(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105916500 A
(43)申请公布日 2016.08.31

(21)申请号 201480073506.3
(22)申请日 2014.11.27
(30)优先权数据
13194730.1 2013.11.27 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.07.18
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2014/075768 2014.11.27
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/078949 EN 2015.06.04
(71)申请人 欧洲筛选有限公司
地址 比利时沙勒罗瓦
(72)发明人 哈米德·霍维达 迪迪埃·席尔斯
卢迪维·祖特 朱利安·帕克
杰罗姆·伯纳德 格雷姆·弗雷泽
(74)专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270
代理人 康艳青 姚开丽
(51)Int.Cl.
A61K 31/401(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)

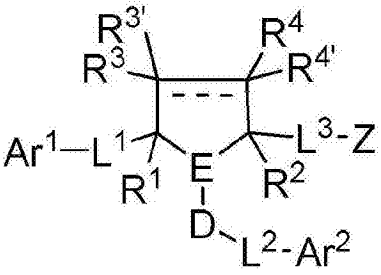
权利要求书26页 说明书152页 附图4页

(54)发明名称

用于治疗炎性疾病的化合物、药物组合物和方法

(57)摘要

本发明涉及式I化合物

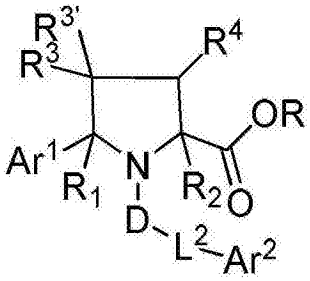


(I),

其可用于治疗和/或预防炎性疾病。

CN 105916500 A

1.一种式Ia-1b'化合物，



以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

R^1和R^2是H，

D是C＝O；

L^2是单键；

R是H或者直链或支链烷基、芳基、酰氧基烷基、二氧杂环戊烯基；

Ar^1是5至6元芳基或杂芳基、3至6元环烷基或者直链或支链C_3-C_6烷基，其中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、氰基、烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基，或者两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，所述芳基或杂芳基取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基；

Ar^2是芳基或杂芳基、环烷基、杂环基或C_2-C_6烷基，其中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、苯并噁唑-2-基、杂芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、杂环氧基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、氨基、烷基氨基、芳基羰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、氧代，或者两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者稠合至所述芳基、杂芳基或环烷基的可以是一个或多个芳基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、硝基、烷基、羟基烷基、卤代烷基、氰基甲基、环烷基、杂环基、任选地被氯或甲基取代的芳基、杂芳基、杂烷基、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、芳氧基、任选地被氟基团取代的芳烷氧基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基、烷基氨基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷氧基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基、芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基、氧代和卤代烷氧基烷基；

R^3是H、氰基、烷基、羟基烷基、芳烷基、烷氧基烷基、乙酰基、芳基磺酰基；

$R^{3'}$是H或C_1-C_4烷基；

R^4是H、氰基、C_1-C_4烷基；

条件是所述式(Ia-1b')化合物不是以下化合物：

(2S)-1-苯甲酰基-5-三甲苯基吡咯烷-2-甲酸甲酯，

(2S)-1-苯甲酰基-5-(2,4,6-三乙基苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯，

(2S,5S)-1-苯甲酰基-5-三甲苯基吡咯烷-2-甲酸，

(2S)-1-苯甲酰基-5-丙基吡咯烷-2-甲酸甲酯，

(2S,5S)-1-苯甲酰基-5-丙基吡咯烷-2-甲酸甲酯，

(2S,5R)-1-苯甲酰基-5-丙基吡咯烷-2-甲酸甲酯，

(2S,5R)-5-(叔丁基)-1-(4-苯基丁酰基)吡咯烷-2-甲酸，

(2S,5R)-5-(叔丁基)-1-(4-苯基丁酰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯，

(2R,5R)-1-(4-溴噻吩-2-羰基)-5-苯基吡咯烷-2-甲酸，

(2R,5S)-1-(3-溴-2,6-二甲氧基苯甲酰基)-5-苯基吡咯烷-2-甲酸，

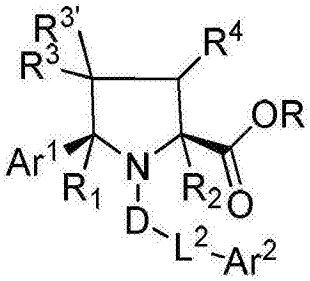
并且条件是：

Ar^2不是酞嗪-6-基、吡啶并[2,3-d]哒嗪-2-基、吡啶并[2,3-d]哒嗪-3-基或吡嗪并[2,3-d]哒嗪-2-基；和/或

R^3不是单取代的羟基甲基；

其用于治疗和/或预防炎性疾病。

2.根据权利要求1所述的化合物，其具有式Ib-1b'：



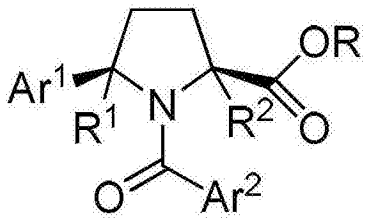
Ib-1b'

以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

D、L^2、Ar^1、Ar^2、R、R^1、R^2、R^3、$R^{3'}$和R^4如权利要求1中所定义；

其用于治疗和/或预防炎性疾病。

3.根据权利要求2所述的化合物，其具有式Ib-1d：



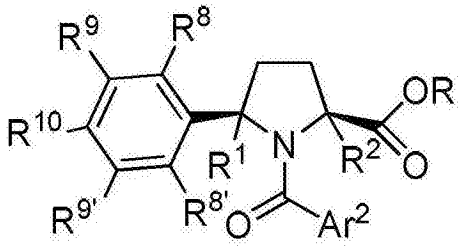
Ib-1d

以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

Ar^1、Ar^2、R^1、R^2和R如权利要求1中所定义；

其用于治疗和/或预防炎性疾病。

4.根据权利要求3所述的化合物，其具有式Ib-1e：



Ib-1e

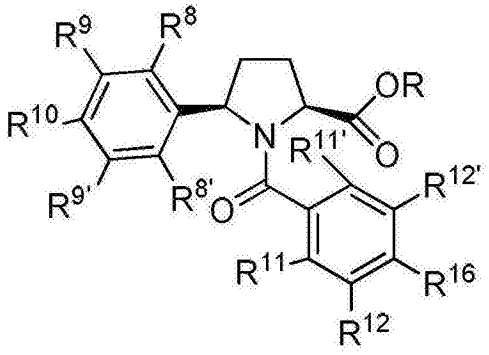
以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

Ar^2、R^1、R^2和R如权利要求1中所定义；

R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}独立地选自H、卤素、氰基、烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂芳基、羟基、卤代烷氧基、烷基氨基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基，或者R^8和R^9、或者R^9和R^{10}、或者R^{10}和$R^{9'}$、或者$R^{9'}$和$R^{8'}$中的一个或多个和与其相连的苯基一起形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基；

其用于治疗和/或预防炎性疾病。

5.根据权利要求4所述的化合物，其具有式Ib-1g：



Ib-1g

以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

R如权利要求1中所定义；

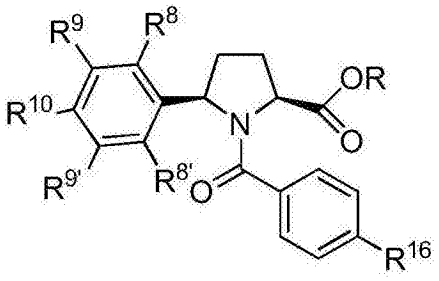
R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}如权利要求4中所定义；

R^{11}、$R^{11'}$、R^{12}、$R^{12'}$和R^{16}独立地选自H、卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、杂环氧基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、环烷基烷氧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、芳基羰基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、

杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基，或者R^{11}和R^{12}、或者R^{12}和R^{16}、或者R^{16}和$R^{12'}$、或者$R^{12'}$和$R^{11'}$中的一个或多个和与其相连的苯基一起形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者R^{11}和R^{12}、或者R^{12}和R^{16}、或者R^{16}和$R^{12'}$、或者$R^{12'}$和$R^{11'}$中的一个或多个一起形成稠合至与其相连的所述苯基的芳基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、氰基甲基、环烷基、杂环基、任选地被一个氯或甲基取代的芳基、杂芳基、杂烷基、羟基、烷氧基、烷氧基烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、芳氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷氧基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基和氧代；

其用于治疗和/或预防炎性疾病。

6.根据权利要求5所述的化合物，其具有式Ib-1g1：



Ib-1g1

以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

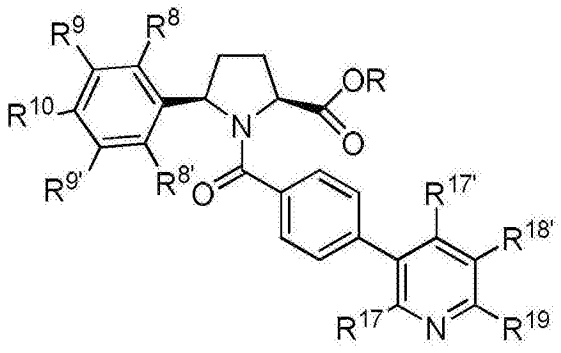
R如权利要求1中所定义；

R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}如权利要求4中所定义；

R^{16}如权利要求5中所定义；

其用于治疗和/或预防炎性疾病。

7.根据权利要求6所述的化合物，其具有式Ib-1g1a：



Ib-1g1a

以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

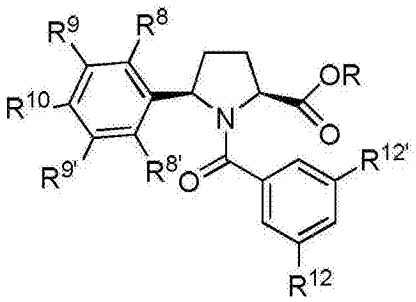
R如权利要求1中所定义；

R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}如权利要求4中所定义；

R^{17}、$R^{17'}$、$R^{18'}$和R^{19}独立地选自H、卤素、氰基、烷基、卤代烷基、环烷基、杂烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基、环烷基烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷基氨基、烷基磺酰基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基；

其用于治疗和/或预防炎性疾病。

8.根据权利要求5所述的化合物，其具有式Ib-1g2：



Ib-1g2

以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

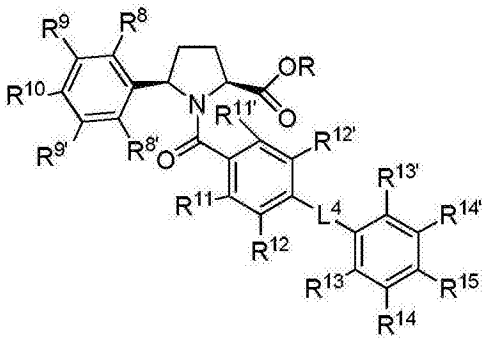
R如权利要求1中所定义；

R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}如权利要求4中所定义；

R^{12}和$R^{12'}$如权利要求5中所定义；

其用于治疗和/或预防炎性疾病。

9.根据权利要求5所述的化合物，其具有式Ib-1h：



Ib-1h

以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

R如权利要求1中所定义；

R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}如权利要求4中所定义；

L^4是单键、-C(O)-、-O-、-O-C_1-C_3-亚烷基或任选地被一个或多个选自氟或甲基的基团取代的-C_1-C_3-亚烷基-O-；

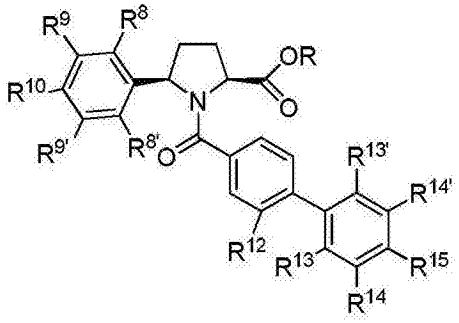
R^{11}、$R^{11'}$、R^{12}和$R^{12'}$如权利要求5中所定义；

R^{13}、$R^{13'}$、R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}独立地选自H、卤素、氰基、烷基、卤代烷基、氰基甲基、环烷基、杂

烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羟基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基、环烷基烷氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基、氨基、烷基氨基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷氧基、烷基氨基甲酰基氨基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基；

其用于治疗和/或预防炎性疾病。

10.根据权利要求9所述的化合物，其具有式Ib-1h1：



Ib-1h1

以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

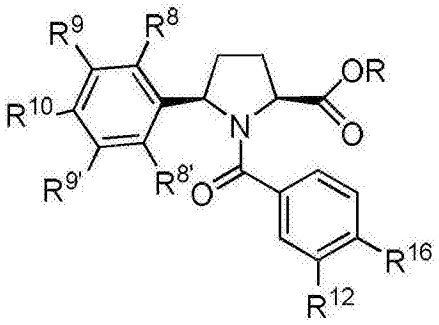
R如权利要求1中所定义；

R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}如权利要求4中所定义；

R^{12}、R^{13}、$R^{13'}$、R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}如权利要求9中所定义；

其用于治疗和/或预防炎性疾病。

11.根据权利要求5所述的化合物，其具有式Ib-1h'：



Ib-1h'

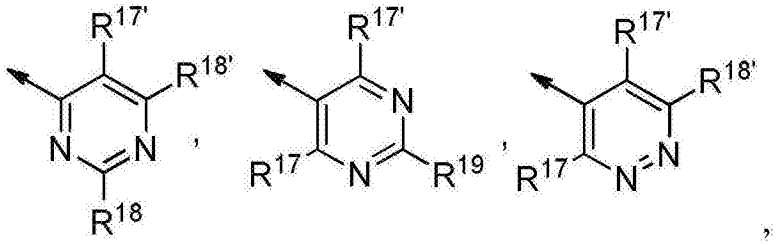
以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

R如权利要求1中所定义；

R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}如权利要求4中所定义；

R^{12}如权利要求5中所定义；

R^{16}选自由以下组成的杂芳基部分的组：

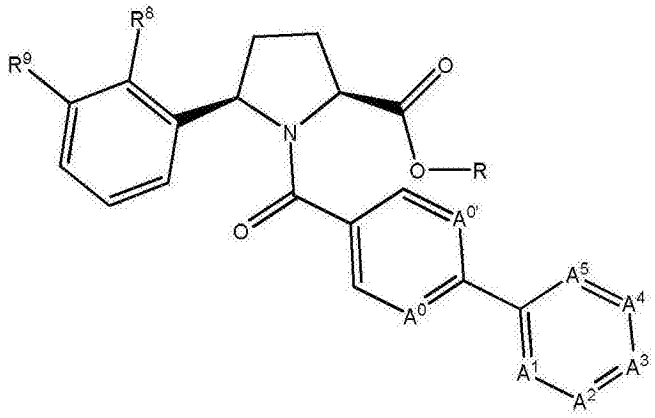


其中箭头标示与苯环的连接点；

R^{17}、$R^{17'}$、R^{18}、$R^{18'}$和R^{19}独立地选自H、卤素、氰基、烷基、卤代烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基、环烷基烷氧基、芳烷氧基、氨基、烷基氨基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基；

其用于治疗和/或预防炎性疾病。

12.根据权利要求5所述的化合物，其具有式Ib-1h"：



Ib-1h"

以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

R^8是F或Cl并且R^9是H，或者R^8和R^9两者均为F；

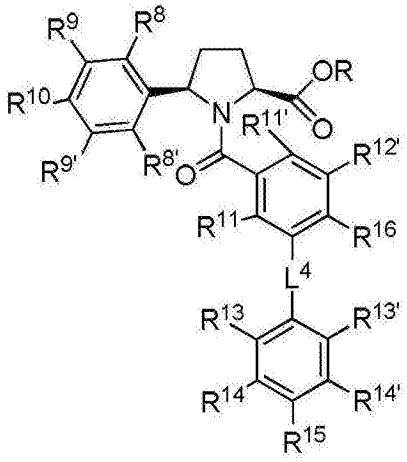
R是H、甲基、乙基或叔丁基；

A^0、$A^{0'}$、A^1、A^2、A^3、A^4和A^5选自组合1至24：

组合编号	A^0	$A^{0'}$	A^1	A^2	A^3	A^4	A^5
1	CH	CH	C-OCH_3	CH	C-$NHSO_2CH_3$	CH	CH
2	CH	CH	C-CH_3	C-$NHSO_2CH_3$	CH	CH	CH
3	CH	CH	C-OCH_3	N	CH	CH	CH
4	CH	CH	C-OCH_3	N	C-OCH_3	N	CH
5	C-OCH_3	CH	CH	N	C-OCH_3	N	CH
6	CH	CH	C-OCH_3	N	N	C-OCH_3	CH
7	CH	CH	C-OCH_3	CH	CH	C-CN	CH
8	CH	CH	C-CH_3	CH	CH	C-CN	CH
9	C-F	CH	C-OCH_3	N	N	C-OCH_3	CH
10	CH	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH_3
11	CH	CH	CH	CH	C-$NHSO_2CH_3$	CH	CH
12	CH	CH	CH	C-$NHSO_2CH_3$	CH	CH	CH
13	CH	CH	CH	N	C-OCH_3	N	C-OCH_3
15	CH	CH	C-OCH_3	N	CH	N	CH
16	CH	C-OCH_3	C-OCH_3	CH	CH	CH	CH
17	C-OCH_3	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH_3
18	C-OCH_3	CH	C-OCH_3	N	C-OCH_3	N	CH
19	CH	CH	C-OCH_3	CH	C-$NHCOCH_3$	CH	CH
20	CH	CH	C-CN	CH	C-OCH_3	C-OCH_3	CH
21	CH	CH	C-OCH_3	CH	C-$N(CH_3)SO_2CH_3$	CH	CH
23	CH	CH	C-OCH_3	N	CH	N	C-OCH_3
24	CH	CH	C-OCH3	CH	N	CH	CH

其用于治疗和/或预防炎性疾病。

13.根据权利要求5所述的化合物，其具有式Ib-1i：



Ib-1i

以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中R如权利要求1中所定义；

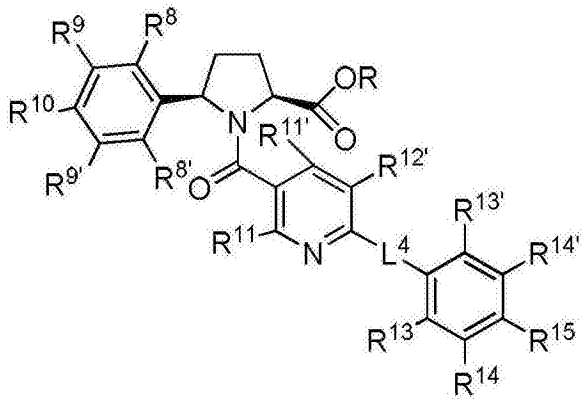
R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}如权利要求4中所定义；

L^4、R^{11}、$R^{11'}$、$R^{12'}$、R^{13}、$R^{13'}$、R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}如权利要求9中所定义；

R^{16}如权利要求5中所定义；

其用于治疗和/或预防炎性疾病。

14.根据权利要求4所述的化合物，其具有式Ib-1j：



Ib-1j

以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

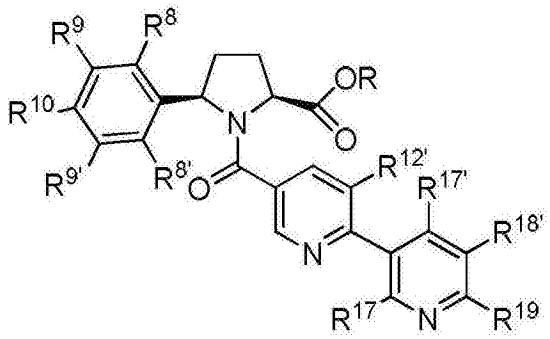
R如权利要求1中所定义；

R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}如权利要求5中所定义；

L^4、R^{11}、$R^{11'}$、$R^{12'}$、R^{13}、$R^{13'}$、R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}如权利要求9中所定义；

其用于治疗和/或预防炎性疾病。

15.根据权利要求4所述的化合物，其具有式Ib-1k：



Ib-1k

以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

R如权利要求1中所定义；

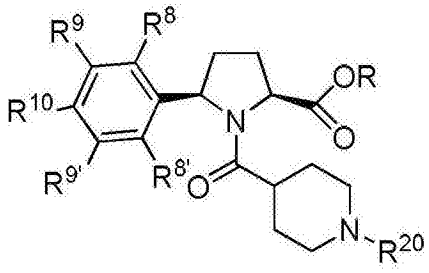
R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}如权利要求4中所定义；

$R^{12'}$是H、氟、氯、CF_3、甲基或甲氧基；

R^{17}、$R^{17'}$、$R^{18'}$和R^{19}独立地选自H、卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、烷氧基、环烷基烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷氧基、氨基、烷基羰基氨基、烷基磺酰基、烷基磺酰基氨基；

其用于治疗和/或预防炎性疾病。

16.根据权利要求4所述的化合物，其具有式Ib-1l：



Ib-1l

以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

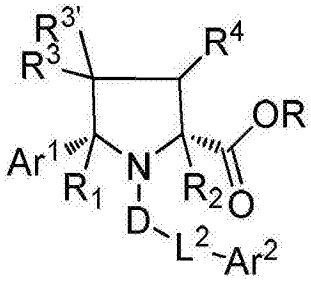
R如权利要求1中所定义；

R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}如权利要求4中所定义；

R^{20}是芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、烷基、卤代烷基、氰基、硝基、任选地被一个氯取代的苯基、烷氧基、杂环基磺酰基、烷基氨磺酰基或烷基磺酰基氨基；

其用于治疗和/或预防炎性疾病。

17.根据权利要求1所述的化合物，其具有式Ic-1b'：



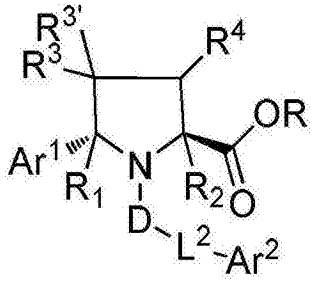
Ic-1b'

以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

D、L^2、Ar^1、Ar^2、R、R^1、R^2、R^3、$R^{3'}$和R^4如权利要求1中所定义；

其用于治疗和/或预防炎性疾病。

18.根据权利要求1所述的化合物，其具有式Id-1b'：



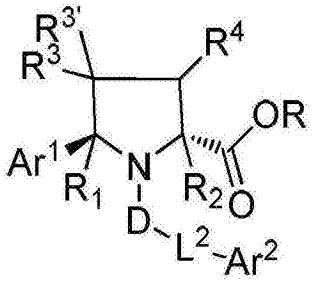
Id-1b'

以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

D、L^2、Ar^1、Ar^2、R、R^1、R^2、R^3、$R^{3'}$和R^4如权利要求1中所定义；

其用于治疗和/或预防炎性疾病。

19.根据权利要求1所述的化合物，其具有式Ie-1b'：



Ie-1b'

以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

D、L^2、Ar^1、Ar^2、R、R^1、R^2、R^3、$R^{3'}$和R^4如权利要求1中所定义；

其用于治疗和/或预防炎性疾病。

20.根据权利要求1所述的化合物，其选自由下列组成的组：

1 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

2 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

3 (2S,5R)-1-(3-((4-氯苄基)氧基)-5-甲氧基苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

4 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-氟-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

5 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

6 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-5-苯乙氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

8 (2S,5R)-1-([1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

9 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-(3,3-二苯基丙氧基)-5-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

10 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-氟-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

11 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

12 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苄基)氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

13 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

14 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3,5-二甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

15 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(苯氧基甲基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

16 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-((2-氟苄基)氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

17 (2S,5R)-1-(3-氯-5-甲氧基苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

18 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

19 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-苯乙氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

21 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3,5-二乙氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

23 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-苯乙氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

24 (2S)-1-([1,1'-联苯]-4-羰基)-4-苄基-5-苯基吡咯烷-2-甲酸

25 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1,2,3,4-四氢萘-2-羰基)吡咯烷-2-甲酸

26 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-异丁基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

27 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-6-羰基)吡咯烷-2-甲酸

28 (2S,5R)-1-([1,1'-联苯]-4-羰基)-5-苯基吡咯烷-2-甲酸

29 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-氟-5-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

30 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-苯基烟酰基)吡咯烷-2-甲酸

31 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-5-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

32 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-羰基)吡咯烷-2-甲酸

33 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

34 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(4-甲氧基苯基)-5-苯基-1H-吡唑-3-羰基)吡咯烷-2-甲酸

35 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-异丙氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

36 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲氧基)-5-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

37 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2,3-二氢-1H-茚-2-羰基)吡咯烷-2-甲酸

38 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲基-5-(三氟甲氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

39 (2S,5R)-1-(3-(苄氧基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

40 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

41 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-苯基嘧啶-5-羰基)吡咯烷-2-甲酸

42 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

43 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

44 4-((2S,5R)-2-羧基-5-(2-氯苯基)吡咯烷-1-羰基)-2,6-二甲氧基嘧啶-1-鎓甲酸盐

45 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-苯基丁酰基)吡咯烷-2-甲酸

46 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲基-5-(三氟甲基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

47 (2S,5R)-1-([1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(3-氯吡啶-2-基)吡咯烷-2-甲酸

48 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-羟基-5-(三氟甲基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

49 (2S,5S)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

50 (2S,5R)-1-(3,5-二甲氧基苯甲酰基)-5-苯基吡咯烷-2-甲酸

51 (S)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

52 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-苯基丙酰基)吡咯烷-2-甲酸

53 (2S,5S)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

54 (2S,5R)-1-([1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(吡啶-2-基)吡咯烷-2-甲酸

55 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5-苯基吡啶甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

57 (2S,5R)-5-(2-氟苯基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

59 (2R,5S)-1-([1,1'-联苯]-4-羰基)-5-苯基吡咯烷-2-甲酸

61 (2R,5S)-5-苯基-1-(2-苯基乙酰基)吡咯烷-2-甲酸

62 (2S,5R)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)-5-(2-甲氧基苯基)吡咯烷-2-甲酸

63 (2R,5S)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

65 (2S)-5-(4-氯苯基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

66 (2S)-5-([1,1'-联苯]-4-基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

67 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯

69 (2S)-5-环己基-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

71 (2S,5S)-5-(2-氯苯基)-1-(3,5-二甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

72 (2S,5R)-5-([1,1'-联苯]-2-基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

75 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-苯基嘧啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

76 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(2-氟苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸

77 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(2-氯苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸

78 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(2-甲氧基苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸

79 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(3-氟苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸

80 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(3-甲氧基苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸

81 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(4-甲氧基苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸

82 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(4-氟苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸

83 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-(2-氯苯基)嘧啶-5-羰基)吡咯烷-2-甲酸

84 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-甲基-6-苯基烟酰基)吡咯烷-2-甲酸

85 (2S,5R)-1-(4-氯-2-(吡啶-3-基)嘧啶-5-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

86 (2S,5R)-1-(4-氯-2-(吡啶-2-基)嘧啶-5-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

87 (2S,5R)-1-(4-氯-2-(吡啶-4-基)嘧啶-5-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

88 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(吡啶-2-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

89 (2S,5R)-1-(4-((4-氯苯氧基)甲基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

90 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-((4-氟苯氧基)甲基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

91 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-((4-甲氧基苯氧基)甲基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

92 (2S,5R)-1-(4-((2-氯苯氧基)甲基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

93 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-((2-甲氧基苯氧基)甲基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

94 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-((3-甲氧基苯氧基)甲基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

95 (2S,5R)-1-(4-((3-氯苯氧基)甲基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

96 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-((对甲苯基氧基)甲基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

97 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-((3-甲氧基苄基)氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

98 (2S,5R)-1-(4-((3-氯苄基)氧基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

99 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

100 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-((3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

101 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(吡啶-2-基甲氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

102 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(吡啶-4-基甲氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

103 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(吡啶-3-基甲氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

104 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

105 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(异噁唑-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

106 (2S,5R)-1-(4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

107 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(5-(对甲苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

108 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(5-氧代-3-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

109 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

110 (2S,5R)-1-(4-(1H-吡唑-1-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

111 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(噁唑-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

112 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

113 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',5′-二氯-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

114 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

115 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(呋喃-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

116 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

117 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(3-氟吡啶-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

118 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

119 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

120 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(吡啶-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

121 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

122 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

123 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

124 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4'-氰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

125 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(4-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

126 (2S,5R)-1-(4'-氯-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

127 (2S,5R)-1-(3'-氯-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

128 (2S,5R)-1-(2'-氯-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

129 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

130 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

131 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

132 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(萘-2-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

133 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

134 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-羟基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

135 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

136 (2S,5R)-1-(2'-(苄氧基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

137 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-苯氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

138 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-异丙氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

139 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-异丁氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

140 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-(环丙基甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

141 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-((4-氟苄基)氧基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

142 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(6-氯吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

143 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(6-氟吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

144 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-氯吡啶-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

145 (2S,5R)-1-(4-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

146 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-氯吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

147 (2S,5R)-1-(4-(6-(苄氧基)吡啶-3-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

148 (2S,5R)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

149 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(噻吩-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

150 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-环己基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

151 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

153 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

154 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

156 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-苯氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

157 (2S,5R)-1-(4-苄基苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

158 (2S,5R)-1-(4-苯甲酰基苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

159 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(嘧啶-2-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

160 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

161 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

162 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

163 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

164 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-吗啉并嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

165 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-(哌啶-1-基)嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

168 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(环己烷羰基)吡咯烷-2-甲酸

169 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-甲基戊酰基)吡咯烷-2-甲酸

172 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(4-甲基哌啶-1-基)-3-硝基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

173 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

174 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲基-4-吗啉基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

175 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(哌啶-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

176 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-吗啉基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

177 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-氰基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

178 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(4-氯苯基)环己烷羰基)吡咯烷-2-甲酸

179 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-苯基环己烷羰基)吡咯烷-2-甲酸

184 (2R,5S)-5-(2-氯苯基)-1-(2′-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

189 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(2-氟苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸

191 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5-甲氧基-6-苯基烟酰基)吡咯烷-2-甲酸

192 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

193 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(3-甲氧基吡啶-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

194 (2S)-5-(2-氯苯基)-1-(2′-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)-4,4-二甲基吡咯烷-2-甲酸

195 (2S)-5-(2-氯苯基)-1-(2′-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)-4-甲基吡咯烷-2-甲酸

196 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

197 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2′-氰基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

198 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2′,6′-二甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

199 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2′,4′-二氯-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

200 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2′-(三氟甲基)-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

201 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2,2'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

202 (2S,5R)-1-(4'-氯-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

203 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(4-甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

204 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',4'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

205 (2S,5R)-1-([1,1′-联苯]-4-羰基)-5-(吡啶-3-基)吡咯烷-2-甲酸

206 (2R,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2′-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

207 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-苯基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)吡咯烷-2-甲酸

208 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2′-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯

211 (2S,4S,5R)-5-(2-氯苯基)-4-(羟基甲基)-1-(2′-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

217 (2S,4S,5S)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-4-(苯基磺酰基)吡咯烷-2-甲酸

220 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-4-氰基-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

221 (2S,3R,5R)-5-(2-氯苯基)-3-氰基-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

224 (2S,5R)-1-(2-氯-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

225 (2S,5R)-1-(2'-氯-2-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

226 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

227 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-甲基噻吩-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

228 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',6'-二氯-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

229 (2S,5R)-1-(2'-氯-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

230 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-(嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

231 (2S,5R)-1-(2'-甲脒基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

232 (2S,5R)-5-(2-氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

233 (2S,5R)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(邻甲苯基)吡咯烷-2-甲酸

234 (2S,5R)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-甲氧基苯基)吡咯烷-2-甲酸

235 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

236 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

237 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

238 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(5-甲氧基吡嗪-2-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

239 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

240 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(3-甲氧基吡嗪-2-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

241 (2S,5R)-1-(4-(2-氯-4-(二甲基氨基)嘧啶-5-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

242 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2,6-二甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

243 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-(二甲基氨基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

244 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

245 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-(2-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

246 (2S,5R)-5-(2-氟苯基)-1-(4-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

247 (2S,5R)-1-(4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸

248 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

249 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

251 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5-苯基吡嗪-2-羰基)吡咯烷-2-甲酸

252 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5-甲氧基-6-(2-甲氧基苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸

253 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(5-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

254 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(哒嗪-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

255 (2S,5R)-1-(4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

256 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(4-(对甲苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

257 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-甲氧基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

258 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-羰基)吡咯烷-2-甲酸

259 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(4-甲氧基嘧啶-5-基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

260 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(4-甲氧基嘧啶-5-基)哌嗪-1-羰基)吡咯烷-2-甲酸

261 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

262 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

263 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-氰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

264 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-异丁氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

265 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2,4-二氯嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

266 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

267 (2S,5R)-1-(4-(2-氯-4-甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

268 (2S,3S,5S)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-3-甲基吡咯烷-2-甲酸

269 (2S,5R)-1-(4-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸

270 (2S,5R)-1-(2′-(2-氨基-2-氧代乙氧基)-[1,1′-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

271 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-(环丙基甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

272 (2S,5R)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-苯基吡咯烷-2-甲酸

273 (2S,5R)-5-(3-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

274 (2S,5R)-5-(4-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

275 (2S,5R)-5-(3-氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

276 (2S,5R)-5-(4-氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

278 (2S,5R)-4-乙酰基-5-(2-氯苯基)-1-(2′-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

279 (2S,4S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2′-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-2-甲酸

280 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

281 (2S,5R)-5-环己基-1-(2′-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

283 (2S,5R)-1-(4-(2-氯-4-甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

284 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(3-甲氧基吡啶-2-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

285 (2R,5R)-5-(2-氟苯基)-1-(2′-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

286 (2S,5S)-5-(2-氟苯基)-1-(2′-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

287 (2R,5S)-5-(2-氟苯基)-1-(2′-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

288 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-(三氟甲基)-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

289 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2′,4′-二氟-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

290 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-甲基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

291 (2S,5R)-5-(2,6-二氟苯基)-1-(2′-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

292 (2S,5R)-5-(2,4-二氟苯基)-1-(2′-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

293 (2S,5R)-5-(2,4-二氯苯基)-1-(2′-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

294 (2S,5R)-5-异丁基-1-(2′-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

295 (2S,5R)-5-异丙基-1-(2′-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

296 (2S,5R)-1-(3-氯-4-(嘧啶-4-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

297 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-氟-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

298 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-氟-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

299 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4'-氟-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

300 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(6-乙氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

301 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(6-异丙氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

302 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

303 (2S,5R)-1-(3-氯-4-(2-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

304 (2S,5R)-1-(3-氯-4-(嘧啶-5-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

305 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-4-氰基-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-3-甲基吡

咯烷-2-甲酸

306 (2S,4S,5R)-5-(2-氯苯基)-4-氰基-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-4-甲基吡咯烷-2-甲酸

307 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',3'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

308 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3',4'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

309 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',3',4'-三甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

310 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',3',6'-三甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

311 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3',5'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

312 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',5'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

313 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-异丙基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

314 (2S,5R)-1-(2,2'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸

315 (2S,5R)-1-(2-氟-2'-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸

316 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-氟-2′-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

318 (2S,5R)-5-环戊基-1-(2′-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

319 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2′-乙基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

320 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2,6-二甲基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

321 (2S,5R)-1-(4-(2,4-双(苄氧基)嘧啶-5-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

322 (2S,5R)-1-([1,1′:4′,1″-三联苯基]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

323 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4'-丙基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

324 (2S,5R)-1-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

325 (2S,5R)-1-(3-氯-4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

326 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5-(2-甲氧基苯基)吡嗪-2-羰基)吡咯烷-2-甲酸

327 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-(4-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

328 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

329 (2S,5R)-1-(3-氯-4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

330 (2S,5R)-1-(3-氯-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

331 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(4-(4-氯苯基)噻唑-2-基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

332 (2S,5R)-5-(2-氟苯基)-1-(5-甲氧基-6-(2-甲氧基苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸

333 (2S,5R)-1-(1-(苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

334 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-(吡咯烷-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

335 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5-甲氧基-6-(2-甲氧基苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸

336 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-甲氧基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

337 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

338 (2S,5R)-5-(2-溴苯基)-1-(2′-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

339 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-氰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

340 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-氰基-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

341 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-氰基-2',4'-双(2,2,2-三氟乙氧基)-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

342 (2S,5R)-1-(3′-氨基-2′-甲基-[1,1′-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

343 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2′-甲基-3′-(甲基磺酰胺基)-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

344 (2S,5R)-1-(3′-乙酰胺基-2′-甲基-[1,1′-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

345 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5′-氰基-2′-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

346 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5′-氰基-2′-甲基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

347 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(4,6-二甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

348 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

349 (2S,5S)-5-异戊基-1-(2′-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

350 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2′-甲氧基-4'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

351 (2S,5R)-1-(4'-乙酰胺基-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

352 (2S,5R)-1-(3'-甲脒基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

353 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-((E)-N'-羟基甲脒基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡

咯烷-2-甲酸

354 (2S,5R)-5-(2-氟苯基)-1-(2'-甲氧基-4'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

355 (2S,5R)-5-(2,4-二氟苯基)-1-(4-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

356 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-(5-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

357 (2S,5R)-1-(4'-氨基-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

358 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',3,6'-三甲氧基-[2,3'-联吡啶]-5-羰基)吡咯烷-2-甲酸

359 (2S,5R)-1-(3'-氨基甲酰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

360 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5'-氰基-2',3'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

361 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-氰基-4',5'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

362 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3',4',5'-三甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

363 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-(氰基甲基)-4',5'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

364 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3',4'-二氰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

365 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5'-氰基-2'-氟-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

366 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-氟-3',4'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

367 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-3-氟苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

368 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-氟-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

369 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-氰基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

370 (2S,5R)-1-(1-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

371 (2S,5R)-1-(5'-氰基-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸

372 (2S,5R)-1-(4-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-3-氟苯甲酰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸

373 (2S,5R)-1-(3-氟-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-

甲酸

374 (2S,5R)-1-(4-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)苯甲酰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸

375 (2S,5R)-1-(3'-氨基甲酰基-4'-氰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

376 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

377 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(4-(吗啉基磺酰基)-2-硝基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

378 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-硝基-4-(哌啶-1-基磺酰基)苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

379 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(4-(N,N-二乙基氨磺酰基)-2-硝基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

380 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(4-甲基-2-硝基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

381 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-氰基-4-硝基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

382 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(4-硝基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

383 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

384 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

385 (2S,5R)-1-(1-(5-氯-2-硝基苯基)哌啶-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

386 (2S,5R)-5-(2-氰基苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

387 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-氰基-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

388 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-氟-4'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

389 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-氟-3′-(甲基磺酰胺基)-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

390 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2′-氰基-2-氟-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

391 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-氰基-4-(甲基磺酰胺基)苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

392 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-氰基-4-甲氧基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

393 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-(甲基磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

394 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-硝基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

395 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(4-氰基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

396 (2S,5R)-5-(3,5-二氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲

酸

397 (2S,5R)-5-(3,4-二氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

398 (2S,5R)-5-(2,3-二氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

399 (2S,5R)-5-(2,5-二氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

400 (2S,5R)-5-([1,1'-联苯]-2-基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

401 (2S,5R)-1-(2'-氰基-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸

402 (2S,5R)-5-(4-氰基苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

403 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(5-甲基-4-(苯基磺酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

404 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-氰基-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

405 (2S,5R)-1-(2'-氯-5'-氰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸

406 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-氰基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

407 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

408 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲基-3'-(N-甲基甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

409 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-4'-(N-甲基甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

410 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(5-氰基-2-甲氧基苯基)-5-甲氧基烟酰基)吡咯烷-2-甲酸

411 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(2,4-二甲氧基苯基)-5-甲氧基烟酰基)吡咯烷-2-甲酸

412 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(2,4-二甲氧基苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸

413 (2S,5R)-1-(2'-氰基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸

414 (2S,5R)-1-(3'-氰基-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸

415 (2S,5R)-1-(2'-氯-5'-氰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸

416 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)-3-氟苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

417 (2S,5R)-5-(2-氟苯基)-1-(2'-甲基-3'-(N-甲基甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

418 (2S,5R)-5-(2-氟苯基)-1-(2'-甲氧基-4'-(N-甲基甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

419 (2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

420 (2S,5R)-5-(2,3-二氟苯基)-1-(4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

421 (2S,5R)-1-(5'-氰基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2,3-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸

422 (2S,5R)-5-(2,3-二氟苯基)-1-(2'-甲氧基-4'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

423 (2S,5R)-5-(2,3-二氟苯基)-1-(2'-甲基-3'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

424 (2S,5R)-5-(2-氟苯基)-1-(2'-甲基-3'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸

425 (2S,5R)-5-(2,3-二氟苯基)-1-(4-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

426 (2S,5R)-5-(2,3-二氟苯基)-1-(3-甲氧基-4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

427 (2S,5R)-5-(2-氟苯基)-1-(3-甲氧基-4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

428 (2S,5R)-5-(2,3-二氟苯基)-1-(4-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

429 (2S,5R)-1-(5'-氰基-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2,3-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸

430 (2S,5R)-1-(5'-氰基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸

431 (2S,5R)-5-(2,3-二氟苯基)-1-(4-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)-3-氟苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

432 (2S,5R)-1-(4-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)-3-氟苯甲酰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸

其用于治疗和/或预防炎性疾病。

21.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物,其用于延缓患者炎性疾病的发作。

22.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中所述炎性疾病选自由下列组成的组:类风湿性关节炎;炎性肠病(IBD),包括但不限于克罗恩病、溃疡性结肠炎和结肠炎;佩吉特病;骨质疏松症;多发性骨髓瘤;葡萄膜炎;急性和慢性髓性白血病;胰腺β细胞破坏;类风湿性脊椎炎;骨关节炎;痛风性关节炎以及其它关节炎病症;痛风;成人呼吸窘迫综合征(ARDS);慢性肺部炎性疾病;硅沉着病;肺结节病;银屑病;鼻炎;过敏反应;接触性皮炎;胰

腺炎;哮喘;肌肉变性;恶病质,例如继发于感染或恶性肿瘤的恶病质、继发于获得性免疫缺陷综合征的恶病质;莱特尔氏综合征;I型糖尿病;骨吸收疾病;移植物抗宿主反应;缺血再灌注损伤;脑外伤;多发性硬化;脑型疟疾;败血症;脓毒性休克;中毒性休克综合征;内毒素性休克;革兰氏阴性败血症;由感染例如流行性感冒引起的发热和肌痛;胃灼热。

用于治疗炎性疾病的化合物、药物组合物和方法

技术领域

[0001] 本发明涉及可用于治疗和/或预防炎性疾病的方法和化合物。更具体地，本发明涉及先前以本申请人的名义描述于国际专利申请WO2011/073376中的选择性GPR43激动剂或部分激动剂以及其药理学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物用于制备用以治疗和/或预防炎性疾病的药物的用途。

背景技术

[0002] 本发明包括可用于治疗和/或预防疾病，例如肿瘤坏死因子α(TNF-α)、IL-1β、IL-6和/或IL-8介导的疾病以及其它引起的疾病的化合物。特别地，本发明的化合物可用于治疗和/或预防涉及炎症的疾病或病症。

[0003] TNF-α在炎症的细胞因子级联中处于上游。因此，TNF-α的水平升高可导致其它炎性和促炎细胞因子，例如IL-1、IL-6和IL-8的水平升高。

[0004] TNF-α和白细胞介素-1(IL-1)是由各种不同的细胞，包括单核细胞和巨噬细胞响应于许多炎性刺激(例如脂多糖-LPS)或外部细胞应激(例如渗透压休克和过氧化物)而分泌的促炎细胞因子。

[0005] 已表明TNF-α和/或IL-1的水平升高到超过基础水平会介导或加重许多疾病状态，包括类风湿性关节炎；炎性肠病(IBD)，包括但不限于克罗恩病(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎和结肠炎；佩吉特病(Pagets disease)；骨质疏松症；多发性骨髓瘤；葡萄膜炎；急性和慢性髓性白血病；胰腺β细胞破坏；类风湿性脊椎炎；骨关节炎；痛风性关节炎以及其它关节炎病症；痛风；成人呼吸窘迫综合征(ARDS)；慢性肺部炎性疾病；硅沉着病；肺结节病；银屑病；鼻炎；过敏反应；接触性皮炎；胰腺炎；哮喘；肌肉变性；恶病质，例如继发于感染或恶性肿瘤的恶病质、继发于获得性免疫缺陷综合征的恶病质；莱特尔氏综合征(Reiter's syndrome)；I型糖尿病；骨吸收疾病；移植物抗宿主反应；缺血再灌注损伤；脑外伤；多发性硬化；脑型疟疾；败血症；脓毒性休克；中毒性休克综合征；内毒素性休克；革兰氏阴性败血症；由感染例如流行性感冒引起的发热和肌痛；胃灼热。

[0006] TNF-α和IL-1似乎在胰腺β细胞破坏和糖尿病中发挥作用。胰腺β细胞产生帮助调节血糖内稳态的胰岛素。在II型糖尿病患者中可能会发生胰腺β细胞功能异常的劣化。

[0007] 已报道，向大鼠皮质中给药TNF-α会导致毛细血管中显著的嗜中性粒细胞聚集以及小血管中显著的嗜中性粒细胞粘附。TNF-α促进其它细胞因子(IL-1β、IL-6)以及趋化因子的释放，所述因子促进嗜中性粒细胞浸润到梗塞区域中(Fleurstein,Stroke 25,1481(1994))。

[0008] 在动物类风湿性关节炎模型中，IL-1的多次关节内注射导致急性和破坏性形式的关节炎(Chandrasekhar等人,Clinical Immunol Immunopathol.55,382(1990))。在使用培养的类风湿性滑膜细胞的研究中，与TNF-α相比，IL-1是基质溶素的更强力诱导物(Firestein,Am.J.Pathol.140,1309(1992))。在局部注射部位，已观察到嗜中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞的游出。所述游出归因于趋化因子(例如IL-8)的诱导和粘附分子的上调

(Dinarello,Eur.Cytokines Netw.5,517-531(1994))。

[0009] 已表明IL-8会加重和/或导致许多疾病状态,在所述疾病状态中,IL-8的趋化性质介导大量的嗜中性粒细胞浸润到炎症或损伤(例如,缺血)部位中,包括但不限于以下疾病状态:哮喘、炎性肠病(IBD)、银屑病、成人呼吸窘迫综合征、心脏和肾脏再灌注损伤、血栓形成和肾小球肾炎。除了对嗜中性粒细胞的趋化作用以外,IL-8还具有活化嗜中性粒细胞的能力。因此,IL-8水平的降低可导致减少的嗜中性粒细胞浸润。

[0010] TNF-α和IL-1影响各种各样的细胞和组织,并且这些细胞因子以及其它白细胞衍生的细胞因子例如IL-6和IL-8是各种各样的疾病状态和病症的重要且关键的炎症介质。对这些细胞因子的抑制有益于控制、减轻和缓和由这些细胞因子介导的这些疾病状态中的许多。

[0011] 已采取几种方法来阻断TNF-α的效应。一种方法涉及使用TNF-α的可溶性受体(例如TNFR-55或TNFR-75),所述可溶性受体已在TNF-α介导的疾病状态的动物模型中展示功效。第二种方法使用对TNF-α具有特异性的单克隆抗体cA2来中和TNF-α,其已在类风湿性关节炎的II期人体试验中展示肿胀关节计数的改善(Feldmann等人;Immunological Reviews,第195-223页(1995))。这些方法通过蛋白螯合或受体拮抗来阻断TNF-α和IL-1的效应。

[0012] 在某些情况下,这些方法不能为一些炎性疾病患者提供有效缓解并且造成不良作用。因此,目前需要新的抗炎药物。

[0013] GPR43(也称为FFA2R)属于G蛋白偶联受体(GPCR)的亚族,所述亚族包括已确定为游离脂肪酸受体的GPR40和GPR41(Le Poul等人,J.Biol Chem.278,25481-489,2003;Covington等人,Biochemical Society transaction 34,770-773,2006)。这三个家族成员共享30%至40%的序列一致性,并且对不同的脂肪酸碳链长度具有特异性,其中短链脂肪酸((SCFA):六个碳或更短的分子)活化GPR41和GPR43,且中长链脂肪酸活化GPR40(Rayasam等人,Expert Opinion on therapeutic targets,11661-671,2007)。C2乙酸盐和C3丙酸盐是GPR43的最强力活化剂。

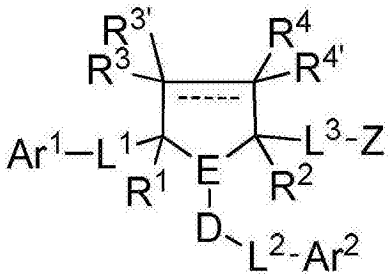
[0014] GPR43在外周血单核细胞(PBMC)、骨髓和多形核细胞例如嗜中性粒细胞中强烈表达。GPR43与白细胞功能有关由单核细胞和嗜中性粒细胞的分化和活化期间其mRNA的诱导所支持(Le Poul等人,J.Biol.Chem.,2003,278:25481-25489;Senga等人,Blood,2003,101:1185-1187)。最近的研究表明,乙酸盐和丙酸盐两者减少从嗜中性粒细胞的LPS刺激的TNF-α释放。另外,丙酸盐剂量依赖性地抑制从结肠炎小鼠结肠器官培养物的IL-6mRNA和蛋白释放。已知TNF-α和白细胞介素家族的成员在IBD的发病机制中发挥关键作用(Fuss,Curr Drug Targets Inflamm allergy2003,2:101-112;Tedelind等人,World J Gastroenterol 2007,13(20):2826-2832)。此外,已描述GPR43通过SCFA在各种体内模型例如结肠炎、类风湿性关节炎和哮喘中通过调控嗜中性粒细胞生理学来调控抗炎反应。SCFA介导的GPR43活化降低小鼠DSS结肠炎模型中的TNF-α和MIP-1α水平,以及嗜中性粒细胞趋化反应性(Maslowski等人,Nature,2009,461(7268):1282-1286)。总之,这些结果表明,基于GPR43的治疗策略可用于治疗炎性疾病,GPR43是已清楚地证明抗炎性质的乙酸盐和丙酸盐的重要受体。

[0015] 基于此,GPR43激动剂或部分激动剂对于炎性疾病的治疗和/或预防可具有治疗价

值。

发明内容

[0016] 本发明涉及通式I的化合物：

[0017] 

(I)，

[0018] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，

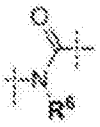
[0019] 其中

[0020] Ar^1是5至6元芳基或杂芳基、3至8元环烷基、3至8元杂环烷基或者直链或支链C_3-C_6烷基，其中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、氰基、烷基、羟基烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、杂环氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、氨基烷基、羧基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、杂环氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、杂环基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、芳基烷氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、杂环基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基，或者两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者两个取代基和与其相连的环烷基或杂环烷基一起形成环烷基或杂环烷基部分，或者稠合至芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的可以是一个或多个环烷基、芳基、杂环基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、烷基、羟基烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基或氧代；

[0021] L^1是单键、C_1-C_3亚烷基、C_3-C_6亚环烷基、C_2-C_3亚烯基、C_2-C_3亚炔基，其中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基；

[0022] R^1是H、直链或支链C_1-C_4烷基；

[0023] E是N、C-R^5，其中R^5是H、直链或支链C_1-C_4烷基；

[0024] D是CO或者D是其中D与E在氮或者羰基上连接，并且R^6是H、烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、羟基烷基或烷氧基烷基，并且条件为E是C-R^5；

[0025] L^2是单键、C_1-C_4亚烷基、C_3-C_6亚环烷基、C_2-C_3亚烯基、C_2-C_3亚炔基，其中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷基或烷氧基烷基；

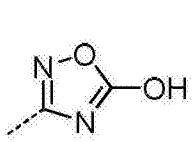
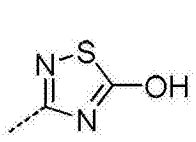
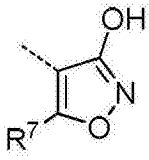
[0026] Ar^2是芳基或杂芳基、环烷基、杂环基或C_2-C_6烷基，其中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、苯并噁唑-2-基、杂芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、杂环氧基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、环烷基烷氧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、氨基、烷基氨基、氨基烷基、芳基羰基、羧基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、杂环氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、杂环基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、杂环基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基、氧代，或者两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者两个取代基和与其相连的环烷基或杂环基一起形成环烷基或杂环烷基部分，或者稠合至芳基、杂芳基、环烷基或杂环基的可以是一个或多个环烷基、芳基、杂环基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、硝基、烷基、羟基烷基、卤代烷基、氰基甲基、环烷基、杂环基、任选地被氯或甲基取代的芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、芳氧基、任选地被氟基取代的芳烷氧基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、氨基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基烷氧基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、甲脒基(carbamimidoyl)、羟基甲脒基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基、芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基、氧代、芳烷基、杂芳基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基；

[0027] R^2是H；

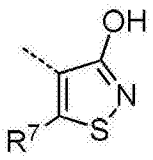
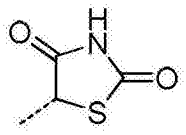
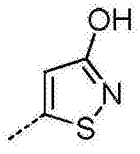
[0028] L^3是单键、C_1-C_3亚烷基、C_3-C_6亚环烷基、C_2-C_3亚烯基或C_2-C_3亚炔基，其中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧

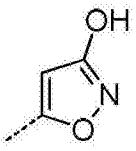
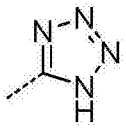
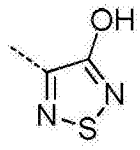
基、羟基烷基、烷氧基烷基；

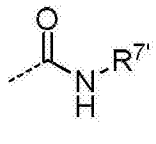
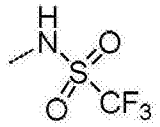
[0029] Z选自由以下组成的组：-COOR、

[0030]


，或


[0031] 其中R是H或者直链或支链烷基、芳基、酰氧基烷基、二氧杂环戊烯基，R^7是H、甲基或乙基，并且$R^{7'}$是羟基-SO_2CH_3、-SO_2环丙基或-SO_2CF_3；

[0032] 由虚线表示的键不存在或者存在；

[0033] R^3是H、卤素、氰基、烷基、羟基烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基、环烷氧基、杂环氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、氨基烷基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、杂环基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、芳基烷氧基、乙酰基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、杂环基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基，或者稠合至芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的可以是一个或多个环烷基、芳基、杂环基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、烷基、羟基烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基或氧代；

[0034] $R^{3'}$是H或C_1-C_4烷基，或者如果虚线存在，则$R^{3'}$不存在；

[0035] R^4是H、卤素、氰基、烷基、羟基烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、杂环氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、氨基烷基、羧基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、杂环氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、杂环基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、芳基烷氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、杂环基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基，或者稠合至芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的可以是一个或多个环烷基、芳基、杂环基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、烷基、羟基烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基或氧代，或者R^4与R^3一起形成环丙烷环，所述环丙烷环任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基或卤代烷氧基，条件是虚线不存在；

[0036] $R^{4'}$是H、C_1-C_4烷基，或者如果虚线存在，则$R^{4'}$不存在；

[0037] 其用于治疗和/或预防炎性疾病，包括但不限于类风湿性关节炎；炎性肠病(IBD)，包括但不限于克罗恩病、溃疡性结肠炎和结肠炎；佩吉特病；骨质疏松症；多发性骨髓瘤；葡萄膜炎；急性和慢性髓性白血病；胰腺β细胞破坏；类风湿性脊椎炎；骨关节炎；痛风性关节炎以及其它关节炎病症；痛风；成人呼吸窘迫综合征(ARDS)；慢性肺部炎性疾病；硅沉着病；肺结节病；银屑病；鼻炎；过敏反应；接触性皮炎；胰腺炎；哮喘；肌肉变性；恶病质，例如继发于感染或恶性肿瘤的恶病质、继发于获得性免疫缺陷综合征的恶病质；莱特尔氏综合征；I型糖尿病；骨吸收疾病；移植物抗宿主反应；缺血再灌注损伤；脑外伤；多发性硬化；脑型疟疾；败血症；脓毒性休克；中毒性休克综合征；内毒素性休克；革兰氏阴性败血症；由感染例如流行性感冒引起的发热和肌痛；胃灼热。

