(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115335039 A
(43)申请公布日 2022.11.11

(21)申请号 202080092870.X
(22)申请日 2020.11.20
(30)优先权数据
62/939,263 2019.11.22 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.07.12
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/061659 2020.11.20
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/102361 EN 2021.05.27
(71)申请人 加利福尼亚大学董事会
地址 美国加利福尼亚州
申请人 尚华创新公司
(72)发明人 A·R·伦斯洛 M·R·阿尔金 R·J·奈茨 R·吴 P·李
(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司 72002
专利代理师 刘鸿林 张晓威
(51)Int.Cl.
A61K 31/015(2006.01)
C07C 13/11(2006.01)
C07C 49/203(2006.01)
C07C 13/10(2006.01)
A61K 31/12(2006.01)
A61K 31/121(2006.01)

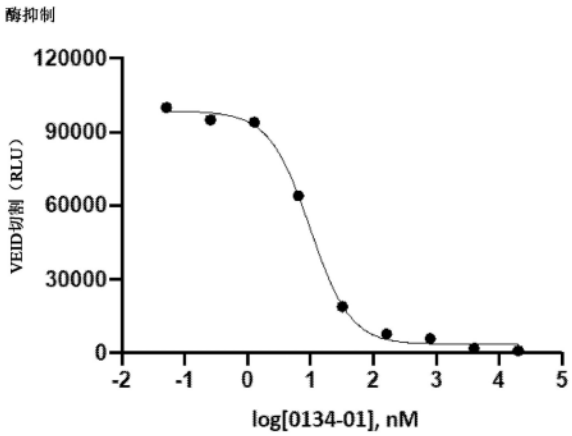
权利要求书9页 说明书220页
序列表5页 附图7页

(54)发明名称

胱天蛋白酶6抑制剂和其用途

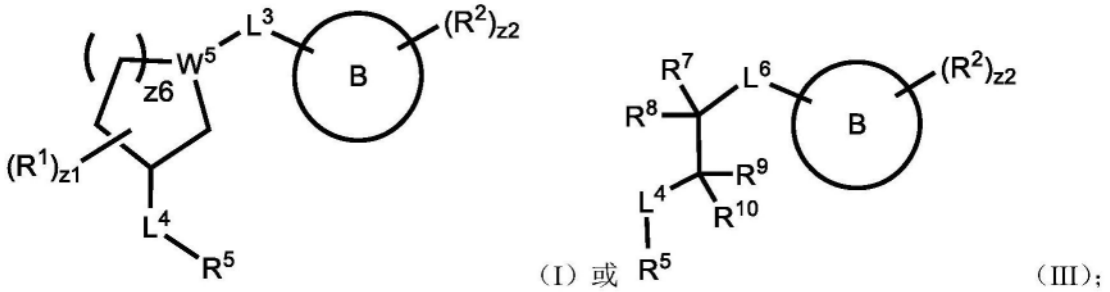
(57)摘要

本文尤其公开了用于抑制胱天蛋白酶6和治疗疾病的化合物和方法、包含如本文所述的化合物以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物以及抑制人胱天蛋白酶6蛋白活性的方法，所述方法包含：使所述人胱天蛋白酶6蛋白与如本文所述的化合物接触。



CN 115335039 A

1.一种化合物,其具有下式:



(I)或(III);

其中

R^1独立地为卤素、-CX^1_3、-CHX^1_2、-CH_2X^1、-OCX^1_3、-OCH_2X^1、-$OCHX^1_2$、-CN、-$SO_{n1}R^{1D}$、-$SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$、-$NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、-$ONR^{1A}R^{1B}$、-$NHC(O)NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、-$NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$、-$N(O)_{m1}$、-$NR^{1A}R^{1B}$、-$C(O)R^{1C}$、-$C(O)-OR^{1C}$、-$C(O)NR^{1A}R^{1B}$、-$OR^{1D}$、-$NR^{1A}SO_2R^{1D}$、-$NR^{1A}C(O)R^{1C}$、-$NR^{1A}C(O)OR^{1C}$、-$NR^{1A}OR^{1C}$、-$SF_5$、-$N_3$、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基;位于相邻碳上的两个相邻R^1取代基可任选地连接以形成经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基;或者与同一碳原子键合的两个R^1取代基可任选地连接以形成经取代的或未经取代的环烷基或经取代的或未经取代的杂环烷基;

z1为0到9的整数;

R^2独立地为氧基、卤素、-CX^2_3、-CHX^2_2、-CH_2X^2、-OCX^2_3、-OCH_2X^2、-$OCHX^2_2$、-CN、-$SO_{n2}R^{2D}$、-$SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、-$NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、-$ONR^{2A}R^{2B}$、-$NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、-$NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$、-$N(O)_{m2}$、-$NR^{2A}R^{2B}$、-$C(O)R^{2C}$、-$C(O)-OR^{2C}$、-$C(O)NR^{2A}R^{2B}$、-$OR^{2D}$、-$NR^{2A}SO_2R^{2D}$、-$NR^{2A}C(O)R^{2C}$、-$NR^{2A}C(O)OR^{2C}$、-$NR^{2A}OR^{2C}$、-$SF_5$、-$N_3$、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基;

z2为0到6的整数;

L^3为键、-$S(O)_2$-、-NR^3-、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-$C(O)NR^3$-、-$NR^3C(O)$-、-$N(R^3)CH_2$-、-$NR^3C(O)NH$-、-$NHC(O)NR^3$-、-C(O)O-、-OC(O)-、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基;

L^4为键、-NH-、-NR^4-或经取代的或未经取代的亚烷基;

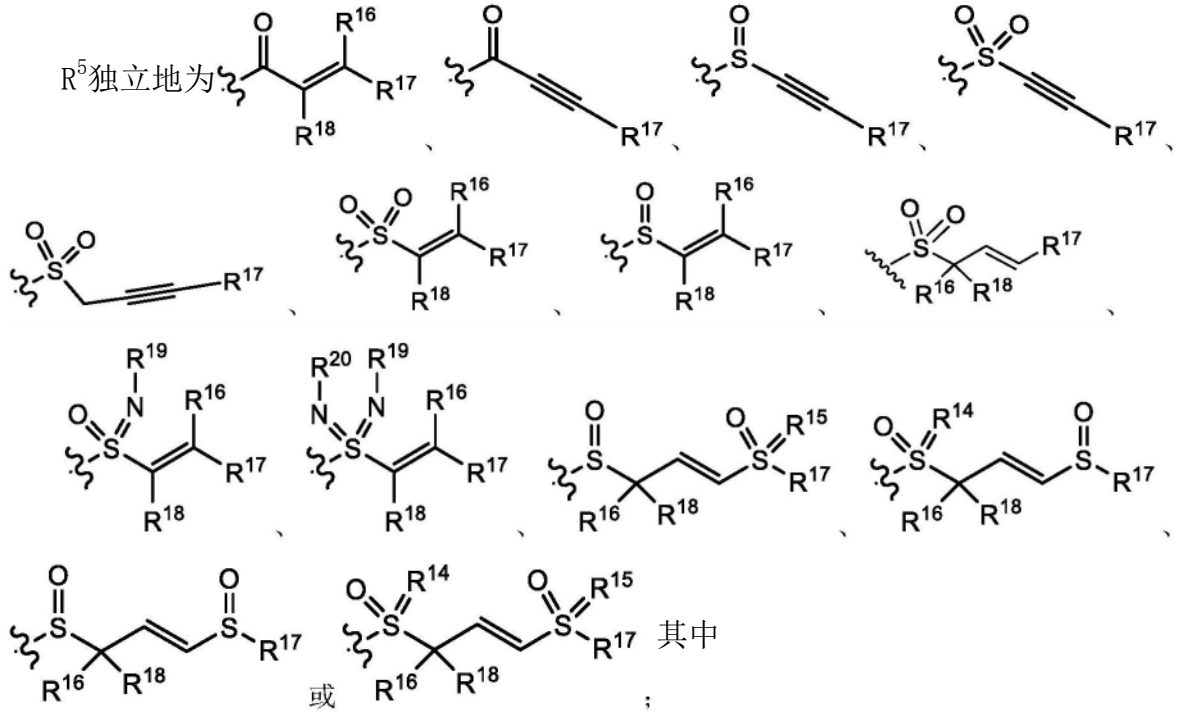
L^6为-$N(R^6)-L^3$-或-C(O)NH-;

W^5为CH或N;

z6为1或2;

R^3、R^4和R^6独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$COCH_3$、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、未经取代的烷基、未经取代的杂烷基、未经取代的环烷基或未经取代的杂环烷基;

R^7、R^8、R^9和R^{10}独立地为氢或未经取代的C_1-C_{10}烷基;环B为芳基或元杂芳基;

R^5独立地为或；其中

R^{14}独立地为＝O或＝NR^{19}；

R^{15}独立地为＝O或＝NR^{20}；

R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为氢、氧基、卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)N$(CH_3)_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、-N_3、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基；

R^{19}和R^{20}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)N$(CH_3)_2$、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基；

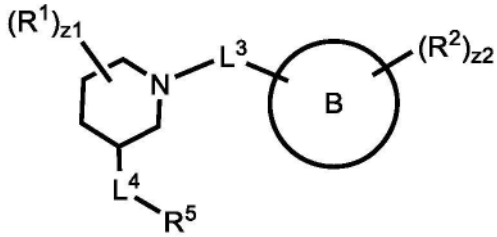
R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}和R^{2D}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{1A}和R^{1B}取代基可任选地连接以形成经取代的或未经取代的杂环烷基或经取代的或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基可任选地连接以形成经取代的或未经取代的杂环烷基或经取代的或未经取代的杂芳基；

X^1和X^2独立地为-F、-Cl、-Br或-I；

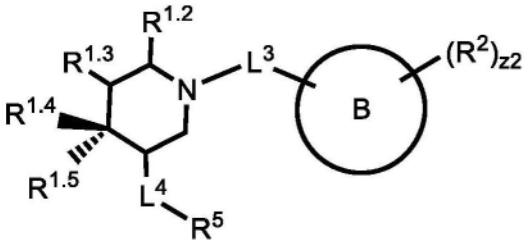
n1和n2独立地为0到4的整数；并且

m1、m2、v1和v2独立地为1或2。

2.根据权利要求1所述的化合物,其具有下式:



3.根据权利要求2所述的化合物,其具有下式:



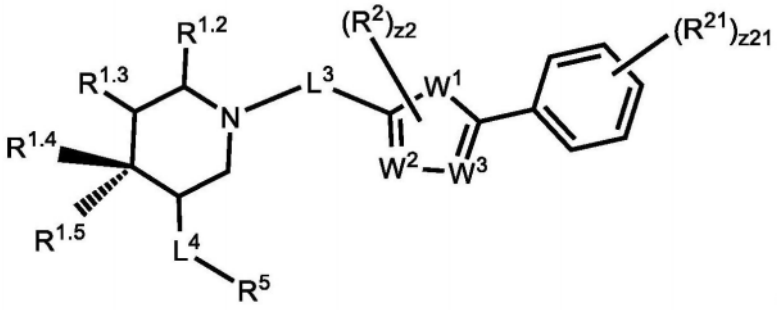
其中

(Ia);

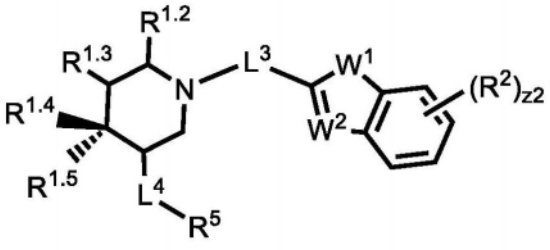
$R^{1.2}$和$R^{1.3}$独立地为氢、卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、-N_3、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基或经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基;或者位于相邻碳上的$R^{1.2}$和$R^{1.3}$取代基可任选地连接以形成经取代的或未经取代的苯基或经取代的或未经取代的5元到6元杂芳基;并且

$R^{1.4}$和$R^{1.5}$独立地为氢、卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、-N_3、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基或经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基。

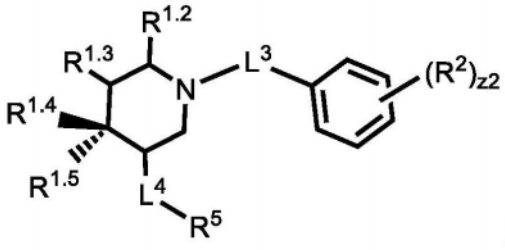
4.根据权利要求3所述的化合物,其具有下式:



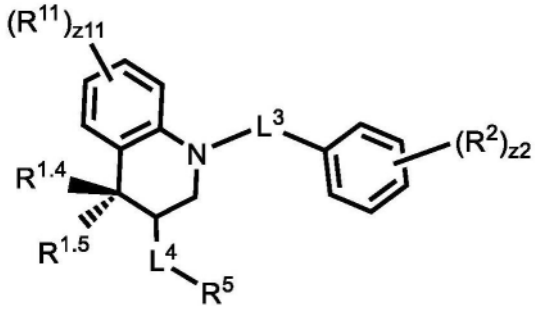
、



、



或



其中

；

W^1独立地为-O-、-NH-或-NR^2-；

W^2和W^3独立地为=N-、=CH-或=CR^2-；

$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$和$R^{1.5}$独立地为氢或卤素；

R^2独立地为氧基、卤素、-CX^2_3、-CHX^2_2、-CH_2X^2、-OCX^2_3、-OCH_2X^2、-$OCHX^2_2$、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)N$(CH_3)_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N_3、未经取代的C_1-C_6烷基、未经取代的2元到6元杂烷基、未经取代的C_3-C_6环烷基、未经取代的3元到6元杂环烷基、未经取代的C_6-C_{12}芳基或未经取代的5元到12元杂芳基；

R^{11}独立地为氧基、卤素、-CX^{11}_3、-CHX^{11}_2、-CH_2X^{11}、-OCX^{11}_3、-OCH_2X^{11}、-$OCHX^{11}_2$、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)N$(CH_3)_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N_3、未经取代的C_1-C_6烷基、未经取代的2元到6元杂烷基、未经取代的C_3-C_6环烷基、未经取代的3元到6元杂环烷基、未经取代的C_6-C_{12}芳基或未经取代的5元到12元杂芳基；

R^{21}独立地为氧基、卤素、-CX^{21}_3、-CHX^{21}_2、-CH_2X^{21}、-OCX^{21}_3、-OCH_2X^{21}、-$OCHX^{21}_2$、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)N$(CH_3)_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N_3、未经取代的C_1-C_6烷基、未经取代的2元到6元杂烷基、未经取代的C_3-C_6环烷基、未经取代的3元到6元杂环烷基、未经取代的C_6-C_{12}芳基或未经取代的5元到12元杂芳基；

X^{11}和X^{21}独立地为-F、-Cl、-Br或-I；

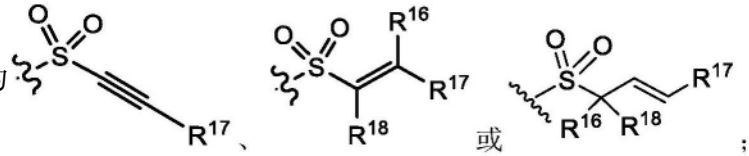
z2为0到6的整数；

z11为0到4的整数；

z21为0到5的整数；

L^3为-C(O)-、-CH_2-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-$NHCH_2$-、-CH_2CH_2NH-、-C(O)CH_2NH-或-CH_2C(O)NH-；

L^4为键、-NH-或-CH_2-；

R^5独立地为

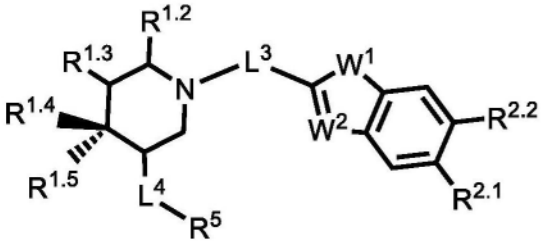
；

其中R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为氢、-C(O)N$(CH_3)_2$、或未经取代的C_1-C_3烷基。

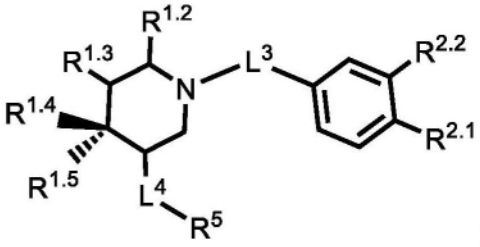
5.根据权利要求4所述的化合物，其中：R^2独立地为卤素、-OCX^2_3、-OCH_2X^2、-$OCHX^2_2$、未经取代的C_1-C_3烷基或未经取代的5元到6元杂芳基；R^{11}独立地为卤素、-OCX^{11}_3、-OCH_2X^{11}、-

$OCHX^{11}_2$、未经取代的C_1-C_3烷基或未经取代的5元到6元杂芳基；并且R^{21}独立地为卤素、-OCX^{21}_3、-OCH_2X^{21}、-$OCHX^{21}_2$、未经取代的C_1-C_3烷基或未经取代的5元到6元杂芳基。

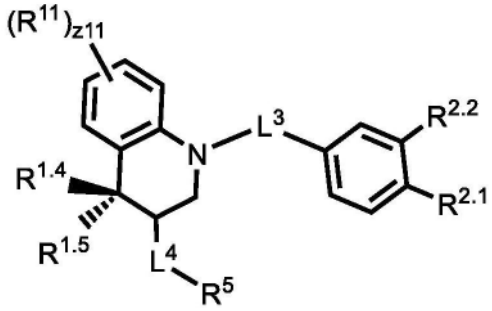
6.根据权利要求4所述的化合物，其具有下式：



、



或



其中

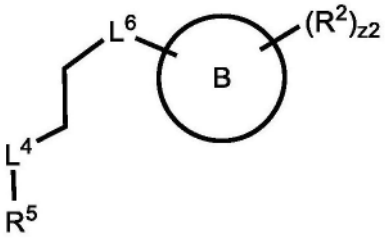
；

$R^{2.1}$独立地为氢、-OCX^2_3或未经取代的5元到6元杂芳基；并且

$R^{2.2}$独立地为氢或卤素。

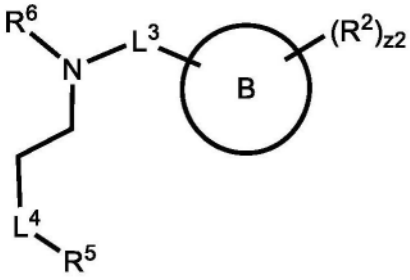
7.根据权利要求4所述的化合物，其中R^{11}独立地为卤素。

8.根据权利要求1所述的化合物，其具有下式：



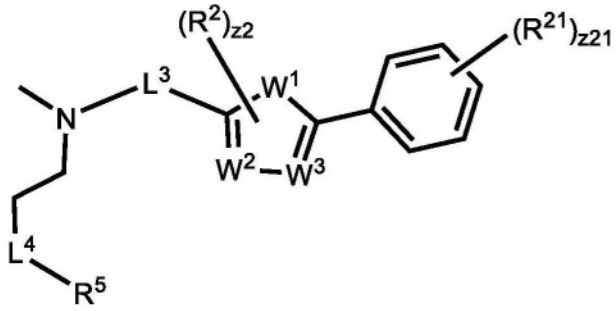
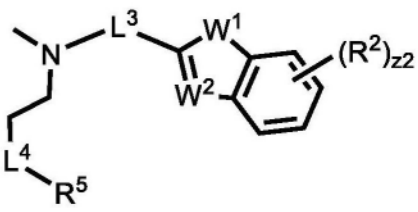
。

9.根据权利要求1所述的化合物，其具有下式：



。

10.根据权利要求9所述的化合物，其具有下式：


或

；

其中

W^1独立地为-O-、-NH-或-NR^2-；

W^2和W^3独立地为＝N-、＝CH-或＝CR^2-；

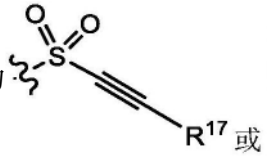
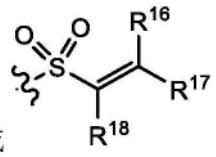
R^2和R^{21}独立地为卤素、-OCX^2_3、-OCH_2X^2、-$OCHX^2_2$、未经取代的C_1-C_3烷基或未经取代的5元到6元杂芳基；

z2为0到6的整数；

z21为0到5的整数；

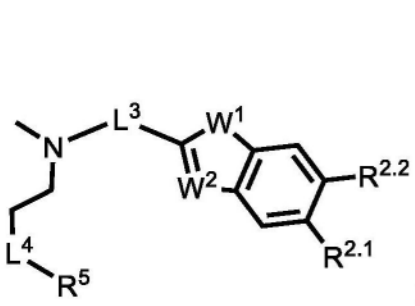
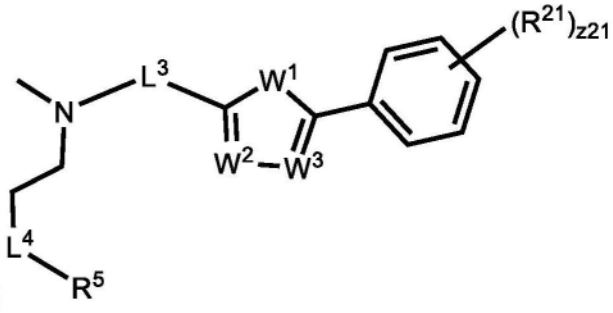
L^3为-C(O)-或-CH_2-；

L^4为键、-NH-、-NR^4-或-CH_2-；

R^5独立地为或；

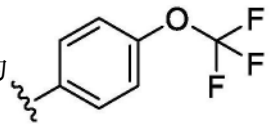
其中R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为氢、-C(O)N$(CH_3)_2$、或未经取代的C_1-C_3烷基。

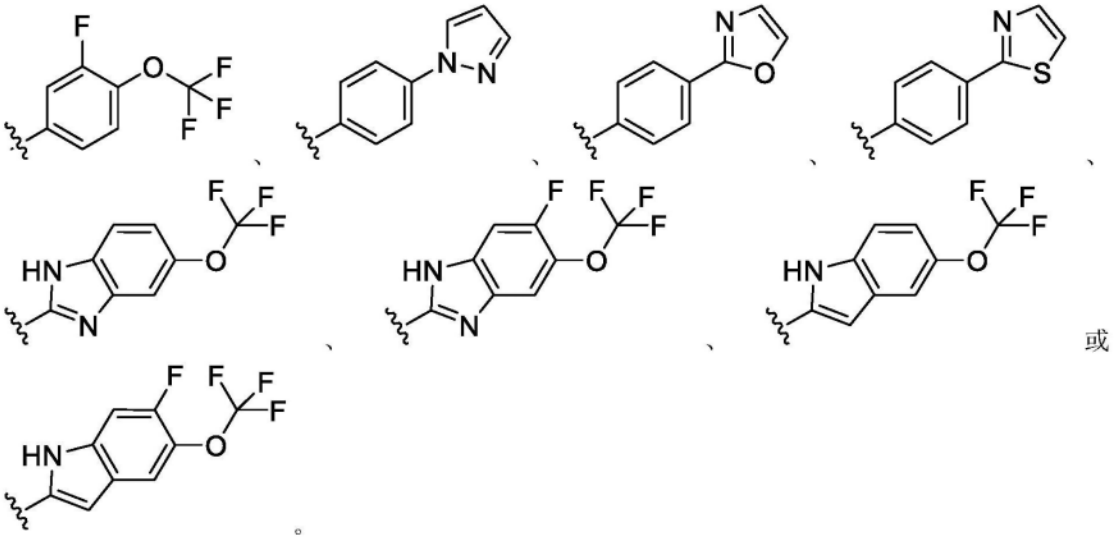
11.根据权利要求10所述的化合物，其具有下式：


或

其中
；

$R^{2.1}$独立地为氢、-OCX^2_3或未经取代的5元到6元杂芳基；并且

$R^{2.2}$独立地为氢或卤素。

12.根据权利要求1所述的化合物，其中(环B)-$(R^2)_{z2}$为、

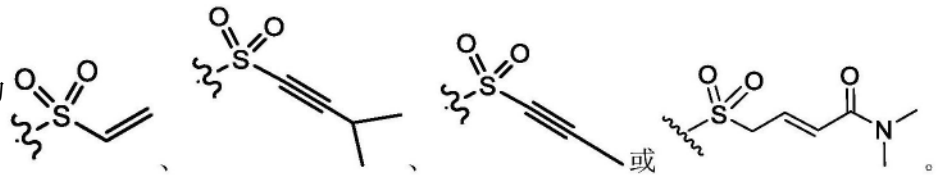


13.根据权利要求1所述的化合物，其中L^4为-NH-。

14.根据权利要求1所述的化合物，其中L^4为$-CH_2-$。

15.根据权利要求1所述的化合物，其中L^4为$-N(CH_3)-$。

16.根据权利要求1所述的化合物，其中

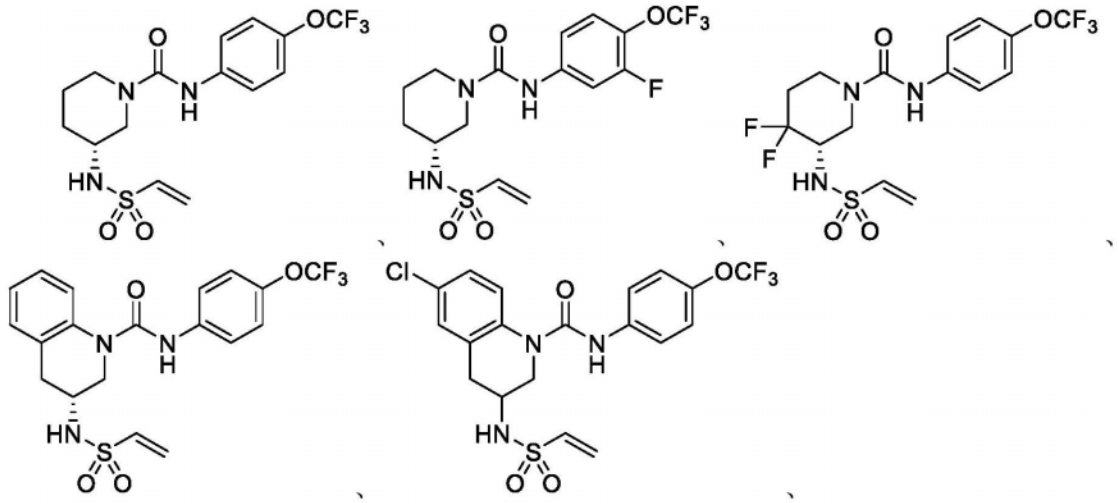
R^5独立地为

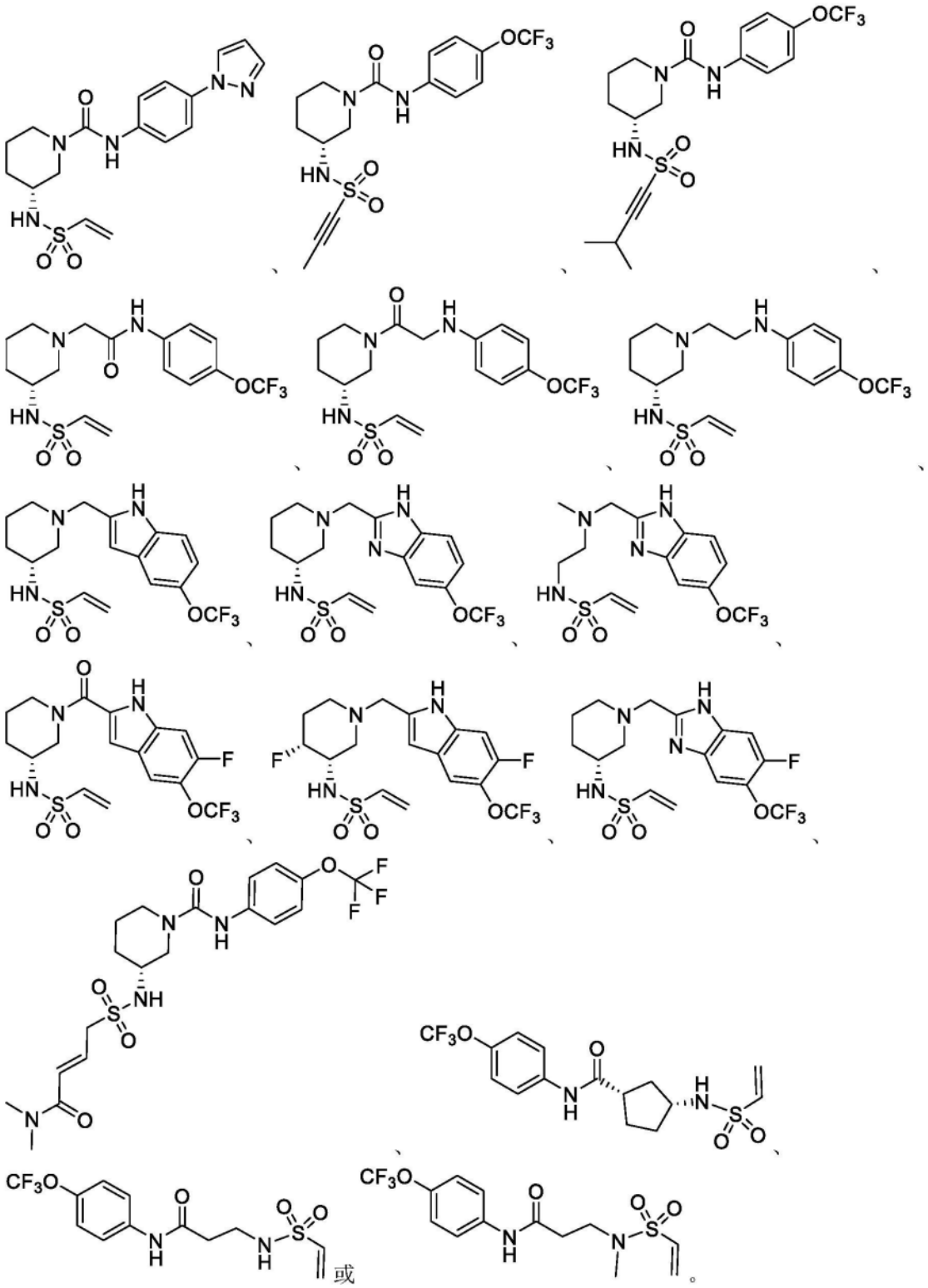
17.根据权利要求1所述的化合物，其中L^3为-C(O)-、$-CH_2-$、-C(O)NH-、$-CH_2CH_2NH-$、$-C(O)CH_2NH-$或$-CH_2C(O)NH$。

18.根据权利要求1所述的化合物，其中L^3为$-CH_2-$或-C(O)NH-。

19.根据权利要求1所述的化合物，其中R^2独立地为-F或$-OCF_3$。

20.根据权利要求1所述的化合物，其具有下式：





21.一种药物组合物，其包括根据权利要求1到20中任一项所述的化合物以及药学上可接受的赋形剂。

22.一种抑制人胱天蛋白酶6蛋白活性的方法，所述方法包括：使所述人胱天蛋白酶6蛋白与根据权利要求1到20中的一项所述的化合物接触。

23.根据权利要求22所述的方法，其中所述化合物与所述人胱天蛋白酶6蛋白的C264共价结合。

24.根据权利要求22所述的方法，其中相比于其它人胱天蛋白酶蛋白，所述化合物抑制更多人胱天蛋白酶6蛋白的活性。

25.根据权利要求22所述的方法，其中相比于人胱天蛋白酶2和人胱天蛋白酶3，所述化合物抑制更多人胱天蛋白酶6蛋白的活性。

26.一种治疗神经退行性疾病的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的根据权利要求1到20中的一项所述的化合物。

27.根据权利要求26所述的方法，其中所述神经退行性疾病为tau蛋白病。

28.根据权利要求26所述的方法，其中所述神经退行性疾病为阿尔茨海默氏病(Alzheimer'sdisease)、亨廷顿氏病(Huntington's disease)、肌萎缩性侧索硬化症、路易体病(Lewy body disease)、进行性核上性麻痹或帕金森氏病(Parkinson's disease)。

29.根据权利要求26所述的方法，其中所述神经退行性疾病为阿尔茨海默氏病。

30.一种治疗记忆丧失的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的根据权利要求1到20中的一项所述的化合物。

31.一种治疗轴突退化的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的根据权利要求1到20中的一项所述的化合物。

32.一种治疗神经炎症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的根据权利要求1到20中的一项所述的化合物。

33.一种治疗肝病的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的根据权利要求1到20中的一项所述的化合物。

34.一种治疗非酒精性脂肪性肝炎或非酒精性脂肪肝病的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的根据权利要求1到20中的一项所述的化合物。

35.根据权利要求1到20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其在治疗神经退行性疾病的方法中使用，所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的所述化合物。

36.根据权利要求35所述的供使用的化合物，其中所述神经退行性疾病为tau蛋白病。

37.根据权利要求35所述的供使用的化合物，其中所述神经退行性疾病为阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、肌萎缩性侧索硬化症、路易体病、进行性核上性麻痹或帕金森氏病。

38.根据权利要求35所述的供使用的化合物，其中所述神经退行性疾病为阿尔茨海默氏病。

39.根据权利要求1到20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其在治疗记忆丧失的方法中使用，所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的所述化合物。

40.根据权利要求1到20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其在治疗轴突退化的方法中使用，所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的所述化合物。

41.根据权利要求1到20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其在治疗神经炎症的方法中使用，所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的所述化合物。

42.根据权利要求1到20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其在治疗肝病的方法中使用，所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的所述化合物。

43.根据权利要求1到20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其在治疗非酒精性脂肪性肝炎或非酒精性脂肪肝病的方法中使用，所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的所述化合物。

胱天蛋白酶6抑制剂和其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2019年11月22日提交的美国临时申请第62/939,263号的权益,所述美国临时申请通过引用以其整体且出于所有目的并入本文。

[0003] 对以ASCII文件提交的“序列表”、表格或计算机程序列表附录的引用

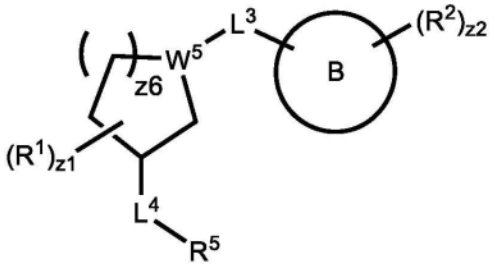
[0004] 写入在创建于2020年11月16日、9,466字节、机器格式IBM-PC、MS Windows操作系统的文件048536-664001WO_Sequence_Listing_ST25.txt中的序列表通过引用并入本文。

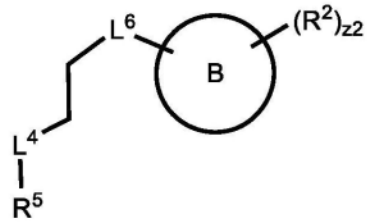
背景技术

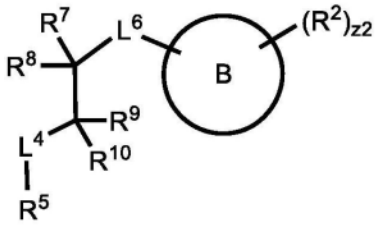
[0005] 胱天蛋白酶6是人体中由CASP6基因编码的酶。胱天蛋白酶6在亨廷顿氏病(Huntington's disease)和阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)中的凋亡、早期免疫应答和神经退行性病变中具有已知功能。鉴定胱天蛋白酶6的抑制剂已被证明是一项挑战。本文中尤其公开了本领域中的这些和其它问题的解决方案。

发明内容

[0006] 在一方面提供了一种化合物,其具有下式:

[0007] 

(I) 

(II) 或 

(III)。

[0008] R^1独立地为卤素、$-CX^1_3$、$-CHX^1_2$、$-CH_2X^1$、$-OCX^1_3$、$-OCH_2X^1$、$-OCHX^1_2$、-CN、$-SO_{n1}R^{1D}$、$-SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$、$-NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、$-ONR^{1A}R^{1B}$、$-NHC(O)NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、$-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{1A}R^{1B}$、$-C(O)R^{1C}$、$-C(O)-OR^{1C}$、$-C(O)NR^{1A}R^{1B}$、$-OR^{1D}$、$-NR^{1A}SO_2R^{1D}$、$-NR^{1A}C(O)R^{1C}$、$-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$、$-NR^{1A}OR^{1C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基;位于相邻碳上的两个相邻R^1取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基,或者与同一碳原子键合的两个R^1取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的烷基或经取代的或未经取代的杂环烷基。

[0009] z1为0到9的整数。

[0010] R^2独立地为氧基、卤素、$-CX^2_3$、$-CHX^2_2$、$-CH_2X^2$、$-OCX^2_3$、$-OCH_2X^2$、$-OCHX^2_2$、-CN、$-SO_{n2}R^{2D}$、$-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、$-NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、$-ONR^{2A}R^{2B}$、$-NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、$-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$、$-N(O)_{m2}$、$-NR^{2A}R^{2B}$、$-C(O)R^{2C}$、$-C(O)-OR^{2C}$、$-C(O)NR^{2A}R^{2B}$、$-OR^{2D}$、$-NR^{2A}SO_2R^{2D}$、$-NR^{2A}C(O)R^{2C}$、$-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$、$-NR^{2A}OR^{2C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基;位于相邻碳上的两个相邻R^2取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的苯基或经取代的或未经取代的杂芳基。

[0011] z2为0到6的整数。

[0012] L^3为键、$-S(O)_2-$、$-NR^3-$、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、$-C(O)NR^3-$、$-NR^3C(O)-$、$-N(R^3)CH_2-$、$-NR^3C(O)NH-$、$-NHC(O)NR^3-$、$-C(O)O-$、$-OC(O)-$、经取代的或未经取代的亚烷基或经取代的或未经取代的亚杂烷基。

[0013] L^4为键、-NH-、$-NR^4-$或经取代的或未经取代的亚烷基。

[0014] L^6为$-N(R^6)-L^3-$或$-C(O)NH-$。

[0015] W^5为CH或N。

[0016] z6为1或2。

[0017] R^3、R^4和R^6独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CO(C_1-C_6$烷基)、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、未经取代的烷基、未经取代的杂烷基、未经取代的环烷基或未经取代的杂环烷基。

[0018] R^7、R^8、R^9和R^{10}独立地为氢或未经取代的C_1-C_{10}烷基;

[0019] 环B为芳基或杂芳基。

[0020] R^5为亲电部分。

[0021] R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}和R^{2D}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{1A}和R^{1B}取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的杂环烷基或经取代的或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的杂环烷基或经取代的或未经取代的杂芳基。

[0022] X^1和X^2独立地为-F、-Cl、-Br或-I。

[0023] n1和n2独立地为0到4的整数。

[0024] m1、m2、v1和v2独立地为1或2。

[0025] 在一方面提供了一种药物组合物,其包含如本文所述的化合物以及药学上可接受的赋形剂。

[0026] 在一方面提供了一种抑制人胱天蛋白酶6蛋白活性的方法,所述方法包含:使所述人胱天蛋白酶6蛋白与如本文所述的化合物接触。

[0027] 在一方面提供了一种治疗神经退行性疾病的方法,所述方法包含向有需要的受试

者施用有效量的如本文所公开的化合物。

[0028] 在一方面提供了一种治疗记忆丧失的方法,所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的如本文所公开的化合物。

[0029] 在一方面提供了一种治疗轴突退化的方法,所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的如本文所公开的化合物。

[0030] 在一方面提供了一种治疗炎性疾病的方法,所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的如本文所公开的化合物。

[0031] 在一方面提供了一种治疗神经炎症的方法,所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的如本文所公开的化合物。

[0032] 在一方面提供了一种治疗肝病的方法,所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的如本文所公开的化合物。

[0033] 在一方面提供了一种治疗非酒精性脂肪性肝炎或非酒精性脂肪肝病的方法,所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的如本文所公开的化合物。

[0034] 在一方面提供了一种治疗纤维化疾病的方法,所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的如本文所公开的化合物。

附图说明

[0035] 图1A-1B.图1A:化合物SU20667-0134-01抑制经纯化的胱天蛋白酶-6的VEID酶活性(IC_{50}=10nM)。测定方法:将1nM胱天蛋白酶-6、5μM z-VEID-Glo和各种化合物剂量混合。30分钟之后,添加荧光素酶检测试剂,并且在光度计上读取板。在图1A中,轴标签"0134-01"是指化合物SU20667-0134-01。图1B:在星形孢菌素(STS)处理之后,化合物SU20667-0134-01在SKNAS细胞中抑制胱天蛋白酶-6介导的核纤层蛋白A切割(IC_{50}=6nM)。测定方法请参见Mintzer等人《公共科学图书馆:综合(PLoS One)》,2012,7,e30376。在图1B中,轴标签"0134-01"是指化合物SU20667-0134-01。

[0036] 图2.在用星形孢菌素(STS)处理之后,化合物SU20667-0134-01抑制来自患有额颞叶痴呆tau突变(V337M)和野生型tau(对照)的患者的iPSC衍生神经元中的z-VEID酶活性(z-VEID-Glo)和LDHA释放。z-VAD-FMK,即泛胱天蛋白酶抑制剂,也阻断VEID酶活性和LDHA释放。测定方法:具有杂合V337M MAPT突变的iPSC衍生诱导型神经元(iN)和WT同基因型对照如先前所述产生并分化(Sohn等人,《神经元(Neuron)》2019,104,458-470;Wang等人,《干细胞报告(Stem Cell Reports)》2017,9,1221-1233)。分化后,使细胞生长十二周,随后用40μM星形孢菌素(STS)处理持续48小时。在指出的情况下,与STS同时添加50-200μM SU20667-0134-01或z-VAD-FMK。6小时处理之后,分别使用胱天蛋白酶-Glo 6和3/7(普洛麦格公司(Promega))根据制造商的说明检查胱天蛋白酶-6和胱天蛋白酶-3/7水平。48小时处理之后,使用乳酸脱氢酶(LDH)释放测定(普洛麦格公司)根据制造商的说明测量细胞毒性。在图2中,标签"134"是指化合物SU20667-0134-01,并且标签"STS/134"是指STS与化合物SU20667-0134-01的组合。在图2(续)中,标签"134"是指化合物SU20667-0134-01,并且标签"STS/134_1"、"STS/134_2"和"STS/134_3"是指STS与化合物SU20667-0134-01的组合。

[0037] 图3.化合物SU20667-0134-01抑制来自患有额颞叶痴呆tau突变(V337M)的患者的iPSC衍生经混合的皮质培养物中的自发细胞死亡。死亡水平与来自具有野生型tau(V337V)

的细胞的死亡水平相似。测定方法:使用先前报道的方法使细胞分化为有丝分裂后神经元(Karch等人,《干细胞报告》2019,13,930-55;van de Leemput J.等人《神经元》2014,83,51-68;Chambers S.M.等人《自然生物技术(Nat Biotechnol.)》2009,27,275-80)。用SU20667-0134-01以限定剂量处理九十天大的V337M和对照皮质培养物,并且在处理后48小时使用溴乙啡锭同二聚体(EtHD)测定进评估细胞死亡。将细胞用EtHD(4μM)温育30分钟,用1×PBS冲洗,用赫斯特(Hoechst)(1μg/mL)温育五分钟,然后用PBS洗涤。向板添加温热的培养基,然后通过显微术成像。死细胞的分率由EtHD核的数量/赫斯特阳性核的数量定义。在图3中,标签"134"是指化合物SU20667-0134-01。

[0038] 图4.在用星形孢菌素(STS)处理之后,化合物SU20667-0134-01抑制来自患有额颞叶痴呆tau突变(V337M)和野生型tau(对照)的患者的iPSC衍生神经元中细胞死亡表型。z-VAD-FMK,即泛胱天蛋白酶抑制剂,也抑制细胞死亡表型。如针对图2描述的细胞方法;针对MAP2和NeuN染色的细胞。在图4(续)中,标签"抑制剂134"是指化合物SU20667-0134-01。

具体实施方式

[0039] I.定义

[0040] 本文所用的缩写具有其在化学和生物学领域内的常规含义。本文所述的化学结构和化学式是根据化学领域中已知的化学价的标准规则构建的。

[0041] 当用从左到右书写的常规化学式说明取代基时,所述取代基同等地涵盖由从右到左书写结构所得到的化学上相同的取代基,例如,$-CH_2O-$等同于$-OCH_2-$。

[0042] 除非另外说明,否则术语"烷基"本身或作为另一取代基的一部分意指直链(即,非支链)或支链碳链(或碳)或其组合,其可以是完全饱和、单不饱的或多不饱和的,并且可以包含单价、二价和多价基团。烷基可以包含指定数量的碳(例如,C_1-C_{10}意指一个碳到十个碳)。烷基是未环化的链。饱和烃基的实例包含但不限于如以下的基团:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、甲基、例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基等的同源物和异构体。不饱和烷基为具有一个或多个双键或三键的烷基。不饱和烷基的实例包含但不限于乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基以及更高的同源物和异构体。烷氧基是通过氧接头(-O-)附接到分子其余部分的烷基。烷基部分可以是烯基部分。烷基部分可以是炔基部分。烷基部分可以是完全饱和的。烯基可以包含多于一个双键和/或除一个或多个双键外的一个或多个三键。炔基可以包含多于一个三键和/或除一个或多个三键外的一个或多个双键。在实施例中,烷基是完全饱和的。在实施例中,烷基是单不饱和的。在实施例中,烷基是多不饱和的。

[0043] 除非另外说明,否则术语"亚烷基"本身或作为另一取代基的一部分意指衍生自烷基的二价基团,如但不限于通过$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$所例示的。通常,烷基(或亚烷基)将具有1到24个碳原子,其中具有10个或更少碳原子的那些基团在本文中是优选的。"低级烷基"或"低级亚烷基"是通常具有八个或更少碳原子的短链烷基或亚烷基。除非另外说明,否则术语"亚烯基"本身或作为另一取代基的一部分,意指衍生自烯烃的二价基团。在实施例中,亚烷基是完全饱和的。在实施例中,亚烷基是单不饱和的。在实施例中,亚烷基是多不饱和的。在实施例中,亚烯基包含一个或多个双键。在实施例中,亚炔基包含一个或多个三键。

[0044] 除非另外说明，否则术语“杂烷基”本身或与另一术语的组合意指包含至少一个碳原子和至少一个杂原子(例如，O、N、P、Si和S)，并且其中氮原子和硫原子可以任选地进行氧化，并且氮杂原子可以任选地进行季铵化的稳定直链或支链或其组合。杂原子(例如，O、N、S、Si或P)可被放置在杂烷基的任何内部位置处或烷基附接到分子的其余部分的位置处。杂烷基是未环化的链。实例包含但不限于：$-CH_2-CH_2-O-CH_3$、$-CH_2-CH_2-NH-CH_3$、$-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$、$-CH_2-S-CH_2-CH_3$、$-CH_2-S-CH_2$、$-S(O)-CH_3$、$-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$、-CH＝CH-O-CH_3、$-Si(CH_3)_3$、$-CH_2-CH=N-OCH_3$、-CH＝CH-N(CH_3)-CH_3、-O-CH_3、-O-CH-$_2$-CH_3和-CN。至多两个或三个杂原子可以是连续的，例如$-CH_2-NH-OCH_3$和$-CH_2-O-Si(CH_3)_3$。杂烷基部分可以包含一个杂原子(例如，O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包含两个任选地不同的杂原子(例如，O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包含三个任选地不同的杂原子(例如，O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包含四个任选地不同的杂原子(例如，O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包含五个任选地不同的杂原子(例如，O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包含至多8个任选地不同杂原子(例如，O、N、S、Si或P)。除非另外说明，否则术语“杂烯基”本身或与另一术语的组合意指包含至少一个双键的杂烷基。除一个或多个双键以外，杂烯基可以包含多于一个双键和/或一个或多个三键。除非另外说明，否则术语“杂炔基”本身或与另一术语的组合意指包含至少一个三键的杂烷基。杂炔基可以任选地包含多于一个三键和/或除一个或多个三键外的一个或多个双键。在实施例中，杂烷基是完全饱和的。在实施例中，杂烷基是单不饱和的。在实施例中，杂烷基是多不饱和的。

[0045] 类似地，除非另外说明，否则术语“亚杂烷基”本身或作为另一取代基的一部分意指衍生自杂烷基的二价基团，如但不限于通过$-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$和$-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$所例示的。对于亚杂烷基，杂原子还可占据链末端中的任一个或两个(例如亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)。仍进一步地，对于亚烷基和亚杂烷基连接基团，连接基团的式书写的方向并不暗示连接基团的朝向。例如，式$-C(O)_2R'-$表示$-C(O)_2R'-$和$-R'C(O)_2-$两者。如上所述，本文所使用的杂烷基包含通过杂原子附接到分子其余部分的那些基团，如-C(O)R’、-C(O)NR’、-NR’R”、-OR’、-SR’和/或$-SO_2R'$。应当理解，在叙述如-NR’R”等特定杂烷基之后叙述“杂烷基”的情况下，术语杂烷基和-NR’R”不是冗余的或相互排斥的。相反，叙述特定杂烷基以增加清晰度。因此，术语“杂烷基”在本文中不应被解释为排除如-NR’R”等特定杂烷基。除非另外说明，否则术语“亚杂烯基”本身或作为另一取代基的一部分，意指衍生自杂烯烃的二价基团。除非另外说明，否则术语“亚杂炔基”本身或作为另一取代基的一部分，意指衍生自杂炔基的二价基团。在实施例中，亚杂烷基是完全饱和的。在实施例中，亚杂烷基是单不饱和的。在实施例中，亚杂烷基是多不饱和的。在实施例中，亚杂烯基包含一个或多个双键。在实施例中，a亚杂炔基包含一个或多个三键。

[0046] 除非另外说明，否则术语“环烷基”和“杂环烷基”本身或与其它术语的组合分别意指“烷基”和“杂烷基”的环状形式。环烷基和杂环烷基不是芳香族的。另外，对于杂环烷基，杂原子可以占据杂环与分子连接的其余部分的位置。环烷基的实例包含但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环烷基的实例包含但不限于1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基等。“亚环烷基”和“亚杂环烷基”单独或作为另一个取代基的一部分意指分别衍生自环烷基和杂环烷基

的二价基团。在实施例中，环烷基是完全饱和的。在实施例中，环烷基是单不饱和的。在实施例中，环烷基是多不饱和的。在实施例中，杂环烷基是完全饱和的。在实施例中，杂环烷基是单不饱和的。在实施例中，杂环烷基是多不饱和的。

[0047] 在实施例中，术语“环烷基”意指单环、双环或多环环烷基环系。在实施例中，单环环系是含有3个到8个碳原子的环状烃基团，其中此类基团可以是饱和的或不饱和的，但不是芳香族的。在实施例中，环烷基是完全饱和的。在实施例中，双环或多环环烷基环系是指稠合在一起的多个环，其中稠环中至少一个稠环是环烷基环，并且其中多个环通过多个环的环烷基环内含有的任何碳原子与母体分子部分连接。单环环烷基的实例包含环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基和环辛基。双环环烷基环系是桥接的单环或稠合的双环。在实施例中，桥接的单环含有单环环烷基环，其中单环的两个非相邻碳原子通过介于一个与三个之间的额外碳原子的亚烷基桥连接(即，形式为$(CH_2)_w$的桥联基团，其中w为1、2或3)。双环系的代表性实例包含但不限于双环[3.1.1]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷、双环[3.3.1]壬烷和双环[4.2.1]壬烷。在实施例中，稠合的双环环烷基环系含有与苯基、单环环烷基、单环环烯基、单环杂环基或单环杂芳基中的任一种稠合的单环环烷基环。在实施例中，桥接或稠合的双环环烷基通过单环环烷基环内含有的任何碳原子附接到母体分子部分。在实施例中，环烷基任选地被独立地为氧代或硫代的一个或两个基团取代。在实施例中，稠合的双环环烷基是与苯环、5或6元单环环烷基、5或6元单环环烯基、5或6元单环杂环基或5或6元单环杂芳基稠合的5或6元单环环烷基环，其中稠合的双环环烷基任选地被独立地为氧代或硫代的一个或两个基团取代。在实施例中，多环环烷基环系为与以下中的任一种稠合的单环环烷基环(基础环)：(i)选自由以下组成的基团的一个环系：双环芳香基、双环杂芳基、双环环烷基、双环环烯基和双环杂环基；或(ii)独立地选自由以下组成的基团的两个其它环系：苯基、双环芳香基、单环或双环杂芳基、单环或双环环烷基、单环或双环环烯基以及单环或双环杂环基。在实施例中，多环环烷基通过基环内含有的任何碳原子附接到母体分子部分。在实施例中，多环环烷基环系为与以下中的任一种稠合的单环环烷基环(基础环)：(i)选自由以下组成的基团的一个环系：双环芳香基、双环杂芳基、双环环烷基、双环环烯基和双环杂环基；或(ii)独立地选自由以下组成的基团的两个其它环系：苯基、单环杂芳基、单环环烷基、单环环烯基以及单环杂环基。多环环烷基的实例包含但不限于十四氢菲基(tetradecahydrophenanthrenyl)、全氢吩噻嗪-1-基和全氢吩噁嗪-1-基。

[0048] 在实施例中，环烷基为环烯基。术语“环烯基”根据其普通一般含义使用。在实施例中，环烯基是单环、双环或多环环烯基环系。在实施例中，双环或多环环烯基环系是指稠合在一起的多个环，其中稠环中至少一个稠环是环烯基环，并且其中多个环通过多个环的环烯基环内含有的任何碳原子与母体分子部分连接。在实施例中，单环环烯基环系是含有3个到8个碳原子的环烃基，其中此类基团是不饱和的(即，含有至少一个环形碳碳双键)，但不是芳香族的。单环环烯基环系的实例包含环戊烯基和环己烯基。在实施例中，双环环烯基环是桥接的单环或稠合的双环。在实施例中，桥接的单环含有单环环烯基环，其中单环的两个非相邻碳原子通过介于一个与三个之间的额外碳原子的亚烷基桥连接(即，形式为$(CH_2)_w$的桥联基团，其中w为1、2或3)。双环环烯基的代表性实例包含但不限于降冰片烯基和双环[2.2.2]辛2烯基。在实施例中，稠合的双环环烯基环系含有与苯基、单环环烷基、单环环烯

基、单环杂环基或单环杂芳基中的任一种稠合的单环环烯基环。在实施例中，桥接的或稠合的双环环烯基通过单环环烯基环内含有的任何碳原子与母体分子部分连接。在实施例中，环烯基任选地被独立地为氧代或硫代的一个或两个基团取代。在实施例中，多环环烯基环系含有与以下中的任一种稠合的单环环烯基环(基础环)：(i)选自由以下组成的基团的一个环系：双环芳香基、双环杂芳基、双环环烷基、双环环烯基和双环杂环基；或(ii)独立地选自由以下组成的基团基团的两个环系：苯基、双环芳香基、单环或双环杂芳基、单环或双环环烷基、单环或双环环烯基以及单环或双环杂环基。在实施例中，多环环烯基通过基础环内含有的任何碳原子与母体分子部分连接。在实施例中，多环环烯基环系含有与以下中的任一种稠合的单环环烯基环(基础环)：(i)选自由以下组成的基团的一个环系：双环芳香基、双环杂芳基、双环环烷基、双环环烯基和双环杂环基；或(ii)独立地选自由以下组成的基团的两个环系：苯基、单环杂芳基、单环环烷基、单环环烯基以及单环杂环基。

[0049] 在实施例中，术语“杂环烷基”意指单环、双环或多环杂环烷基环系。在实施例中，杂环烷基是完全饱和的。在实施例中，双环或多环杂环烷基环系是指稠合在一起的多个环，其中稠环中至少一个稠环是杂环烷基环，并且其中多个环通过多个环的杂环烷基环内含有的任何原子与母体分子部分连接。在实施例中，杂环烷基是杂环基。如本文所用，术语“杂环基”意指单环、双环或多环杂环。杂环基单环杂环是含有独立地选自由O、N和S组成的组的至少一个杂原子的3元、4元、5元、6元或7元环，其中环是饱的或不饱和的，但不是芳香族的。3元或4元环含有选自由O、N和S组成的基团的1个杂原子。5元环可以含有零个或一个双键以及选自由O、N和S组成的基团的一个、两个或三个杂原子。6元或7元环含有零个、一个或两个双键以及选自由O、N和S组成的基团的一个、两个或三个杂原子。杂环基单环杂环通过杂环基单环杂环内含有的任何碳原子或任何氮源自连接到母体分子部分。杂环基单环杂环的代表性实例包含但不限于氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氮丙啶基、二氮杂环庚烷基、1,3-二氧杂环己基(1,3-dioxanyl)、1,3-二氧杂戊烷基(1,3-dioxolanyl)、1,3-二硫代戊基(1,3-dithiolanyl)、1,3-二噻烷基(1,3-dithianyl)、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、异噁唑基、异噁唑烷基、吗啉基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑啉基、噻唑烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃甲基、四氢噻吩基、噻二唑啉基、噻二唑啉烷基、噻唑啉基、四氢噻唑基、硫代吗啉基、1,1-二氧硫代吗啉基(硫代吗啉砜)、硫代吡喃基和三噻烷基。杂环基双环杂环是与苯基、单环环烷基、单环环烯基、单环杂环或单环杂芳基中的任一种稠合的单环杂环。杂环基双环杂环通过双环环系的单环杂环部分内含有的任何碳原子或任何氮原子连接到母体分子部分。双环杂环基的代表性示例包括但不限于2,3-二氢苯并呋喃-2-基、2,3-二氢苯并呋喃-3-基、吲哚-1-基、吲哚-2-基、吲哚-3-基、2,3-二氢苯并噻吩-2-基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、八氢-1H-吲哚基和八氢苯并呋喃基。在实施例中，杂环基任选地被独立地为氧代或硫代的一个或两个基团取代。在某些实施例中，双环杂环基是与苯环、5或6元单环环烷基、5或6元单环环烯基、5或6元单环杂环基或5或6元单环杂芳基稠合的5或6元单环杂环基环，其中双环杂环基任选地被独立地为氧基或硫基的一个或两个基团取代。多环杂环基环系为与以下中的任一种稠合的单环杂环基环(基础环)：(i)选自由以下组成的基团的一个环系：双环芳香基、双环杂芳基、双环环烷基、双环环烯基和双环杂环基；或(ii)独立地选自由以下组成的基团的两个其它环系：苯基、双环芳香基、单环或双环杂芳基、单环或双环环烷基、单环或双环环烯基以及单环或

