MeO- 苯基}$, $R^9 = 4\text{-(4- 甲基咪唑 -1- 基)}$) 溶于甲苯中, 并用 $p\text{-TSA}$ (10mol%) 处理。将混合物在回流条件下, 用迪安-斯塔克 (Dean-Stark) 装置加热过夜。除去溶剂, 并使粗制残留物经柱层析纯化, 获得化合物 D9 ((S) , $R^6 = \text{H}$, $R^7 = \text{Ph}$; $R^{10} = 3\text{-MeO- 苯基}$, $R^9 = 4\text{-(4- 甲基咪唑 -1- 基)}$)。

[1431] 下列化合物使用与方法 D 类似的方法合成 :

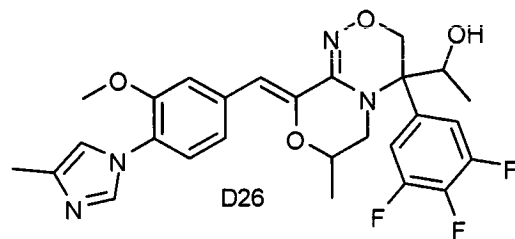
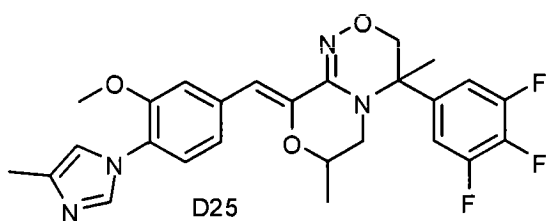
[1432]



[1433]

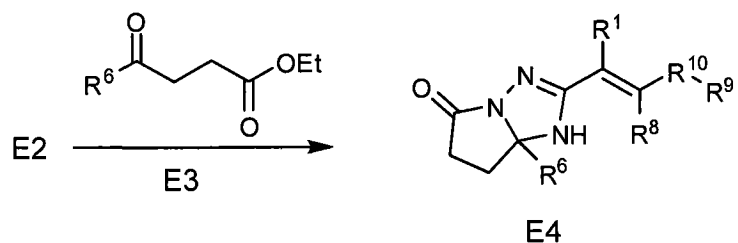
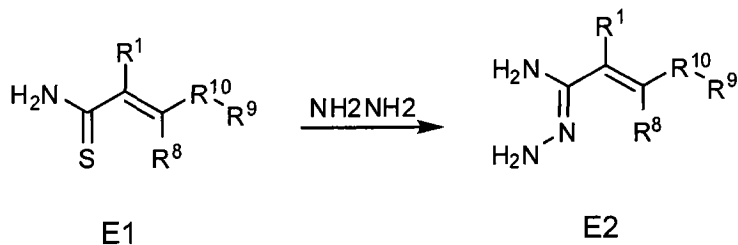


[1434]



[1435] 方法 E

[1436]



[1437] 方法 E, 步骤 1.

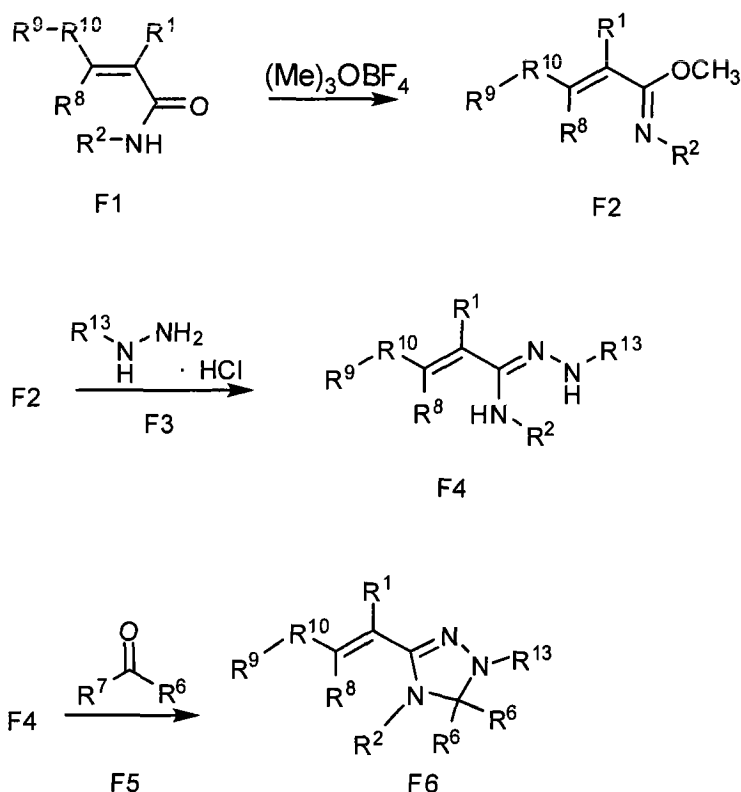
[1438] 通过用肼, 使用催化量的酸, 在溶剂例如乙醇中处理, 并加热, 从其相应的硫代酰胺或腈制备 E1 化合物 ($R^1 = R^8 = \text{H}$, $R^{10} = 3\text{-MeO 苯基}$, $R^9 = 4\text{-(4-Me-咪唑-1-基)}$)。

[1439] 方法 E, 步骤 2.

[1440] 使 E1 ($R^1 = R^8 = \text{H}$, $R^{10} = 3\text{-MeO 苯基}$, $R^9 = 4\text{-(4-Me-咪唑-1-基)}$) 与 E3 的酮酯 ($R^6 = \text{对-F-苯基}$) 于脱水条件下反应, 例如用催化量的酸 (例如 TsOH 或 AcOH), 在溶剂例如甲苯或 DCM 中处理。于一些情况中, 在甲苯中加热, 以通过共沸蒸馏作用除去水将促进反应, 得到化合物 E4 ($R^1 = R^8 = \text{H}$, $R^{10} = 3\text{-MeO 苯基}$, $R^9 = 4\text{-(4-Me-咪唑-1-基)}$), $R^6 = \text{对-F-苯基}$)。

[1441] 方法 F.

[1442]



[1443] 方法F, 步骤1:

[1444] 向F1 ($\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^8 = \text{H}, \text{R}^{10} = 3\text{-(甲氧基)苯基}, \text{R}^9 = 4\text{-(4-Me-咪唑-1-基)}$)的二氯甲烷溶液中, 加入四氟硼酸三甲基氧鎓 (oxonium), 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂, 生成作为其四氟硼酸盐的粗制亚氨基醚B2。任选地, 将粗制四氟硼酸盐用乙醚研磨, 且将所形成的沉淀的F2的四氟硼酸盐 ($\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^8 = \text{H}, \text{R}^{10} = 3\text{-(甲氧基)苯基}, \text{R}^9 = 4\text{-(4-Me-咪唑-1-基)}$) 过滤, 并干燥。通过分配于二氯甲烷和过量的 1M NaOH 之间, 使其转化成游离碱。使二氯甲烷层经 K_2CO_3 干燥, 并蒸发, 获得 F2 的游离碱 ($\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^8 = \text{H}, \text{R}^{10} = 3\text{-(甲氧基)苯基}, \text{R}^9 = 4\text{-(4-Me-咪唑-1-基)}$), 其可立即使用。

[1445] 方法F, 步骤2:

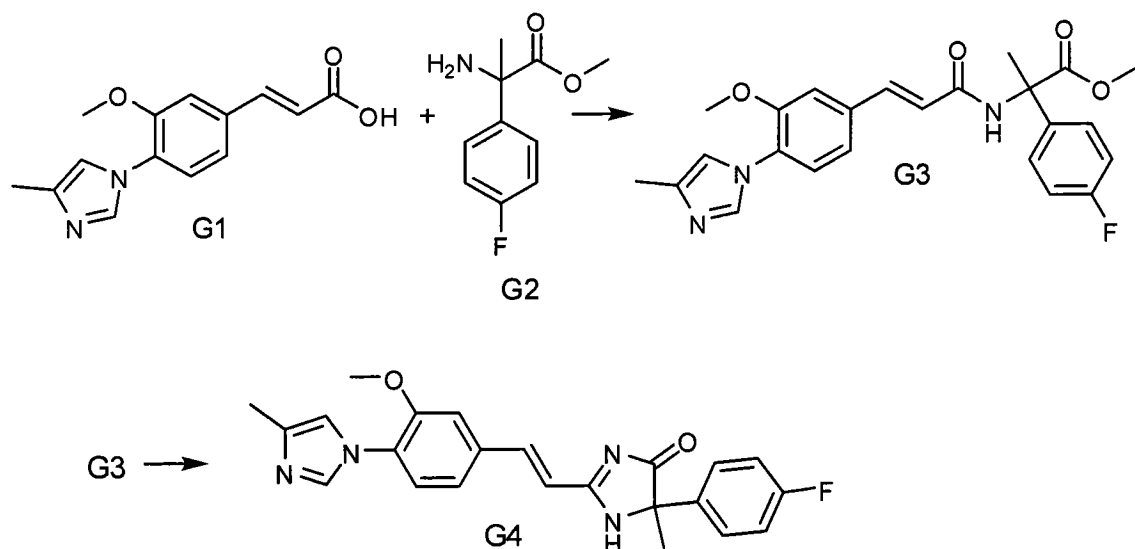
[1446] 将F2 ($\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^8 = \text{H}, \text{R}^{10} = 3\text{-(甲氧基)苯基}, \text{R}^9 = 4\text{-(4-Me-咪唑-1-基)}$) 用任选作为其盐酸盐或水合物的胍F3 ($\text{R}^{13} = \text{H}$), 在回流的甲醇中处理过夜。反应混合物以碳酸氢钠中和, 过滤, 和蒸发, 获得粗制酰氨基胍F4 ($\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^{13} = \text{H}, \text{R}^8 = \text{H}, \text{R}^{10} = 3\text{-(甲氧基)苯基}, \text{R}^9 = 4\text{-(4-Me-咪唑-1-基)}$)。

[1447] 方法F, 步骤3:

[1448] 将F4 ($\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^{13} = \text{H}, \text{R}^8 = \text{H}, \text{R}^{10} = 3\text{-(甲氧基)苯基}, \text{R}^9 = 4\text{-(4-Me-咪唑-1-基)}$) 用酮F5 ($\text{R}^6 = \text{Me}, \text{R}^7 = 4\text{-氟代苯基}$) 和对-甲苯磺酸, 在回流的乙醇中处理过夜, 中和及蒸发后, 获得化合物F6 ($\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^{13} = \text{H}, \text{R}^8 = \text{H}, \text{R}^{10} = 3\text{-(甲氧基)苯基}, \text{R}^9 = 4\text{-(4-Me-咪唑-1-基)}, \text{R}^6 = \text{Me}, \text{R}^7 = 4\text{-氟代苯基}$)。

[1449] 方法G

[1450]



[1451] 方法 G, 步骤 1

[1452] 使化合物 G1 (200mg) (从其相应的醛和二乙基膦酸甲氧羰基甲酯, 接着为 LiOH 水解作用生成) 与化合物 G2 (230mg), 及 HOBt (135mg) 和 EDCI (197mg), 在 10mL DMF 中反应, 经后处理及纯化后, 以 66% 产率获得化合物 G3。

[1453] G3 的 ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) ; δ 7.35s, 1H ; 7.55d, 1H ; 7.45m, 2H ; 7.25, d, 1H ; 7.15, m, 3H ; 7.10, m, 1H ; 6.95, s, 1H ; 6.5, s, 1H ; 3.9s, 3H ; 3.75s, 3H ; 2.3s, 3H ; 2.15s, 3H.