[0038] 在其它项中，本发明提供用于治疗患者的炎性疾病和/或预防患者发生炎性疾病的方法，所述炎性疾病包括但不限于类风湿性关节炎；炎性肠病(IBD)，包括但不限于克罗恩病、溃疡性结肠炎和结肠炎；佩吉特病；骨质疏松症；多发性骨髓瘤；葡萄膜炎；急性和慢性髓性白血病；胰腺β细胞破坏；类风湿性脊椎炎；骨关节炎；痛风性关节炎以及其它关节炎病症；痛风；成人呼吸窘迫综合征(ARDS)；慢性肺部炎性疾病；硅沉着病；肺结节病；银屑病；鼻炎；过敏反应；接触性皮炎；胰腺炎；哮喘；肌肉变性；恶病质，例如继发于感染或恶性肿瘤的恶病质、继发于获得性免疫缺陷综合征的恶病质；莱特尔氏综合征；I型糖尿病；骨吸收疾病；移植物抗宿主反应；缺血再灌注损伤；脑外伤；多发性硬化；脑型疟疾；败血症；脓毒性休

克;中毒性休克综合征;内毒素性休克;革兰氏阴性败血症;由感染例如流行性感冒引起的发热和肌痛;胃灼热,所述方法包括向有此需要的患者给药药物有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物。

[0039] 根据一个实施方案,本发明涉及本发明的化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物,其用于治疗和/或预防炎性疾病。根据一个实施方案,本发明涉及本发明的化合物以及其药学上可接受的盐,其用于治疗和/或预防炎性疾病。根据一个实施方案,本发明涉及本发明的化合物以及其溶剂合物,其用于治疗和/或预防炎性疾病。根据一个实施方案,本发明涉及本发明的化合物以及其前体药物,其用于治疗和/或预防炎性疾病。

[0040] 有利地,本发明的化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物是上文对于式(I)所述的那些,条件是式(I)化合物不为以下化合物:

[0041] (2R,5R)-1-(4-溴噻吩-2-羰基)-5-苯基吡咯烷-2-甲酸,

[0042] (2R,5S)-1-(3-溴-2,6-二甲氧基苯甲酰基)-5-苯基吡咯烷-2-甲酸,

[0043] 1-[7-(4-叔丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-(5R)-苯基-吡咯烷-(2S)-甲酸。

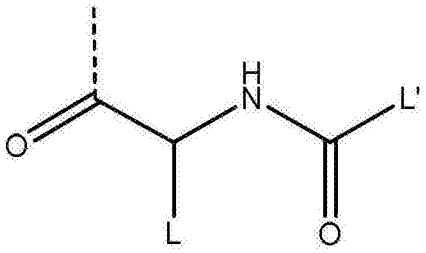
[0044] 有利地,本发明的化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物是具有下列条件的上文对于式(I)所述的那些:

[0045] Ar^2不是酞嗪-6-基、吡啶并[2,3-d]哒嗪-2-基、吡啶并[2,3-d]哒嗪-3-基或吡嗪并[2,3-d]哒嗪-2-基;和/或

[0046] 如果表示为虚线的键不存在,则R^3和R^4中的每一个不是在6位上被二环杂芳基取代的嘧啶-2-基氨基;和/或

[0047] R^3不是单取代的羟基甲基;和/或

[0048] D-L^2-Ar^2部分不是

[0049] 

[0050] 其中L是H或烷基,并且L'选自苯基、萘基、吲哚基、喹啉基和/或苯基氨基。

[0051] 有利地,本发明的化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物是上文对于式(I)所述的那些,条件是式(I)化合物不为以下化合物:

[0052] (2S)-1-苯甲酰基-5-三甲苯基吡咯烷-2-甲酸甲酯,和/或

[0053] (2S)-1-苯甲酰基-5-(2,4,6-三乙基苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯,和/或

[0054] (2S,5S)-1-苯甲酰基-5-三甲苯基吡咯烷-2-甲酸,和/或

[0055] (2S)-1-苯甲酰基-5-丙基吡咯烷-2-甲酸甲酯,和/或

[0056] (2S,5S)-1-苯甲酰基-5-丙基吡咯烷-2-甲酸甲酯,和/或

[0057] (2S,5R)-1-苯甲酰基-5-丙基吡咯烷-2-甲酸甲酯,和/或

[0058] (2S,5R)-5-(叔丁基)-1-(4-苯基丁酰基)吡咯烷-2-甲酸,和/或

[0059] (2S,5R)-5-(叔丁基)-1-(4-苯基丁酰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯,和/或

[0060] 2-[(2R,5S)-2-乙氧基羰基-5-苯基-吡咯烷-1-羰基]二氢吲哚-1-甲酸叔丁酯,

和/或

[0061] (2R,5S)-1-(1-叔丁氧基羰基二氢吲哚-2-羰基)-5-苯基-吡咯烷-2-甲酸。

具体实施方式

[0062] 如上所述，本发明涉及式(I)化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其用于治疗和/或预防炎性疾病，或者在其它项中，涉及用于治疗患者的炎性疾病和/或预防患者发生炎性疾病的方法，所述方法包括向有此需要的患者给药药物有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物。

[0063] 优选的式I化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物是其中独立满足所有下列描述的那些：

[0064] 虚线不存在并且E是N；和/或

[0065] L^1是单键，优选绘示为实楔形的单键；和/或

[0066] L^3是单键，优选绘示为实楔形的单键；和/或

[0067] Z选自-COOR，其中R如上文对于式I所定义，优选地Z是COOH；和/或

[0068] R^3是H、卤素、氰基、烷基、羟基烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、烯基、炔基、杂烷基、5元杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、5元杂芳基、杂芳基烷基、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基、环烷氧基、杂环氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、氨基烷基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、杂环基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、芳基烷氧基、乙酰基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、杂环基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基，或者稠合至芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的可以是一个或多个环烷基、芳基、杂环基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、烷基、羟基烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基或氧代，优选地R^3是H、氰基、烷基、卤代烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳烷基、杂芳基烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基、氨基烷基、芳基烷氧基、乙酰基、卤代烷基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基烷基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基，或者由芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基与一个环烷基、芳基、杂环基或杂芳基部分稠合形成的二环，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、烷基、羟基烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、烷基

羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基或氧代，或者R^3与R^4一起形成被一个或多个选自卤素、卤代烷基或卤代烷氧基的基团取代的环丙烷环，条件是由虚线表示的键不存在，更优选地R^3是H、氰基、烷基优选甲基、芳烷基优选苄基、通过绘示为虚楔形的键与含E的环连接的乙酰基、烷氧基烷基优选甲氧基甲基，甚至更优选地R^3是H；和/或

[0069] R^4是H、卤素、氰基、烷基、羟基烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、杂环氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、氨基烷基、羧基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、杂环氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、杂环基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、芳基烷氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、杂环基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基，或者稠合至芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的可以是一个或多个环烷基、芳基、杂环基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、烷基、羟基烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基或氧代，或者R^4与R^3一起形成被一个或多个卤代烷基、卤代烷氧基取代的环丙烷环，条件是虚线不存在，优选地R^4是H、甲基或氰基，更优选地R^4是H；和/或

[0070] $R^{3'}$和$R^{4'}$独立地为H或甲基，优选地$R^{3'}$是H或甲基并且$R^{4'}$是H，更优选地$R^{3'}$和$R^{4'}$均为H；和/或

[0071] D是CO并且L^2是单键；和/或

[0072] Ar^1是5至6元芳基或杂芳基，或者3至6元环烷基，或者直链或支链C_3-C_6烷基，其中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地溴、氯或氟、氰基、C_1-C_4烷基优选地甲基、C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基优选地苯基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、C_1-C_4烷氧基优选地甲氧基、C_1-C_4卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、C_1-C_4烷基氨基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、杂环基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、C_1-C_4烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、C_1-C_4烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、C_1-C_4烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷

基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基，或者两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者两个取代基和与其相连的环烷基一起形成环烷基或杂环烷基部分，或者稠合至芳基、杂芳基或环烷基的可以是一个或多个环烷基、芳基、杂环基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、烷基、羟基烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、烷基氨基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基或氧代，更优选地Ar^1是苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、环己基、环戊基、异丙基、异丁基或异戊基，所述苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、环己基或环戊基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地溴、氯或氟、氰基、C_1-C_4烷基优选地甲基、C_1-C_4卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基、芳基优选地苯基、杂芳基、羟基、C_1-C_4烷氧基优选地甲氧基、C_1-C_4卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、C_1-C_4烷基氨基、烷基羰基氨基、氨基甲酰基、C_1-C_4烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、C_1-C_4烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基，或者两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，还更优选地Ar^1是苯基、环己基、异丁基或异戊基，所述苯基或环己基任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地溴、氯或氟、氰基、C_1-C_4烷基优选地甲基、C_1-C_4卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基、芳基优选地苯基、杂芳基优选地羟基、C_1-C_4烷氧基优选地甲氧基、C_1-C_4卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、C_1-C_4烷基氨基、烷基羰基氨基、烷基磺酰基，或者两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，甚至更优选地Ar^1是苯基或异丁基，所述苯基任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地溴、氯或氟、氰基或C_1-C_4烷基优选地甲基、烷氧基优选地甲氧基；和/或

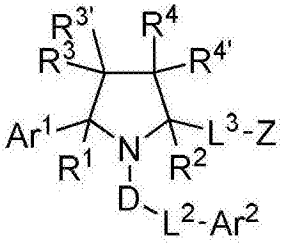
[0073] R^1是H或甲基，优选地R^1是H；和/或

[0074] R^2是H；和/或

[0075] Ar^2是芳基或杂芳基、环烷基、杂环基或C_2-C_6烷基，其中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地氯和氟、氰基、硝基、烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、苯并噁唑-2-基、杂芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、烷氧基烷氧基、环烷氧基、杂环氧基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、环烷基烷氧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、芳基羰基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、杂环氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、杂环基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、杂环基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基

氨基、卤代烷基磺酰基氨基、氧代，或者两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者两个取代基和与其相连的环烷基或杂环烷基一起形成环烷基或杂环烷基部分，或者稠合至芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的可以是一个或多个环烷基、芳基、杂环基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、硝基、烷基、羟基烷基、卤代烷基优选地CF_3、氰基甲基、环烷基、杂环基、任选地被氯或甲基取代的芳基优选地苯基、4-氯苯基、杂芳基、环烷基烷基、杂烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基优选地1,1,1-三氟乙氧基、烷氧基烷基优选地甲氧基甲基、环烷氧基、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、芳氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、氨基、烷基氨基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基烷氧基优选地氨基甲酰基甲氧基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基优选地(哌啶-1-基)磺酰基、(吗啉-4-基)磺酰基、芳基磺酰基优选地苯基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基、氧代、芳烷基、杂芳基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基和卤代烷氧基烷基，更优选地Ar^2是芳基或杂芳基优选地吡啶基、吡嗪基、环烷基、杂环基或C_2-C_6烷基，所述芳基、杂芳基、环烷基和杂环基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地氯和氟、氰基、硝基、烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、苯并噁唑-2-基、杂芳基烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、烷氧基烷氧基、芳氧基、烷氧基烷基、环烷基烷氧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、芳基羰基，或者两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者稠合至环烷基或杂环烷基的可以是一个芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素优选地氯或氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基优选地CF_3、氰基甲基、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环烷基、环烷基烷氧基、烷氧基烷氧基、芳氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基、氨基、烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、烷基磺酰基氨基，还更优选地Ar^2是芳基优选地苯基、杂芳基优选地吡啶基、杂环基优选地哌啶基、C_2-C_6烷基优选地异丁基，所述芳基、杂芳基和杂环基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地氯和氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、杂环基优选地吡咯烷-1-基、4-甲基哌啶-1-基、芳基、杂芳基优选地吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并噁唑-2-基、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基和异丙氧基、烷氧基烷基、环烷基烷氧基、芳基烷氧基优选地苄氧基、苯乙氧基和3,3-二苯基丙-1-氧基、杂芳基烷氧基优选地吡啶基甲氧基或吡啶基乙氧基、芳氧基烷基优选地苯氧基甲基、杂芳氧基烷基优选地吡啶基氧基甲基、芳基羰基，或者两个取代基形成卤代亚烷基二氧基，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素优选地氯或氟，更优选地氟、氰基、烷基优选地甲基、环烷基、烷氧基优选地甲氧基、异丙氧基、异丁氧基、烷氧基烷基优选地甲氧基甲基、烷氧基烷氧基优选地2-甲氧基乙氧基、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、芳氧基优选地苯氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基优选地苄氧基、4-氟苄氧基、氨基、烷基羰基氨基优选地乙酰基氨基、烷基磺酰基优选地甲基磺酰基、烷基磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基、(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基。

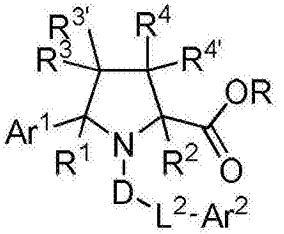
[0076] 特别优选的式I化合物是式Ia-1a的那些：

[0077] 

Ia-1a

[0078] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中Ar^1、Ar^2、R^1、R^2、R^3、$R^{3'}$、R^4、$R^{4'}$、L^2、L^3、D和Z如上文对于式I所定义。

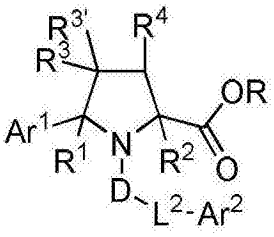
[0079] 优选的式Ia-1a化合物是式Ia-1b的那些：

[0080] 

Ia-1b

[0081] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中Ar^1、Ar^2、R^1、R^2、R^3、$R^{3'}$、R^4、$R^{4'}$、L^2、D和R如上文对于式I所定义。

[0082] 优选的式Ia-1b化合物是式Ia-1b'的那些：

[0083] 

Ia-1b'

[0084] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0085] R^1和R^2是H，

[0086] D是C＝O；

[0087] L^2是单键；

[0088] R是H或者直链或支链烷基、芳基、酰氧基烷基、二氧杂环戊烯基；

[0089] Ar^1是5至6元芳基或杂芳基、3至6元环烷基或者直链或支链C_3-C_6烷基，其中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、氰基、烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基，或者两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，所述芳基或杂芳基取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基；

[0090] Ar^2是芳基或杂芳基、环烷基、杂环基或C_2-C_6烷基，其中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、苯并噁唑-2-基、杂芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、杂环氧基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、氨基、烷基氨基、芳基羰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、氧代，或者两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者稠合至芳基、杂芳基或环烷基的可以是一个或多个芳基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、硝基、烷基、羟基烷基、卤代烷基、氰基甲基、环烷基、杂环基、任选地被氯或甲基取代的芳基、杂芳基、杂烷基、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、芳氧基、任选地被氟基团取代的芳烷氧基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基、烷基氨基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷氧基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基、芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基、氧代和卤代烷氧基烷基；

[0091] R^3是H、氰基、烷基、羟基烷基、芳烷基、烷氧基烷基、乙酰基、芳基磺酰基；

[0092] $R^{3'}$是H或C_1-C_4烷基；

[0093] R^4是H、氰基、C_1-C_4烷基；

[0094] 条件是式(Ia-Ib')化合物不是以下化合物：

[0095] (2S)-1-苯甲酰基-5-三甲苯基吡咯烷-2-甲酸甲酯，

[0096] (2S)-1-苯甲酰基-5-(2,4,6-三乙基苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯，

[0097] (2S,5S)-1-苯甲酰基-5-三甲苯基吡咯烷-2-甲酸，

[0098] (2S)-1-苯甲酰基-5-丙基吡咯烷-2-甲酸甲酯，

[0099] (2S,5S)-1-苯甲酰基-5-丙基吡咯烷-2-甲酸甲酯，

[0100] (2S,5R)-1-苯甲酰基-5-丙基吡咯烷-2-甲酸甲酯，

[0101] (2S,5R)-5-(叔丁基)-1-(4-苯基丁酰基)吡咯烷-2-甲酸，

[0102] (2S,5R)-5-(叔丁基)-1-(4-苯基丁酰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯，

[0103] (2R,5R)-1-(4-溴噻吩-2-羰基)-5-苯基吡咯烷-2-甲酸，

[0104] (2R,5S)-1-(3-溴-2,6-二甲氧基苯甲酰基)-5-苯基吡咯烷-2-甲酸，

[0105] 并且条件是：

[0106] Ar^2不是酞嗪-6-基、吡啶并[2,3-d]哒嗪-2-基、吡啶并[2,3-d]哒嗪-3-基或吡嗪并[2,3-d]哒嗪-2-基；和/或

[0107] R^3不是单取代的羟基甲基。

[0108] 优选的式Ia-1b'化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物是其中如下的那些：

[0109] R^1和R^2是H，

[0110] D是C＝O；

[0111] L^2是单键；

[0112] R是H或者直链或支链烷基、芳基、酰氧基烷基、二氧杂环戊烯基；

[0113] Ar^1是5至6元芳基或杂芳基、3至6元环烷基或者直链或支链C_3-C_6烷基，其中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、氰基、烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基，或者两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，所述芳基或杂芳基取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基；

[0114] Ar^2是芳基或杂芳基、环烷基或单环杂环基，其中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、苯并噁唑-2-基、杂芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、杂环氧基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、氨基、烷基氨基、芳基羰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、氧代，或者两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者稠合至芳基、杂芳基或环烷基的可以是一个或多个芳基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、硝基、烷基、羟基烷基、卤代烷基、氰基甲基、环烷基、杂环基、任选地被氯或甲基取代的芳基、杂芳基、杂烷基、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、芳氧基、任选地被氟基团取代的芳烷氧基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基、烷基氨基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷氧基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基、芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基、氧代和卤代烷氧基烷基；

[0115] R^3是H、氰基、烷基、羟基烷基、芳烷基、烷氧基烷基、乙酰基、芳基磺酰基；

[0116] $R^{3'}$是H或C_1-C_4烷基；

[0117] R^4是H、氰基、C_1-C_4烷基；

[0118] 条件是式(Ia-1b')化合物不是以下化合物：

[0119] (2S)-1-苯甲酰基-5-三甲苯基吡咯烷-2-甲酸甲酯，

[0120] (2S)-1-苯甲酰基-5-(2,4,6-三乙基苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯，

[0121] (2S,5S)-1-苯甲酰基-5-三甲苯基吡咯烷-2-甲酸，

[0122] (2S)-1-苯甲酰基-5-丙基吡咯烷-2-甲酸甲酯，

[0123] (2S,5S)-1-苯甲酰基-5-丙基吡咯烷-2-甲酸甲酯，

[0124] (2S,5R)-1-苯甲酰基-5-丙基吡咯烷-2-甲酸甲酯，

[0125] (2S,5R)-5-(叔丁基)-1-(4-苯基丁酰基)吡咯烷-2-甲酸，

[0126] (2S,5R)-5-(叔丁基)-1-(4-苯基丁酰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯，

[0127] (2R,5R)-1-(4-溴噻吩-2-羰基)-5-苯基吡咯烷-2-甲酸，

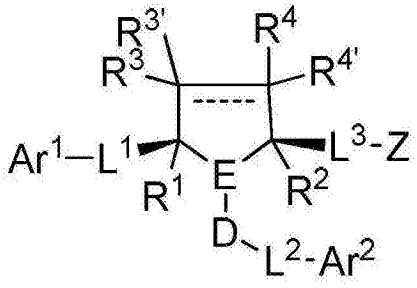
[0128] (2R,5S)-1-(3-溴-2,6-二甲氧基苯甲酰基)-5-苯基吡咯烷-2-甲酸，

[0129] 并且条件是：

[0130] Ar^2不是酞嗪-6-基、吡啶并[2,3-d]哒嗪-2-基、吡啶并[2,3-d]哒嗪-3-基或吡嗪并[2,3-d]哒嗪-2-基；和/或

[0131] R^3不是单取代的羟基甲基。

[0132] 在一个实施方案中，优选的式I化合物是式Ib的那些：

[0133] 

Ib

[0134] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0135] Ar^1如上文对于式I所定义，优选地Ar^1是5至6元芳基或杂芳基，或者3至6元环烷基，或者直链或支链C_3-C_6烷基，其中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地溴、氯或氟、氰基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基优选地苯基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、C_1-C_4烷基氨基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、杂环基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、C_1-C_4烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、C_1-C_4烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、C_1-C_4烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基，或者两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者两个取代基和与其相连的环烷基一起形成环烷基或杂环烷基部分，或者稠合至芳基或杂芳基的可以是一个或多个环烷基、芳基、杂环基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、烷基、羟基烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、烷基氨基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基或氧代，更优选地Ar^1是5至6元芳基优选地苯基、5至6元杂芳基优选地吡啶-2-基、吡啶-3-基、环己基、

环戊基、异丙基、异丁基或异戊基，所述苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、环己基或环戊基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地溴、氯或氟、氰基、C_1-C_4烷基优选地甲基、C_1-C_4烷氧基优选地甲氧基、芳基优选地苯基，还更优选地Ar^1是芳基优选地苯基、环己基、异丁基或异戊基，所述苯基任选地被一个或多个卤素基团优选地溴、氯或氟、氰基、甲基、苯基或甲氧基取代，进一步更优选地Ar^1是苯基、环己基、异丁基、2-氯苯基、2-甲苯基、2-甲氧基苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,6-二氟苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2-溴苯基、2-氰基苯基、3,5-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氟苯基、2,5-二氟苯基、1,1'-联苯-2-基、4-氰基苯基，甚至更优选地Ar^1是异丁基、环己基、苯基、2-氯苯基、2-甲苯基、2-甲氧基苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2-溴苯基、2,3-二氟苯基、2,5-二氟苯基，还甚至更优选地Ar^1是异丁基、2-氯苯基、2-甲苯基、2-甲氧基苯基、2-氟苯基、2,4-二氟苯基、2-溴苯基、2,3-二氟苯基、2,5-二氟苯基；

[0136] L^1如上文对于式I所定义，优选地L^1是单键或任选地被一个或多个选自氟或甲基的取代基取代的亚甲基，更优选地L^1是绘示为实楔形或虚楔形的单键，甚至更优选地绘示为实楔形的单键；

[0137] R^1如上文对于式I所定义，优选地R^1是H或甲基，更优选地R^1是H；

[0138] E如上文对于式I所定义，优选地E是N；

[0139] D如上文对于式I所定义，优选地D是CO；

[0140] L^2如上文对于式I所定义，优选地L^2是单键、任选地被一个或多个选自氟或甲基的取代基取代的C_1-C_3亚烷基，更优选地L^2是单键；

[0141] Ar^2如上文对于式I所定义，优选地Ar^2是芳基或杂芳基、环烷基、杂环基或C_2-C_6烷基，其中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地氯和氟、氰基、硝基、烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、苯并噁唑-2-基、杂芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、烷氧基烷氧基、环烷氧基、杂环氧基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、环烷基烷氧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、芳基羰基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、杂环氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、杂环基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、杂环基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基、氧代，或者两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者两个取代基和与其相连的环烷基或杂环基一起形成环烷基或杂环烷基部分，或者稠合至芳基、杂芳基、环烷基或杂环基的可以是一个或多个环烷基、芳基、杂环基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、氰基甲基、环烷基、杂环基、任选地被氯或甲基取代的芳基优选地苯基、4-氯苯基、4-甲苯基、杂芳基、环烷基烷

基、杂烷基、芳烷基、杂芳基烷基、羟基、烷氧基、烷氧基烷基优选地甲氧基甲基、烷氧基烷氧基、卤代烷氧基优选地三氟甲氧基、1,1,1-三氟乙氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、芳氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基烷氧基优选地氨基甲酰基甲氧基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基优选地(哌啶-1-基)磺酰基、(吗啉-4-基)磺酰基、芳基磺酰基优选地苯基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基、氧代,更优选地Ar^2是芳基或杂芳基优选地吡啶基、吡嗪基、环烷基、杂环基或C_2-C_6烷基,所述芳基、杂芳基、环烷基和杂环基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代:卤素优选地氯和氟、氰基、硝基、烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、烷氧基烷氧基、芳氧基、烷氧基烷基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、环烷基烷氧基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、芳基羰基,或者两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基,或者稠合至环烷基或杂环烷基的可以是一个芳基部分,所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代:卤素优选地氯或氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基优选地CF_3、氰基甲基、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基、异丙氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、环烷基烷氧基、芳氧基、任选地被一个氟或烷基或环烷基取代的芳烷氧基、氨基、烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、烷基磺酰基氨基,还更优选地Ar^2是芳基优选地苯基、杂芳基优选地吡啶基、杂环基优选地哌啶基、C_2-C_6烷基优选地异丁基,所述芳基、杂芳基和杂环基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代:卤素优选地氯和氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、杂环基优选地吡咯烷-1-基、4-甲基哌啶-1-基、芳基优选地苯基、杂芳基优选地吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基或异丙氧基、烷氧基烷基、环烷基烷氧基、芳基烷氧基优选地苄氧基、苯乙氧基或3,3-二苯基丙-1-氧基、杂芳基烷氧基优选地吡啶基甲氧基或吡啶基乙氧基、芳氧基烷基优选地苯氧基甲基、杂芳氧基烷基优选地吡啶基氧基甲基、芳基羰基优选地苯基乙酰基,或者两个取代基形成卤代亚烷基二氧基,所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代:卤素优选地氯或氟,更优选地氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、环烷基、烷氧基优选地甲氧基、异丙氧基、异丁氧基、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、烷氧基烷基优选地甲氧基甲基、烷氧基烷氧基优选地2-甲氧基乙氧基、芳氧基优选地苯氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基优选地苄氧基或4-氟苄氧基、氨基、烷基羰基氨基优选地乙酰基氨基、烷基磺酰基优选地甲基磺酰基、烷基磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基、(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基,进一步更优选地Ar^2是由两个6元芳基部分组成的联芳优选地联苯,更优选地在4'位与L^2连接且在2位被单取代的联苯,或者Ar^2是由一个6元芳基部分和一个6元杂芳基部分或者两个6元杂芳基部分组成的杂联芳,所述杂联芳在芳基或杂芳基部分上与L^2连接并且优选为苯基吡啶基、嘧啶基苯基、哒嗪基苯基、吡嗪基苯基,或者Ar^2是任选地被一个选自以下的基团取代的芳基或杂芳基:芳基烷氧基、芳氧基烷基、芳基羰基,所述联芳、杂联芳、芳基和杂芳基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代:卤素优选地氯或氟、氰

基、硝基、烷基优选地甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、烷氧基优选地甲氧基、异丙氧基、异丁氧基、环烷基烷氧基、芳氧基优选地苯氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基优选地苄氧基或4-氟苄氧基、氨基、烷基羰基氨基优选地乙酰基氨基、烷基磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基、(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基，或者Ar^2是在4位与L^2连接且被苯基N取代的哌啶基环、4-(4-氯苯基)噻唑-2-基或苯并噁唑-2-基部分，所述苯基部分被一个或多个选自以下的取代基进一步取代：卤素优选地氯和氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、卤代烷基优选地CF_3、烷氧基优选地甲氧基、杂环基磺酰基优选地(哌啶-1-基)磺酰基、(吗啉-4-基)磺酰基、烷基氨磺酰基优选地甲基磺酰基氨基、二乙基氨基磺酰基，甚至更优选地Ar^2是4'-(2-甲氧基-1,1′-联苯)、4'-(2-甲基-1,1′-联苯)、4'-(2-氟-1,1′-联苯)、4'-(4-氯-1,1′-联苯)、4'-(2-氯-1,1′-联苯)、4'-(2-氯-2'-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-(2-甲氧基乙氧基)-1,1'-联苯)、4'-(2-(甲氧基甲基)-1,1′-联苯)、4'-(4-甲氧基-1,1′-联苯)、4'-(4-氰基-1,1'-联苯)、4'-(3-氯-1,1'-联苯)、4'-(2-氯-1,1'-联苯)、4'-(4-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(2-三氟甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-异丙氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-环丙基甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-1,1'-联苯)、4'-(2,6-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2,4-二氯-1,1'-联苯)、4'-(2-三氟甲基-1,1′-联苯)、4'-(2-甲氧基-4-氯-1,1′-联苯)、4'-(2,4-二甲氧基-1,1′-联苯)、4-(2,2′-二甲氧基-1,1′-联苯)、4-(萘-2-基)苯基、5-(2-苯基)吡啶基、4-环己基苯基、4-苄基苯基、4-(3-噻吩基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯基、4-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基)苯基、4-(2-(2-甲氧基乙氧基)-吡啶-3-基)苯基、4-(嘧啶-2-基)苯基、4-(嘧啶-5-基)苯基、4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3-甲氧基苯基、4-(2,4-二甲氧基嘧啶-6-基)苯基、4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)苯基、(4-苄氧基)苯基、4-苯氧基苯基、(3-苯乙氧基)苯基、(4-苯乙氧基)苯基、(4-苯氧基甲基)苯基，其任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地氯或氟，更优选地氟、烷基优选地甲基、烷氧基优选地甲氧基，或者Ar^2是4'-(2,4-二氟-1,1'-联苯)、4'-(3'-甲基-1,1'-联苯)、4'-(3'-氟-1,1'-联苯)、4'-(2-氟-4-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(4-氟-2-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2,3-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3,4-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2,3,4-三甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2,3,6-三甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3,5-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2,5-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-异丙基-1,1'-联苯)、4'-(2,2'-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2'-氟,2-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-乙基-1,1'-联苯)、4'-(4-丙基-1,1'-联苯)、4'-(4-叔丁基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲氧基-4-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲氧基-4-乙酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(3-羟基甲脒基-1,1'-联苯)、4'-(4-氨基-2-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3-氨基甲酰基-1,1'-联苯)、4'-(5-氰基-2,3-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-4,5-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3,4,5-三甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基甲基-4,5-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-氟-5-氰基-1,1'-联苯)、4'-(2'-氟-3,4-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3-氨基甲酰基-4-氰基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-4-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2'-氟-4-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(2'-氟-3-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-2'-氟-1,1'-联苯)、4'-(2-氯-5-氰基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-4-三氟甲基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲基-3-(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲基-4-(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基-1,1'-联苯)、4'-(4-甲基磺酰基-1,1'-联苯)、4'-(3-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(4-氨基-2-甲基-1,1'-联苯)、4'-(5-氰基-2-甲基-1,1'-联苯)、4'-(5-氰基-2-甲

氧基-1,1'-联苯)、4'-(3-氰基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-3-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲基-3-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲基-3-乙酰基氨基-1,1'-联苯)、4-(2-氯-6-甲氧基嘧啶-5-基)苯基、4-(2-乙氧基吡啶-5-基)苯基、4-(2-异丙氧基吡啶-5-基)苯基、4-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-5-基)苯基、4-(2-甲氧基-嘧啶-4-基)-3-氯苯基、4-(2,6-二甲基吡啶-5-基)苯基、4-(2,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)-3-氯苯基、4-(4-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲氧基苯基、4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲氧基苯基、4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-氯苯基、4-(4,6-二甲氧基-吡啶-3-基)苯基、4-(3,6-二甲氧基-哒嗪-5-基)苯基、4-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基)苯基、4-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲氧基苯基、4-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-3-氟苯基、4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-氟苯基、4-(3,6-二甲氧基-哒嗪-5-基)-3-氟苯基、4-(4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)苯基、4-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-3-甲氧基苯基、4-(3-甲氧基-吡啶-4-基)苯基、4-(4-甲氧基-吡啶-3-基)苯基、4-(2-甲氧基-嘧啶-3-基)苯基、3-甲氧基-2-(2-甲氧基苯基)吡啶-5-基、3-甲氧基-2-(5-氰基-2-甲氧基苯基)吡啶-5-基、3-甲氧基-2-(2,4-二甲氧基苯基)吡啶-5-基、2-(2,4-二甲氧基苯基)吡啶-5-基、1-(2-氰基-4-三氟甲基)哌啶-4-基、1-(2-硝基-4-三氟甲基)哌啶-4-基、1-(2-甲氧基-4-三氟甲基)哌啶-4-基;

[0142] R^2是H;

[0143] L^3如上文对于式I所定义,优选地L^3是单键、任选地被一个或多个选自以下的取代基取代的C_1-C_3亚烷基:氯、氟、烷基优选地甲基、烷氧基优选地甲氧基、或者卤代烷基,优选地L^3是单键,更优选地L^3是绘示为实楔形的单键;

[0144] Z如上文对于式I所定义,优选地Z是COOR,其中R如上文对于式I所定义,更优选地Z是COOH;

[0145] R^3如上文对于式I所定义,优选地R^3是H、氰基、烷基优选地甲基、芳烷基优选地苄基、羟基烷基优选地羟基甲基、烷氧基烷基优选地甲氧基甲基、通过绘示为虚楔形的键与含E的环连接的乙酰基、芳基磺酰基优选地苯基磺酰基,更优选地R^3是H;

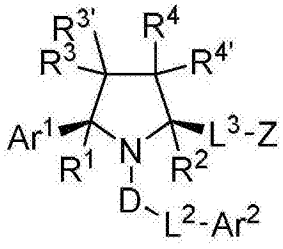
[0146] $R^{3'}$如上文对于式I所定义,优选地$R^{3'}$是H或甲基,更优选地$R^{3'}$是H;

[0147] R^4如上文对于式I所定义,优选地R^4是H、氰基或甲基,更优选地R^4是H;

[0148] $R^{4'}$如上文对于式I所定义,优选地$R^{4'}$是H或甲基,更优选地$R^{4'}$是H;

[0149] 由虚线表示的键不存在或者存在,优选地虚线不存在。

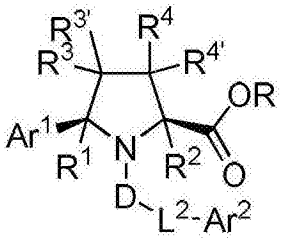
[0150] 特别优选的式Ib化合物是式Ib-1a的那些:

[0151] 

Ib-1a

[0152] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物,其中Ar^1、Ar^2、R^1、R^2、R^3、$R^{3'}$、R^4、$R^{4'}$、L^2、L^3、D和Z如上文对于式Ib所定义。

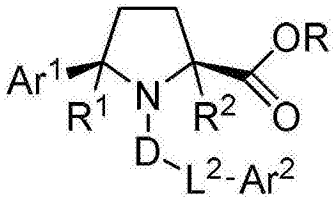
[0153] 优选的式Ib-1a化合物是式Ib-1b的那些:

[0154] 

Ib-1b

[0155] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中Ar^1、Ar^2、R^1、R^2、R^3、$R^{3'}$、R^4、$R^{4'}$、L^2和D如上文对于式Ib所定义且R如上文对于式I所定义。

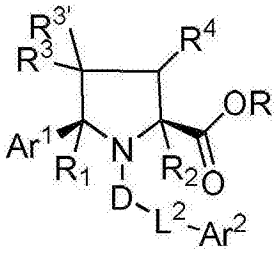
[0156] 优选的式Ib-1b化合物是式Ib-1c的那些：

[0157] 

Ib-1c

[0158] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中Ar^1、Ar^2、R^1、R^2、L^2和D如上文对于式Ib所定义且R如上文对于式I所定义。

[0159] 其它优选的式Ib-1b化合物是式Ib-1b'的那些：

[0160] 

Ib-1b'

[0161] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0162] R^2如上文对于式Ib所定义且R如上文对于式I所定义；

[0163] R^1是H；

[0164] D是C＝O；

[0165] L^2是单键；

[0166] Ar^1是5至6元芳基或杂芳基、3至6元环烷基或者直链或支链C_3-C_6烷基，其中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、氰基、烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基，或者两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，所述芳基或杂芳基取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基，优选地Ar^1是5至6元芳基优选地苯基、5至6元杂芳基优选地吡啶-2-基、吡啶-3-基、环己基、环戊基、异丙基、异丁基或异戊基，所述苯基、吡啶-2-

基、吡啶-3-基、环己基或环戊基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地溴、氯或氟、氰基、C_1-C_4烷基优选地甲基、C_1-C_4烷氧基优选地甲氧基、芳基优选地苯基，还更优选地Ar^1是芳基优选地苯基、环己基、异丁基或异戊基，所述苯基任选地被一个或多个卤素基团优选地溴、氯或氟、氰基、甲基、苯基或甲氧基取代，进一步更优选地Ar^1是苯基、环己基、异丁基、2-氯苯基、2-甲苯基、2-甲氧基苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,6-二氟苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2-溴苯基、2-氰基苯基、3,5-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氟苯基、2,5-二氟苯基、1,1'-联苯-2-基、4-氰基苯基，甚至更优选地Ar^1是异丁基、环己基、苯基、2-氯苯基、2-甲苯基、2-甲氧基苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2-溴苯基、2,3-二氟苯基、2,5-二氟苯基，还甚至更优选地Ar^1是异丁基、2-氯苯基、2-甲苯基、2-甲氧基苯基、2-氟苯基、2,4-二氟苯基、2-溴苯基、2,3-二氟苯基、2,5-二氟苯基；

[0167] Ar^2是芳基或杂芳基、环烷基、杂环基或C_2-C_6烷基，其中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、苯并噁唑-2-基、杂芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、杂环氧基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、氨基、烷基氨基、芳基羰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、氧代，或者两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者稠合至芳基、杂芳基、环烷基或杂环基的可以是一个或多个芳基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、硝基、烷基、羟基烷基、卤代烷基、氰基甲基、环烷基、杂环基、任选地被氯或甲基取代的芳基、杂芳基、杂烷基、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、芳氧基、任选地被氟基团取代的芳烷氧基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基、烷基氨基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷氧基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基、芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基、氧代和卤代烷氧基烷基；优选地Ar^2是芳基或杂芳基优选地吡啶基、吡嗪基、环烷基、杂环基或C_2-C_6烷基，所述芳基、杂芳基、环烷基和杂环基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地氯和氟、氰基、硝基、烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、烷氧基烷氧基、芳氧基、烷氧基烷基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、环烷基烷氧基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、芳基羰基，或者两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者稠合至环烷基或杂环烷基的可以是一个芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素优选地氯或氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基优选地CF_3、氰基甲基、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基、异丙氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧

基、环烷基烷氧基、芳氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基、氨基、烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、烷基磺酰基氨基，还更优选地Ar^2是芳基优选地苯基、杂芳基优选地吡啶基、杂环基优选地哌啶基、C_2-C_6烷基优选地异丁基，所述芳基、杂芳基和杂环基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地氯和氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、杂环基优选地吡咯烷-1-基、4-甲基哌啶-1-基、芳基优选地苯基、杂芳基优选地吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基或异丙氧基、烷氧基烷基、环烷基烷氧基、芳基烷氧基优选地苄氧基、苯乙氧基或3,3-二苯基丙-1-氧基、杂芳基烷氧基优选地吡啶基甲氧基或吡啶基乙氧基、芳氧基烷基优选地苯氧基甲基、杂芳氧基烷基优选地吡啶基氧基甲基、芳基羰基优选地苯基乙酰基，或者两个取代基形成卤代亚烷基二氧基，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素优选地氯或氟，更优选地氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、环烷基、烷氧基优选地甲氧基、异丙氧基、异丁氧基、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、烷氧基烷基优选地甲氧基甲基、烷氧基烷氧基优选地2-甲氧基乙氧基、芳氧基优选地苯氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基优选地苄氧基或4-氟苄氧基、氨基、烷基羰基氨基优选地乙酰基氨基、烷基磺酰基优选地甲基磺酰基、烷基磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基、(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基，进一步更优选地Ar^2是由两个6元芳基部分组成的联芳优选地联苯，更优选地在4'位与L^2连接且在2位被单取代的联苯，或者Ar^2是由一个6元芳基部分和一个6元杂芳基部分或者两个6元杂芳基部分组成的杂联芳，所述杂联芳在芳基或杂芳基部分上与L^2连接并且优选为苯基吡啶基、嘧啶基苯基、哒嗪基苯基、吡嗪基苯基，或者Ar^2是任选地被一个选自以下的基团取代的芳基或杂芳基：芳基烷氧基、芳氧基烷基、芳基羰基，所述联芳、杂联芳、芳基和杂芳基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地氯或氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、烷氧基优选地甲氧基、异丙氧基、异丁氧基、环烷基烷氧基、芳氧基优选地苯氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基优选地苄氧基或4-氟苄氧基、氨基、烷基羰基氨基优选地乙酰基氨基、烷基磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基、(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基，或者Ar^2是在4位与L^2连接且被苯基N取代的哌啶基环、4-(4-氯苯基)噻唑-2-基或苯并噁唑-2-基部分，所述苯基部分被一个或多个选自以下的取代基进一步取代：卤素优选地氯和氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、卤代烷基优选地CF_3、烷氧基优选地甲氧基、杂环基磺酰基优选地(哌啶-1-基)磺酰基、(吗啉-4-基)磺酰基、烷基氨磺酰基优选地甲基磺酰基氨基、二乙基氨基磺酰基，甚至更优选地Ar^2是4'-(2-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲基-1,1'-联苯)、4'-(2-氟-1,1'-联苯)、4'-(4-氯-1,1'-联苯)、4'-(2-氯-1,1'-联苯)、4'-(2-氯-2'-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-(2-甲氧基乙氧基)-1,1'-联苯)、4'-(2-(甲氧基甲基)-1,1'-联苯)、4'-(4-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(4-氰基-1,1'-联苯)、4'-(3-氯-1,1'-联苯)、4'-(2-氯-1,1'-联苯)、4'-(4-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(2-三氟甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-异丙氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-环丙基甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-1,1'-联苯)、4'-(2,6-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2,4-二氯-1,1'-联苯)、4'-(2-三氟甲基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲氧基-4-氯-1,1'-联苯)、4'-(2,4-二甲氧基-1,1'-联苯)、4-(2,2'-二甲氧基-1,1'-联苯)、4-(萘-2-基)苯基、5-(2-苯基)吡啶基、4-环己基苯基、4-苄基苯基、4-(3-噻吩基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯基、4-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基)苯基、4-(2-(2-甲氧基乙氧基)-吡啶-3-基)苯基、4-(嘧啶-2-基)苯

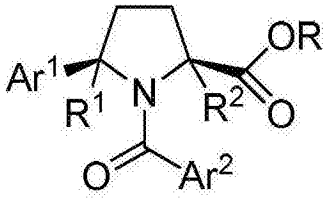
基、4-(嘧啶-5-基)苯基、4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3-甲氧基苯基、4-(2,4-二甲氧基嘧啶-6-基)苯基、4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)苯基、(4-苄氧基)苯基、4-苯氧基苯基、(3-苯乙氧基)苯基、(4-苯乙氧基)苯基、(4-苯氧基甲基)苯基，其任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地氯或氟，更优选地氟、烷基优选地甲基、烷氧基优选地甲氧基，或者Ar^2是4'-(2,4-二氟-1,1'-联苯)、4'-(3'-甲基-1,1'-联苯)、4'-(3'-氟-1,1'-联苯)、4'-(2-氟-4-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(4-氟-2-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2,3-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3,4-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2,3,4-三甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2,3,6-三甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3,5-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2,5-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-异丙基-1,1'-联苯)、4'-(2,2'-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2'-氟,2-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-乙基-1,1'-联苯)、4'-(4-丙基-1,1'-联苯)、4'-(4-叔丁基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲氧基-4-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲氧基-4-乙酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(3-羟基甲脒基-1,1'-联苯)、4'-(4-氨基-2-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3-氨基甲酰基-1,1'-联苯)、4'-(5-氰基-2,3-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-4,5-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3,4,5-三甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基甲基-4,5-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-氟-5-氰基-1,1'-联苯)、4'-(2'-氟-3,4-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3-氨基甲酰基-4-氰基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-4-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2'-氟-4-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(2'-氟-3-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-2'-氟-1,1'-联苯)、4'-(2-氯-5-氰基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-4-三氟甲基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲基-3-(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲基-4-(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基-1,1'-联苯)、4'-(4-甲基磺酰基-1,1'-联苯)、4'-(3-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(4-氨基-2-甲基-1,1'-联苯)、4'-(5-氰基-2-甲基-1,1'-联苯)、4'-(5-氰基-2-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3-氰基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-3-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲基-3-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲基-3-乙酰基氨基-1,1'-联苯)、4-(2-氯-6-甲氧基嘧啶-5-基)苯基、4-(2-乙氧基吡啶-5-基)苯基、4-(2-异丙氧基吡啶-5-基)苯基、4-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-5-基)苯基、4-(2-甲氧基-嘧啶-4-基)-3-氯苯基、4-(2,6-二甲基吡啶-5-基)苯基、4-(2,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)-3-氯苯基、4-(4-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲氧基苯基、4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲氧基苯基、4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-氯苯基、4-(4,6-二甲氧基-吡啶-3-基)苯基、4-(3,6-二甲氧基-哒嗪-5-基)苯基、4-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基)苯基、4-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲氧基苯基、4-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-3-氟苯基、4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-氟苯基、4-(3,6-二甲氧基-哒嗪-5-基)-3-氟苯基、4-(4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)苯基、4-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-3-甲氧基苯基、4-(3-甲氧基-吡啶-4-基)苯基、4-(4-甲氧基-吡啶-3-基)苯基、4-(2-甲氧基-嘧啶-3-基)苯基、3-甲氧基-2-(2-甲氧基苯基)吡啶-5-基、3-甲氧基-2-(5-氰基-2-甲氧基苯基)吡啶-5-基、3-甲氧基-2-(2,4-二甲氧基苯基)吡啶-5-基、2-(2,4-二甲氧基苯基)吡啶-5-基、1-(2-氰基-4-三氟甲基)哌啶-4-基、1-(2-硝基-4-三氟甲基)哌啶-4-基、1-(2-甲氧基-4-三氟甲基)哌啶-4-基；

[0168] R^3是H、氰基、烷基、羟基烷基、芳烷基、烷氧基烷基、乙酰基、芳基磺酰基；

[0169] $R^{3'}$是H或C_1-C_4烷基；

[0170] R^4是H、氰基、C_1-C_4烷基。

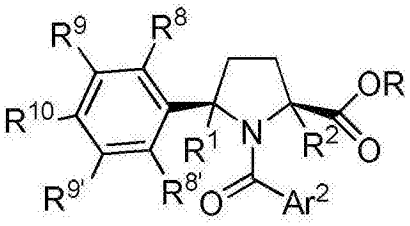
[0171] 优选的式Ib-1c或Ib-1b'化合物是式Ib-1d的那些：

[0172] 

Ib-1d

[0173] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中，在优选的式Ib-1c化合物的情况下，Ar^1、Ar^2、R^1和R^2如上文对于式Ib所定义，或者在优选的式Ib-1b'化合物的情况下，Ar^1、Ar^2、R^1和R^2如上文对于式Ib-1b'所定义，且R如上文对于式I所定义。

[0174] 优选的式Ib-1d化合物是式Ib-1e的那些：

[0175] 

Ib-1e

[0176] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

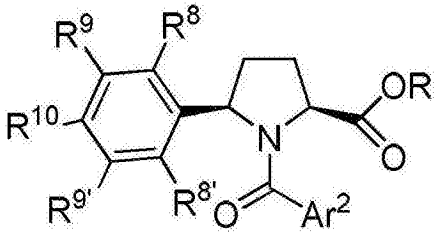
[0177] Ar^2、R^1和R^2如上文对于式Ib或Ib-1b'所定义；

[0178] R如上文对于式I所定义；

[0179] R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}独立地选自H、卤素优选地氟、氯、溴、氰基、烷基、羟基烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基优选地苯基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、杂环氧基、烷基氨基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、杂环氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、杂环基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、芳基烷氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、杂环基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基，或者R^8和R^9、或者R^9和R^{10}、或者R^{10}和$R^{9'}$、或者$R^{9'}$和$R^{8'}$中的一个或多个和与其相连的苯基一起形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者R^8和R^9、或者R^9和R^{10}、或者R^{10}和$R^{9'}$、或者$R^{9'}$和$R^{8'}$中的一个或多个一起形成稠合至与其相连的苯基的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、烷基、羟基烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨

磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基或氧代，优选地R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}独立地选自H、卤素优选地氟、氯、溴、氰基、烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基、芳基优选地苯基、杂芳基、羟基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、烷基氨基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基，或者R^8和R^9、或者R^9和R^{10}、或者R^{10}和$R^{9'}$、或者$R^{9'}$和$R^{8'}$中的一个或多个和与其相连的苯基一起形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基，更优选地R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}独立地选自H、卤素优选地溴、氟或氯、氰基、C_1-C_4烷基优选地甲基、芳基优选地苯基、烷氧基优选地甲氧基，还更优选地R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}独立地选自H、卤素优选地溴、氟或氯、烷基优选地甲基，还更优选地R^8是Br、Cl或F，优选地Cl并且$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}独立地选自H或F，或者R^9是Cl或F并且R^8、$R^{8'}$、$R^{9'}$和R^{10}是H，或者R^9和$R^{9'}$是F并且R^8、$R^{8'}$和R^{10}是H，或者R^{10}是Cl或F并且R^8、$R^{8'}$、R^9和$R^{9'}$是H，甚至更优选地R^8是Br、Cl或F并且$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}是H，或者R^8和R^9是F并且$R^{8'}$、$R^{9'}$和R^{10}是H，或者R^8和R^{10}是F并且$R^{8'}$、R^9和$R^{9'}$是H。

[0180] 优选的式Ib-1e化合物是式Ib-1f的那些：

[0181] 

Ib-1f

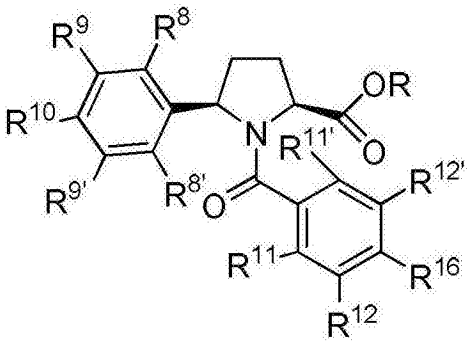
[0182] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0183] Ar^2如上文对于式Ib或Ib-1b'所定义；

[0184] R如上文对于式I所定义；

[0185] R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}如上文对于式Ib-1e所定义。

[0186] 优选的式Ib-1f化合物是式Ib-1g的那些：

[0187] 

Ib-1g

[0188] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

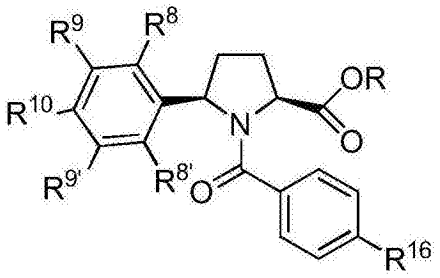
[0189] R如上文对于式I所定义；

[0190] R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}如上文对于式Ib-1e所定义；

[0191] R^{11}、$R^{11'}$、R^{12}、$R^{12'}$和R^{16}独立地选自H、卤素优选地氯和氟，更优选地氯、氰基、硝基、烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基优选地-OCF_3或-$OCHF_2$、烷氧基烷氧基、环烷氧基、杂环氧基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、环烷基烷氧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基烷基烷氧基羰基、环烷氧基羰基、杂环氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、杂环基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、杂环基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基，或者R^{11}和R^{12}、或者R^{12}和R^{16}、或者R^{16}和$R^{12'}$、或者$R^{12'}$和$R^{11'}$中的一个或多个和与其相连的苯基一起形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者R^{11}和R^{12}、或者R^{12}和R^{16}、或者R^{16}和$R^{12'}$、或者$R^{12'}$和$R^{11'}$中的一个或多个一起形成稠合至与其相连的苯基的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素优选地氯或氟、氰基、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、氰基甲基、环烷基、杂环基、任选地被氯或甲基取代的芳基、杂芳基、环烷基烷基、芳烷基、杂芳基烷基、杂烷基、羟基、烷氧基、烷氧基烷氧基、卤代烷氧基优选地三氟甲氧基、1,1,1-三氟乙氧基、卤代烷氧基烷基、环烷氧基、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、芳氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基烷氧基优选地氨基甲酰基甲氧基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、芳基磺酰基优选地苯基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基和氧代，优选地R^{11}、$R^{11'}$、R^{12}、$R^{12'}$和R^{16}独立地选自H、卤素优选地氯和氟，更优选地氯、氰基、硝基、烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基优选地-OCF_3或-$OCHF_2$、烷氧基烷氧基、环烷氧基、杂环氧基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、环烷基烷氧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、芳基羰基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基，或者R^{11}和R^{12}、或者R^{12}和R^{16}、或者R^{16}和$R^{12'}$、或者$R^{12'}$和$R^{11'}$中的一个或多个和与其相连的苯基一起形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者R^{11}和R^{12}、或者R^{12}和R^{16}、或者R^{16}和$R^{12'}$、或者$R^{12'}$和$R^{11'}$中的一个或多个一起形成稠合至与其相连的苯基的芳基或杂芳基部分，所述取

代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代:卤素优选地氯或氟、氰基、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、氰基甲基、环烷基、杂环基、任选地被一个氯或甲基取代的芳基、杂芳基、杂烷基、羟基、烷氧基、烷氧基烷氧基、卤代烷氧基优选地1,1,1-三氟乙氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、芳氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷氧基优选地氨基甲酰基甲氧基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、芳基磺酰基优选地苯基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基和氧代,更优选地R^{11}、$R^{11'}$、R^{12}、$R^{12'}$和R^{16}独立地选自H、卤素优选地氯和氟、氰基、硝基、烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、烷氧基烷氧基、芳氧基、环烷基烷氧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、芳基羰基,或者R^{11}和R^{12}、或者R^{12}和R^{16}、或者R^{16}和$R^{12'}$、或者$R^{12'}$和$R^{11'}$中的一个或多个和与其相连的苯基一起形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基,或者R^{11}和R^{12}、或者R^{12}和R^{16}、或者R^{16}和$R^{12'}$、或者$R^{12'}$和$R^{11'}$中的一个或多个一起形成稠合至与其相连的苯基的芳基或杂芳基部分,所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代:卤素优选地氯或氟、氰基、烷基优选地甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、氰基甲基、环烷基、杂环基、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基、异丙氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、环烷基烷氧基、芳氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基、氨基、烷基氨基、烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、烷基磺酰基氨基,还更优选地R^{11}、$R^{11'}$、R^{12}、$R^{12'}$和R^{16}独立地选自H、卤素优选地氯和氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、乙基、异丙基或异丁基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基优选地环己基、杂环基优选地吡咯烷-1-基、4-甲基哌啶-1-基、芳基优选地苯基、杂芳基优选地噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、芳烷基优选地苄基、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基或异丙氧基、环烷基烷氧基、芳基烷氧基优选地苄氧基、苯乙氧基或3,3-二苯基丙-1-氧基、杂芳基烷氧基优选地吡啶基甲氧基或吡啶基乙氧基、芳氧基烷基优选地苯氧基甲基、杂芳氧基烷基优选地吡啶基氧基甲基,或者两个取代基形成卤代亚烷基二氧基,所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代:卤素优选地氯或氟、氰基、烷基优选地甲基、卤代烷基优选地三氟甲基、烷氧基优选地甲氧基、异丙氧基、异丁氧基、烷氧基烷基优选地甲氧基甲基、烷氧基烷氧基优选地2-甲氧基乙氧基、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、芳氧基优选地苯氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基优选地苄氧基、4-氟苄氧基、氨基、烷基羰基氨基优选地乙酰基氨基、烷基磺酰基优选地甲基磺酰基、烷基磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基、(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基。

[0192] 优选的式Ib-1g化合物是式Ib-1g1的那些:

[0193] 