双环杂环基。多环杂环基通过基环内含有的任何碳原子或氮原子附接到母体分子部分。在实施例中，多环杂环基环系为与以下中的任一种稠合的单环杂环基环(基础环)：(i)选自由以下组成的基团的一个环系：双环芳香基、双环杂芳基、双环环烷基、双环环烯基和双环杂环基；或(ii)独立地选自由以下组成的基团的两个其它环系：苯基、单环杂芳基、单环环烷基、单环环烯基以及单环杂环基。多环杂环基的实例包含但不限于10H-吩噻嗪-10-基、9,10-二氢吖啶-9-基、9,10-二氢吖啶-10-基、10H-吩噁嗪-10-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂卓-5-基、1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-g]异喹啉-2-基、12H-苯并[b]吩噁嗪-12-基和十二氢-1H-咔唑-9-基。

[0050] 除非另有说明，否则术语“卤代”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分意指氟、氯、溴或碘原子。另外地，如“卤代烷基”等术语意指包含单卤代烷基和多卤代烷基。例如，术语“卤(C_1-C_4)烷基”包含但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

[0051] 除非另外说明，否则术语“酰基”意指-C(O)R，其中R是经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基。

[0052] 除非另外说明，否则术语“芳基”意指多元不饱和的芳香族烃取代基，其可以是单环或稠合在一起(即，稠环芳基)或共价连接的多个环(优选地，1个到3个环)。稠环芳基是指稠合在一起的多个环，其中稠环中的至少一个是芳基环。在实施例中，稠环芳基是指稠合在一起的多个环，其中稠环中的至少一个稠环为芳基环，并且其中多个环通过多个环的芳基环内含有的任何碳原子与母体分子部分连接。术语“杂芳基”是指含有至少一个杂原子(如N、O或S)的芳基(或环)，其中氮原子和硫原子任选地被氧化，并且一个或多个氮原子任选地被季铵化。因此，术语“杂芳基”包含稠环杂芳基(即，稠合在一起的多个环，其中稠环中的至少一个是杂芳环)。在实施例中，术语“杂芳基”包含稠环杂芳基(即，稠合在一起的多个环，其中稠环中的至少一个稠环是杂芳环，并且其中多个环通过多个环的杂芳环内含有的任何原子与母体分子部分连接)。5,6-稠环亚杂芳基是指稠合在一起的两个环，其中一个环具有5个成员并且另一个环具有6个成员，并且其中至少一个环是杂芳基环。同样，6,6-稠环亚杂芳基是指稠合在一起的两个环，其中一个环具有6个成员并且另一个环具有6个成员，并且其中至少一个环是杂芳基环。并且6,5-稠环亚杂芳基是指稠合在一起的两个环，其中一个环具有6个成员并且另一个环具有5个成员，并且其中至少一个环是杂芳基环。杂芳基可以通过碳或杂原子与分子的其余部分连接。芳基和杂芳基的非限制性实例包含苯基、萘基、吡咯基、吡唑基、哒嗪基、三嗪基、嘧啶基(pyrimidinyl)、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基(pyrimidyl)、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃、异苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、异喹啉基、喹喔啉基、喹啉基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基(2-pyrimidyl)、4-嘧啶基(4-pyrimidyl)、5-苯并噻唑基、噁唑基、2-苯并咪唑基、5-吲哚基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹喔啉基、5-喹喔啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。以上所指出的芳基和杂芳基环系中的每一个的取代基选自下文

所描述的可接受取代基的基团。单独或作为另一取代基的一部分，“亚芳基”和“亚杂芳基”意指分别衍生于芳基和杂芳基的二价基团。杂芳基取代基可以是与环杂原子氮连接的-O-。

[0053] 稠环杂环烷基-芳基为与杂环烷基稠合的芳基。稠环杂环烷基-杂芳基为与杂环烷基稠合的杂芳基。稠环杂环烷基-环烷基为与环烷基稠合的杂环烷基。稠环杂环烷基-杂环烷基为与另一杂环烷基稠合的杂环烷基。稠环杂环烷基-芳基、稠环杂环烷基-杂芳基、稠环杂环烷基-环烷基或稠环杂环烷基-杂环烷基可以各自独立地未被取代或经本文所述的取代基中的一种或多种取代。

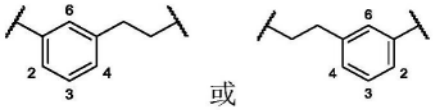
[0054] 螺环是其中相邻环通过单个原子连接的两个或更多个环。螺环内的单个环可以相同或不同。螺环中的单个环可以是经取代的或未经取代的，并且可以具有与螺环集合中的其它单个环不同的取代基。螺环内的单个环的可能取代基是当不是螺环的一部分时的同一环的可能取代基(例如，环烷基环或杂环烷基环的取代基)。螺环可以是经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基或经取代的或未经取代的亚杂环烷基，并且螺环基团内的单个环可以是紧接着的前一列表中的任何环，包含具有一种类型的所有环(例如，取代亚杂环烷基的所有环，其中每个环可以是相同或不同的取代的亚杂环烷基)。当提及螺环系时，杂环螺环意指其中至少一个环是杂环并且其中每个环可以是不同的环的螺环。当提及螺环系时，经取代的螺环意指至少一个环是经取代的并且每个取代基可以任选地是不同的。

[0055] 符号“〰”表示化学部分与分子或化学式的其余部分连接的点。

[0056] 如本文所使用的，术语“氧基”意指与碳原子双键合的氧。

[0057] 如本文所使用的术语“烷基磺酰基”意指具有下式-S(O_2)-R’的部分，其中R’是如以上所定义的经取代的或未经取代的烷基。R’可以具有指定数量的碳(例如，“C_1-C_4烷基磺酰基”)。

[0058] 术语“烷基亚芳基”是与亚烷基部分(在本文中也被称为亚烷基接头)共价键合的亚芳基部分。在实施例中，烷基亚芳基具有下式：

[0059] 

。

[0060] 烷基亚芳基部分可以在亚烷基部分或亚芳基接头(例如在碳2、3、4或6)上被以下取代(例如，被取代基取代)：卤素、氧基、-N_3、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-CHO、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_2CH_3-SO_3H、-OSO_3H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、经取代的或未经取代的C_1-C_5烷基或经取代的或未经取代的2元到5元杂烷基)。在实施例中，烷基亚芳基是未经取代的。

[0061] 以上术语中的每个术语(例如，“烷基”、“杂烷基”、“环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”和“杂芳基”)包含所指示的基团的经取代的和未经取代的形式。下文提供了针对每种类型的基团的优选取代基。

[0062] 烷基和杂烷基(包含通常被称为亚烷基、烯基、亚杂烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基和杂环烯基)的取代基可以是选自但不限于以下的各种基团中的一种或多种基团：-OR’、=O、=NR’、=N-OR’、-NR’R”、-SR’、-卤素、-SiR’R”R”’、-OC(O)R’、-C(O)R’、-CO_2R’、-CONR’R”、-OC(O)NR’R”、-NR”C(O)R’、-NR’-C(O)NR”R”’、-NR”C$(O)_2$R’、-NR-C(NR’R”

R”’)＝NR””、-NR-C(NR’R”)＝NR”’、-S(O)R’、-S(O)$_2$R’、-S(O)$_2$NR’R”、-NRSO$_2$R’、-NR’NR”R”’、-ONR’R”、-NR’C(O)NR”NR”’R””、-CN、-NO$_2$、-NR’SO$_2$R”、-NR’C(O)R”、-NR’C(O)-OR”、-NR’OR”，数量的范围为零到(2m’+1)，其中m’为此类基团中的碳原子的总数。R、R’、R”、R”’和R””各自优选地独立地指代氢、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基(例如，用1-3个卤素取代的芳基)、经取代的或未经取代的杂芳基、经取代的或未经取代的烷基、烷氧基或硫代烷氧基或芳烷基。当本文所述的化合物包含多于一个R基团时，例如，如当存在多于一个这些基团时独立地选择每个R’基团、R”基团、R”’基团和R””基团那样，独立地选择R基团中的每个基团。当R’和R”附接在同一氮原子上时，其可以与氮原子组合以形成4元、5元、6元或7元环。举例来说，-NR’R”包含但不限于1-吡咯烷基和4-吗啉基。根据对取代基的以上讨论，本领域的技术人员将理解，术语“烷基”意指包含包括与除氢基之外的基团结合的碳原子的基团，如卤代烷基(例如，-CF$_3$和-CH$_2$CF$_3$)和酰基(例如，-C(O)CH$_3$、-C(O)CF$_3$、-C(O)CH$_2$OCH$_3$等)。

[0063] 类似于所描述的针对烷基的取代基，芳基和杂芳基的取代基是变化的并且选自例如：-OR’、-NR’R”、-SR’、-卤素、-SiR’R”R”’、-OC(O)R’、-C(O)R’、-CO$_2$R’、-CONR’R”、-OC(O)NR’R”、-NR”C(O)R’、-NR’-C(O)NR”R”’、-NR”C(O)$_2$R’、-NR-C(NR’R”R”’)＝NR””、-NR-C(NR’R”)＝NR”’、-S(O)R’、-S(O)$_2$R’、-S(O)$_2$NR’R”、-NRSO$_2$R’、-NR’NR”R”’、-ONR’R”、-NR’C(O)NR”NR”’R””、-CN、-NO$_2$、-R’、-N$_3$、-CH(Ph)$_2$、氟(C$_1$-C$_4$)烷氧基和氟(C$_1$-C$_4$)烷基、-NR’SO$_2$R”、-NR’C(O)R”、-NR’C(O)-OR”、-NR’OR”，数量的范围为零到芳环系上的开放化合价的总数；并且其中R’、R”、R”’和R””优选地独立地选自氢、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基和经取代的或未经取代的杂芳基。当本文所述的化合物包含多于一个R基团时，例如，如当存在多于一个这些基团时独立地选择各R’基团、R”基团、R”’基团和R””基团那样，独立地选择R基团中的每一个。

[0064] 环(例如，环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、亚环烷基、亚杂环烷基、亚芳基或亚杂芳基)的取代基可以被描绘为环上的而非环的特定原子上的取代基(通常被称为浮动取代基)。在此情况下，取代基可以与环原子中的任何环原子(遵循化学价规则)连接，并且在稠环或螺环的情况下，被描绘为与稠环或螺环的一个成员缔合的取代基(单环上的浮动取代基)可以是稠环或螺环中的任一个上的取代基(多个环上的浮动取代基)。当取代基与环而非特定原子连接(浮动取代基)并且取代基的下标是大于一的整数时，多个取代基可以位于同一原子、同一环、不同原子、不同稠环、不同螺环上，并且每个取代基可以任选地不同。在环与分子的其余部分的连接点不限于单个原子(浮动取代基)的情况下，连接点可以是环的任何原子，并且在稠环或螺环的情况下，可以是稠环或螺环中的任一个的任何原子(在遵循化学价规则的情况下)。在环、稠环或螺环含有一个或多个环杂原子并且所述环、稠环或螺环被示出为具有又一个浮动取代基(包括但不限于与分子的其余部分的连接点)的情况下，浮动取代基可以与杂原子键合。在环杂原子被示出为与具有浮动取代基的结构或式中的一个或多个氢结合(例如，具有与环原子相连的两个键和与氢相连的第三个键的环氮)的情况下，当杂原子与浮动取代基键合时，取代基将被理解为在遵循化学价规则的同时替换氢。

[0065] 相邻碳上的两个或更多个取代基可以任选地连接以形成芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基。发现此类所谓的成环取代基通常(不过不一定)与环状基础结构附接。在一个实

施例中，环形成取代基与基础结构的邻近成员连接。例如，与环状基础结构的邻近成员连接的两个环形成取代基产生稠环结构。在另一个实施例中，环形成取代基与基础结构的单个成员连接。例如，与环状基础结构的单个成员连接的两个环形成取代基产生螺环结构。在又另一个实施例中，环形成取代基与基础结构的非邻近成员连接。

[0066] 芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个取代基可以任选地形成式-T-C(O)-(CRR')$_q$-U-的环，其中T和U独立地为-NR-、-O-、-CRR'-或单键，并且q为0到3的整数。可替代地，芳基环或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个取代基可以任选地被式-A-(CH$_2$)$_r$-B-的取代基替代，其中A和B独立地为-CRR'-、-O-、-NR-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$NR'-或单键，并且r是1到4的整数。如此形成的新环的单键中的一个可以任选地被双键置换。可替代地，芳基环或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个取代基可以任选地被式-(CRR')$_s$-X'-(C"R"R"')$_d$-的取代基替代，其中s和d独立地为0到3的整数，并且X'为-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-或-S(O)$_2$NR'-。取代基R、R'、R"和R"'优选地独立地选自氢、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基和经取代或未经取代的杂芳基。

[0067] 如本文所使用术语"杂原子"或"环杂原子"意指包含氧(O)、氮(N)、硫(S)、磷(P)和硅(Si)。

[0068] 如本文所用，"取代基"意指选自以下部分的基团：

[0069] (A)氧基、卤素、-CCl$_3$、-CBr$_3$、-CF$_3$、-CI$_3$、CHCl$_2$、-CHBr$_2$、-CHF$_2$、-CHI$_2$、-CH$_2$Cl、-CH$_2$Br、-CH$_2$F、-CH$_2$I、-CN、-OH、-NH$_2$、-COOH、-CONH$_2$、-NO$_2$、-SH、-SO$_3$H、-SO$_4$H、-SO$_2$NH$_2$、-NHNH$_2$、-ONH$_2$、-NHC(O)NHNH$_2$、-NHC(O)NH$_2$、-NHSO$_2$H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl$_3$、-OCF$_3$、-OCBr$_3$、-OCI$_3$、-OCHCl$_2$、-OCHBr$_2$、-OCHI$_2$、-OCHF$_2$、-OCH$_2$Cl、-OCH$_2$Br、-OCH$_2$I、-OCH$_2$F、-N$_3$、未经取代的烷基(例如，C$_1$-C$_8$烷基、C$_1$-C$_6$烷基或C$_1$-C$_4$烷基)、未经取代的杂烷基(例如，2元到8元杂烷基、2元到6元杂烷基或2元到4元杂烷基)、未经取代的环烷基(例如，C$_3$-C$_8$环烷基、C$_3$-C$_6$环烷基或C$_5$-C$_6$环烷基)、未经取代的杂环烷基(例如，3元到8元杂环烷基、3元到6元杂环烷基或5元到6元杂环烷基)、未经取代的芳基(例如，C$_6$-C$_{10}$芳基、C$_{10}$芳基、或苯基)或未经取代的杂芳基(例如，5元到10元杂芳基、5元到9元杂芳基或5元到6元杂芳基)；以及

[0070] (B)被选自以下的至少一种取代基取代的烷基(例如，C$_1$-C$_{20}$烷基、C$_1$-C$_{12}$烷基、C$_1$-C$_8$烷基、C$_1$-C$_6$烷基、C$_1$-C$_4$烷基或C$_1$-C$_2$烷基)、杂烷基(例如，2元到20元杂烷基、2元到12元杂烷基、2元到8元杂烷基、2元到6元杂烷基、4元到6元杂烷基、2元到3元杂烷基或4元到5元杂烷基)、环烷基(例如，C$_3$-C$_{10}$环烷基、C$_3$-C$_8$环烷基、C$_3$-C$_6$环烷基、C$_4$-C$_6$环烷基或C$_5$-C$_6$环烷基)、杂环烷基(例如，3元到10元杂环烷基、3元到8元杂环烷基、3元到6元杂环烷基、4元到6元杂环烷基、4元到5元杂环烷基或5元到6元杂环烷基)、芳基(例如，C$_6$-C$_{12}$芳基、C$_6$-C$_{10}$芳基或苯基)或杂芳基(例如，5元到12元杂芳基、5元到10元杂芳基、5元到9元杂芳基或5元到6元杂芳基)：

[0071] (i)氧基、卤素、-CCl$_3$、-CBr$_3$、-CF$_3$、-CI$_3$、CHCl$_2$、-CHBr$_2$、-CHF$_2$、-CHI$_2$、-CH$_2$Cl、-CH$_2$Br、-CH$_2$F、-CH$_2$I、-CN、-OH、-NH$_2$、-COOH、-CONH$_2$、-NO$_2$、-SH、-SO$_3$H、-SO$_4$H、-SO$_2$NH$_2$、-NHNH$_2$、-ONH$_2$、-NHC(O)NHNH$_2$、-NHC(O)NH$_2$、-NHSO$_2$H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl$_3$、-OCF$_3$、-OCBr$_3$、-OCI$_3$、-OCHCl$_2$、-OCHBr$_2$、-OCHI$_2$、-OCHF$_2$、-OCH$_2$Cl、-OCH$_2$Br、-OCH$_2$I、-OCH$_2$F、-N$_3$、未经取代的烷基(例如，C$_1$-C$_8$烷基、C$_1$-C$_6$烷基或C$_1$-C$_4$烷基)、未经取代的杂烷基(例如，2元到8元

杂烷基、2元到6元杂烷基或2元到4元杂烷基)、未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8环烷基、C_3-C_6环烷基或C_5-C_6环烷基)、未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元杂环烷基、3元到6元杂环烷基或5元到6元杂环烷基)、未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元杂芳基、5元到9元杂芳基或5元到6元杂芳基);以及

[0072] (ii)被选自以下的至少一种取代基取代的烷基(例如,C_1-C_{20}烷基、C_1-C_{12}烷基、C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_4烷基或C_1-C_2烷基)、杂烷基(例如,2元到20元杂烷基、2元到12元杂烷基、2元到8元杂烷基、2元到6元杂烷基、4元到6元杂烷基、2元到3元杂烷基或4元到5元杂烷基)、环烷基(例如,C_3-C_{10}环烷基、C_3-C_8环烷基、C_3-C_6环烷基、C_4-C_6环烷基或C_5-C_6环烷基)、杂环烷基(例如,3元到10元杂环烷基、3元到8元杂环烷基、3元到6元杂环烷基、4元到6元杂环烷基、4元到5元杂环烷基或5元到6元杂环烷基)、芳基(例如,C_6-C_{12}芳基、C_6-C_{10}芳基或苯基)或杂芳基(例如,5元到12元杂芳基、5元到10元杂芳基、5元到9元杂芳基或5元到6元杂芳基):

[0073] (a)氧基、卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、-N_3、未经取代的烷基(例如,C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)、未经取代的杂烷基(例如,2元到8元杂烷基、2元到6元杂烷基或2元到4元杂烷基)、未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8环烷基、C_3-C_6环烷基或C_5-C_6环烷基)、未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元杂环烷基、3元到6元杂环烷基或5元到6元杂环烷基)、未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元杂芳基、5元到9元杂芳基或5元到6元杂芳基);以及

[0074] (b)被选自以下的至少一种取代基取代的烷基(例如,C_1-C_{20}烷基、C_1-C_{12}烷基、C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_4烷基或C_1-C_2烷基)、杂烷基(例如,2元到20元杂烷基、2元到12元杂烷基、2元到8元杂烷基、2元到6元杂烷基、4元到6元杂烷基、2元到3元杂烷基或4元到5元杂烷基)、环烷基(例如,C_3-C_{10}环烷基、C_3-C_8环烷基、C_3-C_6环烷基、C_4-C_6环烷基或C_5-C_6环烷基)、杂环烷基(例如,3元到10元杂环烷基、3元到8元杂环烷基、3元到6元杂环烷基、4元到6元杂环烷基、4元到5元杂环烷基或5元到6元杂环烷基)、芳基(例如,C_6-C_{12}芳基、C_6-C_{10}芳基或苯基)或杂芳基(例如,5元到12元杂芳基、5元到10元杂芳基、5元到9元杂芳基或5元到6元杂芳基):氧基、卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、-N_3、未经取代的烷基(例如,C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)、未经取代的杂烷基(例如,2元到8元杂烷基、2元到6元杂烷基或2元到4元杂烷基)、未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8环烷基、C_3-C_6环烷基或C_5-C_6环烷基)、未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元杂环烷基、3元到6元杂环烷基或5元到6元杂环烷基)、未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元杂芳基、5元到9元杂芳基或5元到6元杂芳基)。

[0075] 如本文所使用的“尺寸受限的取代基(size-limited substituent/size-limited substituent group)”意指选自上文针对“取代基”所描述的所有取代基的基团,其中每个

经取代的或未经取代的烷基是经取代的或未经取代的C_1-C_{20}烷基，每个经取代的或未经取代的杂烷基是经取代的或未经取代的2元到20元杂烷基，每个经取代的或未经取代的环烷基是经取代的或未经取代的C_3-C_8环烷基，每个经取代的或未经取代的杂环烷基是经取代的或未经取代的3元到8元杂环烷基，每个经取代的或未经取代的芳基是经取代的或未经取代的C_6-C_{10}芳基，并且每个经取代的或未经取代的杂芳基是经取代的或未经取代的5元到10元杂芳基。

[0076] 如本文所使用的“低级取代基(lower substituent/lower substituent group)”意指选自上文针对“取代基”所描述的所有取代基的基团，其中每个经取代的或未经取代的烷基是经取代的或未经取代的C_1-C_8烷基，每个经取代的或未经取代的杂烷基是经取代的或未经取代的2元到8元杂烷基，每个经取代的或未经取代的环烷基是经取代的或未经取代的C_3-C_7环烷基，每个经取代的或未经取代的杂环烷基是经取代的或未经取代的3元到7元杂环烷基，每个经取代的或未经取代的芳基是经取代的或未经取代的C_6-C_{10}芳基，并且每个经取代的或未经取代的杂芳基是经取代的或未经取代的5元到9元杂芳基。

[0077] 在一些实施例中，所描述的本文的化合物中每个经取代的基团被至少一个取代基取代。更具体地，在一些实施例中，所描述的本文的化合物中的每种经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基、经取代的杂芳基、经取代的亚烷基、经取代的亚杂烷基、经取代的亚环烷基、经取代的亚杂环烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的亚杂芳基被至少一个取代基取代。在其它实施例中，这些基团中的至少一个或全部基团被至少一个尺寸受限的取代基取代。在其它实施例中，这些基团中的至少一个或全部基团被至少一个低级取代基取代。

[0078] 在本文的化合物的其它实施例中，每个经取代的或未经取代的烷基可以是经取代的或未经取代的C_1-C_{20}烷基，每个经取代的或未经取代的杂烷基是经取代的或未经取代的2元到20元杂烷基，每个经取代的或未经取代的环烷基是经取代的或未经取代的C_3-C_8环烷基，每个经取代的或未经取代的杂环烷基是经取代的或未经取代的3元到8元杂环烷基，每个经取代的或未经取代的芳基是经取代的或未经取代的C_6-C_{10}芳基，和/或每个经取代的或未经取代的杂芳基是经取代的或未经取代的5元到10元杂芳基。在本文的化合物的一些实施例中，每个经取代的或未经取代的亚烷基是经取代的或未经取代的C_1-C_{20}亚烷基，每个经取代的或未经取代的亚杂烷基是经取代的或未经取代的2元到20元亚杂烷基，每个经取代的或未经取代的亚环烷基是经取代的或未经取代的C_3-C_8亚环烷基，每个经取代的或未经取代的亚杂环烷基是经取代的或未经取代的3元到8元亚杂环烷基，每个经取代的或未经取代的亚芳基是经取代的或未经取代的C_6-C_{10}亚芳基，和/或每个经取代的或未经取代的亚杂芳基是经取代的或未经取代的5元到10元亚杂芳基。

[0079] 在一些实施例中，每个经取代的或未经取代的烷基是经取代的或未经取代的C_1-C_8烷基，每个经取代的或未经取代的杂烷基是经取代的或未经取代的2元到8元杂烷基，每个经取代的或未经取代的环烷基是经取代的或未经取代的C_3-C_7环烷基，每个经取代的或未经取代的杂环烷基是经取代的或未经取代的3元到7元杂环烷基，每个经取代的或未经取代的芳基是经取代的或未经取代的C_6-C_{10}芳基，和/或每个经取代的或未经取代的杂芳基是经取代的或未经取代的5元到9元杂芳基。在一些实施例中，每个经取代的或未经取代的亚烷基是经取代的或未经取代的C_1-C_8亚烷基，每个经取代的或未经取代的亚杂烷基是经取代的或

未经取代的2元到8元亚杂烷基，每个经取代的或未经取代的亚环烷基是经取代的或未经取代的C_3-C_7亚环烷基，每个经取代的或未经取代的亚杂环烷基是经取代的或未经取代的3元到7元亚杂环烷基，每个经取代的或未经取代的亚芳基是经取代的或未经取代的C_6-C_{10}亚芳基，和/或每个经取代的或未经取代的亚杂芳基是经取代的或未经取代的5元到9元亚杂芳基。在一些实施例中，化合物是下文实例部分、附图或表格中所阐述的化学物种。

[0080] 在实施例中，经取代的或未经取代的部分(例如，经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂芳基、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基和/或经取代的或未经取代的亚杂芳基)是未经取代的(例如，分别为未经取代的烷基、未经取代的杂烷基、未经取代的环烷基、未经取代的杂环烷基、未经取代的芳基、未经取代的杂芳基、未经取代的亚烷基、未经取代的亚杂烷基、未经取代的亚环烷基、未经取代的亚杂环烷基、未经取代的亚芳基和/或未经取代的亚杂芳基)。在实施例中，经取代的或未经取代的部分(例如，经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂芳基、经取代的或未经取代的亚烷基、经取代的或未经取代的亚杂烷基、经取代的或未经取代的亚环烷基、经取代的或未经取代的亚杂环烷基、经取代的或未经取代的亚芳基和/或经取代的或未经取代的亚杂芳基)为经取代的(例如，分别为经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基、经取代的杂芳基、经取代的亚烷基、经取代的亚杂烷基、经取代的亚环烷基、经取代的亚杂环烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的亚杂芳基)。

[0081] 在实施例中，经取代的部分(例如，经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基、经取代的杂芳基、经取代的亚烷基、经取代的亚杂烷基、经取代的亚环烷基、经取代的亚杂环烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的亚杂芳基)被至少一个取代基经取代，其中如果经取代的部分被多个取代基取代，则每个取代基可以是任选地不同的。在实施例中，如果经取代的部分被多个取代基取代，则每个取代基是不同的。

[0082] 在实施例中，经取代的部分(例如经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基、经取代的杂芳基、经取代的亚烷基、经取代的亚杂烷基、经取代的亚环烷基、经取代的亚杂环烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的亚杂芳基)被至少一个尺寸受限的取代基取代，其中如果经取代的部分被多个尺寸受限的取代基取代，则每个尺寸受限的取代基可以是任选地不同的。在实施例中，如果经取代的部分被多个尺寸受限的取代基取代，则每个尺寸受限的取代基是不同的。

[0083] 在实施例中，经取代的部分(例如经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基、经取代的杂芳基、经取代的亚烷基、经取代的亚杂烷基、经取代的亚环烷基、经取代的亚杂环烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的亚杂芳基)被至少一个低级取代基取代，其中如果经取代的部分被多个低级取代基取代，则每个低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中，如果经取代的部分被多个低级取代基取代，则每个低级取代基是不同的。

[0084] 在实施例中，经取代的部分(例如，经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基、经取代的杂芳基、经取代的亚烷基、经取代的亚杂烷基、经取代的亚环烷基、经取代的亚杂环烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的亚杂芳基)被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代；其中如果经取代的部分被选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基的多个基团取代，则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中，如果经取代的部分被选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基的多个基团取代，则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基是不同的。

[0085] 本公开的某些化合物具有不对称碳原子(光学或手性中心)或双键；就绝对立体化学而言可以定义为氨基酸的(R)-或(S)-或(D)-或(L)-的对映异构体、外消旋体、非对映异构体、互变异构体、几何异构体、立体等距形式以及单独的异构体均涵盖在本公开的范围内。本公开的化合物不包含本领域中已知的太不稳定而无法进行合成和/或分离的化合物。本公开旨在包含呈外消旋形式和光学纯形式的化合物。光学活性(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备，或使用常规技术来解析。当本文所述的化合物含有烯烃键或其它几何不对称中心时，并且除非另外指明，否则希望化合物包括E几何异构体和Z几何异构体两者。

[0086] 如本文所使用的，术语“异构体”是指具有相同数量和种类的原子，并且因此具有相同分子量但在原子的结构布置或构型方面不同的化合物。

[0087] 如本文所使用的，术语“互变异构体”是指平衡存在并且容易由一种异构形式转化为另一种异构形式的两种或更多种结构异构体之一。

[0088] 对于本领域的技术人员将显而易见的是，本公开的某些化合物可以以互变异构形式存在，所述化合物的所有此类互变异构形式均处于本公开的范围内。

[0089] 除非另外说明，否则本文描绘的结构也意在包含所述结构的所有立体化学形式；即，每个不对称中心的R构型和S构型。因此，本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体混合物和非对映异构体混合物均处于本公开的范围内。

[0090] 除非另外说明，否则本文所描述的结构也意在包含仅在一个或多个同位素富集的原子的存在下不同的化合物。例如，具有除了由氘或氚置换氢或由^{13}C或^{14}C富集的碳置换碳之外的本发明结构的化合物处于本公开的范围内。

[0091] 本公开的化合物在构成此类化合物的原子中的一个或多个原子处还可以含有非天然比例的原子同位素。例如，化合物可以用如氚(^{3}H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)等放射性同位素放射性标记。本公开的化合物的所有同位素变化(不论是放射性的还是非放射性的)均涵盖在本公开的范围内。

[0092] 应注意，在整个申请中，替代方案书写在Markush基团中，例如含有多于一个可能氨基酸的每个氨基酸位置中。特别设想了，Markush基团的每个成员应单独考虑，从而包括另一实施例，并且Markush基团不应被理解为单一单位。

[0093] 如本文所使用的，术语“生物缀合物”和“生物缀合物接头”是指“生物缀合物反应性基团”或“生物缀合物反应性部分”的原子或分子之间的所产生的缔合。缔合可以是直接的或间接的。例如，本文提供的第一生物缀合物反应性基团(例如，-NH2、-C(O)OH、-N-羟基琥珀酰亚胺或-马来酰亚胺)与第二生物缀合物反应性基团(例如，巯基、含硫氨基酸、胺、含

有氨基酸的胺侧链或羧酸盐)之间的缀合可以例如由共价键或接头(例如第二接头中的第一接头)直接进行的,或例如由非共价键(例如静电相互作用(例如离子键、氢键、卤素键)、范德华相互作用(例如,偶极-偶极、偶极诱导的偶极、伦敦分散)、环堆积(π效应)、疏水相互作用等))间接进行的。在实施例中,生物缀合物或生物缀合物接头是使用生物缀合物化学(即两个生物缀合物反应性基团的缔合)形成的,包含但不限于亲核取代(例如,胺和醇与酰基卤、活性酯的反应),亲电取代(例如,烯胺反应)以及碳-碳和碳-杂原子多重键的加成(例如,迈克尔反应、狄尔斯-阿尔德加成)。这些和其它有用的反应在以下中进行了讨论:例如March,《高级有机化学(ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY)》,第3版,纽约约翰威利父子公司(John Wiley&Sons,New York),1985;Hermanson,《生物缀合物技术(BIOCONJUGATE TECHNIQUES)》,圣地亚哥学术出版社(Academic Press,San Diego),1996;以及Feeney等人,《蛋白质的修饰:化学进展系列(MODIFICATION OF PROTEINS;Advances in Chemistry Series)》,第一卷,198,华盛顿特区美国化学学会(American Chemical Society,Washington,D.C.),1982。在实施例中,第一生物缀合物反应性基团(例如,马来酰亚胺部分)共价附接到第二生物缀合物反应性基团(例如,巯基)。在实施例中,第一生物缀合物反应性基团(例如,卤代乙酰基部分)共价附接到第二生物缀合物反应性基团(例如,巯基)。在实施例中,第一生物缀合物反应性基团(例如,吡啶基部分)共价附接到第二生物缀合物反应性基团(例如,巯基)。在实施例中,第一生物缀合物反应性基团(例如,-N-羟基琥珀酰亚胺部分)共价附接到第二生物缀合物反应性基团(例如,胺)。在实施例中,第一生物缀合物反应性基团(例如,马来酰亚胺部分)共价附接到第二生物缀合物反应性基团(例如,巯基)。在实施例中,第一生物缀合物反应性基团(例如,-磺基-N-羟基琥珀酰亚胺部分)共价附接到第二生物缀合物反应性基团(例如,胺)。

[0094] 用于本文的生物缀合物化学的有用的生物缀合物反应性部分包含,例如:

[0095] (a)羧基以及其各种衍生物,包括但不限于N-羟基琥珀酰亚胺酯、N-羟基苯并三唑酯、酸性卤化物、酰基咪唑、硫代酯、对硝基苯基酯、烷基、烯基、炔基和芳族酯;

[0096] (b)羟基,所述羟基可以转化为酯、醚、醛等。

[0097] (c)卤代烷基,其中卤化物可以之后用如胺、羧酸根阴离子、硫醇阴离子、碳负离子或烷氧离子等亲核基团置换,从而导致新的基团共价连接在卤素原子的位点处;

[0098] (d)亲二烯基,所述亲二烯基能够参与狄尔斯-阿尔德反应,例如马来酰亚胺基或马来酰亚胺基团;

[0099] (e)醛基或酮基,所述醛基或酮基使得可以通过羰基衍生物(例如亚胺、腙、半卡巴腙或肟)的形成或通过如格氏(Grignard)加成或烷基锂加成等机制进行随后的衍生化;

[0100] (f)磺酰卤素,所述磺酰卤素用于随后与胺反应,例如以形成磺酰胺;

[0101] (g)硫醇基,所述硫醇基可以转化为二硫化物,与酰基卤反应,或与如金等金属键合,或与马来酰亚胺反应;

[0102] (h)胺或巯基(例如,存在于半胱氨酸中),所述胺基或巯基可以被例如酰化、烷基化或氧化;

[0103] (i)烯烃,所述烯烃可以经历例如环加成、酰化、迈克尔加成等;

[0104] (j)环氧化物,所述环氧化物可以与例如胺和羟基化合物反应;

[0105] (k)亚磷酰胺和可用于核酸合成的其它标准官能团;

[0106] (l)金属氧化硅键合；

[0107] (m)金属，所述金属与反应性磷基(例如膦)键合以形成例如磷酸二酯键；

[0108] (n)叠氮化物，所述叠氮化物使用铜催化的环加成点击化学与炔烃偶联；以及

[0109] (o)生物素缀合物可以与抗生物素蛋白或抗生蛋白链菌素(strepavidin)反应，以形成抗生物素蛋白-生物素复合物或抗生蛋白链菌素-生物素复合物。

[0110] 生物缀合物反应性基团可以选择，使得其不参与或干扰本文所描述的缀合物的化学稳定性。可替代地，可以通过保护基团的存在来保护反应性官能团不参与交联反应。在实施例中，生物缀合物包括衍生自如马来酰亚胺等不饱和键与巯基的反应的分子实体。

[0111] “类似物(Analog或analogue)”是根据其在化学和生物学内的普通一般含义使用的，并且是指例如在一个原子被不同元素的原子置换中，或在存在特定官能团的情况下，或一个官能团被另一个官能团置换中，或参考化合物的一个或多个手性中心的绝对立体化学中，与另一化合物(即，所谓的“参考”化合物)在结构上类似但在组成上不同的化合物。因此，类似物是与参考化合物在功能和外观上类似或相当，但在结构或来源上不类似或不相当的化合物。

[0112] 如本文所使用的术语“一个(a)”或“一种(an)”意指一个或多个。另外，如本文所使用的短语“被[n]...取代”意指指定基团可以被所指名的取代基中的任何或全部取代基中的一个或多个取代。例如，当如烷基或杂芳基等基团“被未经取代的C_1-C_{20}烷基或未经取代的2元到20元杂烷基取代”时，所述基团可以含有一个或多个未经取代的C_1-C_{20}烷基，和/或一个或多个未经取代的2元到20元杂烷基。

[0113] 此外，在部分被R取代基取代的情况下，所述基团可以被称为“经R取代的”。在部分是经R取代的情况下，所述部分被至少一个R取代基取代，并且每个R取代基是任选地不同的。当在化学属(如式(I))的描述中存在特定R基团时，可以使用罗马字母符号来区分所述特定R基团的每种外观。例如，在存在多个R^{13}取代基的情况下，每个R^{13}取代基可以被区分为$R^{13.1}$、$R^{13.2}$、$R^{13.3}$、$R^{13.4}$等，其中$R^{13.1}$、$R^{13.2}$、$R^{13.3}$、$R^{13.4}$等中的每一个被限定在R^{13}的范围内并且任选地不同地。

[0114] “可检测剂”或“可检测部分”是可通过适当手段，如光谱、光化学、生物化学、免疫化学、化学、磁共振成像或其它物理手段检测的组合物、物质、元素、或化合物或其部分。例如，有用的可检测剂包含^{18}F、^{32}P、^{33}P、^{45}Ti、^{47}Sc、^{52}Fe、^{59}Fe、^{62}Cu、^{64}Cu、^{67}Cu、^{67}Ga、^{68}Ga、^{77}As、^{86}Y、^{90}Y、^{89}Sr、^{89}Zr、^{94}Tc、^{94}Tc、^{99m}Tc、^{99}Mo、^{105}Pd、^{105}Rh、^{111}Ag、^{111}In、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{131}I、^{142}Pr、^{143}Pr、^{149}Pm、^{153}Sm、$^{154\text{-}1581}Gd$、^{161}Tb、^{166}Dy、^{166}Ho、^{169}Er、^{175}Lu、^{177}Lu、^{186}Re、^{188}Re、^{189}Re、^{194}Ir、^{198}Au、^{199}Au、^{211}At、^{211}Pb、^{212}Bi、^{212}Pb、^{213}Bi、^{223}Ra、^{225}Ac、Cr、V、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb、Lu、^{32}P、荧光团(例如荧光染料)、电子致密试剂、酶(例如，ELISA中常用的酶)、生物素、地高辛(digoxigenin)、顺磁性分子、顺磁性纳米颗粒、超小型超顺磁性氧化铁(“USPIO”)纳米颗粒、USPIO纳米颗粒聚集体、超顺磁性氧化铁(“SPIO”)纳米颗粒、SPIO纳米颗粒聚集体、单晶体氧化铁纳米颗粒、单晶体氧化铁、纳米颗粒造影剂、含有钆螯合物(“Gd-螯合物”)分子的脂质体或其它递送媒剂、钆、放射性同位素、放射性核素(例如碳-11、氮-13、氧-15、氟-18、铷-82)、氟脱氧葡萄糖(例如氟-18标记的)、任何发射γ射线的放射性核素、发射正电子的放射性核素、放射性标记的葡萄糖、放射性标记的水、放射性标记的氨、生物胶体、微泡(例如包含微泡壳，包含白蛋白、半乳糖、脂质和/或聚合

物;微泡气芯,包含空气、一种或多种重气体、全氟化碳、氮气、八氟丙烷、全氟烷脂质微球,全氟醚等)、碘化造影剂(例如碘海醇、碘克沙醇、碘佛醇、碘帕醇、碘昔兰、碘普罗胺、泛影酸盐、甲泛影酸、碘克酸)、硫酸钡、二氧化钍、金、金纳米颗粒、金纳米颗粒聚集体、荧光团、双光子荧光团或半抗原和蛋白质或其它实体,所述其它实体可例如通过将放射性标记掺入与靶肽特异性反应的肽或抗体中而检测到。可检测部分是单价可检测剂或能够与另一种组合物形成键的可检测剂。

[0115] 可以用作根据本公开的实施例的成像剂和/或标记剂的放射性物质(例如,放射性同位素)包含但不限于^{18}F、^{32}P、^{33}P、^{45}Ti、^{47}Sc、^{52}Fe、^{59}Fe、^{62}Cu、^{64}Cu、^{67}Cu、^{67}Ga、^{68}Ga、^{77}As、^{86}Y、^{90}Y、^{89}Sr、^{89}Zr、^{94}Tc、^{94}Tc、^{99m}Tc、^{99}Mo、^{105}Pd、^{105}Rh、^{111}Ag、^{111}In、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{131}I、^{142}Pr、^{143}Pr、^{149}Pm、^{153}Sm、$^{154-1581}$Gd、^{161}Tb、^{166}Dy、^{166}Ho、^{169}Er、^{175}Lu、^{177}Lu、^{186}Re、^{188}Re、^{189}Re、^{194}Ir、^{198}Au、^{199}Au、^{211}At、^{211}Pb、^{212}Bi、^{212}Pb、^{213}Bi、^{223}Ra和^{225}Ac。可以用作根据本公开的实施例的另外的成像剂的顺磁离子包括但不限于过渡金属和镧系金属(例如原子序数为21-29、42、43、44或57-71的金属)的离子。这些金属包含Cr、V、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb和Lu的离子。

[0116] 对本公开的化合物的描述受本领域的技术人员已知的化学键合原理限制。因此,在基团可被多个取代基中的一个或多个取代时,选择此类取代以便符合化学连接原理并且得到并非固有地不稳定和/或将是本领域的普通技术人员已知的如可能在环境条件(如水性、中性和几种已知生理条件)下不稳定的化合物。例如,杂环烷基或杂芳基按照本领域技术人员已知的化学连接原理经由环杂原子附接到分子的其余部分,从而避免固有不稳定的化合物。

[0117] 本领域的普通技术人员将理解,当化合物或化合物属(例如,本文所述的属)的变量(例如,部分或接头)通过具有所有填充的化合价的独立化合物的名称或分子式描述时,变量的未填充化合价将由使用该变量的上下文决定。例如,当本文所述的化合物的变量通过单键连接(例如,键合)到化合物的其余部分时,该变量应被理解为表示独立化合物的单价形式(即,由于未填充的化合价而能够形成单键)(例如,在一个实施例中,如果变量被命名为“甲烷”,但是已知该变量通过单键连接至化合物的其余部分,则本领域普通技术人员将理解,该变量实际上是甲烷的单价形式,即甲基或-CH_3)。同样,对于接头变量(例如,如本文所述的L^1、L^2或L^3),本领域普通技术人员将理解,该变量是独立化合物的二价形式(例如,在一个实施例中,如果变量被指定为“PEG”或“聚乙二醇”但该变量通过两个单独的键连接至化合物的其余部分,则本领域普通技术人员将理解,该变量是PEG的二价形式(即,能够通过两个未填充的化合价形成两个键),而不是独立化合物PEG)。

[0118] 术语“外源的”是指源自给定细胞或生物体外部的分子或物质(例如,化合物、核酸或蛋白质)。例如,本文所指的“外源启动子”是指不是源自其所表达的植物的启动子。相反,术语“内源的”或“内源启动子”是指给定细胞或生物体原生的或源于给定细胞或生物体内的分子或物质。

[0119] 带电部分是指具有丰富的电子密度(即负电性)或缺乏电子密度(即正电性)的官能团。带电荷部分的非限制性示例包含羧酸、醇、磷酸盐、醛和磺酰胺。在实施例中,带电部分能够形成氢键。

[0120] 如本文所用,术语“结合(bind和bound)”根据其普通且一般的含义使用,并且是指

原子或分子之间的缔合。缔合可以是直接的或间接的。例如,结合的原子或分子可以是直接的,例如,通过例如共价键、接头(例如第一接头或第二接头)或间接的,例如通过非共价键(例如静电相互作用(例如离子键、氢键、卤素键)、范德华相互作用(例如偶极-偶极、偶极诱导偶极、伦敦色散)、环堆积(π效应)、疏水相互作用等)。

[0121] 如本文所用,术语"能够结合"是指能够与靶标(例如,NF-κB、Toll样受体蛋白)可测量地结合的部分(例如,如本文所述的化合物)。在实施例中,当部分能够结合靶标时,所述部分能够以小于约10μM、5μM、1μM、500nM、250nM、100nM、75nM、50nM、25nM、15nM、10nM、5nM、1nM或约0.1nM的Kd结合。

[0122] 如本文所使用的,术语"盐"是指本发明的方法中使用的化合物的酸盐或碱盐。可接受的盐的例示性示例是矿物酸(盐酸、氢溴酸、磷酸等)盐、有机酸(乙酸、丙酸、谷氨酸、柠檬酸等)盐、季铵(碘甲烷、碘乙烷等)盐。

[0123] 术语"药学上可接受的盐"旨在包含用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐,这取决于本文所述化合物上发现的特定取代基。当本公开的化合物含有相对酸性的官能团时,可以通过使中性形式的此类化合物与足够量的期望的碱(纯净的或于合适的惰性溶剂中)接触来获得碱加成盐。药学上可接受的盐的实例包含钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机胺盐或镁盐或类似盐。当本公开的化合物含有相对碱性的官能团时,酸加成盐可以通过使中性形式的此类化合物与足够量的期望的酸纯净地或于适合的惰性溶剂中接触来获得。药学上可接受的酸加成盐的实例包含衍生自无机酸的那些酸加成盐,所述无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等;以及衍生自相对无毒的有机酸的盐,所述有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、顺丁烯二酸、丙二酸、苯甲酸、丁二酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、杏仁酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯基磺酸、柠檬酸、酒石酸、乙二酸、甲烷磺酸等。还包含如精氨酸盐等氨基酸的盐,以及如葡糖醛酸或半乳糖醛酸等有机酸的盐(参见,例如,Berge等人,"药用盐(Pharmaceutical Salts)",《药物科学杂志(Journal of Pharmaceutical Science)》,1977,66,1-19)。本公开的某些特定化合物含有允许这些化合物转化为碱加成盐或酸加成盐的碱性官能团和酸性官能团两者。

[0124] 因此,本公开的化合物可以如具有药学上可接受的酸的盐的形式存在。本公开包含此类盐。此类盐的非限制性实例包含盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、丙酸盐、酒石酸盐(例如,(+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐或它们的包括外消旋混合物的混合物)、丁二酸盐、苯甲酸盐和与氨基酸(诸如谷氨酸)的盐和季铵盐(例如,碘甲烷、碘乙烷等)。这些盐可以通过本领域的技术人员已知的方法制备。

[0125] 化合物的中性形式优选地通过使盐与碱或酸接触并且以常规方式分离母体化合物而再生。化合物的母体形式可以在某些物理性质上不同于各种盐形式,如在极性溶剂中的溶解度。

[0126] 除盐形式外,本公开还提供了前药形式的化合物。本文所述的化合物的前药是易于在生理条件下经历化学变化从而提供本公开的化合物的那些化合物。本文所述的化合物的前药可以在施用后在体内转化。另外,可以在离体环境中(如例如当与合适的酶或化学试剂接触时)通过化学或生化方法将前药转化为本公开的化合物。

[0127] 本公开的某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式,包含水合形式存在。一

般来讲，溶剂化形式等同于非溶剂化形式，并且被涵盖在本公开的范围内。本公开的某些化合物可以多种结晶或无定形形式存在。一般来讲，所有物理形式对于由本公开所设想的用途是等效的，并且旨在处于本公开的范围内。

[0128] “药学上可接受的赋形剂”和“药学上可接受的载剂”是指有助于向受试者施用活性剂并且有助于受试者吸收的物质，并且可以包含在本公开的组合物中而不会对患者引起显著不良的毒理学作用。药学上可接受的赋形剂的非限制性实例包含水、NaCl、生理盐水溶液、乳酸化林格氏(Ringer's)液、普通蔗糖、普通葡萄糖、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣、甜味剂、调味剂、盐溶液(如林格氏溶液)、醇、油、明胶、碳水化合物(如乳糖、直链淀粉或淀粉)、脂肪酸酯、羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和颜料等。此类制剂可以进行灭菌，并且如果需要的话，可以与助剂(如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、用于影响渗透压的盐、缓冲液、着色物质和/或芳香物质等)混合，所述助剂不与本公开的化合物有害地反应。本领域的技术人员将认识到，其它药用赋形剂在本公开中是有用的。

[0129] 术语“制剂”旨在包含活性化合物与提供胶囊的载剂形式的包封材料的调配物，其中具有或不具有其它载剂的活性组分是由载剂围绕的，所述载剂由此与其缔合。类似地，包含了扁囊剂和锭剂。片剂、粉剂、胶囊、丸剂、扁囊剂以及锭剂可以用作适用于口服施用的固体剂型。

[0130] 如本文所用，术语“约”意指包含指定值的值范围，本领域普通技术人员将认为所述值合理地类似于指定值。在实施例中，约意指使用本领域通常可接受的测量结果在标准偏差内。在实施例中，约意指扩展到指定值的+/-10％的范围。在实施例中，约包含指定值。

[0131] 如本文所用，“协同量”是指产生协同作用(即大于相加作用的作用)的第一量(例如，胱天蛋白酶6抑制剂的量)与第二量(例如，治疗剂的量)的总和。因此，本文中可互换使用的术语“协同作用”、“协同性”、“协同”、“组合协同量”和“协同治疗作用”是指胱天蛋白酶6抑制剂与第二药剂(例如，抗癌剂)的组合的测得的作用，其中测得的作用大于单一药剂形式的本文提供的胱天蛋白酶6抑制剂和第二药剂(例如，抗癌剂)的个别作用的总和。

[0132] 在实施例中，协同量可以是本文提供的胱天蛋白酶6抑制剂在与治疗剂单独使用时的量的约0.1％、0.2％、0.3％、0.4％、0.5％、0.6％、0.7％、0.8％、0.9％、1.0％、1.1％、1.2％、1.3％、1.4％、1.5％、1.6％、1.7％、1.8％、1.9％、2.0％、2.1％、2.2％、2.3％、2.4％、2.5％、2.6％、2.7％、2.8％、2.9％、3.0％、3.1％、3.2％、3.3％、3.4％、3.5％、3.6％、3.7％、3.8％、3.9％、4.0％、4.1％、4.2％、4.3％、4.4％、4.5％、4.6％、4.7％、4.8％、4.9％、5.0％、5.1％、5.2％、5.3％、5.4％、5.5％、5.6％、5.7％、5.8％、5.9％、6.0％、6.1％、6.2％、6.3％、6.4％、6.5％、6.6％、6.7％、6.8％、6.9％、7.0％、7.1％、7.2％、7.3％、7.4％、7.5％、7.6％、7.7％、7.8％、7.9％、8.0％、8.1％、8.2％、8.3％、8.4％、8.5％、8.6％、8.7％、8.8％、8.9％、9.0％、9.1％、9.2％、9.3％、9.4％、9.5％、9.6％、9.7％、9.8％、9.9％、10.0％、11％、12％、13％、14％、15％、16％、17％、18％、19％、20％、21％、22％、23％、24％、25％、26％、27％、28％、29％、30％、31％、32％、33％、34％、35％、36％、37％、38％、39％、40％、41％、42％、43％、44％、45％、46％、47％、48％、49％、50％、51％、52％、53％、54％、55％、56％、57％、58％、59％、60％、61％、62％、63％、64％、65％、66％、67％、68％、69％、70％、71％、72％、73％、74％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、

95%、96%、97%、98%或99%。在实施例中，协同量可以是治疗剂在与本文提供的胱天蛋白酶6抑制剂单独使用时的量的约0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.1%、3.2%、3.3%、3.4%、3.5%、3.6%、3.7%、3.8%、3.9%、4.0%、4.1%、4.2%、4.3%、4.4%、4.5%、4.6%、4.7%、4.8%、4.9%、5.0%、5.1%、5.2%、5.3%、5.4%、5.5%、5.6%、5.7%、5.8%、5.9%、6.0%、6.1%、6.2%、6.3%、6.4%、6.5%、6.6%、6.7%、6.8%、6.9%、7.0%、7.1%、7.2%、7.3%、7.4%、7.5%、7.6%、7.7%、7.8%、7.9%、8.0%、8.1%、8.2%、8.3%、8.4%、8.5%、8.6%、8.7%、8.8%、8.9%、9.0%、9.1%、9.2%、9.3%、9.4%、9.5%、9.6%、9.7%、9.8%、9.9%、10.0%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。

[0133] 如本文所用，术语“EC50”或“半最大有效浓度”是指能够诱导应答的分子(例如，小分子、抗体、嵌合抗原受体或双特异性抗体)的浓度，所述应答在指定的曝露时间后处于基线应答与最大应答之间。在实施例中，EC50是产生该分子最大可能作用的50%的分子(例如，小分子、抗体、嵌合抗原受体或双特异性抗体)的浓度。

[0134] 如本文所用，术语“IC_{50}”或“半数最大抑制浓度”是指将给定生物过程或生物组分抑制50%所需的抑制性分子(例如，小分子、抗体、嵌合抗原受体或双特异性抗体)的浓度。

[0135] 术语“小分子”根据其充分理解的含义使用，并且是指可以调节生物过程的低分子量有机化合物。在实施例中，小分子是重量小于1000道尔顿的化合物。在实施例中，小分子是重量小于900道尔顿的化合物。在实施例中，小分子的重量小于800道尔顿。在实施例中，小分子的重量小于700道尔顿。在实施例中，小分子的重量小于600道尔顿。在实施例中，小分子的重量小于500道尔顿。在实施例中，小分子的重量小于450道尔顿。在实施例中，小分子的重量小于400道尔顿。

[0136] “接触”根据其普通一般含义使用，并且是指使至少两个不同的物种(例如，包含生物分子或细胞的化学化合物)变得足够接近以进行反应、相互作用或物理触摸的过程。然而，应理解，所产生的反应产物可以由所添加的试剂之间的反应或由来自一种或多种所添加的试剂的中间物直接产生，所述中间物可以在反应混合物中产生。

[0137] 术语“接触”可以包含允许两种物种反应、相互作用或物理触摸，其中所述两种物种可以是如本文所描述的化合物和蛋白质或酶。在一些实施例中，接触包括使本文所述的化合物与信号传导通路中涉及的蛋白质或酶相互作用。

[0138] 如本文所定义的，关于蛋白质-抑制剂相互作用的术语“活化(activation)”、“活化(activate)”、“活化(activating)”、“活化剂(activator)”等意指相对于在不存在活化剂的情况下蛋白质的活性或功能，正面影响(例如增加)蛋白质的活性或功能。在实施例中，活化意指相对于在不存在活化剂的情况下的蛋白质的浓度或水平，正面地影响(例如增加)

蛋白质的浓度或水平。所述术语可参考在疾病中降低的蛋白质的活化(activation)或使其活化(activating)、敏化或上调信号转导或酶促活性或所述蛋白质的量。因此,活化可以至少部分地包含部分或完全增加刺激、增加或启动活化、敏化或上调信号转导或酶活性或与疾病有关的蛋白质(例如,相对于非患病对照在疾病中降低的蛋白质)的量。活化可以至少部分地包含部分或完全增加刺激、增加或启动活化、敏化或上调信号转导或酶活性或蛋白质的量。

[0139] 术语“激动剂”、“活化剂”、“上调剂”等是指能够可检测地增加给定基因或蛋白质的表达或活性的物质。与不存在激动剂的情况下的对照相比,激动剂可以使表达或活性增加10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在某些情况下,表达或活性为在不存在激动剂的情况下的表达或活性的1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍或更多倍。

[0140] 如本文所定义的,关于蛋白质-抑制剂相互作用的术语“抑制(inhibition)”、“抑制(inhibit)”、“抑制(inhibiting)”等意指,相对于在不存在抑制剂的情况下蛋白质的活性或功能,负面影响(例如,降低)蛋白质的活性或功能。在实施例中,抑制意指相对于在不存在抑制剂的情况下的蛋白质的浓度或水平,对蛋白质的浓度或水平产生负面影响(例如降低)。在实施例中,抑制是指疾病或疾病症状的减轻。在实施例中,抑制是指特定蛋白质靶标的活性降低。因此,抑制至少部分地包含部分或完全阻断刺激、降低、阻止或延迟激活、脱敏或下调信号转导或酶活性或蛋白质的量。在实施例中,抑制是指由直接相互作用(例如,抑制剂与靶蛋白结合)引起的靶蛋白的活性降低。在实施例中,抑制是指由间接相互作用(例如,抑制剂与激活靶蛋白的蛋白质结合,从而防止靶蛋白激活)引起的靶蛋白的活性降低。

[0141] “胱天蛋白酶6抑制剂”是指当相较于对照,如不存在化合物或已知无活性的化合物的对照时,降低胱天蛋白酶6的活性的化合物(例如本文所述的化合物)。

[0142] 术语“抑制剂(inhibitor)”、“阻遏物(repressor)”、“拮抗剂(antagonist)”或“下调剂(downregulator)”可互换地指代能够可检测地降低给定基因或蛋白质的表达或活性的物质。与不存在拮抗剂的情况下的对照相比,拮抗剂可以使表达或活性降低10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在某些情况下,表达或活性为不存在拮抗剂的情况下的表达或活性的1/1.5、1/2、1/3、1/4、1/5、1/10或甚至更低。

[0143] 术语“胱天蛋白酶6”或“胱天蛋白酶-6”是指作为半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶(胱天蛋白酶)家族的成员的蛋白质(包含其同源物、同种型和功能片段)。胱天蛋白酶6切割可能导致片段的蛋白质聚集的底物(例如,亨廷顿氏病中的HTT、阿尔茨海默氏病中的APP、阿尔茨海默氏病中的tau)。在实施例中,胱天蛋白酶6切割导致炎症(例如,神经炎症)和细胞死亡的底物。在实施例中,细胞死亡导致肝硬化和纤维化(例如,肝脏或其它器官中)。在实施例中,胱天蛋白酶6参与轴突退化。所述术语包含维持胱天蛋白酶6活性(例如,相较于野生型胱天蛋白酶6的活性,至少30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%活性内)的任何重组形式或天然存在形式的胱天蛋白酶6变体。在实施例中,胱天蛋白酶6由CASP6基因编码。在实施例中,胱天蛋白酶6具有在Entrez 839、UniProt P55212、RefSeq(蛋白质)NP_001217.2或RefSeq(蛋白质)NP_116787.1中列出或与其相对应的氨基酸序列。在实施例中,胱天蛋白酶6具有以下序列:

[0144] MSSASGLRRGHPAGGEENMTETDAFYKREMFDPAEKYKMDHRRRGIALIFNHERFFWHLTLPERRGTC

ADRDNLTRRFSDLGFEVKCFNDLKAEELLLKIHEVSTVSHADADCFVCVFLSHGEGNHIYAYDAKIEIQTLTGLFK GDKCHSLVGKPKIFIIQACRGNQHDVPVIPLDVVDNQTEKLDTNITEVDAASVYTLPAGADFLMCYSVAEGYYSHR ETVNGSWYIQDLCEMLGKYGSSLEFTELLTLVNRKVSQRRVDFCKDPSAIGKKQVPCFASMLTKKLHFFPKSN(SEQ ID NO:1)。

[0145] 术语“胱天蛋白酶3”或“胱天蛋白酶-3”是指作为半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶(胱天蛋白酶)家族的成员,并且在天冬氨酸残基后切割底物的蛋白质(包含其同源物、同种型和功能片段)。所述术语包含维持胱天蛋白酶3活性(例如,相较于野生型胱天蛋白酶3的活性,至少30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%活性内)的任何重组形式或天然存在形式的胱天蛋白酶3变体。在实施例中,胱天蛋白酶3由CASP3基因编码。在实施例中,胱天蛋白酶3具有在Entrez 836、UniProt P42574、RefSeq(蛋白质)NP_004337.2、RefSeq(蛋白质)NP_116786.1、RefSeq(蛋白质)NP_001341706、RefSeq(蛋白质)NP_001341707、RefSeq(蛋白质)NP_001341708或XP_011530603.1中列出或与其相对应的氨基酸序列。在实施例中,胱天蛋白酶3具有以下序列:

[0146] MENTENSVDSKSIKNLEPKIIHGSESMDSGISLDNSYKMDYPEMGLCIIINNKNFHKSTGMTSRSGTD VDAANLRETFRNLKYEVRNKNDLTREEIVELMRDVSKEDHSKRSSFVCVLLSHGEEGIIFGTNGPVDLKKITNFFR GDRCRSLTGKPKLFIIQACRGTELDCGIETDSGVDDDMACHKIPVEADFLYAYSTAPGYYSWRNSKDGSWFIQSLC AMLKQYADKLEFMHILTRVNRKVATEFESFSFDATFHAKKQIPCIVSMLTKELYFYH(SEQ ID NO:2)。

[0147] 术语“胱天蛋白酶2”或“胱天蛋白酶-2”是指作为半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶(胱天蛋白酶)家族的成员,并且在天冬氨酸残基后切割底物的蛋白质(包含其同源物、同种型和功能片段)。所述术语包含维持胱天蛋白酶2活性(例如,相较于野生型胱天蛋白酶2的活性,至少30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%活性内)的任何重组形式或天然存在形式的胱天蛋白酶2变体。在实施例中,胱天蛋白酶2由CASP2基因编码。在实施例中,胱天蛋白酶2具有在Entrez 835、UniProt P42575、RefSeq(蛋白质)NP_001215.1、RefSeq(蛋白质)NP_116764.2或RefSeq(蛋白质)NP_116765.2中列出或与其相对应的氨基酸序列。在实施例中,胱天蛋白酶2具有以下序列:

[0148] MAAPSAGSWSTFQHKELMAADRGRRILGVCGMHPHHQETLKKNRVVLAKQLLLSELLEHLLEKDIITL EMRELIQAKVGSFSQNVELLNLLPKRGPQAFDAFCEALRETKQGHLEDMLLTTLSGLQHVLPPLSCDYDLSLPFPV CESCPLYKKLRLSTDTVEHSLDNKDGPVCLQVKPCTPEFYQTHFQLAYRLQSRPRGLALVLSNVHFTGEKELEFRS GGDVDHSTLVTLFKLLGYDVHVLCDQTAQEMQEKLQNFAQLPAHRVTDSCIVALLSHGVEGAIYGVDGKLLQLQEV FQLFDNANCPSLQNKPKMFFIQACRGDETDRGVDQQDGKNHAGSPGCEESDAGKEKLPKMRLPTRSDMICGYACLK GTAAMRNTKRGSWYIEALAQVFSERACDMHVADMLVKVNALIKDREGYAPGTEFHRCKEMSEYCSTLCRHLYLFPG HPPT(SEQ ID NO:3)。

[0149] 术语“表达”包含多肽的产生中涉及的任何步骤,包含但不限于转录、转录后修饰、翻译、翻译后修饰和分泌。表达可以使用用于检测蛋白质的常规技术(例如,ELISA、蛋白质印迹、流式细胞术、免疫荧光、免疫组织化学等)来检测。

[0150] 术语“调节剂(modulator)”是指相对于不存在调节剂的情况,增加或降低靶分子的水平或靶分子的功能或分子的靶标的物理状态的组合物。在一些实施例中,胱天蛋白酶6相关疾病调节剂是降低与胱天蛋白酶6相关的疾病(例如,神经退行性疾病、肝病或癌症)的一种或多种症状的严重程度的化合物。胱天蛋白酶6调节剂是提高或降低胱天蛋白酶6的活

性或功能或活性水平或功能水平的化合物。

[0151] 术语“调节(modulate)”根据其普通一般的含义使用,并且是指改变或更改一个或多个性质的动作。“调节(Modulation)”是指改变或变化一个或多个特性的过程。例如,当应用于调节剂对靶蛋白的作用时,调节意指通过增加或降低靶分子的性质或功能或者靶分子的量来进行改变。

[0152] 在与疾病(例如蛋白质相关疾病、与胱天蛋白酶6活性相关的癌症、胱天蛋白酶6相关癌症、胱天蛋白酶6相关疾病(例如,神经退行性疾病、肝病、癌症、炎性疾病、自身免疫性疾病或感染性疾病))相关的物质或物质活性或功能的上下文中,术语“相关”或“与…相关”意思指所述疾病(例如,神经退行性疾病、肝病、癌症、炎性疾病、自身免疫性疾病或感染性疾病)是(完全或部分地)由所述物质或物质活性或功能引起的,或所述疾病的症状是(完全或部分地)由所述物质或物质活性或功能引起的。举例来说,与胱天蛋白酶6活性或功能相关的癌症可以是(完全或部分地)由异常的胱天蛋白酶6功能(例如酶活性、蛋白质-蛋白质相互作用、信号传导通路)引起的癌症或是其中疾病的特定症状(完全或部分地)由异常的胱天蛋白酶6活性或功能引起的癌症。如本文所用,如果病原体可以是治疗疾病的靶,则其被描述为与疾病相关。例如,与胱天蛋白酶6活性或功能相关的癌症或胱天蛋白酶6相关疾病(例如,神经退行性疾病、肝病、癌症、炎性疾病、自身免疫性疾病或感染性疾病)可以用胱天蛋白酶6调节剂或胱天蛋白酶6抑制剂在增加的胱天蛋白酶6活性或功能(例如,信号传导通路活性)引起疾病(例如,神经退行性疾病、肝病、癌症、炎性疾病、自身免疫性疾病或感染性疾病)的情况下进行治疗。

[0153] 如本文所使用的术语“异常”是指与正常不同。当用于描述酶活性或蛋白质功能时,异常是指活性或功能高于或低于正常对照或正常未患病对照样品的平均值。异常活性可以指引起疾病的活性的量,其中使异常活性恢复到正常或非疾病相关量(例如通过施用化合物或使用如本文所描述的方法)引起疾病或一种或多种疾病症状的减少。

[0154] 如本文所用,术语“信号传导通路”是指细胞组分与任选地细胞外组分(例如蛋白质、核酸、小分子、离子、脂质)之间的将一种组分的变化传达到一种或多种其它组分,所述一种或多种其它组分进而可以将变化传达到额外组分,所述额外组分任选地传播到其它信号传导通路组分的一系列相互作用。例如,胱天蛋白酶6与本文所述的化合物的结合可以降低胱天蛋白酶6催化的反应的产物的水平或产物的下游衍生物的水平,或结合可以减少胱天蛋白酶6酶或胱天蛋白酶6反应产物与下游效应子或信号传导通路组分(例如,表观遗传调节蛋白MLL和核蛋白的转录因子(TF)IIA家族)之间的相互作用,从而导致细胞生长、增殖或存活发生变化。

[0155] 在本公开中,“包括(comprises)”、“包括(comprising)”、“含有(containing)”和“具有(having)”等可以具有在美国专利法中赋予其的含义并且可以指“包含(includes)”、“包含(including)”等。“基本上由...组成(consisting essentially of)”或“基本上由...组成(consists essentially)”同样具有美国专利法中赋予的含义并且所述术语是开放性的,从而允许超出所叙述的存在,只要所叙述的基本或新颖特征不被超出所叙述的存在改变,但是排除现有技术实施例。

[0156] 术语“疾病”或“病状”是指能够用本文所提供的化合物或方法治疗的患者或受试者的存在状态或健康状态。所述疾病可以是神经退行性疾病。所述疾病可以是肝病。所述疾

病可以是癌症。所述疾病可以是自身免疫性疾病。所述疾病可以是炎性疾病。所述疾病可以是感染性疾病。在一些其它实例中，“癌症”是指人癌症和癌瘤、肉瘤、腺癌、淋巴瘤、白血病等，包括实体癌和淋巴癌、肾癌、乳癌、肺癌、膀胱癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、脑癌、头颈癌、皮肤癌、子宫癌、睾丸癌、神经胶质瘤、食道癌和肝癌(包括肝癌瘤)、淋巴瘤(包括急性B成淋巴细胞性淋巴瘤)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)(例如伯基特氏(Burkitt's)淋巴瘤、小细胞淋巴瘤和大细胞淋巴瘤)、霍奇金氏淋巴瘤、白血病(包含AML、ALL和CML)或多发性骨髓瘤。

[0157] 如本文所使用，术语“炎性疾病”是指以异常炎症(例如相较于对照，如相较于没有患病的健康个体，炎症水平增加)为特征的疾病或病况。炎性疾病的实例包含自身免疫性疾病、关节炎、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、幼年型特发性关节炎、多发性硬化、全身性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、青少年型糖尿病、1型糖尿病、格-巴二氏综合征(Guillain-Barre syndrome)、桥本氏脑炎(Hashimoto's encephalitis)、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、牛皮癣、修格连氏综合征(Sjogren's syndrome)、血管炎、丝球体肾炎、自身免疫性甲状腺炎、白塞氏病(Behcet's disease)、克罗恩氏病(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、结节病、鱼鳞病、格雷夫斯氏眼病(Graves ophthalmopathy)、炎症性肠病、爱迪生氏病(Addison's disease)、白癜风、哮喘、过敏性哮喘、寻常痤疮、脂痢病、慢性前列腺炎、炎症性肠病、盆腔炎性疾病、再灌注损伤、缺血再灌注损伤、中风、结节病、移植排斥、间质性膀胱炎、动脉粥样硬化、硬皮病和异位性皮炎。

[0158] 如本文所使用，术语“癌症”是指在哺乳动物(例如人类)中发现的所有类型的癌症、赘瘤或恶性肿瘤，包括白血病、淋巴瘤、癌瘤和肉瘤。可以用本文所提供的化合物或方法治疗的示例性癌症包含脑癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、前列腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、成神经管细胞瘤、黑色素瘤、子宫颈癌、胃癌、卵巢癌、肺癌、头部癌症、霍奇金氏病和非霍奇金氏淋巴瘤。可以用本文所提供的化合物或方法治疗的示例性癌症包含甲状腺癌、内分泌系统癌、脑癌、乳癌、子宫颈癌、结肠癌、头颈癌、肝癌、肾癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、直肠癌、胃癌和子宫癌。额外实例包含甲状腺癌、胆管癌、胰腺癌、皮肤恶性黑色素瘤、结肠腺癌、直肠腺癌、胃腺癌、食管癌、头颈部鳞状细胞癌、浸润性乳腺癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌、非小细胞肺癌、间皮瘤、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、卵巢癌、横纹肌肉瘤、原发性血小板增多症、原发性巨球蛋白血症、原发性脑肿瘤、恶性胰腺岛瘤、恶性类癌、尿膀胱癌、癌变前皮肤损伤、睾丸癌、甲状腺癌、成神经细胞瘤、食管癌、泌尿生殖道癌、恶性高钙血症、子宫内膜癌、肾上腺皮质癌、内分泌或外分泌胰腺肿瘤、甲状腺髓样癌(medullary thyroid cancer)、甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma)、黑色素瘤、结直肠癌、乳头状甲状腺癌、肝细胞癌或前列腺癌。

[0159] 如本文所用，术语“自身免疫性疾病”是指受试者的免疫系统对通常在健康受试者体内不会引起免疫应答的物质具有异常免疫应答的疾病或病状。可以用本文所描述的化合物、药物组合物或方法治疗的自身免疫性疾病的实例包含急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、急性坏死性出血性白质脑炎、爱迪生氏病、无丙种球蛋白血症、斑秃、淀粉样变性病、强直性脊柱炎、抗GBM/抗TBM肾炎、抗磷脂综合征(APS)、自身免疫性血管性水肿、自身免疫性再生障碍性贫血、自身免疫性自主神经失调、自身免疫性肝炎、自身免疫性高脂质血症、自身免疫性免疫缺陷、自身免疫性内耳病(AIED)、自身免疫性心肌炎、自身免疫性卵巢炎、自身免疫

性胰腺炎、自身免疫性视网膜病、自身免疫性血小板减少性紫癜(ATP)、自身免疫性甲状腺疾病、自身免疫性风疹、轴突或神经元神经病、巴洛氏病(Balo disease)、白塞氏病、大疱性类天疱疮、心肌病、卡斯尔曼氏病(Castleman disease)、脂痢病、恰加斯氏病(Chagas disease)、慢性疲劳综合征、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、慢性复发性多灶性骨髓炎(CRMO)、查格-施特劳斯氏综合征(Churg-Strauss syndrome)、瘢痕性类天疱疮/良性黏膜类天疱疮、克罗恩氏病、科根氏综合征(Cogans syndrome)、先天性心脏传导阻滞、柯沙奇氏心肌炎(Coxsackie myocarditis)、CREST疾病、原发性混合型冷球蛋白血症、脱髓鞘性神经病、疱疹样皮炎皮肌炎、德维克氏病(Devic's disease)(视神经脊髓炎)、盘状狼疮、德勒斯勒氏综合征(Dressler's syndrome)、子宫内膜异位症、嗜酸性粒细胞食道炎、嗜酸性粒细胞筋膜炎、结节性红斑、实验性过敏性脑脊髓炎、伊凡氏综合征(Evans syndrome)、纤维肌痛、纤维化肺泡炎、巨细胞动脉炎(颞动脉炎)、巨细胞心肌炎、丝球体肾炎、古德帕斯彻氏综合征(Goodpasture's syndrome)、肉芽肿性多血管炎(GPA)(先前称为韦格纳氏肉芽肿(Wegener's Granulomatosis))、格雷夫斯氏病、格一巴二氏综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、溶血性贫血、亨-舒二氏紫癜(Henoch-Schonlein purpura)、妊娠疱疹、低丙种球蛋白血症、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、IgA肾病变、IgG4相关硬化病、免疫调节脂蛋白、包涵体肌炎、间质性膀胱炎、幼年型关节炎、幼年型糖尿病(1型糖尿病)、幼年型肌炎、川崎氏综合征(Kawasaki syndrome)、兰伯特-伊顿氏综合征(Lambert-Eaton syndrome)、白细胞破碎性血管炎、扁平苔癣、硬化性苔藓、木样结膜炎、线性IgA疾病(LAD)、狼疮(SLE)、莱姆氏病(Lyme disease)、慢性梅尼埃氏病(chronic,Meniere's disease)、显微镜下多血管炎、混合性结缔组织病(MCTD)、莫伦氏溃疡(Mooren's ulcer)、穆-哈二氏病(Mucha-Habermann disease)、多发性硬化、重症肌无力、肌炎、发作性睡病、视神经脊髓炎(德维克氏病(Devic's))、嗜中性白细胞减少症、眼部瘢痕性类天疱疮、视神经炎、反复性风湿症、PANDAS(与链球菌相关的小儿自身免疫性神经精神病)、副肿瘤性小脑退化、阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、帕罗氏综合征(Parry Romberg syndrome)、帕森奇-特纳二氏综合征(Parsonnage-Turner syndrome)、扁桃体炎(Pars planitis)(周边葡萄膜炎)、天疱疮、周围神经病变、静脉周脑脊髓炎、恶性贫血、POEMS综合征、结节性多动脉炎、I型、II型和III型自身免疫性多腺体综合征、风湿性多肌痛、多发性肌炎、心肌梗塞后综合征、心包切开术后综合征、孕酮性皮炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、特发性肺纤维化、坏疽性脓皮病、纯红细胞再生障碍、雷诺现象(Raynauds phenomenon)、反应性关节炎、反射性交感神经失养症、赖特氏综合征(Reiter's syndrome)、复发性多软骨炎、腿不宁综合征、腹膜后纤维化、风湿热、类风湿性关节炎、结节病、施密特氏综合征(Schmidt syndrome)、巩膜炎、硬皮病、修格连氏综合征、精子和睾丸自身免疫、僵人综合征、亚急性细菌性心内膜炎(SBE)、苏萨克氏综合征(Susac's syndrome)、交感性眼炎、高安氏动脉炎(Takayasu's arteritis)、颞动脉炎/巨细胞动脉炎、血小板减少性紫癜(TTP)、托-亨二氏综合征(Tolosa-Hunt syndrome)、横贯性脊髓炎、1型糖尿病、溃疡性结肠炎、未分化性结缔组织疾病(UCTD)、葡萄膜炎、血管炎、水疱大疱性皮肤病、白斑病或韦格纳氏肉芽肿(即,肉芽肿性多血管炎(GPA)。

[0160] 如本文所用,术语"炎性疾病"是指表征为异常炎症(例如,与对照相比,如没有患病的健康人,炎症水平增加)的疾病或病状。炎性疾病的实例包含创伤性脑损伤、关节炎、类

风湿性关节炎、银屑病关节炎、幼年特发性关节炎、多发性硬化症、全身性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、青少年发作的糖尿病、1型糖尿病、格林-巴利综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、牛皮癣、修格连氏综合征、血管炎、肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、白塞氏病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、结节病、鱼鳞病、格雷夫斯眼病、炎性肠病、爱迪生氏病、白癜风、哮喘、哮喘、变应性哮喘、寻常痤疮、脂痢病、慢性前列腺炎、炎性肠病、盆腔炎性疾病、再灌注损伤、结节病、移植排斥、间质性膀胱炎、动脉粥样硬化和特应性皮炎。

[0161] 如本文所用,术语“神经退行性病症(neurodegenerative disorder)”或“神经退行性疾病(neurodegenerative disease)”是指其中受试者的神经系统的功能受到损害的疾病或病状。可以用本文所描述的化合物、药物组合物或方法治疗的神经退行性疾病的实例包含亚历山大氏病(Alexander's disease)、艾泼氏病(Alper's disease)、阿尔茨海默氏病、肌肉萎缩性侧索硬化、共济失调毛细血管扩张症、巴氏病(Batten disease)(又称为施-沃-肖-巴四氏病(Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten disease))、牛脑海绵状病(BSE)、卡纳万氏病(Canavan disease)、慢性疲劳综合征、科凯恩氏综合征(Cockayne syndrome)、皮质基底核退化症、克-雅二氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、额颞型痴呆、格-斯-谢三氏综合征(Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome)、亨廷顿氏病、HIV相关性痴呆、肯尼迪氏病(Kennedy's disease)、克拉贝氏病(Krabbe's disease)、库鲁氏病(kuru)、路易体性痴呆(Lewy body dementia)、马-约二氏病(Machado-Joseph disease)(3型脊髓小脑失调)、多发性硬化、多系统萎缩、肌痛性脑脊髓炎、发作性睡病、神经系统莱姆病(Neuroborreliosis)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、佩-梅二氏病(Pelizaeus-Merzbacher Disease)、皮克氏病(Pick's disease)、原发性侧索硬化、朊病毒病、雷弗素姆氏病(Refsum's disease)、桑德霍夫氏病(Sandhoff's disease)、施尔德氏病(Schilder's disease)、恶性贫血继发性亚急性脊髓组合变性、精神分裂症、脊髓小脑失调(具有不同特征的多种类型)、脊髓性肌萎缩、斯-理-奥三氏病(Steele-Richardson-Olszewski disease)、进行性核上麻痹或脊髓痨。

[0162] 术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指成功治疗或改善损伤、疾病、病理或病状的任何指标,包含任何客观或主观参数,如,消除;缓解;减轻症状或使得损伤、病理或病状对患者而言更易忍受;减缓退化或衰退的速度;或使退化的最终点较少衰退;改善患者的身体或精神健康。症状的治疗或改善可以基于客观或主观参数;包含身体检查、神经精神病学检查和/或精神病学评估的结果。术语“治疗”及其缀合可以包含预防损伤、病理、病状或疾病。在实施例中,治疗是预防。在实施例中,治疗不包含预防。

[0163] 如本文所用(并且如本领域中充分理解的),“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”还广泛地包含用于在受试者的病状中获得有益的或期望的结果,包含临床结果的任何方法。有益的或期望的临床结果可以包含但不限于:减轻或改善一种或多种症状或病况、减轻疾病的程度、稳定(即,不恶化)疾病的状态、预防疾病的传输或传播、延迟或减缓疾病进展、改善或缓解疾病状态、减少疾病复发以及缓解,无论是部分或全部,并且无论是可检测的或不可检测的。换句话说,本文所使用的“治疗”包括对疾病的任何治愈、改善或预防。治疗可以预防疾病的发生;抑制疾病的传播;缓解疾病的症状(例如,眼痛、看到光晕、红眼、极高的眼内压),完全或部分去除疾病的根本原因,缩短疾病的持续时间或这些事物

的组合。

[0164] 如本文所使用，“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”包含预防性治疗。治疗方法包含向受试者施用治疗有效量的活性剂。施用步骤可以由单次施用组成，或者可以包含一系列施用。治疗期的长度取决于多种因素，如病状的严重程度、患者的年龄、活性剂的浓度、在治疗中使用的组合物的活性或其组合。还应理解，用于治疗或预防的试剂的有效剂量可以在特定治疗或预防方案的过程中增加或减少。通过本领域中已知的标准诊断测定法，剂量的变化可以产生并且变得显而易见。在一些情况下，可能需要长期施用。例如，将组合物以足以治疗患者的量和持续时间施用于受试者。在实施例中，治疗(treating)或治疗(treatment)不是预防性治疗(例如，患者具有疾病，患者患有疾病)。

[0165] 术语“预防”是指减少患者的胱天蛋白酶6疾病症状的发生。如上所述，预防可以是完全的(没有可检测到的症状)或部分的，这样观察到的症状比没有治疗时可能出现的要少。

[0166] “患者”或“有需要的受试者”是指遭受或易于遭受可以通过施用如本文所提供的药物组合物进行治疗的疾病或病状的活生物体。非限制性实例包含人、其它哺乳动物、牛、大鼠、小鼠、狗、猴、山羊、绵羊、母牛、鹿和其它非哺乳动物。在一些实施例中，患者是人。

[0167] “有效量”是相对于不存在化合物，足以使化合物实现所陈述目的的量(例如实现其所施用的效果、治疗疾病、降低酶活性、增加酶活性、降低信号传导通路或降低疾病或病状的一种或多种症状)。“有效量”的实例是足以促成治疗、预防或减少疾病的一种或多种症状的量，所述量也可以被称为“治疗有效量”。一种或多种症状(和此短语的语法等同物)的“减少”意指降低一种或多种症状的严重程度或频率，或消除一种或多种症状。药物的“预防有效量”是当施用于受试者时，将具有预期的预防效果的药物的量，例如预防或延迟损伤、疾病、病理或病状的发作(或复发)或降低损伤、疾病、病理或病况或其症状发作(或复发)的可能性。完全预防效果不一定通过施用一次剂量发生，并且可以在仅施用一系列剂量之后发生。因此，预防有效量可以按一次或多次施用形式施用。如本文所使用，“活性降低量”是指相对于不存在拮抗剂，降低酶的活性所需的拮抗剂的量。如本文所使用，“功能破坏量”是指相对于不存在拮抗剂，破坏酶或蛋白质的功能所需的拮抗剂的量。精确量将取决于治疗的目的，并且将可由本领域的技术人员使用已知的技术确定(参见例如，Lieberman，《医药剂型(Pharmaceutical Dosage Forms)》(第1-3卷，1992)；Lloyd，《医药学混配的艺术、科学和技术(The Art，Science and Technology of Pharmaceutical Compounding)》(1999)；Pickar，《剂量计算(Dosage Calculations)》(1999)；以及《雷明顿：医药科学和实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy)》，第20版，2003，Gennaro编辑，利平科特·威廉斯·威尔金斯出版公司(Lippincott，Williams&Wilkins))。

[0168] 对于本文所描述的任何化合物，治疗有效量可以最初根据细胞培养测定确定。目标浓度将是能够实现本文所描述的方法的，如使用本文所描述或本领域已知的方法测量的一种或多种活性化合物的浓度。

[0169] 如本领域众所周知的，用于人类的治疗有效量还可以根据动物模型确定。例如，可以配制用于人的剂量以实现已发现对动物有效的浓度。如上所述，可以通过监测化合物的有效性和向上或向下调整剂量来调整人体中的剂量。基于上述方法和其它方法调整剂量以在人体中实现最大功效完全在普通技术人员的能力范围内。

[0170] 如本文所用，术语“治疗有效量”是指如以上所描述的足以改善病症的治疗剂的量。例如，对于给定参数，治疗有效量将显示增加或降低至少5％、10％、15％、20％、25％、40％、50％、60％、75％、80％、90％或至少100％。治疗功效也可以表示为“倍数”增加或减少。例如，治疗有效量的作用为对照的作用的至少1.2倍、1.5倍、2倍、5倍或更多倍。

[0171] 剂量可以根据患者的需要和所采用的化合物而变化。在本公开的上下文中，向患者施用的剂量应足以随时间推移而在患者体内产生有益治疗应答。剂量的大小也将通过任何不良副作用的存在、性质和程度确定。针对具体情况来确定适当的剂量是在从业者的技能范围之内的。通常，治疗开始于比化合物的最优剂量小的较小剂量。此后，以小的增量来增加剂量，直到在多种情况下达到最佳效果。剂量和间隔可以单独调整以提供所施用化合物的对所治疗的特定临床适应症有效的水平。这将提供与受试者疾病状态的严重程度相称的治疗方案。

[0172] 如本文所使用的，术语“施用”意指向受试者口服施用、以栓剂形式施用、局部接触、静脉内、肠胃外、腹膜内、肌肉内、病灶内、鞘内、鼻内或皮下施用，或植入缓释装置，例如，微型渗透泵。通过任何途径进行施用，包含肠胃外和经粘膜(例如，颊、舌下、腭、牙龈、鼻、阴道、直肠或经皮)。肠胃外施用包含例如，静脉内、肌肉内、微动脉内、皮内、皮下、腹膜内、脑室内和颅内。其它递送模式包含但不限于使用脂质体调配物、静脉内输注、经皮贴片等。在实施例中，所述施用不包括施用除所叙述活性剂以外的任何活性剂。

[0173] “共施用”意指，在施用一种或多种额外疗法的同时、恰好在施用一种或多种额外疗法之前或恰好在施用一种或多种额外疗法之后，施用本文所描述的组合物。本文所提供的化合物可以向患者单独施用或可以共施用。共施用意图包括化合物单独地或以组合形式(多于一种化合物)同时或依序施用。因此，当需要时，制剂还可以与其它活性物质组合(例如以减少代谢降解)。本公开的组合物可以透皮，通过表面途径递送，或配制成施用棒、溶液、悬浮液、乳液、凝胶、乳膏、软膏、糊剂、胶状物、涂剂、粉剂和气雾剂形式。

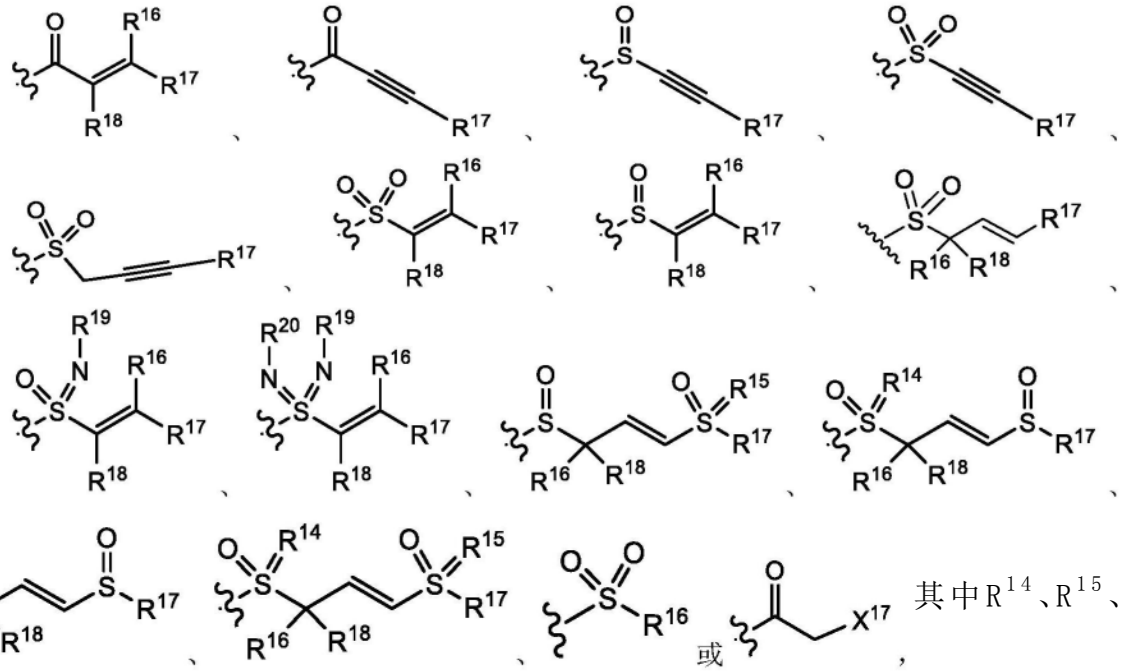
[0174] 如本文所用，“细胞”是指执行足以保持或复制其基因组DNA的代谢功能或其它功能的细胞。细胞可以通过本领域的公知方法来识别，所述方法包含：例如，存在完整膜、利用特定染料染色、产生后代的能力，或者在有配子的情况下，与第二配子组合以产生可存活子代的能力。细胞可以包含原核细胞和真核细胞。原核细胞包含不限于细菌。真核细胞包含但不限于酵母细胞和衍生自植物和动物的细胞，例如哺乳动物细胞、昆虫(例如，夜蛾)细胞和人细胞。当细胞是天然地不黏附的或通过例如胰蛋白酶消化而处理成不粘附于表面时，它们可能是有用的。

[0175] “对照”或“对照实验”根据其普通一般含义使用，并且是指其中如在平行实验中一样对实验的受试者或试剂进行处理的实验，不同之处在于省略了实验的程序、试剂或变量。在一些情况下，对照在评价实验效果时被用作比较的标准。在一些实施例中，对照是在不存在如本文(包含实施例和实例)所描述的化合物的情况下，蛋白质的活性的度量。

[0176] 术语“不可逆共价键”根据其在本领域的普通一般含义使用，并且是指(例如，亲电化学部分和亲核部分)的原子或分子之间的所产生的其中解离的可能性低的缔合。在实施例中，不可逆共价键在正常生物学条件下不容易解离。在实施例中，不可逆共价键是通过两种物质(例如，亲电化学部分和亲核部分)之间的化学反应形成的。

[0177] 术语“亲电部分”根据其普通一般化学含义使用，并且是指亲电的化学基团(例如

单价化学基团)。在实施例中,亲电化学部分在本文被称为“弹头(warhead)”或“E”。在实施例中,E为:

[0178] 

其中R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}和R^{20}如本文所述,包含在实施例中。X^{17}为-F、Cl、-Br或-I。在实施例中,亲电部分是共价半胱氨酸修饰剂部分。

[0179] 如本文所用,术语“共价半胱氨酸修饰剂部分”是指能够与半胱氨酸氨基酸可测量地接合的单价亲电部分。在实施例中,共价半胱氨酸修饰剂部分通过不可逆共价键结合。在实施例中,共价半胱氨酸修饰剂部分能够以小于约10μM、5μM、1μM、500nM、250nM、100nM、75nM、50nM、25nM、15nM、10nM、5nM、1nM或约0.1nM的Kd结合。在实施例中,共价半胱氨酸修饰剂部分通过共价键结合。

[0180] 术语“亲核部分”根据其普通一般化学含义使用,并且是指亲核的化学基团(例如单价化学基团)。

[0181] 当蛋白质中的氨基酸残基占据蛋白质内与给定残基相同的基本结构位置时,所述氨基酸残基“对应”于给定残基。代替一级序列比对,也可以使用三维结构比对,例如,其中将所选蛋白质的结构与人蛋白质进行最大对应性比对,并且比较整体结构。在这种情况下,占据与结构模型中的指定氨基酸相同的基本位置的氨基酸被视为对应于指定残基。例如,当所选蛋白质中的所选残基占据与胱天蛋白酶6蛋白(例如,人胱天蛋白酶6蛋白)中的C264中相同的基本空间或其它结构关系时,所选残基对应于胱天蛋白酶6蛋白(例如,人胱天蛋白酶6蛋白)的C264。在一些实施例中,在所选蛋白质进行与胱天蛋白酶6蛋白(例如,人胱天蛋白酶6蛋白)的最大同源性比对的情况下,所比对的所选蛋白质中与C264比对的位置被视为对应于胱天蛋白酶6蛋白(例如,人胱天蛋白酶6蛋白)的C264。代替一级序列比对,也可以使用三维结构比对,例如,在将所选蛋白质的结构与胱天蛋白酶6蛋白(例如,人胱天蛋白酶6蛋白或SEQ ID NO:1)进行最大对应性比对并且将整体结构进行比较的情况下。在这种情况下,占据与结构模型中的胱天蛋白酶6蛋白(例如,人胱天蛋白酶6蛋白)的C264相同的基本位置的氨基酸被视为对应于C264残基。另一实例是其中当所选蛋白质中的所选残基(例

如,半胱氨酸残基)在蛋白质内占据与胱天蛋白酶6蛋白(例如,人胱天蛋白酶6蛋白)中的C264基本上相同的序列、空间或其它结构位置时,所选残基对应于胱天蛋白酶6蛋白例如,人胱天蛋白酶6蛋白)中的C264。

[0182] 术语“氨基酸”是指天然存在的氨基酸和合成氨基酸,以及以与天然存在的氨基酸类似的方式起作用的氨基酸类似物和氨基酸模拟物。天然存在的氨基酸是由遗传密码编码的氨基酸以及后来被修饰的那些氨基酸,例如羟基脯氨酸、γ-羧基谷氨酸以及O-磷酸丝氨酸。氨基酸类似物是指具有与天然存在的氨基酸,即,与氢、羧基、氨基以及R基团,结合的α碳相同的基本化学结构的化合物,例如高丝氨酸、正亮氨酸、蛋氨酸亚砜、蛋氨酸甲基锍。所述类似物具有经修饰的R基团(例如,正亮氨酸)或经修饰的肽主链,但保持与天然存在的氨基酸相同的基本化学结构。氨基酸模拟物是指结构不同于氨基酸的一般化学结构但以与天然存在的氨基酸类似的方式起作用的化学化合物。术语“非天然存在的氨基酸”和“非天然氨基酸”是指自然界中不存在的氨基酸类似物、合成氨基酸和氨基酸模拟物。

[0183] 氨基酸在本文通过其通常已知的三字母符号或通过IUPAC-IUB生物化学命名委员会(IUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commission)推荐的单字母符号来表示。同样,核苷酸可以通过其普遍接受的单字母代码来表示。

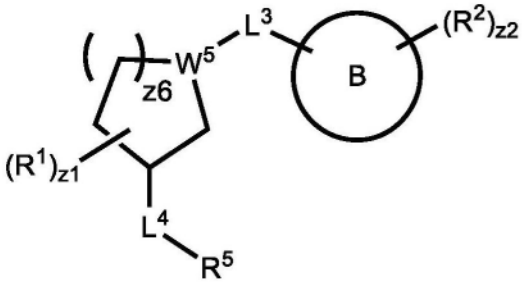
[0184] 术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”在本文中可互换地使用以指代氨基酸残基的聚合物,其中所述聚合物在实施例中可以与不由氨基酸组成的部分缀合。该术语适用于中一个或多个氨基酸残基是相应的天然存在的氨基酸的人工化学模拟物的氨基酸聚合物,以及天然存在的氨基酸聚合物和非天然存在的氨基酸聚合物。

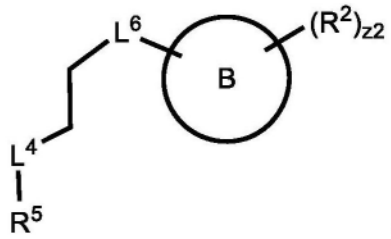
[0185] 氨基酸或核苷酸碱基“位置”由编号表示,所述编号基于其相对于N末端(或5’端)的位置顺序地标识参考序列中的每个氨基酸(或核苷酸碱基)。由于在确定最佳比对时必须考虑缺失、插入、截短、融合等,故通常测试序列中的通过仅从N末端进行计数而确定的氨基酸残基的编号不一定与其在参考序列中的对应位置的编号相同。例如,在变体相对于比对的参考序列具有缺失的情况下,变体中将不存在与参考序列中的缺失位点处的位置相对应的氨基酸。在比对的参考序列中有插入的情况下,该插入将不对应于参考序列中的编号的氨基酸位置。在截短或融合的情况下,参考序列或比对序列中可能存在不对应于相应序列中任何氨基酸的氨基酸段。

[0186] 当在对给定氨基酸或多核苷酸序列进行编号的上下文中使用时,术语“相对于...进行编号”或“对应于...进行编号”是指在将给定氨基酸或多核苷酸序列与参考序列进行比较时,对指定参考序列的残基进行编号。

[0187] II.化合物

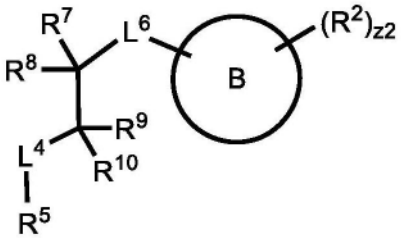
[0188] 在一方面提供了一种化合物,所述化合物具有下式:

[0189] 



(I)、

、(II)或



一方面，本文提供了式(I)、(II)和/或(III)化合物，其

(III)。

包含其实施例或其代谢物。

[0190] R^1独立地为卤素、-CX^1_3、-CHX^1_2、-CH_2X^1、-OCX^1_3、-OCH_2X^1、-$OCHX^1_2$、-CN、-$SO_{n1}R^{1D}$、-$SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$、-$NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、-$ONR^{1A}R^{1B}$、-$NHC(O)NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、-$NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$、-$N(O)_{m1}$、-$NR^{1A}R^{1B}$、-$C(O)R^{1C}$、-$C(O)-OR^{1C}$、-$C(O)NR^{1A}R^{1B}$、-$OR^{1D}$、-$NR^{1A}SO_2R^{1D}$、-$NR^{1A}C(O)R^{1C}$、-$NR^{1A}C(O)OR^{1C}$、-$NR^{1A}OR^{1C}$、-$SF_5$、-$N_3$、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基；位于相邻碳上的两个相邻R^1取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基，或者与同一碳原子键合的两个R^1取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的烷基或经取代的或未经取代的杂环烷基。

[0191] z1为0到9的整数。

[0192] R^2独立地为氧基、卤素、-CX^2_3、-CHX^2_2、-CH_2X^2、-OCX^2_3、-OCH_2X^2、-$OCHX^2_2$、-CN、-$SO_{n2}R^{2D}$、-$SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、-$NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、-$ONR^{2A}R^{2B}$、-$NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、-$NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$、-$N(O)_{m2}$、-$NR^{2A}R^{2B}$、-$C(O)R^{2C}$、-$C(O)-OR^{2C}$、-$C(O)NR^{2A}R^{2B}$、-$OR^{2D}$、-$NR^{2A}SO_2R^{2D}$、-$NR^{2A}C(O)R^{2C}$、-$NR^{2A}C(O)OR^{2C}$、-$NR^{2A}OR^{2C}$、-$SF_5$、-$N_3$、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基；位于相邻碳上的两个相邻R^2取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的苯基或经取代的或未经取代的杂芳基。

[0193] z2为0到6的整数。

[0194] L^3为键、-$S(O)_2$-、-NR^3-、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-$C(O)NR^3$-、-$NR^3C(O)$-、-$N(R^3)CH_2$-、-$NR^3C(O)NH$-、-$NHC(O)NR^3$-、-$C(O)O$-、-$OC(O)$-、经取代的或未经取代的亚烷基或经取代的或未经取代的亚杂烷基。

[0195] L^4为键、-NH-、-NR^4-或经取代的或未经取代的亚烷基。

[0196] L^6为-$N(R^6)-L^3$-或-C(O)NH-。

[0197] W^5为CH或N。

[0198] z6为1或2。

[0199] R^3、R^4和R^6独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-CO(C_1-C_6烷基)、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、未经取代的烷基、未经取代的杂烷基、未经取代的环烷基或未经取代的杂环烷基。

[0200] R^7、R^8、R^9和R^{10}独立地为氢或未经取代的C_1-C_{10}烷基。

[0201] 环B为芳基或杂芳基。

[0202] R^5为亲电部分。

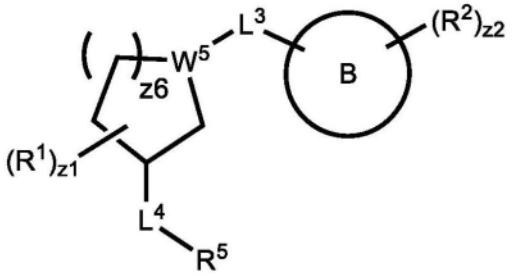
[0203] R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}和R^{2D}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{1A}和R^{1B}取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的杂环烷基或经取代的或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的杂环烷基或经取代的或未经取代的杂芳基。

[0204] X^1和X^2独立地为-F、-Cl、-Br或-I。

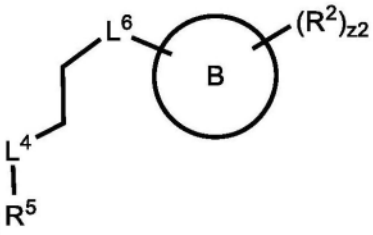
[0205] n1和n2独立地为0到4的整数。

[0206] m1、m2、v1和v2独立地为1或2。

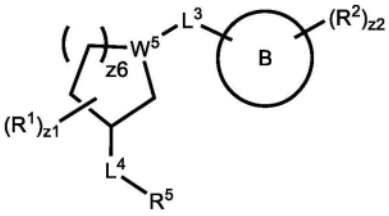
[0207] 在实施例中,提供了一种化合物,所述化合物具有下式:



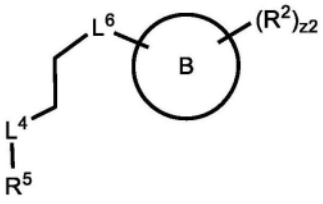
(I)或



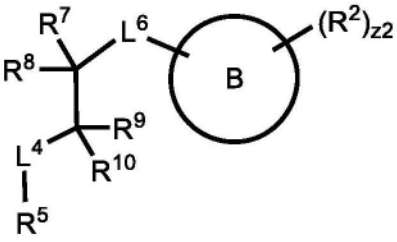
(II)。环B、R^1、z1、R^2、z2、R^5、L^3、L^4、L^6、z6和W^5如本文所述包含在实施例中。在实施例中,提供了一种化合物,其具有下式:



(I)。环B、R^1、z1、R^2、z2、R^5、L^3、L^4、z6和W^5如本文所述包含在实施例中。在实施例中,提供了一种化合物,其具有下式:



(II)。环B、R^2、z2、R^5、L^4和L^6如本文所述包含在实施例中。在实施例中,提供了一种化合物,其具有下式:



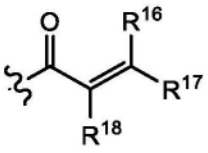
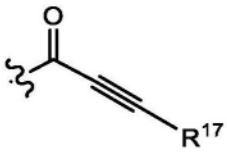
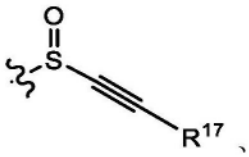
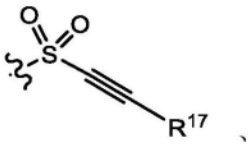
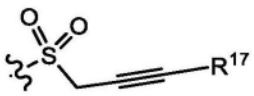
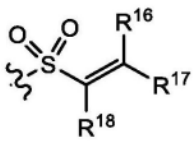
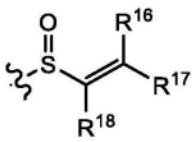
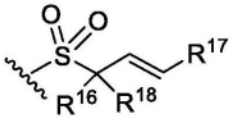
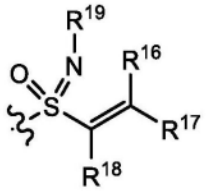
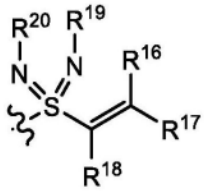
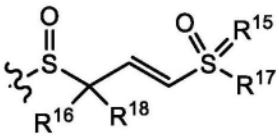
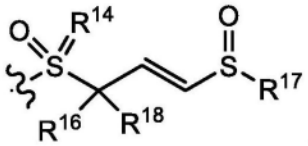
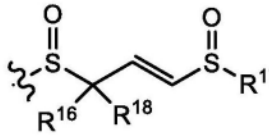
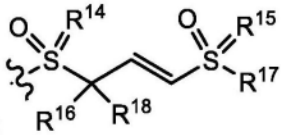
(III)。环B、R^2、z2、R^5、R^7、R^8、R^9、R^{10}、L^4和L^6如本文所述包含在实施例中。

[0208] 在实施例中,R^3、R^4和R^6独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$COCH_3$、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-

OCF_3、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、未经取代的烷基、未经取代的杂烷基、未经取代的环烷基或未经取代的杂环烷基。

[0209] 在实施例中，R^3、R^4和R^6独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、未经取代的烷基或未经取代的杂烷基。

[0210] 在实施例中，亲电部分是共价半胱氨酸修饰剂部分。在实施例中，R^5是共价半胱氨酸修饰剂部分。

[0211] 在实施例中，R^5独立地为、、、、、、、、、、、、或。

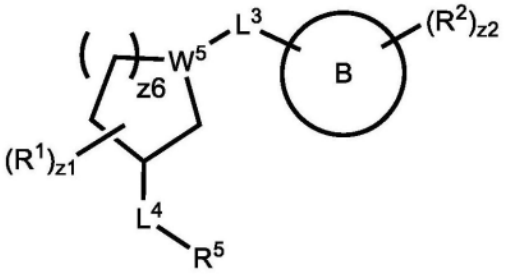
[0212] R^{14}独立地为=O或=NR^{19}。

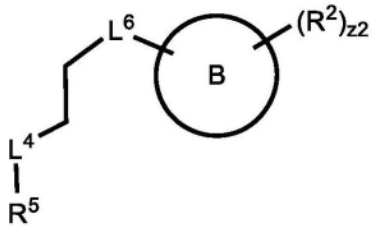
[0213] R^{15}独立地为=O或=NR^{20}。

[0214] R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为氢、氧基、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-C(O)N(CH_3)_2$、$-NO_2$、$-SH$、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、$-N_3$、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基。

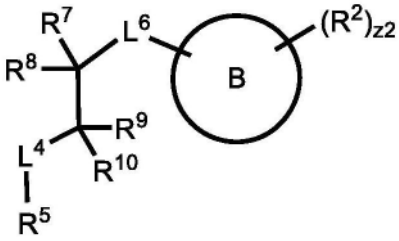
[0215] R^{19}和R^{20}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CN$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-C(O)N(CH_3)_2$、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基。

[0216] 在实施例中提供了一种化合物，其具有下式：

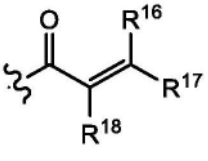
[0217] 



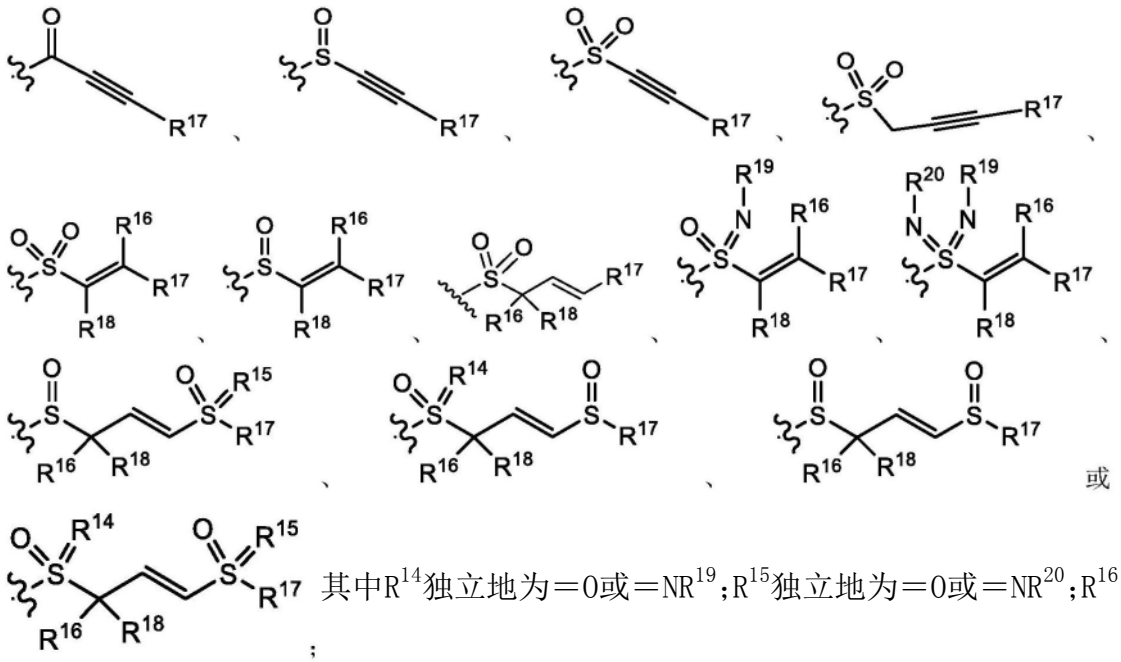
（I）、 （II）或



（III）；

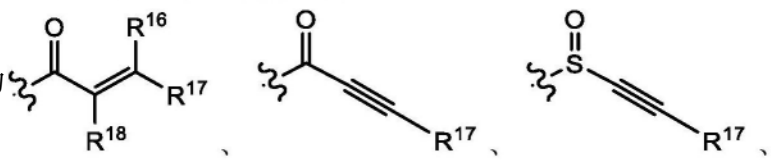
R^1独立地为卤素、$-CX^1_3$、$-CHX^1_2$、$-CH_2X^1$、$-OCX^1_3$、$-OCH_2X^1$、$-OCHX^1_2$、-CN、$-SO_{n1}R^{1D}$、$-SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$、$-NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、$-ONR^{1A}R^{1B}$、$-NHC(O)NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、$-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{1A}R^{1B}$、$-C(O)R^{1C}$、$-C(O)-OR^{1C}$、$-C(O)NR^{1A}R^{1B}$、$-OR^{1D}$、$-NR^{1A}SO_2R^{1D}$、$-NR^{1A}C(O)R^{1C}$、$-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$、$-NR^{1A}OR^{1C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基；位于相邻碳上的两个相邻R^1取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基，或者与同一碳原子键合的两个R^1取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的烷基或经取代的或未经取代的杂环烷基；z1为0到9的整数；R^2独立地为氧基、卤素、$-CX^2_3$、$-CHX^2_2$、$-CH_2X^2$、$-OCX^2_3$、$-OCH_2X^2$、$-OCHX^2_2$、-CN、$-SO_{n2}R^{2D}$、$-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、$-NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、$-ONR^{2A}R^{2B}$、$-NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、$-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$、$-N(O)_{m2}$、$-NR^{2A}R^{2B}$、$-C(O)R^{2C}$、$-C(O)-OR^{2C}$、$-C(O)NR^{2A}R^{2B}$、$-OR^{2D}$、$-NR^{2A}SO_2R^{2D}$、$-NR^{2A}C(O)R^{2C}$、$-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$、$-NR^{2A}OR^{2C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基；位于相邻碳上的两个相邻R^2取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的苯基或经取代的或未经取代的杂芳基；z2为0到6的整数；L^3为键、$-S(O)_2-$、$-NR^3-$、-NH-、-O-、-S-、$-C(O)-$、$-C(O)NR^3-$、$-NR^3C(O)-$、$-N(R^3)CH_2-$、$-NR^3C(O)NH-$、$-NHC(O)NR^3-$、$-C(O)O-$、$-OC(O)-$、经取代的或未经取代的亚烷基或经取代的或未经取代的亚杂烷基；L^4为键、-NH-、$-NR^4-$或经取代的或未经取代的亚烷基；L^6为$-N(R^6)-L^3-$或$-C(O)NH-$；W^5为CH或N；z6为1或2；R^3、R^4和R^6独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CO(C_1-C_6$烷基)、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、未经取代的烷基、未经取代的杂烷基、未经取代的环烷基或未经取代的杂环烷基；R^7、R^8、R^9和R^{10}独立地为氢或未经取代的C_1-C_{10}烷基；环B为芳基或杂芳基；R^5独立地为

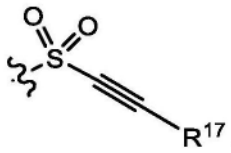
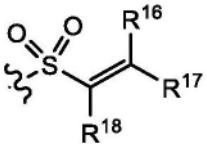
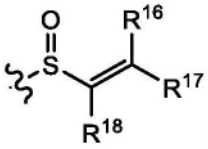
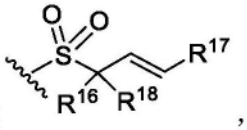
、

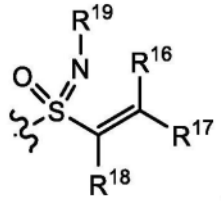
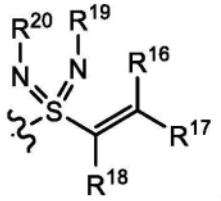
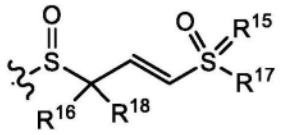
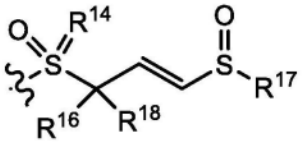
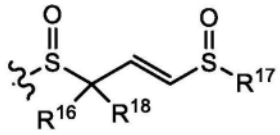
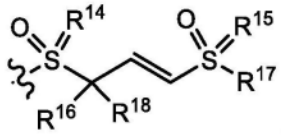


或

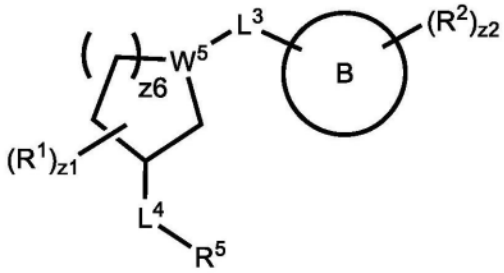
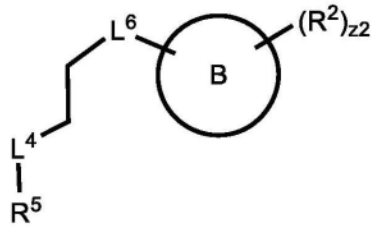
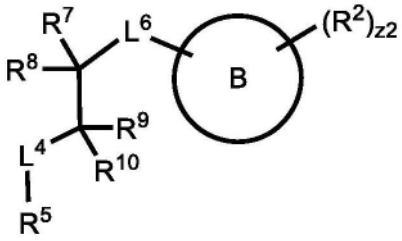
其中R^{14}独立地为=O或=NR^{19};R^{15}独立地为=O或=NR^{20};R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为氢、氧基、卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)N$(CH_3)_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、-N_3、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基;R^{19}和R^{20}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)N$(CH_3)_2$、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基;R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}和R^{2D}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{1A}和R^{1B}取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的杂环烷基或经取代的或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的杂环烷基或经取代的或未经取代的杂芳基;X^1和X^2独立地为-F、-Cl、-Br或-I;n1和n2独立地为0到4的整数;并且m1、m2、v1和v2独立地为1或2。

[0218] 在实施例中,R^5独立地为


、
、
或
，其中R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含在实施例中。

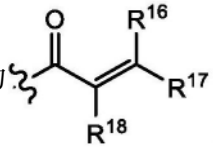
[0219] 在实施例中，R^5独立地为
、
、
、
、
、
或
。

[0220] 在实施例中提供了一种化合物，其具有下式：

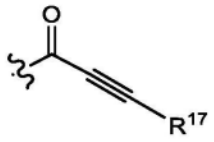
[0221] 
（I）、
（II）或
（III）；

R^1独立地为卤素、$-CX^1_3$、$-CHX^1_2$、$-CH_2X^1$、$-OCX^1_3$、$-OCH_2X^1$、$-OCHX^1_2$、-CN、$-SO_{n1}R^{1D}$、$-SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$、$-NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、$-ONR^{1A}R^{1B}$、$-NHC(O)NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、$-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{1A}R^{1B}$、$-C(O)R^{1C}$、$-C(O)-OR^{1C}$、$-C(O)NR^{1A}R^{1B}$、$-OR^{1D}$、$-NR^{1A}SO_2R^{1D}$、$-NR^{1A}C(O)R^{1C}$、$-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$、$-NR^{1A}OR^{1C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代的或未经取代的$C_1$-$C_6$烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{10}芳基或经取代的或未经取代的5元到10元杂芳基；位于相邻碳上的两个相邻R^1取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的苯基或经取代的或未经取代的5元到6元杂芳基；或者与同一碳原子键合的两个R^1取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基或经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基；z1为0到9的整数；R^2独立地为氧基、卤素、$-CX^2_3$、$-CHX^2_2$、$-CH_2X^2$、$-OCX^2_3$、$-OCH_2X^2$、$-OCHX^2_2$、-CN、-