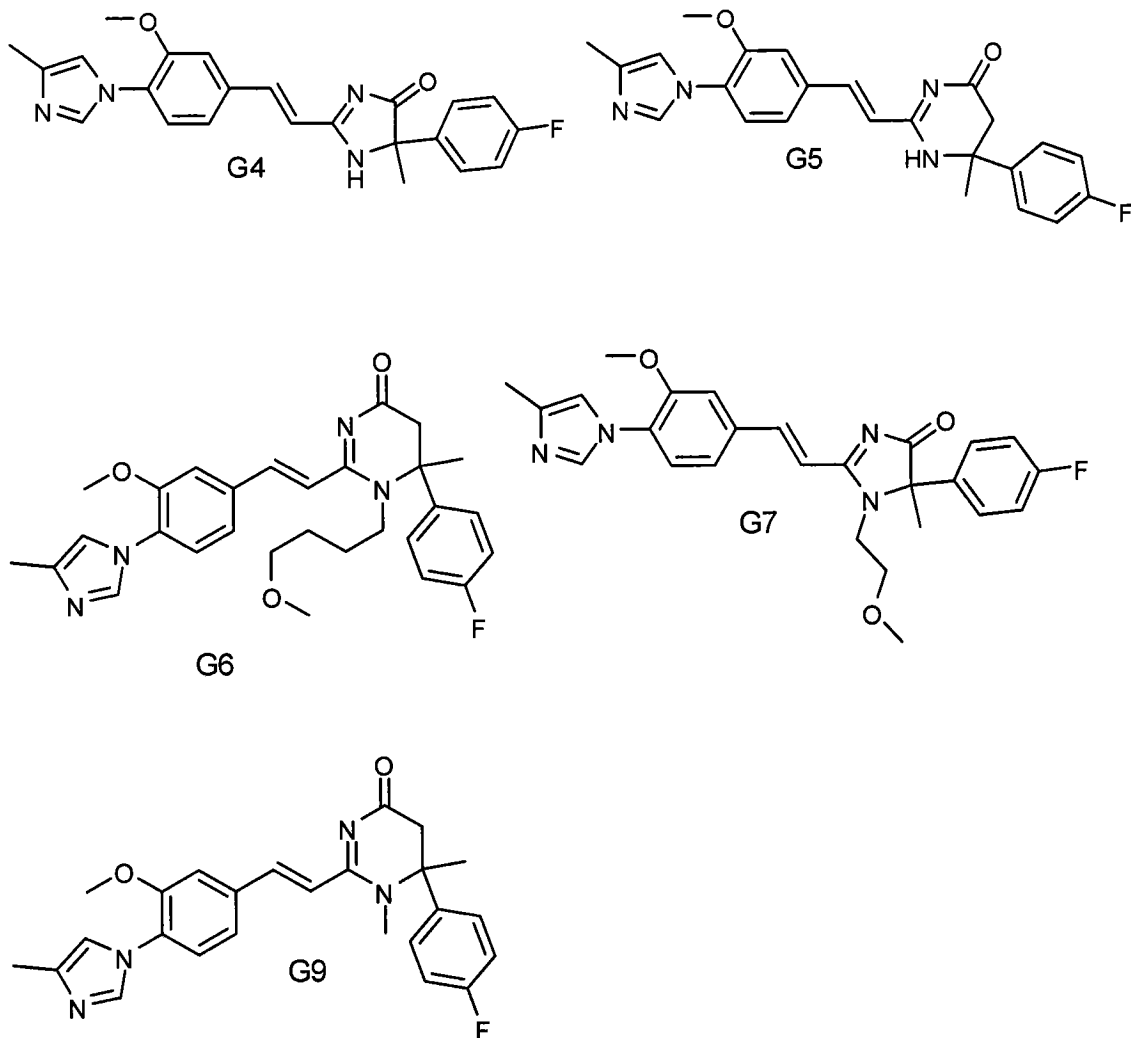
[1454] 方法 G, 步骤 2

[1455] 将氨在 THF 中的溶液用 Me_3Al 在己烷中处理, 然后慢慢加入化合物 G3。使最后的混合物回流过夜, 接着以饱和氯化铵水溶液使其猝灭, 并以 EtOAc 萃取。将有机层以盐水洗涤, 干燥, 和蒸发溶剂。使残留物层析, 获得其相应的酰胺。使产物酰胺溶于 1mL EtOH 和 2mL 的 1N NaOH 中。在起始原料消失后, 使反应混合物分配于 DCM/ 饱和氯化铵水溶液之间。使有机层干燥并蒸发溶剂。残留物经层析, 获得化合物 G4。

[1456] G4 的 ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) ; δ 10.5br. 1H ; 7.9, s, 1H, 7.6m, 2H, 7.4, m, 1H ; 7.3, m, 2H ; 7.2, m, 1H ; 7.05, m, 2H ; 7.0s, 1H ; 6.9m, 1H ; 3.9s, 3H ; 2.3s, 3H.

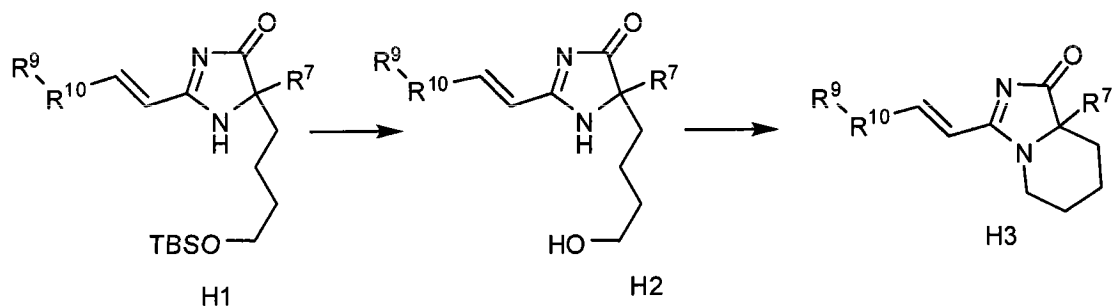
[1457] 下列化合物使用与方法 G 类似的方法获得 :

[1458]



[1459] 方法 H

[1460]



[1461] 方法 H, 步骤 1

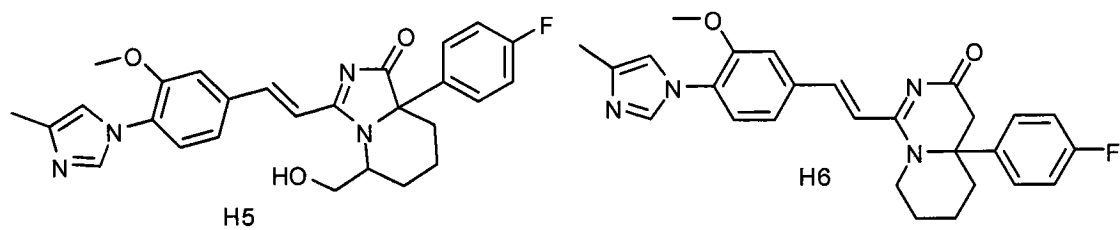
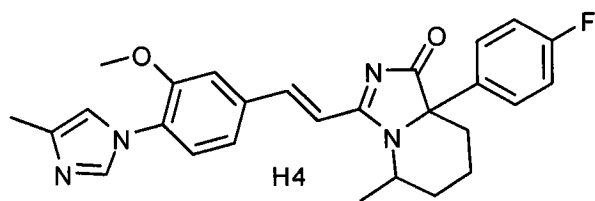
[1462] 将使用类似方法 G 的方法制得的化合物 H1 (R^7 = 对 -F- 苯基, R^{10} = 3-MeO- 苯基, R^9 = 4-(4-甲基-咪唑-1-基)) 用 TBAF 处理, 经纯化后获得化合物 H2 (R^7 = 对 -F- 苯基, R^{10} = 3-MeO- 苯基, R^9 = 4-(4-甲基-咪唑-1-基))。

[1463] 方法 H, 步骤 2

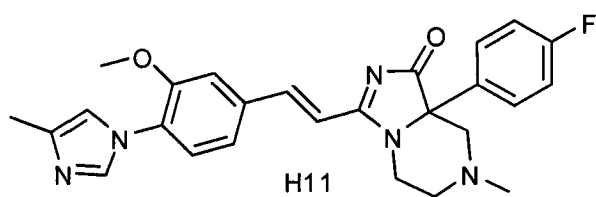
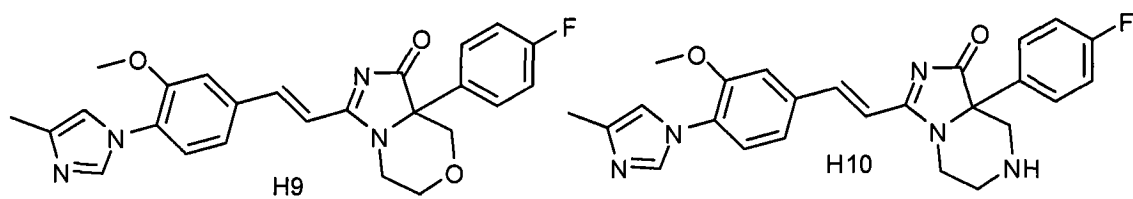
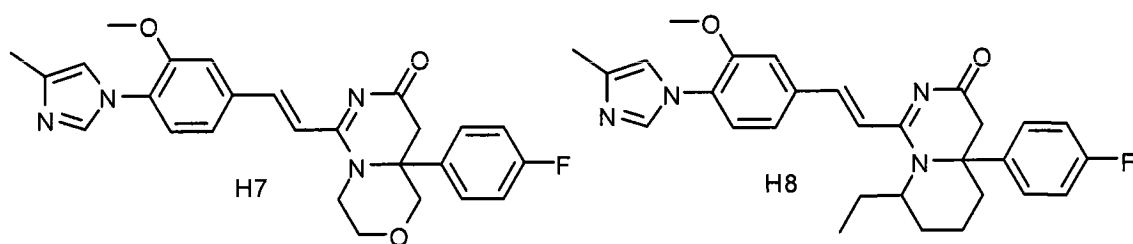
[1464] 使化合物 H2 (R^7 = 对 -F- 苯基, R^{10} = 3-MeO- 苯基, R^9 = 4-(4-甲基-咪唑-1-基)) 转化成三氟甲烷磺酸酯。将产物三氟甲烷磺酸酯用 NaH 在 DMF 中处理, 经后处理及纯化后, 获得化合物 H3 (R^7 = 对 -F- 苯基, R^{10} = 3-MeO- 苯基, R^9 = 4-(4-甲基-咪唑-1-基))。

[1465] 下列化合物使用与方法 H 类似的方法获得：

[1466]