Ib-1g1

[0194] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

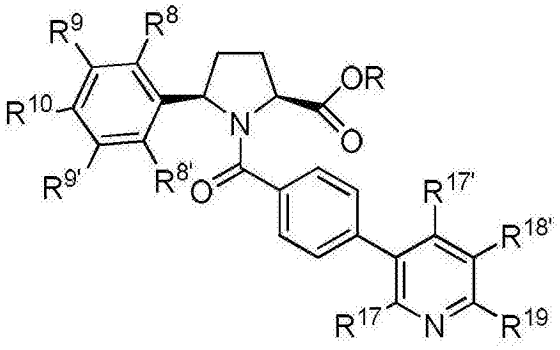
[0195] R如上文对于式I所定义；

[0196] R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}如上文对于式Ib-1e所定义；

[0197] R^{16}如上文对于式Ib-1g所定义，优选地R^{16}选自卤素优选地氯、烷基优选地甲基或异丁基、环烷基优选地环己基、芳基优选地苯基、杂芳基优选地吡啶基、噻吩-3-基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、芳烷基优选地苄基、烷氧基优选地甲氧基、异丙氧基，更优选地异丙氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3、$OCHF_2$，更优选地OCF_3、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、芳基烷氧基优选地苯乙氧基或苄氧基、杂芳基烷氧基优选地吡啶基乙氧基、芳氧基烷基优选地苯氧基甲基、杂芳氧基烷基优选地吡啶基氧基甲基、芳基羰基优选地苯基羰基，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素优选地氯或氟，更优选地氟、氰基、烷基优选地甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、氰基甲基、环烷基、任选地被氯或甲基取代的芳基、羟基、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基、异丙氧基、卤代烷氧基优选地三氟甲氧基、1,1,1-三氟乙氧基、芳氧基优选地苯氧基、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基优选地苄氧基、4-氟苄氧基、烷氧基烷基优选地甲氧基甲基、烷氧基烷氧基优选地2-甲氧基乙氧基、氨基、烷基羰基氨基优选地乙酰基氨基、氨基甲酰基、氨基甲酰基甲氧基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基、(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基、氧代，更优选地R^{16}选自烷基，优选地异丁基，或者R^{16}是烷氧基，优选地异丙氧基，或者R^{16}是杂环基，优选地吡咯烷-1-基、4-甲基哌啶-1-基，或者R^{16}是芳基，优选地苯基，优选地在2位被一个选自以下的基团单取代的苯基：卤素优选地氯或氟，更优选地氟、氰基、烷基优选地甲基、烷氧基优选地甲氧基、烷氧基烷基优选地甲氧基甲基、烷氧基烷氧基优选地2-甲氧基乙氧基，或者R^{16}是2,4-二氟苯基、2-氟-4-甲氧基苯基、4-氟-2-甲氧基苯基、2,3-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、2-甲氧基-4-甲基磺酰基氨基苯基、4-乙酰基氨基-2-甲氧基苯基、4-氨基-2-甲氧基苯基、5-氰基-2,3-二甲氧基苯基、2-氰基-4,5-二甲氧基苯基、3,4,5-三甲氧基苯基、2-氰基-4-甲氧基苯基、3-甲基磺酰基氨基苯基、4-甲基磺酰基氨基苯基、2-氯-5-氰基苯基、2-氰基-4-三氟甲基苯基、2-甲基-3-(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基苯基、2-甲氧基-4-(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基苯基、4-甲基磺酰基苯基、3-甲基磺酰基氨基苯基、4-甲基磺酰基氨基苯基、3-氨基-2-甲基、5-氰基-2-甲基苯基、5-氰基-2-甲氧基苯基、2-甲基-3-甲基磺酰基氨基、3-氰基-2-甲氧基苯基，或者R^{16}是芳烷基，优选地苄基，或者R^{16}是杂芳基，优选地4,6-二甲氧基嘧啶-2-基、2-甲氧基嘧啶-3-基、2,4-二甲氧基嘧啶-5-基、2-甲氧基吡啶-3-基、2,6-二甲氧基-吡啶-3-基、2-(2-甲氧基乙氧基)-吡啶-3-基、2-甲氧基嘧啶-5-基、2,4-

二甲氧基嘧啶-6-基，优选地2-甲氧基嘧啶-3-基、(2,4-二甲氧基)嘧啶-5-基、2-甲氧基嘧啶-5-基、2,6-二甲氧基-吡啶-3-基，更优选地(2,4-二甲氧基)嘧啶-5-基、2,6-二甲氧基-吡啶-3-基、2-氯-6-甲氧基嘧啶-5-基、2-甲氧基-6-甲基吡啶-5-基、2,6-二甲基吡啶-5-基、2,6-二甲氧基嘧啶-5-基、4-甲氧基吡啶-3-基、2-甲氧基吡啶-5-基、2,4-二甲氧基吡啶-5-基、2,6-二甲氧基哒嗪-5-基、2,6-二甲氧基吡啶-5-基、5-甲氧基吡啶-3-基、4,6-二甲氧基嘧啶-5-基、3-甲氧基吡啶-4-基、4-甲氧基吡啶-3-基，或者R^{16}是芳基烷氧基，优选地苯乙氧基、苄氧基、2-氟苄氧基，更优选地2-氟苄氧基，或者R^{16}是芳氧基烷基，优选地苯氧基甲基。

[0198] 优选的式Ib-1g1化合物是式Ib-1g1a的那些：

[0199] 

Ib-1g1a

[0200] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

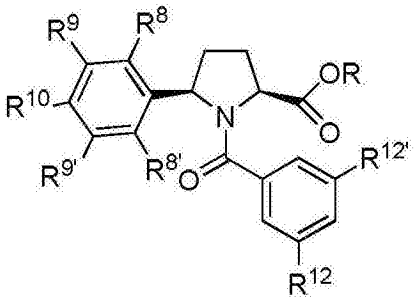
[0201] R如上文对于式I所定义；

[0202] R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}如上文对于式Ib-1e所定义；

[0203] R^{17}、$R^{17'}$、$R^{18'}$和R^{19}独立地选自H、卤素优选地氯和氟，更优选地氟、氰基、烷基优选地甲基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基、异丙氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、烷氧基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基、环烷基烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、卤代烷氧基烷基、烷基氨基、烷基磺酰基优选地甲基磺酰基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基，优选地R^{17}、$R^{17'}$、$R^{18'}$和R^{19}独立地选自H、卤素优选地氯和氟，更优选地氟、氰基、烷基优选地甲基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基、杂烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基、异丙氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、烷氧基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基、环烷基烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷基氨基、烷基磺酰基优选地甲基磺酰基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基，更优选地R^{17}、$R^{17'}$、$R^{18'}$和R^{19}独立地选自H、卤素优选地氯和氟，更优选地氯、氰基、烷基优选地甲基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、烷氧基优选地甲氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、烷氧基烷氧基优选地(2-甲氧基)乙氧基、烷基氨基优选地二甲基氨基，更优选地$R^{17'}$、$R^{18'}$和R^{19}是H并且R^{17}是甲氧基、(2-甲氧基)乙氧基，或者R^{17}、$R^{18'}$和R^{19}是H并且$R^{17'}$是甲

氧基，或者R^{17}、$R^{17'}$和$R^{18'}$是H并且R^{19}是氯、甲基、甲氧基、二甲基氨基，或者$R^{17'}$和$R^{18'}$是H并且：a)R^{17}和R^{19}两者均为甲基或甲氧基，或者b)R^{17}是甲基并且R^{19}是甲氧基，或者R^{17}、$R^{17'}$和R^{19}是H并且$R^{18'}$是甲氧基，甚至更优选地$R^{17'}$、$R^{18'}$和R^{19}是H并且R^{17}是甲氧基，或者$R^{17'}$和$R^{18'}$是H并且：a)R^{17}和R^{19}两者均为甲基或甲氧基，或者b)R^{17}是甲基并且R^{19}是甲氧基，或者R^{17}、$R^{17'}$和R^{19}是H并且$R^{18'}$是甲氧基。

[0204] 其它优选的式Ib-1g化合物是式Ib-1g2的那些：

[0205] 

Ib-1g2

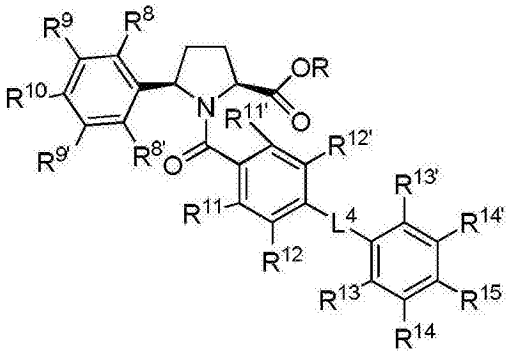
[0206] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0207] R如上文对于式I所定义；

[0208] R^{8}、$R^{8'}$、R^{9}、$R^{9'}$和R^{10}如上文对于式Ib-1e所定义；

[0209] R^{12}和$R^{12'}$如上文对于式Ib-1g所定义，优选地R^{12}和$R^{12'}$独立地选自H、卤素优选地氯、氰基、硝基、烷基优选地乙基、异丙基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、芳基优选地苯基、羟基、烷氧基优选地甲氧基或乙氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、烷氧基烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基优选地苯乙氧基或苄氧基、杂芳基烷氧基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素优选地氯或氟、烷氧基、烷基、环烷基、烷基磺酰基优选地甲基磺酰基，更优选地R^{12}是H或烷氧基优选地甲氧基或乙氧基，更优选地甲氧基并且$R^{12'}$是卤素优选地氯、烷氧基优选地甲氧基或乙氧基，更优选地甲氧基、芳基烷氧基优选地苯乙氧基、苄氧基或3,3-二苯基丙-1-氧基，其任选地被以下基团取代：卤素优选地氯或氟、烷氧基、烷基、烷基磺酰基优选地甲基磺酰基，甚至更优选地R^{12}是甲氧基并且$R^{12'}$是甲氧基、氯、苄氧基、(4-氯苄基)氧基、(4-甲基磺酰基苄基)氧基。

[0210] 其它优选的式Ib-1g化合物是式Ib-1h的那些：

[0211] 

Ib-1h

[0212] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0213] R如上文对于式I所定义；

[0214] R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}如上文对于式Ib-1e所定义；

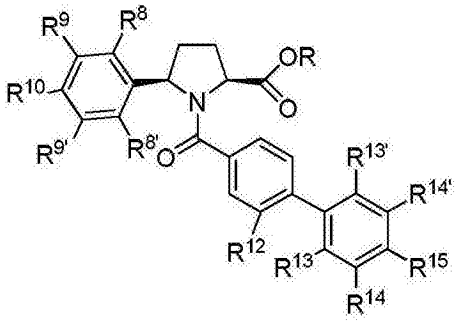
[0215] L^4是单键、-C(O)-、-O-、-O-C_1-C_3-亚烷基或任选地被一个或多个选自氟或甲基的基团取代的-C_1-C_3-亚烷基-O-，优选地L^4是单键、-O-、-O-C_1-C_2-亚烷基、任选地被一个或多个选自氟或甲基的基团取代的-C_1-亚烷基-O-，更优选地L^4是单键、-OCH_2、-$O(CH_2)_2$-或-CH_2O-；

[0216] R^{11}、$R^{11'}$、R^{12}和$R^{12'}$如上文对于式Ib-1g所定义，优选地R^{11}和$R^{11'}$是H并且R^{12}和$R^{12'}$独立地选自H、卤素优选地氯或氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、乙基、异丙基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、羟基、烷氧基优选地甲氧基或乙氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、烷氧基烷氧基，更优选地R^{11}和$R^{11'}$是H，R^{12}是H、氟、氯、甲基、-CF_3、烷氧基优选地甲氧基或乙氧基，更优选地甲氧基并且$R^{12'}$是卤素优选地氯、烷氧基优选地甲氧基或乙氧基，更优选地甲氧基，或者R^{11}、$R^{11'}$和$R^{12'}$是H并且R^{12}是氟、氯、甲基、CF_3、甲氧基，甚至更优选地R^{11}和$R^{11'}$是H，R^{12}是H或甲氧基并且$R^{12'}$是甲氧基、氯，或者R^{11}、$R^{11'}$和$R^{12'}$是H并且R^{12}是氟、氯、甲基、CF_3、甲氧基；

[0217] R^{13}、$R^{13'}$、R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}独立地选自H、卤素优选地氯和氟，更优选地氟、氰基、烷基优选地甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、氰基甲基、环烷基、杂烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羟基、羟基烷基、烷氧基优选地甲氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3、$OCHF_2$或1,1,1-三氟乙氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基、环烷基烷氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基、氨基、烷基氨基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷氧基、烷基氨基甲酰基氨基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基优选地甲基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基，优选地R^{13}、$R^{13'}$、R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}独立地选自H、卤素优选地氯和氟，更优选地氟、氰基、烷基优选地甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基优选地甲氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3、$OCHF_2$或1,1,1-三氟乙氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基、环烷基烷氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基、氨基、烷基氨基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷氧基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基优选地甲基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基，更优选地R^{13}、$R^{13'}$、R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}独立地选自H、卤素优选地氯和氟，更优选地氟、氰基、烷基优选地甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基优选地-CF_3或CHF_2、羟基、羟基烷基、烷氧基优选地甲氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、烷氧基烷氧基优选地2-甲氧基乙氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、烷氧基烷基优选地甲氧基甲基、氨基、烷基羰基氨基优选地乙酰基氨基、氨基甲酰基、羟基甲脒基、烷基磺酰基优选地甲基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、烷基磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基、(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基，还更优选地R^{13}、$R^{13'}$、R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}独立地选自H、卤素优选地氯和氟，更优选地氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、卤代烷基优选地-CF_3或-CHF_2、烷氧基烷基优选地甲氧基甲基、烷氧基优选地甲氧基、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、烷氧基烷氧基优选地2-甲氧基乙氧基、氨基、烷基羰基氨基优选地乙酰基氨基、烷基磺酰基优选地甲基磺酰基、烷基磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基、(N-

甲基-N-甲基磺酰基)氨基,甚至更优选地R^{13}、$R^{13'}$、R^{14}和$R^{14'}$是H并且R^{15}是H、氯、甲基或甲氧基、甲基磺酰基、甲基磺酰基氨基,优选地H、甲基磺酰基、甲基磺酰基氨基,或者$R^{13'}$、R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}是甲氧基或氯,优选地氯,或者R^{13}、$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{14}是甲基磺酰基氨基,或者$R^{13'}$、R^{14}和$R^{14'}$是H并且R^{13}和R^{15}是a)均为F,或者b)R^{13}是F并且R^{15}是甲氧基,或者c)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是F,或者d)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是乙酰基氨基,或者e)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是氨基,或者f)R^{13}是氰基并且R^{15}是甲氧基,或者g)R^{13}是氯并且R^{15}是氰基,或者h)R^{13}是氰基并且R^{15}是三氟甲基,或者i)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基,或者$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}和R^{14}是a)均为甲氧基,或者b)R^{13}是甲基并且R^{14}是甲基磺酰基氨基,或者c)R^{13}是甲氧基并且R^{14}是氰基,或者d)R^{13}是甲基并且R^{14}是氨基,或者R^{13}、$R^{13'}$和$R^{14'}$是H并且R^{14}和R^{15}均为甲氧基,或者$R^{13'}$、R^{14}和R^{15}是H并且R^{13}和$R^{14'}$是a)均为甲氧基,或者b)R^{14}是甲氧基并且$R^{14'}$是氰基,或者c)R^{14}是甲基并且$R^{14'}$是氰基,或者R^{13}、$R^{13'}$和R^{15}是H并且R^{14}和$R^{14'}$均为甲氧基,或者R^{13}和R^{14}是H并且$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是甲氧基,或者R^{14}和R^{15}是H并且R^{13}、$R^{13'}$和$R^{14'}$是甲氧基,或者R^{13}和R^{14}是甲氧基并且$R^{13'}$和R^{15}是H并且$R^{14'}$是氰基,或者R^{14}和R^{15}是甲氧基并且R^{13}和$R^{14'}$是H并且$R^{13'}$是氰基,或者R^{13}和$R^{13'}$是H并且R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是甲氧基。

[0218] 优选的式Ib-1h化合物是式Ib-1h1的那些:

[0219] 

Ib-1h1

[0220] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物,其中

[0221] R如上文对于式I所定义;

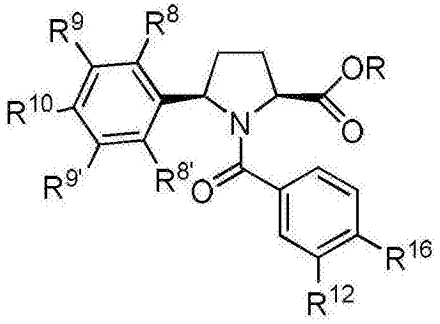
[0222] R^{8}、$R^{8'}$、R^{9}、$R^{9'}$和R^{10}如上文对于式Ib-1e所定义;

[0223] R^{12}如上文对于式Ib-1h所定义,优选地R^{12}是H、氟、氯、甲基、CF_3、硝基、氰基、甲氧基或环丙基甲氧基;

[0224] R^{13}、$R^{13'}$、R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}如上文对于式Ib-1h所定义,优选地$R^{13'}$、R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}是氯、氰基、羟基、甲基、三氟甲基、氰基甲基、甲氧基、异丙氧基、异丁氧基、OCF_3、环丙基甲氧基、苯氧基、环丙基甲氧基、苄氧基、(4-氟苄基)氧基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙氧基、氨基甲酰基甲氧基,或者R^{13}、$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{14}是氯、甲基磺酰基氨基,或者R^{13}、$R^{13'}$、R^{14}和$R^{14'}$是H并且R^{15}是氯、甲基磺酰基氨基,$R^{13'}$、R^{14}和$R^{14'}$是H并且R^{13}和R^{15}a)独立地选自氯或甲氧基,或者b)均为F,或者c)R^{13}是F并且R^{15}是甲氧基,或者d)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是F,或者e)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是乙酰基氨基,或者f)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是氨基,或者g)R^{13}是氰基并且R^{15}是甲氧基,或者h)R^{13}是氯并且R^{15}是氰基,或者i)R^{13}是氰基并且R^{15}是三氟甲基,或者j)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基,或者R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}和$R^{13'}$两者均为甲氧基,或者R^{13}、$R^{13'}$和R^{15}是H并且R^{14}和$R^{14'}$两者均为氟、甲氧基,或者R^{13}、$R^{13'}$和$R^{14'}$是H并且a)R^{14}与R^{15}一起形成稠合至与其相连的苯环的苯基部分,或者b)R^{14}和R^{15}两者均

为甲氧基，或者$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}和R^{14}a)均为甲氧基，或者b)R^{13}是甲基并且R^{14}是甲基磺酰基氨基，或者c)R^{13}是甲氧基并且R^{14}是氰基，或者d)R^{13}是甲基并且R^{14}是氨基，或者$R^{13'}$、R^{14}和R^{15}是H并且R^{13}和$R^{14'}$a)均为甲氧基，或者b)R^{13}是甲氧基并且$R^{14'}$是氰基，或者c)R^{13}是甲基并且$R^{14'}$是氰基，或者R^{13}和R^{14}是H并且$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是甲氧基，或者R^{14}和R^{15}是H并且R^{13}、$R^{13'}$和$R^{14'}$是甲氧基，或者R^{13}和R^{14}是甲氧基并且$R^{13'}$和R^{15}是H并且$R^{14'}$是氰基，或者R^{14}和R^{15}是甲氧基并且R^{13}和$R^{14'}$是H并且$R^{13'}$是氰基，或者R^{13}和$R^{13'}$是H并且R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是甲氧基，更优选地$R^{13'}$、R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}是氯、氰基、三氟甲基、甲氧基、异丙氧基、环丙基甲氧基，或者R^{13}、$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{14}是氯，或者R^{13}、$R^{13'}$、R^{14}和$R^{14'}$是H并且R^{15}是氯、甲基磺酰基氨基，或者$R^{13'}$、R^{14}和$R^{14'}$是H并且R^{13}和R^{15}a)独立地选自氯或甲氧基，或b)均为F，或者c)R^{13}是F并且R^{15}是甲氧基，或者d)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是F，或者e)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是乙酰基氨基，或者f)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是氨基，或者g)R^{13}是氰基并且R^{15}是甲氧基，或者h)R^{13}是氯并且R^{15}是氰基，或者i)R^{13}是氰基并且R^{15}是三氟甲基，或者j)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基，或者R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}和$R^{13'}$两者均为甲氧基，或者R^{13}、$R^{13'}$和$R^{14'}$是H并且a)R^{14}与R^{15}一起形成稠合至与其相连的苯环的苯基部分，或者b)R^{14}和R^{15}两者均为甲氧基，或者$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}和R^{14}a)均为甲氧基，或者b)R^{13}是甲基并且R^{14}是甲基磺酰基氨基，或者c)R^{13}是甲氧基并且R^{14}是氰基，或者d)R^{13}是甲基并且R^{14}是氨基，或者$R^{13'}$、R^{14}和R^{15}是H并且R^{13}和$R^{14'}$a)均为甲氧基，或者b)R^{13}是甲氧基并且$R^{14'}$是氰基，或者c)R^{13}是甲基并且$R^{14'}$是氰基，或者R^{13}和R^{14}是H并且$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是甲氧基，或者R^{14}和R^{15}是H并且R^{13}、$R^{13'}$和$R^{14'}$是甲氧基，或者R^{13}和R^{14}是甲氧基并且$R^{13'}$和R^{15}是H并且$R^{14'}$是氰基，或者R^{14}和R^{15}是甲氧基并且R^{13}和$R^{14'}$是H并且$R^{13'}$是氰基，或者R^{13}和$R^{13'}$是H并且R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是甲氧基。

[0225] 其它优选的式Ib-1g化合物是式Ib-1h'的那些：

[0226] 

Ib-1h'

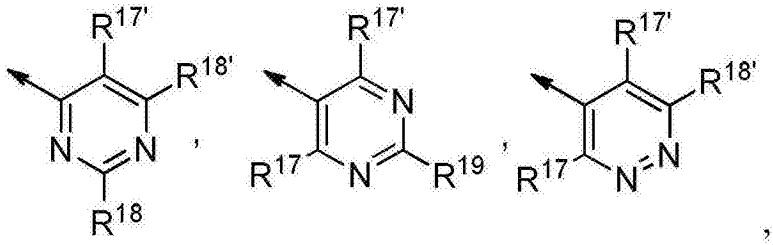
[0227] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0228] R如上文对于式I所定义；

[0229] R^{8}、$R^{8'}$、R^{9}、$R^{9'}$和R^{10}如上文对于式Ib-1e所定义；

[0230] R^{12}如上文对于式Ib-1g所定义，优选地R^{12}是H、氟、氯、甲基、CF_3或甲氧基，更优选地R^{12}是H或甲氧基；

[0231] R^{16}选自由以下组成的杂芳基部分的组：

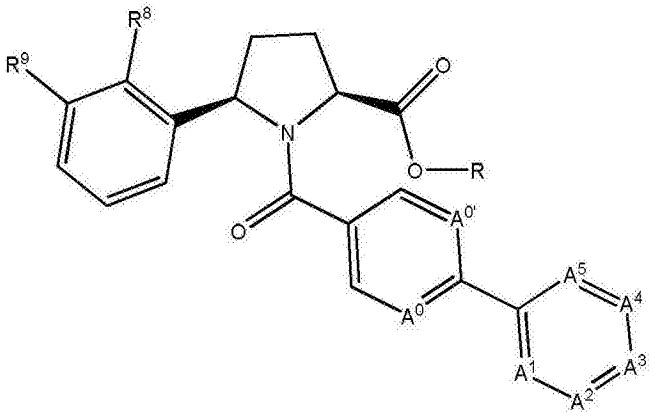
[0232] 

[0233] 其中箭头标示与苯环的连接点；

[0234] R^{17}、$R^{17'}$、R^{18}、$R^{18'}$和R^{19}独立地选自H、卤素优选地氯和氟、氰基、烷基优选地甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、羟基、羟基烷基、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基、异丙氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3、$OCHF_2$或1,1,1-三氟乙氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基优选地甲氧基甲基、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、芳烷氧基优选地苄氧基、氨基、烷基氨基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基优选地甲基磺酰基、卤代烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基、(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基、卤代烷基磺酰基氨基，优选地R^{17}、$R^{17'}$、$R^{18'}$和R^{19}独立地选自H、卤素优选地氯和氟、氰基、烷基优选地甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基优选地CF_3、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基、异丙氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3、$OCHF_2$或1,1,1-三氟乙氧基、烷氧基烷基优选地甲氧基甲基、芳烷氧基优选地苄氧基、氨基、烷基羰基氨基、氨基甲酰基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基优选地甲基磺酰基、烷基磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基、(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基，更优选地R^{17}、$R^{17'}$、$R^{18'}$和R^{19}独立地选自H、卤素优选地氯、烷氧基优选地甲氧基，甚至更优选地R^{17}、$R^{17'}$、$R^{18'}$和R^{19}独立地选自H、卤素优选地氯、烷氧基优选地甲氧基。

[0235] 优选的式Ib-1h'化合物是其中R^{16}选自2-2-甲氧基嘧啶-4-基、2,4-二苄氧基嘧啶-5-基、2,4-二甲氧基嘧啶-5-基、3,6-二甲氧基哒嗪-5-基、2-甲氧基嘧啶-5-基、2-甲氧基嘧啶-3-基的那些。

[0236] 又一些优选的式Ib-1g化合物是式Ib-1h"的那些：

[0237] 

Ib-1h"

[0238] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0239] R^8是F或Cl并且R^9是H，或者R^8和R^9两者均为F；

[0240] R是H、甲基、乙基或叔丁基；

[0241] A^0、$A^{0'}$、A^1、A^2、A^3、A^4和A^5选自组合1至24：

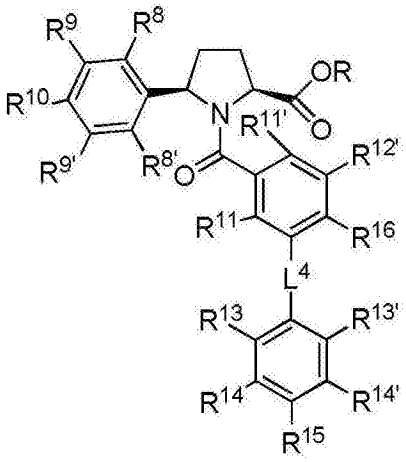
[0242]

组合编号	A^0	$A^{0'}$	A^1	A^2	A^3	A^4	A^5
1	CH	CH	C-OCH_3	CH	C-$NHSO_2CH_3$	CH	CH
2	CH	CH	C-CH_3	C-$NHSO_2CH_3$	CH	CH	CH
3	CH	CH	C-OCH_3	N	CH	CH	CH
4	CH	CH	C-OCH_3	N	C-OCH_3	N	CH
5	C-OCH_3	CH	CH	N	C-OCH_3	N	CH
6	CH	CH	C-OCH_3	N	N	C-OCH_3	CH
7	CH	CH	C-OCH_3	CH	CH	C-CN	CH
8	CH	CH	C-CH_3	CH	CH	C-CN	CH
9	C-F	CH	C-OCH_3	N	N	C-OCH_3	CH
10	CH	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH_3
11	CH	CH	CH	CH	C-$NHSO_2CH_3$	CH	CH
12	CH	CH	CH	C-$NHSO_2CH_3$	CH	CH	CH
13	CH	CH	CH	N	C-OCH_3	N	C-OCH_3
14	N	C-OCH_3	CH	CH	CH	CH	CH
15	CH	CH	C-OCH_3	N	CH	N	CH
16	CH	C-OCH_3	C-OCH_3	CH	CH	CH	CH
17	C-OCH_3	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH_3
18	C-OCH_3	CH	C-OCH_3	N	C-OCH_3	N	CH
19	CH	CH	C-OCH_3	CH	C-$NHCOCH_3$	CH	CH
20	CH	CH	C-CN	CH	C-OCH_3	C-OCH_3	CH
21	CH	CH	C-OCH_3	CH	C-$N(CH_3)SO_2CH_3$	CH	CH
22	N	CH	C-OCH_3	CH	C-OCH_3	CH	CH

[0243]

23	CH	CH	C-OCH_3	N	CH	N	C-OCH_3
24	CH	CH	C-OCH_3	CH	N	CH	CH

[0244] 又一些优选的式Ib-1g化合物是式Ib-1i的那些：

[0245] 

Ib-1i

[0246] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

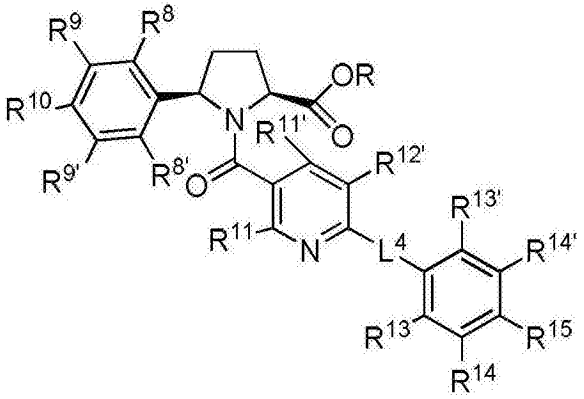
[0247] R如上文对于式I所定义；

[0248] R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}如上文对于式Ib-1f所定义；

[0249] L^4、R^{11}、$R^{11'}$、$R^{12'}$、R^{13}、$R^{13'}$、R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}如上文对于式Ib-1h所定义；

[0250] R^{16}如上文对于式Ib-1g所定义，优选地R^{16}选自H、卤素优选地氯或氟，更优选地氯、烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、芳基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、烷氧基烷氧基、环烷氧基、杂环氧基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基，或者R^{16}与$R^{12'}$一起形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素优选地氯或氟、烷氧基、烷基、烷基磺酰基，更优选地R^{16}选自H、卤素优选地氯和氟，更优选地氯、烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、羟基、烷氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、烷氧基烷氧基、卤代烷氧基烷基，或者R^{16}与$R^{12'}$一起形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素优选地氯或氟、烷氧基、烷基、环烷基、烷基磺酰基。

[0251] 其它优选的式Ib-1f化合物是式Ib-1j的那些：

[0252] 

Ib-1j

[0253] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0254] R如上文对于式I所定义；

[0255] R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}如上文对于式Ib-1f所定义；

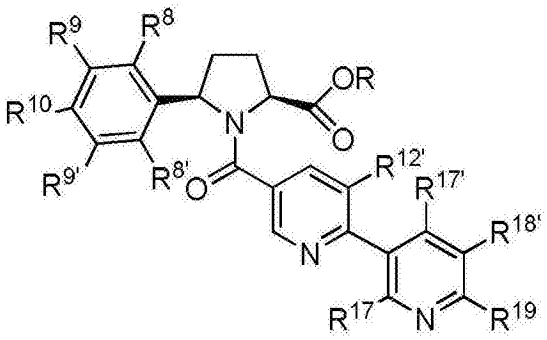
[0256] L^4如上文对于式Ib-1h所定义，优选地L^4是单键；

[0257] R^{11}和$R^{11'}$如上文对于式Ib-1h所定义，优选地R^{11}和$R^{11'}$是H；

[0258] $R^{12'}$如上文对于式Ib-1h所定义，优选地$R^{12'}$是H或甲氧基，更优选地$R^{12'}$是H；

[0259] R^{13}、$R^{13'}$、R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}如上文对于式Ib-1h所定义，优选地$R^{13'}$、R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}是氯、氟、甲氧基，或者R^{13}、$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{14}是甲氧基，或者$R^{13'}$、R^{14}和R^{15}是H并且a)R^{13}和$R^{14'}$两者均为氯或者b)R^{13}是甲氧基并且$R^{14'}$是氰基，或者$R^{13'}$、R^{14}和$R^{14'}$是H并且R^{13}和R^{15}两者均为甲氧基，更优选地$R^{13'}$、R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}是氯，或者$R^{13'}$、R^{14}和R^{15}是H并且R^{13}和$R^{14'}$两者均为氯。

[0260] 其它优选的式Ib-1f化合物是式Ib-1k的那些：

[0261] 

Ib-1k

[0262] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

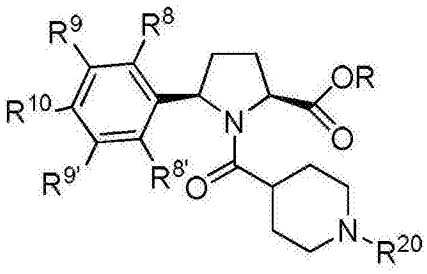
[0263] R如上文对于式I所定义；

[0264] R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}如上文对于式Ib-1e所定义；

[0265] $R^{12'}$是H、氟、氯、CF_3、甲基或甲氧基，优选地$R^{12'}$是H或甲氧基，更优选地$R^{12'}$是甲氧基；

[0266] R^{17}、$R^{17'}$、$R^{18'}$和R^{19}独立地选自H、卤素优选地氯和氟，更优选地氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、烷氧基烷基优选地甲氧基甲基、烷氧基优选地甲氧基、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、烷氧基烷氧基优选地2-甲氧基乙氧基、氨基、烷基羰基氨基优选地乙酰基氨基、烷基磺酰基优选地甲基磺酰基、烷基磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基、(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基，优选地$R^{17'}$和$R^{18'}$是H并且R^{17}和R^{19}两者均为甲氧基。

[0267] 其它优选的式Ib-1f化合物是式Ib-1l的那些：

[0268] 

Ib-1l

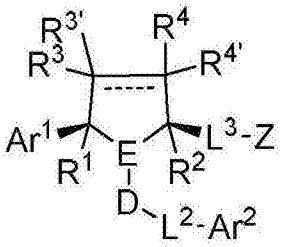
[0269] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0270] R如上文对于式I所定义；

[0271] R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}如上文对于式Ib-1e所定义；

[0272] R^{20}是芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、烷基、卤代烷基、氰基、硝基、任选地被一个氯取代的苯基、烷氧基、杂环基磺酰基、烷基氨磺酰基或烷基磺酰基氨基，优选地R^{20}是任选地被一个或多个选自以下的取代基取代的苯基：卤素优选地氯或氟、烷基优选地甲基、卤代烷基优选地CF_3、氰基、硝基、烷氧基优选地甲氧基、杂环基磺酰基优选地(哌啶-1-基)磺酰基、(吗啉-4-基)磺酰基、烷基氨磺酰基优选地二乙基氨基磺酰基、烷基磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基，或者R^{20}是4-(4-氯苯基)噻唑-2-基，或者R^{20}是苯并噁唑-2-基，更优选地R^{20}是2-甲氧基苯基、2-氰基-4-三氟甲基苯基、2-氯-4-三氟甲基苯基、2-硝基-4-三氟甲基苯基、2-硝基-4-(哌啶-1-基)磺酰基苯基、4-(吗啉-4-基)磺酰基苯基、2-硝基-4-二乙基氨基磺酰基苯基、2-硝基-4-甲苯基、2-氰基-4-硝基苯基、4-硝基苯基、2-氟-4-硝基苯基、3-甲氧基-4-硝基苯基、5-氯-2-硝基苯基、2-氰基-4-甲基磺酰基氨基苯基、2-氰基-4-甲氧基苯基、2-甲基磺酰基氨基-4-三氟甲基苯基、2-硝基苯基、4-氰基苯基、2-甲氧基-4-三氟甲基苯基，或者R^{20}是4-(4-氯苯基)噻唑-2-基，或者R^{20}是苯并噁唑-2-基，甚至更优选地R^{20}是2-氰基-4-三氟甲基苯基、2-硝基-4-三氟甲基苯基、2-甲氧基-4-三氟甲基苯基。

[0273] 其它优选的式Ib化合物是式Ib-2的那些：

[0274] 

Ib-2

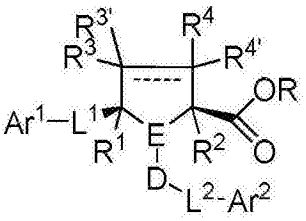
[0275] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0276] Ar^1、Ar^2、R^1、R^2、R^3、$R^{3'}$、R^4、$R^{4'}$、L^2、L^3、D、E和Z如上文对于式Ib所定义；并且

[0277] 由虚线表示的键不存在或者存在。

[0278] 优选的式Ib-2化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物是其中虚线不存在的那些。

[0279] 其它优选的式Ib化合物是式Ib-3的那些：

[0280] 

Ib-3

[0281] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

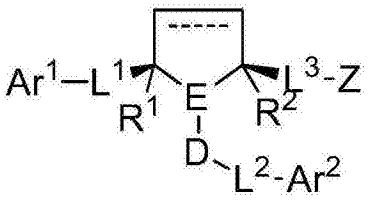
[0282] Ar^1、Ar^2、R^1、R^2、R^3、$R^{3'}$、R^4、$R^{4'}$、L^1、L^2、D和E如上文对于式Ib所定义，

[0283] R如上文对于式I所定义；并且

[0284] 由虚线表示的键不存在或者存在。

[0285] 优选的式Ib-3化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物是其中虚线不存在的那些。

[0286] 再一些优选的式Ib化合物是式Ib-4的那些：

[0287] 

Ib-4

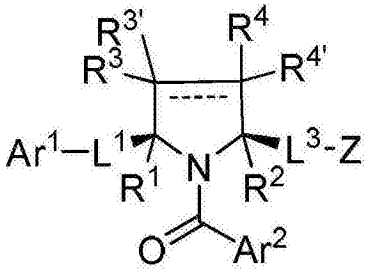
[0288] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0289] Ar^1、Ar^2、R^1、R^2、L^1、L^2、L^3、D、E和Z如上文对于式Ib所定义；并且

[0290] 由虚线表示的键不存在或者存在。

[0291] 优选的式Ib-4化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物是其中虚线不存在的那些。

[0292] 其它优选的式Ib化合物是式Ib-5的那些：

[0293] 

Ib-5

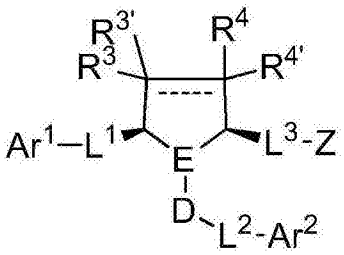
[0294] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0295] Ar^1、Ar^2、L^1、L^3、R^1、R^2、R^3、$R^{3'}$、R^4、$R^{4'}$和Z如上文对于式Ib所定义；并且

[0296] 由虚线表示的键不存在或者存在。

[0297] 优选的式Ib-5化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物是其中虚线不存在的那些。

[0298] 其它优选的式Ib化合物是式Ib-6的那些：

[0299] 

Ib-6

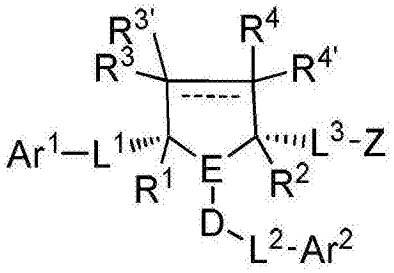
[0300] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0301] Ar^1、Ar^2、L^1、L^2、L^3、R^3、$R^{3'}$、R^4、$R^{4'}$、D、E和Z如上文对于式Ib所定义；并且

[0302] 由虚线表示的键不存在或者存在。

[0303] 优选的式Ib-6化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物是其中虚线不存在的那些。

[0304] 在再一个实施方案中，优选的式I化合物是式Ic的那些：

[0305] 

Ic

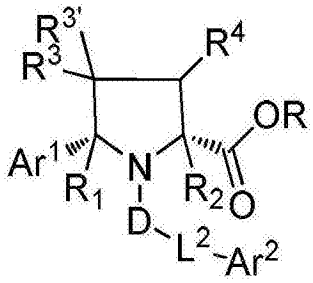
[0306] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0307] Ar^1、Ar^2、L^1、L^2、L^3、R^1、R^2、R^3、$R^{3'}$、R^4、$R^{4'}$、D、E和Z如上文对于式I所定义；并且

[0308] 由虚线表示的键不存在或者存在。

[0309] 优选的式Ic化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物是其中虚线不存在的那些。

[0310] 其它优选的式Ic化合物是式Ic-1b'的那些：

[0311] 

Ic-1b'

[0312] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0313] R^2如上文对于式Ic所定义，并且R如上文对于式I所定义；

[0314] R^1是H；

[0315] D是C=O；

[0316] L^2是单键；

[0317] Ar^1是5至6元芳基或杂芳基、3至6元环烷基或者直链或支链C_3-C_6烷基，其中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、氰基、烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基，或者两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，所述芳基或杂芳基取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基，优选地Ar^1是5至6元芳基优选地苯基、5至6元杂芳基优选地吡啶-2-基、吡啶-3-基、环己基、环戊基、异丙基、异丁基或异戊基，所述苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、环己基或环戊基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤

素优选地溴、氯或氟、氰基、C_1-C_4烷基优选地甲基、C_1-C_4烷氧基优选地甲氧基、芳基优选地苯基，还更优选地Ar^1是芳基优选地苯基、环己基、异丁基或异戊基，所述苯基任选地被一个或多个卤素基团优选地溴、氯或氟、氰基、甲基、苯基或甲氧基取代，进一步更优选地Ar^1是苯基、环己基、异丁基、2-氯苯基、2-甲苯基、2-甲氧基苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,6-二氟苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2-溴苯基、2-氰基苯基、3,5-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氟苯基、2,5-二氟苯基、1,1'-联苯-2-基、4-氰基苯基，甚至更优选地Ar^1是异丁基、环己基、苯基、2-氯苯基、2-甲苯基、2-甲氧基苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2-溴苯基、2,3-二氟苯基、2,5-二氟苯基，还甚至更优选地Ar^1是异丁基、2-氯苯基、2-甲苯基、2-甲氧基苯基、2-氟苯基、2,4-二氟苯基、2-溴苯基、2,3-二氟苯基、2,5-二氟苯基；

[0318] Ar^2是芳基或杂芳基、环烷基、杂环基或C_2-C_6烷基，其中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、苯并噁唑-2-基、杂芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、杂环氧基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、氨基、烷基氨基、芳基羰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、氧代，或者两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者稠合至芳基、杂芳基、环烷基或杂环基的可以是一个或多个芳基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、硝基、烷基、羟基烷基、卤代烷基、氰基甲基、环烷基、杂环基、任选地被氯或甲基取代的芳基、杂芳基、杂烷基、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、芳氧基、任选地被氟基团取代的芳烷氧基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基、烷基氨基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷氧基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基、芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基、氧代和卤代烷氧基烷基；优选地Ar^2是芳基或杂芳基优选地吡啶基、吡嗪基、环烷基、杂环基或C_2-C_6烷基，所述芳基、杂芳基、环烷基和杂环基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地氯和氟、氰基、硝基、烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、烷氧基烷氧基、芳氧基、烷氧基烷基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、环烷基烷氧基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、芳基羰基，或者两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者稠合至环烷基或杂环烷基的可以是一个芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素优选地氯或氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基优选地CF_3、氰基甲基、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基、异丙氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、环烷基烷氧基、芳氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基、氨基、烷基羰基氨基、氨基甲

酰基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、烷基磺酰基氨基，还更优选地Ar^2是芳基优选地苯基、杂芳基优选地吡啶基、杂环基优选地哌啶基、C_2-C_6烷基优选地异丁基，所述芳基、杂芳基和杂环基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地氯和氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、杂环基优选地吡咯烷-1-基、4-甲基哌啶-1-基、芳基优选地苯基、杂芳基优选地吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基或异丙氧基、烷氧基烷基、环烷基烷氧基、芳基烷氧基优选地苄氧基、苯乙氧基或3,3-二苯基丙-1-氧基、杂芳基烷氧基优选地吡啶基甲氧基或吡啶基乙氧基、芳氧基烷基优选地苯氧基甲基、杂芳氧基烷基优选地吡啶基氧基甲基、芳基羰基优选地苯基乙酰基，或者两个取代基形成卤代亚烷基二氧基，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素优选地氯或氟，更优选地氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、环烷基、烷氧基优选地甲氧基、异丙氧基、异丁氧基、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、烷氧基烷基优选地甲氧基甲基、烷氧基烷氧基优选地2-甲氧基乙氧基、芳氧基优选地苯氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基优选地苄氧基或4-氟苄氧基、氨基、烷基羰基氨基优选地乙酰基氨基、烷基磺酰基优选地甲基磺酰基烷基、磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基、(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基，进一步更优选地Ar^2是由两个6元芳基部分组成的联芳优选地联苯，更优选地在4'位与L^2连接且在2位被单取代的联苯，或者Ar^2是由一个6元芳基部分和一个6元杂芳基部分或者两个6元杂芳基部分组成的杂联芳，所述杂联芳在芳基或杂芳基部分上与L^2连接并且优选为苯基吡啶基、嘧啶基苯基、哒嗪基苯基、吡嗪基苯基，或者Ar^2是任选地被一个选自以下的基团取代的芳基或杂芳基：芳基烷氧基、芳氧基烷基、芳基羰基，所述联芳、杂联芳、芳基和杂芳基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地氯或氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、烷氧基优选地甲氧基、异丙氧基、异丁氧基、环烷基烷氧基、芳氧基优选地苯氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基优选地苄氧基或4-氟苄氧基、氨基、烷基羰基氨基优选地乙酰基氨基、烷基磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基、(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基，或者Ar^2是在4位与L^2连接且被苯基N取代的哌啶基环、4-(4-氯苯基)噻唑-2-基或苯并噁唑-2-基部分，所述苯基部分被一个或多个选自以下的取代基进一步取代：卤素优选地氯和氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、卤代烷基优选地CF_3、烷氧基优选地甲氧基、杂环基磺酰基优选地(哌啶-1-基)磺酰基、(吗啉-4-基)磺酰基、烷基氨磺酰基优选地甲基磺酰基氨基、二乙基氨基磺酰基，甚至更优选地Ar^2是4'-(2-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲基-1,1'-联苯)、4'-(2-氟-1,1'-联苯)、4'-(4-氯-1,1'-联苯)、4'-(2-氯-1,1'-联苯)、4'-(2-氯-2'-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-(2-甲氧基乙氧基)-1,1'-联苯)、4'-(2-(甲氧基甲基)-1,1'-联苯)、4'-(4-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(4-氰基-1,1'-联苯)、4'-(3-氯-1,1'-联苯)、4'-(2-氯-1,1'-联苯)、4'-(4-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(2-三氟甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-异丙氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-环丙基甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-1,1'-联苯)、4'-(2,6-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2,4-二氯-1,1'-联苯)、4'-(2-三氟甲基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲氧基-4-氯-1,1'-联苯)、4'-(2,4-二甲氧基-1,1'-联苯)、4-(2,2'-二甲氧基-1,1'-联苯)、4-(萘-2-基)苯基、5-(2-苯基)吡啶基、4-环己基苯基、4-苄基苯基、4-(3-噻吩基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯基、4-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基)苯基、4-(2-(2-甲氧基乙氧基)-吡啶-3-基)苯基、4-(嘧啶-2-基)苯基、4-(嘧啶-5-基)苯基、4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3-甲氧基苯基、4-(2,4-二甲氧基嘧啶-

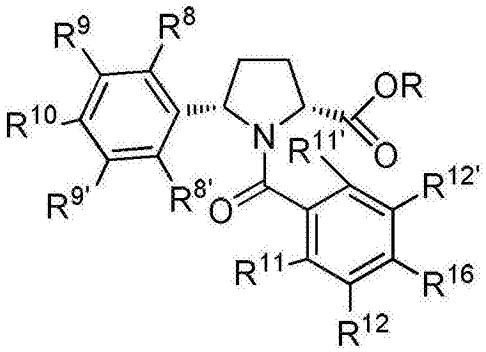
6-基)苯基、4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)苯基、(4-苄氧基)苯基、4-苯氧基苯基、(3-苯乙氧基)苯基、(4-苯乙氧基)苯基、(4-苯氧基甲基)苯基，其任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地氯或氟，更优选地氟、烷基优选地甲基、烷氧基优选地甲氧基，或者Ar^2是4'-(2,4-二氟-1,1'-联苯)、4'-(3'-甲基-1,1'-联苯)、4'-(3'-氟-1,1'-联苯)、4'-(2-氟-4-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(4-氟-2-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2,3-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3,4-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2,3,4-三甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2,3,6-三甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3,5-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2,5-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-异丙基-1,1'-联苯)、4'-(2,2'-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2'-氟,2-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-乙基-1,1'-联苯)、4'-(4-丙基-1,1'-联苯)、4'-(4-叔丁基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲氧基-4-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲氧基-4-乙酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(3-羟基甲脒基-1,1'-联苯)、4'-(4-氨基-2-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3-氨基甲酰基-1,1'-联苯)、4'-(5-氰基-2,3-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-4,5-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3,4,5-三甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基甲基-4,5-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-氟-5-氰基-1,1'-联苯)、4'-(2'-氟-3,4-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3-氨基甲酰基-4-氰基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-4-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2'-氟-4-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(2'-氟-3-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-2'-氟-1,1′-联苯)、4'-(2-氯-5-氰基-1,1′-联苯)、4'-(2-氰基-4-三氟甲基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲基-3-(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲基-4-(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基-1,1'-联苯)、4'-(4-甲基磺酰基-1,1'-联苯)、4'-(3-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(4-氨基-2-甲基-1,1'-联苯)、4'-(5-氰基-2-甲基-1,1'-联苯)、4'-(5-氰基-2-甲氧基-1,1′-联苯)、4'-(3-氰基-1,1′-联苯)、4'-(2-氰基-3-甲氧基-1,1′-联苯)、4'-(2-甲基-3-甲基磺酰基氨基-1,1′-联苯)、4'-(2-甲基-3-乙酰基氨基-1,1′-联苯)、4-(2-氯-6-甲氧基嘧啶-5-基)苯基、4-(2-乙氧基吡啶-5-基)苯基、4-(2-异丙氧基吡啶-5-基)苯基、4-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-5-基)苯基、4-(2-甲氧基-嘧啶-4-基)-3-氯苯基、4-(2,6-二甲基吡啶-5-基)苯基、4-(2,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)-3-氯苯基、4-(4-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲氧基苯基、4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲氧基苯基、4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-氯苯基、4-(4,6-二甲氧基-吡啶-3-基)苯基、4-(3,6-二甲氧基-哒嗪-5-基)苯基、4-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基)苯基、4-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲氧基苯基、4-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-3-氟苯基、4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-氟苯基、4-(3,6-二甲氧基-哒嗪-5-基)-3-氟苯基、4-(4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)苯基、4-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-3-甲氧基苯基、4-(3-甲氧基-吡啶-4-基)苯基、4-(4-甲氧基-吡啶-3-基)苯基、4-(2-甲氧基-嘧啶-3-基)苯基、3-甲氧基-2-(2-甲氧基苯基)吡啶-5-基、3-甲氧基-2-(5-氰基-2-甲氧基苯基)吡啶-5-基、3-甲氧基-2-(2,4-二甲氧基苯基)吡啶-5-基、2-(2,4-二甲氧基苯基)吡啶-5-基、1-(2-氰基-4-三氟甲基)哌啶-4-基、1-(2-硝基-4-三氟甲基)哌啶-4-基、1-(2-甲氧基-4-三氟甲基)哌啶-4-基；

[0319] R^3是H、氰基、烷基、羟基烷基、芳烷基、烷氧基烷基、乙酰基、芳基磺酰基；

[0320] $R^{3'}$是H或C_1-C_4烷基；

[0321] R^4是H、氰基、C_1-C_4烷基。

[0322] 优选的式Ic-1b'化合物是式Ic-1g的那些：

[0323] 

Ic-1g

[0324] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0325] R如上文对于式I所定义；

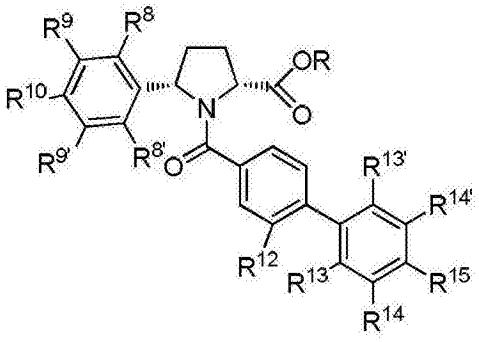
[0326] R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}独立地选自H、卤素优选地氟、氯、溴、氰基、烷基、羟基烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基优选地苯基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、杂环氧基、烷基氨基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、杂环氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、杂环基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、芳基烷氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、杂环基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基，或者R^8和R^9、或者R^9和R^{10}、或者R^{10}和$R^{9'}$、或者$R^{9'}$和$R^{8'}$中的一个或多个和与其相连的苯基一起形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者R^8和R^9、或者R^9和R^{10}、或者R^{10}和$R^{9'}$、或者$R^{9'}$和$R^{8'}$中的一个或多个一起形成稠合至与其相连的苯基的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、烷基、羟基烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基或氧代，优选地R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}独立地选自H、卤素优选地氟、氯、溴、氰基、烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基、芳基优选地苯基、杂芳基、羟基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、烷基氨基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基，或者R^8和R^9、或者R^9和R^{10}、或者R^{10}和$R^{9'}$、或者$R^{9'}$和$R^{8'}$中的一个或多个和与其相连的苯基一起形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基，更优选地R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}独立地选自H、卤素优选地溴、氟或氯、氰基、C_1-C_4烷基优

选地甲基、芳基优选地苯基、烷氧基优选地甲氧基，还更优选地R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}独立地选自H、卤素优选地溴、氟或氯、烷基优选地甲基，还更优选地R^8是Br、Cl或F，优选地Cl并且$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}独立地选自H或F，或者R^9是Cl或F并且R^8、$R^{8'}$、$R^{9'}$和R^{10}是H，或者R^9和$R^{9'}$是F并且R^8、$R^{8'}$和R^{10}是H，或者R^{10}是Cl或F并且R^8、$R^{8'}$、R^9和$R^{9'}$是H，甚至更优选地R^8是Br、Cl或F并且$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}是H，或者R^8和R^9是F并且$R^{8'}$、$R^{9'}$和R^{10}是H，或者R^8和R^{10}是F并且$R^{8'}$、R^9和$R^{9'}$是H；

[0327] R^{11}、$R^{11'}$、R^{12}、$R^{12'}$和R^{16}独立地选自H、卤素优选地氯和氟，更优选地氯、氰基、硝基、烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基优选地-OCF_3或-$OCHF_2$、烷氧基烷氧基、环烷氧基、杂环氧基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、环烷基烷氧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基烷基烷氧基羰基、环烷氧基羰基、杂环氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、杂环基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、杂环基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基，或者R^{11}和R^{12}、或者R^{12}和R^{16}、或者R^{16}和$R^{12'}$、或者$R^{12'}$和$R^{11'}$中的一个或多个和与其相连的苯基一起形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者R^{11}和R^{12}、或者R^{12}和R^{16}、或者R^{16}和$R^{12'}$、或者$R^{12'}$和$R^{11'}$中的一个或多个一起形成稠合至与其相连的苯基的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素优选地氯或氟、氰基、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、氰基甲基、环烷基、杂环基、任选地被一个氯或甲基取代的芳基、杂芳基、环烷基烷基、芳烷基、杂芳基烷基、杂烷基、羟基、烷氧基、烷氧基烷氧基、卤代烷氧基优选地三氟甲氧基、1,1,1-三氟乙氧基、卤代烷氧基烷基、环烷氧基、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、芳氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基烷氧基优选地氨基甲酰基甲氧基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、芳基磺酰基优选地苯基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基和氧代，优选地R^{11}、$R^{11'}$、R^{12}、$R^{12'}$和R^{16}独立地选自H、卤素优选地氯和氟，更优选地氯、氰基、硝基、烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基优选地-OCF_3或-$OCHF_2$、烷氧基烷氧基、环烷氧基、杂环氧基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、环烷基烷氧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、芳基羰基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨

磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基，或者R^{11}和R^{12}、或者R^{12}和R^{16}、或者R^{16}和$R^{12'}$、或者$R^{12'}$和$R^{11'}$中的一个或多个和与其相连的苯基一起形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者R^{11}和R^{12}、或者R^{12}和R^{16}、或者R^{16}和$R^{12'}$、或者$R^{12'}$和$R^{11'}$中的一个或多个一起形成稠合至与其相连的苯基的芳基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素优选地氯或氟、氰基、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、氰基甲基、环烷基、杂环基、任选地被一个氯或甲基取代的芳基、杂芳基、杂烷基、羟基、烷氧基、烷氧基烷氧基、卤代烷氧基优选地1,1,1-三氟乙氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、芳氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷氧基优选地氨基甲酰基甲氧基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、芳基磺酰基优选地苯基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基和氧代，更优选地R^{11}、$R^{11'}$、R^{12}、$R^{12'}$和R^{16}独立地选自H、卤素优选地氯和氟、氰基、硝基、烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、烷氧基烷氧基、芳氧基、环烷基烷氧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、芳基羰基，或者R^{11}和R^{12}、或者R^{12}和R^{16}、或者R^{16}和$R^{12'}$、或者$R^{12'}$和$R^{11'}$中的一个或多个和与其相连的苯基一起形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者R^{11}和R^{12}、或者R^{12}和R^{16}、或者R^{16}和$R^{12'}$、或者$R^{12'}$和$R^{11'}$中的一个或多个一起形成稠合至与其相连的苯基的芳基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素优选地氯或氟、氰基、烷基优选地甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、氰基甲基、环烷基、杂环基、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基、异丙氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、环烷基烷氧基、芳氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基、氨基、烷基氨基、烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、烷基磺酰基氨基，还更优选地R^{11}、$R^{11'}$、R^{12}、$R^{12'}$和R^{16}独立地选自H、卤素优选地氯和氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、乙基、异丙基或异丁基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基优选地环己基、杂环基优选地吡咯烷-1-基、4-甲基哌啶-1-基、芳基优选地苯基、杂芳基优选地噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、芳烷基优选地苄基、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基或异丙氧基、环烷基烷氧基、芳基烷氧基优选地苄氧基、苯乙氧基或3,3-二苯基丙-1-氧基、杂芳基烷氧基优选地吡啶基甲氧基或吡啶基乙氧基、芳氧基烷基优选地苯氧基甲基、杂芳氧基烷基优选地吡啶基氧基甲基，或者两个取代基形成卤代亚烷基二氧基，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素优选地氯或氟、氰基、烷基优选地甲基、卤代烷基优选地三氟甲基、烷氧基优选地甲氧基、异丙氧基、异丁氧基、烷氧基烷基优选地甲氧基甲基、烷氧基烷氧基优选地2-甲氧基乙氧基、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、芳氧基优选地苯氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基优选地苄氧基、4-氟苄氧基、氨基、烷基羰基氨基优选地乙酰基氨基、烷基磺酰基优选地甲基磺酰基、烷基磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基、(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基。

[0328] 优选的式Ic-1g化合物是式Ic-1h1的那些：

[0329] 

Ic-1h1

[0330] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0331] R如上文对于式I所定义；

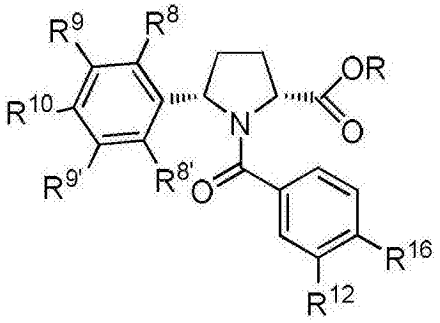
[0332] R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}如上文对于式Ic-1g所定义；

[0333] R^{12}如上文对于式Ic-1g所定义，优选地R^{12}是H、氟、氯、甲基、CF_3、硝基、氰基、甲氧基或环丙基甲氧基；

[0334] R^{13}、$R^{13'}$、R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}如上文对于式Ic-1g所定义，优选地$R^{13'}$、R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}是氯、氰基、羟基、甲基、三氟甲基、氰基甲基、甲氧基、异丙氧基、异丁氧基、OCF_3、环丙基甲氧基、苯氧基、环丙基甲氧基、苄氧基、(4-氟苄基)氧基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙氧基、氨基甲酰基甲氧基，或者R^{13}、$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{14}是氯、甲基磺酰基氨基，或者R^{13}、$R^{13'}$、R^{14}和$R^{14'}$是H并且R^{15}是氯、甲基磺酰基氨基，$R^{13'}$、R^{14}和$R^{14'}$是H并且R^{13}和R^{15}a)独立地选自氯或甲氧基，或者b)均为F，或者c)R^{13}是F并且R^{15}是甲氧基，或者d)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是F，或者e)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是乙酰基氨基，或者f)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是氨基，或者g)R^{13}是氰基并且R^{15}是甲氧基，或者h)R^{13}是氯并且R^{15}是氰基，或者i)R^{13}是氰基并且R^{15}是三氟甲基，或者j)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基，或者R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}和$R^{13'}$两者均为甲氧基，或者R^{13}、$R^{13'}$和R^{15}是H并且R^{14}和$R^{14'}$两者均为氟、甲氧基，或者R^{13}、$R^{13'}$和$R^{14'}$是H并且a)R^{14}与R^{15}一起形成稠合至与其相连的苯环的苯基部分，或者b)R^{14}和R^{15}两者均为甲氧基，或者$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}和R^{14}a)均为甲氧基，或者b)R^{13}是甲基并且R^{14}是甲基磺酰基氨基，或者c)R^{13}是甲氧基并且R^{14}是氰基，或者d)R^{13}是甲基并且R^{14}是氨基，或者$R^{13'}$、R^{14}和R^{15}是H并且R^{13}和$R^{14'}$a)均为甲氧基，或者b)R^{13}是甲氧基并且$R^{14'}$是氰基，或者c)R^{13}是甲基并且$R^{14'}$是氰基，或者R^{13}和R^{14}是H并且$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是甲氧基，或者R^{14}和R^{15}是H并且R^{13}、$R^{13'}$和$R^{14'}$是甲氧基，或者R^{13}和R^{14}是甲氧基并且$R^{13'}$和R^{15}是H并且$R^{14'}$是氰基，或者R^{14}和R^{15}是甲氧基并且R^{13}和$R^{14'}$是H并且$R^{13'}$是氰基，或者R^{13}和$R^{13'}$是H并且R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是甲氧基，更优选地$R^{13'}$、R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}是氯、氰基、三氟甲基、甲氧基、异丙氧基、环丙基甲氧基，或者R^{13}、$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{14}是氯，或者R^{13}、$R^{13'}$、R^{14}和$R^{14'}$是H并且R^{15}是氯、甲基磺酰基氨基，或者$R^{13'}$、R^{14}和$R^{14'}$是H并且R^{13}和R^{15}a)独立地选自氯或甲氧基，或b)均为F，或者c)R^{13}是F并且R^{15}是甲氧基，或者d)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是F，或者e)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是乙酰基氨基，或者f)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是氨基，或者g)R^{13}是氰基并且R^{15}是甲氧基，或者h)R^{13}是氯并且R^{15}是氰基，或者i)R^{13}是氰基并且R^{15}是三氟甲基，或者j)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基，或者R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}和$R^{13'}$两者均为甲氧基，或者R^{13}、$R^{13'}$和$R^{14'}$是H并且a)R^{14}与R^{15}一起形成稠合至与其相连的苯环的苯基部分，或者b)R^{14}和R^{15}两者均

为甲氧基，或者$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}和R^{14}a)均为甲氧基，或者b)R^{13}是甲基并且R^{14}是甲基磺酰基氨基，或者c)R^{13}是甲氧基并且R^{14}是氰基，或者d)R^{13}是甲基并且R^{14}是氨基，或者$R^{13'}$、R^{14}和R^{15}是H并且R^{13}和$R^{14'}$a)均为甲氧基，或者b)R^{13}是甲氧基并且$R^{14'}$是氰基，或者c)R^{13}是甲基并且$R^{14'}$是氰基，或者R^{13}和R^{14}是H并且$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是甲氧基，或者R^{14}和R^{15}是H并且R^{13}、$R^{13'}$和$R^{14'}$是甲氧基，或者R^{13}和R^{14}是甲氧基并且$R^{13'}$和R^{15}是H并且$R^{14'}$是氰基，或者R^{14}和R^{15}是甲氧基并且R^{13}和$R^{14'}$是H并且$R^{13'}$是氰基，或者R^{13}和$R^{13'}$是H并且R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是甲氧基。

[0335] 其它优选的式Ic-1g化合物是式Ic-1h'的那些：

[0336] 

Ic-1h'

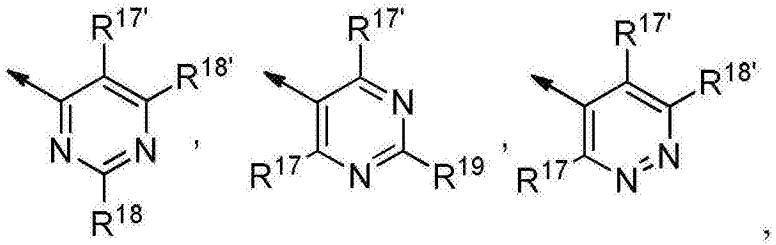
[0337] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0338] R如上文对于式I所定义；

[0339] R^{8}、$R^{8'}$、R^{9}、$R^{9'}$和R^{10}如上文对于式Ic-1g所定义；

[0340] R^{12}如上文对于式Ic-1g所定义，优选地R^{12}是H、氟、氯、甲基、CF_3或甲氧基，更优选地R^{12}是H或甲氧基；

[0341] R^{16}选自由以下组成的杂芳基部分的组：

[0342] 

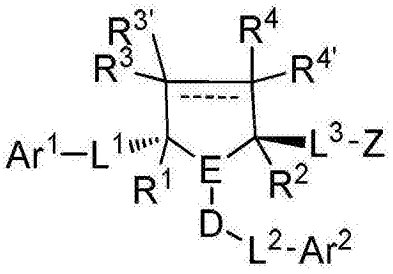
[0343] 其中箭头标示与苯环的连接点；

[0344] R^{17}、$R^{17'}$、R^{18}、$R^{18'}$和R^{19}独立地选自H、卤素优选地氯和氟、氰基、烷基优选地甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、羟基、羟基烷基、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基、异丙氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3、$OCHF_2$或1,1,1-三氟乙氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基优选地甲氧基甲基、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、芳烷氧基优选地苄氧基、氨基、烷基氨基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基优选地甲基磺酰基、卤代烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基、(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基、卤代烷基磺酰基氨基，优选地R^{17}、$R^{17'}$、$R^{18'}$和R^{19}独立地选自H、卤素优选地氯和氟、氰基、烷基优选地甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基优选地CF_3、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基、异丙氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3、$OCHF_2$或1,1,1-三氟乙氧基、烷氧基烷基优选地甲氧基甲基、芳烷氧基优选地苄氧基、氨基、

烷基羰基氨基、氨基甲酰基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基优选地甲基磺酰基、烷基磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基、(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基，更优选地R^{17}、$R^{17'}$、$R^{18'}$和R^{19}独立地选自H、卤素优选地氯、烷氧基优选地甲氧基，甚至更优选地R^{17}、$R^{17'}$、$R^{18'}$和R^{19}独立地选自H、卤素优选地氯、烷氧基优选地甲氧基；

[0345] 优选的式Ic-1h'化合物是其中R^{16}选自2-2-甲氧基嘧啶-4-基、2,4-二苄氧基嘧啶-5-基、2,4-二甲氧基嘧啶-5-基、3,6-二甲氧基哒嗪-5-基、2-甲氧基嘧啶-5-基、2-甲氧基嘧啶-3-基的那些。

[0346] 在再一个实施方案中，优选的式I化合物是式Id的那些：

[0347] 

Id

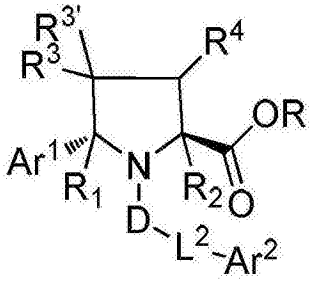
[0348] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0349] Ar^1、Ar^2、L^1、L^2、L^3、R^1、R^2、R^3、$R^{3'}$、R^4、$R^{4'}$、D、E和Z如上文对于式I所定义；并且

[0350] 由虚线表示的键不存在或者存在。

[0351] 优选的式Id化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物是其中虚线不存在的那些。

[0352] 其它优选的式Id化合物是式Id-1b'的那些：

[0353] 

Id-1b'

[0354] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0355] R^2如上文对于式Id所定义，并且R如上文对于式I所定义；

[0356] R^1是H；

[0357] D是C=O；

[0358] L^2是单键；

[0359] Ar^1是5至6元芳基或杂芳基、3至6元环烷基或者直链或支链C_3-C_6烷基，其中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、氰基、烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺

酰基氨基，或者两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，所述芳基或杂芳基取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基，优选地Ar^1是5至6元芳基优选地苯基、5至6元杂芳基优选地吡啶-2-基、吡啶-3-基、环己基、环戊基、异丙基、异丁基或异戊基，所述苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、环己基或环戊基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地溴、氯或氟、氰基、C_1-C_4烷基优选地甲基、C_1-C_4烷氧基优选地甲氧基、芳基优选地苯基，还更优选地Ar^1是芳基优选地苯基、环己基、异丁基或异戊基，所述苯基任选地被一个或多个卤素基团优选地溴、氯或氟、氰基、甲基、苯基或甲氧基取代，进一步更优选地Ar^1是苯基、环己基、异丁基、2-氯苯基、2-甲苯基、2-甲氧基苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,6-二氟苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2-溴苯基、2-氰基苯基、3,5-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氟苯基、2,5-二氟苯基、1,1′-联苯-2-基、4-氰基苯基，甚至更优选地Ar^1是异丁基、环己基、苯基、2-氯苯基、2-甲苯基、2-甲氧基苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2-溴苯基、2,3-二氟苯基、2,5-二氟苯基，还甚至更优选地Ar^1是异丁基、2-氯苯基、2-甲苯基、2-甲氧基苯基、2-氟苯基、2,4-二氟苯基、2-溴苯基、2,3-二氟苯基、2,5-二氟苯基；

[0360] Ar^2是芳基或杂芳基、环烷基、杂环基或C_2-C_6烷基，其中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、苯并噁唑-2-基、杂芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、杂环氧基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、氨基、烷基氨基、芳基羰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、氧代，或者两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者稠合至芳基、杂芳基、环烷基或杂环基的可以是一个或多个芳基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、硝基、烷基、羟基烷基、卤代烷基、氰基甲基、环烷基、杂环基、任选地被氯或甲基取代的芳基、杂芳基、杂烷基、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、芳氧基、任选地被氟基团取代的芳烷氧基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基、烷基氨基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷氧基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基、芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基、氧代和卤代烷氧基烷基；优选地Ar^2是芳基或杂芳基优选地吡啶基、吡嗪基、环烷基、杂环基或C_2-C_6烷基，所述芳基、杂芳基、环烷基和杂环基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地氯和氟、氰基、硝基、烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、烷氧基烷氧基、芳氧基、烷氧基烷基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、环烷基烷氧基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、芳基羰基，或者

两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者稠合至环烷基或杂环烷基的可以是一个芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素优选地氯或氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基优选地CF_3、氰基甲基、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基、异丙氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、环烷基烷氧基、芳氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基、氨基、烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、烷基磺酰基氨基，还更优选地Ar^2是芳基优选地苯基、杂芳基优选地吡啶基、杂环基优选地哌啶基、C_2-C_6烷基优选地异丁基，所述芳基、杂芳基和杂环基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地氯和氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、杂环基优选地吡咯烷-1-基、4-甲基哌啶-1-基、芳基优选地苯基、杂芳基优选地吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基或异丙氧基、烷氧基烷基、环烷基烷氧基、芳基烷氧基优选地苄氧基、苯乙氧基或3,3-二苯基丙-1-氧基、杂芳基烷氧基优选地吡啶基甲氧基或吡啶基乙氧基、芳氧基烷基优选地苯氧基甲基、杂芳氧基烷基优选地吡啶基氧基甲基、芳基羰基优选地苯基乙酰基，或者两个取代基形成卤代亚烷基二氧基，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素优选地氯或氟，更优选地氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、环烷基、烷氧基优选地甲氧基、异丙氧基、异丁氧基、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、烷氧基烷基优选地甲氧基甲基、烷氧基烷氧基优选地2-甲氧基乙氧基、芳氧基优选地苯氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基优选地苄氧基或4-氟苄氧基、氨基、烷基羰基氨基优选地乙酰基氨基、烷基磺酰基优选地甲基磺酰基、烷基磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基、(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基，进一步更优选地Ar^2是由两个6元芳基部分组成的联芳优选地联苯，更优选地在4'位与L^2连接且在2位被单取代的联苯，或者Ar^2是由一个6元芳基部分和一个6元杂芳基部分或者两个6元杂芳基部分组成的杂联芳，所述杂联芳在芳基或杂芳基部分上与L^2连接并且优选为苯基吡啶基、嘧啶基苯基、哒嗪基苯基、吡嗪基苯基，或者Ar^2是任选地被一个选自以下的基团取代的芳基或杂芳基：芳基烷氧基、芳氧基烷基、芳基羰基，所述联芳、杂联芳、芳基和杂芳基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地氯或氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、烷氧基优选地甲氧基、异丙氧基、异丁氧基、环烷基烷氧基、芳氧基优选地苯氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基优选地苄氧基或4-氟苄氧基、氨基、烷基羰基氨基优选地乙酰基氨基、烷基磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基、(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基，或者Ar^2是在4位与L^2连接且被苯基N取代的哌啶基环、4-(4-氯苯基)噻唑-2-基或苯并噁唑-2-基部分，所述苯基部分被一个或多个选自以下的取代基进一步取代：卤素优选地氯和氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、卤代烷基优选地CF_3、烷氧基优选地甲氧基、杂环基磺酰基优选地(哌啶-1-基)磺酰基、(吗啉-4-基)磺酰基、烷基氨磺酰基优选地甲基磺酰基氨基、二乙基氨基磺酰基，甚至更优选地Ar^2是4'-(2-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲基-1,1'-联苯)、4'-(2-氟-1,1'-联苯)、4'-(4-氯-1,1'-联苯)、4'-(2-氯-1,1'-联苯)、4'-(2-氯-2'-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-(2-甲氧基乙氧基)-1,1'-联苯)、4'-(2-(甲氧基甲基)-1,1'-联苯)、4'-(4-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(4-氰基-1,1'-联苯)、4'-(3-氯-1,1'-联苯)、4'-(2-氯-1,1'-联苯)、4'-(4-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(2-三氟甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-异丙氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-环丙基甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-1,1'-联苯)、4'-(2,6-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2,4-二氯-1,1'-联苯)、4'-(2-

三氟甲基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲氧基-4-氯-1,1'-联苯)、4'-(2,4-二甲氧基-1,1'-联苯)、4-(2,2'-二甲氧基-1,1'-联苯)、4-(萘-2-基)苯基、5-(2-苯基)吡啶基,4-环己基苯基、4-苄基苯基、4-(3-噻吩基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯基、4-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基)苯基、4-(2-(2-甲氧基乙氧基)-吡啶-3-基)苯基、4-(嘧啶-2-基)苯基、4-(嘧啶-5-基)苯基、4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3-甲氧基苯基、4-(2,4-二甲氧基嘧啶-6-基)苯基、4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)苯基、(4-苄氧基)苯基、4-苯氧基苯基、(3-苯乙氧基)苯基、(4-苯乙氧基)苯基、(4-苯氧基甲基)苯基,其任选地被一个或多个选自以下的基团取代:卤素优选地氯或氟,更优选地氟、烷基优选地甲基、烷氧基优选地甲氧基,或者Ar^2是4'-(2,4-二氟-1,1'-联苯)、4'-(3'-甲基-1,1'-联苯)、4'-(3'-氟-1,1'-联苯)、4'-(2-氟-4-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(4-氟-2-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2,3-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3,4-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2,3,4-三甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2,3,6-三甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3,5-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2,5-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-异丙基-1,1'-联苯)、4'-(2,2'-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2'-氟,2-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-乙基-1,1'-联苯)、4'-(4-丙基-1,1'-联苯)、4'-(4-叔丁基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲氧基-4-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲氧基-4-乙酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(3-羟基甲脒基-1,1'-联苯)、4'-(4-氨基-2-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3-氨基甲酰基-1,1'-联苯)、4'-(5-氰基-2,3-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-4,5-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3,4,5-三甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基甲基-4,5-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-氟-5-氰基-1,1'-联苯)、4'-(2'-氟-3,4-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3-氨基甲酰基-4-氰基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-4-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2'-氟-4-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(2'-氟-3-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-2'-氟-1,1'-联苯)、4'-(2-氯-5-氰基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-4-三氟甲基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲基-3-(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲基-4-(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基-1,1'-联苯)、4'-(4-甲基磺酰基-1,1'-联苯)、4'-(3-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(4-氨基-2-甲基-1,1'-联苯)、4'-(5-氰基-2-甲基-1,1'-联苯)、4'-(5-氰基-2-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3-氰基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-3-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲基-3-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲基-3-乙酰基氨基-1,1'-联苯)、4-(2-氯-6-甲氧基嘧啶-5-基)苯基、4-(2-乙氧基吡啶-5-基)苯基、4-(2-异丙氧基吡啶-5-基)苯基、4-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-5-基)苯基、4-(2-甲氧基-嘧啶-4-基)-3-氯苯基、4-(2,6-二甲基吡啶-5-基)苯基、4-(2,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)-3-氯苯基、4-(4-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲氧基苯基、4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲氧基苯基、4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-氯苯基、4-(4,6-二甲氧基-吡啶-3-基)苯基、4-(3,6-二甲氧基-哒嗪-5-基)苯基、4-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基)苯基、4-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲氧基苯基、4-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-3-氟苯基、4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-氟苯基、4-(3,6-二甲氧基-哒嗪-5-基)-3-氟苯基、4-(4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)苯基、4-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-3-甲氧基苯基、4-(3-甲氧基-吡啶-4-基)苯基、4-(4-甲氧基-吡啶-3-基)苯基、4-(2-甲氧基-嘧啶-3-基)苯基、3-甲氧基-2-(2-甲氧基苯基)吡啶-5-基、3-甲氧基-2-(5-氰基-2-甲氧基苯基)吡啶-5-基、3-甲氧基-2-(2,4-二甲氧基苯基)吡啶-5-基、2-(2,4-二甲氧基苯基)吡啶-5-基、1-(2-氰基-4-三氟甲基)哌啶-4-基、1-(2-硝基-4-三氟甲基)哌啶-4-基、1-(2-甲氧基-4-三氟甲基)哌啶-4-

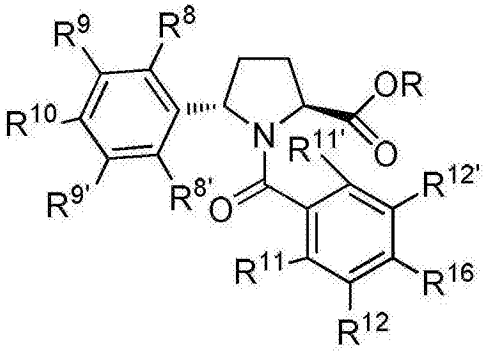
基；

[0361] R^3是H、氰基、烷基、羟基烷基、芳烷基、烷氧基烷基、乙酰基、芳基磺酰基；

[0362] $R^{3'}$是H或C_1-C_4烷基；

[0363] R^4是H、氰基、C_1-C_4烷基。

[0364] 优选的式Id-1b'化合物是式Id-1g的那些：

[0365] 

Id-1g

[0366] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0367] R如上文对于式I所定义；

[0368] R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}独立地选自H、卤素优选地氟、氯、溴、氰基、烷基、羟基烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基优选地苯基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、杂环氧基、烷基氨基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、杂环氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、杂环基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、芳基烷氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、杂环基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基，或者R^8和R^9、或者R^9和R^{10}、或者R^{10}和$R^{9'}$、或者$R^{9'}$和$R^{8'}$中的一个或多个和与其相连的苯基一起形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者R^8和R^9、或者R^9和R^{10}、或者R^{10}和$R^{9'}$、或者$R^{9'}$和$R^{8'}$中的一个或多个一起形成稠合至与其相连的苯基的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、烷基、羟基烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基或氧代，优选地R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}独立地选自H、卤素优选地氟、氯、溴、氰基、烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基、芳基优选地苯基、杂芳基、羟基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、烷基氨基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基

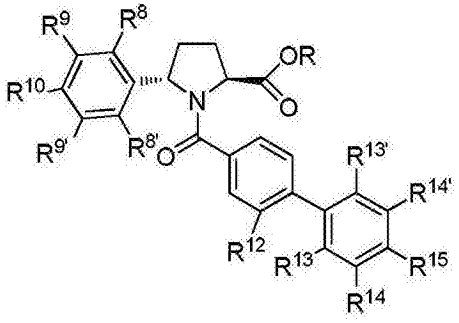
氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基，或者R^8和R^9、或者R^9和R^{10}、或者R^{10}和$R^{9'}$、或者$R^{9'}$和$R^{8'}$中的一个或多个和与其相连的苯基一起形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基，更优选地R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}独立地选自H、卤素优选地溴、氟或氯、氰基、C_1-C_4烷基优选地甲基、芳基优选地苯基、烷氧基优选地甲氧基，还更优选地R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}独立地选自H、卤素优选地溴、氟或氯、烷基优选地甲基，还更优选地R^8是Br、Cl或F，优选地Cl并且$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}独立地选自H或F，或者R^9是Cl或F并且R^8、$R^{8'}$、$R^{9'}$和R^{10}是H，或者R^9和$R^{9'}$是F并且R^8、$R^{8'}$和R^{10}是H，或者R^{10}是Cl或F并且R^8、$R^{8'}$、R^9和$R^{9'}$是H，甚至更优选地R^8是Br、Cl或F并且$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}是H，或者R^8和R^9是F并且$R^{8'}$、$R^{9'}$和R^{10}是H，或者R^8和R^{10}是F并且$R^{8'}$、R^9和$R^{9'}$是H；

[0369] R^{11}、$R^{11'}$、R^{12}、$R^{12'}$和R^{16}独立地选自H、卤素优选地氯和氟，更优选地氯、氰基、硝基、烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基优选地-OCF_3或-$OCHF_2$、烷氧基烷氧基、环烷氧基、杂环氧基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、环烷基烷氧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基烷基烷氧基羰基、环烷氧基羰基、杂环氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、杂环基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、杂环基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基，或者R^{11}和R^{12}、或者R^{12}和R^{16}、或者R^{16}和$R^{12'}$、或者$R^{12'}$和$R^{11'}$中的一个或多个和与其相连的苯基一起形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者R^{11}和R^{12}、或者R^{12}和R^{16}、或者R^{16}和$R^{12'}$、或者$R^{12'}$和$R^{11'}$中的一个或多个一起形成稠合至与其相连的苯基的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素优选地氯或氟、氰基、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、氰基甲基、环烷基、杂环基、任选地被一个氯或甲基取代的芳基、杂芳基、环烷基烷基、芳烷基、杂芳基烷基、杂烷基、羟基、烷氧基、烷氧基烷氧基、卤代烷氧基优选地三氟甲氧基、1,1,1-三氟乙氧基、卤代烷氧基烷基、环烷氧基、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、芳氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基烷氧基优选地氨基甲酰基甲氧基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、芳基磺酰基优选地苯基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基和氧代，优选地R^{11}、$R^{11'}$、R^{12}、$R^{12'}$和R^{16}独立地选自H、卤素优选地氯和氟，更优选地氯、氰基、硝基、烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基优选地-OCF_3或-$OCHF_2$、烷氧基

烷氧基、环烷氧基、杂环氧基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、环烷基烷氧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、芳基羰基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基，或者R^{11}和R^{12}、或者R^{12}和R^{16}、或者R^{16}和$R^{12'}$、或者$R^{12'}$和$R^{11'}$中的一个或多个和与其相连的苯基一起形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者R^{11}和R^{12}、或者R^{12}和R^{16}、或者R^{16}和$R^{12'}$、或者$R^{12'}$和$R^{11'}$中的一个或多个一起形成稠合至与其相连的苯基的芳基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素优选地氯或氟、氰基、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、氰基甲基、环烷基、杂环基、任选地被一个氯或甲基取代的芳基、杂芳基、杂烷基、羟基、烷氧基、烷氧基烷氧基、卤代烷氧基优选地1,1,1-三氟乙氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、芳氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷氧基优选地氨基甲酰基甲氧基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、芳基磺酰基优选地苯基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基和氧代，更优选地R^{11}、$R^{11'}$、R^{12}、$R^{12'}$和R^{16}独立地选自H、卤素优选地氯和氟、氰基、硝基、烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、烷氧基烷氧基、芳氧基、环烷基烷氧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、芳基羰基，或者R^{11}和R^{12}、或者R^{12}和R^{16}、或者R^{16}和$R^{12'}$、或者$R^{12'}$和$R^{11'}$中的一个或多个和与其相连的苯基一起形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者R^{11}和R^{12}、或者R^{12}和R^{16}、或者R^{16}和$R^{12'}$、或者$R^{12'}$和$R^{11'}$中的一个或多个一起形成稠合至与其相连的苯基的芳基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素优选地氯或氟、氰基、烷基优选地甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、氰基甲基、环烷基、杂环基、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基、异丙氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、环烷基烷氧基、芳氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基、氨基、烷基氨基、烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、烷基磺酰基氨基，还更优选地R^{11}、$R^{11'}$、R^{12}、$R^{12'}$和R^{16}独立地选自H、卤素优选地氯和氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、乙基、异丙基或异丁基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基优选地环己基、杂环基优选地吡咯烷-1-基、4-甲基哌啶-1-基、芳基优选地苯基、杂芳基优选地噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、芳烷基优选地苄基、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基或异丙氧基、环烷基烷氧基、芳基烷氧基优选地苄氧基、苯乙氧基或3,3-二苯基丙-1-氧基、杂芳基烷氧基优选地吡啶基甲氧基或吡啶基乙氧基、芳氧基烷基优选地苯氧基甲基、杂芳氧基烷基优选地吡啶基氧基甲基，或者两个取代基形成卤代亚烷基二氧基，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素优选地氯或氟、氰基、烷基优选地甲基、卤代烷基优选地三氟甲基、烷氧基优选地甲氧基、异丙氧基、异丁氧基、烷氧基烷基优选地甲氧基甲基、烷氧基烷氧基优选地2-甲氧基乙氧基、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、芳氧基优选地苯氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基优

选地苄氧基、4-氟苄氧基、氨基、烷基羰基氨基优选地乙酰基氨基、烷基磺酰基优选地甲基磺酰基、烷基磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基、(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基。

[0370] 优选的式Id-1g化合物是式Id-1h1的那些：

[0371] 

Id-1h1

[0372] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0373] R如上文对于式I所定义；

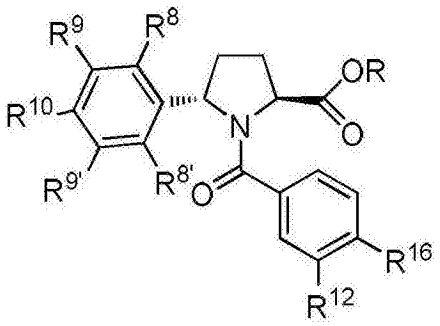
[0374] R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}如上文对于式Id-1g所定义；

[0375] R^{12}如上文对于式Id-1g所定义，优选地R^{12}是H、氟、氯、甲基、CF_3、硝基、氰基、甲氧基或环丙基甲氧基；

[0376] R^{13}、$R^{13'}$、R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}如上文对于式Id-1g所定义，优选地$R^{13'}$、R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}是氯、氰基、羟基、甲基、三氟甲基、氰基甲基、甲氧基、异丙氧基、异丁氧基、OCF_3、环丙基甲氧基、苯氧基、环丙基甲氧基、苄氧基、(4-氟苄基)氧基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙氧基、氨基甲酰基甲氧基，或者R^{13}、$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{14}是氯、甲基磺酰基氨基，或者R^{13}、$R^{13'}$、R^{14}和$R^{14'}$是H并且R^{15}是氯、甲基磺酰基氨基，$R^{13'}$、R^{14}和$R^{14'}$是H并且R^{13}和R^{15}a)独立地选自氯或甲氧基，或者b)均为F，或者c)R^{13}是F并且R^{15}是甲氧基，或者d)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是F，或者e)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是乙酰基氨基，或者f)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是氨基，或者g)R^{13}是氰基并且R^{15}是甲氧基，或者h)R^{13}是氯并且R^{15}是氰基，或者i)R^{13}是氰基并且R^{15}是三氟甲基，或者j)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基，或者R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}和$R^{13'}$两者均为甲氧基，或者R^{13}、$R^{13'}$和R^{15}是H并且R^{14}和$R^{14'}$两者均为氟、甲氧基，或者R^{13}、$R^{13'}$和$R^{14'}$是H并且a)R^{14}与R^{15}一起形成稠合至与其相连的苯环的苯基部分，或者b)R^{14}和R^{15}两者均为甲氧基，或者$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}和R^{14}a)均为甲氧基，或者b)R^{13}是甲基并且R^{14}是甲基磺酰基氨基，或者c)R^{13}是甲氧基并且R^{14}是氰基，或者d)R^{13}是甲基并且R^{14}是氨基，或者$R^{13'}$、R^{14}和R^{15}是H并且R^{13}和$R^{14'}$a)均为甲氧基，或者b)R^{13}是甲氧基并且$R^{14'}$是氰基，或者c)R^{13}是甲基并且$R^{14'}$是氰基，或者R^{13}和R^{14}是H并且$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是甲氧基，或者R^{14}和R^{15}是H并且R^{13}、$R^{13'}$和$R^{14'}$是甲氧基，或者R^{13}和R^{14}是甲氧基并且$R^{13'}$和R^{15}是H并且$R^{14'}$是氰基，或者R^{14}和R^{15}是甲氧基并且R^{13}和$R^{14'}$是H并且$R^{13'}$是氰基，或者R^{13}和$R^{13'}$是H并且R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是甲氧基，更优选地$R^{13'}$、R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}是氯、氰基、三氟甲基、甲氧基、异丙氧基、环丙基甲氧基，或者R^{13}、$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{14}是氯，或者R^{13}、$R^{13'}$、R^{14}和$R^{14'}$是H并且R^{15}是氯、甲基磺酰基氨基，或者$R^{13'}$、R^{14}和$R^{14'}$是H并且R^{13}和R^{15}a)独立地选自氯或甲氧基，或b)均为F，或者c)R^{13}是F并且R^{15}是甲氧基，或者d)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是F，或者e)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是乙酰基氨基，或者f)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是氨基，或者g)R^{13}是氰基并且R^{15}是甲氧基，或者h)R^{13}是氯并且R^{15}是氰基，或者i)R^{13}是氰基并且R^{15}是三氟甲基，或者j)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是(N-甲

基-N-甲基磺酰基)氨基,或者R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}和$R^{13'}$两者均为甲氧基,或者R^{13}、$R^{13'}$和$R^{14'}$是H并且a)R^{14}与R^{15}一起形成稠合至与其相连的苯环的苯基部分,或者b)R^{14}和R^{15}两者均为甲氧基,或者$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}和R^{14}a)均为甲氧基,或者b)R^{13}是甲基并且R^{14}是甲基磺酰基氨基,或者c)R^{13}是甲氧基并且R^{14}是氰基,或者d)R^{13}是甲基并且R^{14}是氨基,或者$R^{13'}$、R^{14}和R^{15}是H并且R^{13}和$R^{14'}$a)均为甲氧基,或者b)R^{13}是甲氧基并且$R^{14'}$是氰基,或者c)R^{13}是甲基并且$R^{14'}$是氰基,或者R^{13}和R^{14}是H并且$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是甲氧基,或者R^{14}和R^{15}是H并且R^{13}、$R^{13'}$和$R^{14'}$是甲氧基,或者R^{13}和R^{14}是甲氧基并且$R^{13'}$和R^{15}是H并且$R^{14'}$是氰基,或者R^{14}和R^{15}是甲氧基并且R^{13}和$R^{14'}$是H并且$R^{13'}$是氰基,或者R^{13}和$R^{13'}$是H并且R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是甲氧基。

[0377] 其它优选的式Id-1g化合物是式Id-1h'的那些:

[0378] 

Id-1h'

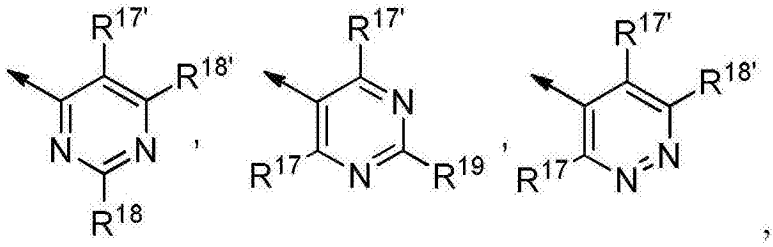
[0379] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物,其中

[0380] R如上文对于式I所定义;

[0381] R^{8}、$R^{8'}$、R^{9}、$R^{9'}$和R^{10}如上文对于式Id-1g所定义;

[0382] R^{12}如上文对于式Id-1g所定义,优选地R^{12}是H、氟、氯、甲基、CF_3或甲氧基,更优选地R^{12}是H或甲氧基;

[0383] R^{16}选自由以下组成的杂芳基部分的组:

[0384] 

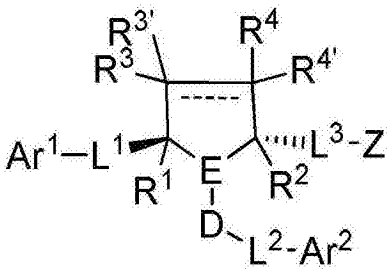
[0385] 其中箭头标示与苯环的连接点;

[0386] R^{17}、$R^{17'}$、R^{18}、$R^{18'}$和R^{19}独立地选自H、卤素优选地氯和氟、氰基、烷基优选地甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、羟基、羟基烷基、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基、异丙氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3、$OCHF_2$或1,1,1-三氟乙氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基优选地甲氧基甲基、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、芳烷氧基优选地苄氧基、氨基、烷基氨基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基优选地甲基磺酰基、卤代烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基、(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基、卤代烷基磺酰基氨基,优选地R^{17}、$R^{17'}$、$R^{18'}$和R^{19}独立地选自H、卤素优选地氯和氟、氰基、烷基优选地甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁

基、卤代烷基优选地CF_3、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基、异丙氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3、$OCHF_2$或1,1,1-三氟乙氧基、烷氧基烷基优选地甲氧基甲基、芳烷氧基优选地苄氧基、氨基、烷基羰基氨基、氨基甲酰基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基优选地甲基磺酰基、烷基磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基、(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基，更优选地R^{17}、$R^{17'}$、$R^{18'}$和R^{19}独立地选自H、卤素优选地氯、烷氧基优选地甲氧基，甚至更优选地R^{17}、$R^{17'}$、$R^{18'}$和R^{19}独立地选自H、卤素优选地氯、烷氧基优选地甲氧基；

[0387] 优选的式Id-1h'化合物是其中R^{16}选自2-2-甲氧基嘧啶-4-基、2,4-二苄氧基嘧啶-5-基、2,4-二甲氧基嘧啶-5-基、3,6-二甲氧基哒嗪-5-基、2-甲氧基嘧啶-5-基、2-甲氧基嘧啶-3-基的那些。

[0388] 在再一个实施方案中，优选的式I化合物是式Ie的那些：

[0389] 

Ie

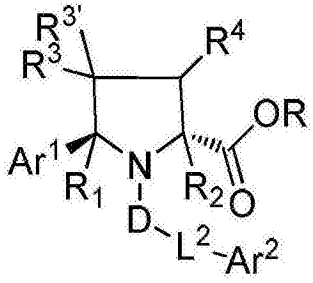
[0390] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0391] Ar^1、Ar^2、L^1、L^2、L^3、R^1、R^2、R^3、$R^{3'}$、R^4、$R^{4'}$、D、E和Z如上文对于式I所定义；并且

[0392] 由虚线表示的键不存在或者存在。

[0393] 优选的式Ie化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物是其中虚线不存在的那些。

[0394] 其它优选的式Ie化合物是式Ie-1b'的那些：

[0395] 

Ie-1b'

[0396] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0397] R^2如上文对于式Ie所定义，并且R如上文对于式I所定义；

[0398] R^1是H；

[0399] D是C=O；

[0400] L^2是单键；

[0401] Ar^1是5至6元芳基或杂芳基、3至6元环烷基或者直链或支链C_3-C_6烷基，其中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、氰基、烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、烷基羰

基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基，或者两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，所述芳基或杂芳基取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基，优选地Ar^1是5至6元芳基优选地苯基、5至6元杂芳基优选地吡啶-2-基、吡啶-3-基、环己基、环戊基、异丙基、异丁基或异戊基，所述苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、环己基或环戊基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地溴、氯或氟、氰基、C_1-C_4烷基优选地甲基、C_1-C_4烷氧基优选地甲氧基、芳基优选地苯基，还更优选地Ar^1是芳基优选地苯基、环己基、异丁基或异戊基，所述苯基任选地被一个或多个卤素基团优选地溴、氯或氟、氰基、甲基、苯基或甲氧基取代，进一步更优选地Ar^1是苯基、环己基、异丁基、2-氯苯基、2-甲苯基、2-甲氧基苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,6-二氟苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2-溴苯基、2-氰基苯基、3,5-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氟苯基、2,5-二氟苯基、1,1'-联苯-2-基、4-氰基苯基，甚至更优选地Ar^1是异丁基、环己基、苯基、2-氯苯基、2-甲苯基、2-甲氧基苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2-溴苯基、2,3-二氟苯基、2,5-二氟苯基，还甚至更优选地Ar^1是异丁基、2-氯苯基、2-甲苯基、2-甲氧基苯基、2-氟苯基、2,4-二氟苯基、2-溴苯基、2,3-二氟苯基、2,5-二氟苯基；

[0402] Ar^2是芳基或杂芳基、环烷基、杂环基或C_2-C_6烷基，其中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、苯并噁唑-2-基、杂芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、杂环氧基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、氨基、烷基氨基、芳基羰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、氧代，或者两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者稠合至芳基、杂芳基、环烷基或杂环基的可以是一个或多个芳基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、硝基、烷基、羟基烷基、卤代烷基、氰基甲基、环烷基、杂环基、任选地被氯或甲基取代的芳基、杂芳基、杂烷基、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、芳氧基、任选地被氟基团取代的芳烷氧基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基、烷基氨基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷氧基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基、芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基、氧代和卤代烷氧基烷基；优选地Ar^2是芳基或杂芳基优选地吡啶基、吡嗪基、环烷基、杂环基或C_2-C_6烷基，所述芳基、杂芳基、环烷基和杂环基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地氯和氟、氰基、硝基、烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂

芳基烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、烷氧基烷氧基、芳氧基、烷氧基烷基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、环烷基烷氧基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、芳基羰基，或者两个取代基形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者稠合至环烷基或杂环烷基的可以是一个芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素优选地氯或氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基优选地CF_3、氰基甲基、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基、异丙氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、环烷基烷氧基、芳氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基、氨基、烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、烷基磺酰基氨基，还更优选地Ar^2是芳基优选地苯基、杂芳基优选地吡啶基、杂环基优选地哌啶基、C_2-C_6烷基优选地异丁基，所述芳基、杂芳基和杂环基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地氯和氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、杂环基优选地吡咯烷-1-基、4-甲基哌啶-1-基、芳基优选地苯基、杂芳基优选地吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基或异丙氧基、烷氧基烷基、环烷基烷氧基、芳基烷氧基优选地苄氧基、苯乙氧基或3,3-二苯基丙-1-氧基、杂芳基烷氧基优选地吡啶基甲氧基或吡啶基乙氧基、芳氧基烷基优选地苯氧基甲基、杂芳氧基烷基优选地吡啶基氧基甲基、芳基羰基优选地苯基乙酰基，或者两个取代基形成卤代亚烷基二氧基，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素优选地氯或氟，更优选地氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、环烷基、烷氧基优选地甲氧基、异丙氧基、异丁氧基、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、烷氧基烷基优选地甲氧基甲基、烷氧基烷氧基优选地2-甲氧基乙氧基、芳氧基优选地苯氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基优选地苄氧基或4-氟苄氧基、氨基、烷基羰基氨基优选地乙酰基氨基、烷基磺酰基优选地甲基磺酰基、烷基磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基、(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基，进一步更优选地Ar^2是由两个6元芳基部分组成的联芳优选地联苯，更优选地在4'位与L^2连接且在2位被单取代的联苯，或者Ar^2是由一个6元芳基部分和一个6元杂芳基部分或者两个6元杂芳基部分组成的杂联芳，所述杂联芳在芳基或杂芳基部分上与L^2连接并且优选为苯基吡啶基、嘧啶基苯基、哒嗪基苯基、吡嗪基苯基，或者Ar^2是任选地被一个选自以下的基团取代的芳基或杂芳基：芳基烷氧基、芳氧基烷基、芳基羰基，所述联芳、杂联芳、芳基和杂芳基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素优选地氯或氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、烷氧基优选地甲氧基、异丙氧基、异丁氧基、环烷基烷氧基、芳氧基优选地苯氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基优选地苄氧基或4-氟苄氧基、氨基、烷基羰基氨基优选地乙酰基氨基、烷基磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基、(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基，或者Ar^2是在4位与L^2连接且被苯基N取代的哌啶基环、4-(4-氯苯基)噻唑-2-基或苯并噁唑-2-基部分，所述苯基部分被一个或多个选自以下的取代基进一步取代：卤素优选地氯和氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、卤代烷基优选地CF_3、烷氧基优选地甲氧基、杂环基磺酰基优选地(哌啶-1-基)磺酰基、(吗啉-4-基)磺酰基、烷基氨磺酰基优选地甲基磺酰基氨基、二乙基氨基磺酰基，甚至更优选地Ar^2是4'-(2-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲基-1,1'-联苯)、4'-(2-氟-1,1'-联苯)、4'-(4-氯-1,1'-联苯)、4'-(2-氯-1,1'-联苯)、4'-(2-氯-2'-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-(2-甲氧基乙氧基)-1,1'-联苯)、4'-(2-(甲氧基甲基)-1,1'-联苯)、4'-(4-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(4-氰基-1,1'-联苯)、4'-(3-氯-1,1'-联苯)、4'-(2-氯-1,1'-联苯)、4'-(4-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(2-三氟

甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-异丙氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-环丙基甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-1,1'-联苯)、4'-(2,6-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2,4-二氯-1,1'-联苯)、4'-(2-三氟甲基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲氧基-4-氯-1,1'-联苯)、4'-(2,4-二甲氧基-1,1'-联苯)、4-(2,2'-二甲氧基-1,1'-联苯)、4-(萘-2-基)苯基、5-(2-苯基)吡啶基、4-环己基苯基、4-苄基苯基、4-(3-噻吩基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯基、4-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基)苯基、4-(2-(2-甲氧基乙氧基)-吡啶-3-基)苯基、4-(嘧啶-2-基)苯基、4-(嘧啶-5-基)苯基、4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3-甲氧基苯基、4-(2,4-二甲氧基嘧啶-6-基)苯基、4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)苯基、(4-苄氧基)苯基、4-苯氧基苯基、(3-苯乙氧基)苯基、(4-苯乙氧基)苯基、(4-苯氧基甲基)苯基,其任选地被一个或多个选自以下的基团取代:卤素优选地氯或氟,更优选地氟、烷基优选地甲基、烷氧基优选地甲氧基,或者Ar^2是4'-(2,4-二氟-1,1'-联苯)、4'-(3'-甲基-1,1'-联苯)、4'-(3'-氟-1,1'-联苯)、4'-(2-氟-4-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(4-氟-2-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2,3-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3,4-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2,3,4-三甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2,3,6-三甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3,5-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2,5-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-异丙基-1,1'-联苯)、4'-(2,2'-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2'-氟,2-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-乙基-1,1'-联苯)、4'-(4-丙基-1,1'-联苯)、4'-(4-叔丁基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲氧基-4-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲氧基-4-乙酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(3-羟基甲脒基-1,1'-联苯)、4'-(4-氨基-2-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3-氨基甲酰基-1,1'-联苯)、4'-(5-氰基-2,3-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-4,5-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3,4,5-三甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基甲基-4,5-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-氟-5-氰基-1,1'-联苯)、4'-(2'-氟-3,4-二甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3-氨基甲酰基-4-氰基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-4-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2'-氟-4-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(2'-氟-3-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-2'-氟-1,1'-联苯)、4'-(2-氯-5-氰基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-4-三氟甲基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲基-3-(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲基-4-(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基-1,1'-联苯)、4'-(4-甲基磺酰基-1,1'-联苯)、4'-(3-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(4-氨基-2-甲基-1,1'-联苯)、4'-(5-氰基-2-甲基-1,1'-联苯)、4'-(5-氰基-2-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(3-氰基-1,1'-联苯)、4'-(2-氰基-3-甲氧基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲基-3-甲基磺酰基氨基-1,1'-联苯)、4'-(2-甲基-3-乙酰基氨基-1,1'-联苯)、4-(2-氯-6-甲氧基嘧啶-5-基)苯基、4-(2-乙氧基吡啶-5-基)苯基、4-(2-异丙氧基吡啶-5-基)苯基、4-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-5-基)苯基、4-(2-甲氧基-嘧啶-4-基)-3-氯苯基、4-(2,6-二甲基吡啶-5-基)苯基、4-(2,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)-3-氯苯基、4-(4-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲氧基苯基、4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲氧基苯基、4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-氯苯基、4-(4,6-二甲氧基-吡啶-3-基)苯基、4-(3,6-二甲氧基-哒嗪-5-基)苯基、4-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基)苯基、4-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲氧基苯基、4-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-3-氟苯基、4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-氟苯基、4-(3,6-二甲氧基-哒嗪-5-基)-3-氟苯基、4-(4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基)苯基、4-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-3-甲氧基苯基、4-(3-甲氧基-吡啶-4-基)苯基、4-(4-甲氧基-吡啶-3-基)苯基、4-(2-甲氧基-嘧啶-3-基)苯基、3-甲氧基-2-(2-甲氧基苯基)吡啶-5-基、3-甲氧基-2-(5-氰基-2-甲氧基苯基)吡啶-5-基、3-甲氧基-

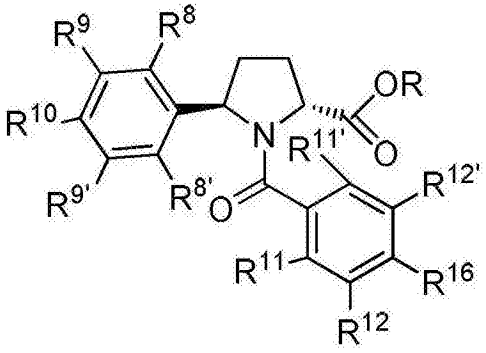
2-(2,4-二甲氧基苯基)吡啶-5-基、2-(2,4-二甲氧基苯基)吡啶-5-基、1-(2-氰基-4-三氟甲基)哌啶-4-基、1-(2-硝基-4-三氟甲基)哌啶-4-基、1-(2-甲氧基-4-三氟甲基)哌啶-4-基；

[0403] R^3是H、氰基、烷基、羟基烷基、芳烷基、烷氧基烷基、乙酰基、芳基磺酰基；

[0404] $R^{3'}$是H或C_1-C_4烷基；

[0405] R^4是H、氰基、C_1-C_4烷基。

[0406] 优选的式Ie-1b'化合物是式Ie-1g的那些：

[0407] 

Ie-1g

[0408] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0409] R如上文对于式I所定义；

[0410] R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}独立地选自H、卤素优选地氟、氯、溴、氰基、烷基、羟基烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基优选地苯基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、杂环氧基、烷基氨基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、杂环氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、杂环基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、芳基烷氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、杂环基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基，或者R^8和R^9、或者R^9和R^{10}、或者R^{10}和$R^{9'}$、或者$R^{9'}$和$R^{8'}$中的一个或多个和与其相连的苯基一起形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者R^8和R^9、或者R^9和R^{10}、或者R^{10}和$R^{9'}$、或者$R^{9'}$和$R^{8'}$中的一个或多个一起形成稠合至与其相连的苯基的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、烷基、羟基烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基或氧代，优选地R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}独立地选自H、卤素优选地氟、氯、溴、氰基、烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基、芳基优选地苯基、

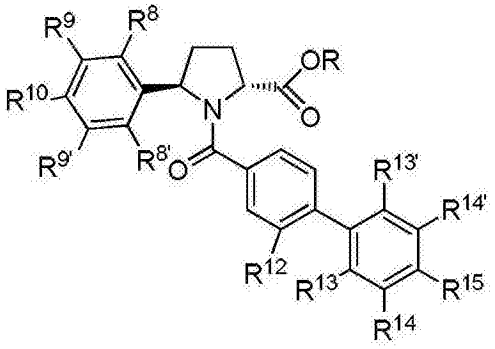
杂芳基、羟基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、烷基氨基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基，或者R^8和R^9、或者R^9和R^{10}、或者R^{10}和$R^{9'}$、或者$R^{9'}$和$R^{8'}$中的一个或多个和与其相连的苯基一起形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素、氰基、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基，更优选地R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}独立地选自H、卤素优选地溴、氟或氯、氰基、C_1-C_4烷基优选地甲基、芳基优选地苯基、烷氧基优选地甲氧基，还更优选地R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}独立地选自H、卤素优选地溴、氟或氯、烷基优选地甲基，还更优选地R^8是Br、Cl或F，优选地Cl并且$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}独立地选自H或F，或者R^9是Cl或F并且R^8、$R^{8'}$、$R^{9'}$和R^{10}是H，或者R^9和$R^{9'}$是F并且R^8、$R^{8'}$和R^{10}是H，或者R^{10}是Cl或F并且R^8、$R^{8'}$、R^9和$R^{9'}$是H，甚至更优选地R^8是Br、Cl或F并且$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}是H，或者R^8和R^9是F并且$R^{8'}$、$R^{9'}$和R^{10}是H，或者R^8和R^{10}是F并且$R^{8'}$、R^9和$R^{9'}$是H；

[0411] R^{11}、$R^{11'}$、R^{12}、$R^{12'}$和R^{16}独立地选自H、卤素优选地氯和氟，更优选地氯、氰基、硝基、烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基优选地-OCF_3或-$OCHF_2$、烷氧基烷氧基、环烷氧基、杂环氧基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、环烷基烷氧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基烷基烷氧基羰基、环烷氧基羰基、杂环氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、烷基羰基氧基、环烷基羰基氧基、杂环基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、杂环基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基，或者R^{11}和R^{12}、或者R^{12}和R^{16}、或者R^{16}和$R^{12'}$、或者$R^{12'}$和$R^{11'}$中的一个或多个和与其相连的苯基一起形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者R^{11}和R^{12}、或者R^{12}和R^{16}、或者R^{16}和$R^{12'}$、或者$R^{12'}$和$R^{11'}$中的一个或多个一起形成稠合至与其相连的苯基的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素优选地氯或氟、氰基、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、氰基甲基、环烷基、杂环基、任选地被一个氯或甲基取代的芳基、杂芳基、环烷基烷基、芳烷基、杂芳基烷基、杂烷基、羟基、烷氧基、烷氧基烷氧基、卤代烷氧基优选地三氟甲氧基、1,1,1-三氟乙氧基、卤代烷氧基烷基、环烷氧基、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、芳氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、烷基羰基氨基烷基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷基、氨基甲酰基烷氧基优选地氨基甲酰基甲氧基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、芳基磺酰基优选地苯基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基和氧代，优选地R^{11}、$R^{11'}$、R^{12}、$R^{12'}$和R^{16}独立地选自H、卤素优选地氯和氟，更优选地氯、氰基、硝基、烷基、

卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基优选地-OCF_3或-$OCHF_2$、烷氧基烷氧基、环烷氧基、杂环氧基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、环烷基烷氧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、芳基羰基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、杂芳基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、杂芳基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基，或者R^{11}和R^{12}、或者R^{12}和R^{16}、或者R^{16}和$R^{12'}$、或者$R^{12'}$和$R^{11'}$中的一个或多个和与其相连的苯基一起形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者R^{11}和R^{12}、或者R^{12}和R^{16}、或者R^{16}和$R^{12'}$、或者$R^{12'}$和$R^{11'}$中的一个或多个一起形成稠合至与其相连的苯基的芳基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素优选地氯或氟、氰基、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、氰基甲基、环烷基、杂环基、任选地被一个氯或甲基取代的芳基、杂芳基、杂烷基、羟基、烷氧基、烷氧基烷氧基、卤代烷氧基优选地1,1,1-三氟乙氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、芳氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基、氨基、烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基烷氧基优选地氨基甲酰基甲氧基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、芳基磺酰基优选地苯基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基和氧代，更优选地R^{11}、$R^{11'}$、R^{12}、$R^{12'}$和R^{16}独立地选自H、卤素优选地氯和氟、氰基、硝基、烷基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3或$OCHF_2$、烷氧基烷氧基、芳氧基、环烷基烷氧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、芳基羰基，或者R^{11}和R^{12}、或者R^{12}和R^{16}、或者R^{16}和$R^{12'}$、或者$R^{12'}$和$R^{11'}$中的一个或多个和与其相连的苯基一起形成亚烷基二氧基或卤代亚烷基二氧基，或者R^{11}和R^{12}、或者R^{12}和R^{16}、或者R^{16}和$R^{12'}$、或者$R^{12'}$和$R^{11'}$中的一个或多个一起形成稠合至与其相连的苯基的芳基或杂芳基部分，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素优选地氯或氟、氰基、烷基优选地甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、氰基甲基、环烷基、杂环基、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基、异丙氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、环烷基烷氧基、芳氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基、氨基、烷基氨基、烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基甲脒基、烷基磺酰基、烷基磺酰基氨基，还更优选地R^{11}、$R^{11'}$、R^{12}、$R^{12'}$和R^{16}独立地选自H、卤素优选地氯和氟、氰基、硝基、烷基优选地甲基、乙基、异丙基或异丁基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、环烷基优选地环己基、杂环基优选地吡咯烷-1-基、4-甲基哌啶-1-基、芳基优选地苯基、杂芳基优选地噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、芳烷基优选地苄基、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基或异丙氧基、环烷基烷氧基、芳基烷氧基优选地苄氧基、苯乙氧基或3,3-二苯基丙-1-氧基、杂芳基烷氧基优选地吡啶基甲氧基或吡啶基乙氧基、芳氧基烷基优选地苯氧基甲基、杂芳氧基烷基优选地吡啶基氧基甲基，或者两个取代基形成卤代亚烷基二氧基，所述取代基中的每一个任选地被一个或多个选自以下的另外的取代基取代：卤素优选地氯或氟、氰基、烷基优选地甲基、卤代烷基优选地三氟甲基、烷氧基优选地甲氧基、异丙氧

基、异丁氧基、烷氧基烷基优选地甲氧基甲基、烷氧基烷氧基优选地2-甲氧基乙氧基、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、芳氧基优选地苯氧基、任选地被一个氟取代的芳烷氧基优选地苄氧基、4-氟苄氧基、氨基、烷基羰基氨基优选地乙酰基氨基、烷基磺酰基优选地甲基磺酰基、烷基磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基、(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基。

[0412] 优选的式Ie-1g化合物是式Ie-1h1的那些：

[0413] 

Ie-1h1

[0414] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0415] R如上文对于式I所定义；

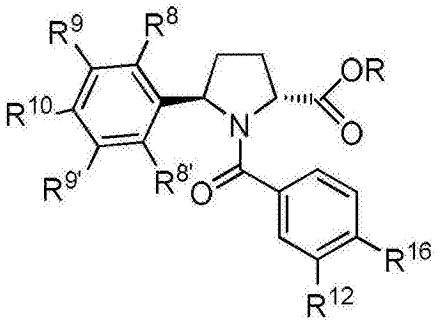
[0416] R^8、$R^{8'}$、R^9、$R^{9'}$和R^{10}如上文对于式Ie-1g所定义；

[0417] R^{12}如上文对于式Ie-1g所定义，优选地R^{12}是H、氟、氯、甲基、CF_3、硝基、氰基、甲氧基或环丙基甲氧基；

[0418] R^{13}、$R^{13'}$、R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}如上文对于式Ie-1g所定义，优选地$R^{13'}$、R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}是氯、氰基、羟基、甲基、三氟甲基、氰基甲基、甲氧基、异丙氧基、异丁氧基、OCF_3、环丙基甲氧基、苯氧基、环丙基甲氧基、苄氧基、(4-氟苄基)氧基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙氧基、氨基甲酰基甲氧基，或者R^{13}、$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{14}是氯、甲基磺酰基氨基，或者R^{13}、$R^{13'}$、R^{14}和$R^{14'}$是H并且R^{15}是氯、甲基磺酰基氨基，$R^{13'}$、R^{14}和$R^{14'}$是H并且R^{13}和R^{15}a)独立地选自氯或甲氧基，或者b)均为F，或者c)R^{13}是F并且R^{15}是甲氧基，或者d)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是F，或者e)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是乙酰基氨基，或者f)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是氨基，或者g)R^{13}是氰基并且R^{15}是甲氧基，或者h)R^{13}是氯并且R^{15}是氰基，或者i)R^{13}是氰基并且R^{15}是三氟甲基，或者j)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基，或者R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}和$R^{13'}$两者均为甲氧基，或者R^{13}、$R^{13'}$和R^{15}是H并且R^{14}和$R^{14'}$两者均为氟、甲氧基，或者R^{13}、$R^{13'}$和$R^{14'}$是H并且a)R^{14}与R^{15}一起形成稠合至与其相连的苯环的苯基部分，或者b)R^{14}和R^{15}两者均为甲氧基，或者$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}和R^{14}a)均为甲氧基，或者b)R^{13}是甲基并且R^{14}是甲基磺酰基氨基，或者c)R^{13}是甲氧基并且R^{14}是氰基，或者d)R^{13}是甲基并且R^{14}是氨基，或者$R^{13'}$、R^{14}和R^{15}是H并且R^{13}和$R^{14'}$a)均为甲氧基，或者b)R^{13}是甲氧基并且$R^{14'}$是氰基，或者c)R^{13}是甲基并且$R^{14'}$是氰基，或者R^{13}和R^{14}是H并且$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是甲氧基，或者R^{14}和R^{15}是H并且R^{13}、$R^{13'}$和$R^{14'}$是甲氧基，或者R^{13}和R^{14}是甲氧基并且$R^{13'}$和R^{15}是H并且$R^{14'}$是氰基，或者R^{14}和R^{15}是甲氧基并且R^{13}和$R^{14'}$是H并且$R^{13'}$是氰基，或者R^{13}和$R^{13'}$是H并且R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是甲氧基，更优选地$R^{13'}$、R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}是氯、氰基、三氟甲基、甲氧基、异丙氧基、环丙基甲氧基，或者R^{13}、$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{14}是氯，或者R^{13}、$R^{13'}$、R^{14}和$R^{14'}$是H并且R^{15}是氯、甲基磺酰基氨基，或者$R^{13'}$、R^{14}和$R^{14'}$是H并且R^{13}和R^{15}a)独立地选自氯或甲氧基，或b)均为F，或者c)R^{13}

是F并且R^{15}是甲氧基，或者d)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是F，或者e)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是乙酰基氨基，或者f)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是氨基，或者g)R^{13}是氰基并且R^{15}是甲氧基，或者h)R^{13}是氯并且R^{15}是氰基，或者i)R^{13}是氰基并且R^{15}是三氟甲基，或者j)R^{13}是甲氧基并且R^{15}是(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基，或者R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}和$R^{13'}$两者均为甲氧基，或者R^{13}、$R^{13'}$和$R^{14'}$是H并且a)R^{14}与R^{15}一起形成稠合至与其相连的苯环的苯基部分，或者b)R^{14}和R^{15}两者均为甲氧基，或者$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是H并且R^{13}和R^{14}a)均为甲氧基，或者b)R^{13}是甲基并且R^{14}是甲基磺酰基氨基，或者c)R^{13}是甲氧基并且R^{14}是氰基，或者d)R^{13}是甲基并且R^{14}是氨基，或者$R^{13'}$、R^{14}和R^{15}是H并且R^{13}和$R^{14'}$a)均为甲氧基，或者b)R^{13}是甲氧基并且$R^{14'}$是氰基，或者c)R^{13}是甲基并且$R^{14'}$是氰基，或者R^{13}和R^{14}是H并且$R^{13'}$、$R^{14'}$和R^{15}是甲氧基，或者R^{14}和R^{15}是H并且R^{13}、$R^{13'}$和$R^{14'}$是甲氧基，或者R^{13}和R^{14}是甲氧基并且$R^{13'}$和R^{15}是H并且$R^{14'}$是氰基，或者R^{14}和R^{15}是甲氧基并且R^{13}和$R^{14'}$是H并且$R^{13'}$是氰基，或者R^{13}和$R^{13'}$是H并且R^{14}、$R^{14'}$和R^{15}是甲氧基。

[0419] 其它优选的式Ie-1g化合物是式Ie-1h'的那些：

[0420] 

Ie-1h'

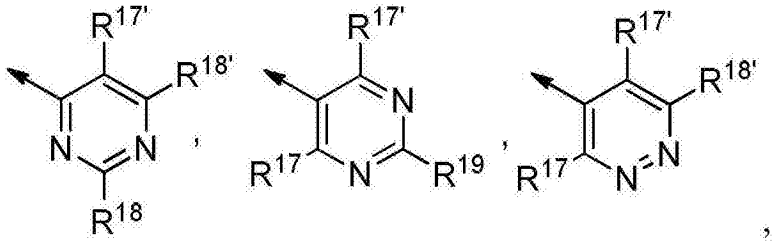
[0421] 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物和前体药物，其中

[0422] R如上文对于式I所定义；

[0423] R^{8}、$R^{8'}$、R^{9}、$R^{9'}$和R^{10}如上文对于式Ie-1g所定义；

[0424] R^{12}如上文对于式Ie-1g所定义，优选地R^{12}是H、氟、氯、甲基、CF_3或甲氧基，更优选地R^{12}是H或甲氧基；

[0425] R^{16}选自由以下组成的杂芳基部分的组：

[0426] 

[0427] 其中箭头标示与苯环的连接点；

[0428] R^{17}、$R^{17'}$、R^{18}、$R^{18'}$和R^{19}独立地选自H、卤素优选地氯和氟、氰基、烷基优选地甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基优选地CF_3或CHF_2、羟基、羟基烷基、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基、异丙氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3、$OCHF_2$或1,1,1-三氟乙氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、烷氧基烷基优选地甲氧基甲基、环烷基烷氧基优选地环丙基甲氧基、芳烷氧基优选地苄氧基、氨基、烷基氨基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、氨基甲酰基、羟基氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、烷基氨基甲酰基氨基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基

磺酰基优选地甲基磺酰基、卤代烷基磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基、(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基、卤代烷基磺酰基氨基，优选地R^{17}、$R^{17'}$、$R^{18'}$和R^{19}独立地选自H、卤素优选地氯和氟、氰基、烷基优选地甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基优选地CF_3、烷氧基优选地甲氧基、乙氧基、异丙氧基、卤代烷氧基优选地OCF_3、$OCHF_2$或1,1,1-三氟乙氧基、烷氧基烷基优选地甲氧基甲基、芳烷氧基优选地苄氧基、氨基、烷基羰基氨基、氨基甲酰基、甲脒基、羟基甲脒基、烷基磺酰基优选地甲基磺酰基、烷基磺酰基氨基优选地甲基磺酰基氨基、(N-甲基-N-甲基磺酰基)氨基，更优选地R^{17}、$R^{17'}$、$R^{18'}$和R^{19}独立地选自H、卤素优选地氯、烷氧基优选地甲氧基，甚至更优选地R^{17}、$R^{17'}$、$R^{18'}$和R^{19}独立地选自H、卤素优选地氯、烷氧基优选地甲氧基。

[0429] 优选的式Ie-1h'化合物是其中R^{16}选自2-2-甲氧基嘧啶-4-基、2,4-二苄氧基嘧啶-5-基、2,4-二甲氧基嘧啶-5-基、3,6-二甲氧基哒嗪-5-基、2-甲氧基嘧啶-5-基、2-甲氧基嘧啶-3-基的那些。

[0430] 特别优选的本发明的化合物是在下表1中所列的那些：

[0431] 表1：

[0432]

化合物编号	化合物名称	$(M+H)^+$
1	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	436.9
2	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	420.9
3	(2S,5R)-1-(3-((4-氯苄基)氧基)-5-甲氧基苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	501.4
4	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-氟-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	424.9
5	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	420.9
6	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-5-苯乙氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	481.0

[0433]

8	(2S,5R)-1-([1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	406.9
9	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-(3,3-二苯基丙氧基)-5-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	571.1
10	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-氟-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	424.9
11	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	420.9
12	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苄基)氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	545.0
13	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	436.9
14	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3,5-二甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	390.8
15	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(苯氧基甲基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	436.9
16	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-((2-氟苄基)氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	454.9
17	(2S,5R)-1-(3-氯-5-甲氧基苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	395.2
18	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	424.9
19	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-苯乙氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	450.9
20	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(苯并二氢吡喃-3-羰基)吡咯烷-2-甲酸	386.8
21	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3,5-二乙氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	418.9
23	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-苯乙氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	450.9
24	(2S)-1-([1,1'-联苯]-4-羰基)-4-苄基-5-苯基吡咯烷-2-甲酸	462.6
25	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1,2,3,4-四氢萘-2-羰基)吡咯烷-2-甲酸	384.9
26	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-异丁基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	386.9
27	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-6-羰基)吡咯烷-2-甲酸	410.8
28	(2S,5R)-1-([1,1'-联苯]-4-羰基)-5-苯基吡咯烷-2-甲酸	372.4
29	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-氟-5-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	378.8
30	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-苯基烟酰基)吡咯烷-2-甲酸	407.9
31	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-5-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	434.9
32	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-羰基)吡咯烷-2-甲酸	436.9
33	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	428.8
34	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(4-甲氧基苯基)-5-苯基-1H-吡唑-3-羰基)吡咯烷-2-甲酸	503.0

[0434]

35	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-异丙氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	388.9
36	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲氧基)-5-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	485.9
37	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2,3-二氢-1H-茚-2-羰基)吡咯烷-2-甲酸	370.8
38	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲基-5-(三氟甲氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	428.8
39	(2S,5R)-1-(3-(苄氧基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	436.9

[0435]

40	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	360.8
41	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-苯基嘧啶-5-羰基)吡咯烷-2-甲酸	408.9
42	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	414.8
43	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	438.9
44	4-((2S,5R)-2-羧基-5-(2-氯苯基)吡咯烷-1-羰基)-2,6-二甲氧基嘧啶-1-鎓甲酸盐	438.8
45	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-苯基丁酰基)吡咯烷-2-甲酸	372.9
46	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲基-5-(三氟甲基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	412.8
47	(2S,5R)-1-([1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(3-氯吡啶-2-基)吡咯烷-2-甲酸	407.9
48	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-羟基-5-(三氟甲基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	414.8
49	(2S,5S)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	360.8
50	(2S,5R)-1-(3,5-二甲氧基苯甲酰基)-5-苯基吡咯烷-2-甲酸	356.4
51	(S)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	402.5
52	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-苯基丙酰基)吡咯烷-2-甲酸	358.8
53	(2S,5S)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	436.9
54	(2S,5R)-1-([1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(吡啶-2-基)吡咯烷-2-甲酸	373.4
55	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5-苯基吡啶甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	407.9
57	(2S,5R)-5-(2-氟苯基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	344.3
58	(2S,5R)-1-(2-([1,1'-联苯]-4-基)乙酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	420.9
59	(2R,5S)-1-([1,1'-联苯]-4-羰基)-5-苯基吡咯烷-2-甲酸	372.4
60	(2S,5R)-5-苯基-1-(2-苯基乙酰基)吡咯烷-2-甲酸	310.4
61	(2R,5S)-5-苯基-1-(2-苯基乙酰基)吡咯烷-2-甲酸	310.4
62	(2S,5R)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)-5-(2-甲氧基苯基)吡咯烷-2-甲酸	356.4
63	(2R,5S)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	360.8
64	(2R,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	360.8
65	(2S)-5-(4-氯苯基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	360.8

[0436]

66	(2S)-5-([1,1'-联苯]-4-基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	402.5
67	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯	374.8
68	(2S)-5-(2-氯苄基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	374.8
69	(2S)-5-环己基-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	332.4
70	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-(3-甲氧基苯基)乙酰基)吡咯烷-2-甲酸	374.8
71	(2S,5S)-5-(2-氯苯基)-1-(3,5-二甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	390.8
72	(2S,5R)-5-([1,1'-联苯]-2-基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	402.5
74	2-((2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-基)乙酸	374.8
75	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-苯基嘧啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	408.9
76	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(2-氟苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸	425.9
77	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(2-氯苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸	442.3
78	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(2-甲氧基苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸	437.9
79	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(3-氟苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸	425.9
80	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(3-甲氧基苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸	437.9
81	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(4-甲氧基苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸	437.9
82	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(4-氟苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸	425.9
83	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-(2-氯苯基)嘧啶-5-羰基)吡咯烷-2-甲酸	443.3
84	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-甲基-6-苯基烟酰基)吡咯烷-2-甲酸	421.9
85	(2S,5R)-1-(4-氯-2-(吡啶-3-基)嘧啶-5-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	444.3
86	(2S,5R)-1-(4-氯-2-(吡啶-2-基)嘧啶-5-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	444.3
87	(2S,5R)-1-(4-氯-2-(吡啶-4-基)嘧啶-5-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	444.3

[0437]

88	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(吡啶-2-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	407.9
89	(2S,5R)-1-(4-((4-氯苯氧基)甲基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	471.3
90	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-((4-氟苯氧基)甲基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	454.9
91	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-((4-甲氧基苯氧基)甲基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	466.9
92	(2S,5R)-1-(4-((2-氯苯氧基)甲基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	471.3
93	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-((2-甲氧基苯氧基)甲基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	466.9
94	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-((3-甲氧基苯氧基)甲基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	466.9
95	(2S,5R)-1-(4-((3-氯苯氧基)甲基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	471.3
96	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-((对甲苯基氧基)甲基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	450.9
97	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-((3-甲氧基苄基)氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	466.9
98	(2S,5R)-1-(4-((3-氯苄基)氧基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	471.3
99	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	455.9
100	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-((3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	454.9
101	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(吡啶-2-基甲氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	437.9
102	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(吡啶-4-基甲氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	437.9
103	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(吡啶-3-基甲氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	437.9
104	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	410.9
105	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(异噁唑-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	397.8
106	(2S,5R)-1-(4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	397.8
107	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(5-(对甲苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	488.0
108	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(5-氧代-3-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	488.9
109	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	478.9
110	(2S,5R)-1-(4-(1H-吡唑-1-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	396.8
111	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(噁唑-5-基)苯甲酰基)吡	397.8

	咯烷-2-甲酸	
112	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	424.9
113	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',5'-二氯-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	475.8
114	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	408.9
115	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(呋喃-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	396.8
116	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	437.9
117	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(3-氟吡啶-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	425.9
118	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	407.9
119	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	450.9
120	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(吡啶-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	407.9
121	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	421.9
122	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	437.9
[0438] 123	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	436.9
124	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4'-氰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	431.9
125	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(4-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	437.9
126	(2S,5R)-1-(4'-氯-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	441.3
127	(2S,5R)-1-(3'-氯-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	441.3
128	(2S,5R)-1-(2'-氯-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	441.3
129	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	500.0
130	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	500.0
131	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	500.0
132	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(萘-2-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	456.9
133	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	442.9
134	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-羟基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	422.9

[0439]

135	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	490.9
136	(2S,5R)-1-(2'-(苄氧基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	513.0
137	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-苯氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	499.0
138	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-异丙氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	465.0
139	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-异丁氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	479.0
140	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-(环丙基甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	477.0
141	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-((4-氟苄基)氧基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	531.0
142	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(6-氯吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	442.3
143	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(6-氟吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	425.9
144	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-氯吡啶-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	442.3
145	(2S,5R)-1-(4-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	460.3
146	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-氯吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	442.3
147	(2S,5R)-1-(4-(6-(苄氧基)吡啶-3-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	514.0
148	(2S,5R)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	396.8
149	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(嘧吩-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	412.9
150	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-环己基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	412.9
151	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	485.0
152	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(9-氧代-9H-芴-2-羰基)吡咯烷-2-甲酸	432.9
153	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	485.0
154	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	414.9
155	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(9-甲基-9H-咔唑-2-羰基)吡咯烷-2-甲酸	433.9
156	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-苯氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	422.9
157	(2S,5R)-1-(4-苄基苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	420.9
158	(2S,5R)-1-(4-苯甲酰基苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	434.9
159	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(嘧啶-2-基)苯甲酰基)吡	408.9

[0440]

	咯烷-2-甲酸	
160	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	468.9
161	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	468.9
162	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	438.9
163	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	451.9
164	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-吗啉并嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	494.0
165	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-(哌啶-1-基)嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	492.0
168	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(环己烷羰基)吡咯烷-2-甲酸	336.8
169	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-甲基戊酰基)吡咯烷-2-甲酸	324.8
172	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(4-甲基哌啶-1-基)-3-硝基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	472.9
173	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	427.9
174	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲基-4-吗啉基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	429.9
175	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(哌啶-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	413.9
176	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-吗啉基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	415.9
177	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-氟基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	438.9
178	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(4-氯苯基)环己烷羰基)吡咯烷-2-甲酸	447.4
179	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-苯基环己烷羰基)吡咯烷-2-甲酸	412.9
183	((2R,5S)-2-(2-氯苯基)-5-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基)(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮	460.9
184	(2R,5S)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	436.9
189	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(2-氟苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸	425.9
191	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5-甲氧基-6-苯基烟酰基)吡咯烷-2-甲酸	437.9
192	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	452.9
193	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(3-甲氧基吡啶-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	437.9

[0441]

194	(2S)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-4,4-二甲基吡咯烷-2-甲酸	465.0
195	(2S)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-4-甲基吡咯烷-2-甲酸	450.9
196	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	436.9
197	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-氰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	431.9
198	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',6'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	466.9
199	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',4'-二氯-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	475.8
200	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	474.9
201	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2,2'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	466.9
202	(2S,5R)-1-(4'-氯-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	471.3
203	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(4-甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	438.9
204	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',4'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	466.9
205	(2S,5R)-1-([1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(吡啶-3-基)吡咯烷-2-甲酸	373.4
206	(2R,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	436.9
207	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-苯基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)吡咯烷-2-甲酸	446.9
208	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯	450.9
211	(2S,4S,5R)-5-(2-氯苯基)-4-(羟基甲基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	466.9
217	(2S,4S,5S)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-4-(苯基磺酰基)吡咯烷-2-甲酸	577.1
220	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-4-氰基-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	461.9
221	(2S,3R,5R)-5-(2-氯苯基)-3-氰基-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	461.9
224	(2S,5R)-1-(2-氯-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	441.3
225	(2S,5R)-1-(2'-氯-2-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	471.3

[0442]

226	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	481.0
227	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-甲基噻吩-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	426.9
228	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',6'-二氯-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	475.8
229	(2S,5R)-1-(2'-氯-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	471.3
230	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-(嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	438.9
231	(2S,5R)-1-(2'-甲脒基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	448.9
232	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	420.4
233	(2S,5R)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(邻甲苯基)吡咯烷-2-甲酸	416.5
234	(2S,5R)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-甲氧基苯基)吡咯烷-2-甲酸	432.5
235	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	450.9
236	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	467.9
237	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	468.9
238	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(5-甲氧基吡嗪-2-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	438.9
239	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	481.9
240	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(3-甲氧基吡嗪-2-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	438.9
241	(2S,5R)-1-(4-(2-氯-4-(二甲基氨基)嘧啶-5-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	486.4
242	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2,6-二甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	468.9
243	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-(二甲基氨基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	449.9
244	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	438.9
245	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-(2-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	468.9
246	(2S,5R)-5-(2-氟苯基)-1-(4-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	421.4

	247	(2S,5R)-1-(4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸	452.4
	248	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	420.9
	249	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	436.9
	250	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-(2-氧代吡咯烷-1-基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	490.0
	251	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5-苯基吡嗪-2-羰基)吡咯烷-2-甲酸	408.9
	252	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5-甲氧基-6-(2-甲氧基苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸	467.9
	253	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(5-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	438.9
	254	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(哒嗪-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	408.9
	255	(2S,5R)-1-(4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	397.8
	256	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(4-(对甲苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	488.0
[0443]	257	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-甲氧基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	443.9
	258	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-羰基)吡咯烷-2-甲酸	444.9
	259	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(4-甲氧基嘧啶-5-基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	445.9
	260	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(4-甲氧基嘧啶-5-基)哌嗪-1-羰基)吡咯烷-2-甲酸	446.9
	261	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	458.0
	262	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	458.0
	263	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-氰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	431.9
	264	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-异丁氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	479.0
	265	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2,4-二氯嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	477.7
	266	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	498.9
	267	(2S,5R)-1-(4-(2-氯-4-甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	473.3

[0444]

268	(2S,3S,5S)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-3-甲基吡咯烷-2-甲酸	450.9
269	(2S,5R)-1-(4-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸	451.5
270	(2S,5R)-1-(2'-(2-氨基-2-氧代乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	479,9
271	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-(环丙基甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	477,0
272	(2S,5R)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-苯基吡咯烷-2-甲酸	402,5
273	(2S,5R)-5-(3-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	436,9
274	(2S,5R)-5-(4-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	436,9
275	(2S,5R)-5-(3-氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	420,4
276	(2S,5R)-5-(4-氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	420,4
278	(2S,5R)-4-乙酰基-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	478,9
279	(2S,4S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-2-甲酸	481,0
280	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	438,9
281	(2S,5R)-5-环己基-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	408,5
283	(2S,5R)-1-(4-(2-氯-4-甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	473,3
284	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(3-甲氧基吡啶-2-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	437,9
285	(2R,5R)-5-(2-氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	420,4
286	(2S,5S)-5-(2-氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	420,4
287	(2R,5S)-5-(2-氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	420,4
288	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	474,9
289	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',4'-二氟-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	442,9
290	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	420,9

[0445]

291	(2S,5R)-5-(2,6-二氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	438,4
292	(2S,5R)-5-(2,4-二氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	438,4
293	(2S,5R)-5-(2,4-二氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	471,3
294	(2S,5R)-5-异丁基-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	382,5
295	(2S,5R)-5-异丙基-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	368,4
296	(2S,5R)-1-(3-氯-4-(嘧啶-4-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	443,3
297	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-氟-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	424,9
298	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-氟-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	454,9
299	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4'-氟-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	454,9
300	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(6-乙氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	451,9
301	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(6-异丙氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	465,9
302	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	451,9
303	(2S,5R)-1-(3-氯-4-(2-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	473,3
304	(2S,5R)-1-(3-氯-4-(嘧啶-5-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	443,3
305	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-4-氟基-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-3-甲基吡咯烷-2-甲酸	475,9
306	(2S,4S,5R)-5-(2-氯苯基)-4-氟基-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-4-甲基吡咯烷-2-甲酸	475,9
307	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',3'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	466,9
308	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3',4'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	466,9
309	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',3',4'-三甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	497,0
310	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',3',6'-三甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	497,0
311	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3',5'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	466,9

[0446]

312	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',5'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	466,9
313	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-异丙基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	449,0
314	(2S,5R)-1-(2,2'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸	450,5
315	(2S,5R)-1-(2-氟-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸	438,4
316	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-氟-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	454,9
318	(2S,5R)-5-环戊基-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	394,5
319	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-乙基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	434,9
320	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2,6-二甲基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	435,9
321	(2S,5R)-1-(4-(2,4-双(苄氧基)嘧啶-5-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	621,1
322	(2S,5R)-1-([1,1':4',1''-三联苯基]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	483,0
323	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4'-丙基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	449,0
324	(2S,5R)-1-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	463,0
325	(2S,5R)-1-(3-氯-4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	503,3
326	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5-(2-甲氧基苯基)吡嗪-2-羰基)吡咯烷-2-甲酸	438,9
327	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-(4-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	467,9
328	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	467,9
329	(2S,5R)-1-(3-氯-4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	473,3
330	(2S,5R)-1-(3-氯-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	472,3
331	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(4-(4-氯苯基)噻唑-2-基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	531,5
332	(2S,5R)-5-(2-氟苯基)-1-(5-甲氧基-6-(2-甲氧基苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸	451,5
333	(2S,5R)-1-(1-(苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	454,9

[0447]

334	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-(吡咯烷-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	429,9
335	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5-甲氧基-6-(2-甲氧基苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸	467,9
336	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-甲氧基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	443,9
337	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	498,9
338	(2S,5R)-5-(2-溴苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	481,4
339	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-氰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	431,9
340	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-氰基-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	461,9
341	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-氰基-2',4'-双(2,2,2-三氟乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	627,9
342	(2S,5R)-1-(3'-氨基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	435,9
343	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲基-3'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	514,0
344	(2S,5R)-1-(3'-乙酰胺基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	478,0
345	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5'-氰基-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	461,9
346	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5'-氰基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	445,9
347	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(4,6-二甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	467,9
348	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	468,9
349	(2S,5S)-5-异戊基-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	396,5
350	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-4'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	530,0
351	(2S,5R)-1-(4'-乙酰胺基-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	494,0
352	(2S,5R)-1-(3'-甲脒基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	448,9
353	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-((E)-N'-羟基甲脒基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	464,9
354	(2S,5R)-5-(2-氟苯基)-1-(2'-甲氧基-4'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	513,6

[0448]

355	(2S,5R)-5-(2,4-二氟苯基)-1-(4-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	469,4
356	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-(5-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	467,9
357	(2S,5R)-1-(4'-氨基-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	451,9
358	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',3,6'-三甲氧基-[2,3'-联吡啶]-5-羰基)吡咯烷-2-甲酸	498,9
359	(2S,5R)-1-(3'-氨基甲酰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	449,9
360	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5'-氰基-2',3'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	491,9
361	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-氰基-4',5'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	491,9
362	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3',4',5'-三甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	497,0
363	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-(氰基甲基)-4',5'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	506,0
364	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3',4'-二氰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	456,9
365	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5'-氰基-2'-氟-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	449,9
366	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-氟-3',4'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	484,9
367	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-3-氟苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	485,9
368	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-氟-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	455,9
369	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-氰基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	506,9
370	(2S,5R)-1-(1-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	516,4
371	(2S,5R)-1-(5'-氰基-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸	445,5
372	(2S,5R)-1-(4-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-3-氟苯甲酰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸	469,4
373	(2S,5R)-1-(3-氟-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸	439,4
374	(2S,5R)-1-(4-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)苯甲酰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸	452,4
375	(2S,5R)-1-(3'-氨基甲酰基-4'-氰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	474,9

[0449]

376	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	526,9
377	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(4-(吗啉基磺酰基)-2-硝基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	608,1
378	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-硝基-4-(哌啶-1-基磺酰基)苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	606,1
379	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(4-(N,N-二乙基氨磺酰基)-2-硝基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	594,1
380	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(4-甲基-2-硝基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	472,9
381	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-氰基-4-硝基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	483,9
382	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(4-硝基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	458,9
383	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	476,9
384	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	488,9
385	(2S,5R)-1-(1-(5-氯-2-硝基苯基)哌啶-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	493,4
386	(2S,5R)-5-(2-氰基苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	427,5
387	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-氰基-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	461,9
388	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-氟-4'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	518,0
389	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-氟-3'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	518,0
390	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-氰基-2-氟-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	449,9
391	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-氰基-4-(甲基磺酰胺基)苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	532,0
392	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-氰基-4-甲氧基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	468,9
393	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-(甲基磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	575,0
394	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-硝基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	458,9
395	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(4-氰基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	438,9
396	(2S,5R)-5-(3,5-二氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	438,4

[0450]

397	(2S,5R)-5-(3,4-二氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	438,4
398	(2S,5R)-5-(2,3-二氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	438,4
399	(2S,5R)-5-(2,5-二氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	438,4
400	(2S,5R)-5-([1,1'-联苯]-2-基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	478,6
401	(2S,5R)-1-(2'-氰基-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸	445,5
402	(2S,5R)-5-(4-氰基苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	427,5
403	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(5-甲基-4-(苯基磺酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	552,0
404	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-氰基-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	449,9
405	(2S,5R)-1-(2'-氯-5'-氰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸	466,3
406	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-氰基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	499,9
407	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	511,9
408	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲基-3'-(N-甲基甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	528,0
409	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-4'-(N-甲基甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	544,0
410	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(5-氰基-2-甲氧基苯基)-5-甲氧基烟酰基)吡咯烷-2-甲酸	492,9
411	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(2,4-二甲氧基苯基)-5-甲氧基烟酰基)吡咯烷-2-甲酸	497,9
412	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(2,4-二甲氧基苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸	467,9
413	(2S,5R)-1-(2'-氰基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸	483,4
414	(2S,5R)-1-(3'-氰基-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸	433,4
415	(2S,5R)-1-(2'-氯-5'-氰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸	449,9
416	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)-3-氟苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	486,9
417	(2S,5R)-5-(2-氟苯基)-1-(2'-甲基-3'-(N-甲基甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	511,6

[0451]

418	(2S,5R)-5-(2-氟苯基)-1-(2'-甲氧基-4'-(N-甲基甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	527,6
419	(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	468,9
420	(2S,5R)-5-(2,3-二氟苯基)-1-(4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	470.4
421	(2S,5R)-1-(5'-氯基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2,3-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸	447.4
422	(2S,5R)-5-(2,3-二氟苯基)-1-(2'-甲氧基-4'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	531.5
423	(2S,5R)-5-(2,3-二氟苯基)-1-(2'-甲基-3'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	515.5
424	(2S,5R)-5-(2-氟苯基)-1-(2'-甲基-3'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸	497.6
425	(2S,5R)-5-(2,3-二氟苯基)-1-(4-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	439.4
426	(2S,5R)-5-(2,3-二氟苯基)-1-(3-甲氧基-4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	470.4
427	(2S,5R)-5-(2-氟苯基)-1-(3-甲氧基-4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	452.4
428	(2S,5R)-5-(2,3-二氟苯基)-1-(4-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	470.4
429	(2S,5R)-1-(5'-氯基-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2,3-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸	463.4
430	(2S,5R)-1-(5'-氯基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸	429.5
431	(2S,5R)-5-(2,3-二氟苯基)-1-(4-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)-3-氟苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸	488.4
432	(2S,5R)-1-(4-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)-3-氟苯甲酰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸	470.4

[0452] 表1的化合物使用从CambridgeSoft(Cambridge,MA,USA)购买的ChemDraw Ultra 12命名。

[0453] 式I化合物可以通过不同方式使用本领域技术人员已知的反应制备。在实施例部分描述的反应方案以示例的方式说明可能的不同方法。

[0454] 应用

[0455] 炎性疾病可选自由下列组成的组(不限于此):类风湿性关节炎;炎性肠病(IBD),包括但不限于克罗恩病、溃疡性结肠炎和结肠炎;佩吉特病;骨质疏松症;多发性骨髓瘤;葡萄膜炎;急性和慢性髓性白血病;胰腺β细胞破坏;类风湿性脊椎炎;骨关节炎;痛风性关节炎以及其它关节炎病症;痛风;成人呼吸窘迫综合征(ARDS);慢性肺部炎性疾病;硅沉着病;肺结节病;银屑病;鼻炎;过敏反应;接触性皮炎;胰腺炎;哮喘;肌肉变性;恶病质,例如继发于感染或恶性肿瘤的恶病质、继发于获得性免疫缺陷综合征的恶病质;莱特尔氏综合征;I型糖尿病;骨吸收疾病;移植物抗宿主反应;缺血再灌注损伤;脑外伤;多发性硬化;脑型疟疾;败血症;脓毒性休克;中毒性休克综合征;内毒素性休克;革兰氏阴性败血症;由感染例

如流行性感冒引起的发热和肌痛;胃灼热。更特定地,炎性疾病可选自由下列组成的组(不限于此):类风湿性关节炎;炎性肠病(IBD),包括但不限于克罗恩病、溃疡性结肠炎和结肠炎;佩吉特病;骨质疏松症;多发性骨髓瘤;葡萄膜炎;急性和慢性髓性白血病;胰腺β细胞破坏;类风湿性脊椎炎;骨关节炎;痛风性关节炎以及其它关节炎病症;痛风;成人呼吸窘迫综合征(ARDS);慢性肺部炎性疾病;硅沉着病;肺结节病;银屑病;鼻炎;过敏反应;接触性皮炎;胰腺炎;哮喘;肌肉变性;恶病质,例如继发于感染或恶性肿瘤的恶病质、继发于获得性免疫缺陷综合征的恶病质;莱特尔氏综合征;骨吸收疾病;移植物抗宿主反应;缺血再灌注损伤;脑外伤;多发性硬化;脑型疟疾;败血症;脓毒性休克;中毒性休克综合征;内毒素性休克;革兰氏阴性败血症;由感染例如流行性感冒引起的发热和肌痛;以及胃灼热。

[0456] 甚至更特定地,炎性疾病可选自由下列组成的组(不限于此):类风湿性关节炎;痛风性关节炎以及其它关节炎病症;炎性肠病(IBD),包括但不限于克罗恩病、溃疡性结肠炎和结肠炎。

[0457] 还甚至更特定地,炎性疾病可选自由下列组成的组(不限于此):类风湿性关节炎;炎性肠病(IBD),包括但不限于克罗恩病、溃疡性结肠炎和结肠炎。

[0458] 在一个实施方案中,炎性疾病是TNF、IL-1、IL-6和/或IL-8介导的疾病或疾病状态。

[0459] 接受本发明的治疗/药物的患者优选为温血动物,更优选人。

[0460] 本发明还提供用于延缓患者炎性疾病发作的方法,所述方法包括向有此需要的患者给药药物有效量的式(I)化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物或前体药物。炎性疾病选自由下列组成的组:类风湿性关节炎;炎性肠病(IBD),包括但不限于克罗恩病、溃疡性结肠炎和结肠炎;佩吉特病;骨质疏松症;多发性骨髓瘤;葡萄膜炎;急性和慢性髓性白血病;胰腺β细胞破坏;类风湿性脊椎炎;骨关节炎;痛风性关节炎以及其它关节炎病症;痛风;成人呼吸窘迫综合征(ARDS);慢性肺部炎性疾病;硅沉着病;肺结节病;银屑病;鼻炎;过敏反应;接触性皮炎;胰腺炎;哮喘;肌肉变性;恶病质,例如继发于感染或恶性肿瘤的恶病质、继发于获得性免疫缺陷综合征的恶病质;莱特尔氏综合征;I型糖尿病;骨吸收疾病;移植物抗宿主反应;缺血再灌注损伤;脑外伤;多发性硬化;脑型疟疾;败血症;脓毒性休克;中毒性休克综合征;内毒素性休克;革兰氏阴性败血症;由感染例如流行性感冒引起的发热和肌痛;胃灼热,所述方法包括向有此需要的患者给药药物有效量的式(I)化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物。更特定地,炎性疾病可选自由下列组成的组(不限于此):类风湿性关节炎;炎性肠病(IBD),包括但不限于克罗恩病、溃疡性结肠炎和结肠炎;佩吉特病;骨质疏松症;多发性骨髓瘤;葡萄膜炎;急性和慢性髓性白血病;胰腺β细胞破坏;类风湿性脊椎炎;骨关节炎;痛风性关节炎以及其它关节炎病症;痛风;成人呼吸窘迫综合征(ARDS);慢性肺部炎性疾病;硅沉着病;肺结节病;银屑病;鼻炎;过敏反应;接触性皮炎;胰腺炎;哮喘;肌肉变性;恶病质,例如继发于感染或恶性肿瘤的恶病质、继发于获得性免疫缺陷综合征的恶病质;莱特尔氏综合征;骨吸收疾病;移植物抗宿主反应;缺血再灌注损伤;脑外伤;多发性硬化;脑型疟疾;败血症;脓毒性休克;中毒性休克综合征;内毒素性休克;革兰氏阴性败血症;由感染例如流行性感冒引起的发热和肌痛;以及胃灼热。

[0461] 甚至更特定地,炎性疾病可选自由下列组成的组(不限于此):类风湿性关节炎;痛风性关节炎以及其它关节炎病症;炎性肠病(IBD),包括但不限于克罗恩病、溃疡性结肠炎

和结肠炎。

[0462] 还甚至更特定地，炎性疾病可选自由下列组成的组(不限于此)：类风湿性关节炎；炎性肠病(IBD)，包括但不限于克罗恩病、溃疡性结肠炎和结肠炎。

[0463] 在一个实施方案中，炎性疾病是TNF、IL-1、IL-6和/或IL-8介导的疾病或疾病状态。

[0464] 接受本发明的用于延缓炎性疾病发作的治疗的患者优选为温血动物，更优选人。

[0465] 本发明进一步提供式(I)化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物，其用于延缓炎性疾病发作。炎性疾病可选自由下列组成的组(不限于此)：类风湿性关节炎；炎性肠病(IBD)，包括但不限于克罗恩病、溃疡性结肠炎和结肠炎；佩吉特病；骨质疏松症；多发性骨髓瘤；葡萄膜炎；急性和慢性髓性白血病；胰腺β细胞破坏；类风湿性脊椎炎；骨关节炎；痛风性关节炎以及其它关节炎病症；痛风；成人呼吸窘迫综合征(ARDS)；慢性肺部炎性疾病；硅沉着病；肺结节病；银屑病；鼻炎；过敏反应；接触性皮炎；胰腺炎；哮喘；肌肉变性；恶病质，例如继发于感染或恶性肿瘤的恶病质、继发于获得性免疫缺陷综合征的恶病质；莱特尔氏综合征；I型糖尿病；骨吸收疾病；移植物抗宿主反应；缺血再灌注损伤；脑外伤；多发性硬化；脑型疟疾；败血症；脓毒性休克；中毒性休克综合征；内毒素性休克；革兰氏阴性败血症；由感染例如流行性感冒引起的发热和肌痛；胃灼热。更特定地，炎性疾病可选自由下列组成的组(不限于此)：类风湿性关节炎；炎性肠病(IBD)，包括但不限于克罗恩病、溃疡性结肠炎和结肠炎；佩吉特病；骨质疏松症；多发性骨髓瘤；葡萄膜炎；急性和慢性髓性白血病；胰腺β细胞破坏；类风湿性脊椎炎；骨关节炎；痛风性关节炎以及其它关节炎病症；痛风；成人呼吸窘迫综合征(ARDS)；慢性肺部炎性疾病；硅沉着病；肺结节病；银屑病；鼻炎；过敏反应；接触性皮炎；胰腺炎；哮喘；肌肉变性；恶病质，例如继发于感染或恶性肿瘤的恶病质、继发于获得性免疫缺陷综合征的恶病质；莱特尔氏综合征；骨吸收疾病；移植物抗宿主反应；缺血再灌注损伤；脑外伤；多发性硬化；脑型疟疾；败血症；脓毒性休克；中毒性休克综合征；内毒素性休克；革兰氏阴性败血症；由感染例如流行性感冒引起的发热和肌痛；胃灼热。

[0466] 甚至更特定地，炎性疾病可选自由下列组成的组(不限于此)：类风湿性关节炎；痛风性关节炎以及其它关节炎病症；炎性肠病(IBD)，包括但不限于克罗恩病、溃疡性结肠炎和结肠炎。

[0467] 还甚至更特定地，炎性疾病可选自由下列组成的组(不限于此)：类风湿性关节炎；炎性肠病(IBD)，包括但不限于克罗恩病、溃疡性结肠炎和结肠炎。

[0468] 在一个实施方案中，炎性疾病是TNF、IL-1、IL-6和/或IL-8介导的疾病或疾病状态。

[0469] 接受本发明的用于延缓炎性疾病发作的药物的患者优选为温血动物，更优选人。

[0470] 根据本发明的进一步的特征，提供用于调节需要这种治疗的患有炎性疾病的患者、优选温血动物并且甚至更优选人中的GPR43受体活性的方法，所述方法包括向所述患者给药有效量的本发明的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物或前体药物。

[0471] 根据一个实施方案，本发明的化合物、其药学上可接受的盐或溶剂合物或前体药物可以作为组合疗法的一部分给药。因此，在本发明实施方案的范围内包括共给药除了含有本发明的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物作为活性成分之外还含有

额外的治疗剂和/或活性成分的组合物和药物。此类多重药物方案(通常称为组合疗法)可用于治疗和/或预防任何由GPR43受体调节介导或者与GPR43受体调节有关的疾病或病症，特别是类风湿性关节炎；炎性肠病(IBD)，包括但不限于克罗恩病、溃疡性结肠炎和结肠炎；佩吉特病；骨质疏松症；多发性骨髓瘤；葡萄膜炎；急性和慢性髓性白血病；胰腺β细胞破坏；类风湿性脊椎炎；骨关节炎；痛风性关节炎以及其它关节炎病症；痛风；成人呼吸窘迫综合征(ARDS)；慢性肺部炎性疾病；硅沉着病；肺结节病；银屑病；鼻炎；过敏反应；接触性皮炎；胰腺炎；哮喘；肌肉变性；恶病质，例如继发于感染或恶性肿瘤的恶病质、继发于获得性免疫缺陷综合征的恶病质；莱特尔氏综合征；I型糖尿病；骨吸收疾病；移植物抗宿主反应；缺血再灌注损伤；脑外伤；多发性硬化；脑型疟疾；败血症；脓毒性休克；中毒性休克综合征；内毒素性休克；革兰氏阴性败血症；由感染例如流行性感冒引起的发热和肌痛；胃灼热。此类治疗剂组合的使用对于治疗需要治疗的患者或者处于发展成这种患者的风险中的患者的上述所列疾病特别适合。

[0472] 除了需要治疗有效性之外，所述治疗有效性使得使用除式I的GPR43激动剂或部分激动剂化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物之外的活性剂成为必需，另外合理的是强迫或高度推荐使用包含代表辅助疗法，即，对本发明的GPR43受体激动剂或部分激动剂化合物所执行的功能进行互补和补充的活性成分的药物组合。用于辅助治疗目的的合适的补充治疗剂包括这样的药物，即其治疗直接源自或间接伴随基础或潜在的GPR43受体调节疾病或病症的疾病或病症，而不是直接治疗或预防由GPR43受体调节介导或与GPR43受体调节有关的疾病或病症。

[0473] 因此，本发明的治疗方法和药物组合物可采用单一疗法形式的式I化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物，但此类方法和组合物还可以多重疗法的形式使用，其中一种或多种式I化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物与一种或多种其它治疗剂(例如本文更详细描述的那些)组合共给药。

[0474] 可以与式I化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物或前体药物组合给药，并且或者单独给药或者在同一药物组合物中给药的其它活性成分的实例包括但不限于：

[0475] (i)抗炎剂，包括类固醇(皮质类固醇，例如糖皮质激素)，

[0476] (ii)非类固醇抗炎药(NSAIDS)(即安萨科(Asacol)、颇得斯安(Pentasa))以及TNFα抑制剂，例如类克(Remicaide)、恩利(Enbrel)和TNF特异性单克隆抗体，例如修美乐(Humira)。NSAIDS的其它实例是下文提及的这些，但不限于此：

[0477] (a)水杨酸酯类(如阿司匹林、水杨酸甲酯、二氟尼柳、贝诺酯、法斯拉明(faislamine)、阿莫普林(amoxiprin))；

[0478] (b)芳基链烷酸类(如双氯芬酸、吲哚美辛、舒林酸、2-芳基丙酸)；

[0479] (c)洛芬类(如卡洛芬、非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、酮洛芬、酮咯酸、洛索洛芬、萘普生、噻洛芬酸)；

[0480] (d)N-芳基邻氨基苯甲酸类(如灭酸、甲灭酸、甲氯芬那酸)；

[0481] (e)吡唑烷衍生物类(如保泰松、羟布宗)；

[0482] (f)昔康类(如吡罗昔康、美洛昔康)；

[0483] (g)昔布类(如塞来昔布、罗非昔布、伐地昔布、帕瑞昔布、依托昔布)；磺苯胺(如尼美舒利)；

[0484] (h)脂氧合酶抑制剂类(如黄芩素、咖啡酸、七叶亭、棉酚、去甲二氢愈创木酸、氟比洛芬、去甲二氢愈创木酸、二十碳三炔酸、5-羟基二十碳四烯酸(HETE)内酯、5(S)-HETE、二十碳四炔酸);

[0485] (i)大环内酯衍生物类(如9-(S)-二氢红霉素衍生物);

[0486] (j)抗炎肽(antiflamin)(如衍生自精囊蛋白的肽、选择蛋白结合肽、基于杀菌通透性增强蛋白的阳离子肽、IL-2衍生肽);

[0487] (k)抗炎细胞因子(如IL-1受体拮抗剂、IL-4、IL-6、IL-10、IL-11和IL-13);

[0488] (l)促炎细胞因子抑制剂(如肿瘤坏死因子-α、IL-18);

[0489] (m)半乳凝素(如半乳凝素-1);

[0490] (n)中和促炎信号分子/细胞因子的抗体,如抗TNF-α抗体、抗IL-1抗体等;以及

[0491] (o)他汀类。

[0492] 上面的组合包括本发明的化合物或药学上可接受的盐或溶剂合物或前体药物不仅与一种其它活性化合物的组合而且还与两种或更多种活性化合物的组合。

[0493] 在本发明的上述组合实施方案中,式I化合物、其药学上可接受的盐或溶剂合物或前体药物以及其它治疗活性剂可就剂型而言以单独或者彼此相结合的方式并且就其给药时间而言以连续或同时的方式给药。因此,一种组分试剂的给药可以在其它一种或多种组分试剂的给药之前、同时或之后。

[0494] 本发明还提供用于治疗和/或预防炎性疾病的发展或者用于延缓炎性疾病发作的药物组合物,所述药物组合物包含式I化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物或前体药物以及至少一种药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂和/或佐剂。如上面所指出,本发明还涵盖除了含有本发明的化合物、其药学上可接受的盐或溶剂合物或前体药物作为活性成分之外还含有额外治疗剂和/或活性成分的药物组合物。

[0495] 如上面所述,本发明的化合物、其药学上可接受的盐或溶剂合物或前体药物可以用于单一疗法或组合疗法中。因此,根据一个实施方案,本发明提供本发明的化合物用于制造用于至少一种上述目的的药物的用途,其中将所述药物与至少一种额外治疗剂和/或活性成分组合给药至有此需要的患者,优选温血动物,并且甚至更优选人。此种多重药物方案的益处和优势、可能的给药方案以及合适的额外治疗剂和/或活性成分是上面描述的那些。

[0496] 通常,本发明的化合物可以配制为包含至少一种本发明的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物或前体药物以及至少一种药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂和/或佐剂,以及任选的一种或多种另外的药物活性化合物的药物制剂。

[0497] 作为非限制性实例,此种制剂可以呈适于口服给药、肠胃外给药(例如静脉内、肌内或皮下注射或者静脉内输注)、局部给药(包括经眼睛)、吸入给药、皮肤贴剂给药、植入给药、栓剂给药等的形式。此类合适的给药形式-取决于给药方式,其可以是固体的、半固体的或液体的-以及在其制备中使用的方法以及载体、稀释剂和赋形剂是技术人员清楚的;参考最新版的Remington's Pharmaceutical Sciences。

[0498] 此类制剂的一些优选的、但非限制性的实例包括片剂、丸剂、散剂、锭剂、囊剂、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液、糖浆剂、气溶胶、软膏剂、霜剂、洗剂、软和硬明胶胶囊、栓剂、滴剂、作为大丸剂给药和/或连续给药的无菌可注射溶液和无菌包装散剂(其通常在使用前重构),其可以与载体、赋形剂和本身适于此类制剂的稀释剂例如乳糖、右旋糖、蔗糖、

山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、纤维素、(无菌)水、甲基纤维素、羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯、滑石、硬脂酸镁、食用油、植物油和矿物油或其合适的混合物一起配制。制剂可以任选地含有在药物制剂中常用的其它物质,例如润滑剂、湿润剂、乳化和助悬剂、分散剂、崩解剂、增量剂、填充剂、防腐剂、甜味剂、芳香剂、流动调节剂、脱离剂等。还可以将组合物配制为提供其中所含的一种或多种活性化合物的快速释放、持续释放或延缓释放。

[0499] 优选地,本发明的药物制剂呈单位剂量形式,并且可以适当地包装在例如盒、泡罩、小瓶、瓶子、小袋、安瓿或任何其它合适的单剂量或多剂量贮存器或容器(其可以适当地进行标记)中;任选地与含有产品信息和/或使用说明书的一个或多个活页印刷品一起。通常,此类单位剂量将含有介于0.05mg与1000mg之间,并且通常介于1mg与500mg之间的至少一种本发明的化合物,例如每单位剂量约10mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg或400mg。

[0500] 通常,取决于待预防或治疗的病症和给药途径,通常每千克患者体重每天给药介于0.01mg至100mg之间、更经常地介于0.1mg与50mg之间,例如介于1mg与25mg之间,例如约0.5mg、1mg、5mg、10mg、15mg、20mg或25mg的本发明的活性化合物,其可以作为每日一次剂量给药,每天分成一次或多次剂量给药,或者基本上连续给药,例如使用点滴输注。

[0501] 定义

[0502] 下面对在整个申请,包括说明书和权利要求书中使用的术语进行定义和解释。

[0503] 当描述本发明的化合物时,除非另外指出,否则所使用的术语按照下列定义进行解释。

[0504] 当基团可被取代时,此类基团可以被一个或多个取代基,并且优选被一个、两个或三个取代基取代。取代基可以选自但不限于例如包括以下的组:卤素、羟基、氧代、氰基、硝基、酰胺基、羧基、氨基、氰基卤代烷氧基和卤代烷基。

[0505] 如本文所使用,术语例如"烷基、芳基或环烷基,每一个任选地被...取代"或者"烷基、芳基或环烷基,其任选地被...取代"包括"任选地被...取代的烷基"、"任选地被...取代的芳基"和"任选地被...取代的环烷基"。

[0506] 术语"卤素(halo或halogen)"意指氟、氯、溴或碘。优选的卤素基团是氟和氯。

[0507] 术语"烷基"本身或者作为另一取代基的一部分是指式C_nH_{2n+1}的烃基,其中n是大于或等于1的数字。通常,本发明的烷基包含1至6个碳原子,优选1至4个碳原子,更优选1至3个碳原子,还更优选1至2个碳原子。烷基可以是直链或支链的并且可以是如本文所指出被取代的。C_{x-y}-烷基和Cx-Cy-烷基是指包含x至y个碳原子的烷基。

[0508] 合适的烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基、戊基和其同分异构体(例如正戊基、异戊基)、以及己基和其同分异构体(例如正己基、异己基)。优选的烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0509] 当后缀"ene"("亚烷基")与烷基结合使用时,旨在指如本文所定义的烷基具有两个单键作为与其它基团的连接点。术语"亚烷基"包括亚甲基、亚乙基、甲基亚甲基、亚丙基、乙基亚乙基和1,2-二甲基亚乙基。

[0510] 如本文所使用,术语"烯基"是指包含一个或多个碳-碳双键的可以是直链或支链的不饱和烃基。合适的烯基包含2至6个碳原子,优选2至4个碳原子,还更优选2至3个碳原子。烯基的实例是乙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基和其同分异构体、2-己

烯基和其同分异构体、2,4-戊二烯基等。

[0511] 如本文所使用，术语“炔基”是指一类单价不饱和烃基，其中不饱和源自一个或多个碳-碳三键的存在。炔基典型地并且优选地具有与上面关于烯基所述相同的碳原子数。炔基的非限制性实例是乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、2-戊炔基和其同分异构体、2-己炔基和其同分异构体等。术语“亚烯基”和“亚炔基”分别指具有两个单键作为与其它基团的连接点的如上文所定义的烯基或炔基。

[0512] 单独或组合的术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢被替换为如上文所定义的卤素的具有如上文所定义的含义的烷基。此类卤代烷基的非限制性实例包括氯甲基、1-溴乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1,1,1-三氟乙基等。

[0513] 如本文所使用，术语“环烷基”是环状烷基，即具有1或2个环状结构的单价、饱和或不饱和烃基。环烷基包括单环或二环烃基。环烷基可以在环中包含3个或更多个碳原子，并且通常，根据本发明包含3至10个碳原子，更优选3至8个碳原子，还更优选3至6个碳原子。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基，其中环丙基是特别优选的。

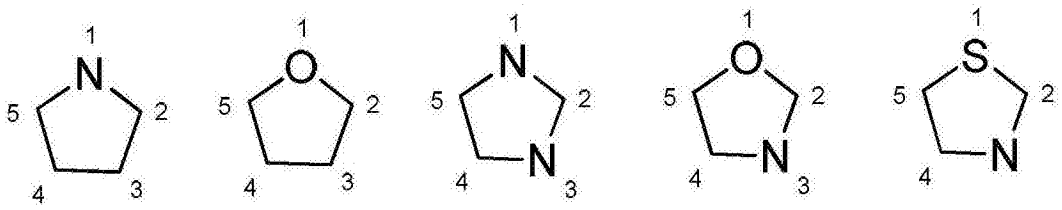
[0514] 当后缀“ene”与环状基团结合使用时，旨在指如本文所定义的环状基团具有两个单键作为与其它基团的连接点。