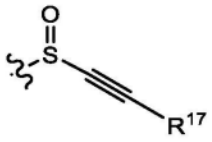
$SO_{n2}R^{2D}$、$-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、$-NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、$-ONR^{2A}R^{2B}$、$-NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、$-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$、$-N(O)_{m2}$、$-NR^{2A}R^{2B}$、$-C(O)R^{2C}$、$-C(O)-OR^{2C}$、$-C(O)NR^{2A}R^{2B}$、$-OR^{2D}$、$-NR^{2A}SO_2R^{2D}$、$-NR^{2A}C(O)R^{2C}$、$-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$、$-NR^{2A}OR^{2C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代的或未经取代的$C_1$-$C_6$烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{10}芳基或经取代的或未经取代的5元到10元杂芳基；位于相邻碳上的两个相邻R^2取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的苯基或经取代的或未经取代的5元到6元杂芳基；z2为0到6的整数；L^3为键、$-S(O)_2-$、$-NR^3-$、-NH-、-O-、-S-、$-C(O)-$、$-C(O)NR^3-$、$-NR^3C(O)-$、$-N(R^3)CH_2-$、$-NR^3C(O)NH-$、$-NHC(O)NR^3-$、$-C(O)O-$、$-OC(O)-$、经取代的或未经取代的C_1-C_6亚烷基或经取代的或未经取代的2元到6元亚杂烷基；L^4为键、-NH-、$-NR^4-$或经取代的或未经取代的C_1-C_2亚烷基；L^6为$-N(R^6)-L^3-$或$-C(O)NH-$；W^5为CH或N；z6为1或2；R^3、R^4和R^6独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-COCH_3$、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、未经取代的C_1-C_6烷基、未经取代的2元到6元杂烷基、未经取代的环烷基或未经取代的杂环烷基；R^7、R^8、R^9和R^{10}独立地为氢或未经取代的C_1-C_{10}烷基；环B为C_6-C_{10}芳基或5元到10元杂芳基；R^5独立地为



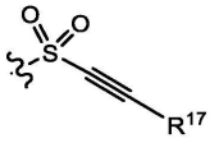
、



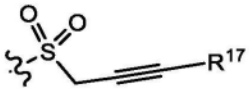
、



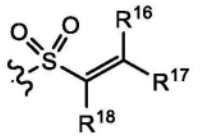
、



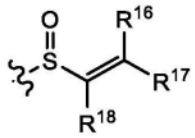
、



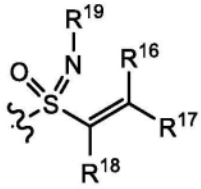
、



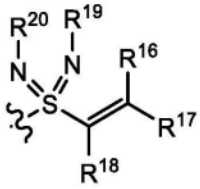
、



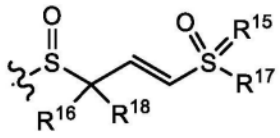
、



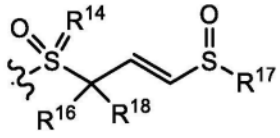
、



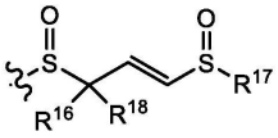
、



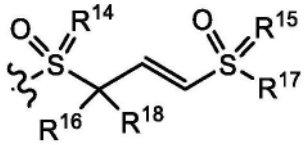
、



、



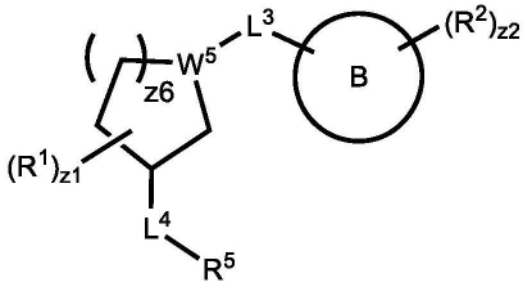
或

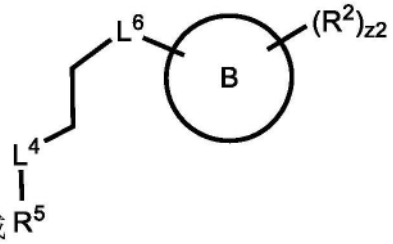


R^{14}独立地为=O或$=NR^{19}$；R^{15}独立地为=O或$=NR^{20}$；R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为氢、氧基、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-C(O)N(CH_3)_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、$-N_3$、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代

的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基;R^{19}和R^{20}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)N$(CH_3)_2$、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基;R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}和R^{2D}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{1A}和R^{1B}取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的杂环烷基或经取代的或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的杂环烷基或经取代的或未经取代的杂芳基;X^1和X^2独立地为-F、-Cl、-Br或-I;n1和n2独立地为0到4的整数;并且m1、m2、v1和v2独立地为1或2。

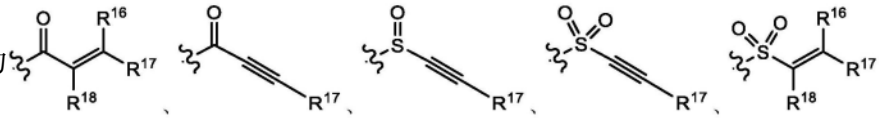
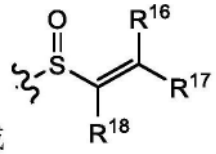
[0222] 在实施例中提供了一种化合物,其具有下式:

[0223] 

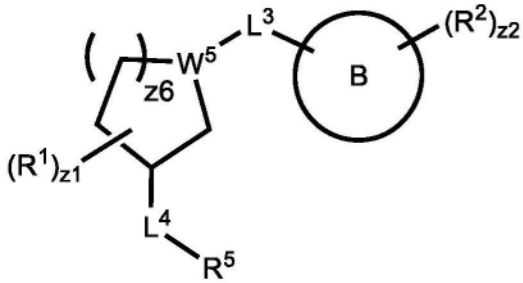
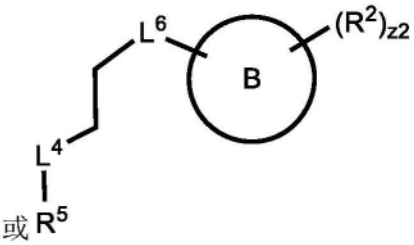
或 

(I) (II);

R^1独立地为卤素、-CX^1_3、-CHX^1_2、-CH_2X^1、-OCX^1_3、-OCH_2X^1、-$OCHX^1_2$、-CN、-$SO_{n1}R^{1D}$、-$SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$、-$NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、-$ONR^{1A}R^{1B}$、-$NHC(O)NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、-$NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$、-$N(O)_{m1}$、-$NR^{1A}R^{1B}$、-$C(O)R^{1C}$、-$C(O)$-$OR^{1C}$、-$C(O)NR^{1A}R^{1B}$、-$OR^{1D}$、-$NR^{1A}SO_2R^{1D}$、-$NR^{1A}C(O)R^{1C}$、-$NR^{1A}C(O)OR^{1C}$、-$NR^{1A}OR^{1C}$、-$SF_5$、-$N_3$、经取代的或未经取代的$C_1$-$C_6$烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{10}芳基或经取代的或未经取代的5元到10元杂芳基;位于相邻碳上的两个相邻R^1取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的苯基或经取代的或未经取代的5元到6元杂芳基;或者与同一碳原子键合的两个R^1取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基或经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基;z1为0到9的整数;R^2独立地为氧基、卤素、-CX^2_3、-CHX^2_2、-CH_2X^2、-OCX^2_3、-OCH_2X^2、-$OCHX^2_2$、-CN、-$SO_{n2}R^{2D}$、-$SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、-$NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、-$ONR^{2A}R^{2B}$、-$NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、-$NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$、-$N(O)_{m2}$、-$NR^{2A}R^{2B}$、-$C(O)R^{2C}$、-$C(O)$-$OR^{2C}$、-$C(O)NR^{2A}R^{2B}$、-$OR^{2D}$、-$NR^{2A}SO_2R^{2D}$、-$NR^{2A}C(O)R^{2C}$、-$NR^{2A}C(O)OR^{2C}$、-$NR^{2A}OR^{2C}$、-$SF_5$、-$N_3$、经取代的或未经取代的$C_1$-$C_6$烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{10}芳基或经取代的或未经取代的5元到10元杂芳基;位于相邻碳上的两个相邻R^2取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、

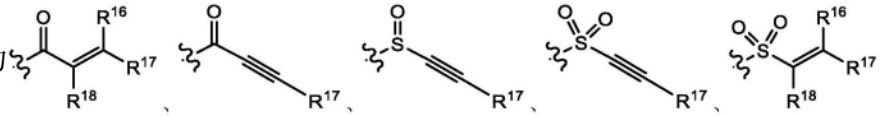
经取代的或未经取代的苯基或经取代的或未经取代的5元到6元杂芳基；z2为0到6的整数；L^3为键、-S(O)$_2$-、-NR^3-、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)NR^3-、-NR^3C(O)-、-N(R^3)CH_2-、-NR^3C(O)NH-、-NHC(O)NR^3-、-C(O)O-、-OC(O)-、经取代的或未经取代的C_1-C_6亚烷基或经取代的或未经取代的2元到6元亚杂烷基；L^4为键、-NH-、-NR^4-或经取代的或未经取代的C_1-C_2亚烷基；L^6为-N(R^6)-L^3-或-C(O)NH-；W^5为CH或N；z6为1或2；R^3、R^4和R^6独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、未经取代的C_1-C_6烷基或未经取代的2元到6元杂烷基；环B为C_6-C_{10}芳基或5元到10元杂芳基；R^5独立地为、或；R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为氢、氧基、卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)N(CH_3)$_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、-N_3、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基；R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}和R^{2D}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{1A}和R^{1B}取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的杂环烷基或经取代的或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的杂环烷基或经取代的或未经取代的杂芳基；X^1和X^2独立地为-F、-Cl、-Br或-I；n1和n2独立地为0到4的整数；并且m1、m2、v1和v2独立地为1或2。

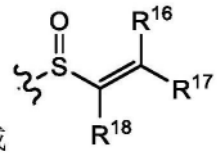
[0224] 在实施例中提供了一种化合物，其具有下式：

[0225] （I）或（II）；

R^1独立地为卤素、-CX^1_3、-CHX^1_2、-CH_2X^1、-OCX^1_3、-OCH_2X^1、-$OCHX^1_2$、-CN、-$SO_{n1}R^{1D}$、-$SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$、-

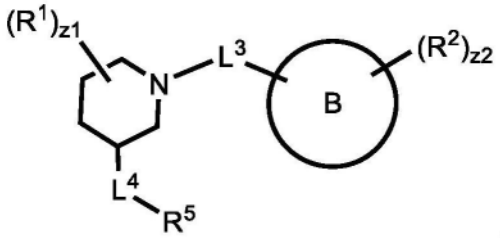
$NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、-$ONR^{1A}R^{1B}$、-$NHC(O)NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、-$NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$、-$N(O)_{m1}$、-$NR^{1A}R^{1B}$、-$C(O)R^{1C}$、-$C(O)-OR^{1C}$、-$C(O)NR^{1A}R^{1B}$、-$OR^{1D}$、-$NR^{1A}SO_2R^{1D}$、-$NR^{1A}C(O)R^{1C}$、-$NR^{1A}C(O)OR^{1C}$、-$NR^{1A}OR^{1C}$、-$SF_5$、-$N_3$、经取代的或未经取代的$C_1$-$C_6$烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{10}芳基或经取代的或未经取代的5元到10元杂芳基；位于相邻碳上的两个相邻R^1取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的苯基或经取代的或未经取代的5元到6元杂芳基；或者与同一碳原子键合的两个R^1取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的C_3-C_6烷基或经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基；z1为0到9的整数；R^2独立地为氧基、卤素、-CX^2_3、-CHX^2_2、-CH_2X^2、-OCX^2_3、-OCH_2X^2、-$OCHX^2_2$、-CN、-$SO_{n2}R^{2D}$、-$SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、-$NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、-$ONR^{2A}R^{2B}$、-$NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、-$NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$、-$N(O)_{m2}$、-$NR^{2A}R^{2B}$、-$C(O)R^{2C}$、-$C(O)-OR^{2C}$、-$C(O)NR^{2A}R^{2B}$、-$OR^{2D}$、-$NR^{2A}SO_2R^{2D}$、-$NR^{2A}C(O)R^{2C}$、-$NR^{2A}C(O)OR^{2C}$、-$NR^{2A}OR^{2C}$、-$SF_5$、-$N_3$、经取代的或未经取代的$C_1$-$C_6$烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{10}芳基或经取代的或未经取代的5元到10元杂芳基；位于相邻碳上的两个相邻R^2取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的苯基或经取代的或未经取代的5元到6元杂芳基；z2为0到6的整数；L^3为键、-$S(O)_2$-、-NR^3-、-NH-、-O-、-S-、-$C(O)$-、-$C(O)NR^3$-、-$NR^3C(O)$-、-$N(R^3)CH_2$-、-$NR^3C(O)NH$-、-$NHC(O)NR^3$-、-$C(O)O$-、-$OC(O)$-、经取代的或未经取代的C_1-C_6亚烷基或经取代的或未经取代的2元到6元亚杂烷基；L^4为键、-NH-、-NR^4-或经取代的或未经取代的C_1-C_2亚烷基；L^6为-$N(R^6)$-L^3-或-$C(O)NH$-；W^5为CH或N；z6为1或2；R^3、R^4和R^6独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、未经取代的C_1-C_6烷基或未经取代的2元到6元杂烷基；环B为C_6-C_{10}芳基或5元到10元杂芳基；R^5独立地为

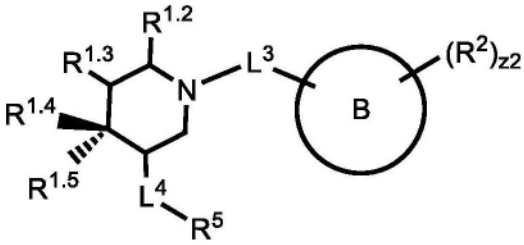




或 ；R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为氢、氧基、卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$C(O)N(CH_3)_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-$NHC(O)NHNH_2$、-$NHC(O)NH_2$、-$NHSO_2H$、-$NHC(O)H$、-$NHC(O)OH$、-NHOH、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、-N_3、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基；R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}和R^{2D}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-

OCH_2F、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{1A}和R^{1B}取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的杂环烷基或经取代的或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的杂环烷基或经取代的或未经取代的杂芳基；X^1和X^2独立地为-F、-Cl、-Br或-I；n1和n2独立地为0到4的整数；并且m1、m2、v1和v2独立地为1或2。

[0226] 在实施例中，化合物具有下式：，其中R^1、R^2、R^5、z1、z2、L^3、L^4和环B如本文所述包含在实施例中。

[0227] 在实施例中，化合物具有下式：（Ia）。$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$和$R^{1.5}$可以为氢或如本文所述包含实施例的R^1的任何值。

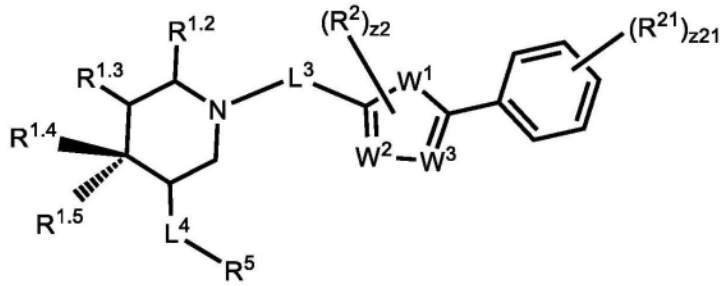
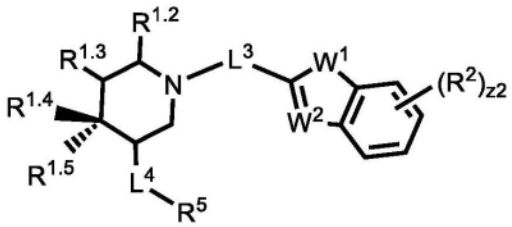
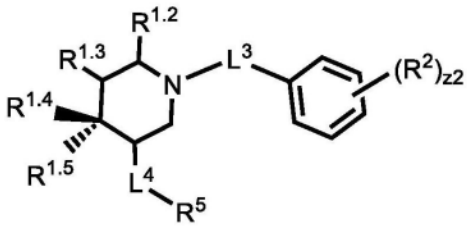
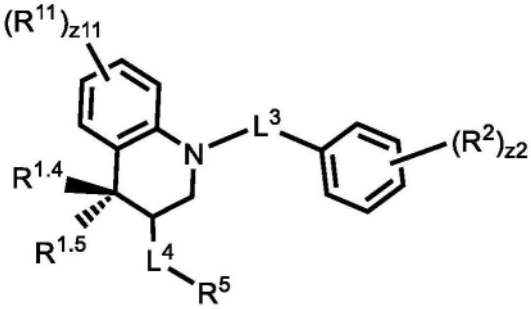
[0228] 在实施例中，$R^{1.2}$和$R^{1.3}$独立地为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、$-N_3$、经取代的或未经取代的烷基或经取代的或未经取代的杂烷基；或者位于相邻碳上的$R^{1.2}$和$R^{1.3}$取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的苯基或经取代的或未经取代的杂芳基。

[0229] 在实施例中，$R^{1.2}$和$R^{1.3}$独立地为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、$-N_3$、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基或经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基；位于相邻碳上的或者$R^{1.2}$和$R^{1.3}$取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的苯基或经取代的或未经取代的5元到6元杂芳基。

[0230] 在实施例中，$R^{1.4}$和$R^{1.5}$独立地为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、$-N_3$、经取代的或未经取代的烷基或经取代的或未经取代的杂烷基。

[0231] 在实施例中，$R^{1.4}$和$R^{1.5}$独立地为氢、卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、-N_3、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基或经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基。

[0232] 在实施例中，化合物具有下式：

[0233] 


或

，其中$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、z2、R^5、L^3和L^4如本文所述包含在实施例中。

[0234] W^1独立地为-O-、-NH-或-NR^2-。

[0235] W^2和W^3独立地为=N-、=CH-或=CR^2-。

[0236] R^{11}独立地为氧基、卤素、-CX^{11}_3、-CHX^{11}_2、-CH_2X^{11}、-OCX^{11}_3、-OCH_2X^{11}、-$OCHX^{11}_2$、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)$N(CH_3)_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N_3、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基。

[0237] R^{21}独立地为氧基、卤素、-CX^{21}_3、-CHX^{21}_2、-CH_2X^{21}、-OCX^{21}_3、-OCH_2X^{21}、-$OCHX^{21}_2$、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)$N(CH_3)_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N_3、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基。

[0238] X^{11}和X^{21}独立地为-F、-Cl、-Br或-I。

[0239] z11为0到4的整数。

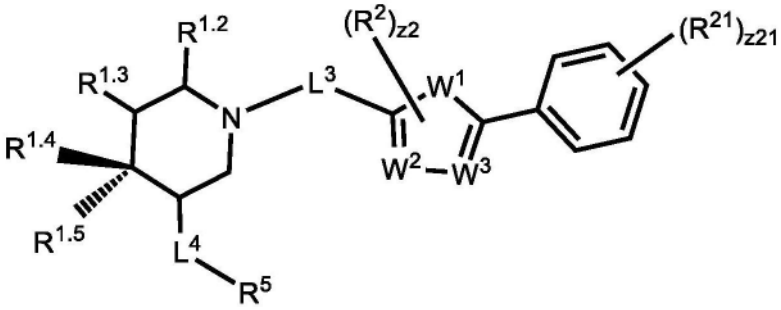
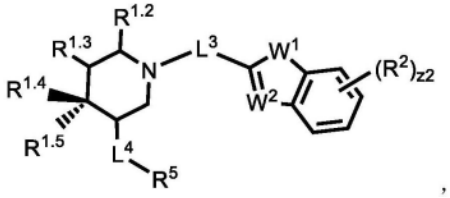
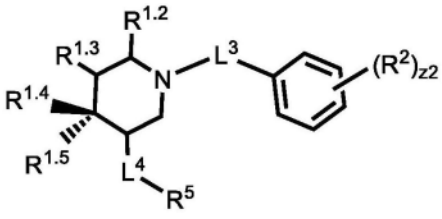
[0240] z21为0到5的整数。

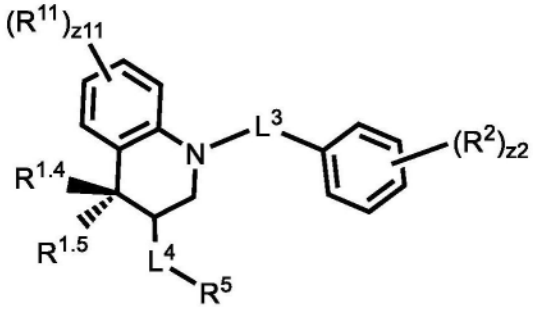
[0241] 在实施例中，R^2独立地为氧基、卤素、$-CX^2_3$、$-CHX^2_2$、$-CH_2X^2$、$-OCX^2_3$、$-OCH_2X^2$、$-OCHX^2_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-C(O)N(CH_3)_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、SF_5、$-N_3$、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基。

[0242] 在实施例中，R^2独立地为卤素、$-OCX^2_3$、$-OCH_2X^2$、$-OCHX^2_2$、未经取代的C_1-C_3烷基或未经取代的5元到6元杂芳基；R^{11}独立地为卤素、$-OCX^{11}_3$、$-OCH_2X^{11}$、$-OCHX^{11}_2$、未经取代的C_1-C_3烷基或未经取代的5元到6元杂芳基；并且R^{21}独立地为卤素、$-OCX^{21}_3$、$-OCH_2X^{21}$、$-OCHX^{21}_2$、未经取代的C_1-C_3烷基或未经取代的5元到6元杂芳基。

[0243] 在实施例中，$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$和$R^{1.5}$独立地为氢或卤素。

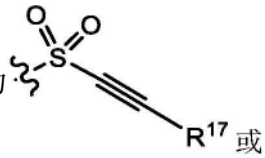
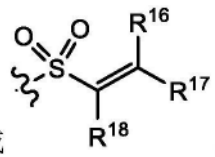
[0244] 在实施例中，化合物具有下式：

[0245]  其中$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、z2、R^{21}、z21、R^5、L^3、L^4、W^1、W^2和W^3如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式： 其中$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、z2、R^5、L^3、L^4、W^1和W^2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式： 其中$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、z2、R^5、L^3和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物

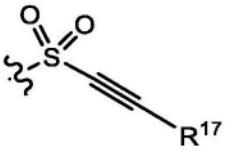
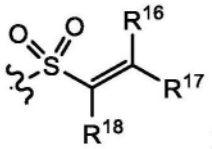
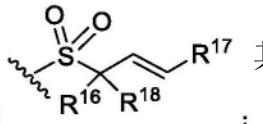
具有下式： 其中$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、z2、R^5、R^{11}、z11、L^3和L^4如本文所述包含在实施例中。

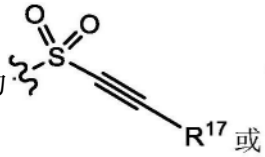
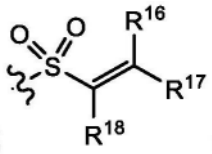
[0246] 在实施例中，L^3为-C(O)-、$-CH_2-$、-C(O)NH-、-NHC(O)-、$-NHCH_2-$、$-CH_2CH_2NH-$、-C(O)CH_2NH-或$-CH_2C(O)NH-$。

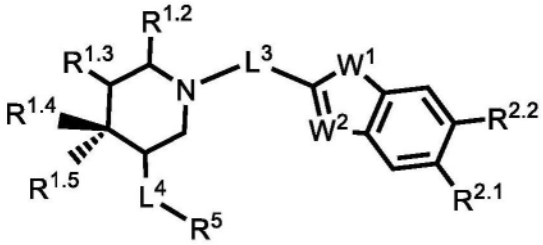
[0247] 在实施例中，L^4为键、-NH-或$-CH_2-$。在实施例中，L^4为-NH-、$-NR^4-$或$-CH_2-$。在实施例中，L^4为键。在实施例中，L^4为-NH-。在实施例中，L^4为$-NR^4-$。在实施例中，L^4为$-CH_2-$。

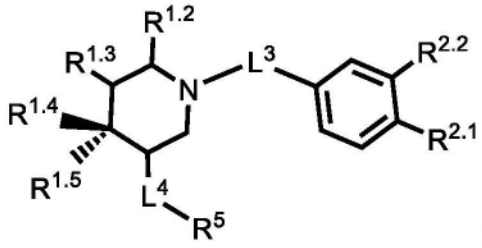
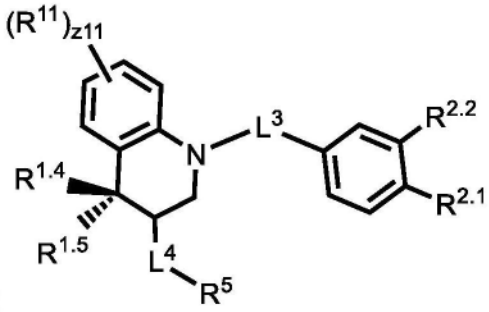
[0248] 在实施例中，R^5独立地为或，其中R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含在实施例中。

[0249] 在实施例中，R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为氢、$-C(O)N(CH_3)_2$、或未经取代的C_1-C_3烷基。

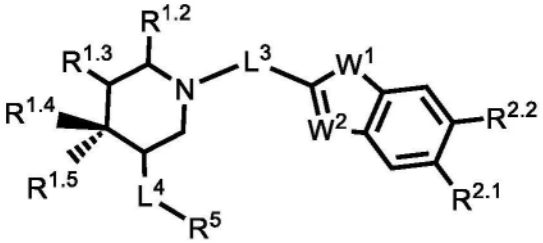
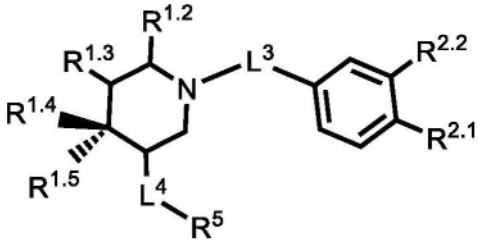
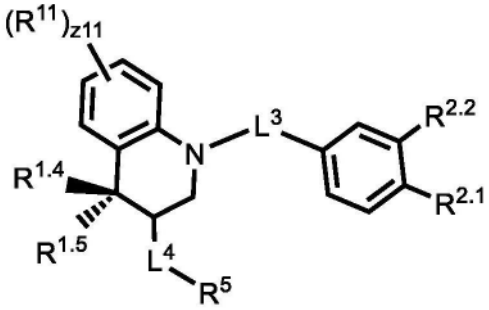
[0250] 在实施例中，R^5独立地为、或；其中R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为氢、$-C(O)N(CH_3)_2$、或未经取代的C_1-C_3烷基。

[0251] 在实施例中，R^5独立地为或；其中R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含在实施例中。

[0252] 在实施例中，化合物具有下式：、

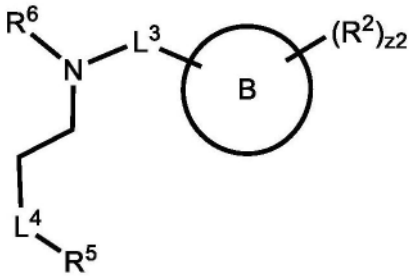
$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^5、R^{11}、z11、W^1、W^2、L^3和L^4如本文所述包含在实施例中。$R^{2.1}$和$R^{2.2}$独立地为氢或如本文所述包含在实施例中的R^2的任何值。

[0253] 在实施例中，化合物具有下式：$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、$R^{2.1}$、$R^{2.2}$、R^5、W^1、W^2、L^3和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、$R^{2.1}$、$R^{2.2}$、R^5、L^3和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、$R^{2.1}$、$R^{2.2}$、R^5、R^{11}、z11、L^3和L^4如本文所述包含在实施例中。

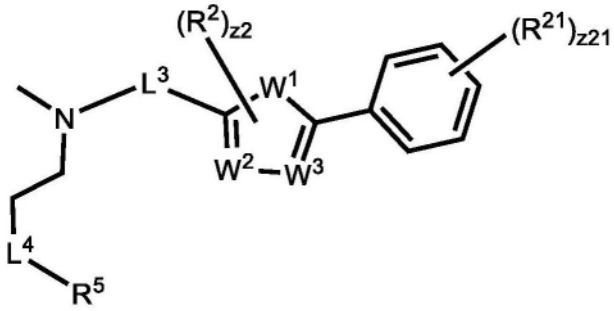
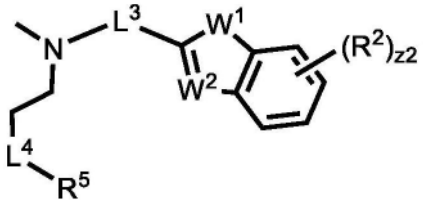
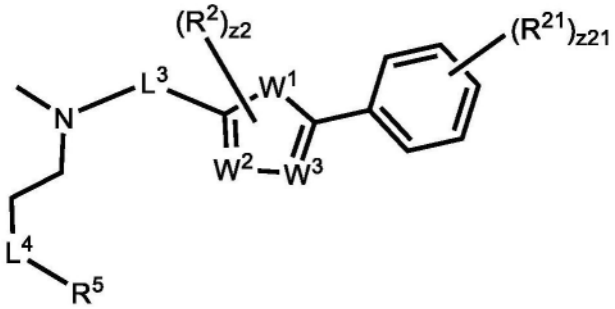
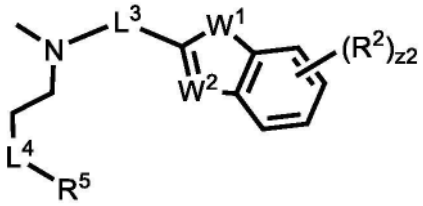
[0254] 在实施例中，$R^{2.1}$独立地为氢、$-OCX^2_3$或未经取代的5元到6元杂芳基。

[0255] 在实施例中，$R^{2.2}$独立地为氢或卤素。

[0256] 在实施例中，R^{11}独立地为卤素。

[0257] 在实施例中，化合物具有下式：R^2、z2、R^5、R^6、L^3和L^4

如本文所述包含在实施例中。

[0258] 在实施例中，化合物具有下式：或。R^2、z2、R^{21}、z21、R^5、W^1、W^2、W^3、L^3和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：。R^2、z2、R^{21}、z21、R^5、W^1、W^2、W^3、L^3和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：。R^2、z2、R^5、W^1、W^2、L^3和L^4如本文所述包含在实施例中。

[0259] 在实施例中，W^1独立地为-O-、-NH-或-NR^2-。

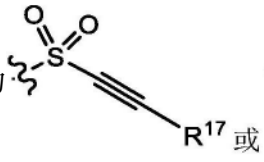
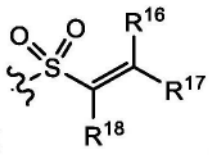
[0260] 在实施例中，R^2独立地为卤素、-OCX^2_3、-OCH_2X^2、-$OCHX^2_2$、未经取代的C_1-C_3烷基或未经取代的5元到6元杂芳基。

[0261] 在实施例中，R^{21}独立地为卤素、-OCX^2_3、-OCH_2X^2、-$OCHX^2_2$、未经取代的C_1-C_3烷基或未经取代的5元到6元杂芳基。

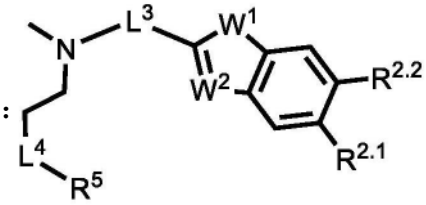
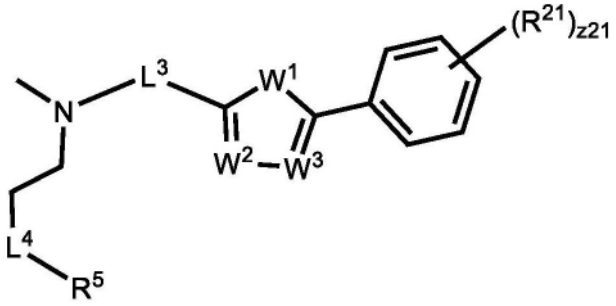
[0262] 在实施例中，L^3为-C(O)-或-CH_2-。

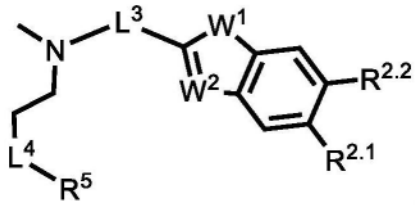
[0263] 在实施例中，L^4为-NH-、-NR^4-或-CH_2-。

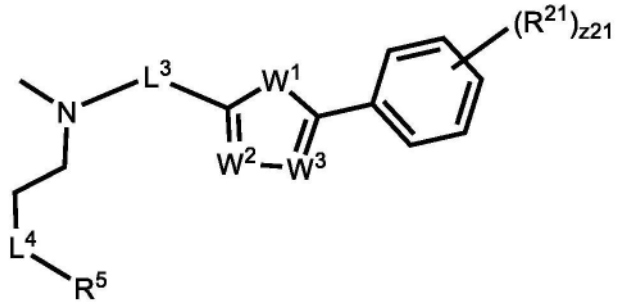
[0264] 在实施例中，R^{16}独立地为氢、-C(O)N$(CH_3)_2$、或未经取代的C_1-C_3烷基。在实施例中，R^{17}独立地为氢、-C(O)N$(CH_3)_2$、或未经取代的C_1-C_3烷基。在实施例中，R^{18}独立地为氢、-C(O)N$(CH_3)_2$、或未经取代的C_1-C_3烷基。

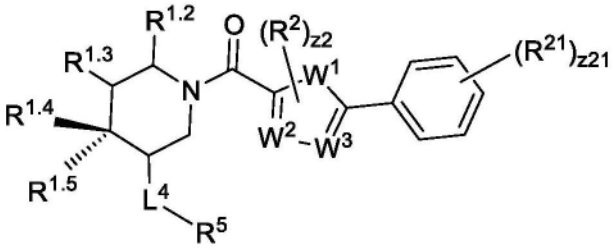
[0265] 在实施例中，R^5独立地为或；其中R^{16}、R^{17}和R^{18}独立

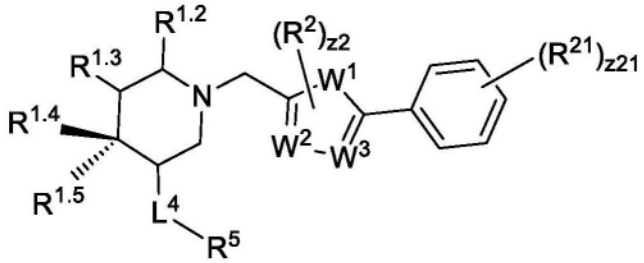
地为氢、-C(O)N(CH$_3$)$_2$、或未经取代的C$_1$-C$_3$烷基。

[0266] 在实施例中，化合物具有下式：或。$R^{2.1}$、$R^{2.2}$、R^5、R^{21}、z21、W^1、W^2、W^3、L^3和L^4如本文所述包含在实施例中。

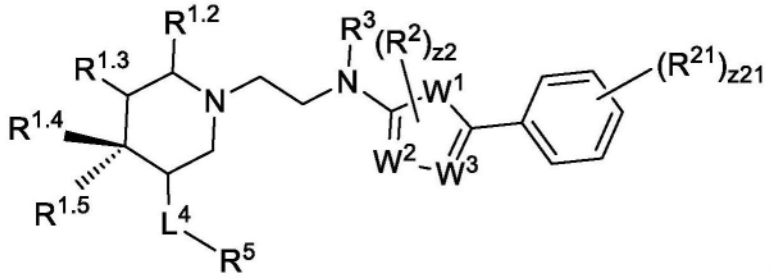
[0267] 在实施例中，化合物具有下式：。$R^{2.1}$、$R^{2.2}$、R^5、W^1、W^2、L^3和L^4如本文所述包含在实施例中。

[0268] 在实施例中，化合物具有下式：。R^5、R^{21}、z21、W^1、W^2、W^3、L^3和L^4如本文所述包含在实施例中。

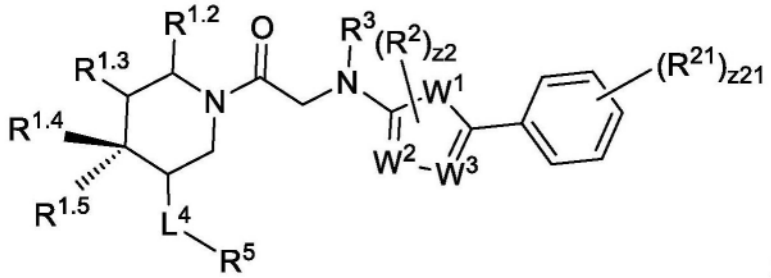
[0269] 在实施例中，化合物具有下式：、



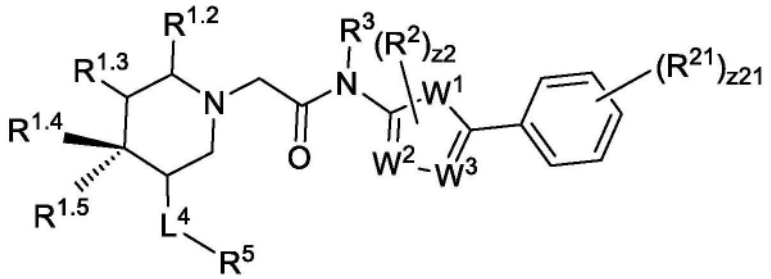
、



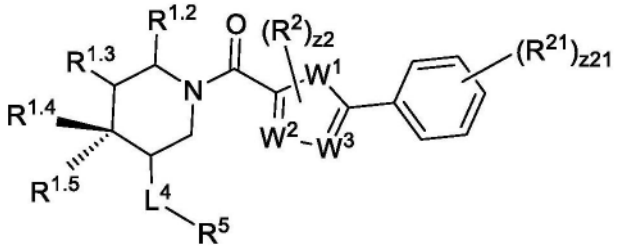
、

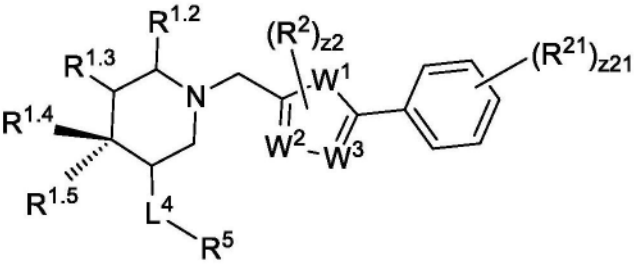


或



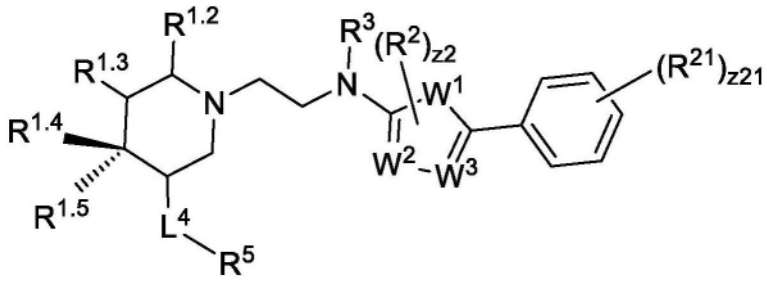
$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^{2}、R^{3}、R^{5}、R^{21}、L^{4}、W^{1}、W^{2}、W^{3}、z2和z21如本文所述包含在实施例中。

[0270] 在实施例中，化合物具有下式：

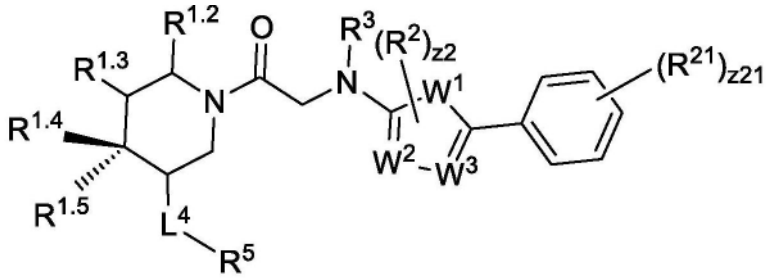
$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^{2}、R^{5}、R^{21}、L^{4}、W^{1}、W^{2}、W^{3}、z2和z21如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^{2}、R^{5}、

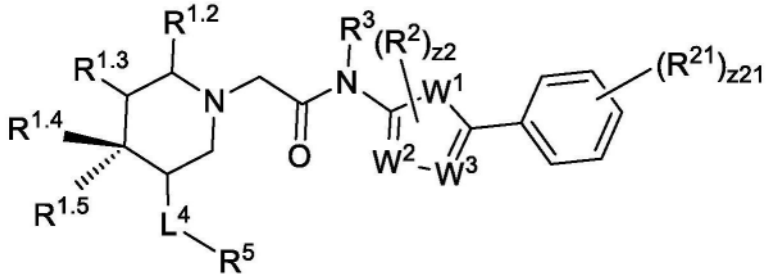
R^{21}、L^4、W^1、W^2、W^3、z2和z21如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：



$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、R^{21}、L^4、W^1、W^2、W^3、z2和z21如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

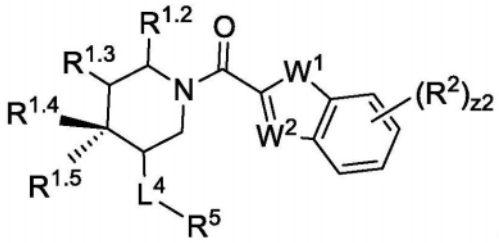
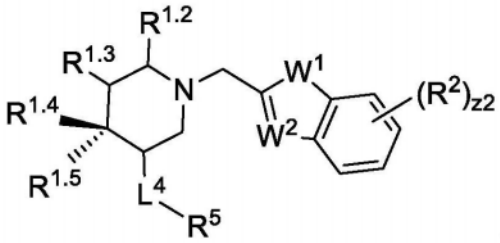
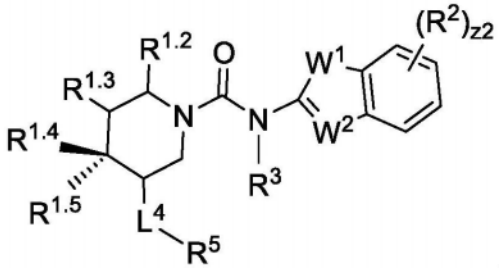
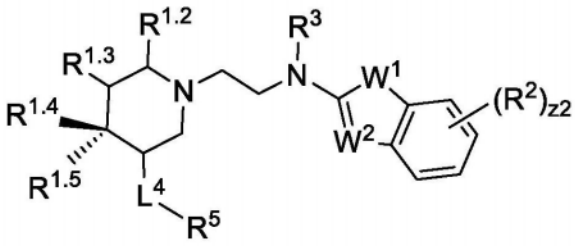
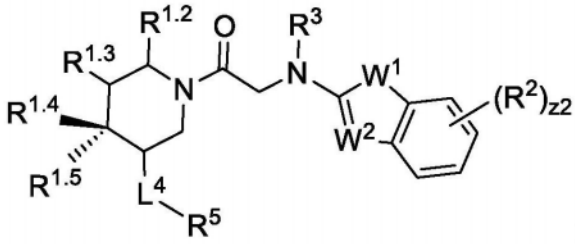
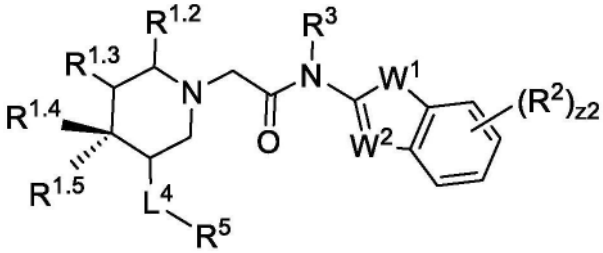


$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、R^{21}、L^4、W^1、W^2、W^3、z2和z21如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

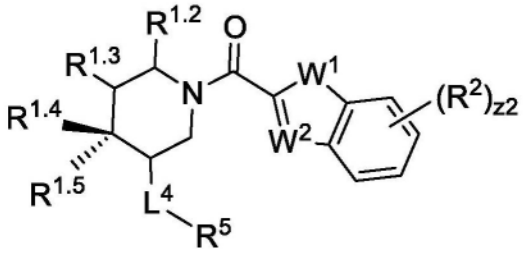
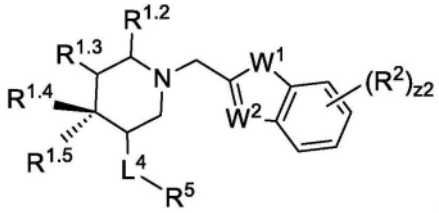


$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、R^{21}、L^4、W^1、W^2、W^3、z2和z21如本文所述包含在实施例中。

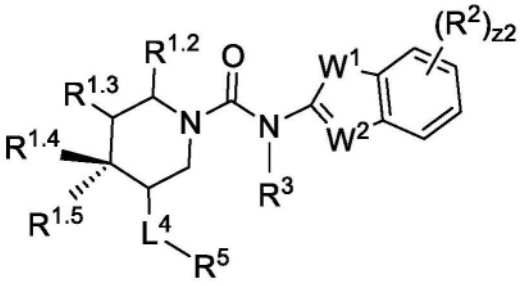
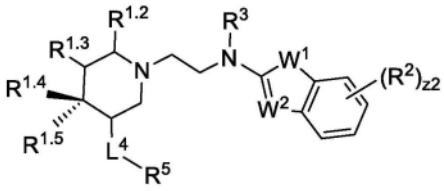
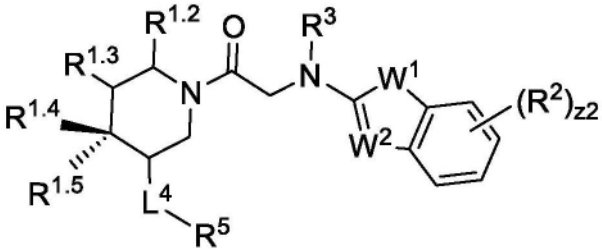
[0271] 在实施例中，化合物具有下式：

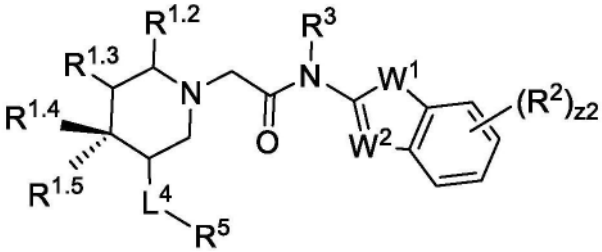
[0272]      或  $R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、L^4、W^1、W^2和z2如本文所述包含在实施例中。

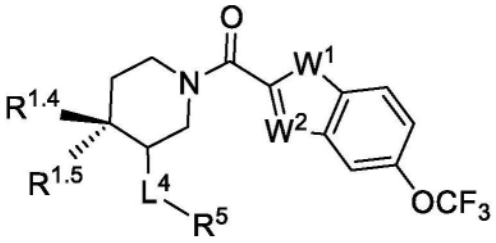
[0273] 在实施例中，化合物具有下式：

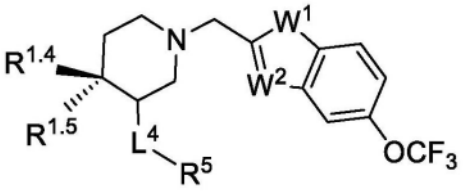
[0274]  $R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^5、L^4、W^1、W^2和z2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

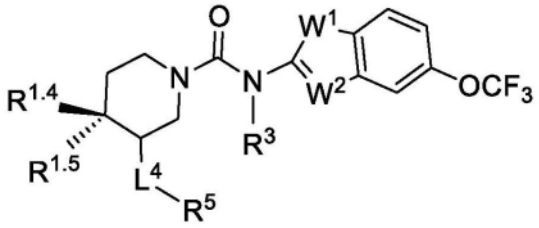
$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^5、L^4、W^1、W^2和z2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具

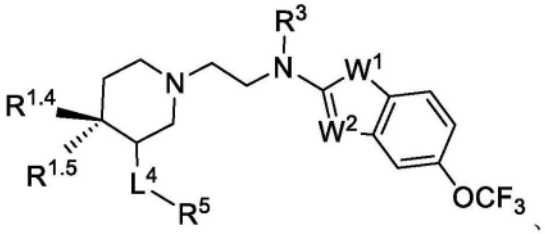
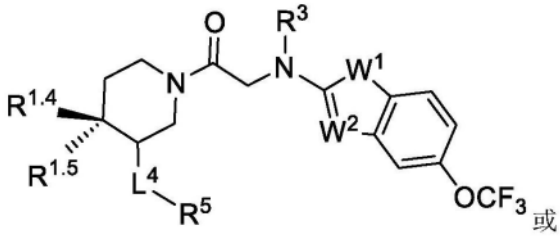
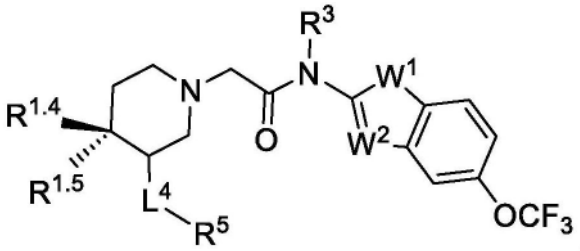
有下式： $R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、L^4、W^1、W^2和z2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、L^4、W^1、W^2和z2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、L^4、W^1、W^2和z2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

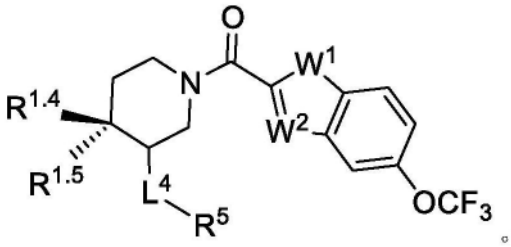
 $R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、L^4、W^1、W^2和z2如本文所述包含在实施例中。

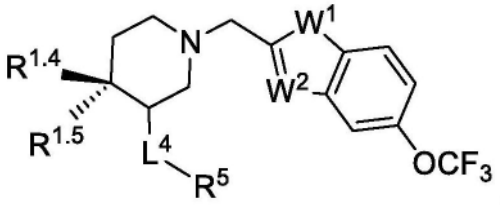
[0275] 在实施例中，化合物具有下式：

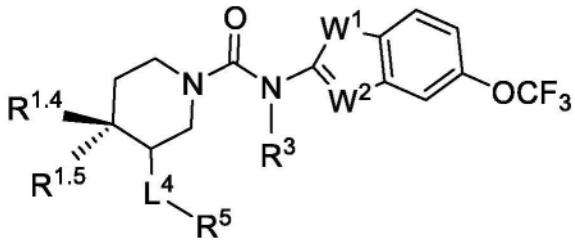


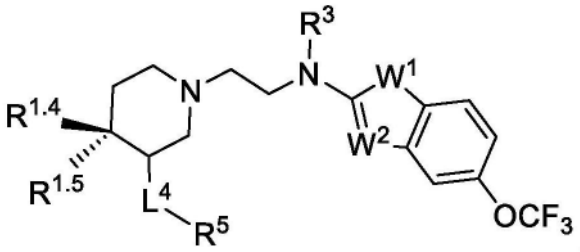


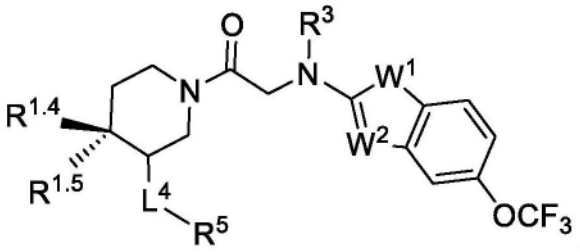
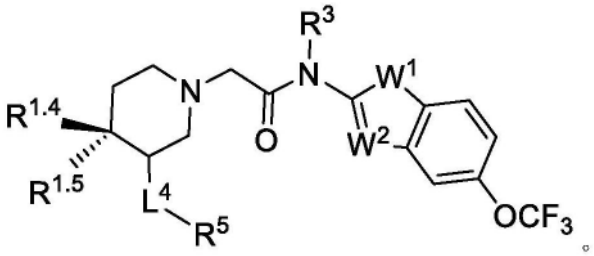

、
或
。$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5、L^4、W^1和W^2如本文所述包含在实施例中。

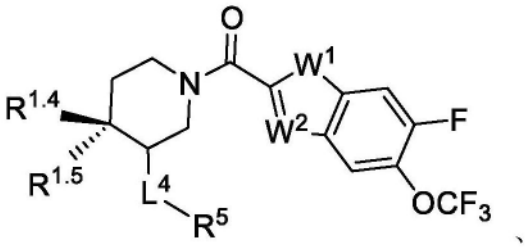
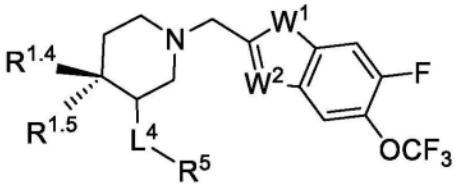
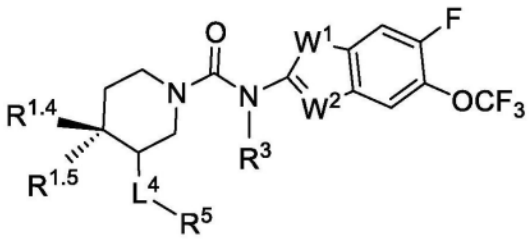
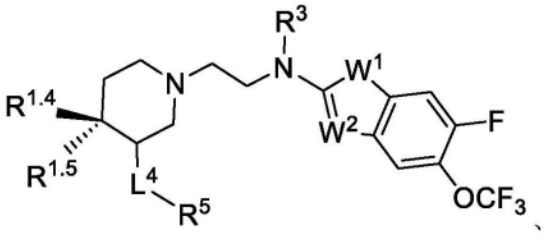
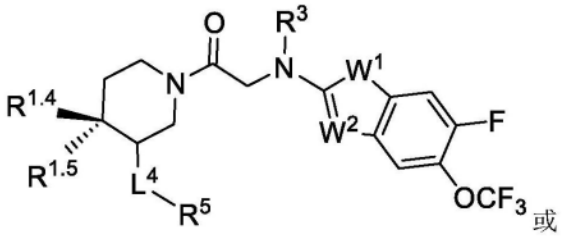
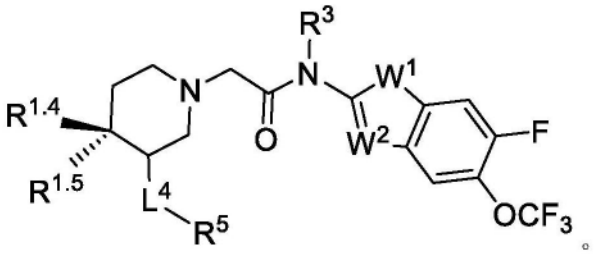
[0276] 在实施例中，化合物具有下式：
。$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^5、L^4、W^1和W^2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

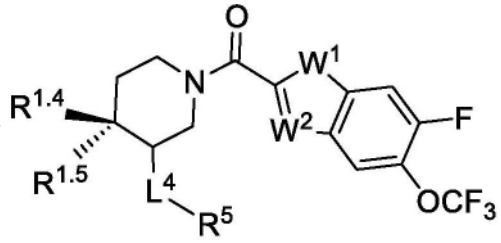

。$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^5、L^4、W^1和W^2如本文所述包含在实施例中。

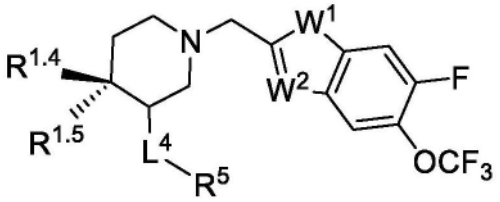
在实施例中，化合物具有下式：
。$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5、L^4、W^1和W^2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

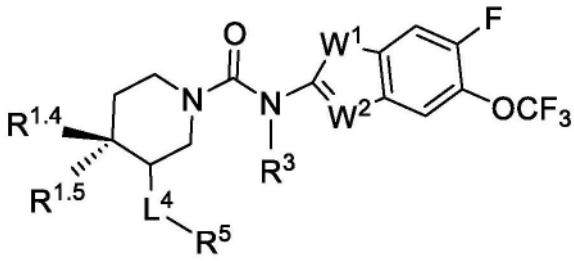

。$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5、L^4、W^1和W^2如本文所述包含在实

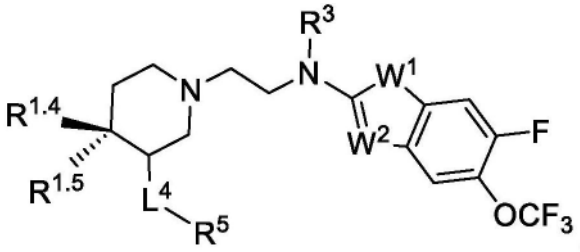
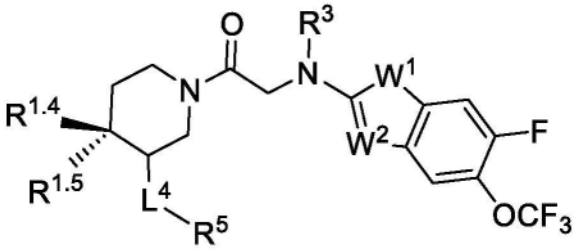
施例中。在实施例中，化合物具有下式：。$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5、L^4、W^1和W^2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：。$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5、L^4、W^1和W^2如本文所述包含在实施例中。

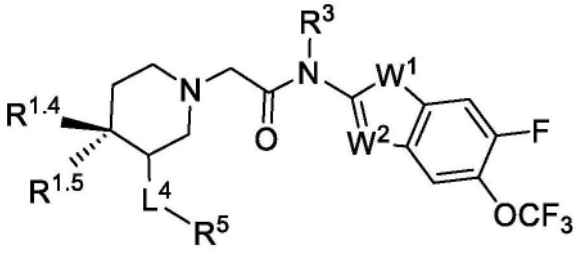
[0277] 在实施例中，化合物具有下式：、、、、或。$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5、L^4、W^1和W^2如本文所述包含在实施例中。