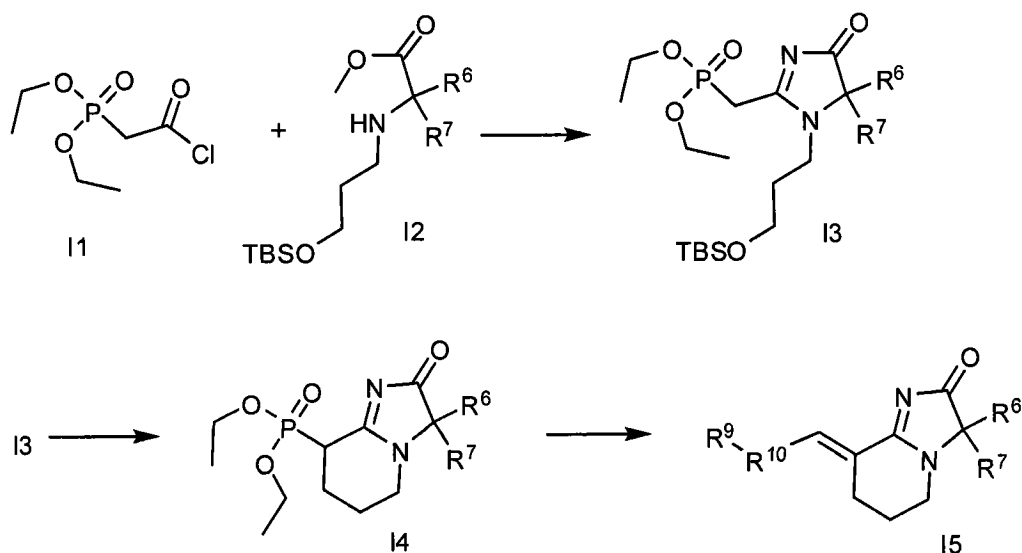


[1467]



[1468] 方法 I

[1469]



[1470] 方法 I, 步骤 1

[1471] 化合物 I3 (R⁶ = 对 -F- 苯基, R⁷ = Me) 使用与方法 G 类似的方法, 利用起始原料 I1 与 I2 (R⁶ = 对 -F- 苯基, R⁷ = Me) 获得。

[1472] 方法 I, 步骤 2

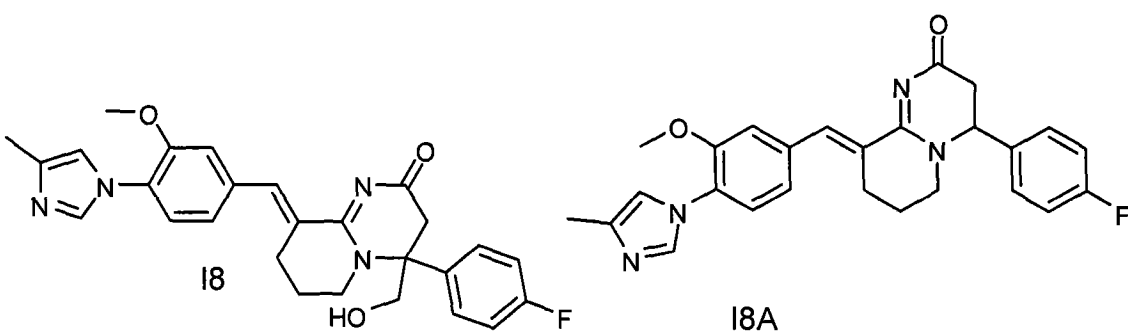
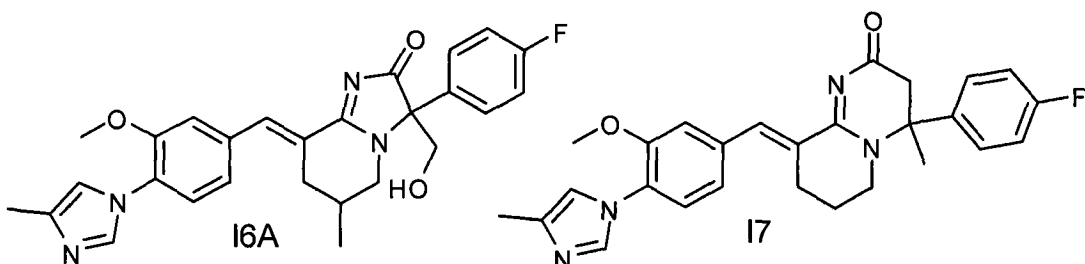
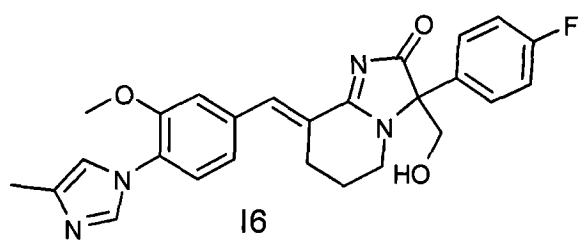
[1473] 将化合物 I3 (R⁶ = 对 -F- 苯基, R⁷ = Me) 用 TBAF 处理, 接着使其纯化, 获得其相应的醇, 使其转化成三氟甲烷磺酸酯。将三氟甲烷磺酸酯用 NaH 在 DMF 中处理, 获得化合物 I4 (R⁶ = 对 -F- 苯基, R⁷ = Me)。

[1474] 方法 I, 步骤 3

[1475] 用化合物 I4 (R⁶ = 对 -F- 苯基, R⁷ = Me), 与 D7 (R¹⁰ = 3-MeO 苯基, R⁹ = 4-(4-甲基咪唑-1-基)) 和碱反应, 经纯化后获得化合物 I5 (R⁶ = 对 -F- 苯基, R⁷ = Me, R¹⁰ = 3-MeO 苯基, R⁹ = 4-(4-甲基咪唑-1-基))。

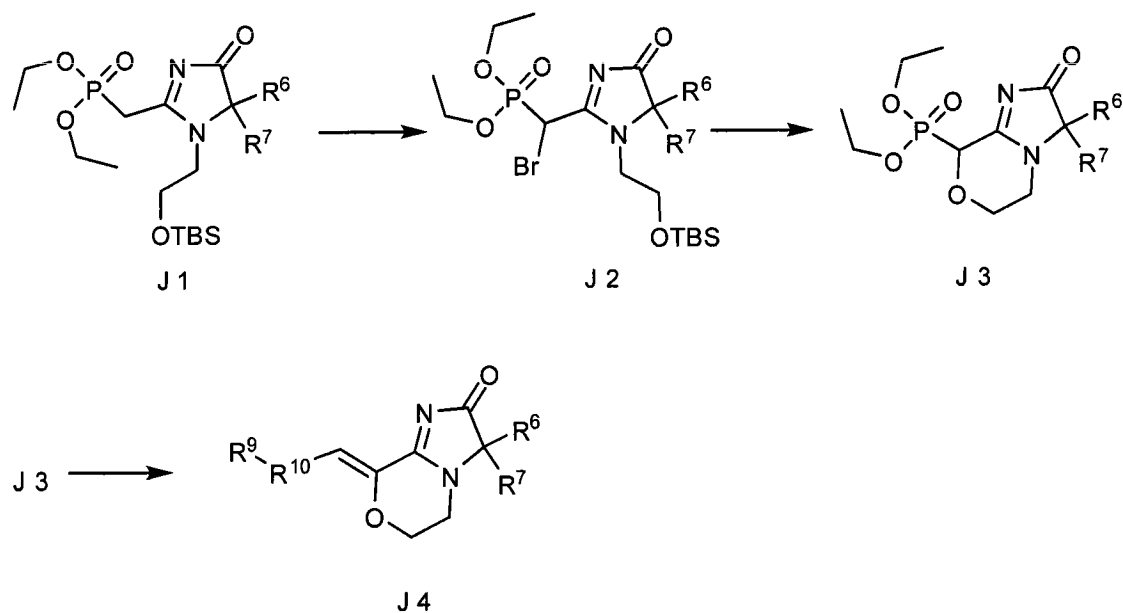
[1476] 下列化合物使用类似方法 I 的方法获得。

[1477]



[1478] 方法 J

[1479]



[1480] 方法 J, 步骤 1

[1481] 于回流下, 将使用类似方法 I 步骤 1 的方法获得的化合物 J1 ($R^6 = p\text{-F-Ph}$ 和 $R^7 =$ 甲基) 用 NBS 在苯中, 使用自由基引发剂 (例如 AIBN) 处理, 获得化合物 J2 ($R^6 = p\text{-F-Ph}$ 和 $R^7 =$ 甲基)。

[1482] 方法 J, 步骤 2

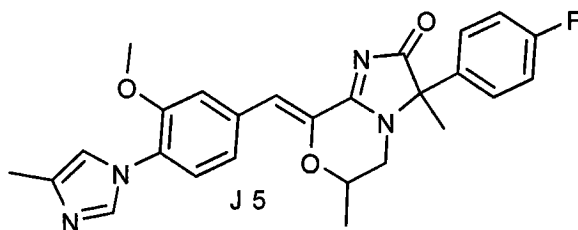
[1483] 将化合物 J2 (R^6 = 对 -F-Ph 和 R^7 = 甲基) 用 TBAF 在 DMF 中处理, 经纯化后, 获得化合物 J3 (R^6 = 对 -F-Ph 和 R^7 = 甲基)。

[1484] 方法 J, 步骤 3

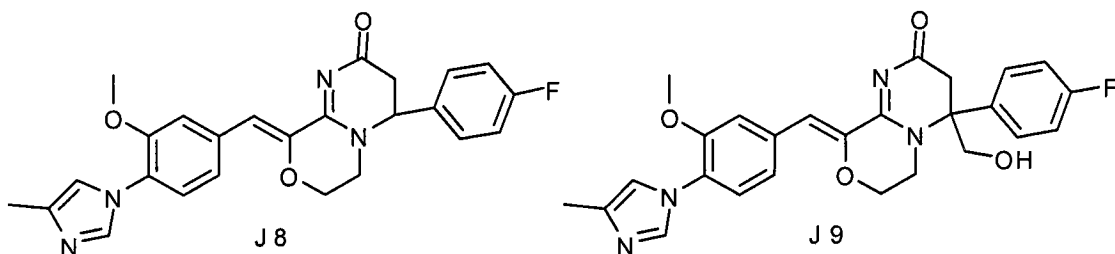
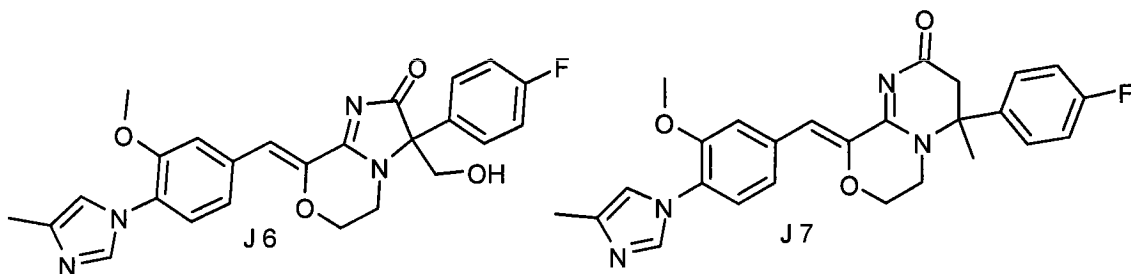
[1485] 化合物 J4 (R^6 = 对 -F-Ph 和 R^7 = 甲基, R^{10} = 3-MeO 苯基, R^9 = 4-(4- 甲基咪唑 -1- 基)) 使用类似方法 I 步骤 3 的方法获得。

[1486] 下列化合物使用类似方法 J 的方法获得:

[1487]