[0515] 因此，“亚环烷基”在本文中是指式C_nH_{2n-2}的饱和同素环烃基二价基。合适的亚环烷基是C_{3-6}亚环烷基，优选C_{3-5}亚环烷基(即1,2-亚环丙基、1,1-亚环丙基、1,1-亚环丁基、1,2-亚环丁基、1,3-亚环丁基、1,3-亚环戊基或1,1-亚环戊基)，更优选C_{3-4}亚环烷基(即1,3-亚环丙基、1,1-亚环丙基、1,1-亚环丁基、1,2-亚环丁基)。

[0516] 当环烷基中至少一个碳原子被杂原子替代时，所得到的环在本文中称作“杂环烷基”或“杂环基”。

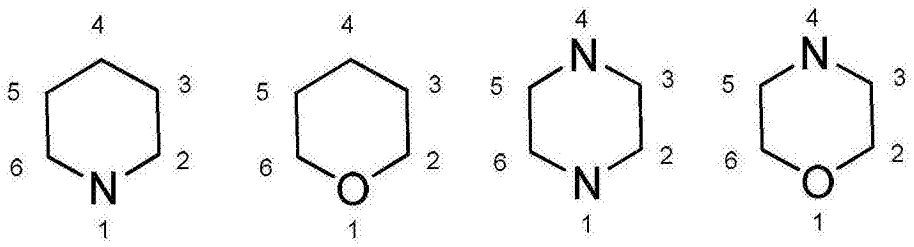
[0517] 如本文所使用，术语“杂环基”、“杂环烷基”或“杂环”本身或者作为另一基团的一部分是指在至少一个含碳原子的环中具有至少一个杂原子的非芳香族的、完全饱和的或部分不饱和的环状基团(例如3至7元单环、7至11元二环，或者含有总共3至10个环原子)。含有杂原子的杂环基的每个环可具有1个、2个、3个或4个选自氮、氧和/或硫原子的杂原子，其中氮和硫杂原子可任选地被氧化并且氮杂原子可任选地被季铵化。杂环基的任何碳原子可被氧代取代(例如哌啶酮、吡咯烷酮)。只要化合价允许，杂环基可在环或环系统的任何杂原子或碳原子处连接。多环杂环的环可以通过一个或多个螺原子稠合、桥连和/或连接。非限制性的示例性杂环基包括氧杂环丁基、哌啶基、氮杂环丁基、2-咪唑啉基、吡唑烷基、咪唑烷基、异噁唑啉基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、哌啶基、3H-吲哚基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、2-氧代哌嗪基、哌嗪基、高哌嗪基、2-吡唑啉基、3-吡唑啉基、四氢-2H-吡喃基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、3,4-二氢-2H-吡喃基、3-二氧戊环基、1,4-二噁烷基、2,5-二氧代咪唑烷基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、二氢吲哚基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢喹啉基、四氢异喹啉-1-基、四氢异喹啉-2-基、四氢异喹啉-3-基、四氢异喹啉-4-基、硫代吗啉-4-基、硫代吗啉-4-基亚砜、硫代吗啉-4-基砜、1,3-二氧戊环基、1,4-氧硫杂环己基、1H-吡咯嗪基、四氢-1,1-二氧代噻吩基、N-甲酰基哌嗪基和吗琳-4-基。

[0518] 杂环基和亚杂环基部分的环原子基于下面的图表编号：



吡咯烷基 四氢呋喃基 咪唑啉基 噁唑烷基 噻唑烷基

[0519]



哌啶基 四氢吡喃基 哌嗪基 吗啉基

[0520] 如本文所使用，术语“芳基”是指具有单个环(即苯基)或者稠合在一起(例如萘基)或共价连接的多个芳环的多不饱和的芳香族烃基，典型地含有5至12个原子；优选6至10个原子，其中至少一个环是芳香族的。芳环可任选地包括一个至两个与其稠合的额外环(环烷基、杂环基或杂芳基)。芳基还意欲包括本文所列举碳环系统的部分氢化衍生物。芳基的非限制性实例包括苯基、联苯基、亚联苯基(biphenylyl)、5-四氢萘基(tetralinyl)或6-四氢萘基、萘-1-基或萘-2-基、4-茚基、5-茚基、6-茚基或7-茚基、1-苊基(acenaphtylenyl)、2-苊基、3-苊基、4-苊基或5-苊基、3-二氢苊基(acenaphtenyl)、4-二氢苊基或5-二氢苊基、1-并环戊二烯基(pentalenyl)或2-并环戊二烯基、4-茚满基或5-茚满基、5-四氢萘基(tetrahydronaphthyl)、6-四氢萘基、7-四氢萘基或8-四氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基、1,4-二氢萘基、1-芘基、2-芘基、3-芘基、4-芘基或5-芘基。

[0521] 如本文所使用，术语“亚芳基”意欲包括二价碳环芳环系统，例如亚苯基、亚联苯基(biphenylylene)、亚萘基、亚茚基(indenylene)、亚并环戊二烯基(pentalenylene)、亚薁基(azulenylene)等。亚芳基还意欲包括上面所列举碳环系统的部分氢化衍生物。此类部分氢化衍生物的非限制性实例是1,2,3,4-四氢亚萘基、1,4-二氢亚萘基等。

[0522] 术语“芳基烷基”或“芳烷基”是指其中一个碳与芳基环连接的直链或支链烷基。芳烷基的非限制性实例包括苄基、苯乙基、(萘-1-基)甲基或(萘-2-基)甲基。当芳烷基被取代时，一个或多个取代基或者连接在烷基上或者连接在芳基环上。“x元芳烷基”是指其中一个碳与x元芳基环连接的直链或支链烷基。当芳基中的至少一个碳原子被杂原子替代时，所得到的环在本文中称作杂芳基环。

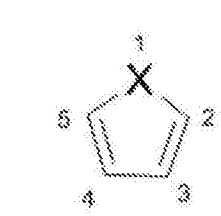
[0523] 如本文所使用，术语“杂芳基”本身或者作为另一基团的一部分是指但不限于含有稠合在一起的或者共价连接的1至2个环的5至12碳原子芳环或环系统，典型地含有5至6个原子；其中至少一个环是芳香族的，其中在一个或多个这些环中的一个或多个碳原子被氧、氮和/或硫原子替代，其中氮和硫杂原子可以任选地被氧化并且氮杂原子可以任选地被季铵化。此类环可以与芳基、环烷基、杂芳基或杂环基环稠合。此类杂芳基的非限制性实例包括：呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、噁三唑基、噻三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噁嗪基、二氧

杂环己烯基、噻嗪基、三嗪基、咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基、噻吩并[3,2-b]呋喃基、噻吩并[3,2-b]噻吩基、噻吩并[2,3-d][1,3]噻唑基、噻吩并[2,3-d]咪唑基、四唑并[1,5-a]吡啶基、吲哚基、吲嗪基、异吲哚基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、吲唑基、苯并咪唑基、1,3-苯并噁唑基、1,2-苯并异噁唑基、2,1-苯并异噁唑基、1,3-苯并噻唑基、1,2-苯并异噻唑基、2,1-苯并异噻唑基、苯并三唑基、1,2,3-苯并噁二唑基、2,1,3-苯并噁二唑基、1,2,3-苯并噻二唑基、2,1,3-苯并噻二唑基、噻吩并吡啶基、嘌呤基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、6-氧代-哒嗪-1(6H)-基、2-氧代吡啶-1(2H)-基、6-氧代-哒嗪-1(6H)-基、2-氧代吡啶-1(2H)-基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、喹啉基、异喹啉基、噌嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基。

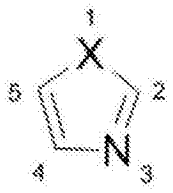
[0524] 如本文所使用，术语“亚杂芳基”意指二价碳环芳环系统，包括亚吡啶基(pyridinylene)等。

[0525] 杂芳基或亚杂芳基部分的环原子基于下面的图表编号：

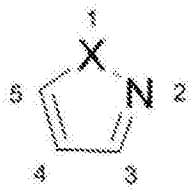
[0526]



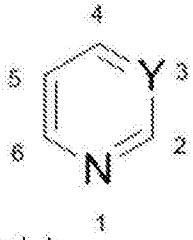
X选自：
N、O或S
实例：
吡咯基
呋喃基
噻吩基



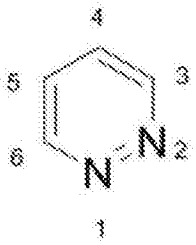
X选自：
N、O或S
实例：
咪唑基
噁唑基
噻唑基



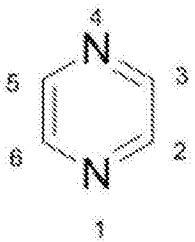
X选自：
N、O或S
实例：
吡唑基
异噁唑基
异噻唑基



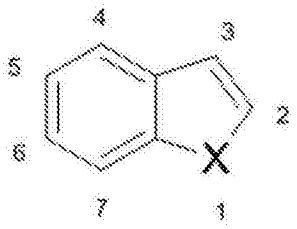
Y选自：
C、N
实例：
吡啶基
嘧啶基



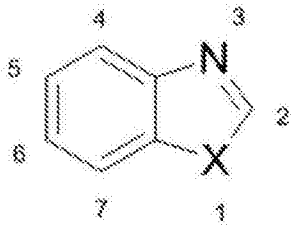
哒嗪基



吡嗪基

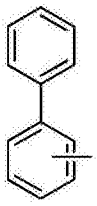


X选自：
N、O或S
实例：
吲哚基
苯并呋喃基
苯并噻吩基



X选自：
N、O或S
实例：
苯并咪唑基
苯并噁唑基
苯并噻唑基

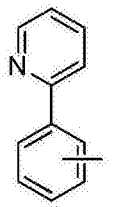
[0527] 如本文所使用，术语“联芳基”指通过单键连接的如本文所定义的两个芳基部分。此类联芳基部分的非限制性实例包括联苯基。

[0528] 

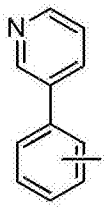
联苯基

[0529] 如本文所使用，术语“杂联芳基”指通过单键连接的如本文所定义的两个杂芳基部分或者如本文所定义的杂芳基部分和芳基部分。此类杂联芳基部分的非限制性实例包括吡啶基苯基，其意欲包括(2-吡啶基)苯基、(3-吡啶基)

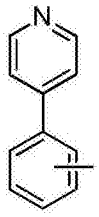
[0530] 苯基和(4-吡啶基)苯基、联吡啶基。

[0531] 

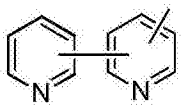
(2-吡啶基)苯基



(3-吡啶基)苯基



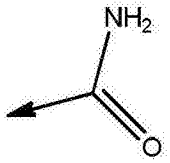
(4-吡啶基)苯基



联吡啶基

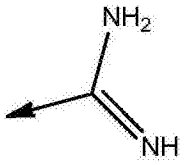
[0532] 如本文所使用，术语“烷基氨基”意指被一个或两个烷基取代的氨基。这包括单烷基氨基和二烷基氨基。

[0533] 如本文所使用，术语“氨基甲酰基”意指下式的基团：

[0534] 

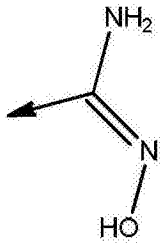
[0535] 其中箭头限定连接点。

[0536] 如本文所使用，术语“甲脒基”意指下式的基团：

[0537] 

[0538] 其中箭头限定连接点。

[0539] 如本文所使用，术语“羟基甲脒基”意指下式的基团：

[0540] 

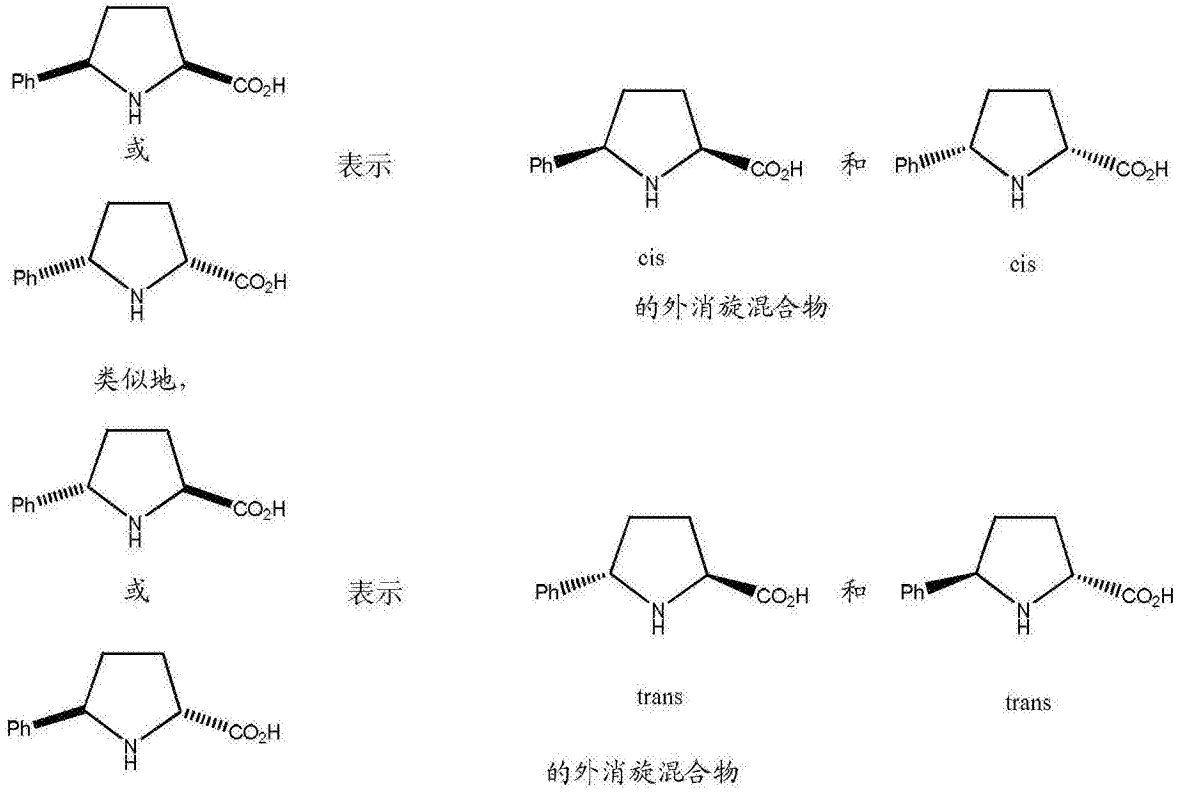
[0541] 其中箭头限定连接点。

[0542] 式I和其子式的化合物含有至少一个不对称中心，并且因此可作为不同的立体异构形式存在。因此，本发明包括所有可能的立体异构体，并且不仅包括外消旋化合物，而且还包括各个对映异构体以及它们的非外消旋混合物。当希望化合物是单一的对映异构体时，可通过本领域已知的立体特异性合成、通过拆分最终产物和任何方便的中间体、或者通过手性色谱方法获得所希望的化合物。最终产物、中间体或原材料的拆分可以通过本领域已知的任何合适的方法实现。参见例如Stereochemistry of Organic Compounds，E.L.Eliel，S.H.Wilen和L.N.Mander(Wiley-Interscience，1994)，关于立体化学通过引用并入本文。

[0543] 来自本发明的化合物中不对称碳的键在本文中可使用实线(—)、曲折线(〰)、实楔形(▬)或虚楔形(┅)、实棒(▬)或虚棒(┅)来描绘。使用实线来描绘来自不对称碳原子的键意思是指意欲包括所有可能的立体异构体，除非根据上下文清楚地表明预期特定的立体异构体。使用实楔形或虚楔形来描绘来自不对称碳原子的键意思是指仅意欲包括所示的立体异构体。

[0544] 本发明的化合物还可含有一个以上不对称碳原子。在这些化合物中，使用实线来描绘来自不对称碳原子的键意思是指意欲包括所有可能的立体异构体，除非根据上下文清楚地表明预期特定的立体异构体。在这些化合物中，使用实棒或虚棒意思是指相对立体化学。例如，

[0545]



[0546] 本发明的化合物可以呈药学上可接受的盐形式。式I化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成盐和碱盐。合适的酸加成盐由形成无毒盐的酸形成。实例包括乙酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、右旋樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环己氨基磺酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、六氟磷酸盐、羟苯酰苯酸盐、氢氯化物/氯化物、氢溴化物/溴化物、氢碘化物/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘酸盐(naphthylate)、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、蔗糖盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐和昔萘酸盐(xinofoate)。合适的碱盐由形成无毒盐的碱形成。实例包括铝、精氨酸、苄星青霉素(benzathine)、钙、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、甘氨酸、赖氨酸、镁、葡甲胺、乙醇胺(olamine)、钾、钠、氨丁三醇、2-(二乙基氨基)乙醇、乙醇胺、吗啉、4-(2-羟基乙基)吗啉和锌盐。也可以形成酸和碱的半盐，例如半硫酸盐和半钙盐。优选的药学上可接受的盐包括氢氯化物/氯化物、氢溴化物/溴化物、硫酸氢盐/硫酸盐、硝酸盐、柠檬酸盐和乙酸盐。

[0547] 当本发明的化合物含有酸性基团以及碱性基团时，本发明的化合物也可以形成内盐，并且此类化合物在本发明的范围内。当本发明的化合物含有供氢杂原子(例如NH)时，本发明还涵盖通过转移所述氢原子至碱性基团或者分子内原子所形成的盐和/或同分异构体。

[0548] 式I化合物的药学上可接受的盐可以通过这些方法中的一种或多种制备：

[0549] (i)通过使式I化合物与希望的酸反应；

[0550] (ii)通过使式I化合物与希望的碱反应；

[0551] (iii)通过从式I化合物的合适的前体移除酸或碱不稳定性保护基或者通过使用希望的酸使合适的环状前体例如内酯或内酰胺开环;或者

[0552] (iv)通过与适当的酸反应或者借助合适的离子交换柱将式I化合物的一种盐转化成另一种。

[0553] 所有这些反应典型地在溶液中进行。盐可从溶液中沉淀并且通过过滤收集或者可通过蒸发溶剂而回收。盐中的电离程度可从完全电离至几乎不电离不等。

[0554] 术语“溶剂合物”在本文中用于描述包含本发明的化合物以及一种或多种药学上可接受的溶剂分子(例如乙醇)的分子复合体。当所述溶剂是水时,采用术语“水合物”。

[0555] 当提到式I化合物时,包括提到其盐、溶剂合物、多组分复合体和液体晶体。

[0556] 本发明的化合物包括如上文所定义的式I化合物,包括其所有的多晶型物和晶癖、其前体药物和同分异构体(包括光学的、几何的和互变异构的同分异构体)以及同位素标记的式I化合物。

[0557] 另外,尽管通常情况下,对于本发明的化合物的盐,优选药学上可接受的盐,但应当注意,本发明在最广义上还包括非药学上可接受的盐,其可以例如用于本发明的化合物的分离和/或纯化。例如,使用光学活性的酸或碱形成的盐可用于形成可利于上面式I化合物的光学活性同分异构体分离的非对映异构盐。

[0558] 本发明通常还涵盖式I化合物的所有药学上可接受的前药和前体药物。

[0559] 如本文所使用,术语“前体药物”意指其体内的生物转化产物为活性药物的、式I化合物的药学上可接受的衍生物,例如酯。前体药物的特征在于增加的生物可用性,并且容易在体内代谢成活性化合物。出于本发明的目的,合适的前体药物包括羧酸酯,特别是烷基酯、芳基酯、酰氧基烷基酯和二氧杂环戊烯基羧酸酯;抗坏血酸酯以及其中Z是选自下表2的取代基的式I化合物。

[0560] 表2

[0561]

Z	Q
-C(O)SQ	烷基或芳基
$-C(O)NQ^1Q^2$	Q^1和Q^2独立地选自: H、烷基、芳基、OH或NH_2
$-C(O)OCHQ^1O(O)CQ^2$	Q^1= H或苯基 Q^2= 烷基或芳基
-C(O)OCHQCl	H或芳基
$-C(OQ)_3$	烷基
-C(O)OC(O)OQ	烷基或芳基
$-C(O)CH_2Q$	SMe、SOMe、SO_2Me

[0562] 如本文所使用,术语“前药”意指将被修饰形成药物种类的任何化合物,其中修饰可在身体内部或者外部进行,并且在前药到达所指出的给药药物的身体区域之前或者之后进行。

[0563] 术语“患者”是指等待或者正在接受医疗护理或者是或将是医学过程对象的温血动物,更优选人。

[0564] 术语“人”是指两种性别的处于任何发育阶段(即初生婴儿、婴儿、青少年、青年、成人)的个体。

[0565] 如本文所使用,术语“治疗(treat、treating和treatment)”意欲包括缓解或消除

病症或疾病和/或其伴随症状。

[0566] 如本文所使用，术语“预防(prevent、preventing和prevention)”是指延缓或阻止病症或疾病和/或其伴随症状的发作、排除患者患有病症或疾病、或者降低患者患有病症或疾病的风险的方法。

[0567] 如本文所使用，术语“治疗有效量”(或更简单地“有效量”)意指在给药的个体中足以达到期望治疗或预防效果的活性剂或活性成分(例如GPR43激动剂或部分激动剂)的量。

[0568] 术语“给药(administration)”或其变体(例如“给药(administering)”)意指向待治疗或预防病症、症状或疾病的患者单独或作为药学上可接受的组合物的一部分提供活性剂或活性成分(例如GPR43激动剂或部分激动剂)。

[0569] “药学上可接受的”意指药物组合物的成分彼此相容并且对其患者无毒。

[0570] 如本文所使用，术语“激动剂”意指当结合至受体时激活细胞内反应的配体。本发明的激动剂可促进细胞表面受体的内化，以使受体的细胞表面浓度降低或移除。

[0571] 如本文所使用，术语“部分激动剂”意指不管应用在受体上的化合物的量如何都不能诱导受体最大活化的激动剂。

[0572] 如本文所使用，术语“药物媒介物”意指用作溶剂或稀释剂的载体或惰性介质，在其中配制和/或给药药物活性剂。药物媒介物的非限制性实例包括乳膏、凝胶、洗液、溶液和脂质体。

[0573] 如本文所使用，术语“炎性疾病”是关于炎症、特征在于炎症、造成炎症、由炎症引起或者受累于炎症的那些。此类炎性疾病包括但不限于类风湿性关节炎；炎性肠病(IBD)，包括但不限于克罗恩病、溃疡性结肠炎和结肠炎；佩吉特病；骨质疏松症；多发性骨髓瘤；葡萄膜炎；急性和慢性髓性白血病；胰腺β细胞破坏；类风湿性脊椎炎；骨关节炎；痛风性关节炎以及其它关节炎病症；痛风；成人呼吸窘迫综合征(ARDS)；慢性肺部炎性疾病；硅沉着病；肺结节病；银屑病；鼻炎；过敏反应；接触性皮炎；胰腺炎；哮喘；肌肉变性；恶病质，例如继发于感染或恶性肿瘤的恶病质、继发于获得性免疫缺陷综合征的恶病质；莱特尔氏综合征；I型糖尿病；骨吸收疾病；移植物抗宿主反应；缺血再灌注损伤；脑外伤；多发性硬化；脑型疟疾；败血症；脓毒性休克；中毒性休克综合征；内毒素性休克；革兰氏阴性败血症；由感染例如流行性感冒引起的发热和肌痛；胃灼热。

[0574] 如本文所使用，术语“细胞因子”是指影响细胞功能并且作为在免疫、炎症或造血反应中调节细胞之间的相互作用的分子的任何分泌的多肽。细胞因子的实例包括但不限于白细胞介素-1(IL-1)优选IL-1β、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)和肿瘤坏死因子优选TNF-α。

[0575] 如本文所使用，术语“TNF、IL-1、IL-6和/或IL-8介导的疾病或疾病状态”意指其中TNF、IL-1、IL-6和/或IL-8发挥作用的所有疾病状态，无论是直接作为TNF、IL-1、IL-6和/或IL-8本身，或者通过TNF、IL-1、IL-6和/或IL-8诱导另一细胞因子释放。例如，其中IL-1发挥重要作用但其中IL-1的产生或作用是TNF的结果的疾病状态将被认为是由TNF介导的。

[0576] 参照下面的实例将更好地理解本发明。这些实例旨在是本发明有代表性的特定实施方案，并不意欲限制本发明的范围。

[0577] 化学实施例

[0578] 除非另外说明，否则所有温度均表示为℃并且所有反应均在室温(RT)下进行。

[0579] 分析型薄层色谱法(TLC)用于监测反应,确立快速色谱法条件以及证实中间体或最终产物的纯度。所使用的TLC板是Merck TLC铝薄板硅胶60F_{254}。在RT下使用紫外线照射(波长=254nm)或者2-丙醇中的0.1%溴甲酚绿喷显剂或在160℃下加热的$KMnO_4$显色剂($KMnO_4$,Na_2CO_3,NaOH,H_2O)将TLC板显色。

[0580] 在Agilent LCMS上使用电喷雾电离(ESI)获得HPLC-MS光谱。Agilent仪器包括自动采样器1200、二元泵1100、5波长检测器1100和6100Single Quad。所使用的柱是XBridge C18。

[0581] 洗脱液是溶液A(H_2O中的0.1%TFA)和溶液B(ACN中的0.1%TFA)的混合物。所使用的梯度如下:梯度A(中间体表征):保持5%溶液B的最初条件1分钟,在4分钟内线性增加至95%溶液B,在1分钟过程中保持在95%,在0.5分钟内回至最初条件并且维持1分钟;梯度B(实施例表征):保持5%溶液B的最初条件1分钟,在10分钟内线性增加至60%,在0.5分钟内线形增加至95%,在3分钟的过程中保持在95%,在0.5分钟内回至最初条件并且维持1分钟。

[0582] 在Agilent 1100(二元泵和5波长检测器)上使用人工或自动(自动采样器1100)注射开展对映体过量的测定。所使用的柱是等度模式的CHIRALPAK IA、CHIRALPAK IB或CHIRALPAK IC。取决于所得到的对映异构体或非对映异构体的分离选择洗脱液混合物:常见的混合物是:

[0583] -己烷和乙醇(0.1%TFA)

[0584] -己烷和丙醇(0.1%TFA)

[0585] -己烷和乙酸乙酯(0.1%TFA)

[0586] -己烷和二氯甲烷(0.1%TFA)

[0587] -己烷和甲基叔丁基醚(0.1%TFA)

[0588] 在来自Waters的Fractionlynx仪器上开展制备型HPLC纯化。该仪器由以下组成:级分收集器、2767样品管理器、泵控制模块II、515HPLC泵、2525二元梯度模块、开关阀、2996光电二极管阵列检测器和Micromass ZQ。所使用的柱是Waters Sunfire C18,洗脱液是溶液A(H_2O中的0.1%TFA)和溶液B(ACN中的0.1%TFA)的混合物。取决于样品中存在的杂质采用梯度,以便充分分离杂质和目标化合物。

[0589] 在Agilent 1100仪器(二元泵和5波长检测器)上使用人工注射,使用等度模式的CHIRALPAK IA或CHIRALPAK IB柱开展手性制备型HPLC纯化。取决于使用分析方法所得到的对映异构体或非对映异构体的分离选择洗脱液混合物。常见的混合物与用于ee测定的那些相同。

[0590] 在Bruker ARX 300MHz上记录^1H和^{13}C NMR光谱。化学位移以百万分率(ppm,δ单位)表示。偶合常数以赫兹单位(Hz)表示。分裂模式描述表观多重性并且描述为s(单线态)、d(二重态)、t(三重态)、q(五重态)、m(多重态)或br(宽)。

[0591] 溶剂、试剂和原材料购自众所周知的化学品供应商,例如Sigma Aldrich、Acros Organics、VWR Int.、Sopachem或Polymer labs,并且使用下列缩写:

[0592] ACN或MeCN:乙腈,

[0593] DCM:二氯甲烷,

[0594] DCE:1,2-二氯乙烷,

[0595] EtOAc或AcOEt:乙酸乙酯,

[0596] EtOH:乙醇,

[0597] MeOH:甲醇,

[0598] IPA:异丙醇,

[0599] PE:石油醚,

[0600] NMP:N-甲基吡咯烷酮,

[0601] RT:室温,

[0602] DIEA:N,N-二异丙基乙胺,

[0603] HATU:O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐,

[0604] HOBt:1-羟基苯并三唑或1-羟基苯并三唑水合物,

[0605] DMAP:N,N-二甲基氨基吡啶,

[0606] Y:产率,

[0607] g:克,

[0608] mg:毫克,

[0609] L:升,

[0610] mL:毫升,

[0611] μL:微升,

[0612] mol:摩尔,

[0613] mmol:毫摩尔,

[0614] h:小时,

[0615] min或mn:分钟,

[0616] TLC:薄层色谱法,

[0617] MW:分子量,

[0618] eq:当量,

[0619] THF:四氢呋喃,

[0620] TFA:三氟乙酸,

[0621] Ac:乙酰基,

[0622] ee:对映体过量,

[0623] tBu:叔丁基,

[0624] P:通过HPLC-MS测定的254nm下的UV纯度,

[0625] rt:保留时间,

[0626] BuLi:丁基锂,

[0627] CDI:羰基二咪唑,

[0628] TBDPS:叔丁基-二苯基甲硅烷基,

[0629] Boc_2O:二碳酸二叔丁酯,

[0630] TBAF:四丁基氟化铵,

[0631] S-Phos:2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯,

[0632] RM:反应混合物,

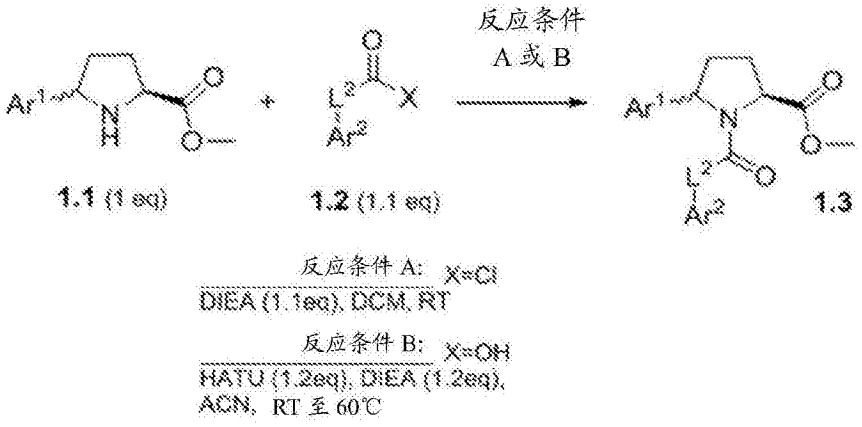
[0633] Nu:亲核体,

[0634] DMF:N,N-二甲基甲酰胺,

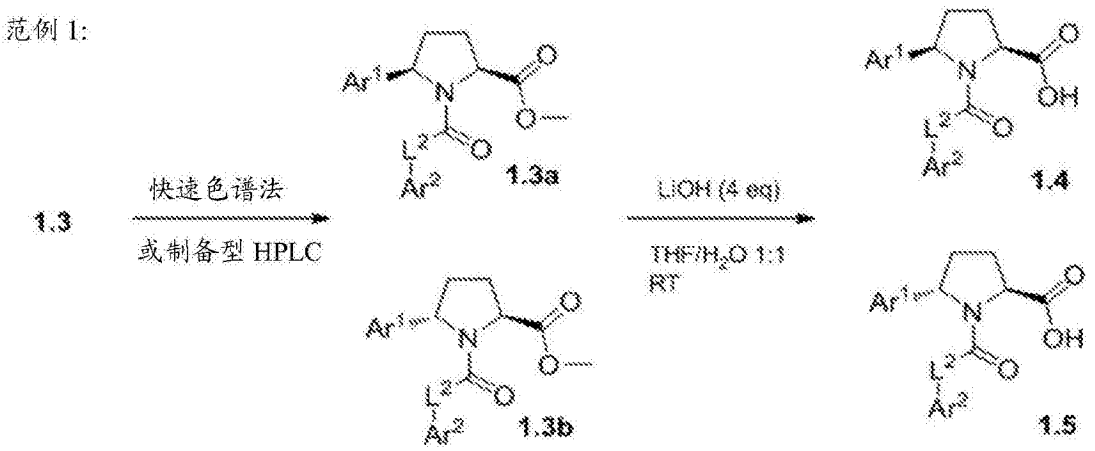
[0635] TMS:三甲基甲硅烷基。

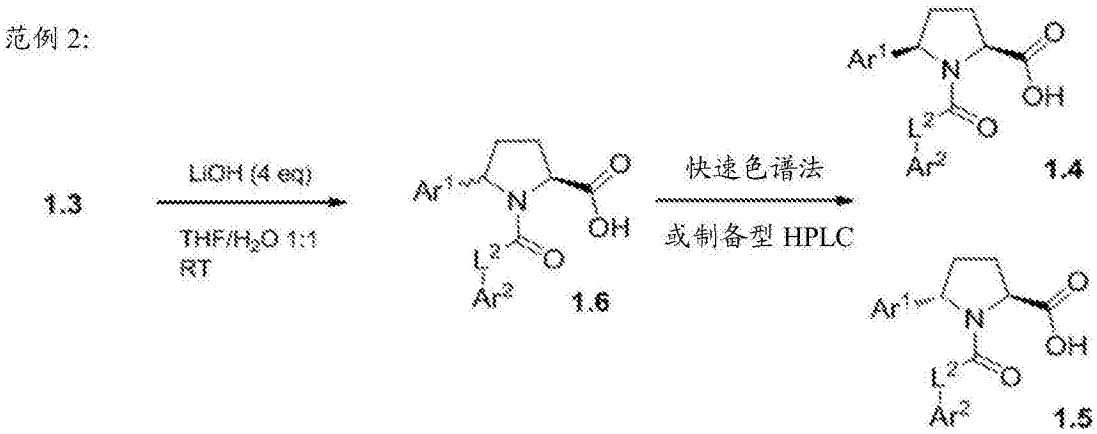
[0636] 一般合成方案

[0637] 用于合成本发明大部分化合物的一般方法概述于方案1中。



[0638]





[0639]

[0640] 方案1:用于合成本发明大部分化合物的一般方法

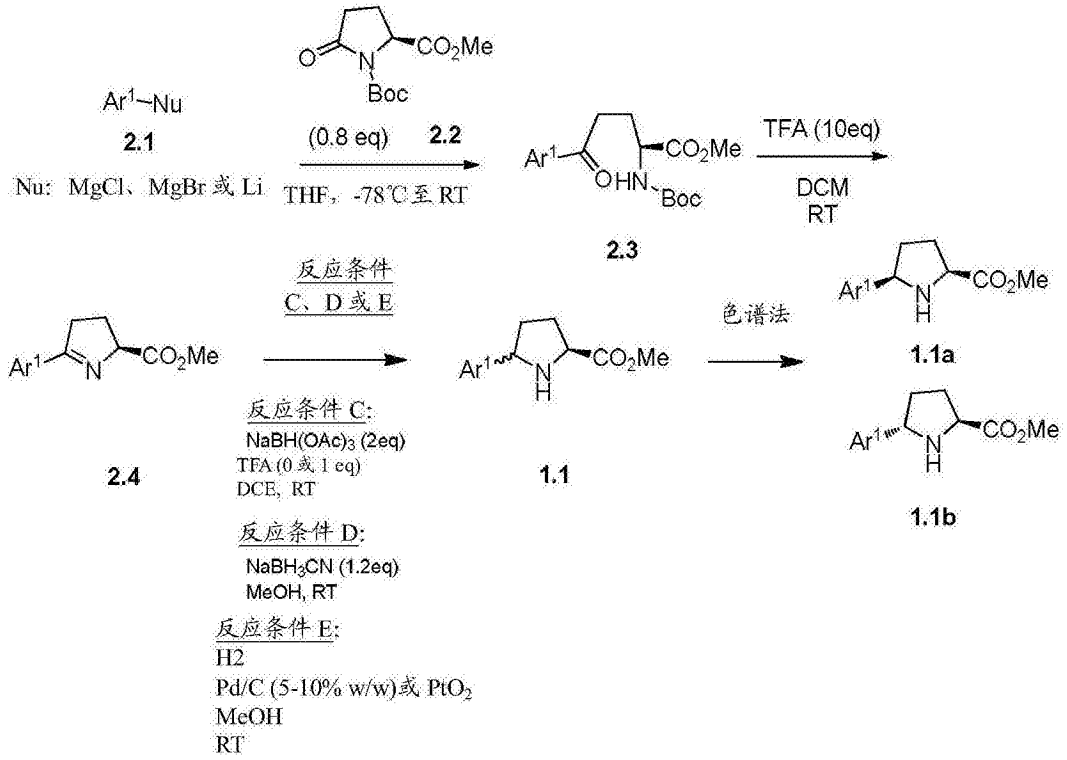
[0641] 吡咯烷甲基乙酸酯中间体1.1用酰氯或羧酸中间体1.2使用标准的酰胺偶联过程酰化得到差向异构混合物化合物1.3。

[0642] 在一些情况下,差向异构体1.3a和1.3b通过色谱法(快速色谱法或制备型HPLC)分离;随后用氢氧化锂对中间体1.3a和1.3b进行皂化,分别得到希望的羧酸产物1.4和1.5。

[0643] 以其它方式,中间体1.3用氢氧化锂皂化得到差向异构混合物1.6,通过色谱法(快

速色谱法或制备型HPLC)对其进行纯化,得到希望的羧酸产物1.4和1.5。

[0644] 如方案2中所示,吡咯烷酯中间体1.1从芳基或烷基Grignard或芳基-锂试剂合成。

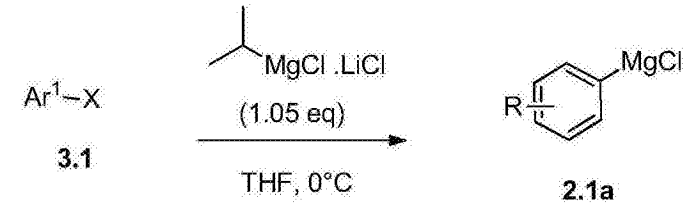
[0645] 

[0646] 方案2:用于制备吡咯烷酯中间体1.1的合成方案

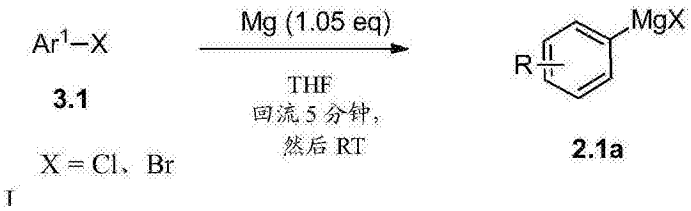
[0647] 向N-Boc-L-焦谷氨酸甲酯2.2中加入芳基或烷基Grignard或芳基-锂2.1得到中间体2.3,如Colandrea等人,Bioorg.&Med.Chem.Lett.2006,16,2905-2908以及Ying-zi Xu等人,J.Org.Chem.1999,64,4069-4078中所述。一锅Boc脱保护和在酸性条件下的环亚胺形成得到环亚胺中间体2.4,其可以通过氢化作用或者氢硼化物试剂还原得到吡咯烷酯中间体1.1。在一些情况下,差向异构体1.1a和1.1b通过快速色谱法分离。

[0648] 芳基或烷基Grignard和芳基-锂试剂2.1使用方案3中所示的方法制备。

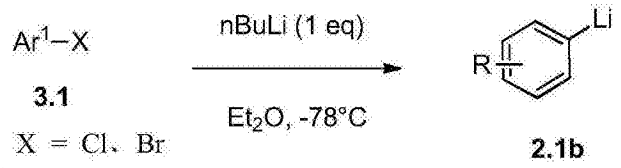
[0649] 途径1

[0650] 

[0651] 途径2

[0652] 

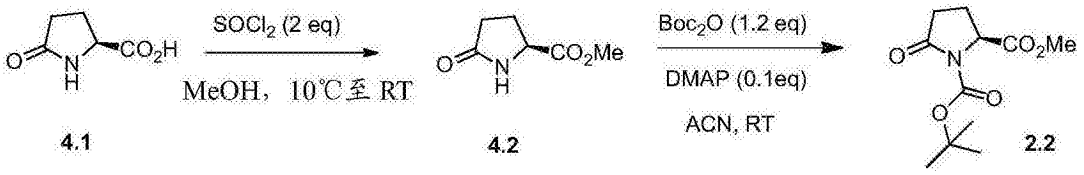
[0653] 途径3

[0654] 

[0655] 方案3:用于芳基或烷基镁和芳基-锂试剂的制备的合成方案

[0656] 芳基或烷基Grignard试剂2.1a通过方法1(异丙基氯化镁/氯化锂)或者通过方法2(镁)从芳基卤制备,并且芳基-锂试剂2.1b通过方法3(正丁基锂)合成。

[0657] N-Boc-L-焦谷氨酸甲酯2.2使用方案4中所示的方法合成。

[0658] 

[0659] 方案4:用于制备N-Boc-L-焦谷氨酸甲酯2.2的合成方案

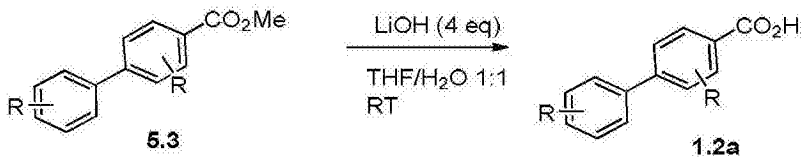
[0660] 将L-焦谷氨酸4.1转化为甲酯4.2,当将其用二碳酸二叔丁酯进行Boc保护时得到中间体2.2。

[0661] 联芳基和杂联芳基羧酸中间体1.2a使用方案5中所示三种途径(a、b或c)中的一种合成。

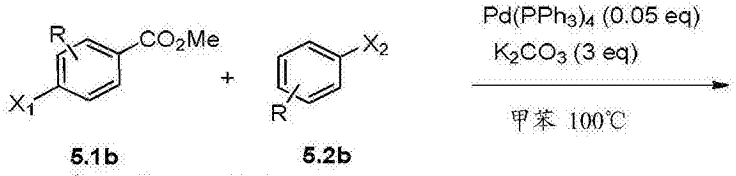
[0662] 途径a:



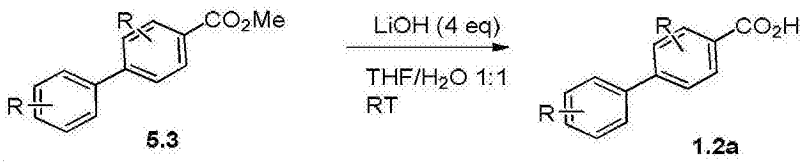
[0663] X = Br 或 I



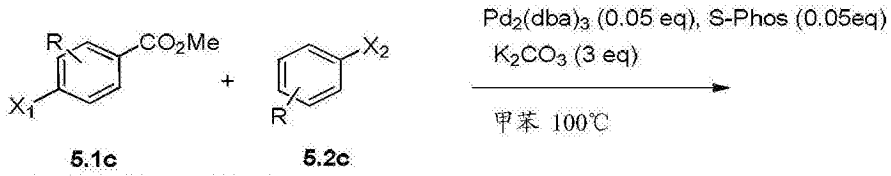
[0664] 途径b:



[0665] 如果 X_1 = Br 或 I, 则 X_2 = $B(OH)_2$
如果 X_1 = $B(OH)_2$, 则 X_2 = Br 或 I

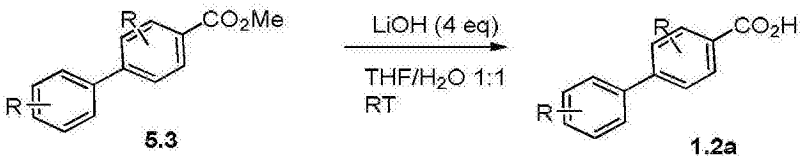


[0666] 途径c:



5.1c 5.2c

[0667] 如果 X_1 = Br 或 I，则 X_2 = $B(OH)_2$
如果 X_1 = $B(OH)_2$，则 X_2 = Br 或 I

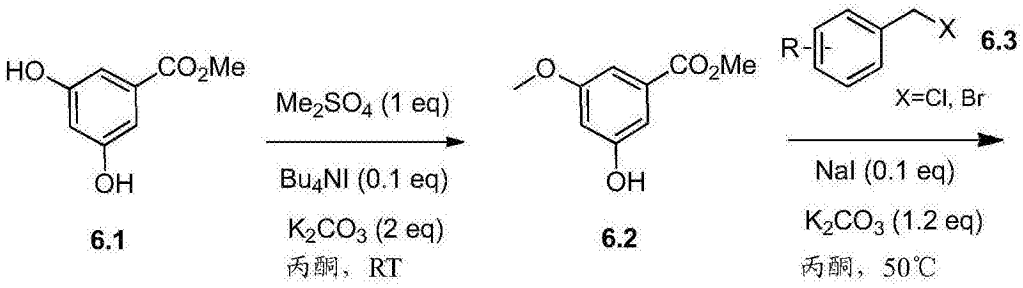


5.3 1.2a

[0668] 方案5:用于制备联芳基羧酸中间体1.2a的合成方案

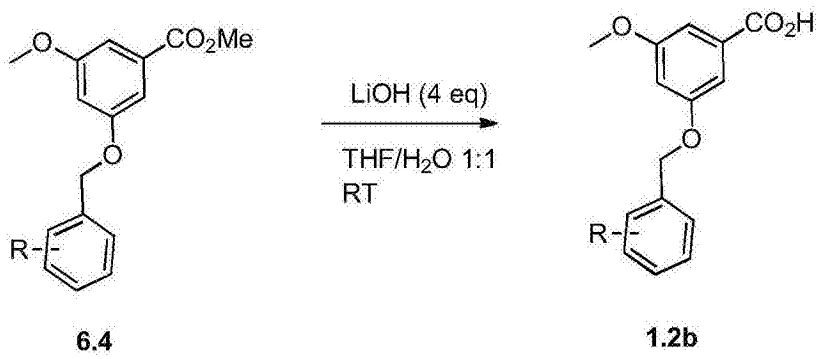
[0669] 在5.1和5.2之间进行Suzuki偶联得到联芳基酯中间体5.3,随后用氢氧化锂皂化得到联芳基羧酸中间体1.2a。

[0670] 芳烷氧基芳基羧酸中间体1.2使用对于苄氧基苯甲酸中间体1.2b的方案6中所示的方法合成。



6.1 6.2

[0671]



6.4 1.2b

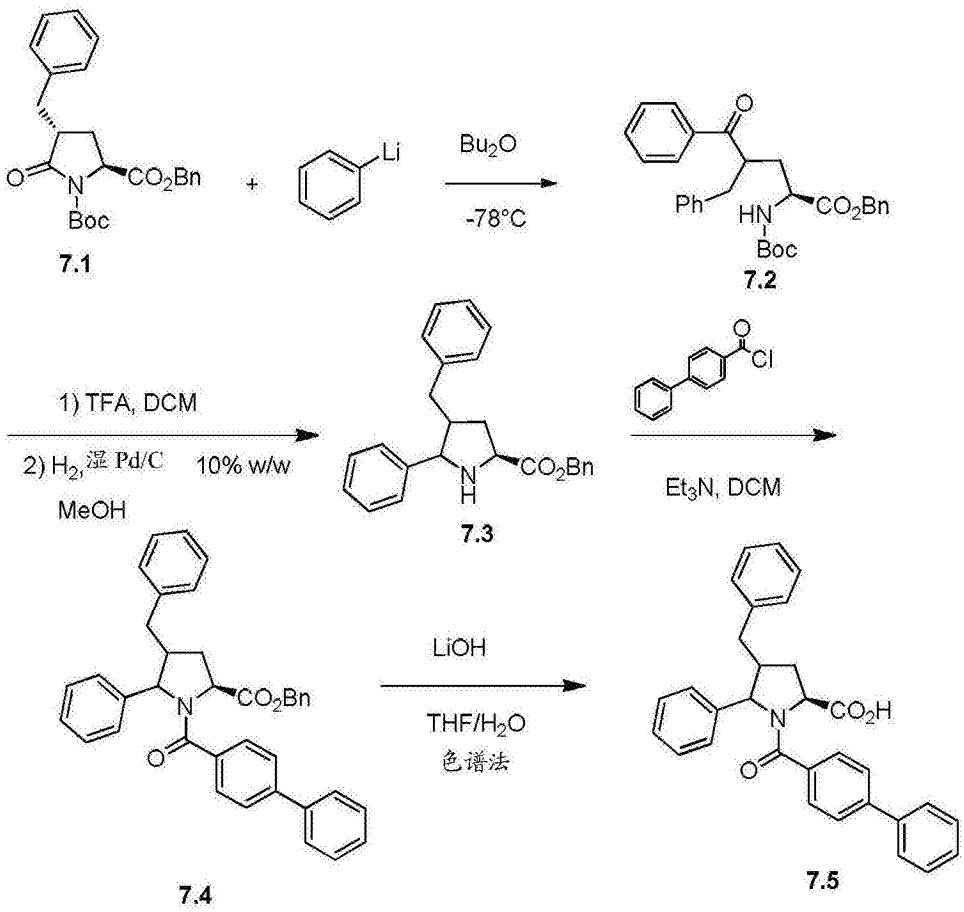
[0672] 方案6:用于制备苄氧基苯甲酸中间体1.2b的合成方案

[0673] 3,5-二羟基苯甲酸甲酯6.1用硫酸二甲酯进行甲基化得到中间体6.2。用苄基卤试剂6.3进行苄化得到酯中间体6.4,当随后使用氢氧化锂对其进行皂化时得到苄氧基苯甲酸中间体1.2b。

[0674] 另外的合成方案

[0675] 化合物编号24的合成描述于方案7中。

[0676]

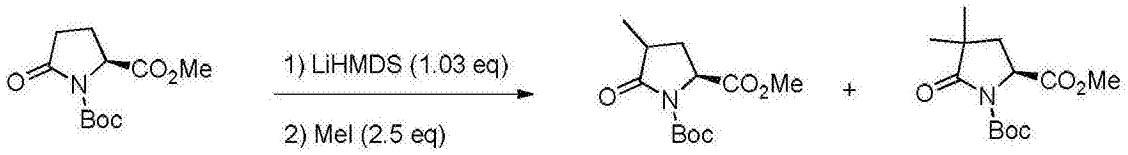


7.1 7.2 7.3 7.4 7.5

[0677] 方案7:化合物编号24的合成

[0678] 甲基取代的吡咯烷酮中间体2.2的合成描述于方案8中。

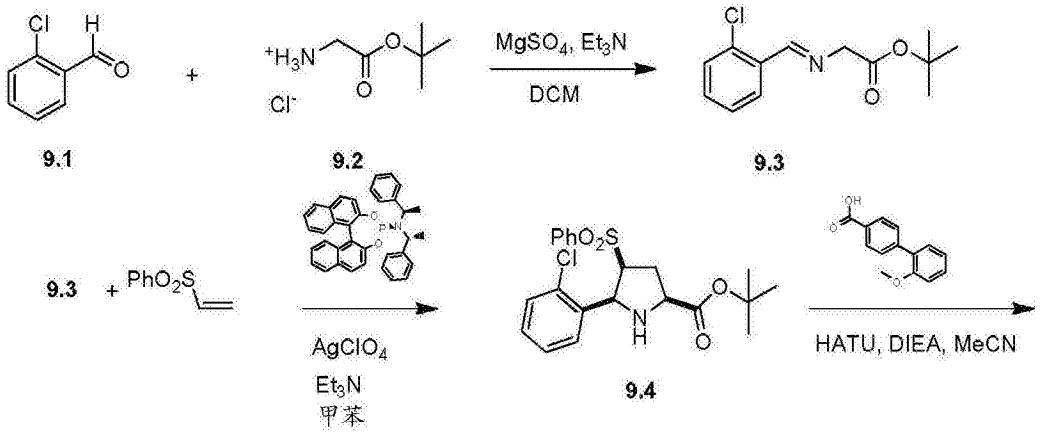
[0679]



2.2 8.1 8.2

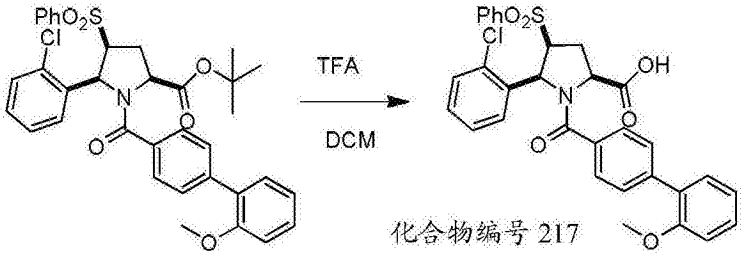
[0680] 方案8:甲基取代的吡咯烷酮中间体的合成

[0681] 偶极环化加成方法以化合物编号217的合成例示并描述于方案9中。



[0682]

Najera 等人，Eur. J. Org. Chem., 2009, 5622

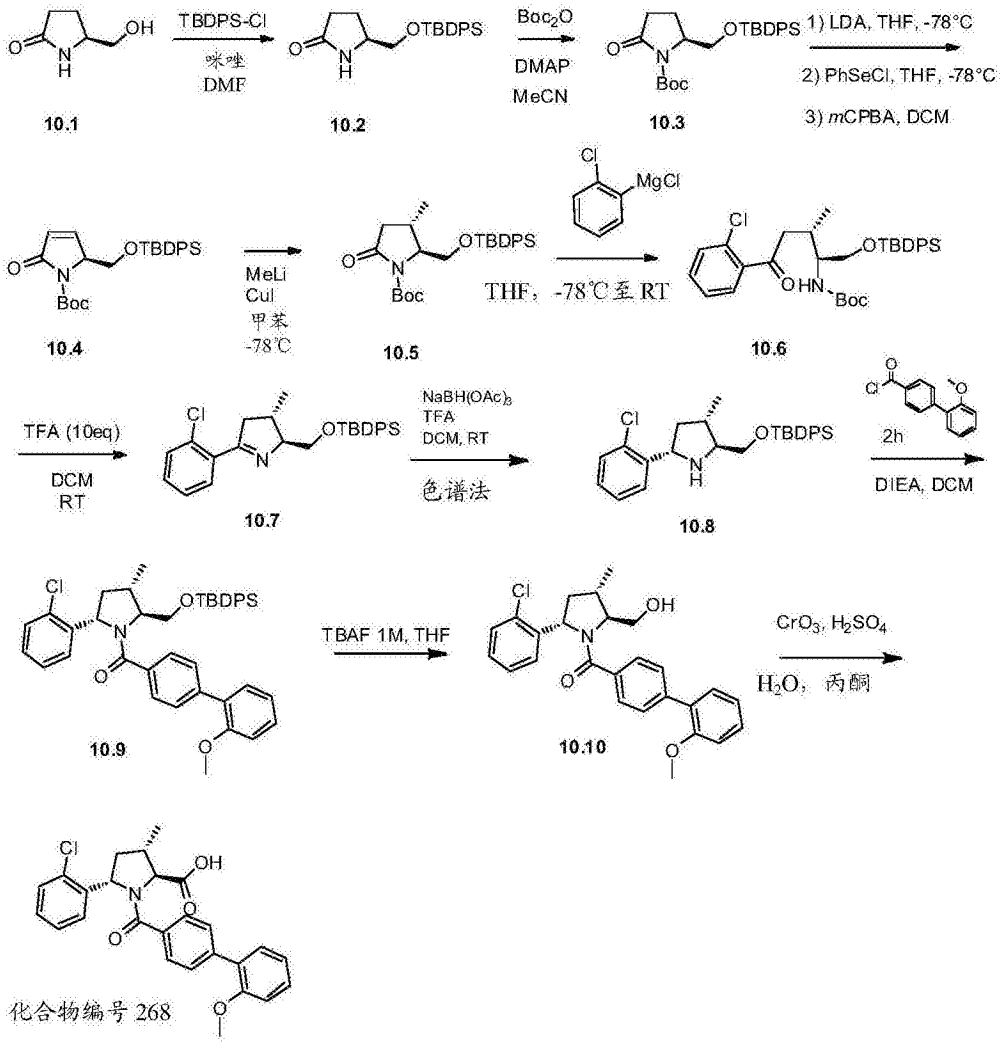


化合物编号 217

[0683] 方案9:偶极环化加成方法

[0684] 化合物编号268的合成描述于方案10中。

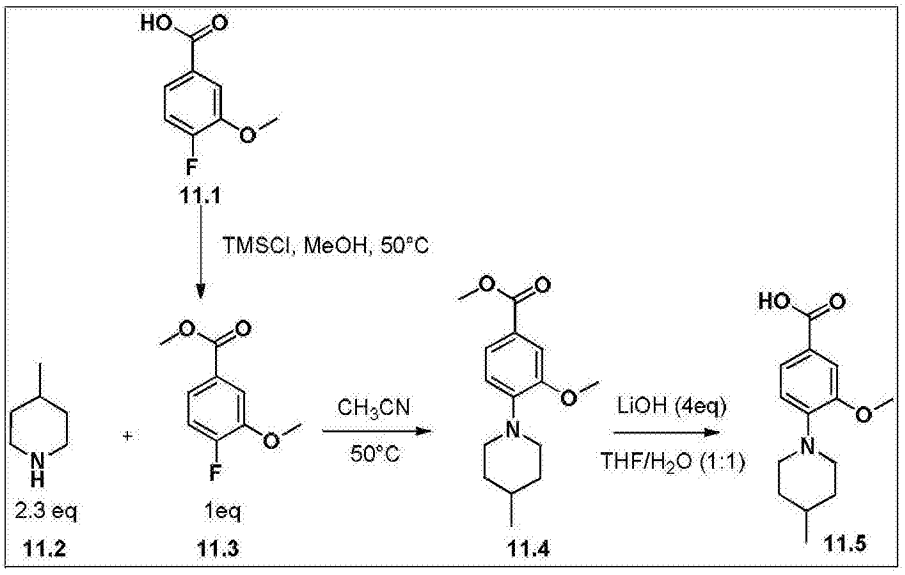
[0685]