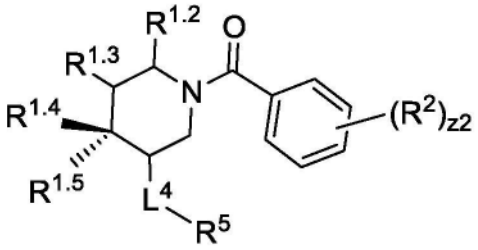
[0278] 在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^5、L^4、W^1和W^2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

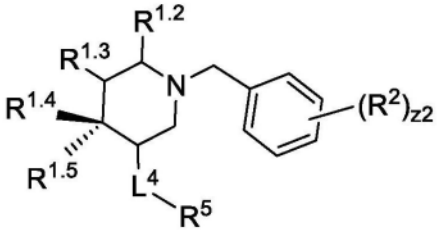
 $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^5、L^4、W^1和W^2如本文所述包含在实施例中。

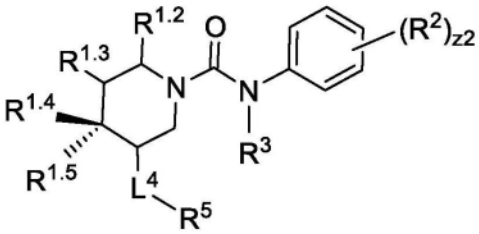
在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5、L^4、W^1和W^2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

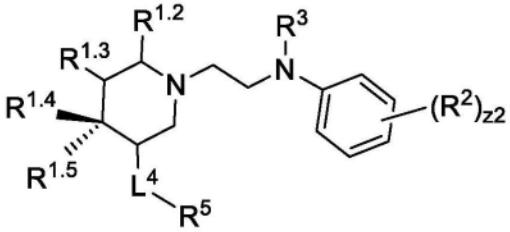
 $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5、L^4、W^1和W^2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5、L^4、W^1和W^2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

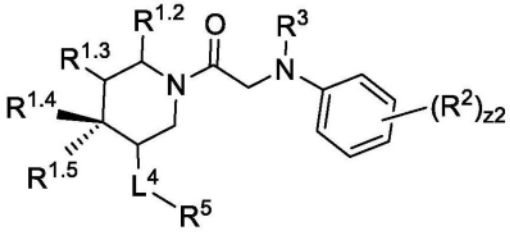
 $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5、L^4、W^1和W^2如本文所述包含在实施例中。

[0279] 在实施例中，化合物具有下式：

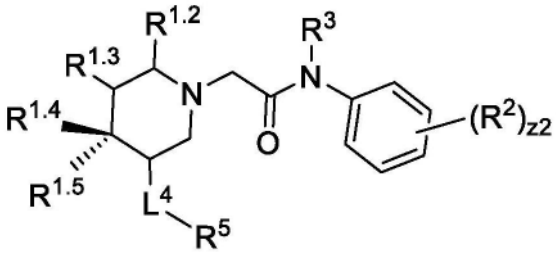




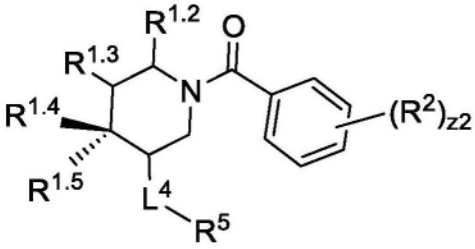


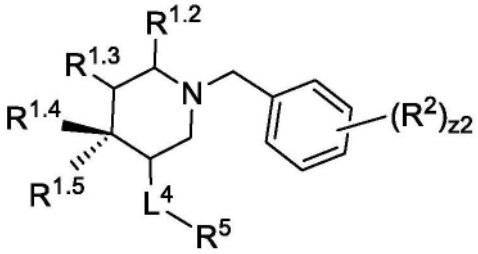


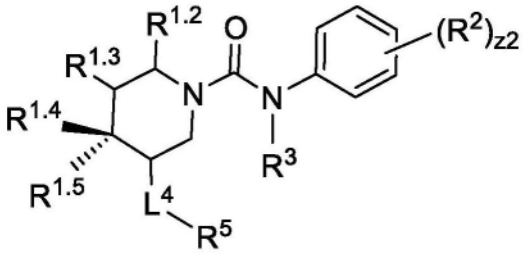
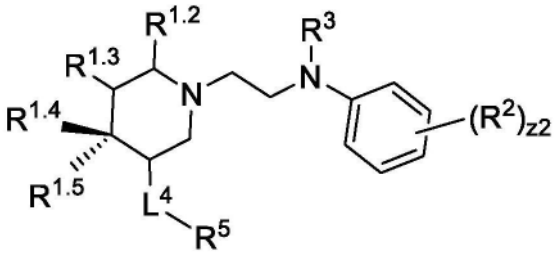
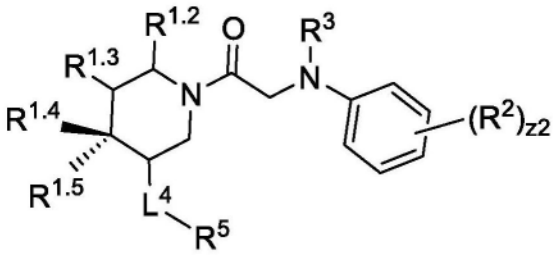
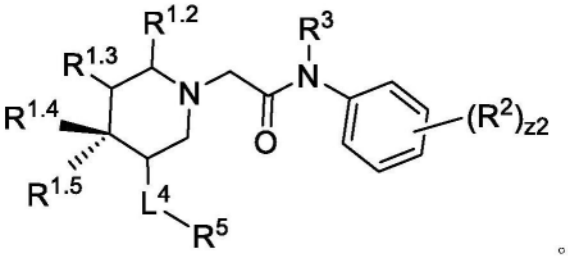
或

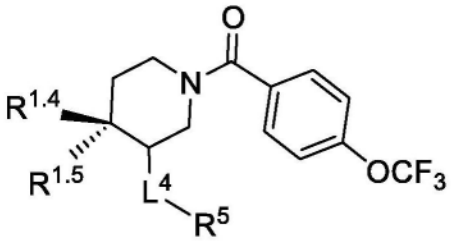


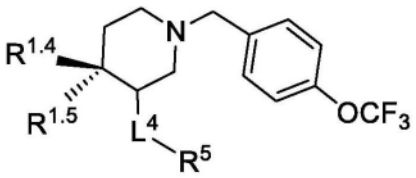
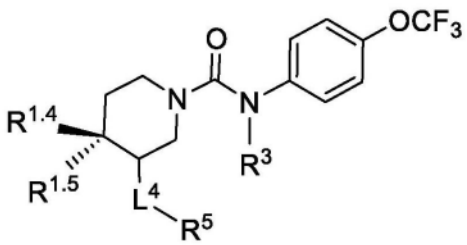
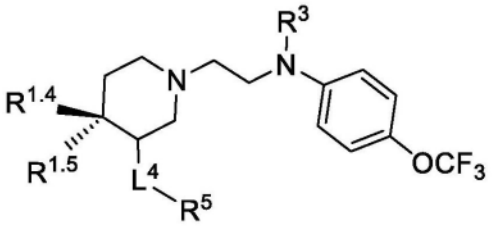
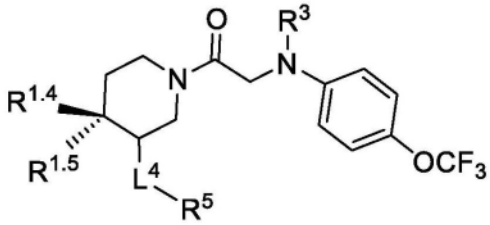
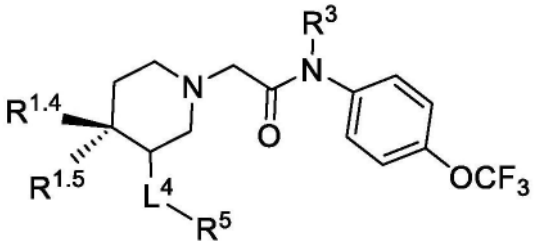
$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、L^4和z2如本文所述包含在实施例中。

[0280] 在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^5、L^4和z2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

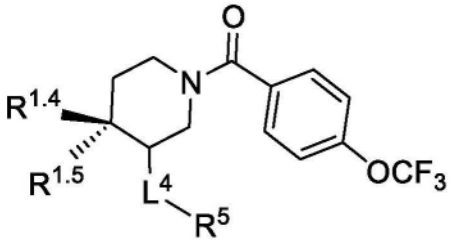
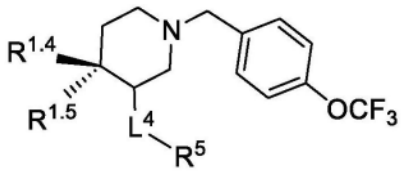
 $R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^5、L^4和z2如本文所述包含在实

施例中。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、L^4和z2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、L^4和z2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、L^4和z2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、L^4和z2如本文所述包含在实施例中。

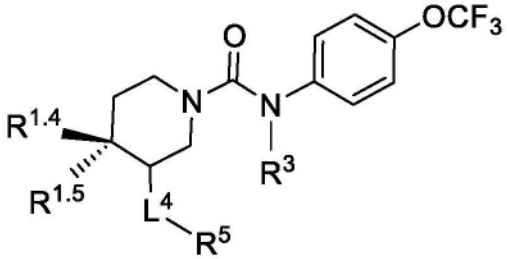
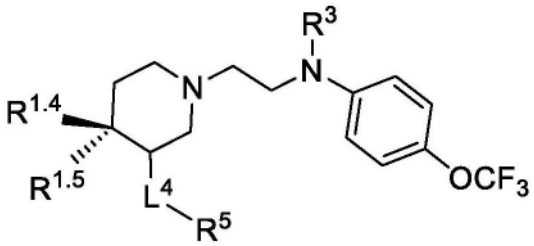
[0281] 在实施例中，化合物具有下式：

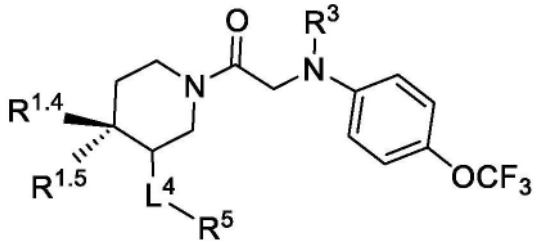

、

、

、

或

。

$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。

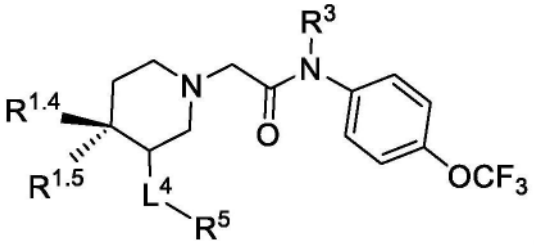
[0282] 在实施例中，化合物具有下式：
$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：
。

$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：


$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：
$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

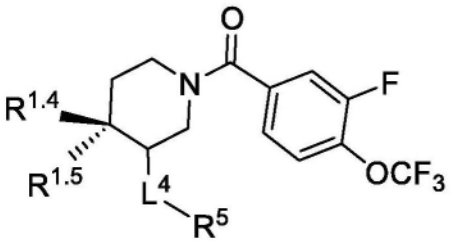


$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

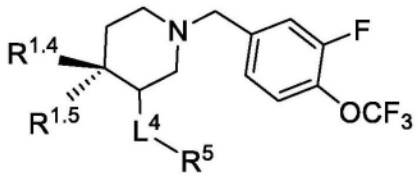


$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。

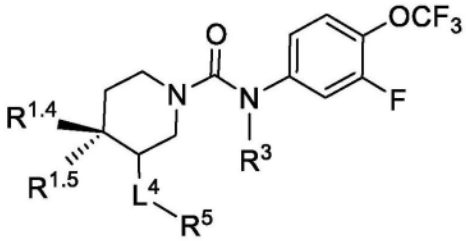
[0283] 在实施例中，化合物具有下式：



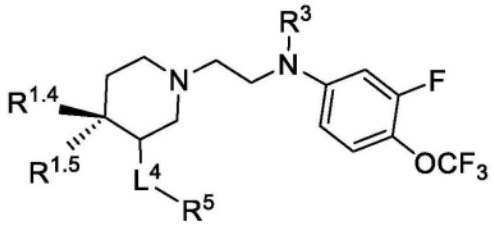
、



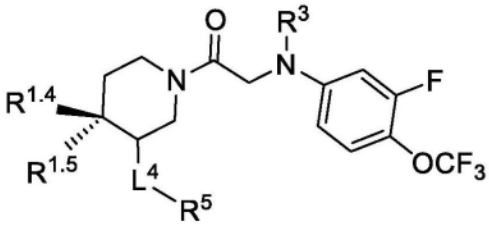
、



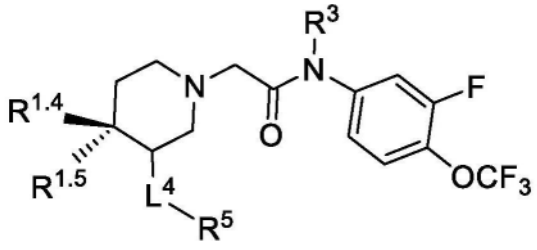
、



、

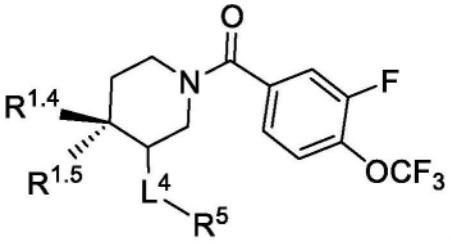


或

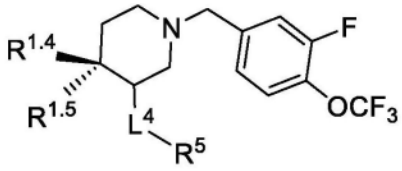


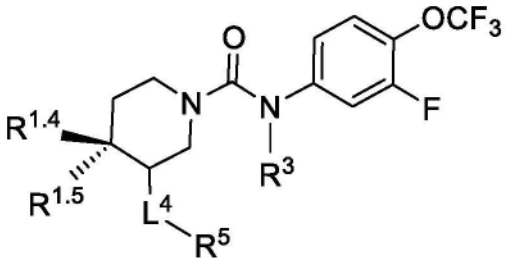
$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。

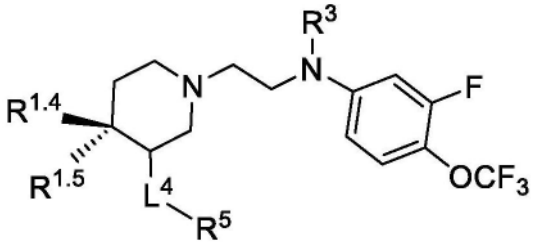
[0284] 在实施例中，化合物具有下式：

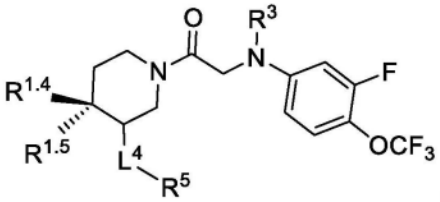


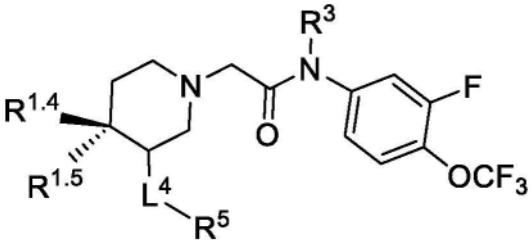
$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^5和L^4

如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

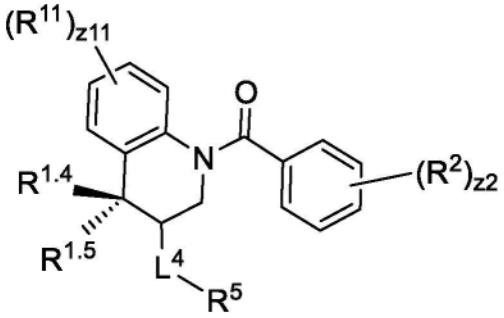
$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

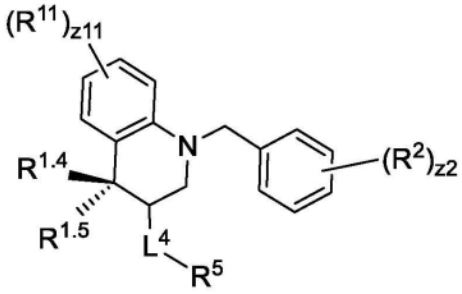
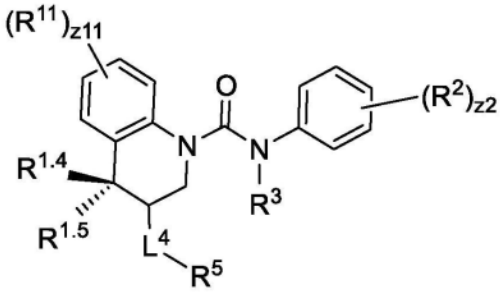
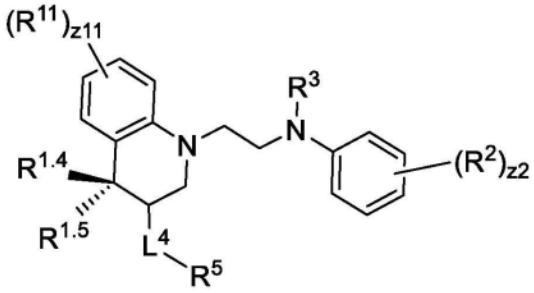
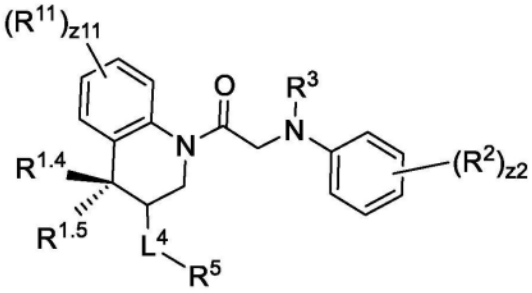
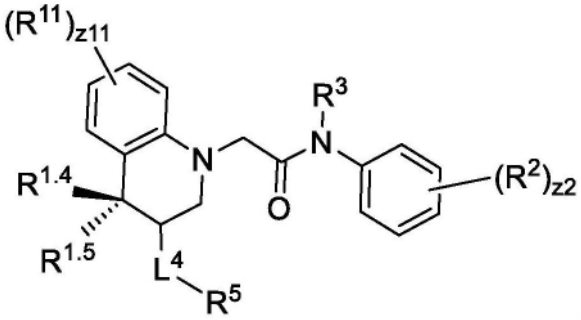
$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

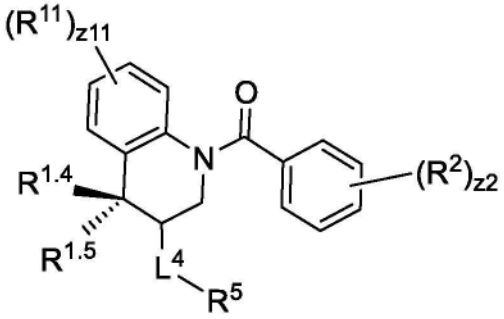
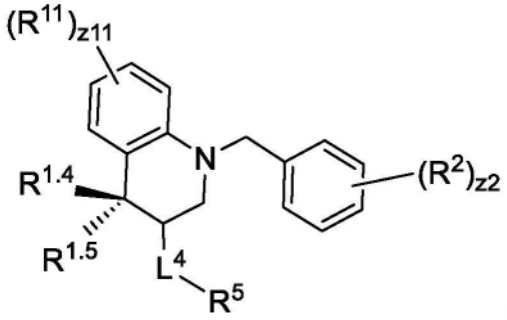
$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

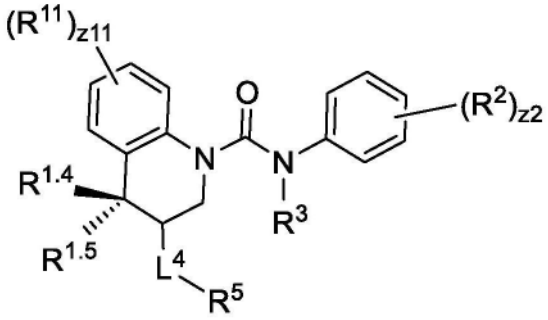
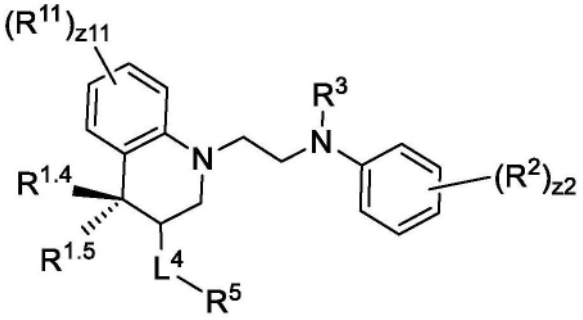
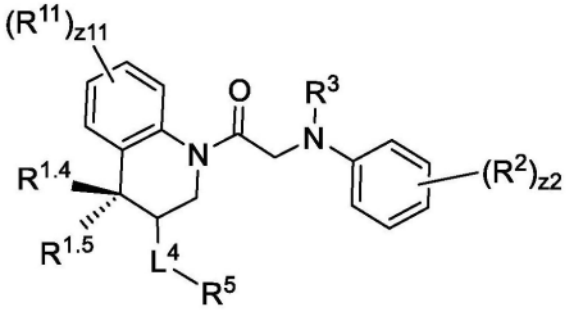
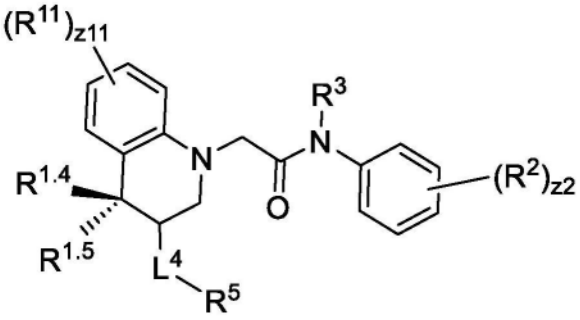
$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

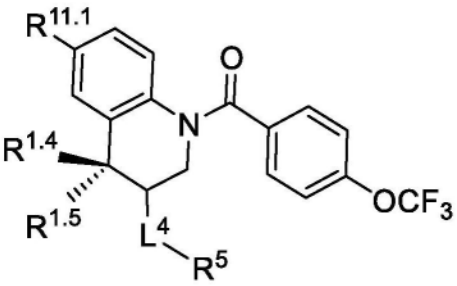
$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。

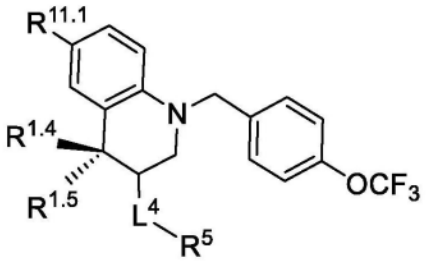
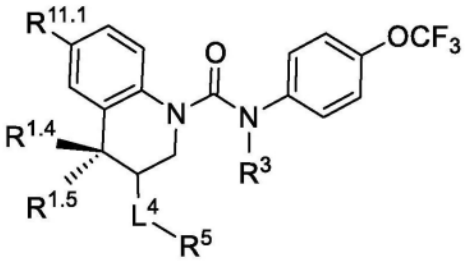
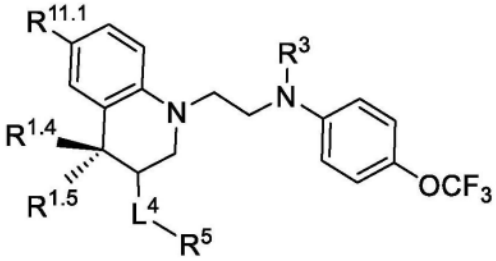
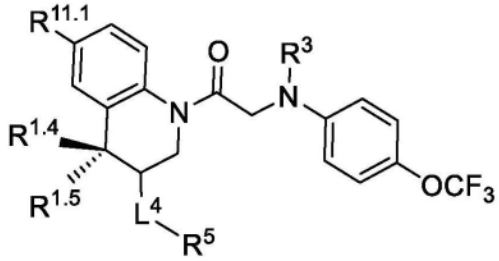
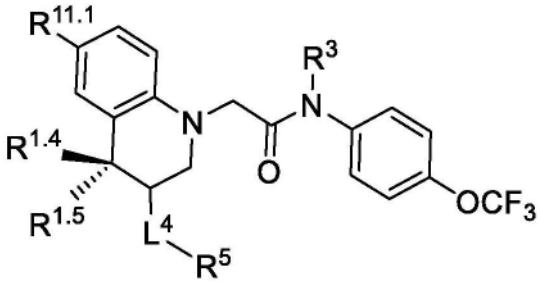
[0285] 在实施例中，化合物具有下式：


、

、

、

或

$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、R^{11}、L^4、z2和z11如本文所述包含在实施例中。

[0286] 在实施例中，化合物具有下式：

$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^5、R^{11}、L^4、z2和z11如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^5、R^{11}、L^4、z2和z11如本文所述包含在实

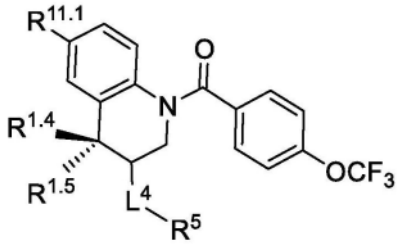
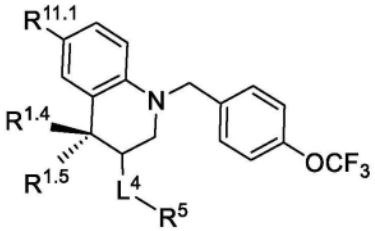
施例中。在实施例中，化合物具有下式：，$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、R^{11}、L^4、z2和z11如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：，$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、R^{11}、L^4、z2和z11如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：，$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、R^{11}、L^4、z2和z11如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：，$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、R^{11}、L^4、z2和z11如本文所述包含在实施例中。

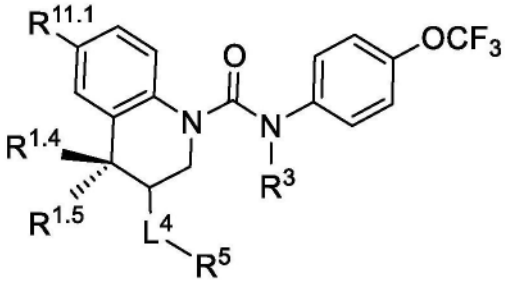
[0287] 在实施例中，化合物具有下式：、


、

、

、

或

。

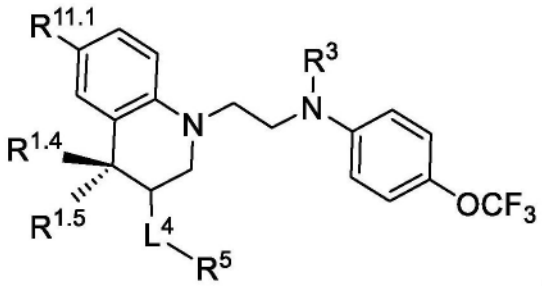
$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^{3}、R^{5}和L^{4}如本文所述包含在实施例中。

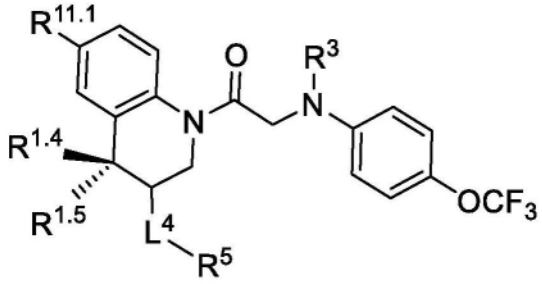
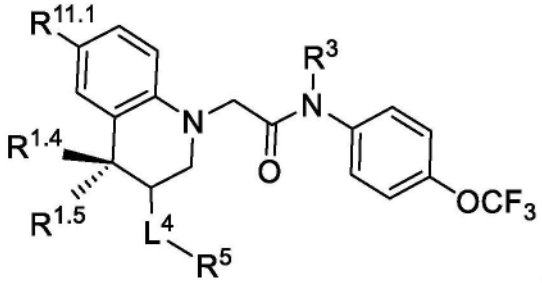
$R^{11.1}$独立地为氢或如本文所述包含在实施例中的R^{11}的任何值。

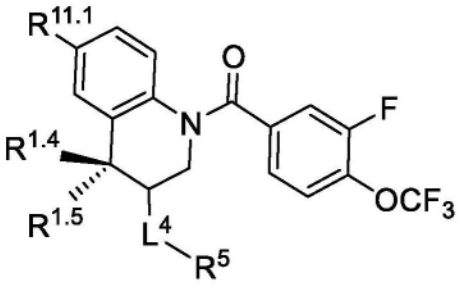
[0288] 在实施例中，化合物具有下式：
。$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^{5}、$R^{11.1}$和L^{4}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：
。$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^{5}、$R^{11.1}$和L^{4}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

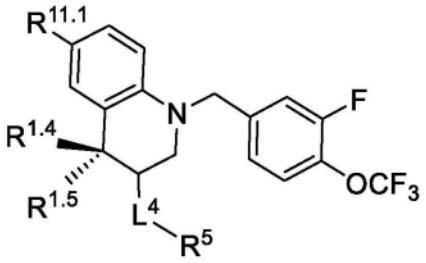
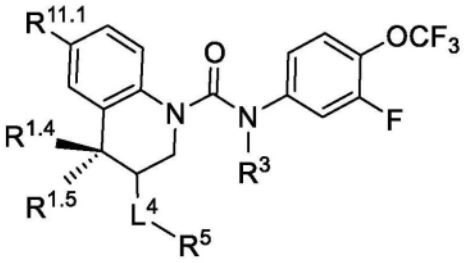
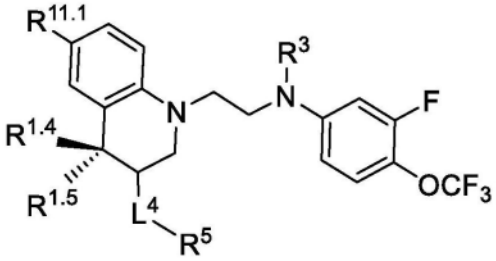
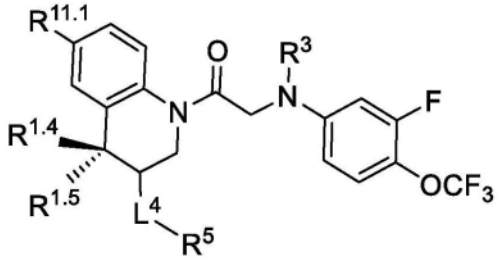
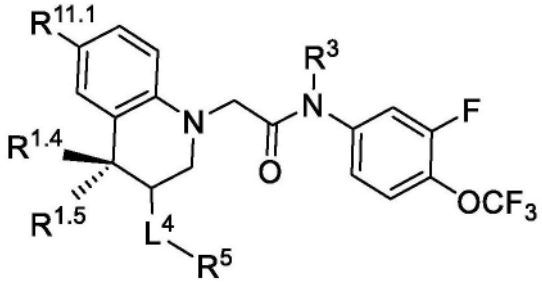

。

$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^{3}、R^{5}、$R^{11.1}$和L^{4}如本文所述包含在实施例

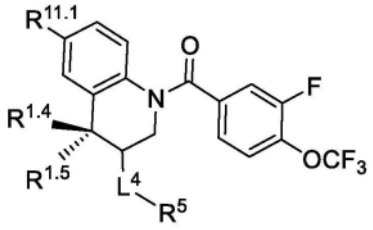
中。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5、$R^{11.1}$和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

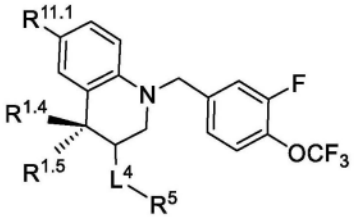
 $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5、$R^{11.1}$和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5、$R^{11.1}$和L^4如本文所述包含在实施例中。

[0289] 在实施例中，化合物具有下式：、

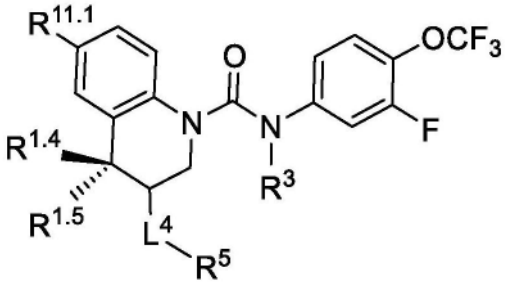




或


$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5、$R^{11.1}$和L^4如本文所述包含在实施例中。

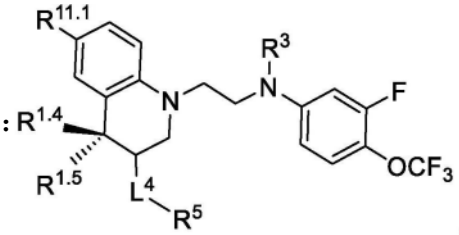
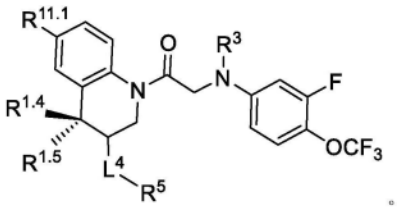
[0290] 在实施例中，化合物具有下式：

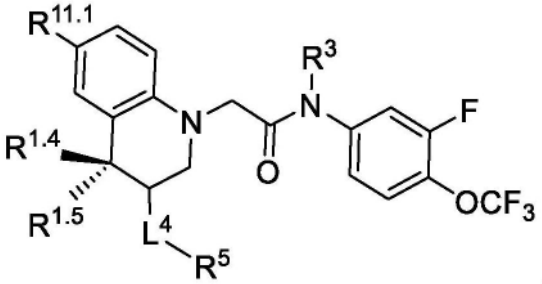
$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^5、$R^{11.1}$和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^5、$R^{11.1}$和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

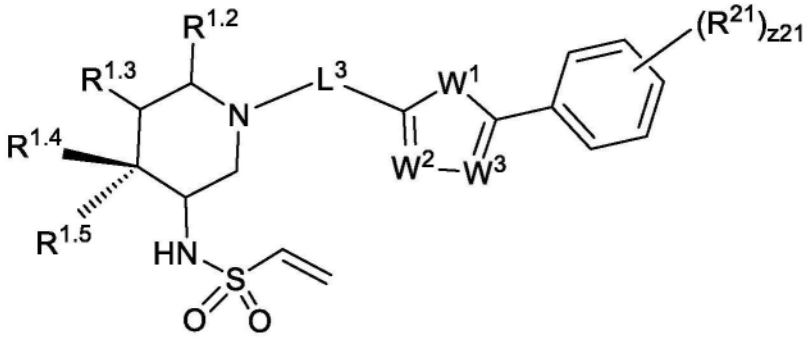
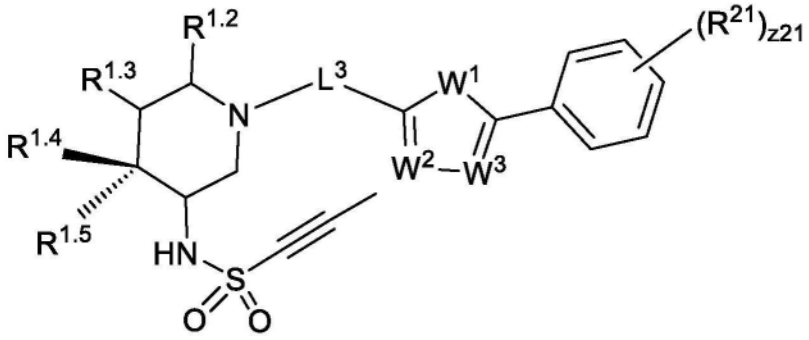
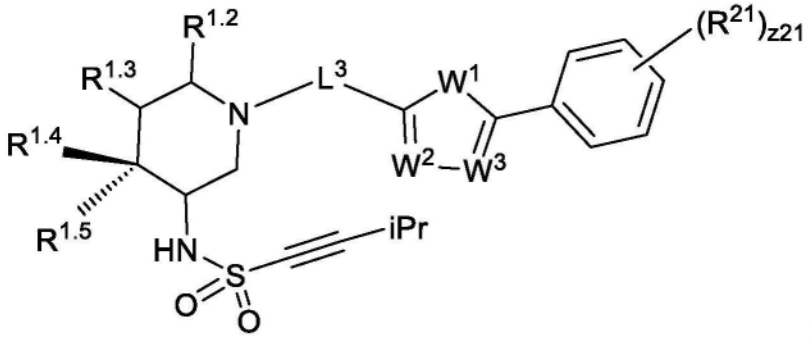
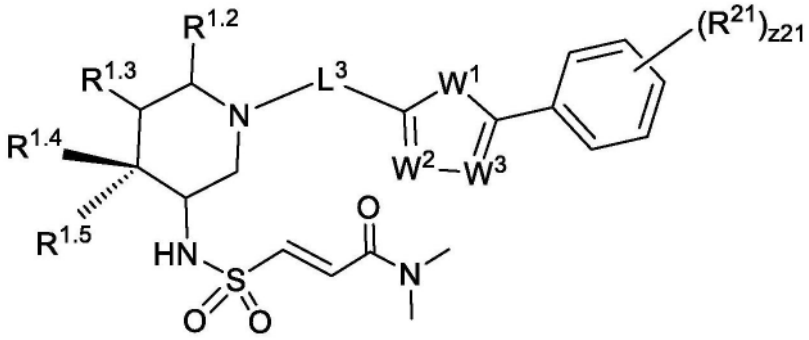


$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5、$R^{11.1}$和L^4如本文所述包含在实施例

中。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5、$R^{11.1}$和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5、$R^{11.1}$和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

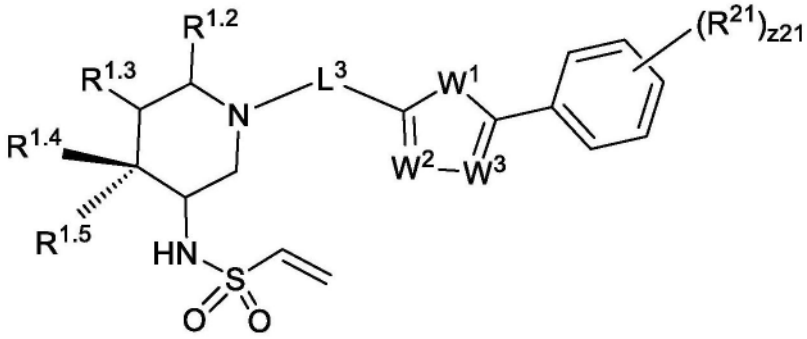
 $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5、$R^{11.1}$和L^4如本文所述包含在实施例中。

[0291] 在实施例中，化合物具有下式：

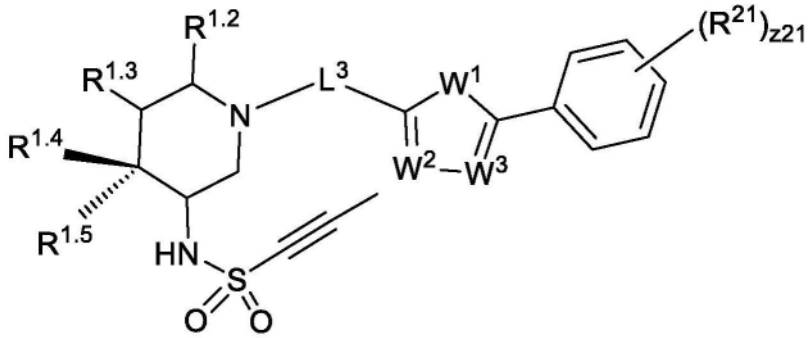
[0292] 、、或。

$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^{21}、L^3、W^1、W^2、W^3和z21如本文所述包含在实施例中。

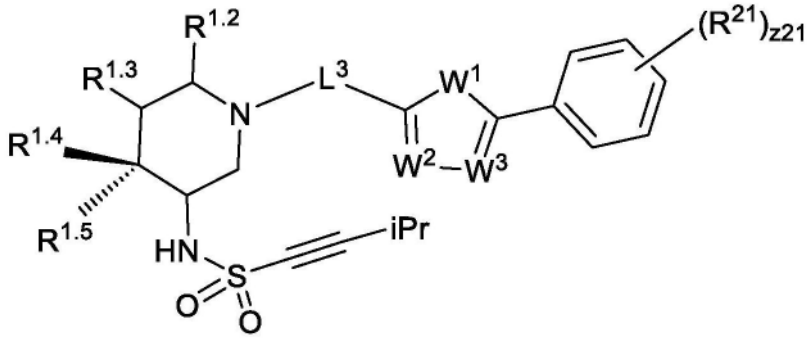
[0293] 在实施例中，化合物具有下式：

[0294] 

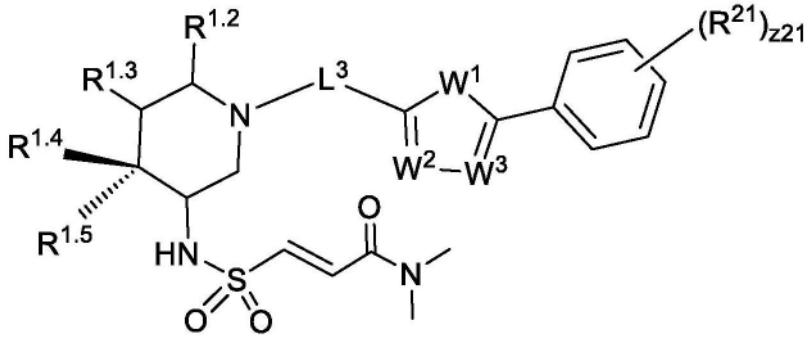
$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^{21}、L^3、W^1、W^2、W^3和z21如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：



$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^{21}、L^3、W^1、W^2、W^3和z21如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

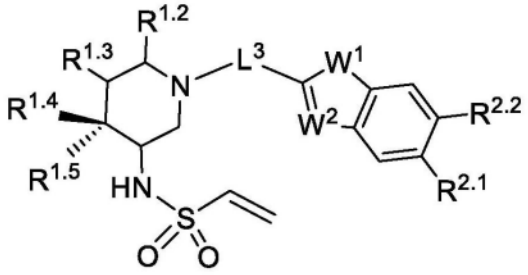
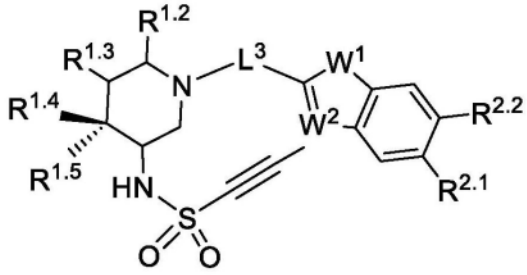
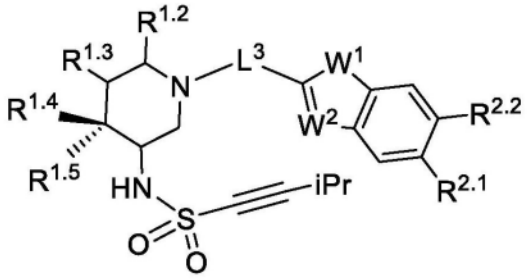
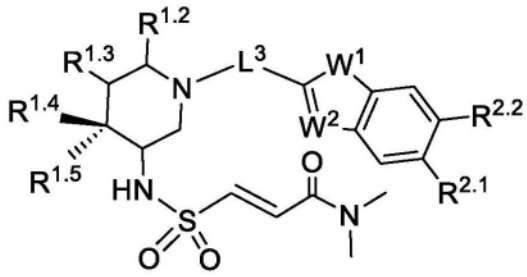


$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^{21}、L^3、W^1、W^2、W^3和z21如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：



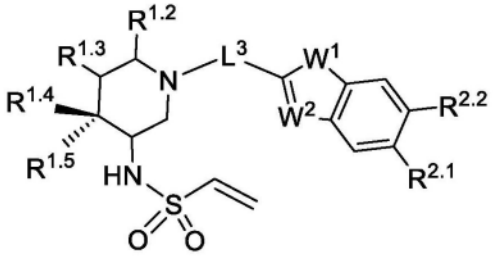
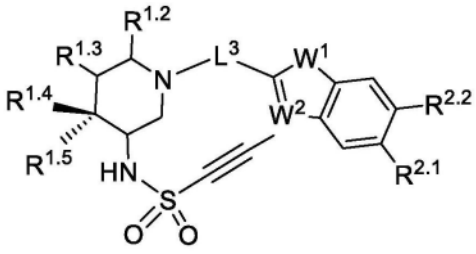
$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^{21}、L^3、W^1、W^2、W^3和z21如本文所述包含在实施例中。

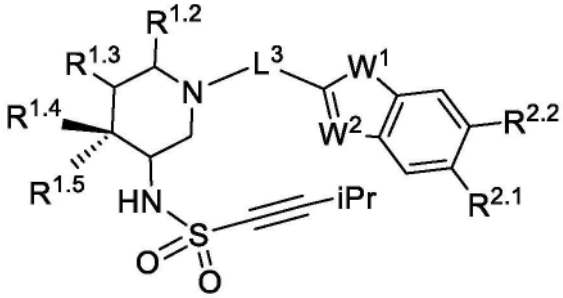
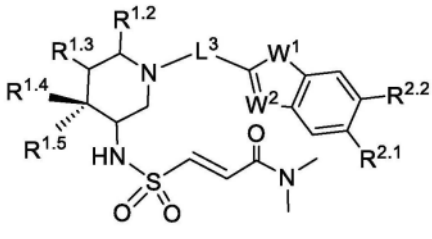
[0295] 在实施例中，化合物具有下式：

[0296]  、 、  或 。

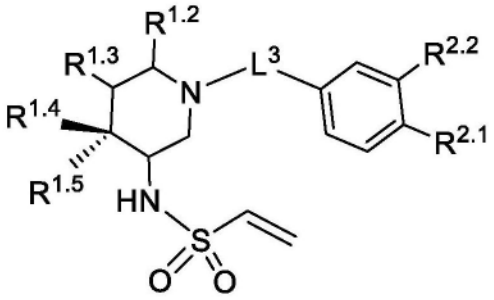
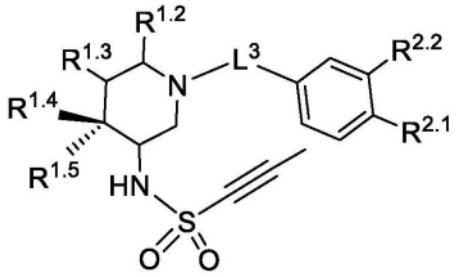
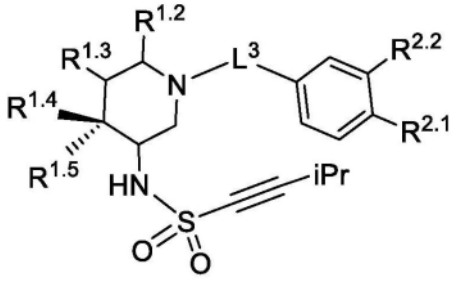
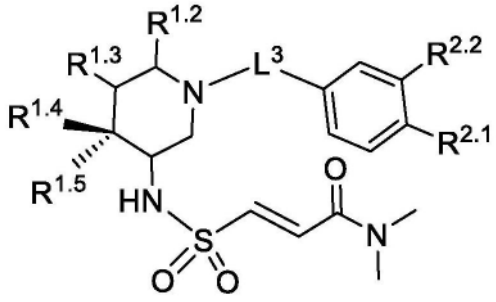
[0297] $R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、$R^{2.1}$、$R^{2.2}$、L^3、W^1和W^2如本文所述包含在实施例中。

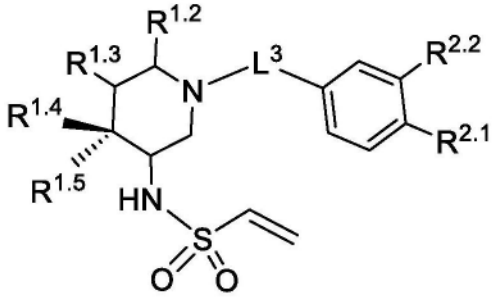
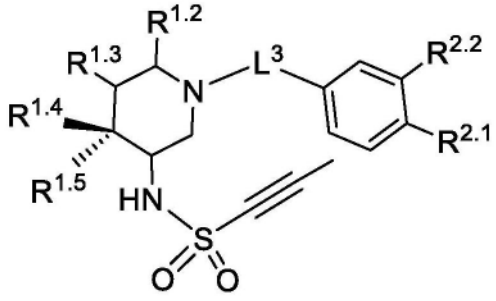
[0298] 在实施例中，化合物具有下式：

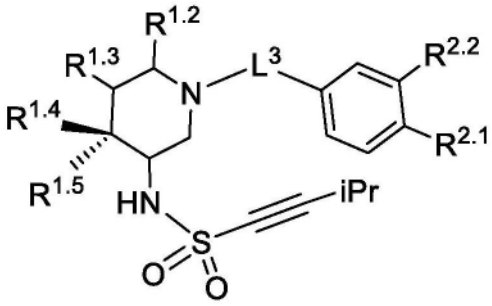
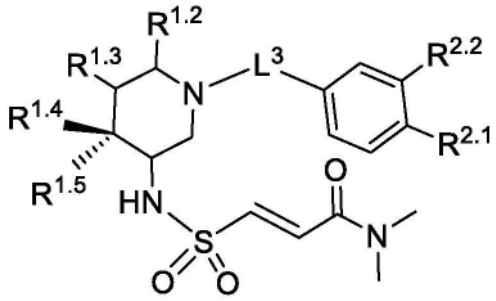
[0299]  $R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、$R^{2.1}$、$R^{2.2}$、L^3、W^1和W^2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式： 。

$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、$R^{2.1}$、$R^{2.2}$、L^3、W^1和W^2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、$R^{2.1}$、$R^{2.2}$、L^3、W^1和W^2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式： 。

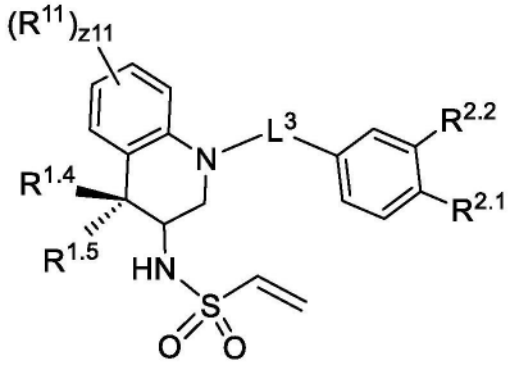
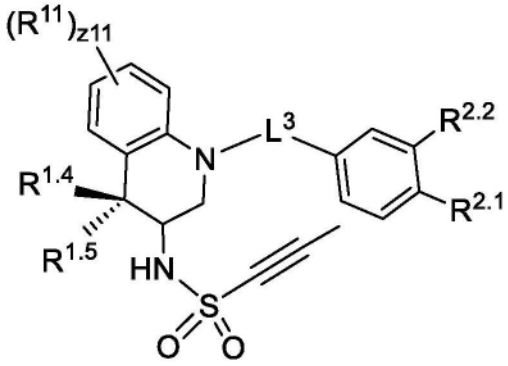
$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、$R^{2.1}$、$R^{2.2}$、L^3、W^1和W^2如本文所述包含在实施例中。

[0300] 在实施例中，化合物具有下式：、、或。$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、$R^{2.1}$、$R^{2.2}$和L^3如本文所述包含在实施例中。

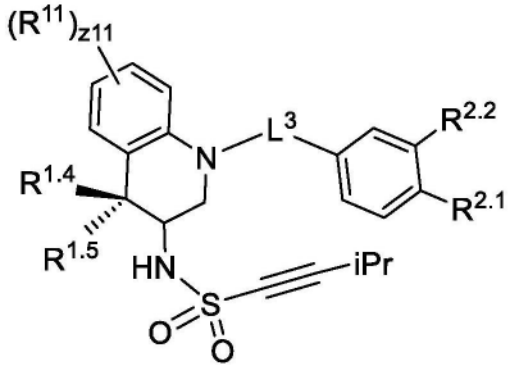
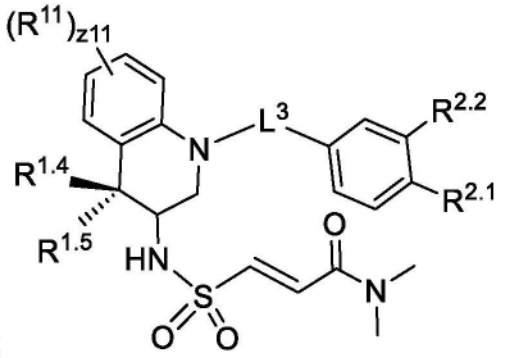
[0301] 在实施例中，化合物具有下式：。$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、$R^{2.1}$、$R^{2.2}$和L^3如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：。$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、$R^{2.1}$、$R^{2.2}$和L^3如本文所述包含在实

施例中。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、$R^{2.1}$、$R^{2.2}$和L^3如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、$R^{2.1}$、$R^{2.2}$和L^3如本文所述包含在实施例中。

[0302] 在实施例中，化合物具有下式：

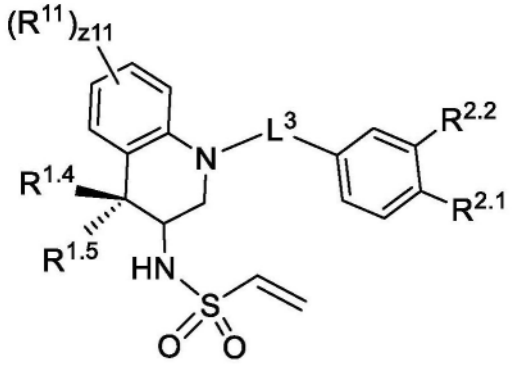
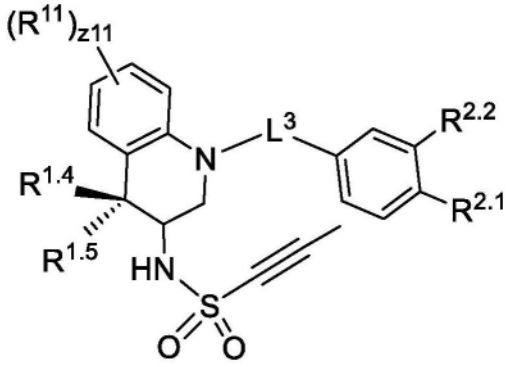
、、

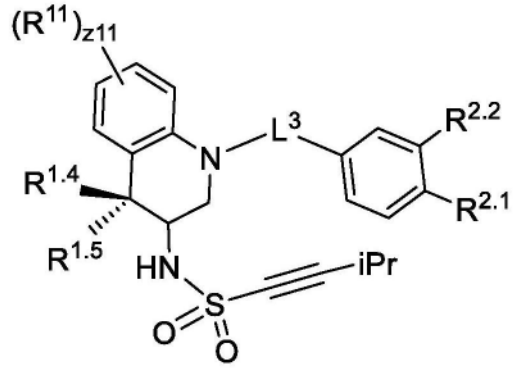
[0303]

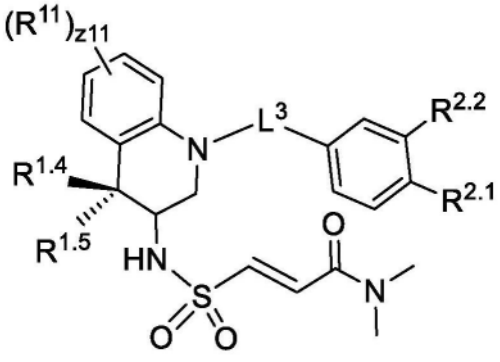
或。

$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^{11}、$R^{2.1}$、$R^{2.2}$、L^3和z11如本文所述包含在实施例中。

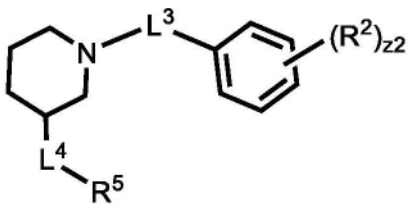
[0304] 在实施例中，化合物具有下式：

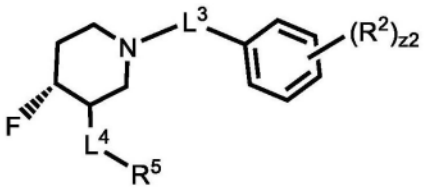
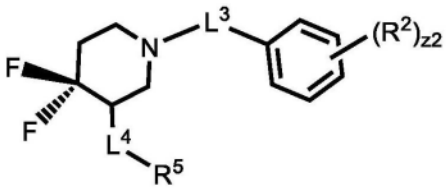
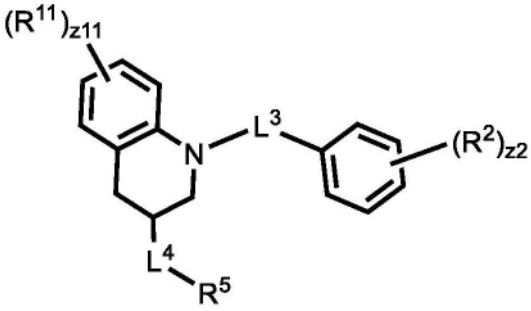
[0305]  $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^{11}、$R^{2.1}$、$R^{2.2}$、L^3和z11如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：。