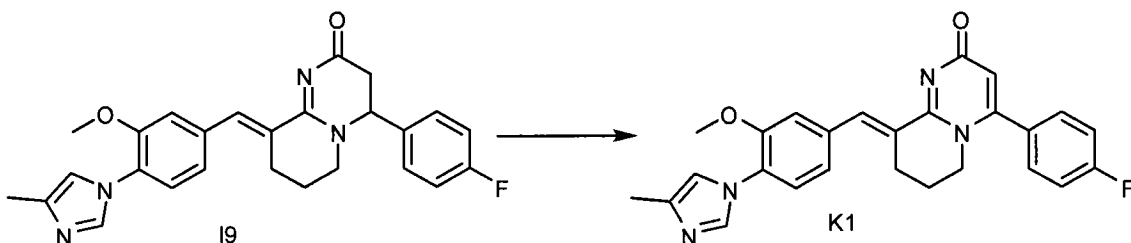


[1488]



[1489] 方法 K

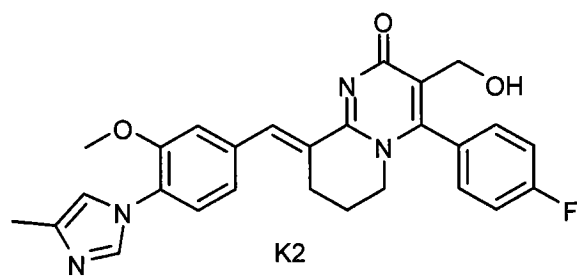
[1490]



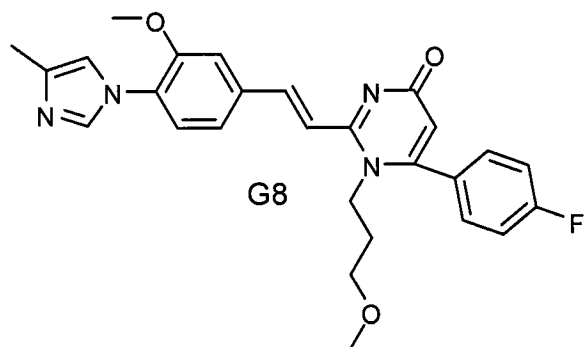
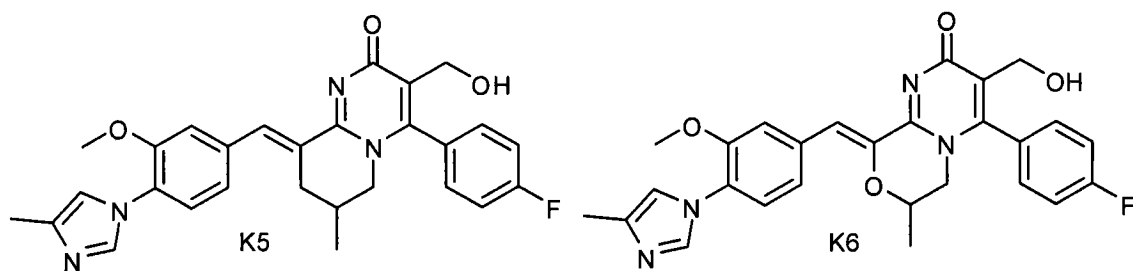
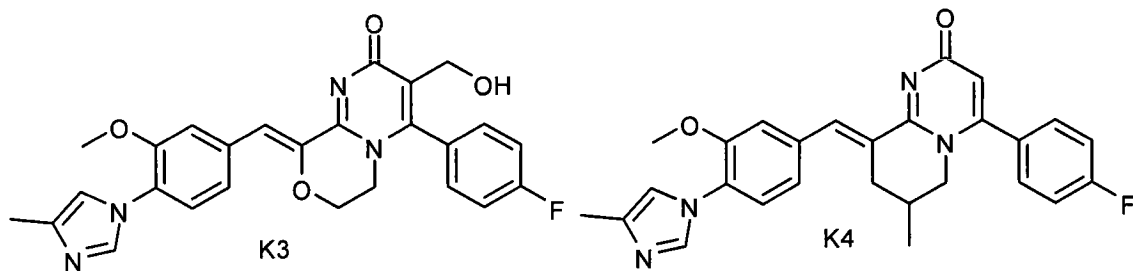
[1491] 于 -78°C 下, 将化合物 I9 用 1.2 当量 LDA 处理, 然后, 使其与溴化苯基硒反应。使反应物温热至室温后, 将其用 H_2O_2 处理, 经后处理和纯化, 获得化合物 K1。

[1492] 下列化合物使用类似方法 K 的方法获得:

[1493]

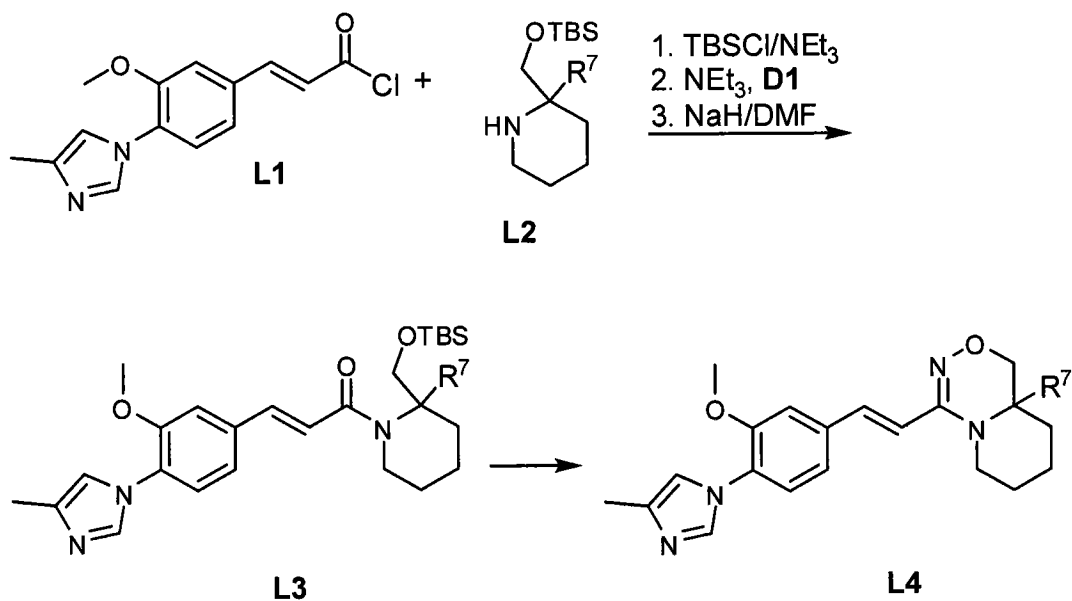


[1494]



[1495] 方法 L

[1496]



[1497] 方法 L, 步骤 1

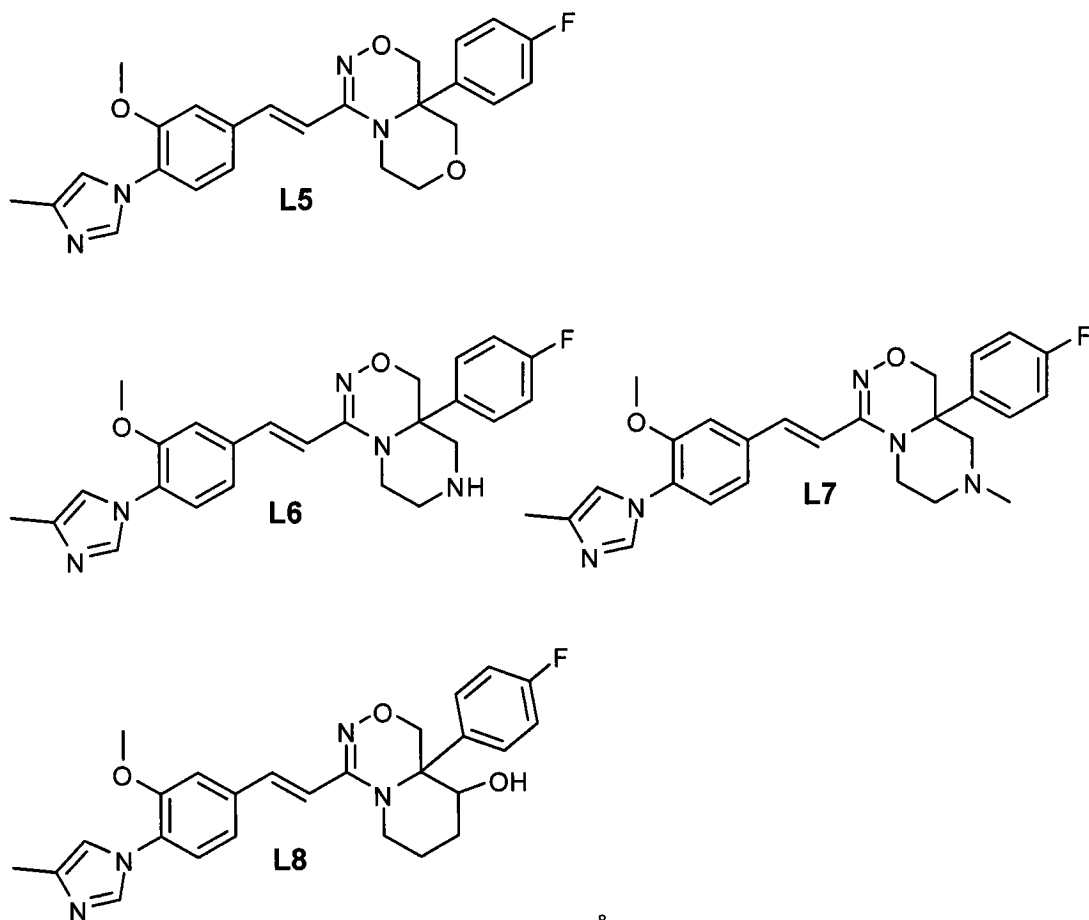
[1498] 使用酰胺偶合化学, 自 L1 与 L2 获得化合物 L3 (R^7 = 对 -F- 苯基)。

[1499] 方法 L, 步骤 2

[1500] 化合物 L4 (R^7 = 对 -F- 苯基) 使用类似方法 D 步骤 2 至 5 的方法获得。

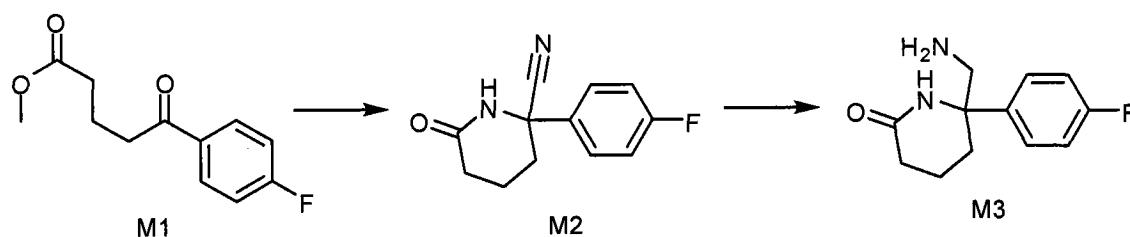
[1501] 下列化合物使用类似方法 L 的方法获得：

[1502]