[0686] 方案10：化合物编号268的合成

[0687] 在化合物编号261的制备中使用的中间体3-甲氧基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯甲酸的合成描述于方案11中。

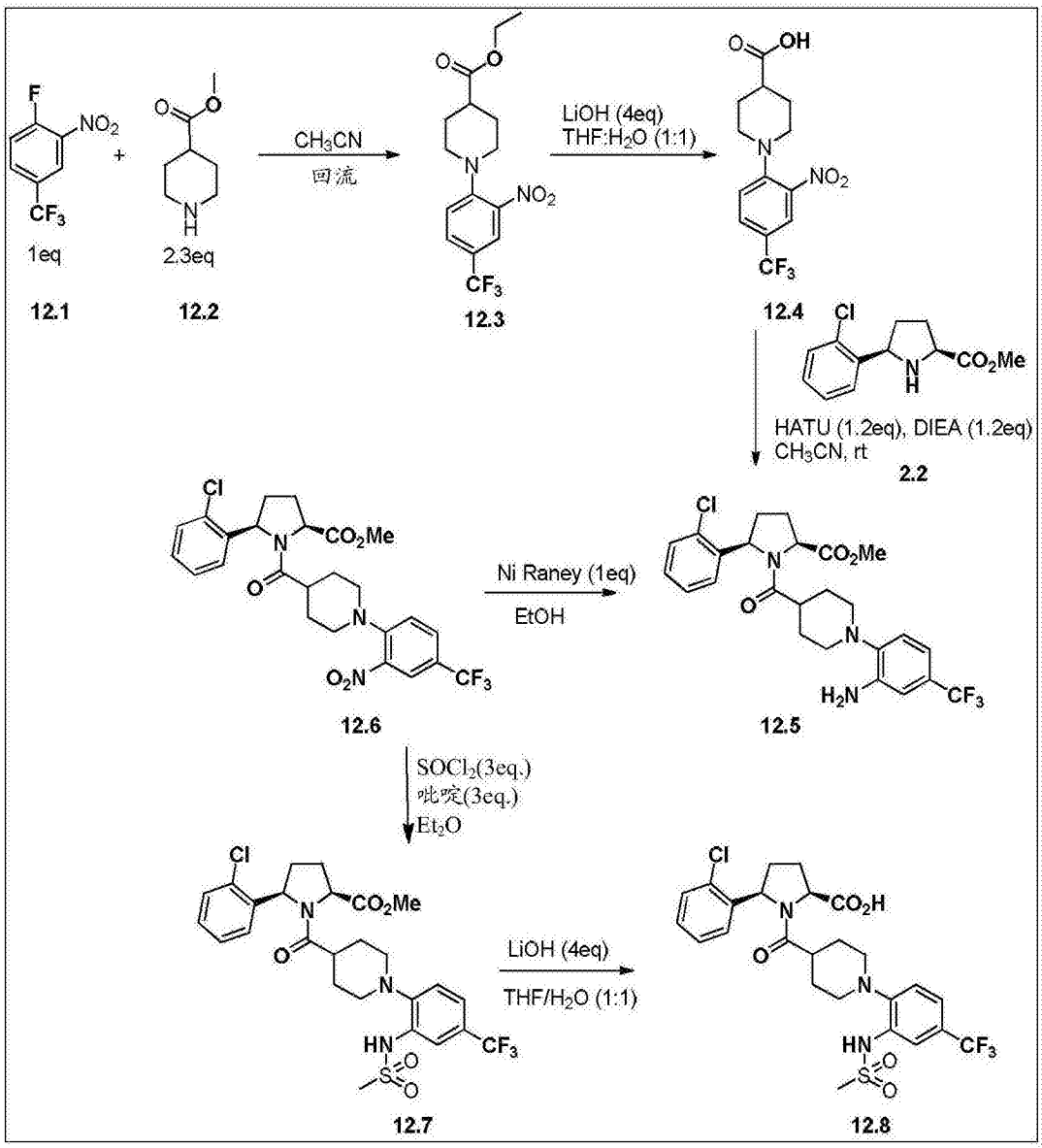
[0688]



[0689] 方案11：中间体3-甲氧基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯甲酸的合成

[0690] 化合物编号393的合成描述于方案12中。

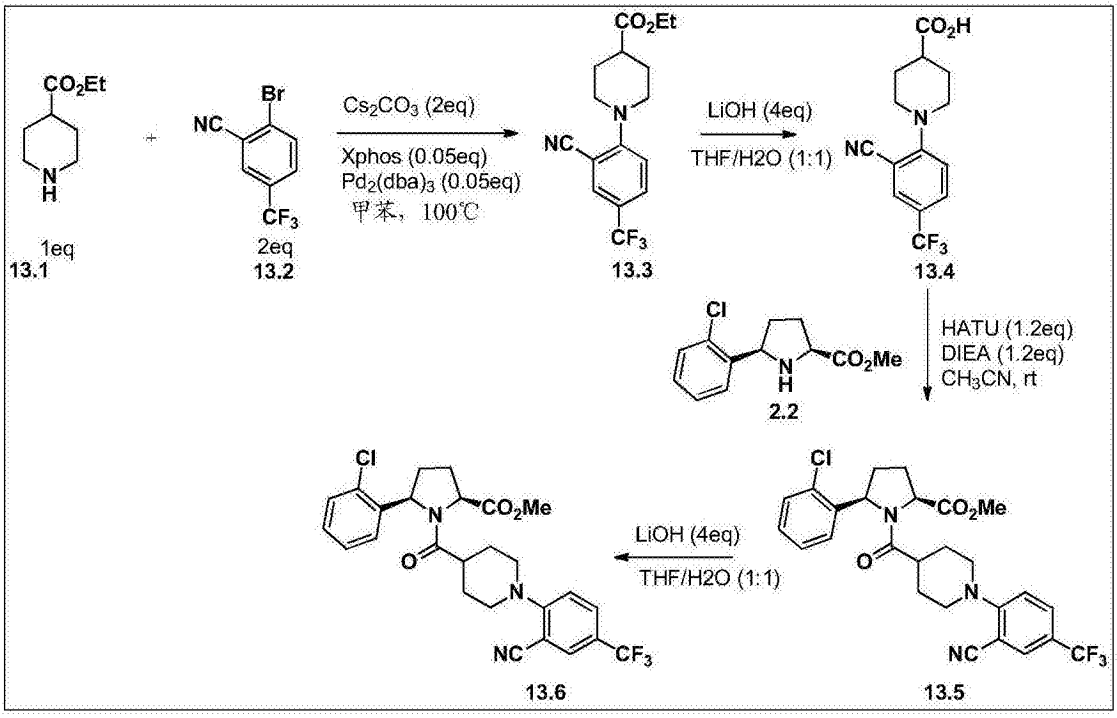
[0691]



[0692] 方案12:化合物编号393的合成

[0693] 化合物编号369的合成描述于方案13中。

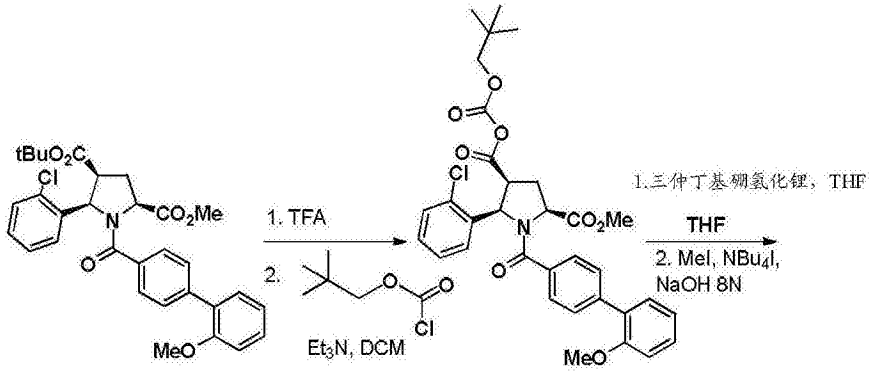
[0694]

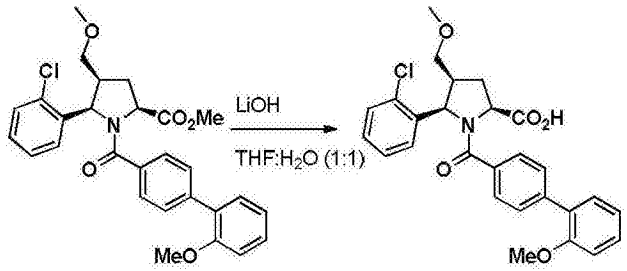


[0695] 方案13:化合物编号369的合成

[0696] 化合物编号279的合成描述于方案14中。

[0697]





[0698] 方案14:化合物编号279的合成

[0699] 一般方法

[0700] 一般方法A:吡咯烷酯中间体1.1的合成

[0701] 一般方法A以从2-溴吡啶合成中间体1a(2S,5R)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯、中间体1b(2S,5S)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯和中间体1f(2S,5R)-5-(吡啶-2-基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(途径3,条件E)例示。

[0702] 步骤1:(2-氯苯基)氯化镁的合成:途径1。

[0703] 于室温下,在Ar气氛下,在Schlenk管中向异丙基氯化镁(5.76mmol)在无水THF中的2M溶液中加入蒸馏THF中的氯化锂(5.76mmol)。将反应混合物冷却至-15℃并加入1-溴-2-氯苯(5.35mmol),并将RM在-15℃下搅拌另外3h。将该(2-氯苯基)氯化镁的粗溶液冷却至-40℃,并原样用于步骤2中。

[0704] 步骤2:(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-(2-氯苯基)-5-氧代戊酸甲酯的合成。

[0705] 于-40℃下在Ar下,向在步骤1中得到的(2-氯苯基)氯化镁的粗溶液中加入(S)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(4.11mmol)在蒸馏THF(4mL)中的溶液。将反应混合物于-40℃下搅拌2h,然后用10mL饱和氯化铵水溶液猝灭。将混合物用AcOEt萃取三次,将合并的有机物用无水$MgSO_4$干燥,并在真空中浓缩。粗产物通过快速色谱法(洗脱液:环己烷/AcOEt)纯化得到标题化合物。Y:425mg(29%),P:>95%,rt=4.24min,$(M+H)^+$=256。

[0706] 步骤3:(S)-5-(2-氯苯基)-3,4-二氢-2H-吡咯-2-甲酸甲酯的合成。

[0707] 将TFA(2mL)加入(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-(2-氯苯基)-5-氧代戊酸甲酯(1.08mmol)在DCM(2mL)中的溶液中,并将反应混合物在室温下搅拌2h。将RM蒸发至干燥得到标题化合物。Y:574mg(56%),P:>95%,rt=2.85min,$(M+H)^+$=238。

[0708] 步骤4:

[0709] 反应条件C:中间体1a(2S,5R)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯和中间体1b(2S,5S)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯的合成。

[0710] 于室温下,在氮气气氛下将三乙酰氧基硼氢化钠(0.091mol)分批加入(S)-5-(2-氯苯基)-3,4-二氢-2H-吡咯-2-甲酸甲酯(0.076mol)在1,2-二氯乙烷(200mL)中的搅拌过的溶液中。加入TFA(0.76mol),并将反应混合物于室温下搅拌1.5h。LCMS显示原材料仍然剩余,因此加入更多的TFA(约10mL)(以达到pH 3-4),并且持续搅拌另外1.5h。所有的原材料都被耗尽,加入水(30mL),然后加入饱和$NaHCO_3$水溶液(约400mL)直至中性pH。将分离的水性层用DCM(2×300ml)萃取,并将合并的有机物用无水$MgSO_4$干燥并在真空中蒸发得到黄色油状物(17.5g)。粗产物通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc)纯化得到作为无色油状物的中间体1a:Y:12g(66%),P:>95%,rt=2.73min,$(M+H)^+$=240和中间体1b Y:3g(16%),P:>95%,$(M+H)^+$=240。

[0711] 反应条件D:中间体(2S)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯的合成。

[0712] 将氰基硼氢化钠(2.9mmol)加入(S)-5-(2-氯苯基)-3,4-二氢-2H-吡咯-2-甲酸甲酯(2.42mmol)在无水MeOH(20mL)中的溶液中,并将反应混合物在室温下搅拌1h。将RM用水猝灭并用DCM萃取。将合并的有机物用无水$MgSO_4$干燥,并在真空中浓缩得到标题化合物。Y:338mg(59%),P:>95%,rt=2.73min,$(M+H)^+$=240。

[0713] 反应条件E:中间体1f:(2S,5R)-5-(吡啶-2-基)吡咯烷-2-甲酸甲酯从2-溴吡啶的合成(途径3)。

[0714] 在10mL圆底烧瓶中,将(S)-5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢-2H-吡咯-2-甲酸甲酯(0.208mmol)溶解在IPA(550μL)中得到褐色溶液。加入钯碳(3.95μmol)(10%w/w),并将反应在H_2气氛下搅拌。

[0715] 将反应混合物于室温下搅拌过夜。将混合物通过硅藻土过滤并在减压下浓缩,以定量产率得到中间体1f。Y:12g(66%),P:>95%,rt=2.34min,$(M+H)^+$=207。

[0716] 下列中间体使用一般方法A从特定的试剂合成：

[0717] 中间体1c：从2-溴-3-氯吡啶合成(2S,5R)-5-(3-氯吡啶-2-基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(途径3，条件C)；

[0718] 中间体1e：从联苯-3-基溴化镁合成(2S)-5-([1,1'-联苯]-3-基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(条件C)；

[0719] 中间体1g：从1-溴-2-氟苯合成(2S)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(途径1，条件C)，rt＝2.5min(梯度A)；

[0720] 中间体1i：从1-溴-2-甲氧基苯合成(2S)-5-(2-甲氧基苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(途径1，条件D)；

[0721] 中间体1j：从1-溴-2-氯苯合成(2R)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(途径1，条件D)；

[0722] 中间体1k：从4-氯苯基溴化镁合成(2S)-5-(4-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(条件C)；

[0723] 中间体1l：从[1,1'-联苯]-4-基溴化镁合成(2S)-5-([1,1'-联苯]-4-基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(条件C)；

[0724] 中间体1m：从2-氯苄基氯化镁合成(2S)-5-(2-氯苄基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(条件C)；

[0725] 中间体1n：从环己基氯化镁合成(2S)-5-环己基吡咯烷-2-甲酸甲酯(条件C)；

[0726] 中间体1o：从[1,1'-联苯]-2-基溴化镁合成(2S)-5-([1,1'-联苯]-2-基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(条件C)；

[0727] 中间体1p：(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-4,4-二甲基吡咯烷-2-甲酸甲酯(条件C)，使用方案8中所述的合成途径从(S)-4,4-二甲基-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯开始；

[0728] 中间体1q：(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-4-甲基吡咯烷-2-甲酸甲酯(条件C)，从(S)-4-二甲基-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯开始；

[0729] 中间体1r：(2S,5R)-5-(吡啶-3-基)吡咯烷-2-甲酸甲酯；

[0730] 中间体1s：(2S,5R)-5-(邻甲苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯；

[0731] 中间体1t：(2S,5R)-5-苯基吡咯烷-2-甲酸甲酯(条件E)；

[0732] 中间体1u：(2S,5R)-5-(3-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(途径1，条件C)；

[0733] 中间体1v：(2S,5R)-5-(4-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(途径1，条件C)；

[0734] 中间体1w：(2S,5R)-5-(3-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸(途径1，条件E)；

[0735] 中间体1x：(2S,5R)-5-(4-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(途径1，条件E)；

[0736] 中间体1y：(2S,5R)-5-环己基吡咯烷-2-甲酸甲酯通过使用PtO_2在MeOH中氢化中间体1t而合成；

[0737] 中间体1z：(2R,5R)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(途径1，条件C)；

[0738] 中间体1a1：(2S,5S)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(途径1，条件C)；

[0739] 中间体1b1：(2R,5S)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(途径1，条件C)；

[0740] 中间体1c1：(2S,5R)-5-(2,6-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(途径1，条件E)；

[0741] 中间体1d1：(2S,5R)-5-(2,4-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(途径1，条件E)；

[0742] 中间体1e1:(2S,5R)-5-(2,4-二氯苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(途径1,条件C);

[0743] 中间体1f1:(2S,5R)-5-异丁基吡咯烷-2-甲酸甲酯(途径2,条件E);

[0744] 中间体1g1:(2S,5R)-5-异丙基吡咯烷-2-甲酸甲酯(途径1,条件E);

[0745] 中间体1h1:(2S,5R)-5-环戊基吡咯烷-2-甲酸甲酯(条件E);

[0746] 中间体1i1:(2S,5R)-5-(2-溴苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(途径1,条件C);

[0747] 中间体1j1:(2S,5S)-5-异戊基吡咯烷-2-甲酸甲酯(途径2,条件E);

[0748] 中间体1k1:(2S,5R)-5-(2,4-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(途径1,条件E);

[0749] 中间体1l1:(2S,5R)-5-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(途径1,条件C);

[0750] 中间体1m1:(2S,5R)-5-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(途径1,条件C);

[0751] 中间体1n1:(2S,5R)-5-(2,3-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(途径1,条件C),rt=2.6min(梯度A);

[0752] 中间体1o1:(2S,5R)-5-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(途径1,条件C);

[0753] 中间体1p1:(2S,5R)-5-(4-氰基苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(途径1,条件C)。

[0754] 一般方法B:芳氧基芳基羧酸中间体1.2b的合成

[0755] 以中间体2a 3-(苄氧基)-5-甲氧基苯甲酸的合成例示一般方法B。

[0756] 步骤1:3-羟基-5-甲氧基苯甲酸甲酯的合成。

[0757] 向3,5-二羟基苯甲酸甲酯(29.76mmol)在无水丙酮(40mL)中的溶液中加入硫酸二甲酯(29.69mmol)、四丁基碘化铵(2.97mmol)和碳酸钾(59.42mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将RM用水稀释并用AcOEt萃取。将合并的有机物用无水$MgSO_4$干燥,并在真空中浓缩。粗产物通过快速色谱法(洗脱液:PE/AcOEt)纯化得到标题化合物。Y:1.7g(31%),P:>95%,rt=3.75min,$(M+H)^+$=183。

[0758] 步骤2:3-(苄氧基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯的合成。

[0759] 向3-羟基-5-甲氧基苯甲酸甲酯(0.55mmol)在无水丙酮(2mL)中的溶液中加入苄基溴(0.55mmol)、碳酸钾(0.66mmol)和碘化钠(0.055mmol)。将反应混合物在55℃下搅拌5h。将RM用AcOEt和1M氢氧化钠水溶液稀释。将有机层分离,用无水$MgSO_4$干燥,并在真空中浓缩。粗产物通过快速色谱法(洗脱液:PE/AcOEt)纯化得到标题化合物。Y:104mg(69%),P:>95%,rt=4.53min,$(M+H)^+$=273。

[0760] 步骤3:中间体2a 3-(苄氧基)-5-甲氧基苯甲酸的合成。

[0761] 向3-(苄氧基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯(0.38mmol)在THF(1mL)中的溶液中加入氢氧化锂(1.53mmol)在水(1mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将RM用1M HCl水溶液猝灭并用DCM萃取三次。将合并的有机物用无水$MgSO_4$干燥,并在真空中浓缩得到标题化合物。Y:92mg(94%),P:>95%,rt=3.95mn,$(M+H)^+$=259。

[0762] 下列中间体使用一般方法B从特定的试剂合成:

[0763] 中间体2b:3-((4-氯苄基)氧基)-5-甲氧基苯甲酸,

[0764] 中间体2c:3-甲氧基-5-苯乙氧基苯甲酸,

[0765] 中间体2d:3-(3,3-二苯基丙氧基)-5-甲氧基苯甲酸,

[0766] 中间体2e:3-甲氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苄基)氧基)苯甲酸,

[0767] 中间体2f:3-甲氧基-5-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸,

[0768] 中间体2g:3-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲氧基)-5-甲氧基苯甲酸。

[0769] 一般方法C:本发明大部分化合物的合成

[0770] 一般方法C以实施例1:化合物编号1:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸的合成例示。

[0771] 步骤1:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯的合成。

[0772] 条件A:

[0773] 在100mL圆底烧瓶中,于氩气下,在DCM(138mL)中溶解2'-甲氧基联苯-4-甲酸(15.714g,68.8mmol)。得到白色悬浮液,向其中相继加入亚硫酰氯(7.49mL,103mmol)和DMF(0.107mL,1.377mmol)。将反应混合物回流加热(40℃)3小时。使溶液自然地达到室温(黄-橙色溶液)。将RM在减压下浓缩。通过使用DCM的两个共蒸发循环移除过量的亚硫酰氯。所得到的褐色残留物在真空下干燥得到17g褐色固体。粗产物未经进一步纯化而用于下一步骤中。

[0774] 在500mL圆底烧瓶中,在氩气下,加入(2S,5R)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(15g,62.6mmol)、DCM(62.4mL)和Et_3N(9.59mL,68.8mmol)。向冷却至0℃的该溶液中逐滴加入(通过滴液漏斗)2'-甲氧基联苯-4-甲酰氯(16.98g,68.8mmol)在DCM(83mL)中的溶液(深褐色溶液)。将RM从0℃至室温搅拌过夜。将RM转移至分液漏斗并用经75mL水稀释的25mL 6M HCl洗涤。将有机层在搅拌下在0.3g Norit AS存在下用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,得到34g浅褐色泡沫油性残留物。通过柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE:1/2)纯化得到作为米色固体的期望产物。Y:25.4g(90%),P>95%。

[0775] 条件B:

[0776] 向2'-甲氧基联苯-4-甲酸2b(1.1mmol)在无水ACN(2mL)中的溶液中加入HATU(1.1mmol)。5分钟后加入(2S,5R)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯1a(1mmol)和DIEA(1.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4天。将反应混合物用AcOEt稀释,并用饱和$NaHCO_3$水溶液和水洗涤。将有机相用$MgSO_4$干燥并蒸发。粗产物通过快速色谱法(洗脱液:环己烷/AcOEt)纯化得到标题化合物。Y:300mg(67%),P>95%,rt=4.85min,$(M+H)^+$=451。

[0777] 步骤2:实施例1:化合物编号1:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸的合成。

[0778] 向(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(0.67mmol)在THF(5mL)中的溶液中加入氢氧化锂(2.67mmol)在水(5mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将RM用1M HCl水溶液猝灭并用AcOEt萃取两次。将合并的有机物用无水$MgSO_4$干燥,并在真空中浓缩得到作为无色固体的标题化合物。Y:250mg(86%),P:>95%,rt=6.05min,$(M+H)^+$=436。

[0779] 一般方法D:联芳基羧酸中间体1.2a的合成

[0780] 在制备联芳基或杂联芳基中间体中使用三种途径(a、b和c)。

[0781] 途径a以中间体2h 2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酸的合成例示。

[0782] 步骤1:2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯的合成。

[0783] 将4-碘苯甲酸甲酯(86.2g,0.33mol)和2-甲氧基苯基硼酸(50.0g,0.33mol)在甲苯(975mL)和EtOH(525mL)中的混合物用氮气鼓泡脱气30分钟。加入$Pd(PPh_3)_4$(19.0g,16.5mmol)和4M水性Na_2CO_3(271.5mL,1.09mol),并将混合物在100℃下于氮气气氛下搅拌过

夜。冷却至室温后，加入EtOAc(1.5L)和水(1.5L)，并将分离的有机层干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发，剩下褐色油性固体(107g)。残留物通过柱色谱法使用5-50％EtOAc/汽油的增加梯度纯化得到作为黄色固体的标题化合物。Y:51g(64％)，P>80％。

[0784] 步骤2:中间体2h 2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酸的合成。

[0785] 将$LiOH.H_2O$(89g，2.1mol)加入2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯(51g，0.21mol)在THF(500mL)和H_2O(1L)的混合物中的搅拌悬浮液中。加入更多量的THF(约500mL)和H_2O(约1L)以溶解大多数的固体。于室温下搅拌过夜后，更多的固体沉淀并且原材料仍然剩余。将混合物加热至50℃，保持4小时，之后所有固体溶解并且原材料没有剩余。冷却至室温后，加入饱和水性柠檬酸直到pH＝6-7，这产生白色沉淀。通过在真空中蒸发移除THF，并将所得到的悬浮液过滤。将固体用水洗涤数次并在50℃下干燥过夜，得到作为灰白色固体的中间体2h。Y:43g(90％)，P>90％。

[0786] 途径b以中间体2s2 4-(2-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酸的合成例示。

[0787] 步骤1:4-(2-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯的合成。

[0788] 在烘干的玻璃管中，在氩气下加入4-甲氧基羰基苯基硼酸(381mg，2.116mmol)和4-溴-2-甲氧基嘧啶(200mg，1.058mmol)。开展三次真空/氩气循环并加入甲苯(5mL)，然后加入2M K_2CO_3水溶液(0.106mmol)。将所得到的混合物脱气(氩气鼓泡进入溶液中5-10分钟)。

[0789] 然后加入四(三苯基膦)钯(0)(0.1mmol)，并将混合物加热至95℃，保持过夜。将混合物冷却至室温，然后用EtOAc稀释，并用盐水洗涤。水性层进一步用EtOAc萃取，并将合并的有机层干燥并浓缩。残留物在硅胶(环己烷/EtOAc)上纯化，得到243mg作为淡黄色固体的期望产物(94％产率)。

[0790] 步骤2:中间体2s2 4-(2-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酸的合成。

[0791] 使用与途径a步骤2中相同的条件。

[0792] 下列中间体使用一般方法D途径b从特定的试剂合成：

[0793] 中间体2i:2',5'-二氯-[1,1'-联苯]-4-甲酸；

[0794] 中间体2j:4-(嘧啶-5-基)苯甲酸；

[0795] 中间体2k:4-(呋喃-3-基)苯甲酸；

[0796] 中间体2l:4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酸；

[0797] 中间体2m:4-(3-氟吡啶-4-基)苯甲酸；

[0798] 中间体2n:4-(吡啶-3-基)苯甲酸；

[0799] 中间体2o:4-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)苯甲酸；

[0800] 中间体2p:4-(吡啶-4-基)苯甲酸；

[0801] 中间体2q:4-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲酸；

[0802] 中间体2r:4-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酸，rt＝3.4min(梯度A)；

[0803] 中间体2s:4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酸；

[0804] 中间体2t:4'-氰基-[1,1'-联苯]-4-甲酸；

[0805] 中间体2u:4-(4-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酸；

[0806] 中间体2v:4'-氯-[1,1'-联苯]-4-甲酸；

[0807] 中间体2w:3'-氯-[1,1'-联苯]-4-甲酸；

[0808] 中间体2x:2'-氯-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0809] 中间体2y:4'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0810] 中间体2z:3'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0811] 中间体2a1:2'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0812] 中间体2b1:4-(萘-2-基)苯甲酸;

[0813] 中间体2c1:3',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0814] 中间体2d1:2'-羟基-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0815] 中间体2e1:2'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0816] 中间体2f1:4-(3-氟吡啶-4-基)苯甲酸;

[0817] 中间体2g1:4-(6-氯吡啶-3-基)苯甲酸;

[0818] 中间体2h1:4-(6-氟吡啶-3-基)苯甲酸;

[0819] 中间体2i1:5-甲氧基-6-苯基烟酸;

[0820] 中间体2j1:4-(3-甲氧基吡啶-4-基)苯甲酸;

[0821] 中间体2k1:2-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0822] 中间体2l1:4-(6-氯吡啶-3-基)苯甲酸;

[0823] 中间体2m1:4-(6-氟吡啶-3-基)苯甲酸;

[0824] 中间体2n1:4-(噻吩-3-基)苯甲酸;

[0825] 中间体2o1:4-环己基苯甲酸;

[0826] 中间体2p1:2'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0827] 中间体2q1:4-(嘧啶-2-基)苯甲酸;

[0828] 中间体2r1:4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)苯甲酸;

[0829] 中间体2s1:4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酸,rt=3.4min(梯度A);

[0830] 中间体2t1:4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酸;

[0831] 中间体2u1:4-(吡啶-2-基)苯甲酸;

[0832] 中间体2v1:2'-氰基-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0833] 中间体2w1:2',6'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酸,

[0834] 中间体2x1:2',4'-二氯-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0835] 中间体2y1:2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0836] 中间体2z1:2,2'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0837] 中间体2a2:4'-氯-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0838] 中间体2b2:4-(4-甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酸;

[0839] 中间体2c2:4-(3-氟吡啶-4-基)苯甲酸;

[0840] 中间体2d2:2-氯联苯-4-甲酸;

[0841] 中间体2e2:2'-氯-2-甲氧基联苯-4-甲酸;

[0842] 中间体2f2:3-甲氧基-4-(嘧啶-5-基)苯甲酸;

[0843] 中间体2g2:2'-(甲氧基甲基)联苯-4-甲酸;

[0844] 中间体2h2:4-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)苯甲酸;

[0845] 中间体2i2:3-甲氧基-4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酸,rt=3.2min(梯度A);

[0846] 中间体2j2:4-(5-甲氧基吡嗪-2-基)苯甲酸;

[0847] 中间体2k2:4-(3-甲氧基吡嗪-2-基)苯甲酸;

[0848] 中间体2l2:4-(2-氯-4-(二甲基氨基)嘧啶-5-基)苯甲酸;

[0849] 中间体2m2:4-(2,6-二甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酸;

[0850] 中间体2n2:4-(2-甲基噻吩-3-基)苯甲酸;

[0851] 中间体2o2:2',6'-二氯联苯-4-甲酸甲酯;

[0852] 中间体2p2:2'-氯-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0853] 中间体2q2:2'-(二甲基氨基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0854] 中间体2r2:3-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0855] 中间体2t2:4-(2-氯-4-甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酸;

[0856] 中间体2u2:4-(3-甲氧基吡啶-2-基)苯甲酸;

[0857] 中间体2v2:2-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0858] 中间体2w2:2',4'-二氟-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0859] 中间体2x2:2-甲基-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0860] 中间体2y2:3-氯-4-(嘧啶-4-基)苯甲酸;

[0861] 中间体2z2:2-氟-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0862] 中间体2a3:2'-氟-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0863] 中间体2b3:4'-氟-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0864] 中间体2c3:4-(6-乙氧基吡啶-3-基)苯甲酸;

[0865] 中间体2d3:4-(6-异丙氧基吡啶-3-基)苯甲酸;

[0866] 中间体2e3:4-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)苯甲酸;

[0867] 中间体2f3:3-氯-4-(2-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酸;

[0868] 中间体2g3:3-氯-4-(嘧啶-5-基)苯甲酸;

[0869] 中间体2h3:2',3'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0870] 中间体2i3:3',4'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0871] 中间体2j3:2',3',4'-三甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0872] 中间体2k3:2',3',6'-三甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0873] 中间体2l3:3',5'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0874] 中间体2m3:2′,5′-二甲氧基-[1,1′-联苯]-4-甲酸;

[0875] 中间体2n3:2′-异丙基-[1,1′-联苯]-4-甲酸;

[0876] 中间体2o3:2′-乙基-[1,1′-联苯]-4-甲酸;

[0877] 中间体2p3:4-(2,6-二甲基吡啶-3-基)苯甲酸;

[0878] 中间体2q3:4-(2,4-双(苄氧基)嘧啶-5-基)苯甲酸;

[0879] 中间体2r3:3-氯-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酸;

[0880] 中间体2s3:5-甲氧基-6-(2-甲氧基苯基)烟酸;

[0881] 中间体2t3:5-甲氧基-6-(2-甲氧基苯基)烟酸;

[0882] 中间体2u3:3'-氰基-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0883] 中间体2v3:3'-氰基-2',4'-双(2,2,2-三氟乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0884] 中间体2w3:3'-氨基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0885] 中间体2x3:2′-甲基-3′-(甲基磺酰胺基)-[1,1′-联苯]-4-甲酸通过3′-氨基-2′-

甲基-[1,1′-联苯]-4-甲酸甲酯(其使用一般方法D途径b合成)的磺酰化和随后的皂化得到。磺酰化过程(如J.Org.Chem.2003,68,5300-5309中):将3'-氨基-2'-甲基联苯-4-甲酸甲酯(0.83mmol)溶解在无水Et_2O(5mL)中并冷却至0℃。然后加入吡啶(5.00mmol),接着逐滴加入甲磺酰氯(5.00mmol)。将反应在室温下搅拌2h。将沉淀过滤并用Et_2O洗涤。将有机层用1M HCl水溶液、盐水洗涤,干燥并浓缩,以定量产率得到265mg作为褐色油状物的期望产物;

[0886] 中间体2y3:3'-乙酰胺基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-甲酸通过3′-氨基-2′-甲基-[1,1′-联苯]-4-甲酸甲酯(其使用一般方法D途径b合成)的乙酰化和随后的皂化得到。乙酰化过程:在N_2下,向3′-氨基-2′-甲基联苯-4-甲酸甲酯(0.83mmol)在无水DCM(5mL)中的溶液中加入乙酰氯(0.95mmol),接着加入Et_3N(0.91mmol)。将RM在室温下搅拌过夜。然后将RM浓缩,并将粗产物在硅胶(环己烷/EtOAc)上纯化,得到205mg作为黄色油状物的期望产物(87%产率);

[0887] 中间体2z3:5′-氰基-2′-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-甲酸,rt=3.7min(梯度A);

[0888] 中间体2a4:5′-氰基-2′-甲基-[1,1′-联苯]-4-甲酸,rt=3.9min(梯度A);

[0889] 中间体2b4:4-(4,6-二甲氧基吡啶-3-基)苯甲酸;

[0890] 中间体2c4:4'-乙酰胺基-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酸通过2'-甲氧基-4'-硝基-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯(其使用一般方法D途径b合成)的硝基还原,接着用乙酰氯乙酰化(中间体2y3的合成中所述的过程)并皂化得到;

[0891] 中间体2d4:3-甲氧基-4-(5-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酸;

[0892] 中间体2e4:2',3,6'-三甲氧基-[2,3'-联吡啶]-5-甲酸;

[0893] 中间体2f4:5'-氰基-2',3'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0894] 中间体2g4:2'-氰基-4',5'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0895] 中间体2h4:3',4',5'-三甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0896] 中间体2i4:2'-(氰基甲基)-4',5'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0897] 中间体2j4:3',4'-二氰基-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0898] 中间体2k4:5'-氰基-2'-氟-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0899] 中间体2l4:2-氟-3',4'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0900] 中间体2m4:4-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸;

[0901] 中间体2n4:3-氟-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酸;

[0902] 中间体2r4:4-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)苯甲酸,rt=3.2min(梯度A);

[0903] 中间体2s4:2'-氰基-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0904] 中间体2u4:3'-氰基-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0905] 中间体2v4:2'-氯-5'-氰基-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0906] 中间体2w4:2'-氰基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸;

[0907] 中间体2x4:2'-甲基-3'-(N-甲基甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸通过3'-氨基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯的磺酰化,然后用碘甲烷进行磺酰胺N-甲基化和随后的皂化得到。3'-氨基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯使用一般方法D(途径b)合成;磺酰胺N-甲基化过程:于室温下,在氩气气氛下,向玻璃管中加入在无水DMF(2mL)中的2'-甲基-3'-(甲基磺酰胺基)联苯-4-甲酸甲酯(0.438mmol)和氢化钠(0.570mmol)。在室温下

30分钟后，加入碘甲烷(1.315mmol)，并将混合物在室温下搅拌1.5h。然后加入盐水，并将水性层用EtOAc萃取。将有机层用$MgSO_4$干燥并在减压下浓缩，以定量产率得到作为浅黄色油状物的粗期望产物；rt＝3.4min(梯度A)

[0908] 中间体2y4：6-(5-氰基-2-甲氧基苯基)-5-甲氧基烟酸；

[0909] 中间体2z4：6-(2,4-二甲氧基苯基)-5-甲氧基烟酸；

[0910] 中间体2a5：6-(2,4-二甲氧基苯基)烟酸；

[0911] 中间体2f5：4-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酸。

[0912] 途径c以中间体2g5 3-氯-4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酸的合成例示。

[0913] 步骤1：3-氯-4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯的合成。

[0914] 在烘干的玻璃管中，在氩气下，加入2-氯-4-(甲氧基羰基)苯基硼酸(2.0mmol)和5-碘-2,4-二甲氧基嘧啶(1.0mmol)。将管进行三次真空/氩气循环，并加入甲苯(5mL)，随后加入2M K_2CO_3水溶液(3.0mmol)。将所得到的混合物脱气(氩气鼓泡进入溶液中5-10分钟)。然后加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(5％)和S-Phos(10％)，并将混合物加热至95℃，保持过夜。将混合物冷却至室温，然后用EtOAc稀释，并用盐水洗涤。水性层进一步用EtOAc萃取，并将合并的有机层干燥并浓缩。残留物在硅胶(环己烷/EtOAc)上纯化，得到143mg作为浅黄色固体的期望产物(93％产率)。

[0915] 步骤2：使用与2h合成相同过程的皂化。

[0916] 下列中间体使用一般方法D途径c从特定的试剂合成：

[0917] 中间体2h5：2-氟-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酸；

[0918] 中间体2j5：5-(2-甲氧基苯基)吡嗪-2-甲酸；

[0919] 中间体2k5：3-甲氧基-4-(4-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酸；

[0920] 中间体2l5：3-甲氧基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酸；

[0921] 中间体2m5：3-氯-4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酸(上文例示)；

[0922] 中间体2n5：4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-甲氧基苯甲酸；

[0923] 中间体2r4：4-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)苯甲酸；

[0924] 中间体2p5：2'-甲氧基-4'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸通过2'-甲氧基-4'-硝基-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯(其使用一般方法D途径c合成)的硝基还原，接着用甲磺酰氯进行磺酰化(中间体2x3的合成中所述的过程)并皂化得到。硝基还原过程：向2'-甲氧基-4'-硝基联苯-4-甲酸甲酯(1.184mmol)在无水EtOH(35ml)中的溶液中加入Raney Ni在水(0.4mL)中的浆液。将混合物在50℃下搅拌过夜。将RM在硅藻土上过滤，并将固体用MeOH洗涤。将滤液蒸发得到期望产物，其未经进一步纯化即使用；

[0925] 中间体2q5：4-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)苯甲酸；

[0926] 中间体2s5：2-氟-4'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸通过4'-氨基-2-氟-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯的磺酰化和随后的皂化得到，4'-氨基-2-氟-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯使用一般方法D途径c合成；

[0927] 中间体2t5：2-氟-3'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸通过3'-氨基-2-氟-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯的磺酰化和随后的皂化得到，3'-氨基-2-氟-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯使用一般方法D途径c合成；

[0928] 中间体2u5：2'-氰基-2-氟-[1,1'-联苯]-4-甲酸；

[0929] 中间体2v5:2'-甲氧基-4'-(N-甲基甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸通过2'-甲氧基-4'-硝基-[1,1′-联苯]-4-甲酸酯的硝基还原,随后用甲磺酰氯进行磺酰化,然后用碘甲烷进行磺酰胺N-甲基化和随后的皂化得到;rt=3.7min(梯度A)。2′-甲氧基-4'-硝基-[1,1′-联苯]-4-甲酸甲酯使用一般方法D(途径c)合成。

[0930] 中间体2w5 4-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)-3-氟苯甲酸,其使用描述于文献(J.Org.Chem.,2008,73,2176-2181)中的suzuki偶联过程从4-溴-3-氟苯甲酸甲酯和(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)硼酸得到;rt=3.5min(梯度A)。

[0931] 除非另外说明,否则实施例2至44中的化合物使用一般方法C从中间体1a以及可商购的羧酸或酰氯合成。

[0932] 实施例2:化合物编号2:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2′-甲基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0933] 实施例3:化合物编号3:(2S,5R)-1-(3-((4-氯苄基)氧基)-5-甲氧基苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸。

[0934] 实施例4:化合物编号4:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-氟-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2b合成。

[0935] 实施例5:化合物编号5:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4′-甲基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0936] 实施例6:化合物编号6:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-5-苯乙氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2c合成。

[0937] 实施例8:化合物编号8:(2S,5R)-1-([1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸。

[0938] 实施例9:化合物编号9:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-(3,3-二苯基丙氧基)-5-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2d合成。

[0939] 实施例10:化合物编号10:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-氟-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0940] 实施例11:化合物编号11:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0941] 实施例12:化合物编号12:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-5-((4-(甲基磺酰基)苄基)氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2e合成。

[0942] 实施例13:化合物编号13:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3′-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0943] 实施例14:化合物编号14:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3,5-二甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0944] 实施例15:化合物编号15:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(苯氧基甲基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0945] 实施例16:化合物编号16:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-((2-氟苄基)氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0946] 实施例17:化合物编号17:(2S,5R)-1-(3-氯-5-甲氧基苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸。

[0947] 实施例18:化合物编号18:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0948] 实施例19:化合物编号19:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-苯乙氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0949] 实施例20:化合物编号20:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(苯并二氢吡喃-3-羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0950] 实施例21:化合物编号21:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3,5-二乙氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0951] 实施例23:化合物编号23:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-苯乙氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0952] 实施例24:化合物编号24:(2S)-1-([1,1'-联苯]-4-羰基)-4-苄基-5-苯基吡咯烷-2-甲酸如方案24中所述合成。

[0953] 实施例25:化合物编号25:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1,2,3,4-四氢萘-2-羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0954] 实施例26:化合物编号26:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-异丁基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0955] 实施例27:化合物编号27:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-6-羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0956] 实施例28:化合物编号28:(2S,5R)-1-([1,1'-联苯]-4-羰基)-5-苯基吡咯烷-2-甲酸。

[0957] 实施例29:化合物编号29:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-氟-5-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0958] 实施例30:化合物编号30:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-苯基烟酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0959] 实施例31:化合物编号31:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-5-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2f合成。

[0960] 实施例32:化合物编号32:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0961] 实施例33:化合物编号33:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0962] 实施例34:化合物编号34:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(4-甲氧基苯基)-5-苯基-1H-吡唑-3-羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0963] 实施例35:化合物编号35:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-异丙氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0964] 实施例36:化合物编号36:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲氧基)-5-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2g合成。

[0965] 实施例37:化合物编号37:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2,3-二氢-1H-茚-2-羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0966] 实施例38:化合物编号38:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲基-5-(三氟甲氧基)苯

甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0967] 实施例39:化合物编号39:(2S,5R)-1-(3-(苄氧基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸。

[0968] 实施例40:化合物编号40:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0969] 实施例41:化合物编号41:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-苯基嘧啶-5-羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0970] 实施例42:化合物编号42:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0971] 实施例43:化合物编号43:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0972] 实施例44:化合物编号44:4-((2S,5R)-2-羧基-5-(2-氯苯基)吡咯烷-1-羰基)-2,6-二甲氧基嘧啶-1-鎓甲酸盐。

[0973] 实施例45:化合物编号45:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-苯基丁酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0974] 实施例46:化合物编号46:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲基-5-(三氟甲基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0975] 实施例47:化合物编号47:(2S,5R)-1-([1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(3-氯吡啶-2-基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1c合成。

[0976] 实施例48:化合物编号48:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-羟基-5-(三氟甲基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0977] 实施例49:化合物编号49:(2S,5S)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1b合成。

[0978] 实施例50:化合物编号50:(2S,5R)-1-(3,5-二甲氧基苯甲酰基)-5-苯基吡咯烷-2-甲酸从中间体1d((2S,5R)-5-苯基吡咯烷-2-甲酸甲酯)合成。1d使用方案4中所述的合成步骤从可商购的(2S,5R)-1-(叔丁氧基羰基)-5-苯基吡咯烷-2-甲酸合成。

[0979] 实施例51:化合物编号51:(S)-5-([1,1'-联苯]-3-基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1e合成。

[0980] 实施例52:化合物编号52:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-苯基丙酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0981] 实施例53:化合物编号53:(2S,5S)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1b合成。

[0982] 实施例54:化合物编号54:(2S,5R)-1-([1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(吡啶-2-基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1f合成。

[0983] 实施例55:化合物编号55:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5-苯基吡啶甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0984] 实施例57:化合物编号57:(2S,5R)-5-(2-氟苯基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1g合成。

[0985] 实施例58:化合物编号58:(2S,5R)-1-(2-([1,1'-联苯]-4-基)乙酰基)-5-(2-氯

苯基)吡咯烷-2-甲酸。

[0986] 实施例59:化合物编号59:(2R,5S)-1-([1,1'-联苯]-4-羰基)-5-苯基吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1h合成。1h使用方案4中所述的合成步骤从可商购的(2R,5S)-1-(叔丁氧基羰基)-5-苯基吡咯烷-2-甲酸合成。

[0987] 实施例60:化合物编号60:(2S,5R)-5-苯基-1-(2-苯基乙酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1d合成。

[0988] 实施例61:化合物编号61:(2R,5S)-5-苯基-1-(2-苯基乙酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1h合成。

[0989] 实施例62:化合物编号62:(2S,5R)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)-5-(2-甲氧基苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1i合成。

[0990] 实施例63:化合物编号63:(2R,5S)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1j合成。

[0991] 实施例64:化合物编号64:(2R,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1j合成。

[0992] 实施例65:化合物编号65:(2S)-5-(4-氯苯基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1k合成。

[0993] 实施例66:化合物编号66:(2S)-5-([1,1'-联苯]-4-基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1l合成。

[0994] 实施例67:化合物编号67:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯使用一般方法C合成,未进行最后的皂化步骤。

[0995] 实施例68:化合物编号68:(2S)-5-(2-氯苄基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1m合成。

[0996] 实施例69:化合物编号69:(2S)-5-环己基-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1n合成。

[0997] 实施例70:化合物编号70:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-(3-甲氧基苯基)乙酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[0998] 实施例71:化合物编号71:(2S,5S)-5-(2-氯苯基)-1-(3,5-二甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1b合成。

[0999] 实施例72:化合物编号72:(2S,5R)-5-([1,1'-联苯]-2-基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1o合成。

[1000] 实施例74:化合物编号74:2-((2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-基)乙酸。使化合物编号40与氯甲酸乙酯(1.03eq)在THF中在三乙胺(1.03eq)存在下反应,然后加入重氮甲烷(2eq)在乙醚中的溶液,将混合物在室温下搅拌2.5天。将反应混合物用10%柠檬酸水溶液猝灭并用乙醚稀释。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,然后在真空中浓缩。将残留物溶解于MeOH中,并加入苯甲酸银(1eq)和三乙胺(2eq)。将RM在室温下搅拌45分钟并用AcOEt稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水、1M水性HCl洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,并蒸发至干燥得到标题化合物。

[1001] 实施例75:化合物编号75:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-苯基嘧啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1002] 实施例76:化合物编号77:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(2-氯苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1003] 实施例77:化合物编号78:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(2-甲氧基苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1004] 实施例78:化合物编号79:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(3-氟苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1005] 实施例79:化合物编号80:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(3-甲氧基苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1006] 实施例80:化合物编号81:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(4-甲氧基苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1007] 实施例81:化合物编号82:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(4-氟苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1008] 实施例82:化合物编号83:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-(2-氯苯基)嘧啶-5-羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1009] 实施例83:化合物编号84:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-甲基-6-苯基烟酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1010] 实施例84:化合物编号88:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(吡啶-2-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2u1合成。

[1011] 实施例85:化合物编号89:(2S,5R)-1-(4-((4-氯苯氧基)甲基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸。

[1012] 实施例86:化合物编号91:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-((4-甲氧基苯氧基)甲基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1013] 实施例87:化合物编号92:(2S,5R)-1-(4-((2-氯苯氧基)甲基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1b合成。

[1014] 实施例88:化合物编号95:(2S,5R)-1-(4-((3-氯苯氧基)甲基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸。

[1015] 实施例89:化合物编号96:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-((对甲苯基氧基)甲基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1016] 实施例90:化合物编号99:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1017] 实施例91:化合物编号102:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(吡啶-4-基甲氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1018] 实施例92:化合物编号104:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1019] 实施例93:化合物编号105:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(异噁唑-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1020] 实施例94:化合物编号106:(2S,5R)-1-(4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸。

[1021] 实施例95:化合物编号107:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(5-(对甲苯基)-1H-1,

2,3-三唑-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1022] 实施例96:化合物编号108:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(5-氧代-3-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1023] 实施例97:化合物编号109:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1024] 实施例98:化合物编号110:(2S,5R)-1-(4-(1H-吡唑-1-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸。

[1025] 实施例99:化合物编号111:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(噁唑-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1026] 实施例100:化合物编号112:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1027] 实施例101:化合物编号113:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',5'-二氯-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2i合成。

[1028] 实施例102:化合物编号114:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2j合成。

[1029] 实施例103:化合物编号115:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(呋喃-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2k合成。

[1030] 实施例104:化合物编号116:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2l合成。

[1031] 实施例105:化合物编号117:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(3-氟吡啶-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2m合成。

[1032] 实施例106:化合物编号118:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2n合成。

[1033] 实施例107:化合物编号119:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2o合成。

[1034] 实施例108:化合物编号120:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(吡啶-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2p合成。

[1035] 实施例109:化合物编号121:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2q合成。

[1036] 实施例110:化合物编号122:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2r合成。

[1037] 实施例111:化合物编号123:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2s合成。

[1038] 实施例112:化合物编号124:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4'-氰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2t合成。

[1039] 实施例113:化合物编号125:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(4-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2u合成。

[1040] 实施例114:化合物编号126:(2S,5R)-1-(4'-氯-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2v合成。

[1041] 实施例115:化合物编号127:(2S,5R)-1-(3'-氯-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2w合成。

[1042] 实施例116:化合物编号128:(2S,5R)-1-(2'-氯-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2x合成。

[1043] 实施例117:化合物编号129:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2y合成。

[1044] 实施例118:化合物编号130:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2z合成。

[1045] 实施例119:化合物编号131:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2a1合成。

[1046] 实施例120:化合物编号132:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(萘-2-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2b1合成。

[1047] 实施例121:化合物编号133:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2c1合成。

[1048] 实施例122:化合物编号134:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-羟基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2d1合成。

[1049] 实施例123:化合物编号135:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2e1合成。

[1050] 实施例124:化合物编号136:(2S,5R)-1-(2'-(苄氧基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸。

[1051] 实施例125:化合物编号137:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-苯氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1052] 实施例126:化合物编号138:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-异丙氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1053] 实施例127:化合物编号139:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-异丁氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1054] 实施例128:化合物编号140:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-(环丙基甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1055] 实施例129:化合物编号141:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-((4-氟苄基)氧基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1056] 实施例130:化合物编号142:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(6-氯吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2l1合成。

[1057] 实施例131:化合物编号143:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(6-氟吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2m1合成。

[1058] 实施例132:化合物编号149:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(噻吩-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2n1合成。

[1059] 实施例133:化合物编号150:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-环己基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2o1合成。

[1060] 实施例134:化合物编号152:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(9-氧代-9H-芴-2-羰基)

吡咯烷-2-甲酸。

[1061] 实施例135:化合物编号153:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2p1合成。

[1062] 实施例136:化合物编号155:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(9-甲基-9H-咔唑-2-羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1063] 实施例137:化合物编号156:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-苯氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1064] 实施例138:化合物编号157:(2S,5R)-1-(4-苄基苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸。

[1065] 实施例139:化合物编号158:(2S,5R)-1-(4-苯甲酰基苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸。

[1066] 实施例140:化合物编号159:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(嘧啶-2-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2q1合成。

[1067] 实施例141:化合物编号160:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2r1合成。

[1068] 实施例142:化合物编号161:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2s1合成。

[1069] 实施例143:化合物编号162:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2t1合成。

[1070] 实施例144:化合物编号168:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(环己烷羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1071] 实施例145:化合物编号169:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-甲基戊酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1072] 实施例146:化合物编号172:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(4-甲基哌啶-1-基)-3-硝基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1073] 实施例147:化合物编号173:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1074] 实施例148:化合物编号174:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲基-4-吗啉基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1075] 实施例149:化合物编号175:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(哌啶-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1076] 实施例150:化合物编号176:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-吗啉基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1077] 实施例151:化合物编号177:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-氰基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1078] 实施例152:化合物编号178:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(4-氯苯基)环己烷羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1079] 实施例153:化合物编号179:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-苯基环己烷羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1080] 实施例154:化合物编号183:((2R,5S)-2-(2-氯苯基)-5-(1H-四唑-5-基)吡咯烷-1-基)(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)甲酮:

[1081] 步骤1:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2′-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成。

[1082] 向含有在THF(5mL)中的化合物编号1(0.2g,0.459mmol)的玻璃管中加入CDI(0.167g,0.11mmol)。将RM在室温下搅拌30分钟,然后在RM中NH_3鼓泡1分钟。将RM用1M HCl稀释并用EtOAc萃取。将有机层用$MgSO_4$干燥过夜。将RM在真空中浓缩,并将残留物(164mg)在MeCN中稀释并通过新的PE-AX(2g)筒。将滤液浓缩得到标题中间体。Y:0.14g(70%),P>80%,rt=4.08mn(梯度A)。

[1083] 步骤2:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲腈的合成。

[1084] 在含有(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2′-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酰胺(0.14g,0.322mmol)的50mL圆底烧瓶中加入DMF(3.22mL)。将RM脱气并置于Ar下。加入三聚氰氯(0.059g,0.322mmol),并将RM在室温下搅拌90分钟。将RM用$NaHCO_3$(饱和水溶液)稀释并用AcOEt萃取。将有机相用盐水洗涤(2×),用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,得到126mg标题产物。Y:0.126g(94%),P>80%,rt=4.53mn(梯度A),$(M+H)^+$=417/419。

[1085] 步骤3:化合物编号183的合成。

[1086] 在烘干的玻璃管中,在Ar下,加入叠氮化钠(0.086g,1.330mmol)和THF(5mL)。相继加入在1mLTHF中稀释的氯化铝(0.101g,0.756mmol)和(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2′-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲腈(0.126g,0.302mmol)。将RM于60℃下加热过夜。加入叠氮化钠(0.086g,1.33mmol)和氯化铝(0.101g,0.756mmol),并将RM于60℃下再搅拌7h。使RM达到室温并用6N HCl猝灭,并用AcOEt萃取(2×)。将有机层用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,得到160mg作为黄色油状物的粗产物。粗产物通过快速色谱法(DCM/MeOH:95/5)和SPE纯化,使用PEAX筒并用ACN、然后ACN+HCl洗脱。将来自PEAX流分的在MeCN溶液中的粗产物在真空中浓缩。残留物在ACN/水(2mL/1mL)中冻干。Y:13mg(9%),P=100%,rt=5.19mn(梯度B),$(M+H)^+$=460。