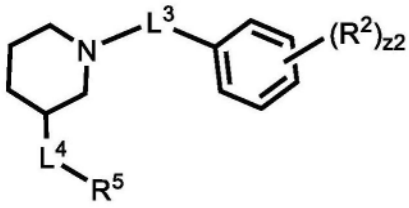
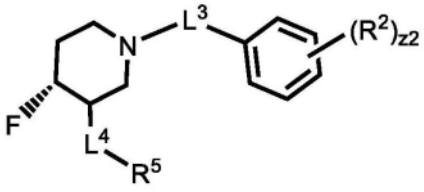
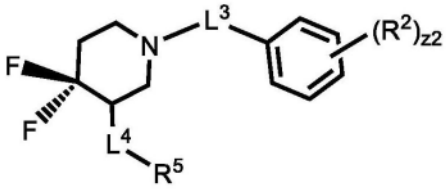
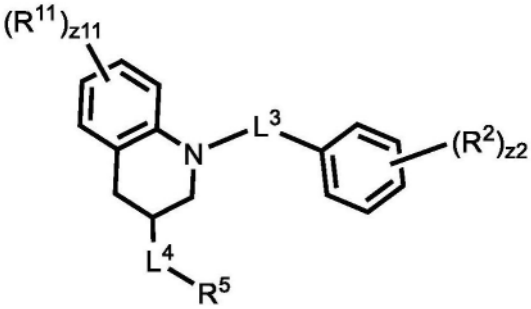
$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^{11}、$R^{2.1}$、$R^{2.2}$、L^3和z11如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：。

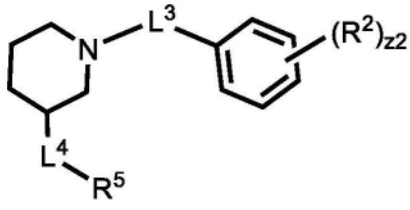
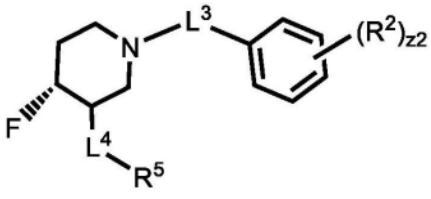
$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^{11}、$R^{2.1}$、$R^{2.2}$、L^3和z11如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：。

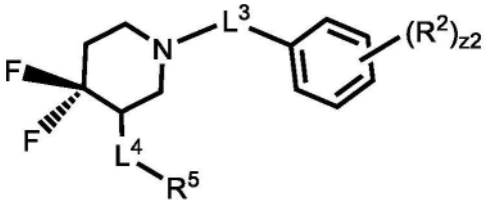
$R^{2.1}$、$R^{2.2}$、L^3和z11如本文所述包含在实施例中。

[0306] 在实施例中，化合物具有下式：、

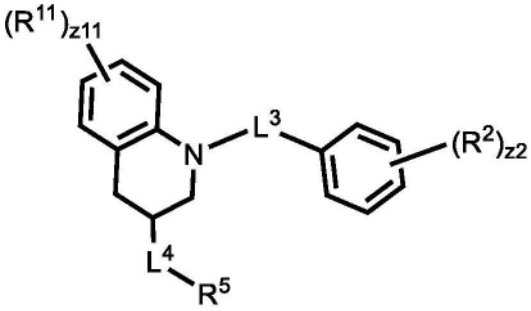

、

或

R^2、R^5、R^{11}、L^3、L^4和z11如本文所述包含在实施例中。

[0307] 在实施例中，化合物具有下式：
、

、

或

R^2、R^5、R^{11}、L^3、L^4、z2和z11如本文所述包含在实施例中。

[0308] 在实施例中，化合物具有下式：
R^2、R^5、L^3、L^4和z2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：
R^2、R^5、L^3、L^4和z2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

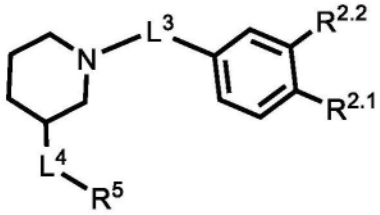


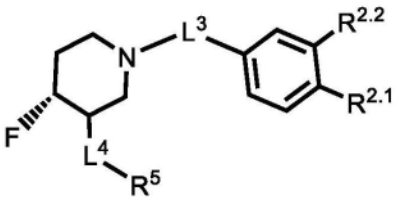
R^2、R^5、L^3、L^4和z2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

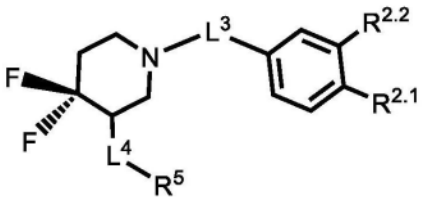


R^2、R^5、R^{11}、L^3、L^4、z2和z11如本文所述包含在实施例中。

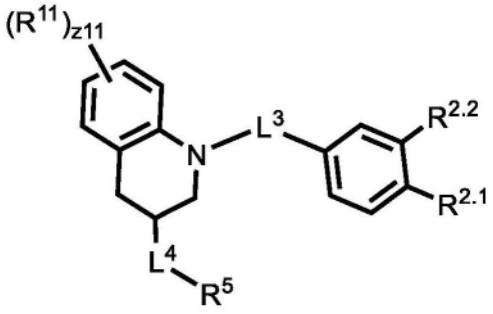
[0309] 在实施例中，化合物具有下式：





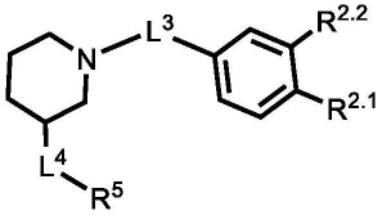


或

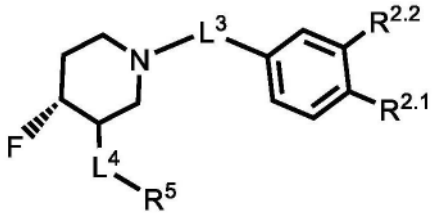


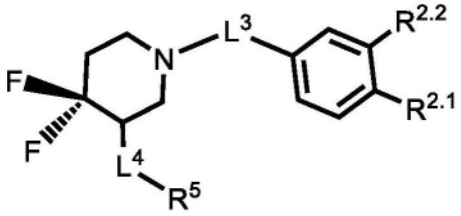
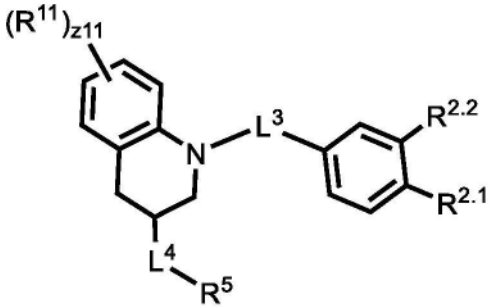
R^5、R^{11}、L^3、L^4、$R^{2.1}$、$R^{2.2}$和z11如本文所述包含在实施例中。

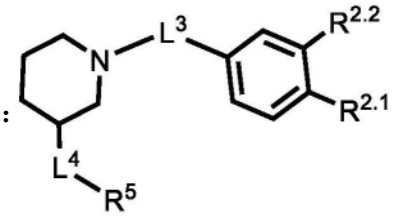
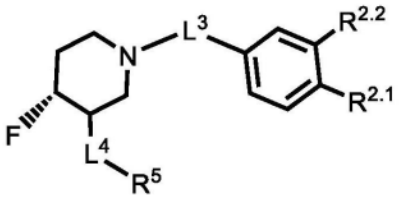
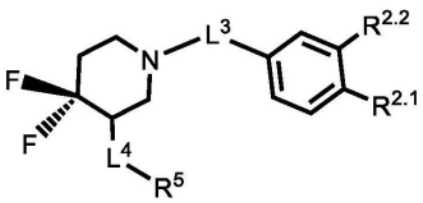
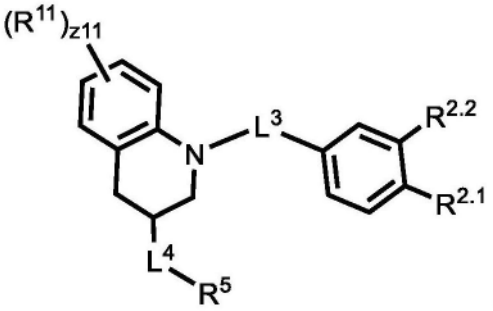
[0310] 在实施例中，化合物具有下式：

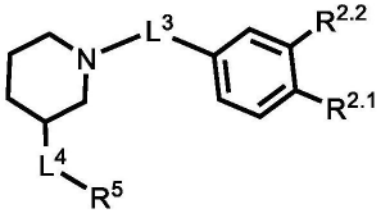
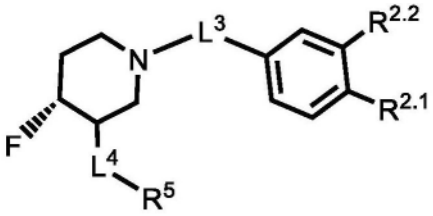
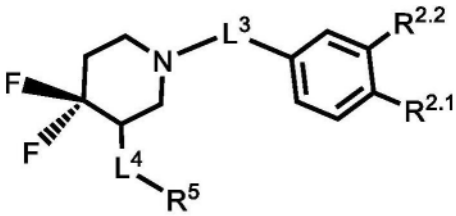
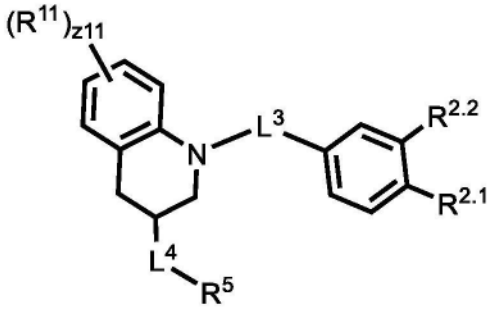


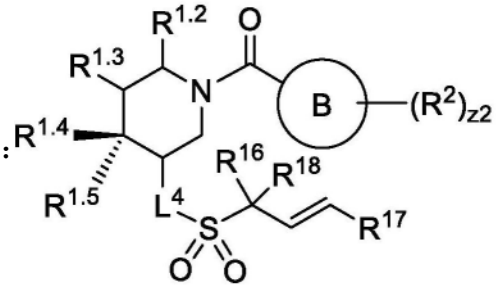
R^5、L^3、L^4、$R^{2.1}$和$R^{2.2}$如

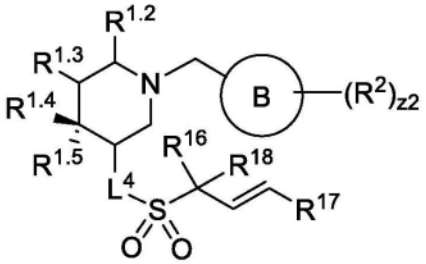
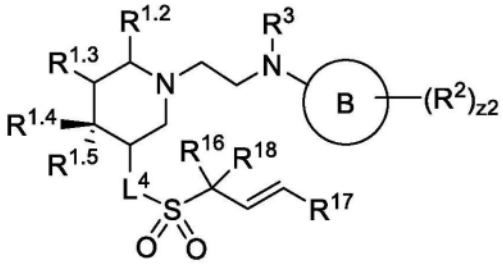
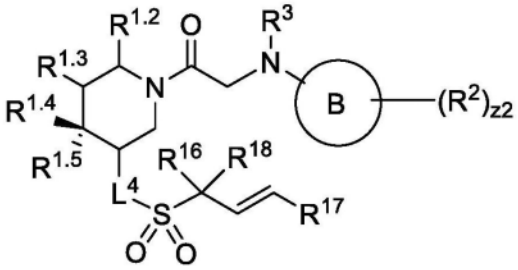
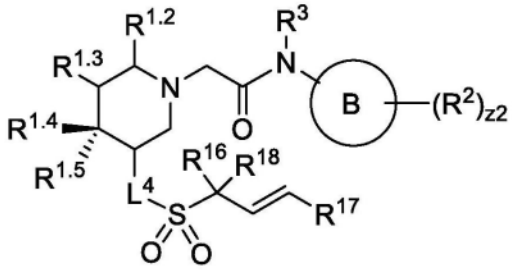
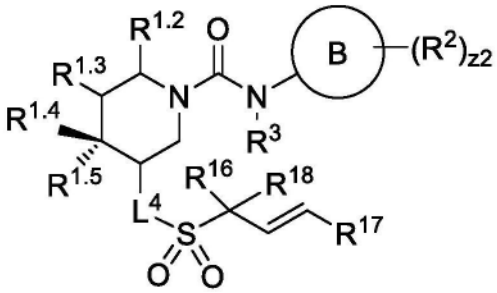
本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：。

R^5、L^3、L^4、$R^{2.1}$和$R^{2.2}$如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：。R^5、L^3、L^4、$R^{2.1}$和$R^{2.2}$如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：。R^5、R^{11}、L^3、L^4、$R^{2.1}$、$R^{2.2}$和z11如本文所述包含在实施例中。

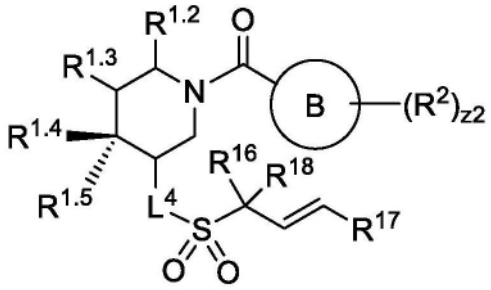
[0311] 在实施例中，化合物具有下式：、、或。R^5、R^{11}、L^3、L^4和z11如本文所述包含在实施例中。$R^{2.1}$和$R^{2.2}$独立地为氢、-F或-OCF_3。

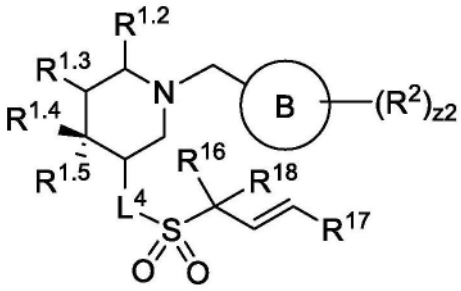
[0312] 在实施例中，化合物具有下式： R^5、L^3和L^4如本文所述包含在实施例中。$R^{2.1}$和$R^{2.2}$独立地为氢、-F或-OCF_3。在实施例中，化合物具有下式： R^5、L^3和L^4如本文所述包含在实施例中。$R^{2.1}$和$R^{2.2}$独立地为氢、-F或-OCF_3。在实施例中，化合物具有下式： R^5、L^3和L^4如本文所述包含在实施例中。$R^{2.1}$和$R^{2.2}$独立地为氢、-F或-OCF_3。在实施例中，化合物具有下式： R^5、R^{11}、L^3、L^4和z11如本文所述包含在实施例中。$R^{2.1}$和$R^{2.2}$独立地为氢、-F或-OCF_3。

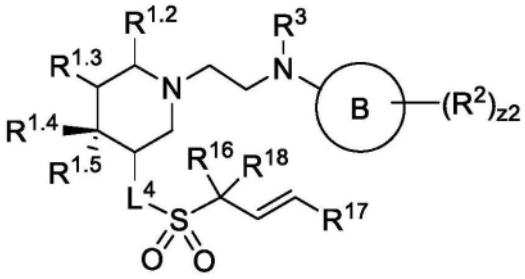
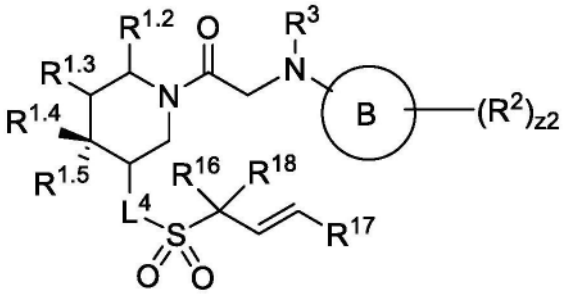
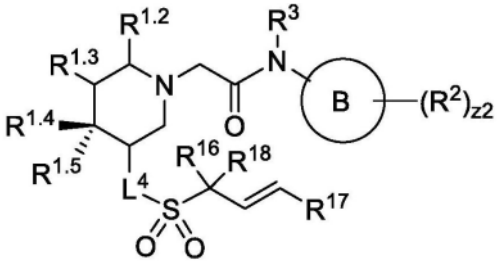
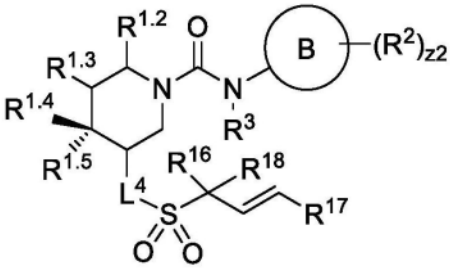
[0313] 在实施例中，化合物具有下式：


、

、

、

或

。

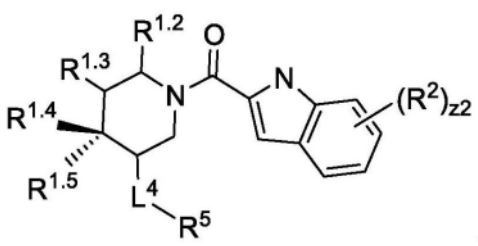
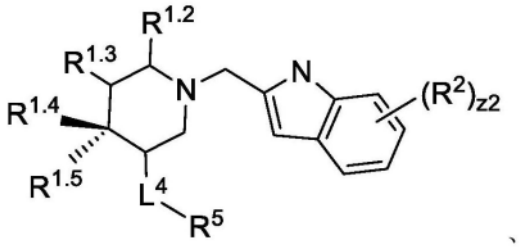
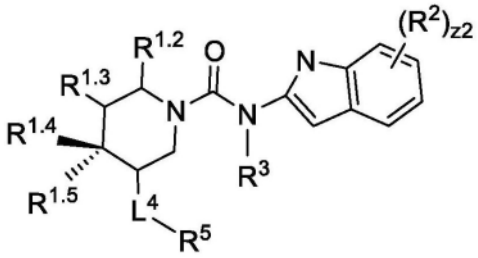
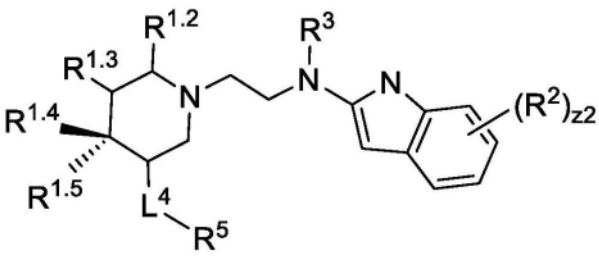
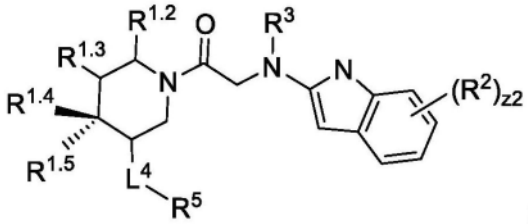
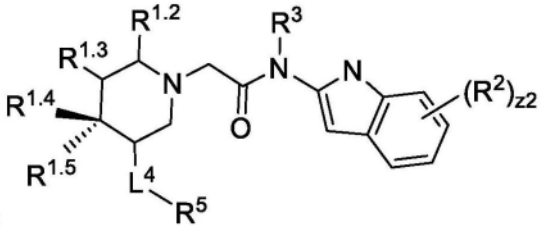
$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^{16}、R^{17}、R^{18}、L^4、环B和z2如本文所述包含在实施例中。

[0314] 在实施例中，化合物具有下式：
。$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^{16}、R^{17}、R^{18}、L^4、环B和z2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：


。$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^{16}、R^{17}、R^{18}、L^4、环B和z2如本文所

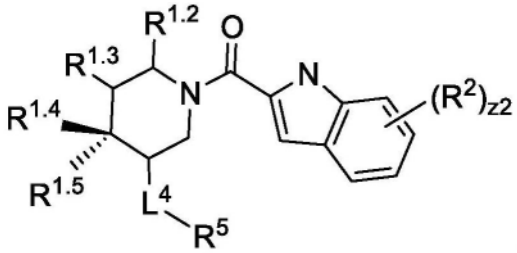
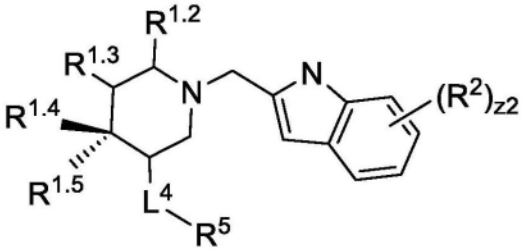
述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：。$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^{16}、R^{17}、R^{18}、L^4、环B和z2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：。$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^{16}、R^{17}、R^{18}、L^4、环B和z2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：。$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^{16}、R^{17}、R^{18}、L^4、环B和z2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：。$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^{16}、R^{17}、R^{18}、L^4、环B和z2如本文所述包含在实施例中。

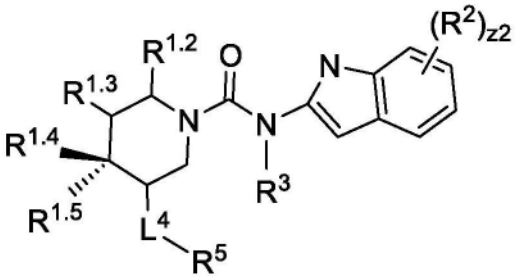
[0315] 在实施例中，化合物具有下式：

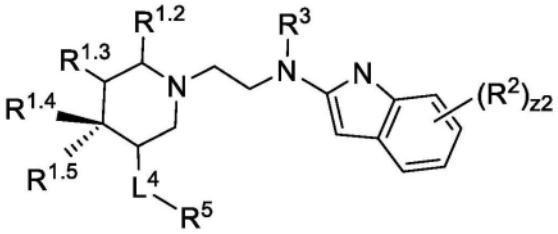
[0316]       或

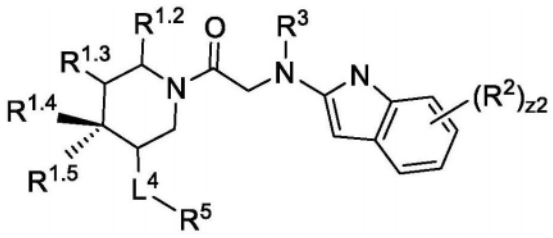
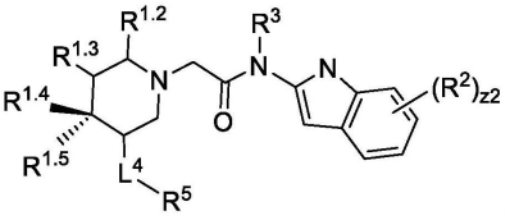
[0317] $R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、L^4和z2如本文所述包含在实施例中。

[0318] 在实施例中，化合物具有下式：

[0319]  $R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^5、L^4和z2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

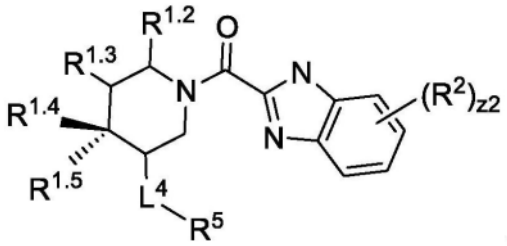
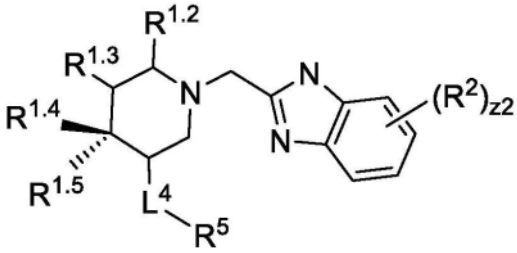
$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^5、L^4和z2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、L^4和z2如本文所述

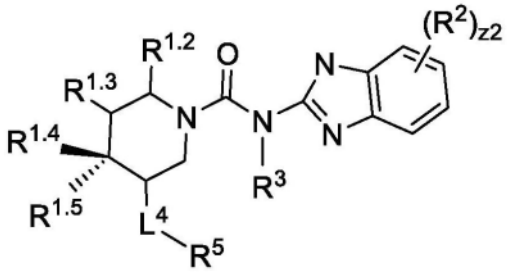
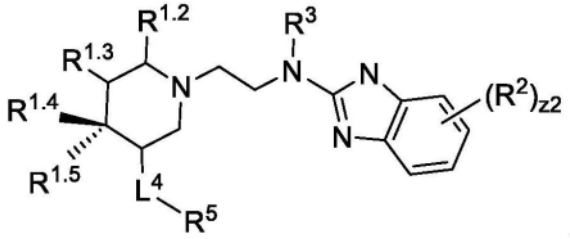
包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：。

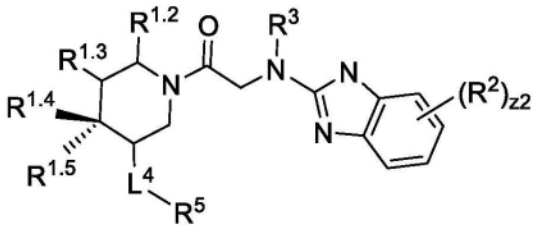
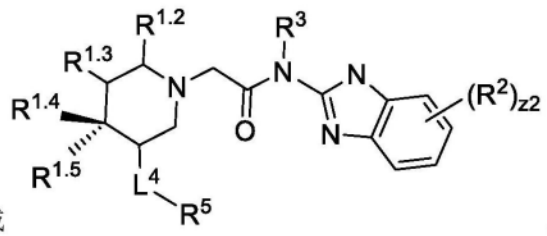
$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、L^4和z2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：。$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、L^4和z2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：。

$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、L^4和z2如本文所述包含在实施例中。

[0320] 在实施例中，化合物具有下式：

、

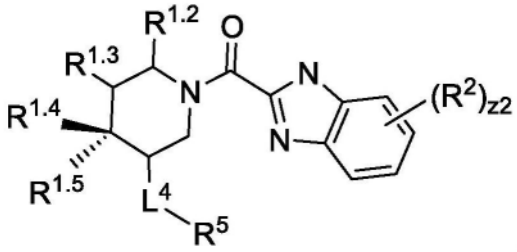
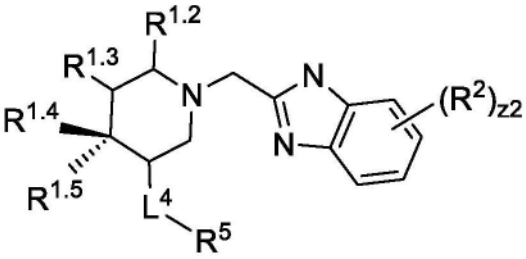
[0321] 、、

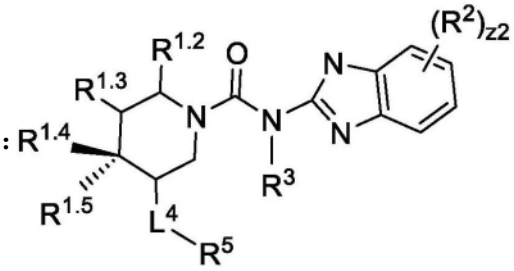
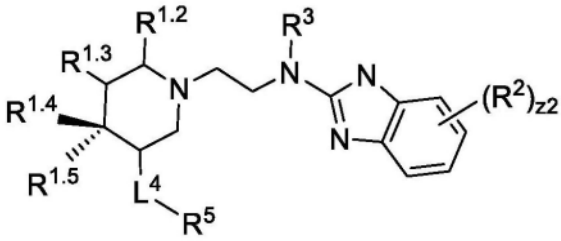
[0322] 、

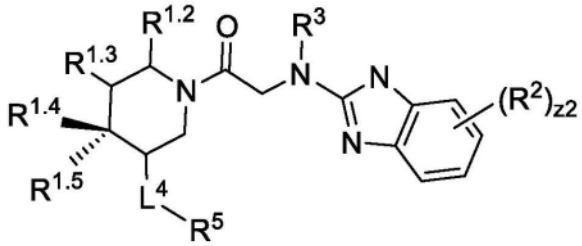
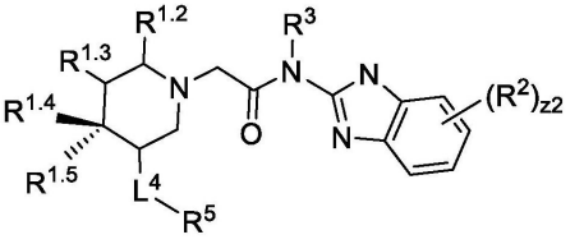
或。

[0323] $R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、L^4和z2如本文所述包含在实施例中。

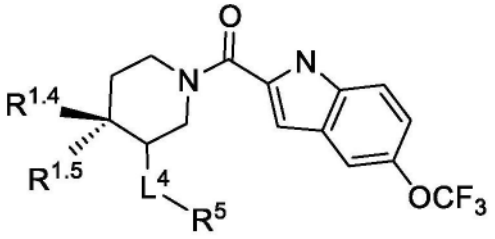
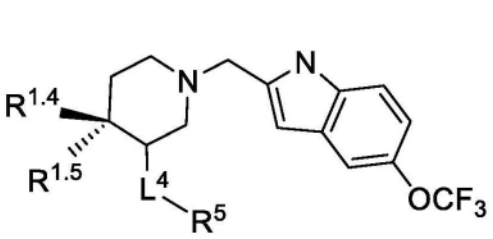
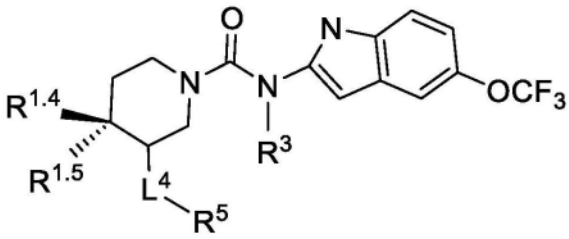
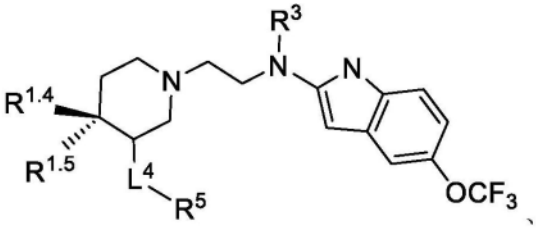
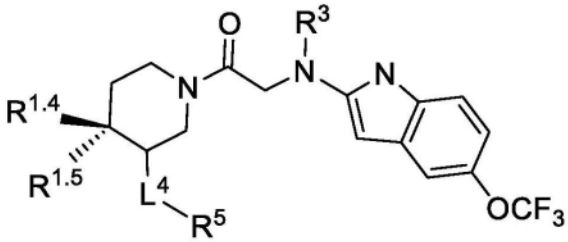
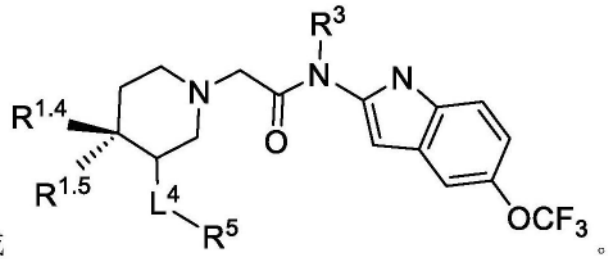
[0324] 在实施例中，化合物具有下式：

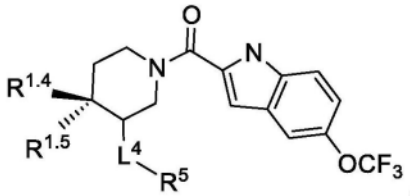
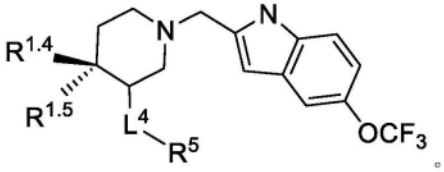
[0325]  $R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^5、L^4和z2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

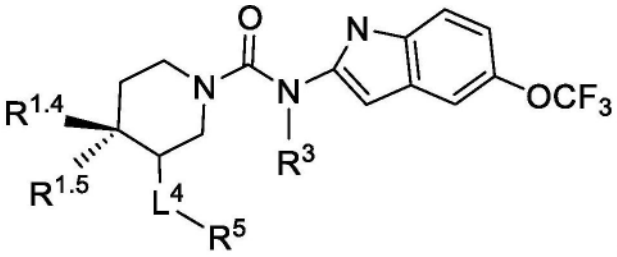
$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^5、L^4和z2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、L^4和z2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

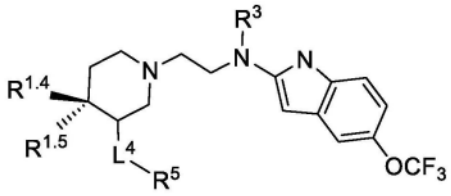
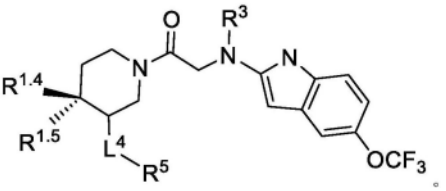
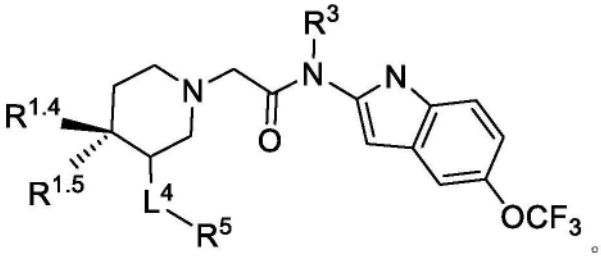
$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、L^4和z2如本文所述包含实施例。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、L^4和z2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、R^3、R^5、L^4和z2如本文所述包含在实施例中。

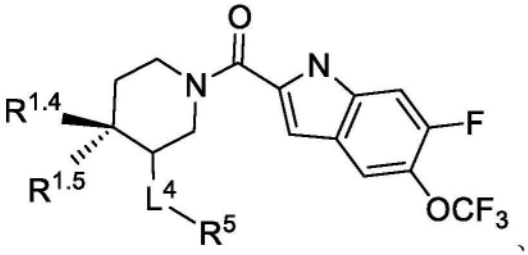
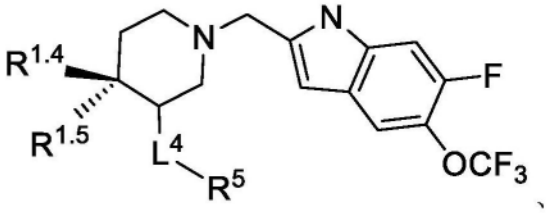
[0326] 在实施例中，化合物具有下式：、、、、、。$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。

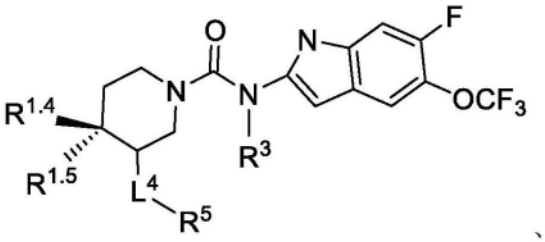
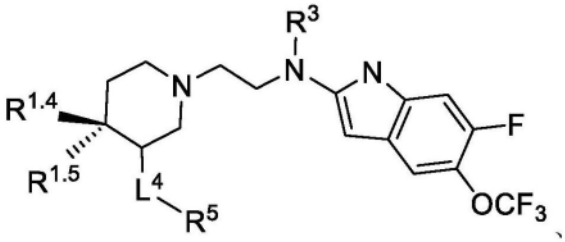
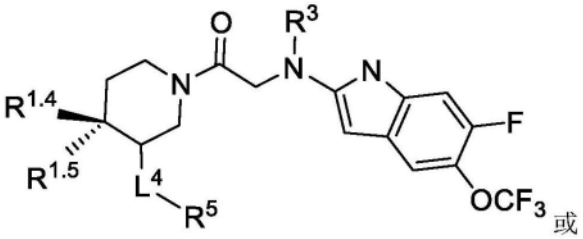
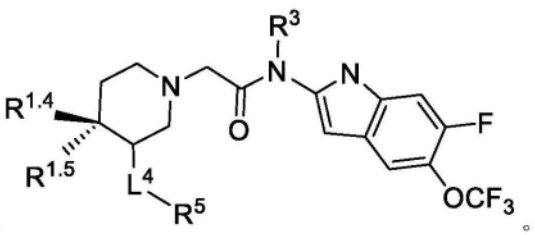
[0327] 在实施例中，化合物具有下式：。$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：。$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

。$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。

中。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。

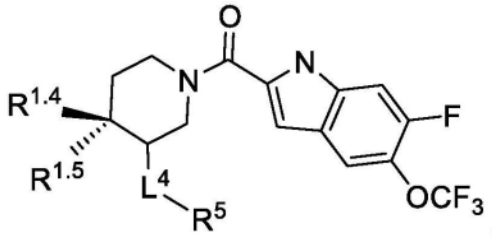
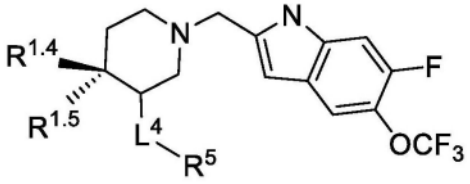
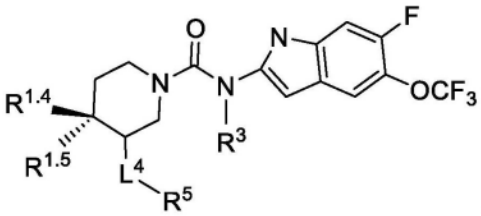
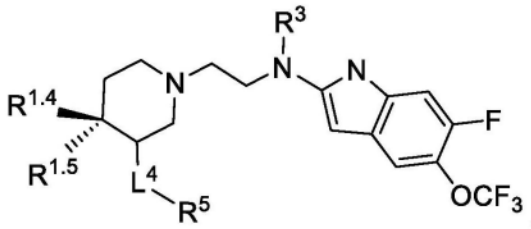
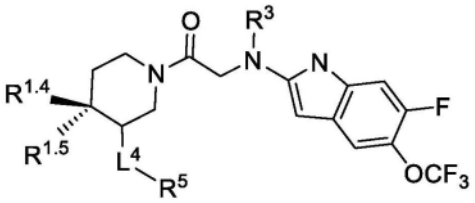
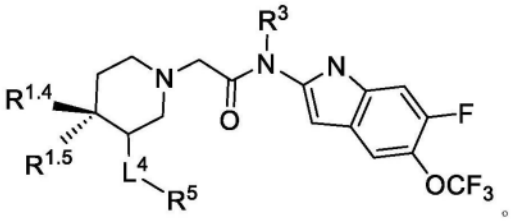
[0328] 在实施例中，化合物具有下式：

[0329] 、、

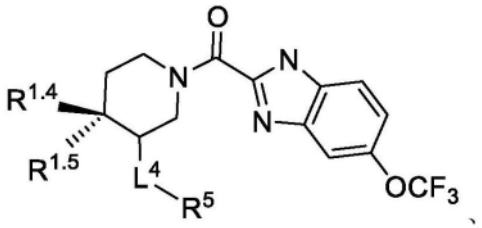
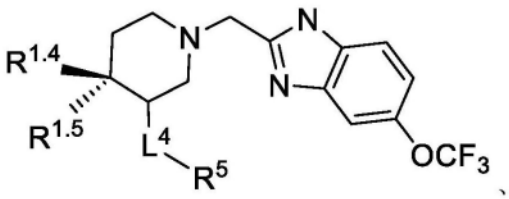
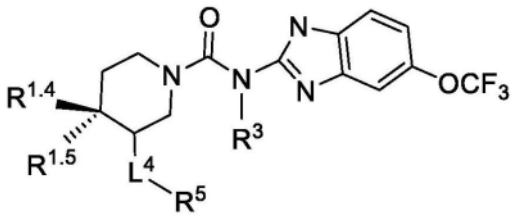
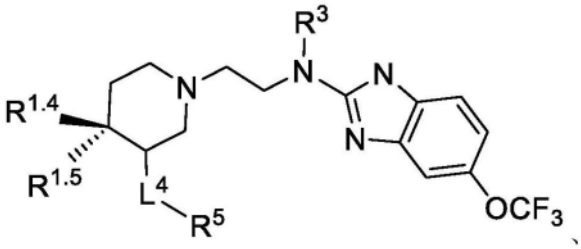
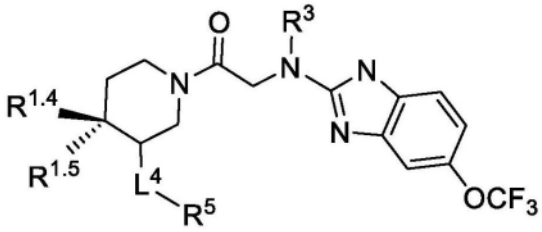
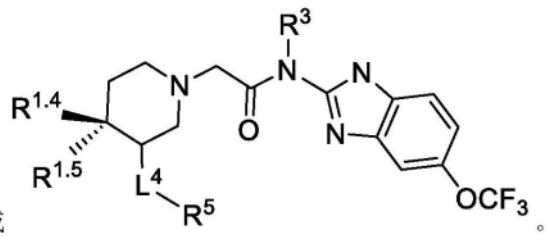
[0330] 、、或。

[0331] $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。

[0332] 在实施例中，化合物具有下式：

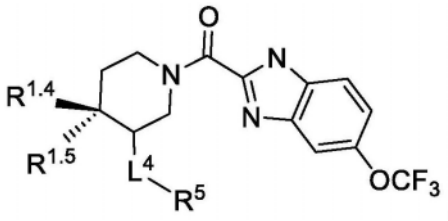
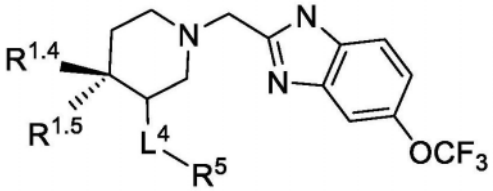
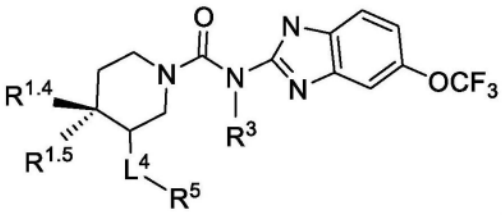
[0333]  $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。

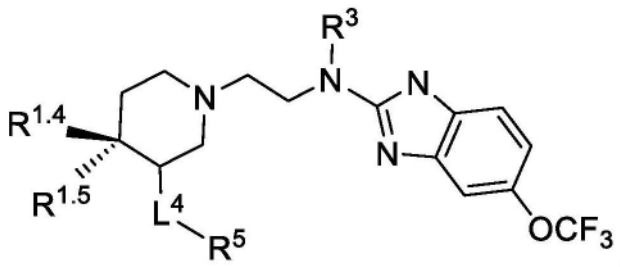
[0334] 在实施例中，化合物具有下式：

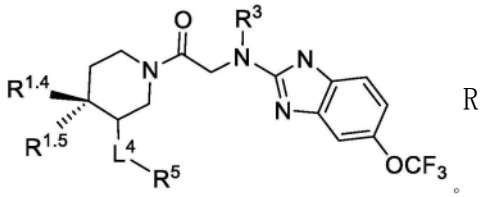
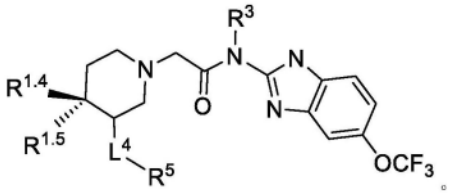
[0335] 、、、、或。

[0336] $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。

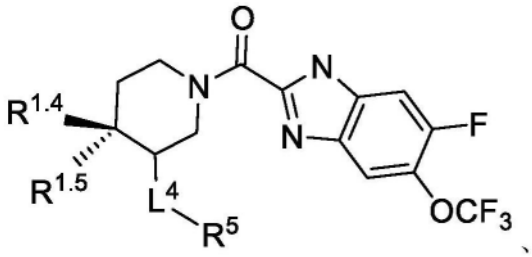
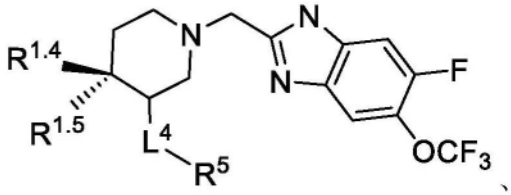
[0337] 在实施例中，化合物具有下式：

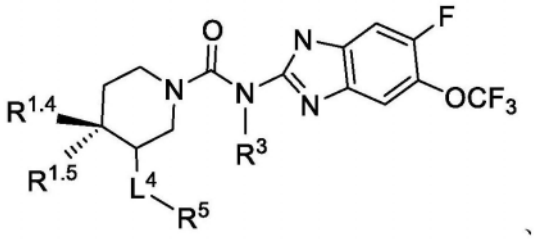
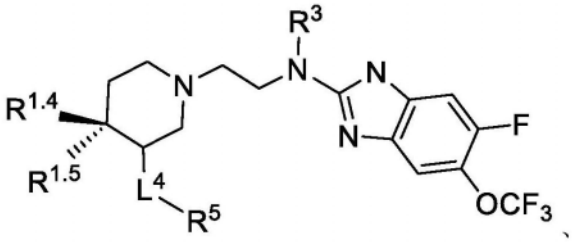
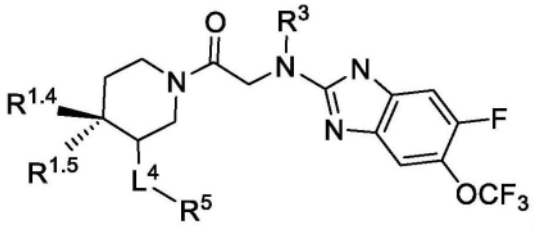
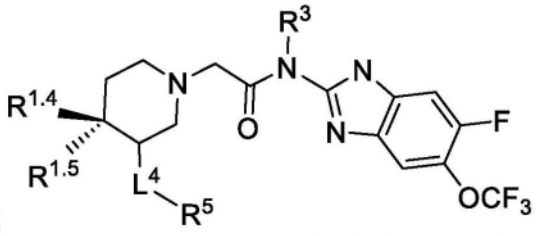
[0338] 。$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：。$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：。

$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：。$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例

中。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。

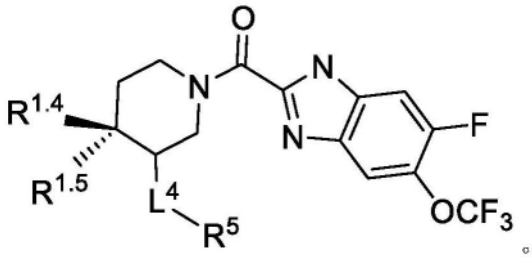
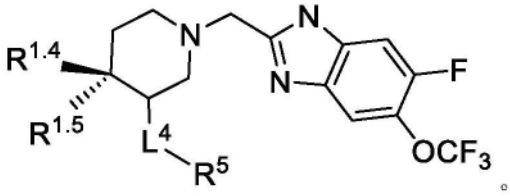
[0339] 在实施例中，化合物具有下式：

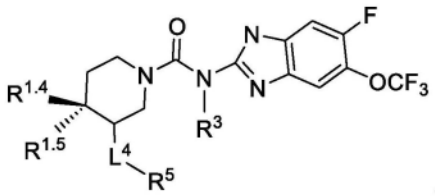
[0340]  

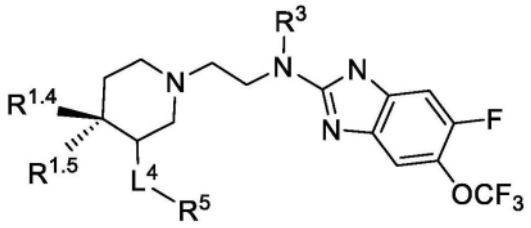
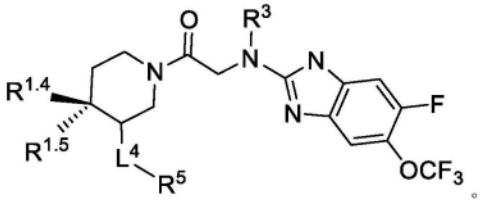
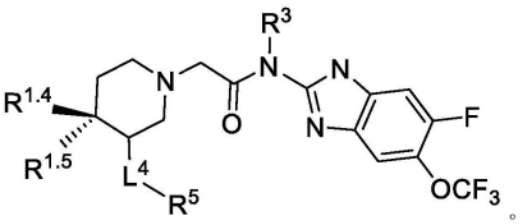
[0341]    或 

[0342] $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。

[0343] 在实施例中，化合物具有下式：

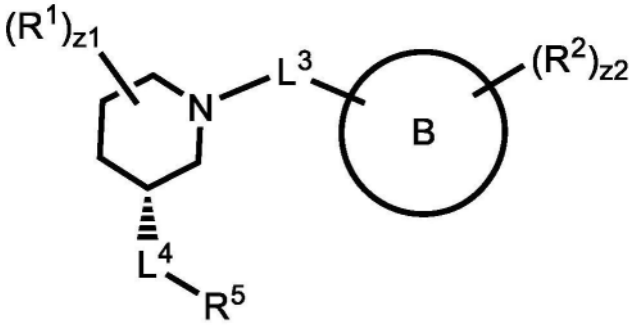
[0344]  $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式： $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^5和L^4如

本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：。

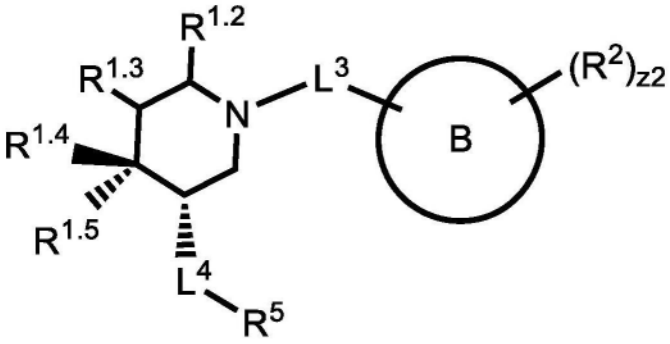
$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：。$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：。$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：。

$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^3、R^5和L^4如本文所述包含在实施例中。

[0345] 在实施例中，化合物具有下式：

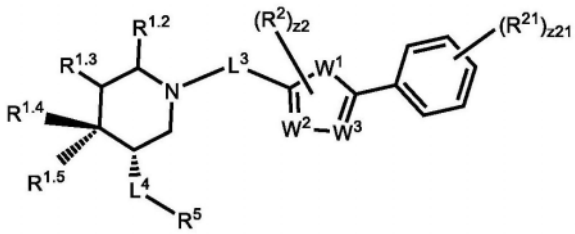
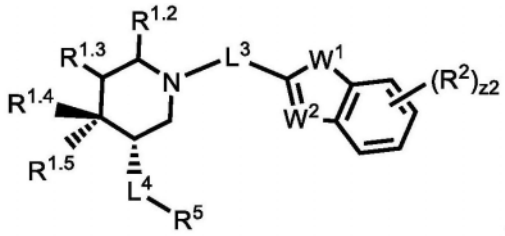
[0346] ，其中R^1、R^2、R^5、z1、z2、L^3、L^4和环B如本文所述包含在实施例中。

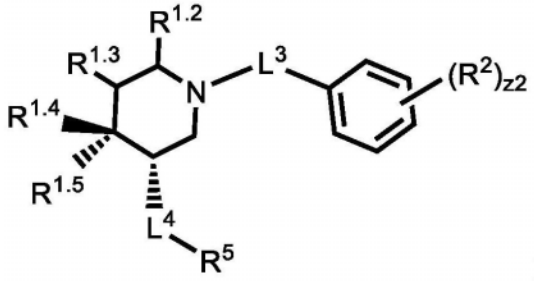
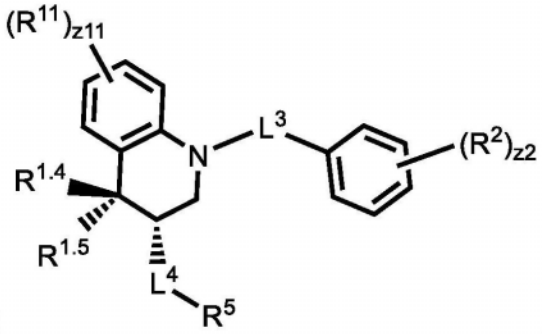
[0347] 在实施例中，化合物具有下式：

[0348] （Ia），其中$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、

R^5、z2、L^3、L^4和环B如本文所述包含在实施例中。

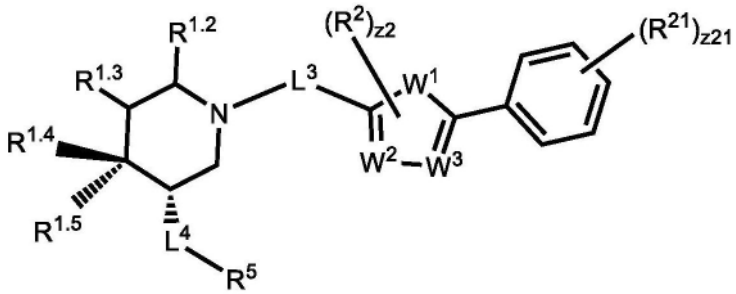
[0349] 在实施例中，化合物具有下式：

[0350]  

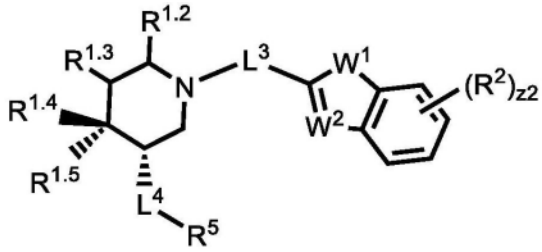
[0351]  或 

其中$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、z2、R^{11}、z11、R^{21}、z21、R^5、L^3、L^4、W^1、W^2和W^3如本文所述包含在实施例中。

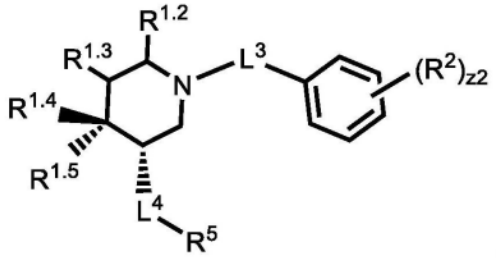
[0352] 在实施例中，化合物具有下式：

[0353] 

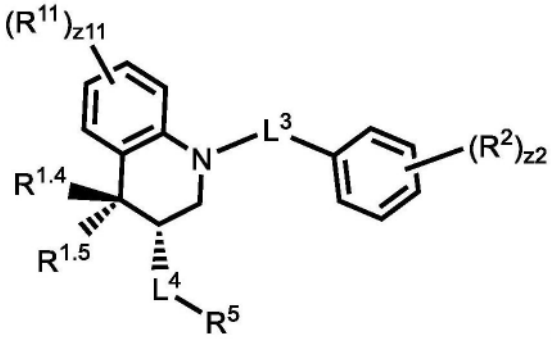
$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、z2、R^{21}、z21、R^5、L^3、L^4、W^1、W^2和W^3如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

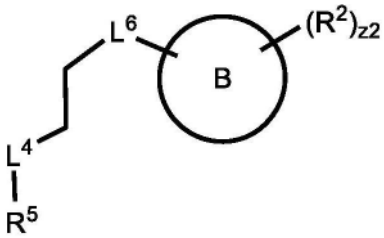
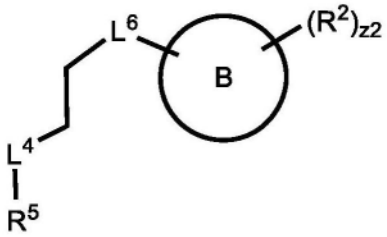
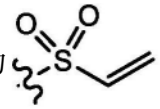
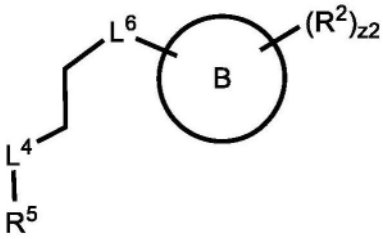
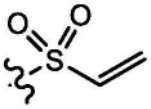


$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、z2、R^5、L^3、L^4、W^1和W^2如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

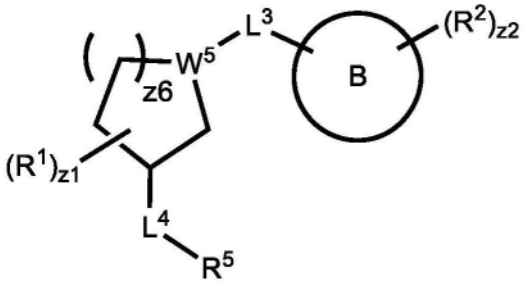


$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、z2、R^5、L^3和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有

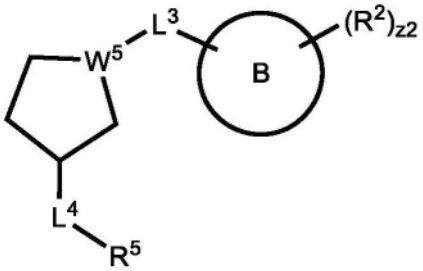
下式： $R^{1.4}$、$R^{1.5}$、R^2、z2、R^{11}、z11、R^5、L^3和L^4如本文所述包含在实施例中。

[0354] 在实施例中，化合物具有下式： 其中环B为苯基、5元到6元杂芳基或9元杂芳基；并且R^2、z2、R^5、L^4和L^6如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式： 其中环B为苯基、5元到6元杂芳基或9元杂芳基；L^4为-NH-或-NR^4-；R^5为 并且R^2、z2、R^4和L^6如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式： 其中环B为苯基、5元到6元杂芳基或9元杂芳基；L^4为-NH-或-NR^4-；R^5为 并且R^2、z2、R^4和L^6如本文所述包含在实施例中。

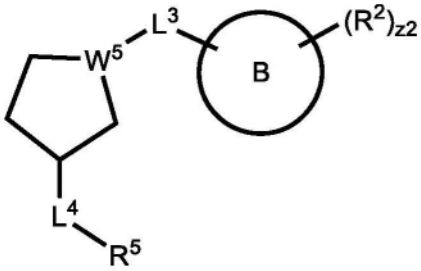
[0355] 在实施例中，化合物具有下式：

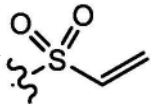
[0356] 

(I)，其中W^5为CH，环B为苯基；并且R^2、z1、R^2、z2、z6、R^5、L^3和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