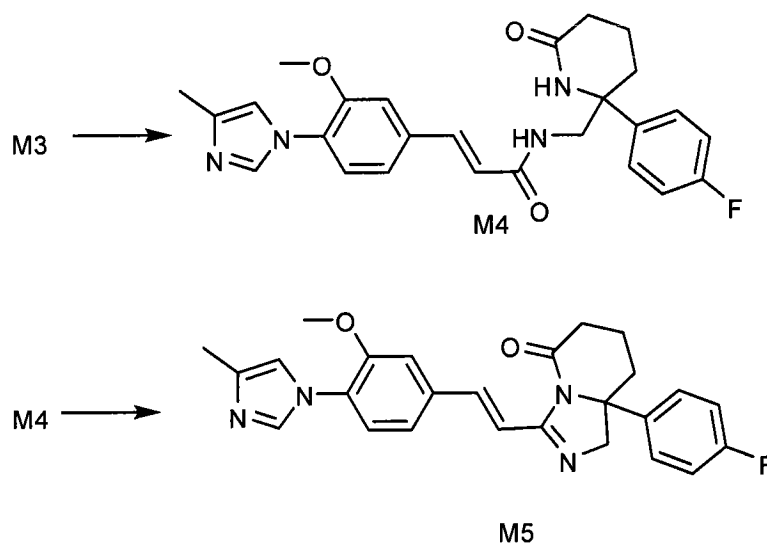


[1503] 方法 M

[1504]



[1505]



[1506] 方法 M, 步骤 1

[1507] 通过 Strecker 胺合成, 通过使 M1 与氰化铵在醇中反应, 使化合物 M1 转化成 M2。

[1508] 方法 M, 步骤 2

[1509] 化合物 M3 使用 M2 的 Ni 介导的氢化作用获得。

[1510] 方法 M, 步骤 3

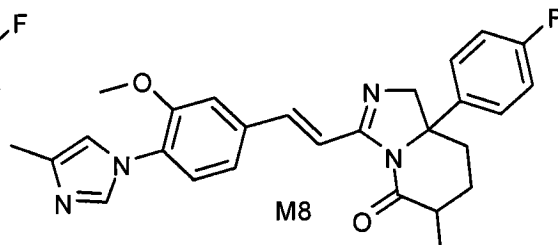
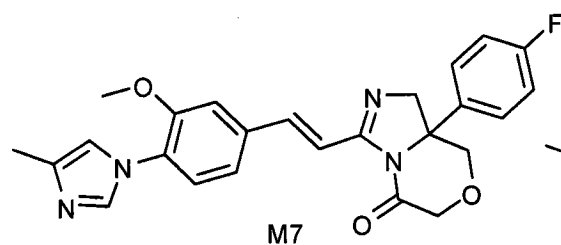
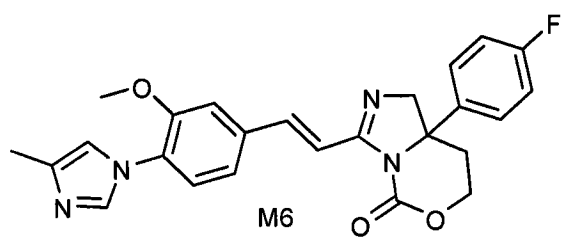
[1511] 化合物 M4 使用正常酰胺偶合条件获得。

[1512] 方法 M, 步骤 4

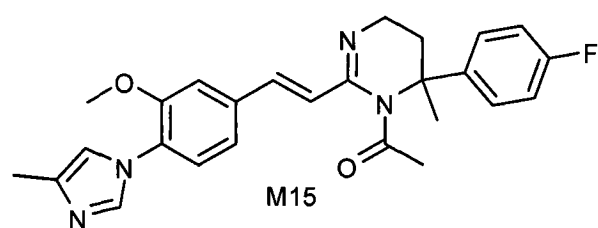
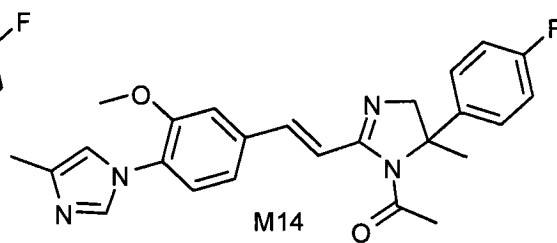
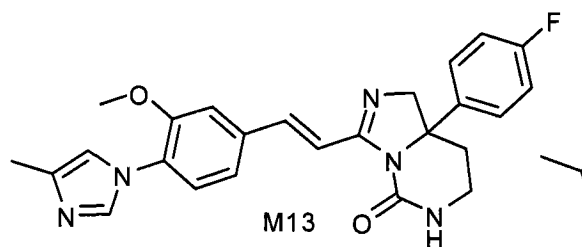
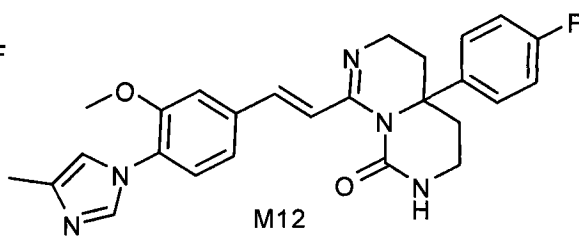
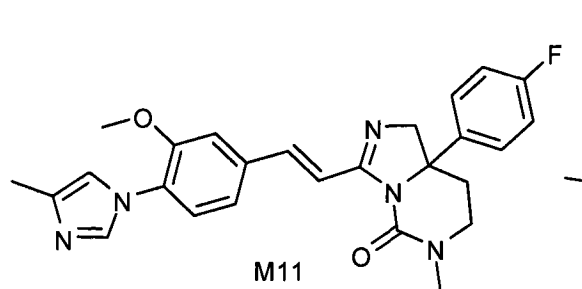
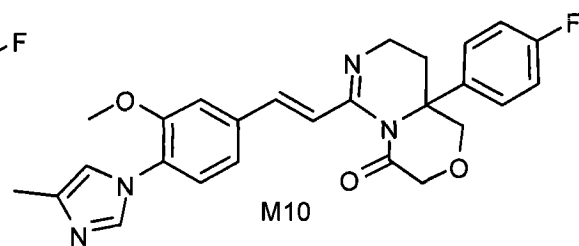
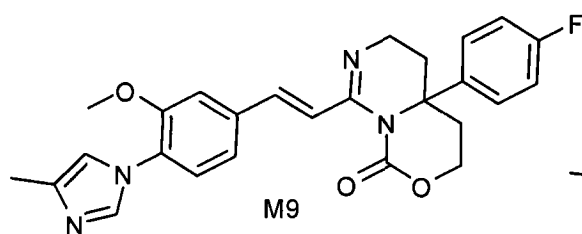
[1513] 化合物 M5 通过用 POCl_3 在回流甲苯中处理 M4 而获得。

[1514] 下列化合物可使用类似方法 M 的方法获得。

[1515]

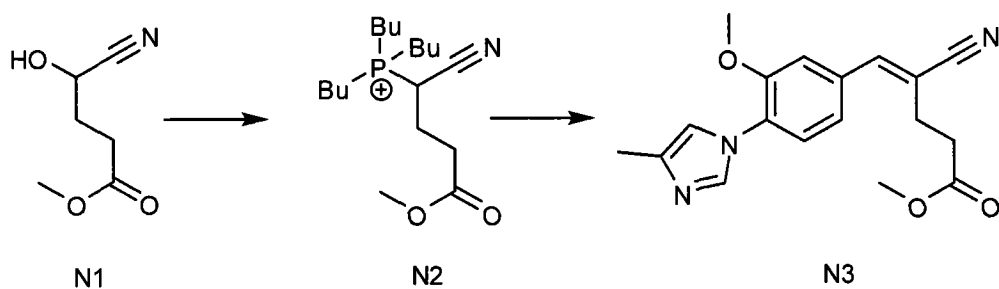


[1516]

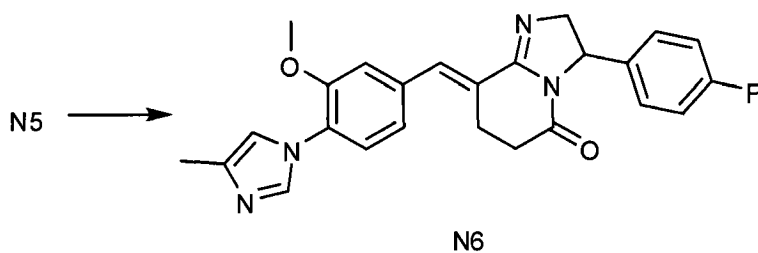
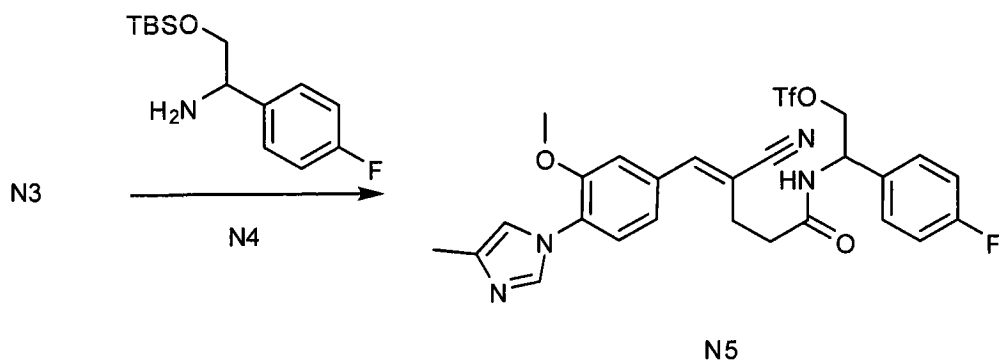


[1517] 方法 N

[1518]



[1519]



[1520] 方法 N, 步骤 1

[1521] 在三氟甲烷磺酸酯产生后, 接着经三丁基磷处理, 从 N1 获得 N2。

[1522] 方法 N, 步骤 2

[1523] 通过使用 N2 与适当醛的 Wittig 反应获得化合物 N3。

[1524] 方法 N, 步骤 3

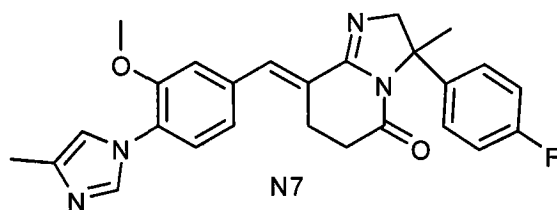
[1525] 通过将 N3 水解成其相应的酸, 接着与化合物 N4 的标准酰胺偶合, 然后经 TBS 去除保护及生成三氟甲烷磺酸酯, 而得到化合物 N5。