[1087] 实施例155:化合物编号184:(2R,5S)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1j和2h合成。

[1088] 实施例160:化合物编号189:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(2-氟苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1089] 实施例162:化合物编号191:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5-甲氧基-6-苯基烟酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2i1合成。

[1090] 实施例163:化合物编号192:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1091] 实施例164:化合物编号193:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(3-甲氧基吡啶-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2j1合成。

[1092] 实施例165:化合物编号194:(2S)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-4,4-二甲基吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1p和2h合成。

[1093] 实施例166:化合物编号195:(2S)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-

羰基)-4-甲基吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1q和2h合成。

[1094] 实施例167:化合物编号196:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2k1合成。

[1095] 实施例168:化合物编号197:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-氰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2v1合成。

[1096] 实施例169:化合物编号198:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',6'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2w1合成。

[1097] 实施例170:化合物编号199:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',4'-二氯-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2x1合成。

[1098] 实施例171:化合物编号200:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2y1合成。

[1099] 实施例172:化合物编号201:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2,2'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2z1合成。

[1100] 实施例173:化合物编号202:(2S,5R)-1-(4'-氯-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2a2合成。

[1101] 实施例174:化合物编号203:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(4-甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2b2合成。

[1102] 实施例175:化合物编号204:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',4'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2c2合成。

[1103] 实施例176:化合物编号205:(2S,5R)-1-([1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(吡啶-3-基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1r合成。

[1104] 实施例177:化合物编号206:(2R,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1j合成。

[1105] 实施例178:化合物编号207:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-苯基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)吡咯烷-2-甲酸。

[1106] 实施例179:化合物编号208:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯在一般方法C的步骤1中得到。

[1107] 实施例180:化合物编号217:(2S,4S,5S)-5-(2-氯苯基)-1-(2′-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)-4-(苯基磺酰基)吡咯烷-2-甲酸使用方案9中所述的方法合成。

[1108] 实施例181:化合物编号220:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-4-氰基-1-(2′-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用方案9中所述的方法合成。

[1109] 实施例182:化合物编号224:(2S,5R)-1-(2-氯-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2d2合成。

[1110] 实施例183:化合物编号225:(2S,5R)-1-(2'-氯-2-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2e2合成。

[1111] 实施例184:化合物编号226:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸从中间体1a和通过2′-(2-甲氧基乙氧基)联苯-4-甲酸甲酯的皂化得到的2′-(2-甲氧基乙氧基)联苯-4-甲酸合成。后一中间体使用Mitsunobu化学制备:

[1112] 于0℃下，向2′-羟基联苯-4-甲酸甲酯(300mg，1.31mmol)、三苯基膦(517mg，1.97mmol)和2-甲氧基乙醇(130μL，1.64mmol)在THF(12.5mL)中的溶液中缓慢加入偶氮二甲酸二异丙酯(388μL，1.97mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜，并将反应用甲醇猝灭。将反应混合物用水稀释并用DCM(25mL)萃取。将有机层用水洗涤，干燥并在真空中浓缩。粗产物通过柱色谱法(环己烷/EtOAc＝1/1)纯化，得到作为黄色油状物的2'-(2-甲氧基乙氧基)联苯-4-甲酸酯。Y:450mg(78％)，P:65％，rt＝2.5mn(梯度A)，Rf(环己烷/EtOAc＝95/5)＝0.75。

[1113] 实施例185:化合物编号230:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-(嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2f2合成。

[1114] 实施例186:化合物编号231:(2S,5R)-1-(2'-甲脒基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸。

[1115] 步骤1:于室温下，向化合物编号197前体(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-氰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(100mg，0.225mmol)和盐酸羟胺(32mg，0.45mmol)在EtOH(1mL)中的溶液中逐滴加入三乙胺(64μL，0.45mmol)。将混合物回流搅拌2天。将混合物冷却至室温并浓缩。粗产物通过柱色谱法(DCM/MeOH＝98/2)纯化，得到作为无色固体的(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-((E)-N'-羟基甲脒基)联苯羰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯。Y:113mg(63％)，P:>80％，rt＝3.6mn(梯度A)，Rf(DCM/MeOH＝9/1)＝0.3。

[1116] 步骤2:

[1117] 于室温下，在H_2大气压下，使用Raney镍催化剂在水中的浆液(2个真空/N_2循环，然后2个真空/H_2循环)将(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-((E)-N'-羟基甲脒基)联苯羰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯在(EtOH/THF/AcOH＝1/1/0.025)(2mL)中的溶液氢化45分钟。将催化剂用硅藻土过滤出来，并将滤液在真空中浓缩，得到作为略带绿色固体的(2S,5R)-1-(2'-甲脒基联苯羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯。Y:64mg(99％)，P:70％，rt＝3.5mn(梯度A)。

[1118] 步骤3:

[1119] 将(2S,5R)-1-(2'-甲脒基联苯羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯如一般方法C中所例示皂化，得到化合物编号231。

[1120] 实施例187:化合物编号232:(2S,5R)-5-(2-氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1g合成。

[1121] 实施例188:化合物编号233:(2S,5R)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(邻甲苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1s合成。

[1122] 实施例189:化合物编号234:(2S,5R)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-甲氧基苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1i合成。

[1123] 实施例190:化合物编号235:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2g2合成。

[1124] 实施例191:化合物编号236:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2h2合成。

[1125] 实施例192:化合物编号237:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2i2合成。

[1126] 实施例193:化合物编号238:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(5-甲氧基吡嗪-2-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2j2合成。

[1127] 实施例194:化合物编号239:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸从中间体1a和通过4-(2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)苯甲酸甲酯的皂化得到的4-(2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)苯甲酸合成。后一中间体使用对于化合物编号226的合成所述的Mitsunobu化学制备。

[1128] 实施例195:化合物编号240:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(3-甲氧基吡嗪-2-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2k2合成。

[1129] 实施例196:化合物编号241:(2S,5R)-1-(4-(2-氯-4-(二甲基氨基)嘧啶-5-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2l2合成。

[1130] 实施例197:化合物编号242:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2,6-二甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2m2合成。

[1131] 实施例198:化合物编号227:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-甲基噻吩-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2n2合成,并通过制备型HPLC进一步纯化。

[1132] 实施例199:化合物编号228:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',6'-二氯-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2o2合成。

[1133] 实施例200:化合物编号229:(2S,5R)-1-(2'-氯-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2p2合成。

[1134] 实施例201:化合物编号243:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-(二甲基氨基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2q2合成。

[1135] 实施例202:化合物编号246:(2S,5R)-5-(2-氟苯基)-1-(4-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1g和2r合成。

[1136] 实施例203:化合物编号247:(2S,5R)-1-(4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1g和2s1合成。

[1137] 实施例204:化合物编号249:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1a和2r2合成。

[1138] 实施例205:化合物编号269:(2S,5R)-1-(4-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C从中间体1g和2h2合成。

[1139] 实施例206:化合物编号261:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和3-甲氧基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯甲酸合成。3-甲氧基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯甲酸的合成描述于方案11中。

[1140] 实施例207:化合物编号272:(2S,5R)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-苯基吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件A)从中间体1t和2h合成。

[1141] 实施例208:化合物编号273:(2S,5R)-5-(3-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件A)从中间体1u和2h合成。

[1142] 实施例209:化合物编号274:(2S,5R)-5-(4-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件A)从中间体1v和2h合成。

[1143] 实施例210:化合物编号275:(2S,5R)-5-(3-氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件A)从中间体1w和2h合成。

[1144] 实施例211:化合物编号276:(2S,5R)-5-(4-氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件A)从中间体1x和2h合成。

[1145] 实施例212:化合物编号278:(2S,5R)-4-乙酰基-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用与方案9中所示相同的偶极环化加成方法,除了最后一个步骤以(Me_3SnOH(10eq),DCE,90℃)代替(TFA,DCM)之外,从(2S,4S,5R)-4-乙酰基-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸甲酯合成。

[1146] 实施例213:化合物编号279:(2S,4S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-2-甲酸从使用方案9中所示偶极环化加成方法得到的(2S,4S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2,4-二甲酸4-叔丁酯2-甲酯合成。开展化合物编号279的合成的最后步骤描述于方案14中。

[1147] 实施例214:化合物编号280:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2s2合成。

[1148] 实施例215:化合物编号281:(2S,5R)-5-环己基-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1y和2h合成。

[1149] 实施例216:化合物编号283:(2S,5R)-1-(4-(2-氯-4-甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2t2合成。

[1150] 实施例217:化合物编号284:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(3-甲氧基吡啶-2-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2u2合成。

[1151] 实施例218:化合物编号285:(2R,5R)-5-(2-氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件A)从中间体1z和2h合成。

[1152] 实施例219:化合物编号286:(2S,5S)-5-(2-氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件A)从中间体1a1和2h合成。

[1153] 实施例220:化合物编号287:(2R,5S)-5-(2-氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件A)从中间体1b1和2h合成。

[1154] 实施例221:化合物编号288:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2v2合成。

[1155] 实施例222:化合物编号289:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',4'-二氟-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2w2合成。

[1156] 实施例223:化合物编号290:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2x2合成。

[1157] 实施例224:化合物编号291:(2S,5R)-5-(2,6-二氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件A)从中间体1c1和2h合成。

[1158] 实施例225:化合物编号292:(2S,5R)-5-(2,4-二氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件A)从中间体1d1和2h合成。

[1159] 实施例226:化合物编号293:(2S,5R)-5-(2,4-二氯苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件A)从中间体1e1和2h合成。

[1160] 实施例227:化合物编号294:(2S,5R)-5-异丁基-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-

羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件A)从中间体1f1和2h合成。

[1161] 实施例228:化合物编号295:(2S,5R)-5-异丙基-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件A)从中间体1g1和2h合成。

[1162] 实施例229:化合物编号296:(2S,5R)-1-(3-氯-4-(嘧啶-4-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2y2合成。

[1163] 实施例230:化合物编号297:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-氟-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2z2合成。

[1164] 实施例231:化合物编号298:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-氟-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2a3合成。

[1165] 实施例232:化合物编号299:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4'-氟-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2b3合成。

[1166] 实施例233:化合物编号300:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(6-乙氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2c3合成。

[1167] 实施例234a:化合物编号301:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(6-异丙氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2d3合成。

[1168] 实施例234b:化合物编号302:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2e3合成。

[1169] 实施例235:化合物编号303:(2S,5R)-1-(3-氯-4-(2-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2f3合成。

[1170] 实施例236:化合物编号304:(2S,5R)-1-(3-氯-4-(嘧啶-5-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2g3合成。

[1171] 实施例237:化合物编号305:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-4-氰基-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-3-甲基吡咯烷-2-甲酸使用方案9中所示1,3-偶极环化加成来合成。

[1172] 实施例238:化合物编号306:(2S,4S,5R)-5-(2-氯苯基)-4-氰基-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-4-甲基吡咯烷-2-甲酸使用方案9中所示1,3-偶极环化加成来合成。

[1173] 实施例239:化合物编号307:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',3'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2h3合成。

[1174] 实施例240:化合物编号308:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3',4'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2i3合成。

[1175] 实施例241:化合物编号309:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',3',4'-三甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2j3合成。

[1176] 实施例242:化合物编号310:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',3',6'-三甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2k3合成。

[1177] 实施例243:化合物编号311:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3',5'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2l3合成。

[1178] 实施例244:化合物编号312:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',5'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2m3合成。

[1179] 实施例245:化合物编号313:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-异丙基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2n3合成。

[1180] 实施例246:化合物编号314:(2S,5R)-1-(2,2'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1g和2z1合成。

[1181] 实施例247:化合物编号315:(2S,5R)-1-(2-氟-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1g和2h5合成。

[1182] 实施例248:化合物编号316:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-氟-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2h5合成。

[1183] 实施例249:化合物编号318:(2S,5R)-5-环戊基-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件A)从中间体1h1和2h合成。

[1184] 实施例250:化合物编号319:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-乙基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2o3合成。

[1185] 实施例251:化合物编号320:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2,6-二甲基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2p3合成。

[1186] 实施例252:化合物编号321:(2S,5R)-1-(4-(2,4-双(苄氧基)嘧啶-5-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2q3合成。

[1187] 实施例253:化合物编号322:(2S,5R)-1-([1,1':4',1"-三联苯基]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和商购的1,1':4',1"-三联苯基]-4-甲酸合成。

[1188] 实施例254:化合物编号323:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4'-丙基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和商购的4'-丙基-[1,1'-联苯]-4-甲酸合成。

[1189] 实施例255:化合物编号324:(2S,5R)-1-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和商购的4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸合成。

[1190] 实施例256:化合物编号325:(2S,5R)-1-(3-氯-4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2g5合成。

[1191] 实施例257:化合物编号326:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5-(2-甲氧基苯基)吡嗪-2-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2j5合成。

[1192] 实施例258:化合物编号327:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-(4-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2k5合成。

[1193] 实施例259:化合物编号328:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2l5合成。

[1194] 实施例260:化合物编号329:(2S,5R)-1-(3-氯-4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2m5合成。

[1195] 实施例261:化合物编号330:(2S,5R)-1-(3-氯-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2r3合成。

[1196] 实施例262:化合物编号331:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(4-(4-氯苯基)噻唑-2-基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和商购的1-(4-(4-氯苯基)噻唑-2-基)哌啶-4-甲酸合成。

[1197] 实施例263:化合物编号332:(2S,5R)-5-(2-氟苯基)-1-(5-甲氧基-6-(2-甲氧基

苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1g和2s3合成。

[1198] 实施例264:化合物编号333:(2S,5R)-1-(1-(苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和商购的1-(苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-4-甲酸合成。

[1199] 实施例265:化合物编号334:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-(吡咯烷-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用与方案11中所示相同的方法用吡咯烷代替4-甲基哌啶合成。

[1200] 实施例266:化合物编号335:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5-甲氧基-6-(2-甲氧基苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2t3合成。

[1201] 实施例267:化合物编号336:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-甲氧基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用与方案13中所示相同的方法用2-甲氧基-溴苯代替2-氰基-4-三氟甲基-溴苯合成。

[1202] 实施例268:化合物编号337:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2n5合成。

[1203] 实施例269:化合物编号338:(2S,5R)-5-(2-溴苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件A)从中间体1i1和2h合成。

[1204] 实施例270:化合物编号339:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-氰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和商购的3'-氰基-[1,1'-联苯]-4-甲酸合成。

[1205] 实施例271:化合物编号340:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-氰基-2′-甲氧基-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件A)从中间体1a和2u3合成。

[1206] 实施例272:化合物编号341:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3′-氰基-2',4'-双(2,2,2-三氟乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2v3合成。

[1207] 实施例273:化合物编号342:(2S,5R)-1-(3'-氨基-2'-甲基-[1,1′-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2w3合成。

[1208] 实施例274:化合物编号343:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2′-甲基-3′-(甲基磺酰胺基)-[1,1′-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2x3合成。

[1209] 实施例275:化合物编号344:(2S,5R)-1-(3′-乙酰胺基-2′-甲基-[1,1′-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2y3合成。

[1210] 实施例276:化合物编号345:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5'-氰基-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2z3合成。

[1211] 实施例277:化合物编号346:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5'-氰基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2a4合成。

[1212] 实施例278:化合物编号347:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(4,6-二甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2b4合成。

[1213] 实施例279:化合物编号348:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2r4合成。

[1214] 实施例280:化合物编号349:(2S,5S)-5-异戊基-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件A)从中间体1j1和2h合成。

[1215] 实施例281:化合物编号350:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-4'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2p5合成。

[1216] 实施例282:化合物编号351:(2S,5R)-1-(4'-乙酰胺基-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2c4合成。

[1217] 实施例283:化合物编号352:(2S,5R)-1-(3'-甲脒基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸从使用一般方法C(条件B)自中间体1a和商购的3'-氰基联苯-4-甲酸得到的(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-氰基联苯羰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯合成。

[1218] 步骤1:于室温下,在N_2下,向(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-氰基联苯羰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(1.0mmol)和盐酸羟胺(2.0mmol)在无水EtOH(5mL)中的溶液中逐滴加入NEt_3(2.0mmol)。将混合物回流搅拌过夜。将混合物冷却至室温,浓缩并在硅胶(环己烷/EtOAc)上纯化,得到300mg作为白色固体的(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-((E)-N'-羟基甲脒基)联苯羰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(60%产率)。

[1219] 步骤2:于室温下在大气压下,使用Raney镍催化剂在水中的浆液(0.5mL),将(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-((E)-N'-羟基甲脒基)联苯羰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(0.42mmol)在EtOH/THF/AcOH(3mL/3mL/0.1mL)中的溶液氢化5h。将催化剂用硅藻土过滤出来,并将滤液浓缩,得到160mg白色固体(83%产率)。

[1220] 步骤3:使用一般方法C中所述的标准方法的皂化。

[1221] 实施例284:化合物编号353:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-((E)-N'-羟基甲脒基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C中所述的标准皂化方法从(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-((E)-N'-羟基甲脒基)联苯羰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(化合物编号352的合成的步骤1)得到:(2S,5R)-1-(3'-氨基甲酰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸通过(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-氰基联苯羰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯的水解和使用LiOH的皂化得到,(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-氰基联苯羰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯使用一般方法C(条件B)从中间体1a和商购的3'-氰基联苯-4-甲酸得到。

[1222] 实施例285:化合物编号360:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5'-氰基-2',3'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2f4合成。

[1223] 实施例286:化合物编号361:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-氰基-4',5'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2g4合成。

[1224] 实施例287:化合物编号362:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3',4',5'-三甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2h4合成。

[1225] 实施例288:化合物编号363:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-(氰基甲基)-4',5'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2i4合成。

[1226] 实施例289:化合物编号364:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3',4'-二氰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2j4合成。

[1227] 实施例290:化合物编号365:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(5'-氰基-2'-氟-[1,1'-

联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2k4合成。

[1228] 实施例291:化合物编号366:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-氟-3',4'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2l4合成。

[1229] 实施例292:化合物编号367:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-3-氟苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2m4合成。

[1230] 实施例293:化合物编号368:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-氟-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2n4合成。

[1231] 实施例294:化合物编号369:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-氰基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用方案13中所示的方法合成。

[1232] 实施例295:化合物编号370:(2S,5R)-1-(1-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸使用方案13中所示的方法用2-氯-4-三氟甲基-溴苯代替2-氰基-4-三氟甲基-溴苯合成。

[1233] 实施例296:化合物编号371:(2S,5R)-1-(5'-氰基-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1g和2z3合成。

[1234] 实施例297:化合物编号372:(2S,5R)-1-(4-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-3-氟苯甲酰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1g和2m4合成。

[1235] 实施例298:化合物编号373:(2S,5R)-1-(3-氟-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1g和2n4合成。

[1236] 实施例299:化合物编号374:(2S,5R)-1-(4-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)苯甲酰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和中间体2r4得到。

[1237] 实施例300:化合物编号375:(2S,5R)-1-(3'-氨基甲酰基-4'-氰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸通过(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3',4'-二氰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯的腈部分的水解和随后使用LiOH的皂化得到。(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3',4'-二氰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯使用一般方法C(条件B)从中间体1a和中间体2j4得到。

[1238] 实施例302:化合物编号376:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和商购的1-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸合成。

[1239] 实施例303:化合物编号377:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(4-(吗啉基磺酰基)-2-硝基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和商购的1-(2-硝基-4-(哌啶-1-基磺酰基)苯基)哌啶-4-甲酸合成。

[1240] 实施例304:化合物编号378:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-硝基-4-(哌啶-1-基磺酰基)苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和商购的1-(4-(N,N-二乙基氨磺酰基)-2-硝基苯基)哌啶-4-甲酸合成。

[1241] 实施例305:化合物编号379:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(4-(N,N-二乙基氨磺酰基)-2-硝基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和商购的1-(4-甲基-2-硝基苯基)哌啶-4-甲酸合成。

[1242] 实施例306:化合物编号380:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(4-甲基-2-硝基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用与方案12中所述相同的方法用2-硝基-4-甲基-氟苯代替

2-硝基-4-三氟甲基-氟苯合成。

[1243] 实施例307:化合物编号381:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-氰基-4-硝基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用与方案12中所述相同的方法用2-氰基-4-甲基-氟苯代替2-硝基-4-三氟甲基-氟苯合成。

[1244] 实施例308:化合物编号382:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(4-硝基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和商购的1-(4-硝基苯基)哌啶-4-甲酸合成。

[1245] 实施例309:化合物编号383:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用与方案13中所述相同的方法用2-氟-4-硝基-溴苯代替2-氰基-4-三氟甲基-溴苯合成。

[1246] 实施例310:化合物编号384:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和商购的1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-甲酸合成。

[1247] 实施例311:化合物编号385:(2S,5R)-1-(1-(5-氯-2-硝基苯基)哌啶-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和商购的1-(5-氯-2-硝基苯基)哌啶-4-甲酸合成。

[1248] 实施例312:化合物编号386:(2S,5R)-5-(2-氰基苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸通过(2S,5R)-5-(2-溴苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯的氰化和随后的皂化而得到。(2S,5R)-5-(2-溴苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯使用一般方法C(条件A)从中间体1i1和2h得到。氰化的氰化方法:在carrousel管中加入NMP(0.2mL)、i-PrOH(9.7μL)、碳酸钠(0.021g,0.202mmol)、乙酸钯(II)(0.908mg,4.05μmol)和(2S,5R)-5-(2-溴苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(0.1g,0.202mmol)。将RM在140℃下加热,并加入亚铁氰化钾.$3H_2O$(0.026g,0.061mmol)。停止加热,并将RM搅拌过夜。将RM用水稀释并用EtOAc萃取三次。将水性层酸化(观察到颜色从褐色变成蓝色),并用乙醚萃取两次。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩得到褐色残留物。粗产物通过快速色谱法(EtOAc/PE:1/2)纯化得到化合物编号386。Y=10%,P>90%。

[1249] 实施例313:化合物编号387:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-氰基-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和中间体2s4得到。

[1250] 实施例314:化合物编号388:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-氟-4'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和中间体2s5得到。

[1251] 实施例315:化合物编号389:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2-氟-3'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和中间体2t5得到。

[1252] 实施例316:化合物编号390:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-氰基-2-氟-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和中间体2u5得到。

[1253] 实施例317:化合物编号391:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-氰基-4-(甲基磺酰胺基)苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸通过(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-氰基-4-硝

基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯的硝基还原、磺酰化和皂化得到,(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-氰基-4-硝基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯使用一般方法C条件B从中间体1a和商购的1-(2-氰基-4-硝基苯基)哌啶-4-甲酸得到。

[1254] 实施例318:化合物编号392:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-氰基-4-甲氧基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用与方案13中所示相同的方法用2-氰基-4-甲氧基-溴苯代替2-氰基-4-三氟甲基-溴苯得到。

[1255] 实施例319:化合物编号393:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-(甲基磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸通过(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯的硝基还原、随后用甲磺酰氯进行磺酰化、以及随后皂化得到。(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯使用一般方法C(条件B)从中间体1a和商购的1-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸得到。

[1256] 实施例320:化合物编号394:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-硝基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和商购的1-(2-硝基苯基)哌啶-4-甲酸合成。

[1257] 实施例321:化合物编号395:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(4-氰基苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和商购的1-(4-氰基苯基)哌啶-4-甲酸合成。

[1258] 实施例322:化合物编号396:(2S,5R)-5-(3,5-二氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件A)从中间体1l1和中间体2h得到。

[1259] 实施例323:化合物编号397:(2S,5R)-5-(3,4-二氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件A)从中间体1m1和中间体2h得到。

[1260] 实施例324:化合物编号398:(2S,5R)-5-(2,3-二氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件A)从中间体1n1和中间体2h得到。

[1261] 实施例325:化合物编号399:(2S,5R)-5-(2,5-二氟苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件A)从中间体1o1和中间体2h得到。

[1262] 实施例326:化合物编号400:(2S,5R)-5-([1,1'-联苯]-2-基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸通过(2S,5R)-5-(2-溴苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯与苯基硼酸的Suzuki偶联和随后的皂化得到。(2S,5R)-5-(2-溴苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯使用一般方法C(条件A)从中间体1i1和2h得到。

[1263] 实施例327:化合物编号401:(2S,5R)-1-(2'-氰基-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1g和2s4得到。

[1264] 实施例328:化合物编号402:(2S,5R)-5-(4-氰基苯基)-1-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件A)从中间体1p1和2h得到。

[1265] 实施例329:化合物编号403:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(5-甲基-4-(苯基磺酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和商购的4-(5-甲基-4-(苯基磺酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸合成。

[1266] 实施例330:化合物编号404:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3'-氰基-4'-氟-[1,1'-

联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和中间体2u4得到。

[1267] 实施例331:化合物编号405:(2S,5R)-1-(2'-氯-5'-氰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和中间体2v4得到。

[1268] 实施例332:化合物编号406:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-氰基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和中间体2w4得到。

[1269] 实施例333:化合物编号407:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(1-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用与方案12中所述相同的方法用2-甲氧基-4-三氟甲基-氟苯代替2-硝基-4-三氟甲基-氟苯得到。

[1270] 实施例334:化合物编号408:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲基-3'-(N-甲基甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和中间体2x4得到。

[1271] 实施例335:化合物编号409:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2'-甲氧基-4'-(N-甲基甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和中间体2v5得到。

[1272] 实施例336:化合物编号410:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(5-氰基-2-甲氧基苯基)-5-甲氧基烟酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和中间体2y4得到。

[1273] 实施例337:化合物编号411:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(2,4-二甲氧基苯基)-5-甲氧基烟酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和中间体2z4得到。

[1274] 实施例338:化合物编号412:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(6-(2,4-二甲氧基苯基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和中间体2a5得到。

[1275] 实施例339:化合物编号413:(2S,5R)-1-(2'-氰基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1g和中间体2w4得到。

[1276] 实施例340:化合物编号414:(2S,5R)-1-(3'-氰基-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1g和中间体2u4得到。

[1277] 实施例341:化合物编号415:(2S,5R)-1-(2'-氯-5'-氰基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1g和中间体2v4得到。

[1278] 实施例342:化合物编号416:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)-3-氟苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从1a和2w5合成。

[1279] 实施例343:化合物编号417:(2S,5R)-5-(2-氟苯基)-1-(2'-甲基-3'-(N-甲基甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1g和2x4合成。

[1280] 实施例344:化合物编号418:(2S,5R)-5-(2-氟苯基)-1-(2'-甲氧基-4'-(N-甲基甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从1g和2v5合成。

[1281] 实施例345:化合物编号419:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(4-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从1a和2f5合成。

[1282] 实施例346:化合物编号420:(2S,5R)-5-(2,3-二氟苯基)-1-(4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1n1和2s1合成。

[1283] 实施例347:化合物编号421:(2S,5R)-1-(5'-氰基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2,3-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1n1和2a4合成。

[1284] 实施例348:化合物编号354:(2S,5R)-5-(2-氟苯基)-1-(2'-甲氧基-4'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1g和2p5合成。

[1285] 实施例349:化合物编号355:(2S,5R)-5-(2,4-二氟苯基)-1-(4-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1k1和2q5合成。

[1286] 实施例350:化合物编号356:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-(5-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2d4合成。

[1287] 实施例351:化合物编号357:(2S,5R)-1-(4'-氨基-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-羰基)-5-(2-氯苯基)吡咯烷-2-甲酸从中间体1a和在中间体2p5的合成中得到的2'-甲氧基-4'-氨基-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯合成。

[1288] 实施例352:化合物编号358:(2S,5R)-5-(2-氯苯基)-1-(2',3,6'-三甲氧基-[2,3'-联吡啶]-5-羰基)吡咯烷-2-甲酸使用一般方法C(条件B)从中间体1a和2e4合成。

[1289] 生物学实施例

附图说明

[1290] 图1示出了相对于媒介物对照(0.1%DMSO),从人PBMC的TNFα释放对本发明的两种不同化合物的反应。数据表示为LPS反应的百分比。

[1291] 图2示出了相对于媒介物对照(0.1%DMSO),从人PBMC的IL-6释放对本发明的一种化合物的反应。数据表示为LPS反应的百分比。

[1292] 图3A和图3B示出了相对于媒介物对照(水),小鼠血浆中的TNFα水平对本发明的两种化合物的反应。数据表示为平均值±SEM,n=每个治疗组8只小鼠。

[1293] 图4示出了相对于媒介物对照(水),小鼠结肠炎模型疾病活动性指数(DAI)对本发明的一种化合物的反应。数据表示为平均值±SEM,n=每个治疗组6只小鼠。

[1294] 图5示出了相对于媒介物对照(水),小鼠结肠长度对本发明的一种化合物的反应。数据表示为平均值±SEM,n=每个治疗组6只小鼠。

[1295] 图6示出了相对于媒介物对照(水),小鼠结肠组织电导率对本发明的一种化合物的反应。数据表示为平均值±SEM,n=每个治疗组6只小鼠。

[1296] 图7示出了相对于媒介物对照(0.9%NaCl),类风湿性关节炎临床评分对本发明的一种化合物的反应。数据表示为平均值±SEM,n=每个治疗组6只小鼠。

[1297] 图8示出了在通过本发明的化合物或通过在WO2011/151436A2中公开的化合物活化后从LPS刺激的PBMC的体外TNFα释放的比较抑制。数据表示为平均值±SEM,并且测定法中每种测试化合物的最终浓度为10μM。通过双因子ANOVA接着与媒介物组的Dunnet比较进行统计分析,****$p<0.0001$。

[1298] 膜结合测定法:GTPγS结合测定法。

[1299] 下列测定法可用于测定GPR43活化。当GPCR由于配体结合或者组成型活化处于其

活性状态时，受体与G蛋白偶联并刺激GDP的释放以及随后GTP与G蛋白的结合。G蛋白-受体复合体的α亚基充当GTP酶并缓慢地将GTP水解成GDP，此时正常情况下受体被去活化。活化的受体持续地将GDP交换成GTP。不可水解的GTP类似物[^{35}S]GTPγS用于证明[^{35}S]GTPγS与膜表达受体结合的增强。该测定法利用GPCR刺激[^{35}S]GTPγS与表达相关受体的膜结合的能力。因此，该测定法可以用于直接鉴定方法中，以筛选内源或非内源GPCR的候选化合物。

[1300] 膜提取物的制备：

[1301] 如下从表达人GPR43受体(hGPR43)的细胞制备膜提取物：吸出培养基，并将细胞从板上刮到无Ca^{++}和Mg^{++}的磷酸盐缓冲盐水(PBS)中。然后，将细胞于1500g下离心3分钟，并将沉淀重悬于缓冲液A(15mM Tris-HCl pH 7.5,2mM $MgCl_2$,0.3mM EDTA,1mM EGTA)中，并在玻璃匀浆器中匀浆。粗的膜部分通过40.000×g下25min的两个连续离心步骤收集，两个离心步骤中间间隔用缓冲液A的洗涤步骤。将最终的沉淀重悬于500μl缓冲液B(75mM Tris-HCl pH 7.5,12.5mM $MgCl_2$,0.3mM EDTA,1mM EGTA,250mM蔗糖)中，并在液氮中快速冷冻。蛋白质含量通过Folin法测定。

[1302] GTPγS测定法(SPA法)：

[1303] 该测定法用于测定本发明的化合物的活性。

[1304] [^{35}S]GTPγS测定法为在室温下在100μl的最终体积中将20mM HEPES pH7.4、100mM NaCl、10μg/ml皂苷、30mM $MgCl_2$、10μM GDP、5μg膜表达的hGPR43、250μg麦胚凝集素珠(Amersham,ref:RPNQ001)、一定浓度范围的本发明的化合物(从30μM至1nM)孵育30分钟。1mM最终浓度的SCFA丙酸酯用作阳性对照。然后，将板于2000rpm下离心10分钟，在室温下孵育2小时，并在闪烁计数器(TopCount,PerkinElmer)中计数1分钟。测试化合物的结果报告为达到被这些化合物诱导的最大活化水平的50％所需的化合物浓度(EC_{50})。

[1305] 当在上文所述的测定法中测试时，通过例示的方式，表3中的化合物活化GPR43受体。所得到的EC_{50}值表示如下："+++"意指EC_{50}<200nM；"++"意指200nM≤EC_{50}≤1μM；"+"意指EC_{50}>1μM。

[1306] 表3:GTPγ^{35}S测定法中的化合物EC_{50}值。

[1307]

化合物编号	EC_{50} (nM)
1	+++
2	+++
3	+++
4	+++
5	+++
6	+++
8	++
9	++
10	++
11	++
12	++
13	++
14	++
15	++
16	++
17	++
18	++
19	++
20	++
21	++
23	+
24	+
26	+
27	+

[1308]

30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
38	+
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+
44	+
45	+
47	+
48	+
49	+
52	+
53	+
58	+
59	+
77	+++
78	++
83	+
88	+
89	++
91	++
96	++
99	++
102	+
105	+
107	+
108	+
109	+
113	+++
114	+
116	++
117	++
120	+
121	++

[1309]

122	+++
123	+++
125	++
126	+++
127	+++
128	+++
129	+++
130	+++
131	+
132	+++
133	++
134	++
135	+++
136	++
137	++
138	+++
140	+++
141	++
143	+
149	++
150	++
151	++
153	+
155	+
156	++
157	+++
160	++
161	+++
162	+
169	+
174	+
176	+
177	+
178	++
179	+
183	+
184	++
189	++
191	++
192	++
193	+++

[1310]

194	++
195	++
196	+++
197	+++
198	+++
199	+++
200	+++
201	+++
202	+++
203	++
204	+++
206	+
207	+
224	+++
225	+++
226	++
227	+++
228	+++
229	+++
230	+
231	+
232	+++
233	++
234	+
235	+++
236	+++
237	++
239	++
240	++
242	++
246	+++
247	+++
261	++
268	+++
269	+++
272	++
273	++
274	++
275	+++
276	++
278	++

279	+
280	+
281	++
283	+++
284	++
285	+
286	+
287	++
288	++
289	+++
290	+++
291	++
292	+++
293	++
294	++
295	+
296	+
297	+++
298	+++
299	+++
300	++
301	++
302	+++
303	++
304	+
305	+
306	+
307	+++
308	+++
309	++
310	++
311	+++
312	+++
313	++
314	+++
315	+++
316	+++
318	+
319	++
320	+++
321	++

[1311]

[1312]

322	++
323	++
324	++
325	+++
326	+
327	++
328	+++
329	++
330	++
331	++
332	+
333	+
334	++
335	+
336	+
337	+++
338	+++
339	++
340	+++
341	+
342	+++
343	+++
344	++
345	+++
346	+++
347	+++
348	+++
349	++
350	+++
351	+++
352	+
353	++
354	+++
355	+++
356	+++
357	+++
358	++
359	++
360	+++
361	+++
362	+++

[1313]

363	++
364	+
365	++
366	+++
367	+++
368	+++
369	++
370	+
371	+++
372	+++
373	++
374	++
375	++
386	++
387	+++
388	+++
389	+++
390	+++
391	+
392	+
393	+
395	++
396	++
397	++
398	+++
399	+++
400	++
401	+++
402	+
403	+
404	++
405	+++
406	+++
407	++
408	+++
409	+++
410	++
411	++
412	++
413	+++
414	+

[1314]

415	+++
416	+++
417	+++
418	++
419	+++
420	+++
421	+++

[1315] 用来自人GPR43重组细胞系的细胞膜提取物的放射性配体结合(RLB)测定法

[1316] 通过在96孔板(Master Block,Greiner,786201)的孔中相继加入50μl浓度递增的本发明的化合物(在测定缓冲液:50mM Tris pH 7.4中稀释)、25μl在测定缓冲液中稀释的放射性标记的拮抗剂(即WO 2011/092284中描述的化合物编号227)和25μl细胞膜提取物(10μg蛋白质/孔)开展人GPR43放射性配体结合测定法。测定法中的放射性标记的拮抗剂的最终浓度是10nM。将板于25℃下在水浴中孵育60分钟,然后用带有过滤单元(Perkin Elmer)的GF/B过滤器(Perkin Elmer,6005177,在室温下在0.05%Brij中预浸2h)过滤。将过滤器用0.5ml冰冷的洗涤缓冲液(50mM Tris pH 7.4)洗涤三次。加入50μl Microscint 20(Packard),并将板在回旋振荡器上孵育15分钟,然后用TopCount™以1分钟/孔计数。

[1317] 使用如上所述的RLB测定法用本发明的化合物得到的生物学结果以制表的形式示于表4中。在该表中,给出了通过本发明的化合物开展的放射性配体结合的抑制常数(Ki)。所得到的Ki值(nM)表示如下:“+++”意指Ki<1μM;“++”意指1μM≤Ki≤2μM;“+”意指2μM<Ki。

[1318] 表4:RLB测定法中的化合物Ki值。

[1319]

化合物编号	Ki (nM)
376	+++
377	+
378	++
379	+
380	++
381	++
382	+
383	+
384	+
385	+++

[1320]

394	+

[1321] 从外周血单核细胞的细胞因子释放的测定法

[1322] 外周血单核细胞(PBMC)在Lymphoprep梯度上从肝素化的新鲜血液样品纯化。将PBMC铺板于96孔测定板(2×10^5个细胞/孔)中,并在37℃下用或不用LPS(100ng/ml)和增加浓度的本发明的化合物刺激3小时。离心后回收细胞上清液,并使用ELISA测定法(R&D系统)根据制造商的建议定量人可溶TNFα、IL-6或其它细胞因子。

[1323] 当在上述从PBMC的细胞因子释放的测定法中测试时,通过例示的方式,化合物1和236剂量依赖性地抑制从PBMC的TNFα分泌(图1)。本发明的化合物的其它结果以制表的形式

示出(表5)。在图1和表5中,测试化合物的结果报告为这些化合物达到LPS诱导的TNFα水平的50%抑制所需的化合物浓度(IC_{50})。

[1324] 表5:PBMC测定法中的化合物IC_{50}值。

[1325]

化合物编号	IC_{50}(μM)
161	11.8
325	6.0
345	0.99
361	5.19
390	5.52
421	2.93

[1326] 当在上述从PBMC的细胞因子释放的测定法中测试时,通过例示的方式,化合物1剂量依赖性地抑制从PBMC的IL-6分泌(图2)。测试化合物的结果报告为这种化合物达到LPS诱导的IL-6水平的50%抑制所需的化合物浓度(IC_{50})。

[1327] 当在上述从PBMC的细胞因子释放的测定法中测试时,通过例示的方式,与WO2011/151436A2中公开的化合物39和43相比,本发明的化合物1和345令人惊奇地显示对从LPS刺激的PBMC的TNFα分泌的更大抑制(图8)。

[1328] 脓毒性休克小鼠模型

[1329] 将8周龄的雄性C57黑色6(C57BL6)小鼠驯化7天。在驯化期间以及在给药后,将动物饲养在限制出入的啮齿动物设施内,并圈养在聚丙烯笼中,组内最多10只小鼠,所述笼配备坚实的底部并填满木屑作为铺垫材料。给动物随意提供市售的啮齿动物饮食并自由摄取饮用水,饮用水经由具有不锈钢吸管的聚乙烯瓶供应至各笼。实验当天,将动物随机化,并在各笼间分配实验组(n=8)。在第0天t0时,通过口服管饲法给药本发明的化合物或对照。在第0天t 0.5h,给小鼠腹膜内注射100μg脂多糖(LPS)。在第0天t 2h,所有小鼠尾部采血并制备血清。

[1330] 使用ELISA测定法根据制造商的建议测量各血清中的TNFα或其它标记。

[1331] 当在上述脓毒性休克小鼠模型中测试时,通过例示的方式,化合物1抑制TNFα血浆水平(图3A)并且化合物345显著抑制TNFα血浆水平(图3B)。

[1332] 结肠炎小鼠模型

[1333] 葡聚糖硫酸酯钠(DSS)诱导用作公知的炎性肠病(包括溃疡性结肠炎和克罗恩病)模型的鲁棒性结肠炎。25-30g的雄性C57BL6小鼠接受在饮用水中的5%浓度的DSS达7天。从DSS处理之前两天开始通过口服途径预先给药测试化合物或媒介物对照,并持续贯穿整个为期7天的DSS暴露。每天测量疾病活动性指数(DAI)以及水消耗量。在为期7天的治疗结束时,将小鼠安乐死,并采集组织用于结肠长度和通透性研究。

[1334] 疾病活动性指数(DAI):每个参数分0-4级,并且每日DAI评分是每个参数的评分的平均值。体重减轻:0-4;粪便稠度:0、2、4。直肠出血:0、2、4。结肠长度:离体记录所有小鼠的结肠长度。结肠通透性:为了评估组织的完整性,在体外测量结肠通透性。具体而言,将结肠组织安置在改进的尤斯室(Ussing chamber)中,并保持在37℃下充氧的Krebs缓冲液中。历时90分钟监测基底电势差(“PD”)和辣根过氧化物酶通量。

[1335] 当在上述结肠炎小鼠模型中测试时，通过例示的方式，化合物1显著降低DAI(图4)，从而显著增加结肠长度(图5)。另外，在上述结肠炎小鼠模型中，通过例示的方式，化合物编号1显著改善结肠组织的电导率(图6)。

[1336] 关节炎K/BxN小鼠模型

[1337] 为了诱导K/BxN关节炎，从成年关节炎K/BxN小鼠收集血清。在第0天和第2天给接受者C/57黑色6小鼠腹膜内注射150μl，并如下所述监测疾病进展。以盲方式使用半定量临床评分系统评估每个爪子的关节炎发展：0＝正常，1＝轻度到中度的踝/腕关节肿胀或红斑并且肿胀限于单个脚趾，2＝踝肿胀或者两个或更多个脚趾肿胀，以及3＝沿爪子的整个外表严重肿胀或者所有五个脚趾都肿胀。在关节炎诱导之前2天，以及在疾病监测期间每天两次通过口服管饲法(o.g.)给予本发明的化合物。对照小鼠仅接受0.9％NaCl。

[1338] 当在上述K/BxN小鼠模型中测试时，通过例示的方式，化合物1降低临床评分严重程度(图7)。

[1339] 尽管已经对本发明的实施方案进行了说明和描述，但并不打算这些实施方案说明和描述本发明所有可能的形式。而是，说明书中所使用的词语是描述性的词语，而非限制性词语，并且应当理解，可以在不脱离本发明的精神和范围的前提下做出各种改变。

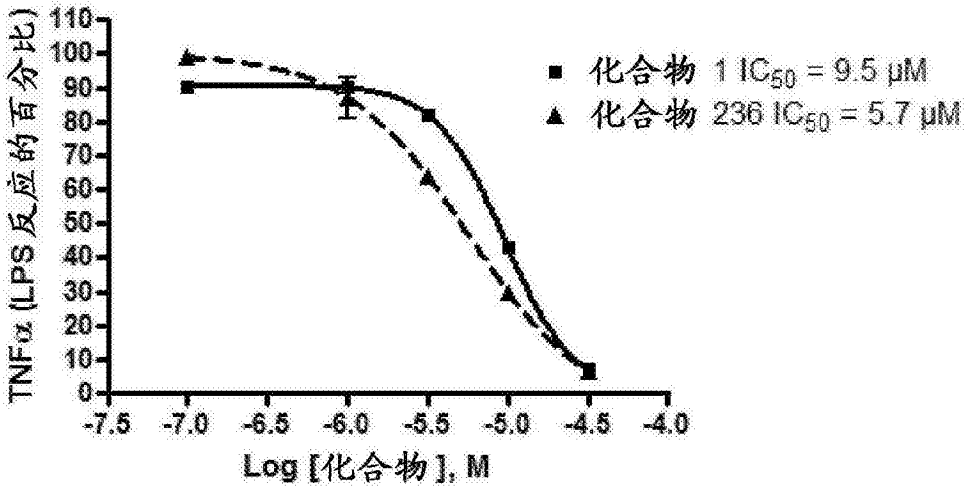

TNFα (LPS反应的百分比)
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-7.5
-7.0
-6.5
-6.0
-5.5
-5.0
-4.5
-4.0
Log [化合物], M
化合物 1 IC50 = 9.5 μM
化合物 236 IC50 = 5.7 μM

图1

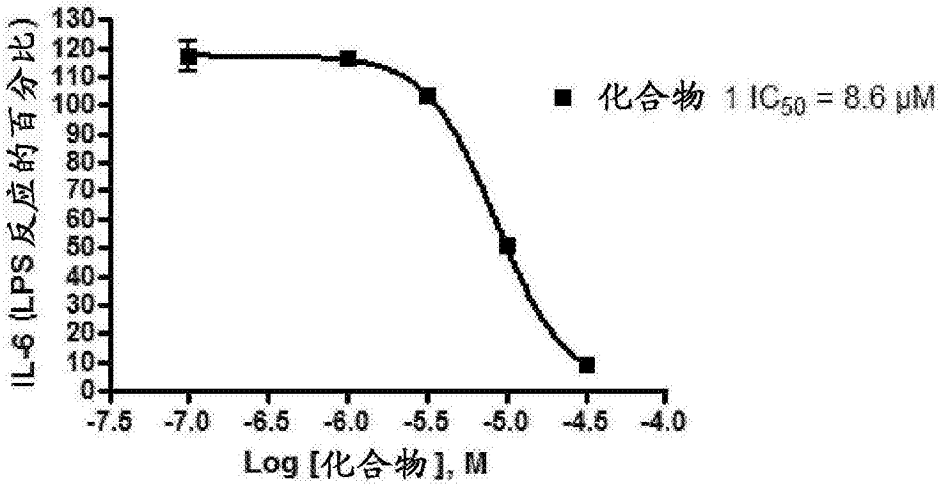

IL-6 (LPS反应的百分比)
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-7.5
-7.0
-6.5
-6.0
-5.5
-5.0
-4.5
-4.0
Log [化合物], M
化合物 1 IC50 = 8.6 μM

图2

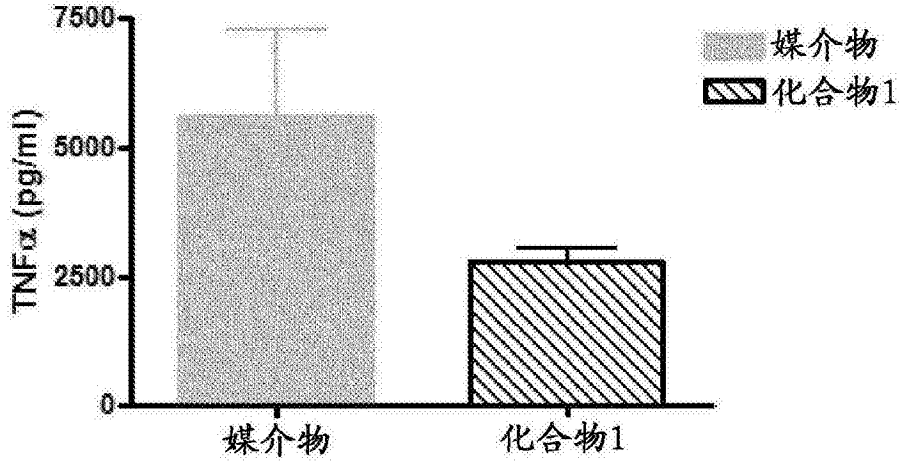
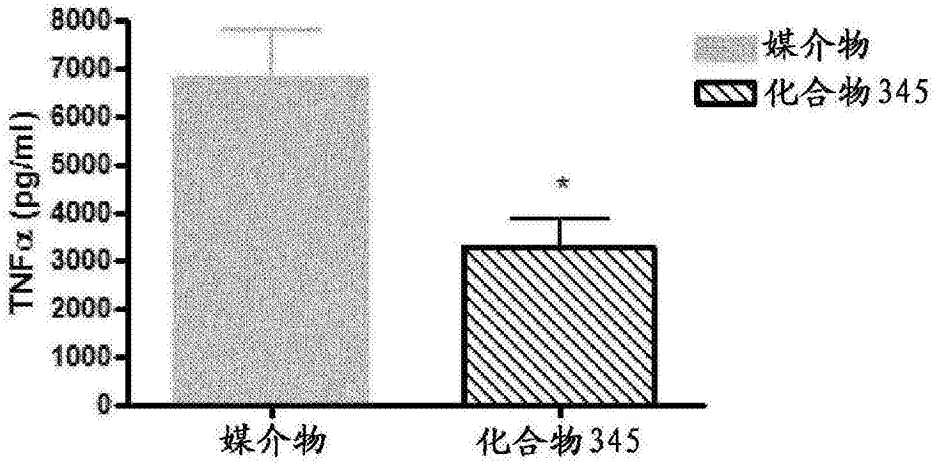
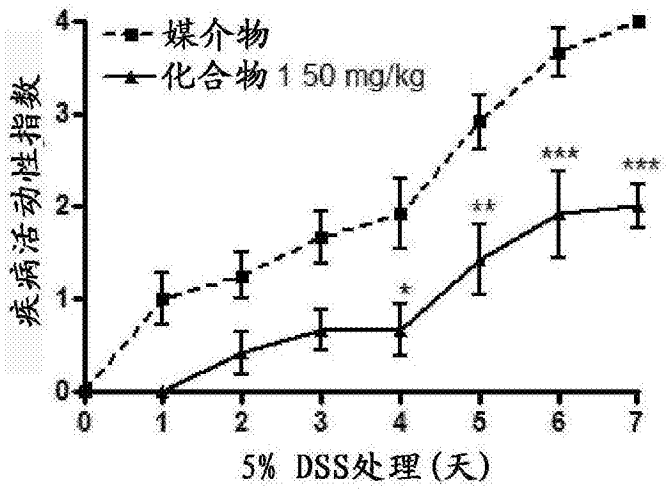

TNFα (pg/ml)
7500
5000
2500
0
媒介物
化合物1
媒介物
化合物1

图3A



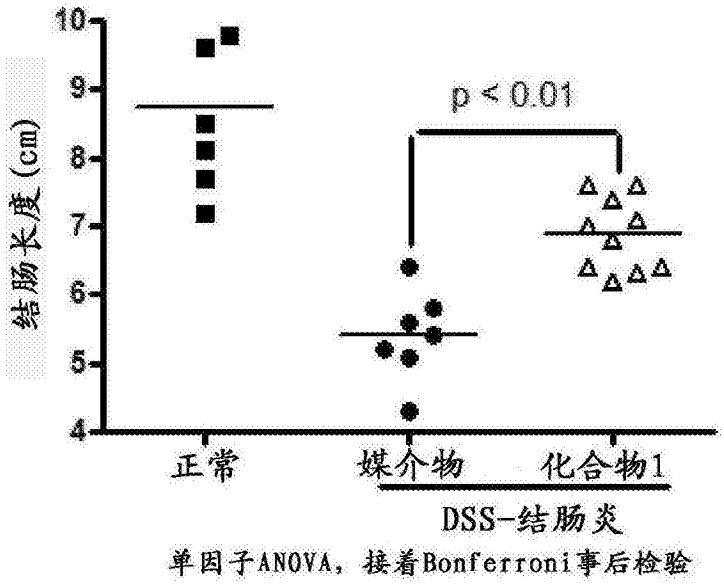
*P < 0.05, student t检验。
媒介物对化合物345

图3B



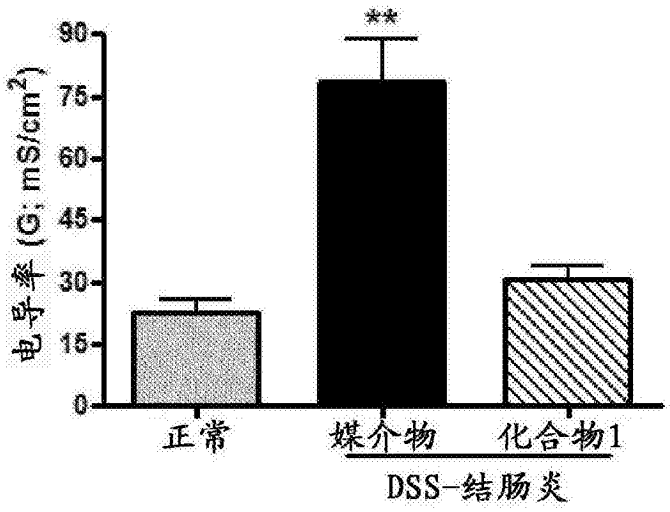
统计学：双因子ANOVA和Bonferroni事后检验
*P < 0.05； **P < 0.01； ***P < 0.001 媒介物对治疗 (n=±SEM)

图4



单因子ANOVA，接着Bonferroni事后检验

图5



**P < 0.01;单因子ANOVA,接着Bonferroni事后检验。媒介物对化合物1和正常。

图6

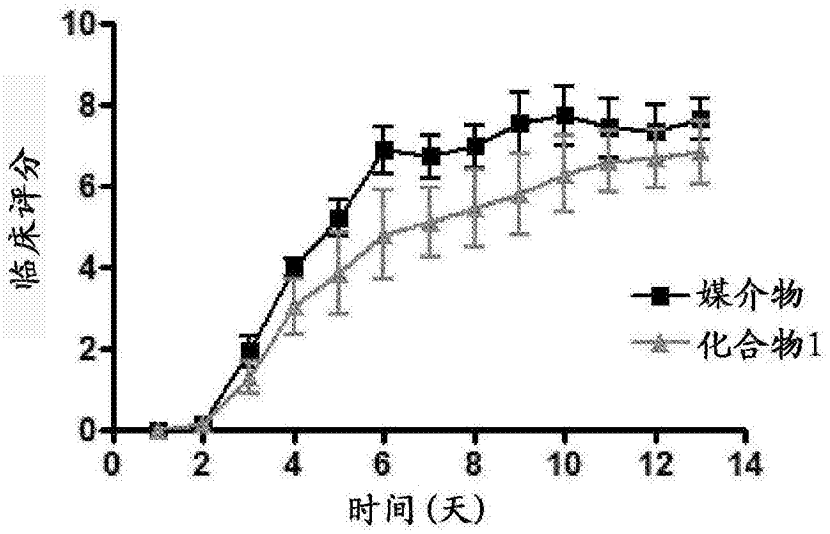

临床评分
10
8
6
4
2
0
0
2
4
6
8
10
12
14
时间(天)
媒介物
化合物1

图7

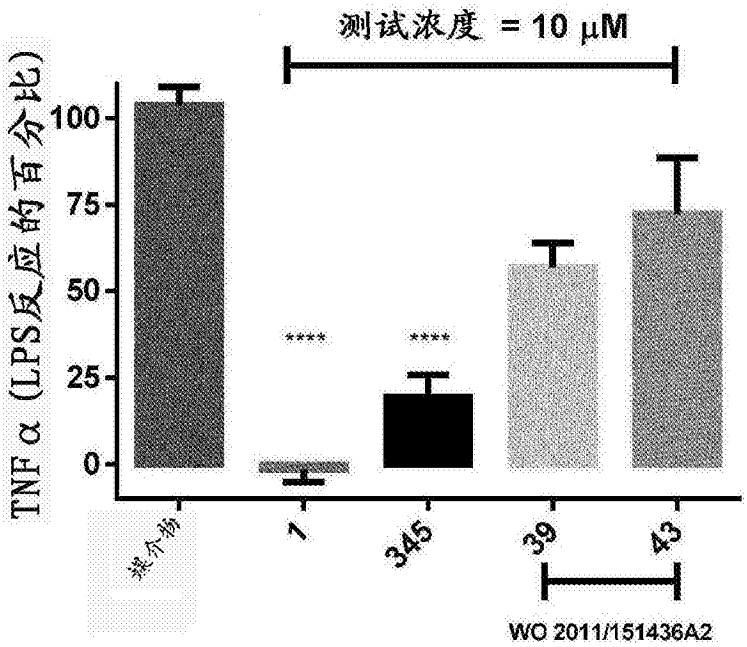

测试浓度 = 10 μM
TNFα(LPS反应的百分比)
100
75
50
25
0
****
****
媒介物
1
3
45
39
43
WO 2011/151436A2

图8