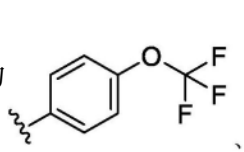


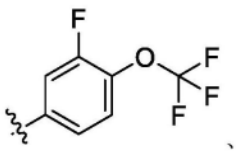
(I)，其中W^5为CH，环B为苯基；并且R^2、z2、R^5、L^3和L^4如本文所述包含在实施例中。在实施例中，化合物具有下式：

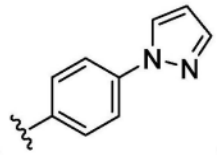


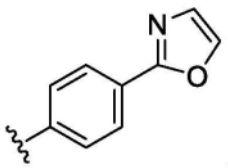
(I)，其中W^5为CH，环B为苯基，L^4为-NH-；R^5为

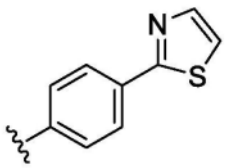
并且R^2、z2和L^3如本文所述包含在实施例中。

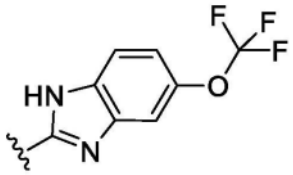
[0357] 在实施例中，(环B)-$(R^2)_{z2}$为

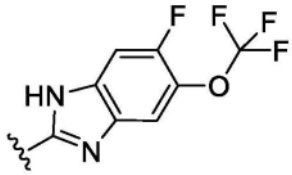
、

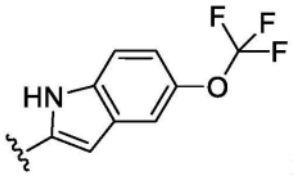
、

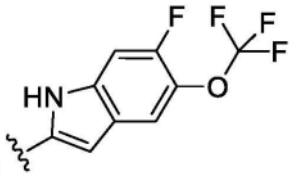
、

、

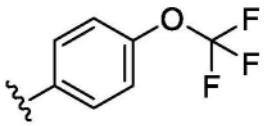
、

、

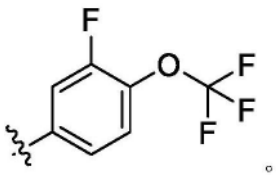
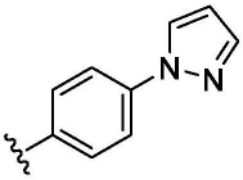
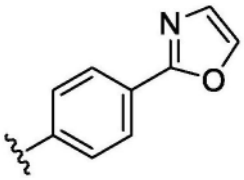
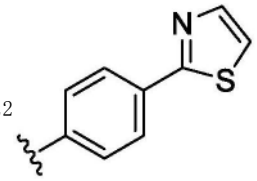
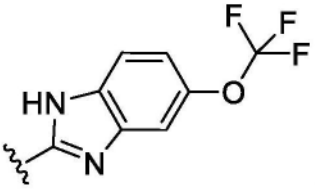
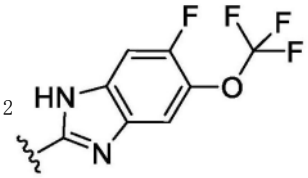
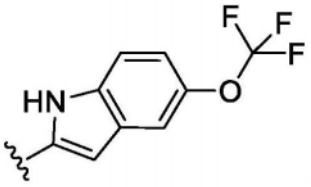
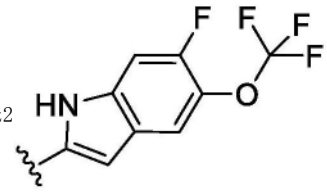
、



或。

[0358] 在实施例中，(环B)-$(R^2)_{z2}$为

。在实施例中，(环B)-$(R^2)_{z2}$为。


在实施例中，(环B)-$(R^2)_{z2}$
在实施例中，(环B)-$(R^2)_{z2}$
在实施例中，(环B)-$(R^2)_{z2}$
在实施例中，(环B)-$(R^2)_{z2}$
在实施例中，(环B)-$(R^2)_{z2}$
在实施例中，(环B)-$(R^2)_{z2}$
在实施例中，(环B)-$(R^2)_{z2}$
。

[0359] R^1独立地为卤素、$-CX^1_3$、$-CHX^1_2$、$-CH_2X^1$、$-OCX^1_3$、$-OCH_2X^1$、$-OCHX^1_2$、-CN、$-SO_{n1}R^{1D}$、$-SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$、$-NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、$-ONR^{1A}R^{1B}$、$-NHC(O)NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、$-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{1A}R^{1B}$、$-C(O)R^{1C}$、$-C(O)-OR^{1C}$、$-C(O)NR^{1A}R^{1B}$、$-OR^{1D}$、$-NR^{1A}SO_2R^{1D}$、$-NR^{1A}C(O)R^{1C}$、$-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$、$-NR^{1A}OR^{1C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基；位于相邻碳上的两个相邻R^1取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的苯基或经取代的或未经取代的杂芳基，或者与同一碳原子键合的两个R^1取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的烷基或经取代的或未经取代的杂环烷基。

[0360] 在实施例中，R^1独立地为卤素、$-CX^1_3$、$-CHX^1_2$、$-CH_2X^1$、$-OCX^1_3$、$-OCH_2X^1$、$-OCHX^1_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-C(O)N(CH_3)_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、-NHOH、$-SF_5$、$-N_3$、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{10}芳基或经取代的或未经取代的5元到10元杂芳基；位于相邻碳上的两个相邻R^1取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的苯基或经取代的或未经取代的5元到6元杂芳基，或者与同一碳原子键合的两个R^1取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基或经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基。

[0361] 在实施例中，R^1独立地为卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-N_3$、经取代的或未经取代的C_1-C_3烷基、经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到

6元杂环烷基、经取代的或未经取代的苯基或经取代的或未经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中，R^1独立地为卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-N_3$、经取代的或未经取代的C_1-C_3烷基或经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，R^1独立地为卤素。在实施例中，R^1独立地为-F。在实施例中，R^1独立地为-Cl。在实施例中，R^1独立地为-Br。在实施例中，R^1独立地为-I。在实施例中，R^1独立地为$-CCl_3$。在实施例中，R^1独立地为$-CBr_3$。在实施例中，R^1独立地为$-CF_3$。在实施例中，R^1独立地为$-CI_3$。在实施例中，R^1独立地为-CN。在实施例中，R^1独立地为-OH。在实施例中，R^1独立地为$-NH_2$。在实施例中，R^1独立地为-COOH。在实施例中，R^1独立地为$-CONH_2$。在实施例中，R^1独立地为$-OCCl_3$。在实施例中，R^1独立地为$-OCF_3$。在实施例中，R^1独立地为$-OCBr_3$。在实施例中，R^1独立地为$-OCI_3$。在实施例中，R^1独立地为$-N_3$。在实施例中，R^1独立地为经取代的或未经取代的C_1-C_3烷基。在实施例中，R^1独立地为未经取代的甲基。在实施例中，R^1独立地为未经取代的乙基。在实施例中，R^1独立地为未经取代的丙基。在实施例中，R^1独立地为经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，R^1独立地为未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，R^1独立地为经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基。在实施例中，R^1独立地为经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基。在实施例中，R^1独立地为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中，R^1独立地为经取代的或未经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中，R^1独立地为或经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中，R^1独立地为未经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中，R^1独立地为未经取代的5元杂芳基。在实施例中，R^1独立地为未经取代的6元杂芳基。

[0362] 在实施例中，位于相邻碳上的两个R^1取代基连接以形成经取代的或未经取代的苯基或经取代的或未经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中，位于相邻碳上的两个R^1取代基连接以形成经取代的或未经取代的苯基。在实施例中，位于相邻碳上的两个R^1取代基连接以形成R^{11}-经取代的苯基。在实施例中，位于相邻碳上的两个R^1取代基连接以形成未经取代的苯基。在实施例中，位于相邻碳上的两个R^1取代基连接以形成经取代的或未经取代的5元到6元杂芳基。

[0363] 在实施例中，R^2独立地为氧基、卤素、$-CX^2_3$、$-CHX^2_2$、$-CH_2X^2$、$-OCX^2_3$、$-OCH_2X^2$、$-OCHX^2_2$、-CN、$-SO_{n2}R^{2D}$、$-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、$-NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、$-ONR^{2A}R^{2B}$、$-NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、$-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$、$-N(O)_{m2}$、$-NR^{2A}R^{2B}$、$-C(O)R^{2C}$、$-C(O)-OR^{2C}$、$-C(O)NR^{2A}R^{2B}$、$-OR^{2D}$、$-NR^{2A}SO_2R^{2D}$、$-NR^{2A}C(O)R^{2C}$、$-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$、$-NR^{2A}OR^{2C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代的或未经取代的$C_1$-$C_6$烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{10}芳基或经取代的或未经取代的5元到10元杂芳基；位于相邻碳上的两个相邻R^2取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的苯基或经取代的或未经取代的5元到6元杂芳基。

[0364] 在实施例中，R^2独立地为卤素、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$或未经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中，R^2独立地为卤素。在实施例中，R^2独立地为-F。在实施例中，R^2独立地为-Cl。在实施例中，R^2独立地为-Br。在实施例中，R^2独立地为-I。在实施例中，R^2独立地为$-OCCl_3$。在实施例中，R^2独立地为$-OCF_3$。在实施例中，R^2独立地为$-OCBr_3$。在实施例中，R^2独立地为$-OCI_3$。在实施例中，R^2为未经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中，R^2为未经取代的5元杂芳基。在实施例中，R^2为未经取代的6元杂芳基。在实施例中，R^2为未经取代的吡咯基、吡唑

基、哒嗪基、三嗪基、嘧啶基(pyrimidinyl)、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基(pyrimidyl)、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃、异苯并呋喃基、吲哚基或异吲哚基。在实施例中,R^2为未经取代的苯基、苯并咪唑基或吲哚基。在实施例中,R^2为未经取代的吡咯基。在实施例中,R^2为未经取代的吡唑基。在实施例中,R^2为未经取代的哒嗪基。在实施例中,R^2为未经取代的三嗪基。在实施例中,R^2为未经取代的嘧啶基(pyrimidinyl)。在实施例中,R^2为未经取代的咪唑基。在实施例中,R^2为未经取代的吡嗪基。在实施例中,R^2为未经取代的噁唑基。在实施例中,R^2为未经取代的异噁唑基。在实施例中,R^2为未经取代的噻唑基。在实施例中,R^2为未经取代的呋喃基。在实施例中,R^2为未经取代的噻吩基。在实施例中,R^2为未经取代的吡啶基。在实施例中,R^2为未经取代的嘧啶基(pyrimidyl)。在实施例中,R^2为未经取代的苯并噻唑基。在实施例中,R^2为未经取代的苯并噁唑基。在实施例中,R^2为未经取代的苯并咪唑基。在实施例中,R^2为未经取代的苯并呋喃。在实施例中,R^2为未经取代的异苯并呋喃基。在实施例中,R^2为未经取代的吲哚基。在实施例中,R^2为或未经取代的异吲哚基。在实施例中,R^2独立地为-F或-OCF_3。

[0365] 在实施例中,R^2独立地为卤素、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3或经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中,R^2独立地为卤素。在实施例中,R^2独立地为-F。在实施例中,R^2独立地为-Cl。在实施例中,R^2独立地为-Br。在实施例中,R^2独立地为-I。在实施例中,R^2独立地为-$OCCl_3$。在实施例中,R^2独立地为-OCF_3。在实施例中,R^2独立地为-$OCBr_3$。在实施例中,R^2独立地为-OCI_3。在实施例中,R^2为经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中,R^2为经取代的5元杂芳基。在实施例中,R^2为经取代的6元杂芳基。在实施例中,R^2为经取代的吡咯基、吡唑基、哒嗪基、三嗪基、嘧啶基(pyrimidinyl)、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基(pyrimidyl)、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃、异苯并呋喃基、吲哚基或异吲哚基。在实施例中,R^2为经取代的苯基、苯并咪唑基或吲哚基。在实施例中,R^2为经取代的吡咯基。在实施例中,R^2为经取代的吡唑基。在实施例中,R^2为经取代的哒嗪基。在实施例中,R^2为经取代的三嗪基。在实施例中,R^2为经取代的嘧啶基(pyrimidinyl)。在实施例中,R^2为经取代的咪唑基。在实施例中,R^2为经取代的吡嗪基。在实施例中,R^2为经取代的噁唑基。在实施例中,R^2为经取代的异噁唑基。在实施例中,R^2为经取代的噻唑基。在实施例中,R^2为经取代的呋喃基。在实施例中,R^2为经取代的噻吩基。在实施例中,R^2为经取代的吡啶基。在实施例中,R^2为经取代的嘧啶基(pyrimidyl)。在实施例中,R^2为经取代的苯并噻唑基。在实施例中,R^2为经取代的苯并噁唑基。在实施例中,R^2为经取代的苯并咪唑基。在实施例中,R^2为经取代的苯并呋喃。在实施例中,R^2为经取代的异苯并呋喃基。在实施例中,R^2为经取代的吲哚基。在实施例中,R^2为或经取代的异吲哚基。在实施例中,R^2独立地为-F或-OCF_3。

[0366] 在实施例中,L^3为键、-$S(O)_2$-、-NR^3-、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)NR^3-、-NR^3C(O)-、-N(R^3)CH_2-、-NR^3C(O)NH-、-NHC(O)NR^3-、-C(O)O-、-OC(O)-、经取代的或未经取代的C_1-C_6亚烷基或经取代的或未经取代的2元到6元亚杂烷基。

[0367] 在实施例中,L^3为-C(O)-、-CH_2-、-C(O)NR^3-、-$CH_2CH_2NR^3$-、-C(O)CH_2NR^3-或-CH_2C(O)NR^3。在实施例中,L^3为-C(O)-。在实施例中,L^3为-CH_2-。在实施例中,L^3为-C(O)NR^3-。在实施例中,L^3为-$CH_2CH_2NR^3$-。在实施例中,L^3为-C(O)CH_2NR^3-。在实施例中,L^3为-CH_2C(O)NR^3。在实施例中,L^3为-C(O)-、-CH_2-、-C(O)NH-、-CH_2CH_2NH-、-C(O)CH_2NH-或-CH_2C(O)NH。在实施例中,

其中L^3为-CH_2-或-C(O)NH-。在实施例中，L^3为-C(O)NH-。在实施例中，L^3为-CH_2CH_2NH-。在实施例中，L^3为-C(O)CH_2NH-。在实施例中，L^3为或-CH_2C(O)NH。在实施例中，L^3为键、经取代的或未经取代的C_1-C_6亚烷基或经取代的或未经取代的2元到6元亚杂烷基。在实施例中，L^3为键。在实施例中，L^3为经取代的或未经取代的C_1-C_6亚烷基。在实施例中，L^3为经取代的或未经取代的2元到6元亚杂烷基。

[0368] 在实施例中，L^4为-NH-。

[0369] 在实施例中，L^4为-CH_2-。

[0370] 在实施例中，L^4为-N(CH_3)-。

[0371] 在实施例中，L^6为-N(R^6)-L^3-。在实施例中，L^6为-N(R^6)-L^3-；L^3为-CH_2-；并且R^6如本文所述包含实施例。

[0372] 在实施例中，L^6为-N(R^6)-L^3-；L^3为-CH_2-；并且R^6为-CF_3、-$COCH_3$或环丙基。

[0373] 在实施例中，L^6为-C(O)NH-。

[0374] 在实施例中，W^5为CH。在实施例中，W^5为N。

[0375] 在实施例中，R^3、R^4和R^6独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-CO(C_1-C_6烷基)、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、未经取代的C_1-C_6烷基、未经取代的2元到6元杂烷基、未经取代的C_3-C_6环烷基或未经取代的3元到6元杂环烷基。

[0376] 在实施例中，R^3、R^4和R^6独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、未经取代的C_1-C_6烷基或未经取代的2元到6元杂烷基。

[0377] 在实施例中，R^3独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$COCH_3$、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、未经取代的C_1-C_6烷基、未经取代的2元到6元杂烷基、未经取代的C_3-C_6亚环烷基或未经取代的3元到6元亚杂环烷基。

[0378] 在实施例中，R^3独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、未经取代的C_1-C_6烷基或未经取代的2元到6元杂烷基。

[0379] 在实施例中，R^4独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$COCH_3$、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、未经取代的C_1-C_6烷基、未经取代的2元到6元杂烷基、未经取代的C_3-C_6亚环烷基或未经取代的3元到6元亚杂环烷基。

[0380] 在实施例中，R^4独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、未经取代的C_1-C_6烷基或

未经取代的2元到6元杂烷基。

[0381] 在实施例中，R^6独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-COCH_3$、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、未经取代的C_1-C_6烷基、未经取代的2元到6元杂烷基、未经取代的C_3-C_6亚环烷基或未经取代的3元到6元亚杂环烷基。

[0382] 在实施例中，R^6独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、未经取代的C_1-C_6烷基或未经取代的2元到6元杂烷基。

[0383] 在实施例中，R^3独立地为氢。在实施例中，R^3独立地为$-CCl_3$。在实施例中，R^3独立地为$-CBr_3$。在实施例中，R^3独立地为$-CF_3$。在实施例中，R^3独立地为$-CI_3$。在实施例中，R^3独立地为$CHCl_2$。在实施例中，R^3独立地为$-CHBr_2$。在实施例中，R^3独立地为$-CHF_2$。在实施例中，R^3独立地为$-CHI_2$。在实施例中，R^3独立地为$-C(O)CH_3$。在实施例中，R^3独立地为$-CH_2Cl$。在实施例中，R^3独立地为$-CH_2Br$。在实施例中，R^3独立地为$-CH_2F$。在实施例中，R^3独立地为$-CH_2I$。在实施例中，R^3独立地为未经取代的C_1-C_6烷基。在实施例中，R^3独立地为未经取代的C_1-C_2烷基。在实施例中，R^3独立地为未经取代的甲基。在实施例中，R^3独立地为未经取代的2元到6元杂烷基。在实施例中，R^3独立地为未经取代的C_3-C_6环烷基。在实施例中，R^3独立地为未经取代的环丙基。在实施例中，R^3独立地为未经取代的环丁基。在实施例中，R^3独立地为未经取代的环戊基。在实施例中，R^3独立地为未经取代的环己基。在实施例中，R^3独立地为未经取代的3元到6元杂环烷基。

[0384] 在实施例中，R^4独立地为氢。在实施例中，R^4独立地为$-CCl_3$。在实施例中，R^4独立地为$-CBr_3$。在实施例中，R^4独立地为$-CF_3$。在实施例中，R^4独立地为$-CI_3$。在实施例中，R^4独立地为$CHCl_2$。在实施例中，R^4独立地为$-CHBr_2$。在实施例中，R^4独立地为$-CHF_2$。在实施例中，R^4独立地为$-CHI_2$。在实施例中，R^4独立地为$-CH_2Cl$。在实施例中，R^4独立地为$-CH_2Br$。在实施例中，R^4独立地为$-CH_2F$。在实施例中，R^4独立地为$-CH_2I$。在实施例中，R^4独立地为$-C(O)CH_3$。在实施例中，R^4独立地为未经取代的C_1-C_6烷基。在实施例中，R^4独立地为未经取代的C_1-C_2烷基。在实施例中，R^4独立地为未经取代的甲基。在实施例中，R^4独立地为未经取代的2元到6元杂烷基。在实施例中，R^4独立地为未经取代的C_3-C_6环烷基。在实施例中，R^4独立地为未经取代的环丙基。在实施例中，R^4独立地为未经取代的环丁基。在实施例中，R^4独立地为未经取代的环戊基。在实施例中，R^4独立地为未经取代的环己基。在实施例中，R^4独立地为未经取代的3元到6元杂环烷基。

[0385] 在实施例中，R^6独立地为氢。在实施例中，R^6独立地为$-CCl_3$。在实施例中，R^6独立地为$-CBr_3$。在实施例中，R^6独立地为$-CF_3$。在实施例中，R^6独立地为$-CI_3$。在实施例中，R^6独立地为$CHCl_2$。在实施例中，R^6独立地为$-CHBr_2$。在实施例中，R^6独立地为$-CHF_2$。在实施例中，R^6独立地为$-CHI_2$。在实施例中，R^6独立地为$-CH_2Cl$。在实施例中，R^6独立地为$-CH_2Br$。在实施例中，R^6独立地为$-CH_2F$。在实施例中，R^6独立地为$-CH_2I$。在实施例中，R^6独立地为$-C(O)CH_3$。在实施例中，R^6独立地为未经取代的C_1-C_6烷基。在实施例中，R^6独立地为未经取代的C_1-C_2烷基。在实施例中，R^6独立地为未经取代的甲基。在实施例中，R^6独立地为未经取代的2元到6元杂烷

基。在实施例中，R^6未经取代的C_3-C_6环烷基。在实施例中，R^6独立地为未经取代的环丙基。在实施例中，R^6独立地为未经取代的环丁基。在实施例中，R^6独立地为未经取代的环戊基。在实施例中，R^6独立地为未经取代的环己基。在实施例中，R^6独立地为未经取代的3元到6元杂环烷基。

[0386] 在实施例中，R^7独立地为氢或未经取代的C_1-C_{10}烷基。在实施例中，R^7独立地为氢或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施例中，R^7独立地为氢或未经取代的C_1-C_4烷基。在实施例中，R^7独立地为氢或未经取代的甲基。在实施例中，R^7独立地为氢或未经取代的乙基。在实施例中，R^7独立地为氢。在实施例中，R^7独立地为未经取代的甲基。在实施例中，R^7独立地为未经取代的乙基。

[0387] 在实施例中，R^8独立地为氢或未经取代的C_1-C_{10}烷基。在实施例中，R^8独立地为氢或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施例中，R^8独立地为氢或未经取代的C_1-C_4烷基。在实施例中，R^8独立地为氢或未经取代的甲基。在实施例中，R^8独立地为氢或未经取代的乙基。在实施例中，R^8独立地为氢。在实施例中，R^8独立地为未经取代的甲基。在实施例中，R^8独立地为未经取代的乙基。

[0388] 在实施例中，R^9独立地为氢或未经取代的C_1-C_{10}烷基。在实施例中，R^9独立地为氢或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施例中，R^9独立地为氢或未经取代的C_1-C_4烷基。在实施例中，R^9独立地为氢或未经取代的甲基。在实施例中，R^9独立地为氢或未经取代的乙基。在实施例中，R^9独立地为氢。在实施例中，R^9独立地为未经取代的甲基。在实施例中，R^9独立地为未经取代的乙基。

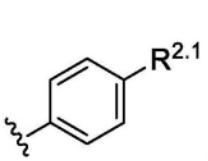
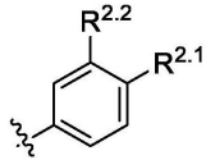
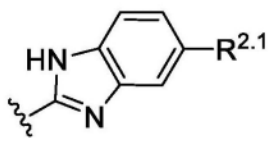
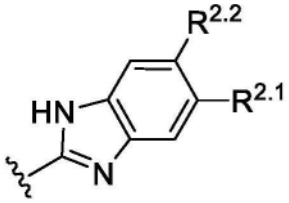
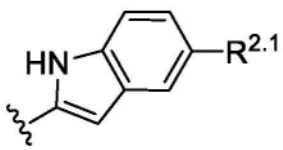
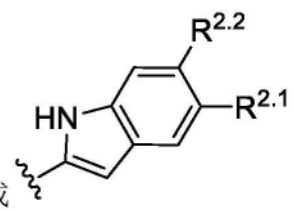
[0389] 在实施例中，R^{10}独立地为氢或未经取代的C_1-C_{10}烷基。在实施例中，R^{10}独立地为氢或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施例中，R^{10}独立地为氢或未经取代的C_1-C_4烷基。在实施例中，R^{10}独立地为氢或未经取代的甲基。在实施例中，R^{10}独立地为氢或未经取代的乙基。在实施例中，R^{10}独立地为氢。在实施例中，R^{10}独立地为未经取代的甲基。在实施例中，R^{10}独立地为未经取代的乙基。

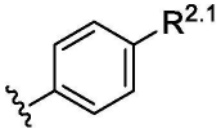
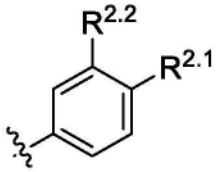
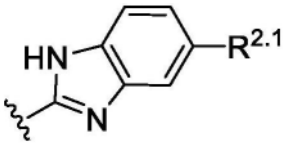
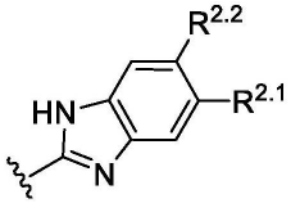
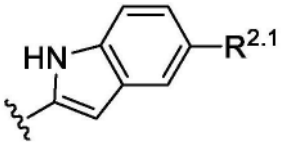
[0390] 在实施例中，R^7和R^8为氢。在实施例中，R^7和R^8为未经取代的C_1-C_6烷基。在实施例中，R^7和R^8为未经取代的甲基。在实施例中，R^9和R^{10}为氢。在实施例中，R^9和R^{10}为未经取代的C_1-C_6烷基。在实施例中，R^9和R^{10}为未经取代的甲基。在实施例中，R^7和R^8为氢，并且R^9和R^{10}为未经取代的C_1-C_6烷基。在实施例中，R^7和R^8为氢，并且R^9和R^{10}为未经取代的甲基。在实施例中，R^9和R^{10}为氢，并且R^7和R^8为未经取代的C_1-C_6烷基。在实施例中，R^9和R^{10}为氢，并且R^7和R^8为未经取代的甲基。

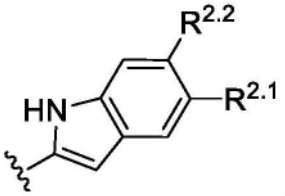
[0391] 在实施例中，环B为芳基。在实施例中，环B为C_6-C_{10}芳基。在实施例中，环B为苯基。在实施例中，环B为C_9芳基。在实施例中，环B为C_{10}芳基。在实施例中，环B为杂芳基。在实施例中，环B为5元到10元杂芳基。在实施例中，环B为5元到6元杂芳基。在实施例中，环B为9元到10元杂芳基。在实施例中，环B为5元杂芳基。在实施例中，环B为6元杂芳基。在实施例中，环B为吡咯基、吡唑基、哒嗪基、三嗪基、嘧啶基(pyrimidinyl)、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基(pyrimidyl)、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃、异苯并呋喃基、吲哚基或异吲哚基。在实施例中，环B为苯基、苯并咪唑基或吲哚基。在实施例中，环B为吡咯基。在实施例中，环B为吡唑基。在实施例中，环B为哒嗪基。在实施例中，环B为三嗪基。在实施例中，环B为嘧啶基(pyrimidinyl)。在实施例中，环B为咪

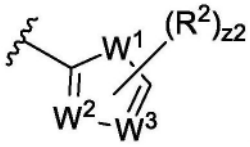
唑基。在实施例中，环B为吡嗪基。在实施例中，环B为噁唑基。在实施例中，环B为异噁唑基。在实施例中，环B为噻唑基。在实施例中，环B为呋喃基。在实施例中，环B为噻吩基。在实施例中，环B为吡啶基。在实施例中，环B为嘧啶基(pyrimidyl)。在实施例中，环B为苯并噻唑基。在实施例中，环B为苯并噁唑基。在实施例中，环B为苯并咪唑基。在实施例中，环B为苯并呋喃。在实施例中，环B为异苯并呋喃基。在实施例中，环B为吲哚基。在实施例中，环B为异吲哚基。

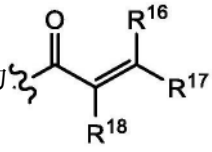
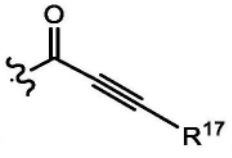
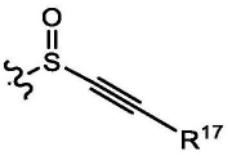
[0392] 在实施例中，-(环B)-$(R^2)_{z2}$为经R^2取代的或未经取代的C_6-C_{10}芳基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的苯基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的C_9芳基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的C_{10}芳基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的5元到10元杂芳基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的9元到10元杂芳基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的5元杂芳基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的6元杂芳基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的吡咯基、吡唑基、哒嗪基、三嗪基、嘧啶基(pyrimidinyl)、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基(pyrimidyl)、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃、异苯并呋喃基、吲哚基或异吲哚基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的苯基、苯并咪唑基或吲哚基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的吡咯基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的吡唑基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的哒嗪基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的三嗪基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的嘧啶基(pyrimidinyl)。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的咪唑基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的吡嗪基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的噁唑基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的异噁唑基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的噻唑基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的呋喃基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的噻吩基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的吡啶基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的嘧啶基(pyrimidyl)。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的苯并噻唑基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的苯并噁唑基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的苯并咪唑基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的苯并呋喃。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的异苯并呋喃基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的吲哚基。在实施例中，环B为经R^2取代的或未经取代的异吲哚基。

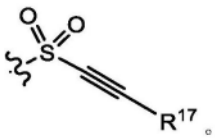
[0393] 在实施例中，环B具有下式：、、、、或。$R^{2.1}$和$R^{2.2}$如本文所述包含在实施例中。

[0394] 在实施例中，环B具有下式： $R^{2.1}$如本文所述包含在实施例中。在实施例中，环B具有下式： $R^{2.1}$和$R^{2.2}$如本文所述包含在实施例中。在实施例中，环B具有下式： $R^{2.1}$如本文所述包含在实施例中。在实施例中，环B具有下式： $R^{2.1}$和$R^{2.2}$如本文所述包含在实施例中。在实施例中，环B具有下式： $R^{2.1}$如本文所述包含在实施例中。在实施例中，环B具有下式：

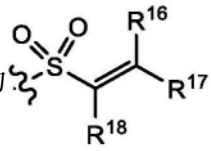
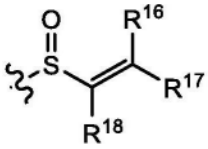
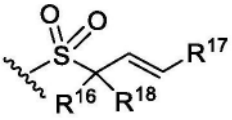
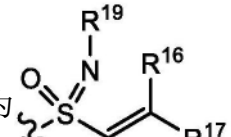
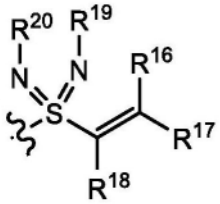
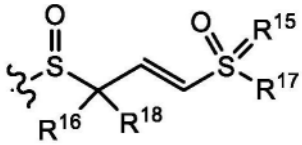
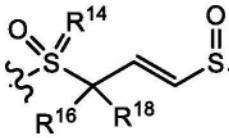
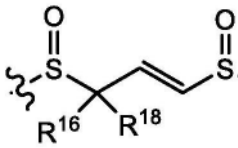
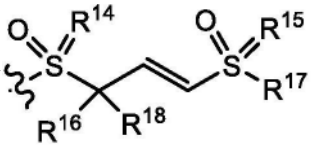
 $R^{2.1}$和$R^{2.2}$如本文所述包含在实施例中。

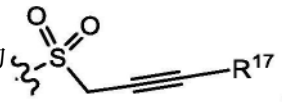
[0395] 在实施例中，环B具有下式： R^{2}、z2、W^{1}、W^{2}和W^{3}如本文所述包含在实施例中。

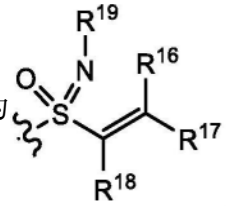
[0396] 在实施例中，R^{5}独立地为 R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^{5}独立地为 R^{17}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^{5}独立地为 R^{17}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^{5}独立地为

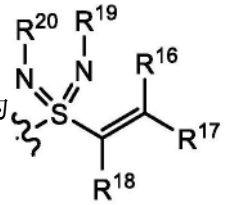


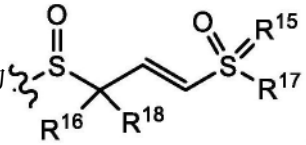
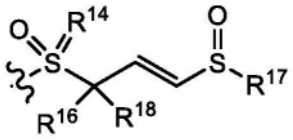
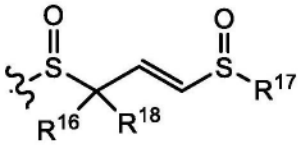
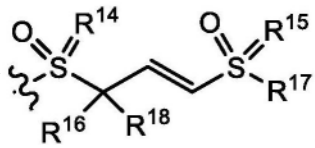
R^{17}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^5独立地为。

R^{17}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^5独立地为 R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^5独立地为 R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^5独立地为 R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^5独立地为 R^{16}、R^{17}、R^{18}和R^{19}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^5独立地为 R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}和R^{20}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^5独立地为 R^{15}、R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^5独立地为 R^{14}、R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^5独立地为 R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^5独立地为 R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含在实施例中。

[0397] 在实施例中，R^5独立地为 R^{17}为经取代的或未经取代的烷基。在实施例中，R^{17}为未经取代的烷基。在实施例中，R^{17}为未经取代的甲基。在实施例中，R^{17}为未经取代的乙基。在实施例中，R^{17}为未经取代的丙基。

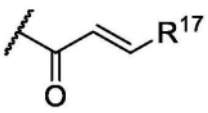
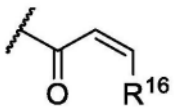
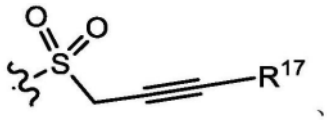
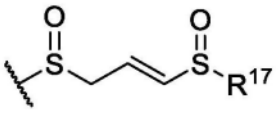
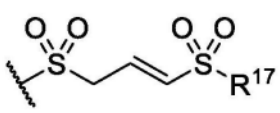
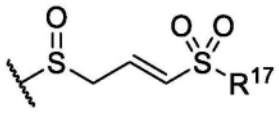
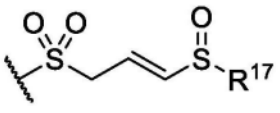
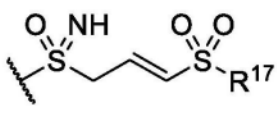
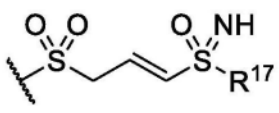
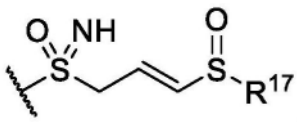
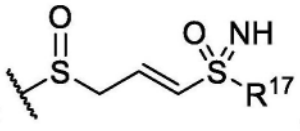
[0398] 在实施例中，R^5独立地为 R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含在实施例中。R^{19}为氢、-CF_3、-CN或未经取代的甲基。在实施例中，R^{19}为氢。在实施例中，R^{19}为-CF_3。在实施例中，R^{19}为-CN。在实施例中，R^{19}为未经取代的甲基。在实施例中，R^{16}、R^{17}和R^{18}为氢。

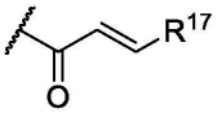
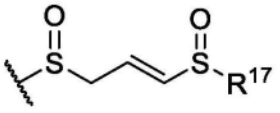
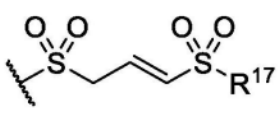
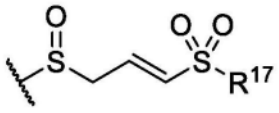
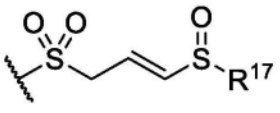
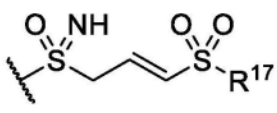
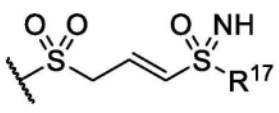
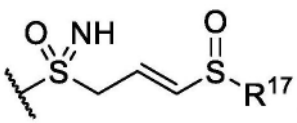
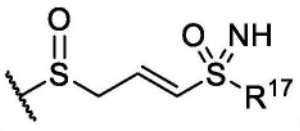
[0399] 在实施例中，R^5独立地为 R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含在实施例中。R^{19}和R^{20}独立地为氢、-CF_3、-CN或未经取代的甲基。在实施例中，R^{19}为氢。在实施例中，R^{19}为-CF_3。在实施例中，R^{19}为-CN。在实施例中，R^{19}为未经取代的甲基。在实施例中，R^{20}为氢。在实施例中，R^{20}为-CF_3。在实施例中，R^{20}为-CN。在实施例中，R^{20}为未经取代的甲基。在实施例中，R^{16}、R^{17}和R^{18}为氢。

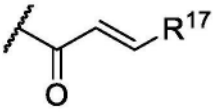
[0400] 在实施例中，R^5独立地为 R^{15}、R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中，R^5独立地为 R^{14}、R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中，R^5独立地为 R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中，R^5独立地为 R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。

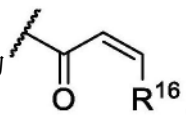
[0401] 在实施例中，R^{14}独立地为=O。在实施例中，R^{14}独立地为=NR^{19}。

[0402] 在实施例中，R^{15}独立地为=O。在实施例中，R^{15}独立地为=NR^{20}。

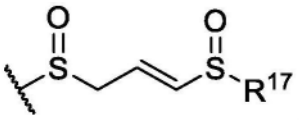
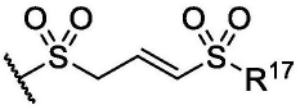
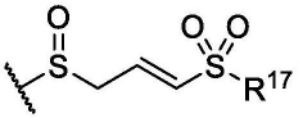
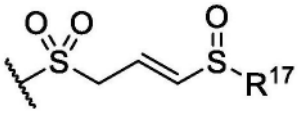
[0403] 在实施例中,R^5独立地为、、、、、、、、、或。R^{16}和R^{17}如本文所述包含在实施例中。

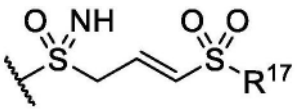
[0404] 在实施例中,R^5独立地为、、、、、、、、或。R^{17}如本文所述包含在实施例中。

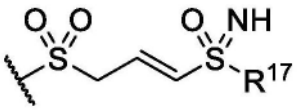
[0405] 在实施例中,R^5独立地为。R^{17}如本文所述包含在实施例中。在实施例中,R^{17}为经取代的或未经取代的杂芳基。在实施例中,R^{17}为经取代的或未经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中,R^{17}为经取代的或未经取代的吡咯基、吡唑基、哒嗪基、三嗪基、嘧啶基(pyrimidinyl)、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基或嘧啶基(pyrimidyl)。在实施例中,R^{17}为经取代的或未经取代的三嗪基。在实施例中,R^{17}为未经取代的三嗪基。在实施例中,R^{17}为经取代的或未经取代的苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃、异苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、异喹啉基、喹喔啉基或喹啉基。

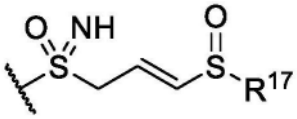
[0406] 在实施例中,R^5独立地为。R^{16}如本文所述包含在实施例中。在实施例中,R^{16}为经取代的或未经取代的杂芳基。在实施例中,R^{16}为经取代的或未经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中,R^{16}为经取代的或未经取代的吡咯基、吡唑基、哒嗪基、三嗪基、嘧啶基(pyrimidinyl)、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基或嘧啶基(pyrimidyl)。在实施例中,R^{16}为经取代的或未经取代的三嗪基。在实施例中,R^{16}为未

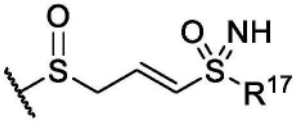
经取代的三嗪基。在实施例中，R^{16}为经取代的或未经取代的苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃、异苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、异喹啉基、喹喔啉基或喹啉基。

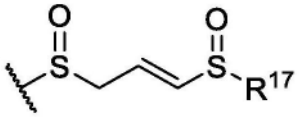
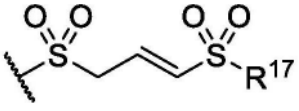
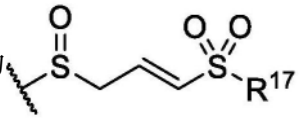
[0407] 在实施例中，R^5独立地为 R^{17}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^5独立地为 R^{17}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^5独立地为 R^{17}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^5独立地为 R^{17}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^5独立地为

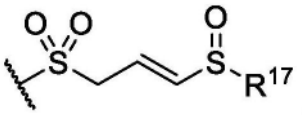
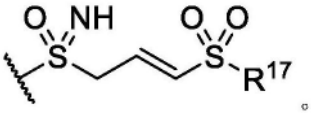
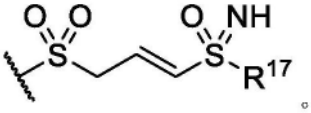
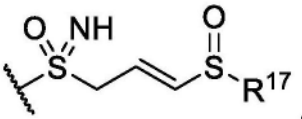
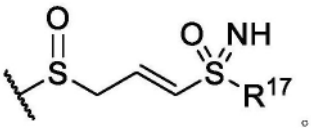
 R^{17}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^5独立地为

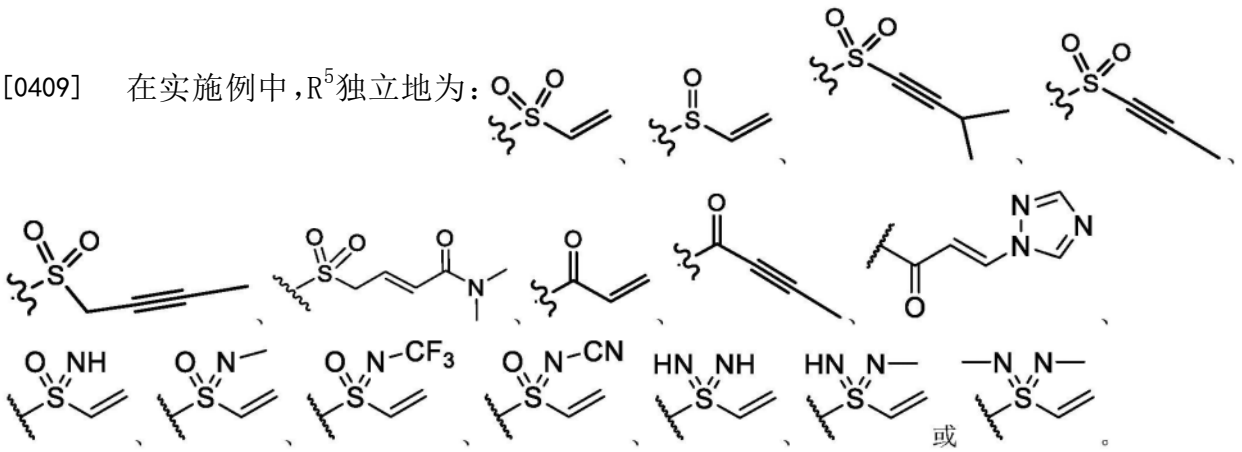
 R^{17}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^5独立地为

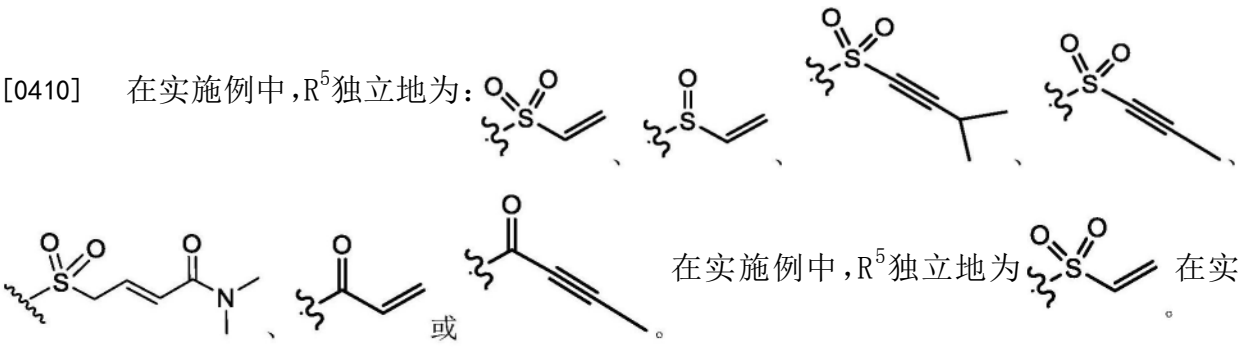
 R^{17}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^5独立地为

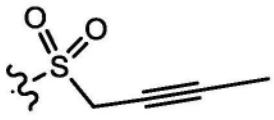
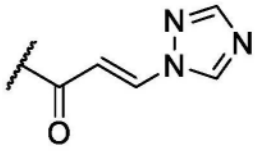
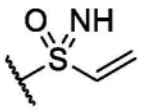
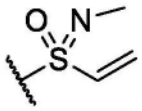
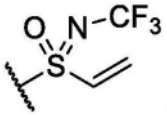
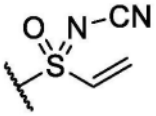
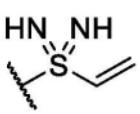
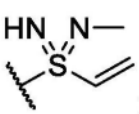
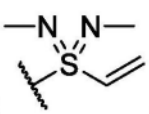
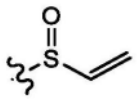
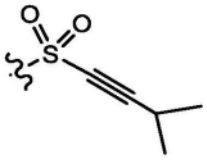
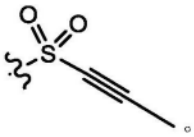
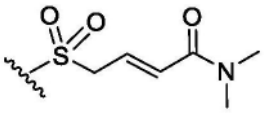
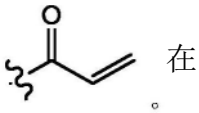
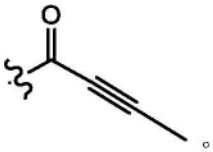
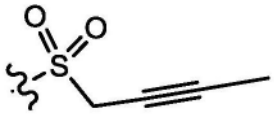
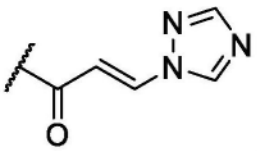
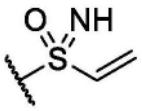
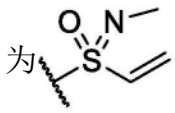
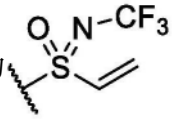
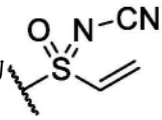
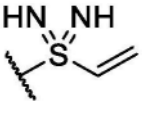
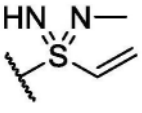
 R^{17}如本文所述包含在实施例中。

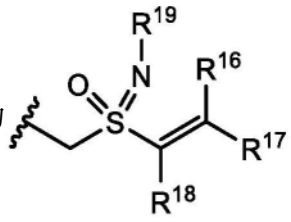
[0408] 在实施例中，R^5独立地为 在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的芳基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中，R^{17}为未经取代的苯基。在实施例中，R^5独立地为 在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的芳基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中，R^{17}为未经取代的苯基。在实施例中，R^5独立地为 在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的芳基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中，R^{17}为未经取代的苯

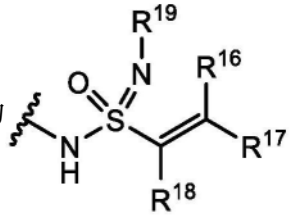
基。在实施例中，R^5独立地为 在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的芳基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中，R^{17}为未经取代的苯基。在实施例中，R^5独立地为 在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的芳基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中，R^{17}为未经取代的苯基。在实施例中，R^5独立地为 在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的芳基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中，R^{17}为未经取代的苯基。在实施例中，R^5独立地为 在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的芳基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中，R^{17}为未经取代的苯基。在实施例中，R^5独立地为 在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的芳基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中，R^{17}为未经取代的苯基。

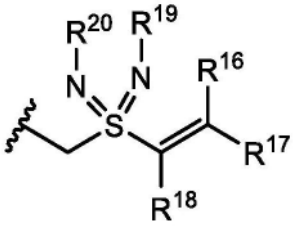
[0409] 在实施例中，R^5独立地为：

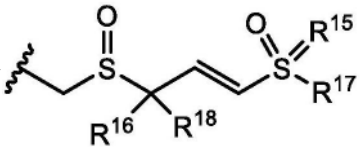
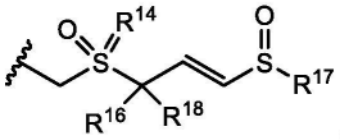
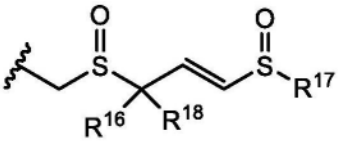
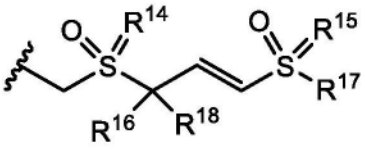
[0410] 在实施例中，R^5独立地为： 在实施例中，R^5独立地为 在实

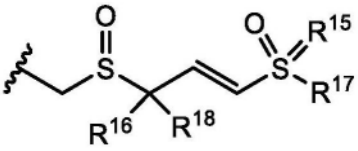
施例中，R^5独立地为、、、、、、、、。在实施例中，R^5独立地为或。在实施例中，R^5独立地为。在实施例中，R^5独立地为。在实施例中，R^5独立地为。在实施例中，R^5独立地为。在实施例中，R^5独立地为。在实施例中，R^5独立地为。在实施例中，R^5独立地为。在实施例中，R^5独立地为。在实施例中，R^5独立地为。在实施例中，R^5独立地为。在实施例中，R^5独立地为。在实施例中，R^5独立地为。在实施例中，R^5独立地为。

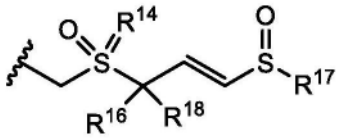
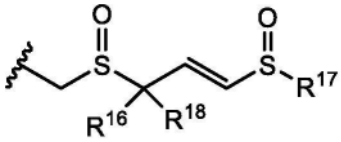
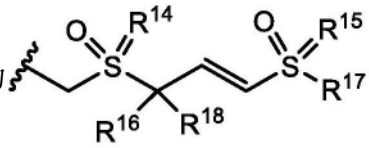
[0411] 在实施例中，L^4-R^5独立地为。R^{16}、R^{17}、R^{18}和R^{19}如本文所述包含在实施例中。R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含在实施例中。R^{19}为氢、-CF_3、-CN或未经取代的甲基。在实施例中，R^{19}为氢。在实施例中，R^{19}为-CF_3。在实施例中，R^{19}为-CN。在实施例中，R^{19}为未经取代的甲基。在实施例中，R^{16}、R^{17}和R^{18}为氢。

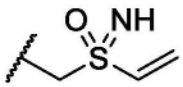
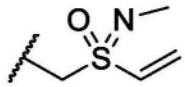
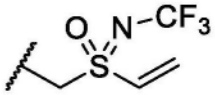
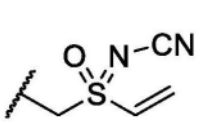
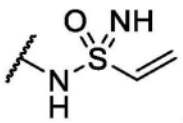
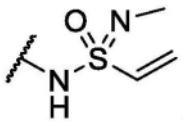
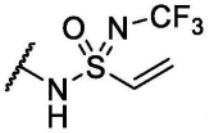
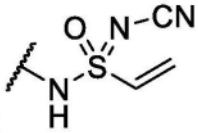
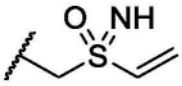
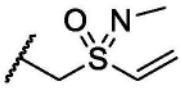
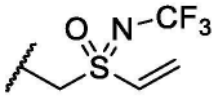
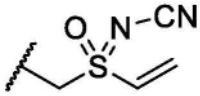
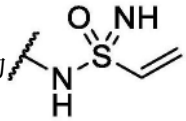
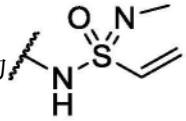
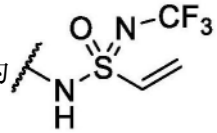
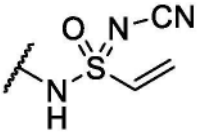
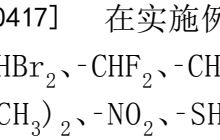
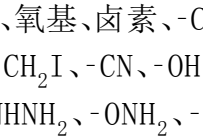
[0412] 在实施例中，L^4-R^5独立地为 R^{16}、R^{17}、R^{18}和R^{19}如本文所述包含在实施例中。R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含在实施例中。R^{19}为氢、-CF_3、-CN或未经取代的甲基。在实施例中，R^{19}为氢。在实施例中，R^{19}为-CF_3。在实施例中，R^{19}为-CN。在实施例中，R^{19}为未经取代的甲基。在实施例中，R^{16}、R^{17}和R^{18}为氢。

[0413] 在实施例中，L^4-R^5独立地为 R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含在实施例中。R^{19}和R^{20}独立地为氢、-CF_3、-CN或未经取代的甲基。在实施例中，R^{19}和R^{20}独立地为氢或未经取代的甲基。在实施例中，R^{19}为氢。在实施例中，R^{19}为未经取代的甲基。在实施例中，R^{20}为氢。在实施例中，R^{20}为未经取代的甲基。在实施例中，R^{16}、R^{17}和R^{18}为氢。

[0414] 在实施例中，L^4-R^5独立地为 R^{15}、R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中，L^4-R^5独立地为 R^{14}、R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中，L^4-R^5独立地为 R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中，L^4-R^5独立地为 R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含在实施例中。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。

[0415] 在实施例中，L^4-R^5独立地为 R^{15}如本文所述包含在实施例中；R^{17}为经取代的或未经取代的苯基；并且R^{16}和R^{18}为氢。在实施例中，L^4-R^5独立地为

 R^{15}如本文所述包含在实施例中;R^{17}为经取代的或未经取代的苯基;并且R^{16}和R^{18}为氢。在实施例中,L^4-R^5独立地为 R^{15}如本文所述包含在实施例中;R^{17}为经取代的或未经取代的苯基;并且R^{16}和R^{18}为氢。在实施例中,L^4-R^5独立地为 R^{15}如本文所述包含在实施例中;R^{17}为经取代的或未经取代的苯基;并且R^{16}和R^{18}为氢。

[0416] 在实施例中,L^4-R^5独立地为、、、、、、或。在实施例中,L^4-R^5独立地为。在实施例中,L^4-R^5独立地为。在实施例中,L^4-R^5独立地为。在实施例中,L^4-R^5独立地为。在实施例中,L^4-R^5独立地为。在实施例中,L^4-R^5独立地为。在实施例中,L^4-R^5独立地为。在实施例中,L^4-R^5独立地为。在实施例中,L^4-R^5独立地为。在实施例中,L^4-R^5独立地为。

[0417] 在实施例中,R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为氢、氧基、卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)N$(CH_3)_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、-N_3、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基。

[0418] 在实施例中,R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为氢、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基或经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基。在实施例中,R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为氢。在实施例中,R^{16}、

R^{17}和R^{18}独立地为经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施例中，R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基。在实施例中，R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为经取代的或未经取代的2元到3元杂烷基。在实施例中，R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为氢或-C(O)N$(CH_3)_2$。在实施例中，R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为氢或经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施例中，R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为氢或经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基。在实施例中，R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为氢或经取代的或未经取代的C_1-C_2烷基。在实施例中，R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为氢或未经取代的甲基。在实施例中，R^{16}和R^{17}为氢，并且R^{18}为未经取代的甲基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为-C(O)N$(CH_3)_2$。在实施例中，R^{16}、R^{17}和R^{18}为氢。在实施例中，R^{17}为氢或经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基。在实施例中，R^{17}为氢。在实施例中，R^{17}为未经取代的甲基。在实施例中，R^{17}为乙基。在实施例中，R^{17}为丙基。在实施例中，R^{17}为异丙基。在实施例中，R^{17}为正丙基。

[0419] 在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为经取代的或未经取代的芳基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为未经取代的C_6-C_{12}芳基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为未经取代的苯基。

[0420] 在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为经取代的或未经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为未经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为经取代的或未经取代的吡咯基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为经取代的或未经取代的吡唑基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为经取代的或未经取代的哒嗪基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为经取代的或未经取代的三嗪基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为经取代的或未经取代的嘧啶基(pyrimidinyl)。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为经取代的或未经取代的咪唑基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为经取代的或未经取代的吡嗪基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为经取代的或未经取代的噁唑基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为经取代的或未经取代的异噁唑基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为经取代的或未经取代的噻唑基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为经取代的或未经取代的呋喃基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为经取代的或未经取代的噻吩基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为经取代的或未经取代的吡啶基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为经取代的或未经取代的嘧啶基(pyrimidyl)。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为未经取代的吡咯基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为未经取代的吡唑基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为未经取代的哒嗪基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为未经取代的三嗪基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为未经取代的嘧啶基(pyrimidinyl)。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为未经取代的咪唑基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为未经取代的吡嗪基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为未经取代的噁唑基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为未经取代的异噁唑基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为未经取代的噻唑基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为未经取代的呋喃基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为未经取代的噻吩基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为未经取代的吡啶基。在实施例中，R^{16}和R^{18}为氢，并且R^{17}为未经取代的嘧啶基(pyrimidyl)。

[0421] 在实施例中，R^{16}独立地为氢、氧基、卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)N$(CH_3)_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-

OCH_2Cl、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、$-N_3$、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基。

[0422] 在实施例中，R^{17}独立地为氢、氧基、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-C(O)N(CH_3)_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、$-N_3$、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基。

[0423] 在实施例中，R^{18}独立地为氢、氧基、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-C(O)N(CH_3)_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、$-N_3$、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基。

[0424] 在实施例中，R^{16}独立地为氢、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基或经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基。在实施例中，R^{16}独立地为氢。在实施例中，R^{16}独立地为经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施例中，R^{16}为经取代的甲基。在实施例中，R^{16}为经取代的乙基。在实施例中，R^{16}为经取代的丙基。在实施例中，R^{16}为经取代的异丙基。在实施例中，R^{16}为经取代的正丙基。在实施例中，R^{16}为未经取代的甲基。在实施例中，R^{16}为未经取代的乙基。在实施例中，R^{16}为未经取代的丙基。在实施例中，R^{16}为未经取代的异丙基。在实施例中，R^{16}为未经取代的正丙基。在实施例中，R^{16}独立地为经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基。在实施例中，R^{16}独立地为经取代的或未经取代的2元到3元杂烷基。在实施例中，R^{16}独立地为氢或$-C(O)N(CH_3)_2$。在实施例中，R^{16}独立地为$-C(O)N(CH_3)_2$。在实施例中，R^{16}独立地为氢或经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施例中，R^{16}独立地为氢或经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基。在实施例中，R^{16}独立地为氢或经取代的或未经取代的C_1-C_2烷基。在实施例中，R^{16}独立地为氢或未经取代的甲基。