[1526] 方法 N, 步骤 4

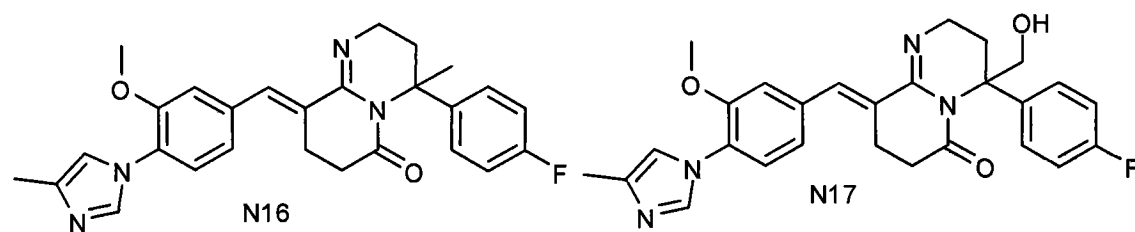
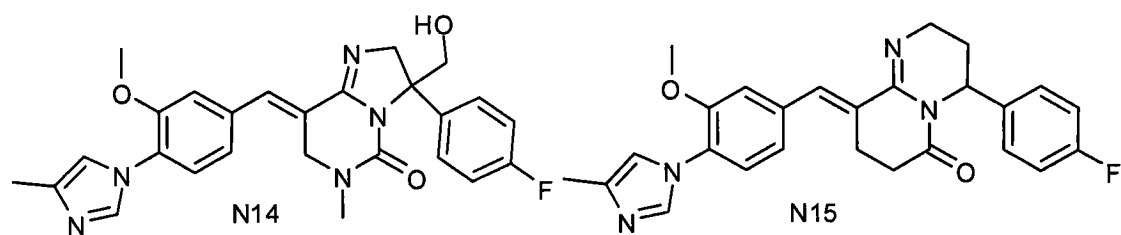
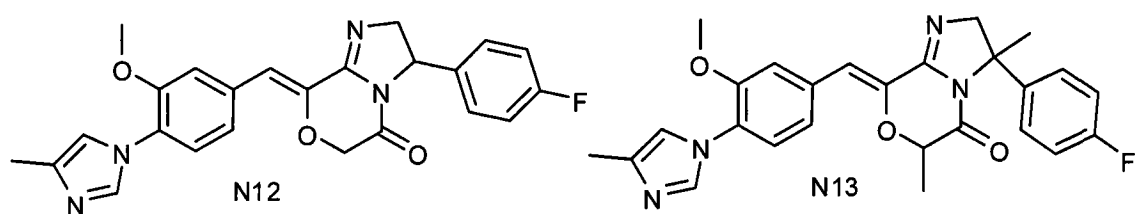
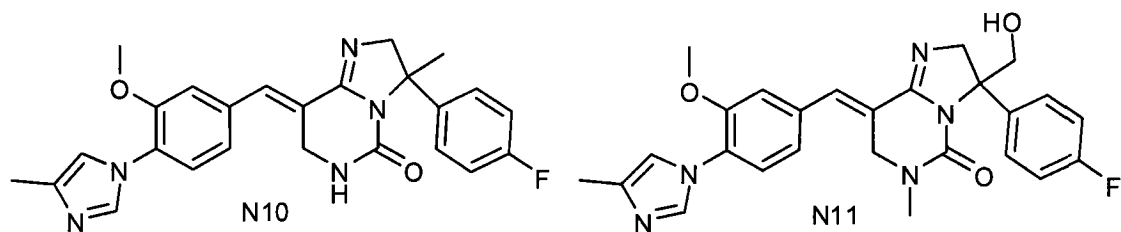
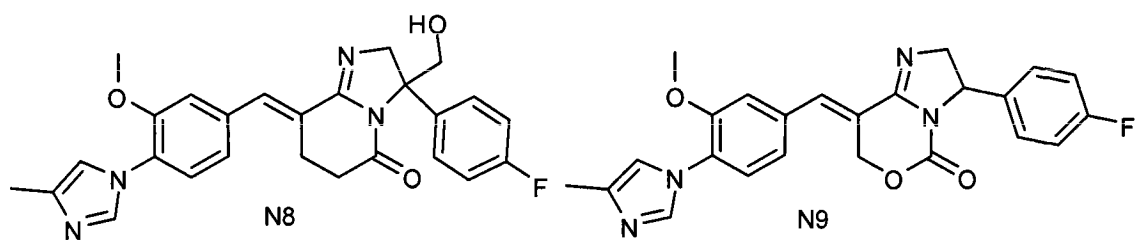
[1527] 使用化合物 N5, 经在 DMF 中的 NaH 处理后, 获得化合物 N6。

[1528] 下列化合物使用类似方法 N 的方法获得:

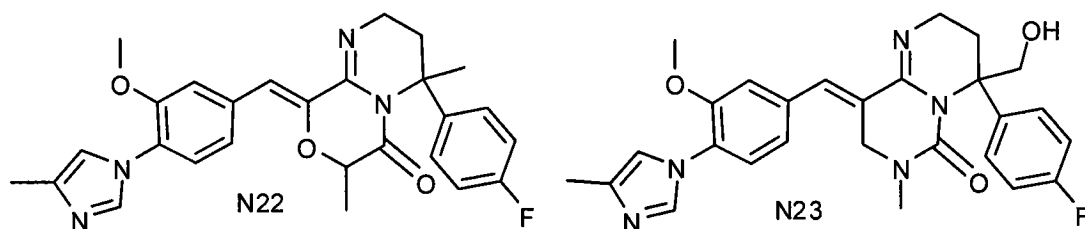
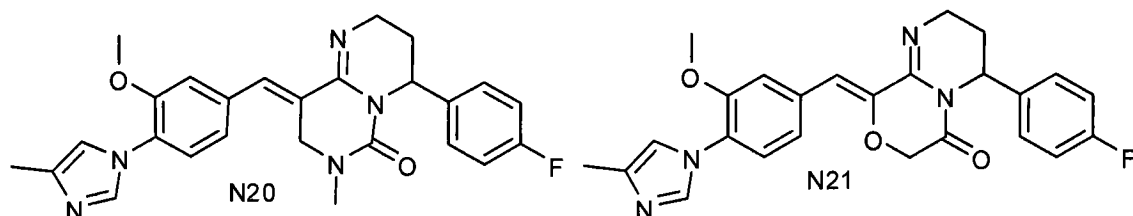
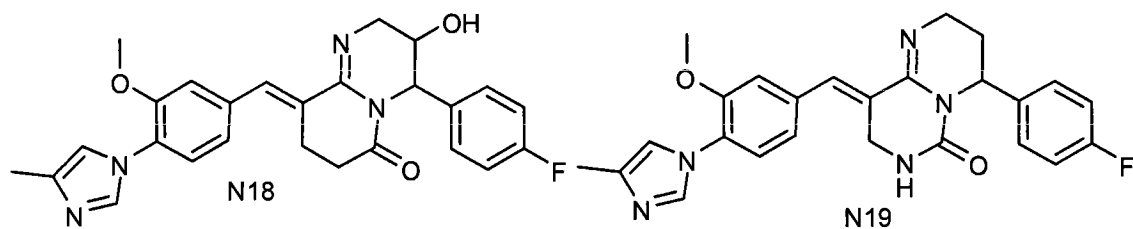
[1529]



[1530]

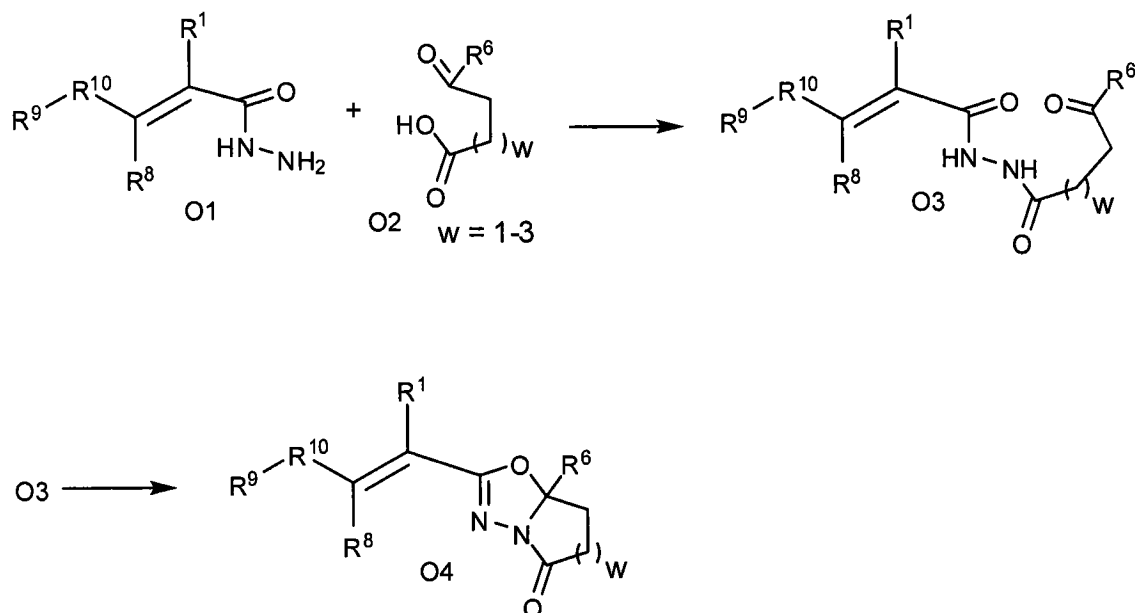


[1531]



[1532] 方法 0

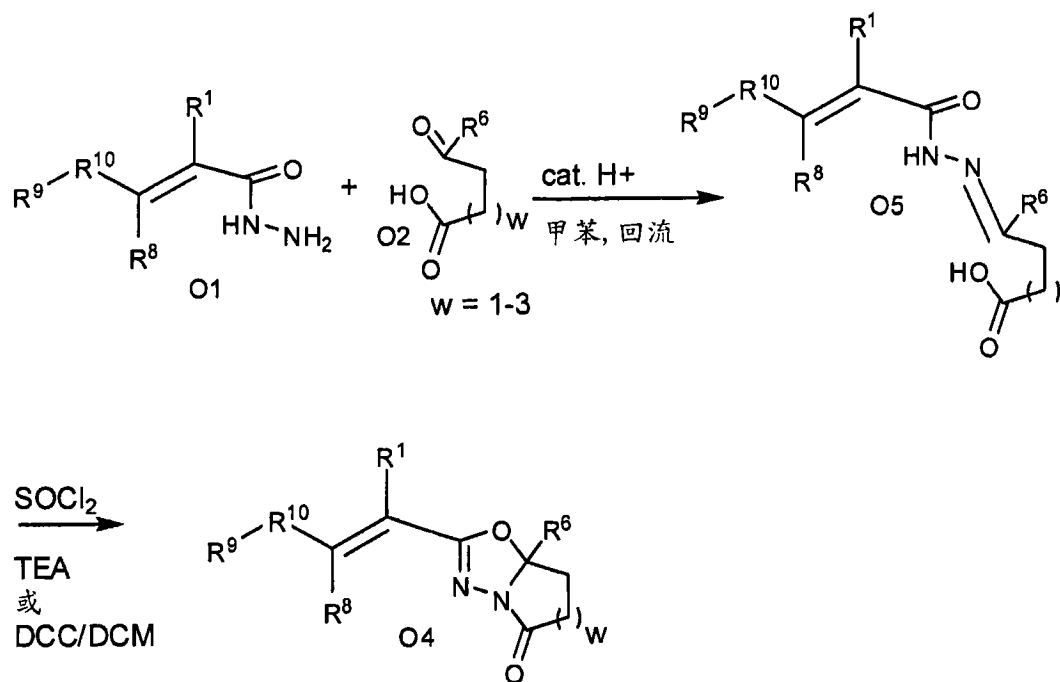
[1533]



[1534] 酰基肼 01 (其通过使其相应的酸与肼在肽偶合条件下偶合,或通过肼与适当甲酯的反应而制得) 与酮基酸 (02) 的反应使用标准碳化二亚胺条件或其它广泛使用的偶合程序进行,在肽化学中制备酰胺键。化合物 03 的后续脱水作用通过以催化量的酸例如 TsOH 或 AcOH,在溶剂例如甲苯或 DCM 中处理而实现。于一些情况中,在甲苯中加热,以共沸出 H_2O 将有助于反应,得到式 04 的化合物。

[1535] 或者,可使用经修改的流程,其中,使酮 O2 首先与胺 O1 缩合,获得亚胺 O5。O5 以脱水剂例如 SOCl_2 、 Ac_2O 或碳化二亚胺经后续处理,得到式 O4 化合物。

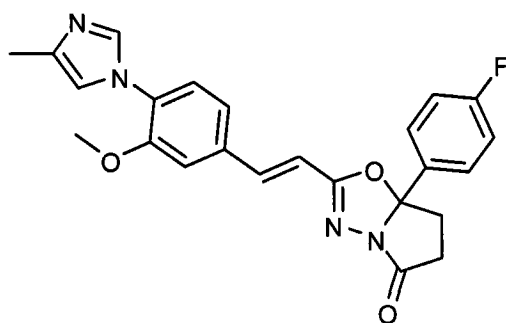
[1536]



[1537] 实施例方法 0

[1538] (E)-7a-(4-氟苯基)-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯乙烯基)-7,7a-二氢吡咯并[2,1-b][1,3,4]噁二唑-5(6H)-酮

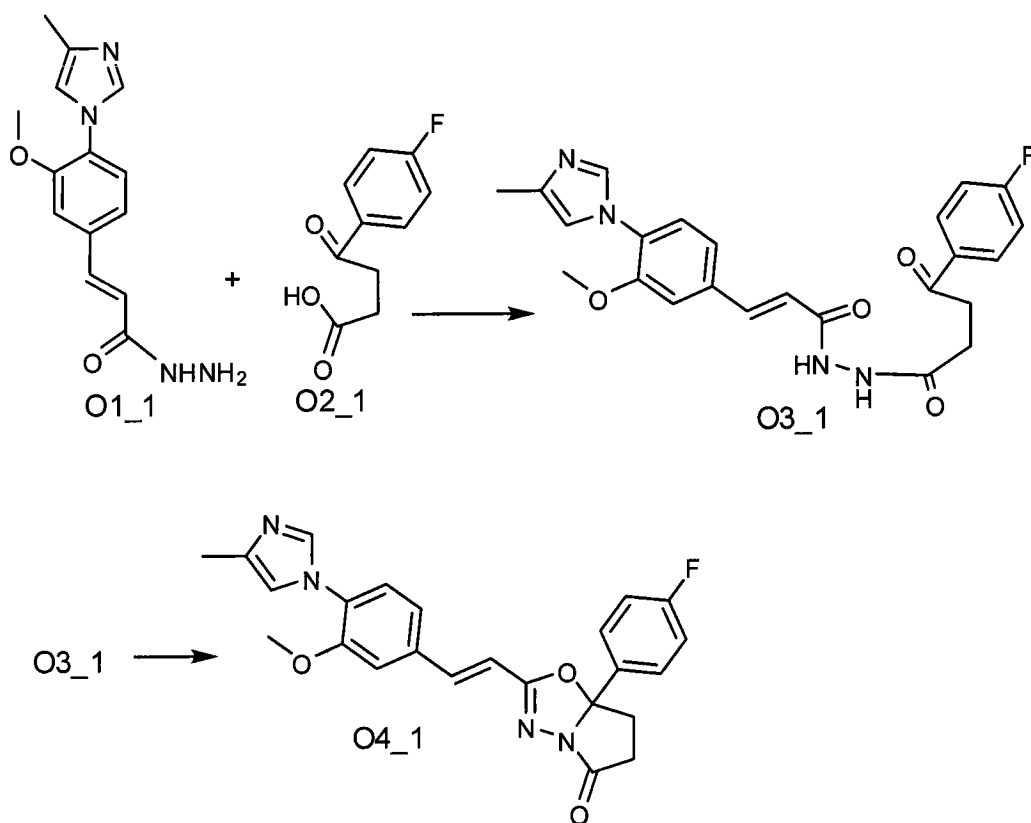
[1539]



O4_1

[1540] 步骤 1:反应流程

[1541]

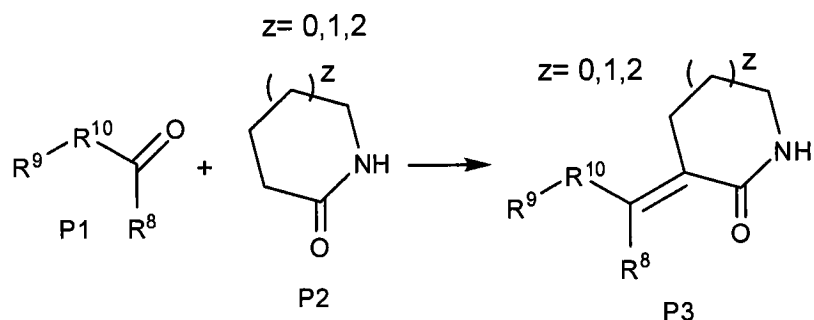


[1542] 步骤 1

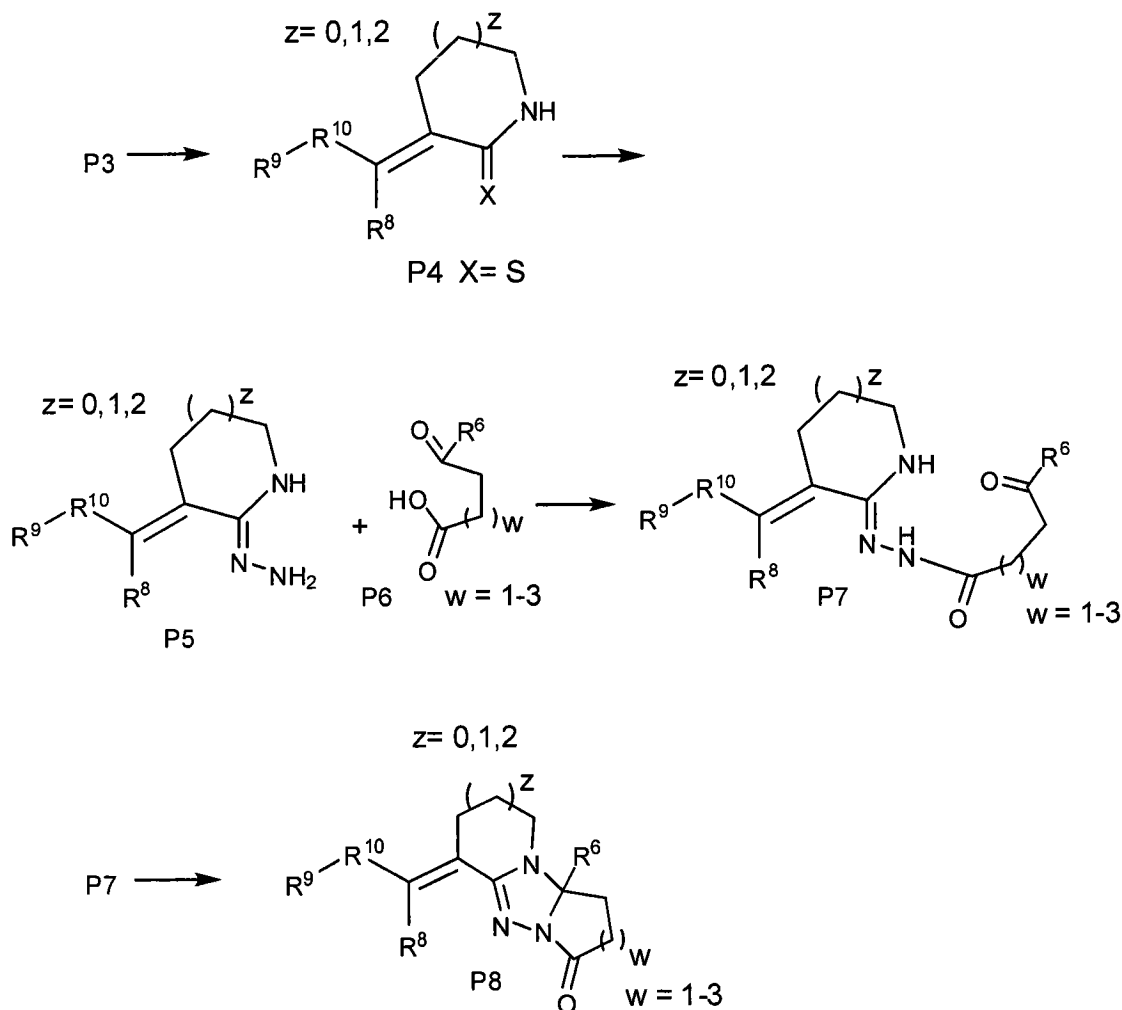
[1543] 通过用 1 当量已知化合物 02_1 处理 1g 化合物 01_1 在 DCM(100mL) 中的溶液与 1 当量 DCC, 制备化合物 03_1。于搅拌 12 小时后, 加入盐水 (100mL), 并分离有机层。使其蒸发至干, 且将残留物经快速层析纯化, 获得 03_1。将化合物 03_1 在甲苯中以 TsOH(0.1 当量) 处理, 并在迪安斯塔克 (Dean Stark) 集水器中加热至回流过夜。于冷却至室温后, 加入稀 NaHCO₃ 溶液与盐水, 并分离有机层。使其蒸发至干, 且将残留物经快速层析纯化, 获得化合物 04_1。

[1544] 方法 P

[1545]



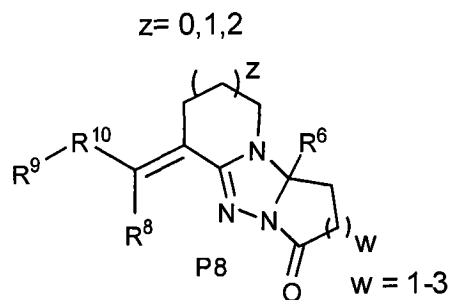
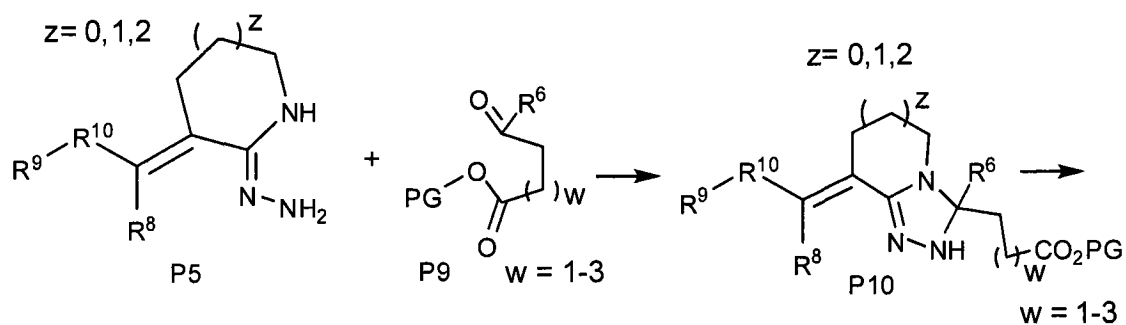
[1546]



[1547] 使含有羰基的化合物例如 P1, 与内酰胺 P2, 于碱性条件 (使用例如 NaH 与 LDA, 以形成 P2 的二价阴离子, 接着以 P1 处理) 下缩合, 得到化合物 P3。使 P3 与 Lawesson 氏试剂反应, 得到硫代酰胺 P4。这些化合物可通过用肼, 在溶剂例如异丙醇或甲苯中直接处理, 而被转化成 P5 型化合物。或者, 在一些情况中, 通过首先使 P4 与 MeI 反应, 以制备作为中间体的硫代甲基醚 (thiomethyl ether), 然后, 将其用肼处理, 可促进该反应, 提供 P5 型化合物。使 P5 与酮酸 P6 及脱水剂例如 DCC, 于 DCM 中反应, 提供中间体 P7, 其可在进一步加热, 或使用酸催化剂例如 TsOH, 于回流甲苯中时, 被转化成式 P8 化合物。

[1548] 或者, 经修饰的反应流程将提供式 P8 化合物。例如, 可使胺 P5 与酮 P9 (其中 PG 为保护基, 例如 tBu、Et、TMSCH₂CH₂), 在脱水条件下反应, 提供三嗪 P10。在除去 PG 后, 该酸通过用 DCC 在 DCM 中处理, 或在其它脱水反应条件下, 被转化成式 P8 化合物。

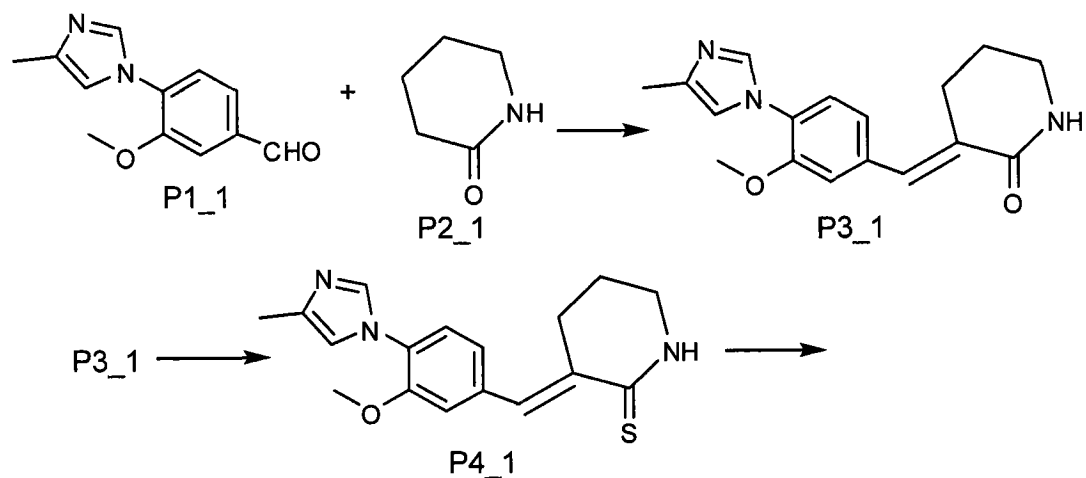
[1549]



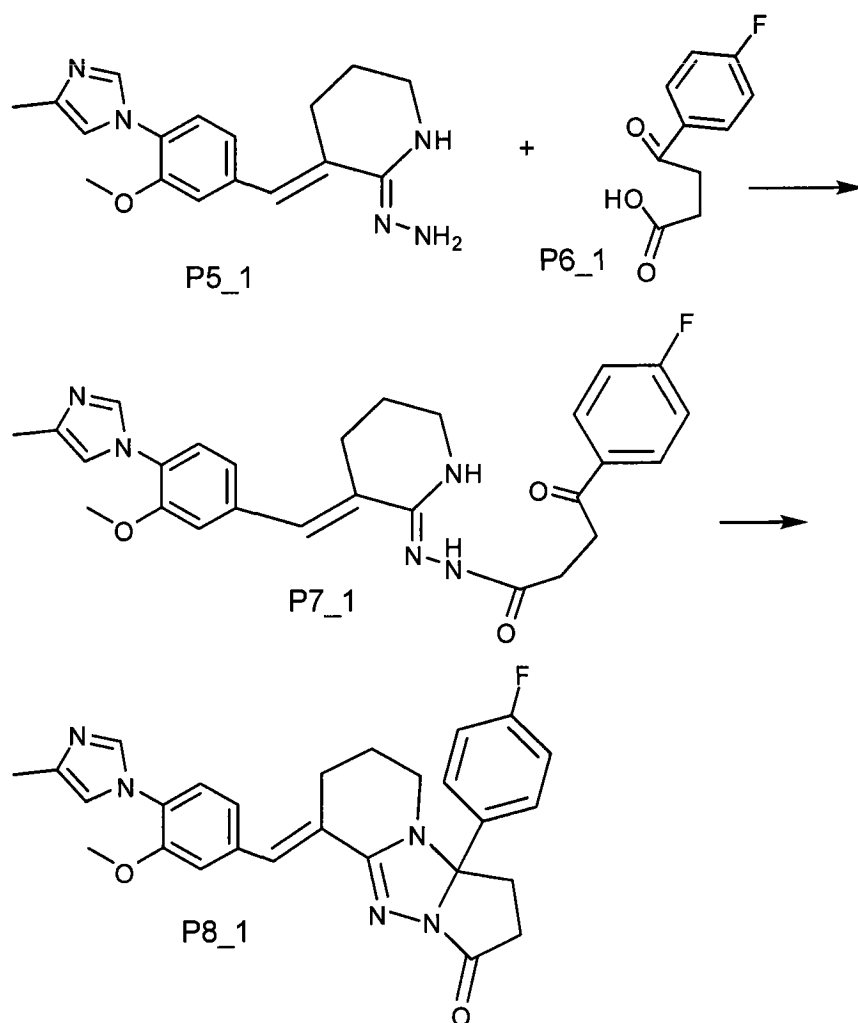
[1550] 于一些情况中,用保护基,例如对-甲氧苯基或三苯甲基保护起始的内酰胺 P2 的 NH,将是有利的。在这些情况中,可将对-甲氧苯基或三苯甲基保护基自中间体 P5、P3 或 P4 及按上述所完成的顺序除去(通过以 CAN 或酸分别处理)。

[1551] 方法 P 实施例

[1552]



[1553]



[1554] 步骤 1

[1555] 于室温及惰性气氛下,将内酰胺P2_1(1g)在THF(100mL)中的溶液加入至NaH(1.5当量)在THF中的悬浮液中。搅拌15分钟后,使反应混合物冷却至 -78°C ,然后,通过注射器向其中加入THF中的1当量LDA。使其温热至 0°C 经1小时,接着再冷却至 -78°C ,并通过注射器加入醛P1_1的THF溶液。使反应混合物温热至室温,然后加入饱和 NH_4Cl 溶液。将混合物以EtOAc分配,分离有机层,蒸发至干,和经快速层析纯化,提供化合物P3_1。

[1556] 步骤 2

[1557] 将1g化合物P3_1用1当量Lawesson氏试剂于甲苯(100mL)中,在介于 50 和 100°C 下处理过夜。冷却至室温后,用盐水分配,并分离有机层。使其蒸发至干,且将残留物经快速层析纯化,获得中间体P4_1。

[1558] 步骤 3:

[1559] 将于DCM(100mL)中的1g化合物P4_1用1当量MeI和1当量三乙胺处理。于室温下3小时后,浓缩至干,并使残留物再溶于二氧六环中,且加入过量肼。在 50°C 下加热6小时后,冷却至室温,蒸发至干,并使残留物于DCM与盐水之间分配。分离有机层,使其蒸发至干,且将残留物经快速层析纯化,获得中间体P5_1。

[1560] 步骤 4

[1561] 通过用1当量已知酸P6_1处理1g化合物P5_1的DCM(100mL)溶液和1当量DCC,可制备化合物P8_1。于搅拌12小时后,加入盐水(100mL),并分离有机层。使其蒸发至干,且

将残留物经快速层析纯化,获得中间体 P7_1。将化合物 P7_1 于甲苯 (100ml) 中用 TsOH(0.1 当量) 处理,并在迪安斯塔克 (Dean Stark) 集水器中加热至回流过夜。于冷却至室温后,加入稀 NaHCO₃ 溶液与盐水,并分离有机层。使其蒸发至干,且使残留物经快速层析纯化,获得所要的化合物 P8_1。

[1562] 检测:

[1563] 在全细胞中的分泌酶反应与 A β 分析:将过度表达 APP 而具有 Swedish 与 London 突变型的 HEK293 细胞,用特定的化合物,在含有 10% 牛胎儿血清的 100ml DMEM 培养基中,于 37℃ 下处理 5 小时。在培养结束时,总 A β 、A β 40 及 A β 42 使用电致化学发光 (ECL) 为基础的间接 (sandwich) 免疫检测法测量。总 A β 使用一对抗体 TAG-W02 与生物素 -4G8 测定, A β 40 用抗体对 TAG-G2-10 和生物素 -4G8 鉴定,而 A β 42 用 TAG-G2-11 与生物素 -4G8 鉴定。ECL 信号使用 Sector 成像器 2400 (MesoScale Discovery) 测量。

[1564] A β 分布的 MS 分析:在调节的培养基中的 A β 分布使用表面增强激光解吸附 / 离子化作用 (SELDI) 质量光谱法测定。使经调节的培养基和抗体 W02 包被的 PS20 ProteinChip 阵列一起培养。在阵列上所捕获的 A β 的质谱根据制造商的说明书,在 SELDI ProteinChip 读出仪 (Bio-Rad) 上读取。

[1565] CSF A β 分析:在大鼠 CSF 中的 A β 使用如上述的 MSD 技术测定。A β 40 使用抗体对 Tag-G2-10 和生物素 -4G8 测定,而 A β 42 使用 Tag- 抗 A β 42 (Meso Scale Discovery) 与生物素 -4G8 测定。ECL 信号使用 Sector 成像器 2400 (Meso Scale Discovery) 测定。

[1566] A β 的基质辅助激光解吸附 / 离子化作用质量光谱测定 (MALDIMS) 分析于 Voyager-DE STR 质谱仪 (ABI, Framingham, MA) 上进行。此仪器装配有脉冲式氮激光 (337nm)。质谱以线性模式,使用 20kV 的加速电压获取。在此研究工作中所呈现的各光谱表示 256 次激光发射的平均值。为制备试样 - 基质溶液,将 1 μ L 免疫沉淀的 A β 试样和 3 μ L 饱和 α - 氰基 -4- 羟基肉桂酸溶液在 0.1% TFA/ 乙腈中混合。接着在质谱分析之前,将试样 - 基质溶液施加至试样测定板上,并于环境温度下干燥。所有光谱以牛胰胰岛素与 ACTH 的混合物 (18-39 夹 (clip)) 作外部校准。

[1567] 化合物 G4 具有 1114nM 的 Ab42IC50,其中 Abtotal/Ab42 选择性为 11 倍。

[1568] 虽然本发明已结合上文提出的具体实施方案加以描述,但许多其替代方式、修饰及其其它变化对本领域普通技术人员而言,将是显而易见的。所有这样的替代方式、修饰及变化均意欲落入本发明的精神与范围内。