[0425] 在实施例中，R^{17}独立地为氢、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基或经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基。在实施例中，R^{17}独立地为氢。在实施例中，R^{17}独立地为经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施例中，R^{17}为经取代的甲基。在实施例中，R^{17}为经取代的乙基。在实施例中，R^{17}为经取代的丙基。在实施例中，R^{17}为经取代的异丙基。在实施例中，R^{17}为经取代的正丙基。在实施例中，R^{17}为未经取代的甲基。在实施例中，R^{17}为未经取代的乙基。在实施例中，R^{17}为未经取代的丙基。在实施例中，R^{17}为未经取代的异丙基。在实施例中，R^{17}为未经取代的正丙基。在实施例中，R^{17}独立地为经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基。在实

施例中，R^{17}独立地为经取代的或未经取代的2元到3元杂烷基。在实施例中，R^{17}独立地为氢或-C(O)N$(CH_3)_2$。在实施例中，R^{17}独立地为-C(O)N$(CH_3)_2$。在实施例中，R^{17}独立地为氢或经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施例中，R^{17}独立地为氢或经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基。在实施例中，R^{17}独立地为氢或经取代的或未经取代的C_1-C_2烷基。在实施例中，R^{17}独立地为氢或未经取代的甲基。

[0426] 在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的芳基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中，R^{17}为未经取代的苯基。

[0427] 在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的杂芳基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的吡咯基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的吡唑基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的哒嗪基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的三嗪基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的嘧啶基(pyrimidinyl)。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的咪唑基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的吡嗪基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的噁唑基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的异噁唑基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的噻唑基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的呋喃基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的噻吩基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的吡啶基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的嘧啶基(pyrimidyl)。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯并噻唑基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯并噁唑基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯并咪唑基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯并呋喃。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的异苯并呋喃基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的吲哚基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的异吲哚基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯并噻吩基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的异喹啉基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的喹喔啉基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的喹啉基。

[0428] 在实施例中，R^{18}独立地为氢、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基或经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基。在实施例中，R^{18}独立地为氢。在实施例中，R^{18}独立地为经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施例中，R^{18}为经取代的甲基。在实施例中，R^{18}为经取代的乙基。在实施例中，R^{18}为经取代的丙基。在实施例中，R^{18}为经取代的异丙基。在实施例中，R^{18}为经取代的正丙基。在实施例中，R^{18}为未经取代的甲基。在实施例中，R^{18}为未经取代的乙基。在实施例中，R^{18}为未经取代的丙基。在实施例中，R^{18}为未经取代的异丙基。在实施例中，R^{18}为未经取代的正丙基。在实施例中，R^{18}独立地为经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基。在实施例中，R^{18}独立地为经取代的或未经取代的2元到3元杂烷基。在实施例中，R^{18}独立地为氢或-C(O)N$(CH_3)_2$。在实施例中，R^{18}独立地为-C(O)N$(CH_3)_2$。在实施例中，R^{18}独立地为氢或经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施例中，R^{18}独立地为氢或经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基。在实施例中，R^{18}独立地为氢或经取代的或未经取代的C_1-C_2烷基。在实施例中，R^{18}独立地为氢或未经取代的甲基。

[0429] 在实施例中，R^{19}和R^{20}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)N$(CH_3)_2$、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷

基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基。

[0430] 在实施例中，R^{19}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)N$(CH_3)_2$、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基。

[0431] 在实施例中，R^{20}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)N$(CH_3)_2$、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基。

[0432] 在实施例中，R^{19}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基或经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基。在实施例中，R^{19}独立地为氢。在实施例中，R^{19}独立地为-CCl_3。在实施例中，R^{19}独立地为-CBr_3。在实施例中，R^{19}独立地为-CF_3。在实施例中，R^{19}独立地为-CI_3。在实施例中，R^{19}独立地为$CHCl_2$。在实施例中，R^{19}独立地为-$CHBr_2$。在实施例中，R^{19}独立地为-CHF_2。在实施例中，R^{19}独立地为-CHI_2。在实施例中，R^{19}独立地为-CH_2Cl。在实施例中，R^{19}独立地为-CH_2Br。在实施例中，R^{19}独立地为-CH_2F。在实施例中，R^{19}独立地为-CH_2I。在实施例中，R^{19}独立地为-CN。在实施例中，R^{19}独立地为经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施例中，R^{19}为经取代的甲基。在实施例中，R^{19}为经取代的乙基。在实施例中，R^{19}为经取代的丙基。在实施例中，R^{19}为经取代的异丙基。在实施例中，R^{19}为经取代的正丙基。在实施例中，R^{19}为未经取代的甲基。在实施例中，R^{19}为未经取代的乙基。在实施例中，R^{19}为未经取代的丙基。在实施例中，R^{19}为未经取代的异丙基。在实施例中，R^{19}为未经取代的正丙基。在实施例中，R^{19}独立地为经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基。在实施例中，R^{19}独立地为经取代的或未经取代的2元到3元杂烷基。在实施例中，R^{19}独立地为氢或-C(O)N$(CH_3)_2$。在实施例中，R^{19}独立地为-C(O)N$(CH_3)_2$。在实施例中，R^{19}独立地为氢或经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施例中，R^{19}独立地为氢或经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基。在实施例中，R^{19}独立地为氢或经取代的或未经取代的C_1-C_2烷基。在实施例中，R^{19}独立地为氢或未经取代的甲基。在实施例中，R^{19}独立地为氢、-CF_3、-CN或未经取代的甲基。

[0433] 在实施例中，R^{19}独立地为氢、-CF_3、-CN或经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施例中，R^{19}独立地为氢、-CF_3、-CN或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施例中，R^{19}独立地为氢、-CF_3、-CN或未经取代的甲基。在实施例中，R^{19}独立地为氢或未经取代的甲基。在实施例中，R^{19}独立地为氢或未经取代的乙基。在实施例中，R^{19}独立地为氢或未经取代的丙基。

[0434] 在实施例中，R^{20}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基或经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基。在实施例中，R^{20}独立地为氢。在实施例中，R^{20}独立地为-CCl_3。在实施例中，R^{20}独立地为-CBr_3。在实施例中，R^{20}独立地为-CF_3。在实施例中，R^{20}独立地为-CI_3。在实施例中，R^{20}独立地为$CHCl_2$。在实施例中，R^{20}独立地为-$CHBr_2$。在实施例中，R^{20}独立地为-

CHF_2。在实施例中，R^{20}独立地为$-CHI_2$。在实施例中，R^{20}独立地为$-CH_2Cl$。在实施例中，R^{20}独立地为$-CH_2Br$。在实施例中，R^{20}独立地为$-CH_2F$。在实施例中，R^{20}独立地为$-CH_2I$。在实施例中，R^{20}独立地为-CN。在实施例中，R^{20}独立地为经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施例中，R^{20}为经取代的甲基。在实施例中，R^{20}为经取代的乙基。在实施例中，R^{20}为经取代的丙基。在实施例中，R^{20}为经取代的异丙基。在实施例中，R^{20}为经取代的正丙基。在实施例中，R^{20}为未经取代的甲基。在实施例中，R^{20}为未经取代的乙基。在实施例中，R^{20}为未经取代的丙基。在实施例中，R^{20}为未经取代的异丙基。在实施例中，R^{20}为未经取代的正丙基。在实施例中，R^{20}独立地为经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基。在实施例中，R^{20}独立地为经取代的或未经取代的2元到3元杂烷基。在实施例中，R^{20}独立地为氢或$-C(O)N(CH_3)_2$。在实施例中，R^{20}独立地为$-C(O)N(CH_3)_2$。在实施例中，R^{20}独立地为氢或经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施例中，R^{20}独立地为氢或经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基。在实施例中，R^{20}独立地为氢或经取代的或未经取代的C_1-C_2烷基。在实施例中，R^{20}独立地为氢或未经取代的甲基。在实施例中，R^{20}独立地为氢、$-CF_3$、-CN或未经取代的甲基。

[0435] 在实施例中，R^{20}独立地为氢、$-CF_3$、-CN或经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施例中，R^{20}独立地为氢、$-CF_3$、-CN或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施例中，R^{20}独立地为氢、$-CF_3$、-CN或未经取代的甲基。在实施例中，R^{20}独立地为氢或未经取代的甲基。在实施例中，R^{20}独立地为氢或未经取代的乙基。在实施例中，R^{20}独立地为氢或未经取代的丙基。

[0436] 在实施例中，R^{1A}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基。

[0437] 在实施例中，R^{1A}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基。

[0438] 在实施例中，R^{1A}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基或经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，R^{1A}独立地为氢、经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基或经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，R^{1A}独立地为氢。在实施例中，R^{1A}独立地为经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基。在实施例中，R^{1A}独立地为经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，R^{1A}独立地为未经取代的甲基。在实施例中，R^{1B}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基。

[0439] 在实施例中，R^{1B}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基。

[0440] 在实施例中，R^{1B}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基或经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，R^{1B}独立地为氢、经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基或经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，R^{1B}独立地为氢。在实施例中，R^{1B}独立地为经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基。在实施例中，R^{1B}独立地为经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，R^{1B}独立地为未经取代的甲基。

[0441] 在实施例中，与同一氮原子键合的R^{1A}和R^{1B}取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的杂环烷基或经取代的或未经取代的杂芳基。

[0442] 在实施例中，与同一氮原子键合的R^{1A}和R^{1B}取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基。

[0443] 在实施例中，R^{1C}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基。

[0444] 在实施例中，R^{1C}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基。

[0445] 在实施例中，R^{1C}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基或经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，R^{1C}独立地为氢、经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基或经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，R^{1C}独立地为氢。在实施例中，R^{1C}独立地为经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基。在实施例中，R^{1C}独立地为经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，R^{1C}独立地为未经取代的甲基。

[0446] 在实施例中，R^{1D}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基。

[0447] 在实施例中，R^{1D}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、-

CHI_2、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基。

[0448] 在实施例中，R^{1D}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基或经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，R^{1D}独立地为氢、经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基或经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，R^{1D}独立地为氢。在实施例中，R^{1D}独立地为经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基。在实施例中，R^{1D}独立地为经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，R^{1D}独立地为未经取代的甲基。

[0449] 在实施例中，R^{2A}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基。

[0450] 在实施例中，R^{2A}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基。

[0451] 在实施例中，R^{2A}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基或经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，R^{2A}独立地为氢、经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基或经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，R^{2A}独立地为氢。在实施例中，R^{2A}独立地为经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基。在实施例中，R^{2A}独立地为经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，R^{2A}独立地为未经取代的甲基。

[0452] 在实施例中，R^{2B}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基。

[0453] 在实施例中，R^{2B}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基。

[0454] 在实施例中，R^{2B}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基或经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，R^{2B}独立地为氢、经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基或经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，R^{2B}独立地为氢。在实施例中，R^{2B}独立地为经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基。在实施例中，R^{2B}独立地为经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，R^{2B}独立地为未经取代的甲基。

[0455] 在实施例中，与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的杂环烷基或经取代的或未经取代的杂芳基。

[0456] 在实施例中，与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基。

[0457] 在实施例中，R^{2C}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基。

[0458] 在实施例中，R^{2C}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基。

[0459] 在实施例中，R^{2C}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基或经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，R^{2C}独立地为氢、经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基或经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，R^{2C}独立地为氢。在实施例中，R^{2C}独立地为经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基。在实施例中，R^{2C}独立地为经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，R^{2C}独立地为未经取代的甲基。

[0460] 在实施例中，R^{2D}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基。

[0461] 在实施例中，R^{2D}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基。

[0462] 在实施例中，R^{2D}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、-

CHI_2、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基或经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，R^{2D}独立地为氢、经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基或经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，R^{2D}独立地为氢。在实施例中，R^{2D}独立地为经取代的或未经取代的C_1-C_4烷基。在实施例中，R^{2D}独立地为经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，R^{2D}独立地为未经取代的甲基。

[0463] 在实施例中，$R^{1.2}$独立地为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-N_3$、经取代的或未经取代的C_1-C_3烷基或经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，$R^{1.2}$独立地为氢。在实施例中，$R^{1.2}$独立地为卤素。在实施例中，$R^{1.2}$独立地为-F。在实施例中，$R^{1.2}$独立地为-Cl。在实施例中，$R^{1.2}$独立地为-Br。在实施例中，$R^{1.2}$独立地为-I。在实施例中，$R^{1.2}$独立地为$-CCl_3$。在实施例中，$R^{1.2}$独立地为$-CBr_3$。在实施例中，$R^{1.2}$独立地为$-CF_3$。在实施例中，$R^{1.2}$独立地为$-CI_3$。在实施例中，$R^{1.2}$独立地为-CN。在实施例中，$R^{1.2}$独立地为-OH。在实施例中，$R^{1.2}$独立地为$-NH_2$。在实施例中，$R^{1.2}$独立地为-COOH。在实施例中，$R^{1.2}$独立地为$-CONH_2$。在实施例中，$R^{1.2}$独立地为$-OCCl_3$。在实施例中，$R^{1.2}$独立地为$-OCF_3$。在实施例中，$R^{1.2}$独立地为$-OCBr_3$。在实施例中，$R^{1.2}$独立地为$-OCI_3$。在实施例中，$R^{1.2}$独立地为$-N_3$。在实施例中，$R^{1.2}$独立地为经取代的或未经取代的C_1-C_3烷基。在实施例中，$R^{1.2}$独立地为未经取代的甲基。在实施例中，$R^{1.2}$独立地为未经取代的乙基。在实施例中，$R^{1.2}$独立地为未经取代的丙基。在实施例中，$R^{1.2}$独立地为经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，$R^{1.2}$独立地为未经取代的2元到4元杂烷基。

[0464] 在实施例中，$R^{1.3}$独立地为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-N_3$、经取代的或未经取代的C_1-C_3烷基或经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，$R^{1.3}$独立地为卤素。在实施例中，$R^{1.3}$独立地为-F。在实施例中，$R^{1.3}$独立地为-Cl。在实施例中，$R^{1.3}$独立地为-Br。在实施例中，$R^{1.3}$独立地为-I。在实施例中，$R^{1.3}$独立地为$-CCl_3$。在实施例中，$R^{1.3}$独立地为$-CBr_3$。在实施例中，$R^{1.3}$独立地为$-CF_3$。在实施例中，$R^{1.3}$独立地为$-CI_3$。在实施例中，$R^{1.3}$独立地为-CN。在实施例中，$R^{1.3}$独立地为-OH。在实施例中，$R^{1.3}$独立地为$-NH_2$。在实施例中，$R^{1.3}$独立地为-COOH。在实施例中，$R^{1.3}$独立地为$-CONH_2$。在实施例中，$R^{1.3}$独立地为$-OCCl_3$。在实施例中，$R^{1.3}$独立地为$-OCF_3$。在实施例中，$R^{1.3}$独立地为$-OCBr_3$。在实施例中，$R^{1.3}$独立地为$-OCI_3$。在实施例中，$R^{1.3}$独立地为$-N_3$。在实施例中，$R^{1.3}$独立地为经取代的或未经取代的C_1-C_3烷基。在实施例中，$R^{1.3}$独立地为未经取代的甲基。在实施例中，$R^{1.3}$独立地为未经取代的乙基。在实施例中，$R^{1.3}$独立地为未经取代的丙基。在实施例中，$R^{1.3}$独立地为经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，$R^{1.3}$独立地为未经取代的2元到4元杂烷基。

[0465] 在实施例中，位于相邻碳上的$R^{1.2}$和$R^{1.3}$取代基连接以形成经取代的或未经取代的苯基或经取代的或未经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中，位于相邻碳上的$R^{1.2}$和$R^{1.3}$取代基连接以形成经取代的或未经取代的苯基。在实施例中，位于相邻碳上的$R^{1.2}$和$R^{1.3}$取代基连接以形成经R^{11}取代的苯基。在实施例中，位于相邻碳上的$R^{1.2}$和$R^{1.3}$取代基连接以形成未经取代的苯基。在实施例中，位于相邻碳上的$R^{1.2}$和$R^{1.3}$取代基连接以形成经取代的或未经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中，位于相邻碳上的$R^{1.2}$和$R^{1.3}$取代基连接以形成经R^{11}取代的或未经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中，位于相邻碳上的$R^{1.2}$和$R^{1.3}$取代基连接以形成未经取代的5元到6元杂芳基。

[0466] 在实施例中，$R^{1.4}$独立地为氢、卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-N_3、经取代的或未经取代的C_1-C_3烷基或经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，$R^{1.4}$独立地为卤素。在实施例中，$R^{1.4}$独立地为-F。在实施例中，$R^{1.4}$独立地为-Cl。在实施例中，$R^{1.4}$独立地为-Br。在实施例中，$R^{1.4}$独立地为-I。在实施例中，$R^{1.4}$独立地为-CCl_3。在实施例中，$R^{1.4}$独立地为-CBr_3。在实施例中，$R^{1.4}$独立地为-CF_3。在实施例中，$R^{1.4}$独立地为-CI_3。在实施例中，$R^{1.4}$独立地为-CN。在实施例中，$R^{1.4}$独立地为-OH。在实施例中，$R^{1.4}$独立地为-NH_2。在实施例中，$R^{1.4}$独立地为-COOH。在实施例中，$R^{1.4}$独立地为-$CONH_2$。在实施例中，$R^{1.4}$独立地为-$OCCl_3$。在实施例中，$R^{1.4}$独立地为-OCF_3。在实施例中，$R^{1.4}$独立地为-$OCBr_3$。在实施例中，$R^{1.4}$独立地为-OCI_3。在实施例中，$R^{1.4}$独立地为-N_3。在实施例中，$R^{1.4}$独立地为经取代的或未经取代的C_1-C_3烷基。在实施例中，$R^{1.4}$独立地为未经取代的甲基。在实施例中，$R^{1.4}$独立地为未经取代的乙基。在实施例中，$R^{1.4}$独立地为未经取代的丙基。在实施例中，$R^{1.4}$独立地为经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，$R^{1.4}$独立地为未经取代的2元到4元杂烷基。

[0467] 在实施例中，$R^{1.5}$独立地为氢、卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-N_3、经取代的或未经取代的C_1-C_3烷基或经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，$R^{1.5}$独立地为卤素。在实施例中，$R^{1.5}$独立地为-F。在实施例中，$R^{1.5}$独立地为-Cl。在实施例中，$R^{1.5}$独立地为-Br。在实施例中，$R^{1.5}$独立地为-I。在实施例中，$R^{1.5}$独立地为-CCl_3。在实施例中，$R^{1.5}$独立地为-CBr_3。在实施例中，$R^{1.5}$独立地为-CF_3。在实施例中，$R^{1.5}$独立地为-CI_3。在实施例中，$R^{1.5}$独立地为-CN。在实施例中，$R^{1.5}$独立地为-OH。在实施例中，$R^{1.5}$独立地为-NH_2。在实施例中，$R^{1.5}$独立地为-COOH。在实施例中，$R^{1.5}$独立地为-$CONH_2$。在实施例中，$R^{1.5}$独立地为-$OCCl_3$。在实施例中，$R^{1.5}$独立地为-OCF_3。在实施例中，$R^{1.5}$独立地为-$OCBr_3$。在实施例中，$R^{1.5}$独立地为-OCI_3。在实施例中，$R^{1.5}$独立地为-N_3。在实施例中，$R^{1.5}$独立地为经取代的或未经取代的C_1-C_3烷基。在实施例中，$R^{1.5}$独立地为未经取代的甲基。在实施例中，$R^{1.5}$独立地为未经取代的乙基。在实施例中，$R^{1.5}$独立地为未经取代的丙基。在实施例中，$R^{1.5}$独立地为经取代的或未经取代的2元到4元杂烷基。在实施例中，$R^{1.5}$独立地为未经取代的2元到4元杂烷基。

[0468] 在实施例中，$R^{1.4}$为氢，并且$R^{1.5}$为-F。在实施例中，$R^{1.4}$为-F，并且$R^{1.5}$为氢。在实施例中，$R^{1.4}$和$R^{1.5}$为-F。在实施例中，$R^{1.4}$和$R^{1.5}$为氢。

[0469] 在实施例中，W^1独立地为-O-。在实施例中，W^1独立地为-NH-。在实施例中，W^1独立地为-NR^2-。在实施例中，W^2独立地为=N-。在实施例中，W^2独立地为=CH-。在实施例中，W^2独立地为=CR^2-。在实施例中，W^3独立地为=N-。在实施例中，W^3独立地为=CH-。在实施例中，W^3独立地为=CR^2-。

[0470] 在实施例中，R^2独立地为氧基、卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)$N(CH_3)_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、-N_3、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳

基。

[0471] 在实施例中，R^{11}独立地为氧基、卤素、$-CX^{11}_3$、$-CHX^{11}_2$、$-CH_2X^{11}$、$-OCX^{11}_3$、$-OCH_2X^{11}$、$-OCHX^{11}_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-C(O)N(CH_3)_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-N_3$、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基。

[0472] 在实施例中，R^{11}独立地为氧基、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-C(O)N(CH_3)_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、$-N_3$、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基。

[0473] 在实施例中，R^{21}独立地为氧基、卤素、$-CX^{21}_3$、$-CHX^{21}_2$、$-CH_2X^{21}$、$-OCX^{21}_3$、$-OCH_2X^{21}$、$-OCHX^{21}_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-C(O)N(CH_3)_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-N_3$、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基。

[0474] 在实施例中，R^{21}独立地为氧基、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-C(O)N(CH_3)_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、$-N_3$、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基。

[0475] 在实施例中，R^2独立地为卤素、$-OCX^2_3$、$-OCH_2X^2$、$-OCHX^2_2$、未经取代的C_1-C_3烷基或未经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中，R^{11}独立地为卤素、$-OCX^{11}_3$、$-OCH_2X^{11}$、$-OCHX^{11}_2$、未经取代的C_1-C_3烷基或未经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中，R^{21}独立地为卤素、$-OCX^{21}_3$、$-OCH_2X^{21}$、$-OCHX^{21}_2$、未经取代的C_1-C_3烷基或未经取代的5元到6元杂芳基。

[0476] 在实施例中，R^{11}独立地为卤素、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、未经取代的C_1-C_3烷基或未经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中，R^{11}独立地为卤素。在实施例中，R^{11}独立地为-F。在实施例中，R^{11}独立地为-Cl。在实施例中，R^{11}独立地为-Br。在实施例中，R^{11}独立地为-I。在实施例中，R^{11}独立地为$-OCCl_3$。在实施例中，R^{11}独立地为$-OCF_3$。在实施例中，R^{11}独立地为$-OCBr_3$。在实施例中，R^{11}独立地为$-OCI_3$。在实施例中，R^{11}独立地为$-OCHCl_2$。在实施例中，R^{11}独立地为$-OCHBr_2$。在实

施例中，R^{11}独立地为-$OCHI_2$。在实施例中，R^{11}独立地为-$OCHF_2$。在实施例中，R^{11}独立地为-OCH_2Cl。在实施例中，R^{11}独立地为-OCH_2Br。在实施例中，R^{11}独立地为-OCH_2I。在实施例中，R^{11}独立地为-OCH_2F。在实施例中，R^{11}独立地为未经取代的甲基。在实施例中，R^{11}独立地为未经取代的乙基。在实施例中，R^{11}独立地为未经取代的丙基。在实施例中，R^{11}独立地为未经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中，R^{11}独立地为未经取代的5元杂芳基。在实施例中，R^{11}独立地为未经取代的6元杂芳基。

[0477] 在实施例中，$R^{11.1}$独立地为氧基、卤素、-CX^{11}_3、-CHX^{11}_2、-CH_2X^{11}、-OCX^{11}_3、-OCH_2X^{11}、-$OCHX^{11}_2$、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)N$(CH_3)_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N_3、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基。

[0478] 在实施例中，$R^{11.1}$独立地为氧基、卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)N$(CH_3)_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、-N_3、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基。

[0479] 在实施例中，$R^{11.1}$独立地为卤素、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、未经取代的C_1-C_3烷基或未经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中，$R^{11.1}$独立地为卤素。在实施例中，$R^{11.1}$独立地为-F。在实施例中，$R^{11.1}$独立地为-Cl。在实施例中，$R^{11.1}$独立地为-Br。在实施例中，$R^{11.1}$独立地为-I。在实施例中，$R^{11.1}$独立地为-$OCCl_3$。在实施例中，$R^{11.1}$独立地为-OCF_3。在实施例中，$R^{11.1}$独立地为-$OCBr_3$。在实施例中，$R^{11.1}$独立地为-OCI_3。在实施例中，$R^{11.1}$独立地为-$OCHCl_2$。在实施例中，$R^{11.1}$独立地为-$OCHBr_2$。在实施例中，$R^{11.1}$独立地为-$OCHI_2$。在实施例中，$R^{11.1}$独立地为-$OCHF_2$。在实施例中，$R^{11.1}$独立地为-OCH_2Cl。在实施例中，$R^{11.1}$独立地为-OCH_2Br。在实施例中，$R^{11.1}$独立地为-OCH_2I。在实施例中，$R^{11.1}$独立地为-OCH_2F。在实施例中，$R^{11.1}$独立地为未经取代的甲基。在实施例中，$R^{11.1}$独立地为未经取代的乙基。在实施例中，$R^{11.1}$独立地为未经取代的丙基。在实施例中，$R^{11.1}$独立地为未经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中，R^{11}.1独立地为未经取代的5元杂芳基。在实施例中，$R^{11.1}$独立地为未经取代的6元杂芳基。

[0480] 在实施例中，R^{21}独立地为卤素、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、未经取代的C_1-C_3烷基或未经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中，R^{21}独立地为卤素。在实施例中，R^{21}独立地为-F。在实施例中，R^{21}独立地为-Cl。在实施例中，R^{21}独立地为-Br。在实施例中，R^{21}独立地为-I。在实施例中，R^{21}独立地为-$OCCl_3$。在实施例中，R^{21}独立地为-OCF_3。在实施例中，R^{21}独立地为-$OCBr_3$。在实施例中，R^{21}独立地为-OCI_3。在实施例中，R^{21}独立地为-$OCHCl_2$。在实施例中，R^{21}独立地为-$OCHBr_2$。在实施例中，R^{21}独立地为-$OCHI_2$。在实施例中，R^{21}独立地为-$OCHF_2$。在实施例中，R^{21}独立地为-

OCH_2Cl。在实施例中，R^{21}独立地为$-OCH_2Br$。在实施例中，R^{21}独立地为$-OCH_2I$。在实施例中，R^{21}独立地为$-OCH_2F$。在实施例中，R^{21}独立地为未经取代的甲基。在实施例中，R^{21}独立地为未经取代的乙基。在实施例中，R^{21}独立地为未经取代的丙基。在实施例中，R^{21}独立地为未经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中，R^{21}独立地为未经取代的5元杂芳基。在实施例中，R^{21}独立地为未经取代的6元杂芳基。

[0481] 在实施例中，$R^{2.1}$独立地为氢、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$或未经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为氢。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为$-OCCl_3$。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为$-OCF_3$。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为$-OCBr_3$。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为$-OCI_3$。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为未经取代的5元到6元杂芳基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为未经取代的5元杂芳基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为未经取代的6元杂芳基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为吡咯基、吡唑基、哒嗪基、三嗪基、嘧啶基(pyrimidinyl)、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基(pyrimidyl)、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃、异苯并呋喃基、吲哚基或异吲哚基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为苯基、苯并咪唑基或吲哚基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为吡咯基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为吡唑基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为哒嗪基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为三嗪基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为嘧啶基(pyrimidinyl)。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为咪唑基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为吡嗪基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为噁唑基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为异噁唑基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为噻唑基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为呋喃基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为噻吩基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为吡啶基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为嘧啶基(pyrimidyl)。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为苯并噻唑基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为苯并噁唑基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为苯并咪唑基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为苯并呋喃。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为异苯并呋喃基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为吲哚基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为异吲哚基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为未经取代的吡咯基、吡唑基、哒嗪基、三嗪基、嘧啶基(pyrimidinyl)、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基(pyrimidyl)、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃、异苯并呋喃基、吲哚基或异吲哚基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为未经取代的苯基、苯并咪唑基或吲哚基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为未经取代的吡咯基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为未经取代的吡唑基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为未经取代的哒嗪基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为未经取代的三嗪基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为未经取代的嘧啶基(pyrimidinyl)。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为未经取代的咪唑基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为未经取代的吡嗪基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为未经取代的噁唑基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为未经取代的异噁唑基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为未经取代的噻唑基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为未经取代的呋喃基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为未经取代的噻吩基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为未经取代的吡啶基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为未经取代的嘧啶基(pyrimidyl)。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为未经取代的苯并噻唑基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为未经取代的苯并噁唑基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为未经取代的苯并咪唑基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为未经取代的苯并呋喃。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为未经取代的异苯并呋喃基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为未经取代的吲哚基。在实施例中，$R^{2.1}$独立地为未经取代的异吲哚基。

[0482] 在实施例中，$R^{2.2}$独立地为氢、-F、-Cl、-Br或-I。在实施例中，$R^{2.2}$独立地为氢。在实施例中，$R^{2.2}$独立地为-F。在实施例中，$R^{2.2}$独立地为-Cl。在实施例中，$R^{2.2}$独立地为-Br。在实

施例中，$R^{2.2}$独立地为-I。

[0483] 在实施例中，z1为0到9的整数。在实施例中，z1为0。在实施例中，z1为1。在实施例中，z1为2。在实施例中，z1为3。在实施例中，z1为4。在实施例中，z1为5。在实施例中，z1为6。在实施例中，z1为7。在实施例中，z1为8。在实施例中，z1为9。在实施例中，z2为0到6的整数。在实施例中，z2为0。在实施例中，z2为1。在实施例中，z2为2。在实施例中，z2为3。在实施例中，z2为4。在实施例中，z2为5。在实施例中，z2为6。在实施例中，z6为1或2。在实施例中，z6为1。在实施例中，z6为2。在实施例中，z11为0到4的整数。在实施例中，z11为0。在实施例中，z11为1。在实施例中，z11为2。在实施例中，z11为3。在实施例中，z11为4。在实施例中，z21为0到5的整数。在实施例中，z21为0。在实施例中，z21为1。在实施例中，z21为2。在实施例中，z21为3。在实施例中，z21为4。在实施例中，z21为5。

[0484] 在实施例中，n1和n2独立地为0到4的整数。在实施例中，n1独立地为0。在实施例中，n1独立地为1。在实施例中，n1独立地为2。在实施例中，n1独立地为3。在实施例中，n1独立地为4。在实施例中，m1、m2、v1和v2独立地为1或2。在实施例中，m1独立地为1。在实施例中，m1独立地为2。在实施例中，m2独立地为1。在实施例中，m2独立地为2。在实施例中，v1独立地为1。在实施例中，v1独立地为2。在实施例中，v2独立地为1。在实施例中，v2独立地为2。

[0485] 在实施例中，X^1和X^2独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在实施例中，X^1独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在实施例中，X^1独立地为-F。在实施例中，X^1独立地为-Cl。在实施例中，X^1独立地为-Br。在实施例中，X^1独立地为-I。在实施例中，X^2独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在实施例中，X^2独立地为-F。在实施例中，X^2独立地为-Cl。在实施例中，X^2独立地为-Br。在实施例中，X^2独立地为-I。在实施例中，X^{11}独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在实施例中，X^{21}独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在实施例中，X^{11}独立地为-F。在实施例中，X^{11}独立地为-Cl。在实施例中，X^{11}独立地为-Br。在实施例中，X^{11}独立地为-I。在实施例中，X^{21}独立地为-F。在实施例中，X^{21}独立地为-Cl。在实施例中，X^{21}独立地为-Br。在实施例中，X^{21}独立地为-I。

[0486] 在实施例中，R^1独立地为卤素、$-CX^1_3$、$-CHX^1_2$、$-CH_2X^1$、$-OCX^1_3$、$-OCH_2X^1$、$-OCHX^1_2$、-CN、$-SO_{n1}R^{1D}$、$-SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$、$-NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、$-ONR^{1A}R^{1B}$、$-NHC(O)NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、$-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{1A}R^{1B}$、$-C(O)R^{1C}$、$-C(O)-OR^{1C}$、$-C(O)NR^{1A}R^{1B}$、$-OR^{1D}$、$-NR^{1A}SO_2R^{1D}$、$-NR^{1A}C(O)R^{1C}$、$-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$、$-NR^{1A}OR^{1C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如，C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如，2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如，C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如，3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如，C_6-C_{10}或苯基)或经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如，5元到10元、5元到9元或5元到6元)；位于相邻碳上的两个相邻R^1取代基可以任选地连接以形成经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如，C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如，3元到8元、

3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0487] 在实施例中,R^1独立地为卤素、-CX^1_3、-CHX^1_2、-CH_2X^1、-OCX^1_3、-OCH_2X^1、-$OCHX^1_2$、-CN、-$SO_{n1}R^{1D}$、-$SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$、-$NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、-$ONR^{1A}R^{1B}$、-NHC(O)$NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、-NHC(O)$NR^{1A}R^{1B}$、-N(O)$_{m1}$、-$NR^{1A}R^{1B}$、-C(O)R^{1C}、-C(O)-OR^{1C}、-C(O)$NR^{1A}R^{1B}$、-OR^{1D}、-$NR^{1A}SO_2R^{1D}$、-NR^{1A}C(O)R^{1C}、-NR^{1A}C(O)OR^{1C}、-$NR^{1A}OR^{1C}$、-SF_5、-N_3、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的C_6-C_{10}芳基或经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的5元到10元杂芳基;位于相邻碳上的两个相邻R^1取代基可以任选地连接以形成经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的苯基或经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的5元到6元杂芳基。

[0488] 在实施例中,经取代的R^1(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^1被多个选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基取代,则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中,当R^1为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当R^1为经取代的时,其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中,当R^1为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0489] 在实施例中,R^2独立地为氧基、卤素、-CX^2_3、-CHX^2_2、-CH_2X^2、-OCX^2_3、-OCH_2X^2、-$OCHX^2_2$、-CN、-$SO_{n2}R^{2D}$、-$SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、-$NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、-$ONR^{2A}R^{2B}$、-NHC(O)$NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、-NHC(O)$NR^{2A}R^{2B}$、-N(O)$_{m2}$、-$NR^{2A}R^{2B}$、-C(O)R^{2C}、-C(O)-OR^{2C}、-C(O)$NR^{2A}R^{2B}$、-OR^{2D}、-$NR^{2A}SO_2R^{2D}$、-NR^{2A}C(O)R^{2C}、-NR^{2A}C(O)OR^{2C}、-$NR^{2A}OR^{2C}$、-SF_5、-N_3、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基

取代)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0490] 在实施例中,R^2独立地为氧基、卤素、$-CX^2_3$、$-CHX^2_2$、$-CH_2X^2$、$-OCX^2_3$、$-OCH_2X^2$、$-OCHX^2_2$、-CN、$-SO_{n2}R^{2D}$、$-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、$-NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、$-ONR^{2A}R^{2B}$、$-NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、$-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$、$-N(O)_{m2}$、$-NR^{2A}R^{2B}$、$-C(O)R^{2C}$、$-C(O)-OR^{2C}$、$-C(O)NR^{2A}R^{2B}$、$-OR^{2D}$、$-NR^{2A}SO_2R^{2D}$、$-NR^{2A}C(O)R^{2C}$、$-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$、$-NR^{2A}OR^{2C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代的或未经取代的$C_1$-$C_6$烷基、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的C_6-C_{10}芳基或经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的5元到10元杂芳基。

[0491] 在实施例中,经取代的R^2(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^2被多个选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基取代,则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中,当R^2为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当R^2为经取代的时,其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中,当R^2为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0492] 在实施例中,L^3为键、$-S(O)_2-$、$-NR^3-$、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、$-C(O)NR^3-$、$-NR^3C(O)-$、$-N(R^3)CH_2-$、$-NR^3C(O)NH-$、$-NHC(O)NR^3-$、$-C(O)O-$、$-OC(O)-$、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的C_1-C_6亚烷基或经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的2元到6元亚杂烷基。

[0493] 在实施例中,L^3为键、$-S(O)_2-$、$-NR^3-$、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、$-C(O)NR^3-$、$-NR^3C(O)-$、$-N(R^3)CH_2-$、$-NR^3C(O)NH-$、$-NHC(O)NR^3-$、$-C(O)O-$、$-OC(O)-$、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的亚烷基(例如,C_1-C_{10}、C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4、C_1-C_2、C_2-C_{10}、C_2-C_8、C_2-C_6或C_2-C_4)或经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的亚杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)。

[0494] 在实施例中,经取代的L^3(例如,经取代的亚烷基、经取代的亚杂烷基、经取代的亚环烷基、经取代的亚杂环烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的亚杂芳基)被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的L^3被多个选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基取代,则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中,当L^3为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当L^3为经取代的时,其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中,当L^3为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0495] 在实施例中,L^4为键、-NH-、$-NR^4-$或经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的亚烷基(例如,C_1-C_{10}、C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4、C_1-C_2、C_2-C_{10}、C_2-C_8、C_2-C_6或C_2-C_4)。

[0496] 在实施例中，经取代的L^4(例如，经取代的亚烷基、经取代的亚杂烷基、经取代的亚环烷基、经取代的亚杂环烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的亚杂芳基)被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代；其中如果经取代的L^4被多个选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基取代，则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中，当L^4为经取代的时，其被至少一个取代基取代。在实施例中，当L^4为经取代的时，其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中，当L^4为经取代的时，其被至少一个低级取代基取代。

[0497] 在实施例中，R^{16}独立地为氢、氧基、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-C(O)N(CH_3)_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、$-N_3$、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如，C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如，2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如，C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如，3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如，C_6-C_{10}或苯基)或经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如，5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0498] 在实施例中，R^{17}独立地为氢、氧基、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-C(O)N(CH_3)_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、$-N_3$、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如，C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如，2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如，C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如，3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如，C_6-C_{10}或苯基)或经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如，5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0499] 在实施例中，R^{18}独立地为氢、氧基、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-C(O)N(CH_3)_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、-

OCH_2Cl、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、$-N_3$、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0500] 在实施例中,R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为氢、氧基、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-C(O)N(CH_3)_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、$-N_3$、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的5元到12元杂芳基。

[0501] 在实施例中,经取代的R^{16}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{16}被多个选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基取代,则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中,当R^{16}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当R^{16}为经取代的时,其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中,当R^{16}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0502] 在实施例中,经取代的R^{17}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被取代至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{17}被多个选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基取代,则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中,当R^{17}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当R^{17}为经取代的时,其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中,当R^{17}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0503] 在实施例中,经取代的R^{18}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被取代至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{18}被多个选自取代基、尺寸受限的取

代基和低级取代基取代，则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中，当R^{18}为经取代的时，其被至少一个取代基取代。在实施例中，当R^{18}为经取代的时，其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中，当R^{18}为经取代的时，其被至少一个低级取代基取代。

[0504] 在实施例中，R^{19}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)N(CH_3)$_2$、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如，C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如，2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如，C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如，3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如，C_6-C_{10}或苯基)或经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如，5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0505] 在实施例中，R^{20}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)N(CH_3)$_2$、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如，C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如，2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如，C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如，3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如，C_6-C_{10}或苯基)或经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如，5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0506] 在实施例中，经取代的R^{19}(例如，经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被取代至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代；其中如果经取代的R^{19}被多个选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基取代，则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中，当R^{19}为经取代的时，其被至少一个取代基取代。在实施例中，当R^{19}为经取代的时，其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中，当R^{19}为经取代的时，其被至少一个低级取代基取代。

[0507] 在实施例中，经取代的R^{20}(例如，经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被取代至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代；其中如果经取代的R^{20}被多个选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基取代，则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地

不同的。在实施例中，当R^{20}为经取代的时，其被至少一个取代基取代。在实施例中，当R^{20}为经取代的时，其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中，当R^{20}为经取代的时，其被至少一个低级取代基取代。

[0508] 在实施例中，R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}和R^{2D}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基或经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{1A}和R^{1B}取代基可以任选地连接以形成经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基或经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基可以任选地连接以形成经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基或经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基。

[0509] 在实施例中，R^{1A}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如，C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如，2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如，C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如，3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如，C_6-C_{10}或苯基)或经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如，5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0510] 在实施例中，经取代的R^{1A}(例如，经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代；其中如果经取代的R^{1A}被多个选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基取代，则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中，当R^{1A}为经取代的时，其被至少一个取代基取代。在实施例中，当R^{1A}为经取代的时，其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中，当R^{1A}为经取代的时，其被至少一个低级取代基取代。

[0511] 在实施例中，R^{1B}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如，C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如，2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如，C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如，3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如，C_6-C_{10}或苯基)或经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如，5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0512] 在实施例中，经取代的R^{1B}(例如，经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代；其中如果经取代的R^{1B}被多个选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基取代，则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中，当R^{1B}为经取代的时，其被至少一个取代基取代。在实施例中，当R^{1B}为经取代的时，其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中，当R^{1B}为经取代的时，其被至少一个低级取代基取代。

[0513] 在实施例中，R^{1C}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如，C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如，2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如，C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如，3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如，C_6-C_{10}或苯基)或经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如，5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0514] 在实施例中，经取代的R^{1C}(例如，经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代；其中如果经取代的R^{1C}被多个选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基取代，则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中，当R^{1C}为经取代的时，其被至少一个取代基取代。在实施例中，当R^{1C}为经取代的时，其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中，当R^{1C}为经取代的时，其被至少

一个低级取代基取代。

[0515] 在实施例中，R^{1D}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如，C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如，2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如，C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如，3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如，C_6-C_{10}或苯基)或经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如，5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0516] 在实施例中，经取代的R^{1D}(例如，经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代；其中如果经取代的R^{1D}被多个选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基取代，则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中，当R^{1D}为经取代的时，其被至少一个取代基取代。在实施例中，当R^{1D}为经取代的时，其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中，当R^{1D}为经取代的时，其被至少一个低级取代基取代。

[0517] 在实施例中，与同一氮原子键合的R^{1A}和R^{1B}取代基可以任选地连接以形成经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如，3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)或经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如，5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0518] 在实施例中，与同一氮原子键合的任选地连接以形成经取代的杂环烷基的R^{1A}和R^{1B}取代基可以被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代；其中如果经取代的杂环烷基被多个选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基的基团取代，则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中，当经取代的杂环烷基为经取代的时，其被至少一个取代基取代。在实施例中，当经取代的杂环烷基为经取代的时，其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中，当经取代的杂环烷基为经取代的时，其被至少一个低级取代基取代。

[0519] 在实施例中，R^{2A}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如，C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如，2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、

经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0520] 在实施例中,经取代的R^{2A}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{2A}被多个选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基的基团取代,则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中,当R^{2A}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当R^{2A}为经取代的时,其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中,当R^{2A}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0521] 在实施例中,R^{2B}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0522] 在实施例中,经取代的R^{2B}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{2B}被多个选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基的基团取代,则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中,当R^{2B}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当R^{2B}为经取代的时,其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中,当R^{2B}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0523] 在实施例中,R^{2C}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基

取代)或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0524] 在实施例中,经取代的R^{2C}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{2C}被多个选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基的基团取代,则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中,当R^{2C}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当R^{2C}为经取代的时,其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中,当R^{2C}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0525] 在实施例中,R^{2D}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0526] 在实施例中,经取代的R^{2D}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{2D}被多个选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基的基团取代,则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中,当R^{2D}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当R^{2D}为经取代的时,其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中,当R^{2D}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0527] 在实施例中,与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基可以任选地连接以形成经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)或经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10

元、5元到9元或5元到6元)。

[0528] 在实施例中,与同一氮原子键合的任选地连接以形成经取代的杂环烷基的R^{2A}和R^{2B}取代基可以被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的杂环烷基被多个选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基的基团取代,则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中,当经取代的杂环烷基为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当经取代的杂环烷基为经取代的时,其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中,当经取代的杂环烷基为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0529] 在实施例中,$R^{1.2}$独立地为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、$-N_3$、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)或经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)。

[0530] 在实施例中,$R^{1.3}$独立地为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、$-N_3$、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)或经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)。

[0531] 在实施例中,位于相邻碳上的$R^{1.2}$和$R^{1.3}$取代基可以任选地连接以形成经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的苯基或经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的5元到6元杂芳基。

[0532] 在实施例中,$R^{1.2}$和$R^{1.3}$独立地为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、$-N_3$、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的C_1-C_6烷基或经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的2元到6元杂烷基;或者位于相邻碳上的$R^{1.2}$和$R^{1.3}$取代基可以任选地连接以形成经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的苯基或经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的5元到6元杂芳基。

[0533] 在实施例中,经取代的$R^{1.2}$(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷

基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的$R^{1.2}$被多个选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基取代,则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中,当$R^{1.2}$为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当$R^{1.2}$为经取代的时,其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中,当$R^{1.2}$为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0534] 在实施例中,经取代的$R^{1.3}$(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的$R^{1.3}$被多个选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基取代,则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中,当$R^{1.3}$为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当$R^{1.3}$为经取代的时,其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中,当$R^{1.3}$为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0535] 在实施例中,位于相邻碳上的$R^{1.2}$和$R^{1.3}$取代基可以任选地连接以形成经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0536] 在实施例中,$R^{1.4}$独立地为氢、卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、-N_3、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)或经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)。

[0537] 在实施例中,$R^{1.5}$独立地为氢、卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、-N_3、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)或经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)。

[0538] 在实施例中,$R^{1.4}$和$R^{1.5}$独立地为氢、卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、-N_3、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的C_1-C_6烷基或经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低

级取代基取代)或未经取代的2元到6元杂烷基。

[0539] 在实施例中,经取代的$R^{1.4}$(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的$R^{1.4}$被多个选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基取代,则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中,当$R^{1.4}$为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当$R^{1.4}$为经取代的时,其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中,当$R^{1.4}$为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0540] 在实施例中,经取代的$R^{1.5}$(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的$R^{1.5}$被多个选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基取代,则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中,当$R^{1.5}$为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当$R^{1.5}$为经取代的时,其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中,当$R^{1.5}$为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0541] 在实施例中,$R^{2.1}$独立地为氧基、卤素、$-CX^2_3$、$-CHX^2_2$、$-CH_2X^2$、$-OCX^2_3$、$-OCH_2X^2$、$-OCHX^2_2$、-CN、$-SO_{n2}R^{2D}$、$-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、$-NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、$-ONR^{2A}R^{2B}$、$-NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、$-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$、$-N(O)_{m2}$、$-NR^{2A}R^{2B}$、$-C(O)R^{2C}$、$-C(O)-OR^{2C}$、$-C(O)NR^{2A}R^{2B}$、$-OR^{2D}$、$-NR^{2A}SO_2R^{2D}$、$-NR^{2A}C(O)R^{2C}$、$-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$、$-NR^{2A}OR^{2C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0542] 在实施例中,经取代的$R^{2.1}$(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的$R^{2.1}$被多个选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基取代,则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中,当$R^{2.1}$为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当$R^{2.1}$为经取代的时,其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中,当$R^{2.1}$为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0543] 在实施例中,$R^{2.2}$独立地为氧基、卤素、$-CX^2_3$、$-CHX^2_2$、$-CH_2X^2$、$-OCX^2_3$、$-OCH_2X^2$、$-OCHX^2_2$、-CN、$-SO_{n2}R^{2D}$、$-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、$-NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、$-ONR^{2A}R^{2B}$、$-NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、$-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$、$-N(O)_{m2}$、$-NR^{2A}R^{2B}$、$-C(O)R^{2C}$、$-C(O)-OR^{2C}$、$-C(O)NR^{2A}R^{2B}$、$-OR^{2D}$、$-NR^{2A}SO_2R^{2D}$、$-NR^{2A}C(O)R^{2C}$、$-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$、$-NR^{2A}OR^{2C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取

代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

[0544] 在实施例中,经取代的$R^{2.2}$(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的$R^{2.2}$被多个选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基取代,则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中,当$R^{2.2}$为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当$R^{2.2}$为经取代的时,其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中,当$R^{2.2}$为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0545] 在实施例中,R^1独立地为卤素、$-CX^1_3$、$-CHX^1_2$、$-CH_2X^1$、$-OCX^1_3$、$-OCH_2X^1$、$-OCHX^1_2$、$-CN$、$-SO_{n1}R^{1D}$、$-SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$、$-NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、$-ONR^{1A}R^{1B}$、$-NHC(O)NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、$-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{1A}R^{1B}$、$-C(O)R^{1C}$、$-C(O)-OR^{1C}$、$-C(O)NR^{1A}R^{1B}$、$-OR^{1D}$、$-NR^{1A}SO_2R^{1D}$、$-NR^{1A}C(O)R^{1C}$、$-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$、$-NR^{1A}OR^{1C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经$R^{11}$取代的或未经取代的烷基、经$R^{11}$取代的或未经取代的杂烷基、经$R^{11}$取代的或未经取代的环烷基、经$R^{11}$取代的或未经取代的杂环烷基、经$R^{11}$取代的或未经取代的芳基或经$R^{11}$取代的或未经取代的杂芳基;位于相邻碳上的两个相邻$R^1$取代基可以任选地连接以形成经$R^{11}$取代的或未经取代的环烷基、经$R^{11}$取代的或未经取代的杂环烷基、经$R^{11}$取代的或未经取代的芳基或经$R^{11}$取代的或未经取代的杂芳基。

[0546] 在实施例中,R^1独立地为卤素、$-CX^1_3$、$-CHX^1_2$、$-CH_2X^1$、$-OCX^1_3$、$-OCH_2X^1$、$-OCHX^1_2$、$-CN$、$-SO_{n1}R^{1D}$、$-SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$、$-NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、$-ONR^{1A}R^{1B}$、$-NHC(O)NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、$-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{1A}R^{1B}$、$-C(O)R^{1C}$、$-C(O)-OR^{1C}$、$-C(O)NR^{1A}R^{1B}$、$-OR^{1D}$、$-NR^{1A}SO_2R^{1D}$、$-NR^{1A}C(O)R^{1C}$、$-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$、$-NR^{1A}OR^{1C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经$R^{11}$取代的或未经取代的$C_1$-$C_6$烷基、经$R^{11}$取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经$R^{11}$取代的或未经取代的$C_3$-$C_6$环烷基、经$R^{11}$取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经$R^{11}$取代的或未经取代的$C_6$-$C_{10}$芳基或经$R^{11}$取代的或未经取代的5元到10元杂芳基;位于相邻碳上的两个相邻R^1取代基可以任选地连接以形成经R^{11}取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经R^{11}取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经R^{11}取代的或未经取代的苯基或经R^{11}取代的或未经取代的5元到6元杂芳基。

[0547] 在实施例中,$R^{1.2}$和$R^{1.3}$独立地为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-CN$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-NO_2$、$-SH$、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、$-N_3$、经R^{11}取代的或未经取代的C_1-C_6烷基或经R^{11}取代的或未经取代的2元到6元杂烷基;或者位于相邻碳上的$R^{1.2}$和$R^{1.3}$取代基可以任选地连接以形成经R^{11}取代的或未经

取代的苯基或经R^{11}取代的或未经取代的5元到6元杂芳基。

[0548] 在实施例中，$R^{1.2}$独立地为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、$-N_3$、经R^{11}取代的或未经取代的C_1-C_6烷基或经R^{11}取代的或未经取代的2元到6元杂烷基。

[0549] 在实施例中，$R^{1.3}$独立地为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、$-N_3$、经R^{11}取代的或未经取代的C_1-C_6烷基或R^{11}取代的或未经取代的2元到6元杂烷基。

[0550] 在实施例中，位于相邻碳上的$R^{1.2}$和$R^{1.3}$取代基可以任选地连接以形成经R^{11}取代的或未经取代的苯基或经R^{11}取代的或未经取代的5元到6元杂芳基。

[0551] 在实施例中，$R^{1.4}$和$R^{1.5}$独立地为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、$-N_3$、经R^{11}取代的或未经取代的C_1-C_6烷基或经R^{11}取代的或未经取代的2元到6元杂烷基。

[0552] 在实施例中，$R^{1.4}$独立地为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、$-N_3$、经R^{11}取代的或未经取代的C_1-C_6烷基或经R^{11}取代的或未经取代的2元到6元杂烷基。在实施例中，$R^{1.5}$独立地为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、$-N_3$、经R^{11}取代的或未经取代的C_1-C_6烷基或经R^{11}取代的或未经取代的2元到6元杂烷基。

[0553] 在实施例中，R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}和R^{1D}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、经R^{11}取代的或未经取代的烷基、经R^{11}取代的或未经取代的杂烷基、经R^{11}取代的或未经取代的环烷基、经R^{11}取代的或未经取代的杂环烷基、经R^{11}取代的或未经取代的芳基或经R^{11}取代的或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{1A}和R^{1B}取代基可以任选地连接以形成经R^{11}取代的或未经取代的杂环烷基或经R^{11}取代的或未经取代的杂芳基。

[0554] 在实施例中，R^{1A}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经R^{11}取代的或未经取代的烷基、经R^{11}取代的或未经取代的杂烷基、经R^{11}取代的或未经取代的环烷基、经R^{11}取代的或未经取代的杂环烷基、经R^{11}取代的或未经取代的芳基或经R^{11}取代的或未经取代的杂芳基。

[0555] 在实施例中，R^{1B}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经R^{11}取代的或未经取代的烷基、经R^{11}取代的或未经取代的杂烷基、经R^{11}取代的或未经取代的环烷基、经R^{11}取代的或未经取代的杂环烷基、经R^{11}取代的或未经取代的芳基或经R^{11}取代的或未经取代的杂芳基。

[0556] 在实施例中，与同一氮原子键合的R^{1A}和R^{1B}取代基可以任选地连接以形成经R^{11}取代的或未经取代的杂环烷基或经R^{11}取代的或未经取代的杂芳基。

[0557] 在实施例中，R^{1C}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经R^{11}取代的或未经取代的烷基、经R^{11}取代的或未经取代的杂烷基、经R^{11}取代的或未经取代的环烷基、经R^{11}取代的或未经取代的杂环烷基、经R^{11}取代的或未经取代的芳基或经R^{11}取代的或未经取代的杂芳基。

[0558] 在实施例中，R^{1D}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经R^{11}的或未经取代的烷基、经R^{11}取代的或未经取代的杂烷基、经R^{11}取代的或未经取代的环烷基、经R^{11}取代的或未经取代的杂环烷基、经R^{11}取代的或未经取代的芳基或经R^{11}取代的或未经取代的杂芳基。

[0559] 在实施例中，R^2独立地为氧基、卤素、-CX^2_3、-CHX^2_2、-CH_2X^2、-OCX^2_3、-OCH_2X^2、-$OCHX^2_2$、-CN、-$SO_{n2}R^{2D}$、-$SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、-$NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、-$ONR^{2A}R^{2B}$、-NHC(O)$NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、-NHC(O)$NR^{2A}R^{2B}$、-N(O)$_{m2}$、-$NR^{2A}R^{2B}$、-C(O)R^{2C}、-C(O)-OR^{2C}、-C(O)$NR^{2A}R^{2B}$、-OR^{2D}、-$NR^{2A}SO_2R^{2D}$、-NR^{2A}C(O)R^{2C}、-NR^{2A}C(O)OR^{2C}、-$NR^{2A}OR^{2C}$、-SF_5、-N_3、经R^{21}取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经R^{21}取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经R^{21}取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经R^{21}取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经R^{21}取代的或未经取代的C_6-C_{10}芳基或经R^{21}取代的或未经取代的5元到10元杂芳基。

[0560] 在实施例中，R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}和R^{2D}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经R^{21}取代的或未经取代的烷基、经R^{21}取代的或未经取代的杂烷基、经R^{21}取代的或未经取代的环烷基、经R^{21}取代的或未经取代的杂环烷基、经R^{21}取代的或未经取代的芳基或经R^{21}取代的或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基可以任选地连接以形成经R^{21}取代的

或未经取代的杂环烷基或经R^{21}取代的或未经取代的杂芳基。

[0561] 在实施例中，R^{2A}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经R^{21}取代的或未经取代的烷基、经R^{21}取代的或未经取代的杂烷基、经R^{21}取代的或未经取代的环烷基、经R^{21}取代的或未经取代的杂环烷基、经R^{21}取代的或未经取代的芳基或经R^{21}取代的或未经取代的杂芳基。

[0562] 在实施例中，R^{2B}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经R^{21}取代的或未经取代的烷基、经R^{21}取代的或未经取代的杂烷基、经R^{21}取代的或未经取代的环烷基、经R^{21}取代的或未经取代的杂环烷基、经R^{21}取代的或未经取代的芳基或经R^{21}取代的或未经取代的杂芳基。

[0563] 在实施例中，与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基可以任选地连接以形成经R^{21}取代的或未经取代的杂环烷基或经R^{21}取代的或未经取代的杂芳基。

[0564] 在实施例中，R^{2C}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经R^{21}取代的或未经取代的烷基、经R^{21}取代的或未经取代的杂烷基、经R^{21}取代的或未经取代的环烷基、经R^{21}取代的或未经取代的杂环烷基、经R^{21}取代的或未经取代的芳基或经R^{21}取代的或未经取代的杂芳基。

[0565] 在实施例中，R^{2D}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经R^{21}取代的或未经取代的烷基、经R^{21}取代的或未经取代的杂烷基、经R^{21}取代的或未经取代的环烷基、经R^{21}取代的或未经取代的杂环烷基、经R^{21}取代的或未经取代的芳基或经R^{21}取代的或未经取代的杂芳基。

[0566] 在实施例中，R^{11}独立地为氧基、卤素、-CX^{11}_3、-CHX^{11}_2、-CH_2X^{11}、-OCX^{11}_3、-OCH_2X^{11}、-$OCHX^{11}_2$、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)N$(CH_3)_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N_3、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如，C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如，2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如，C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如，3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如，C_6-C_{10}或苯基)或经取代的(例如，被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如，5元到10元、5元到9

元或5元到6元)。

[0567] 在实施例中,经取代的R^{11}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{11}被多个选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基取代,则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中,当R^{11}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当R^{11}为经取代的时,其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中,当R^{11}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

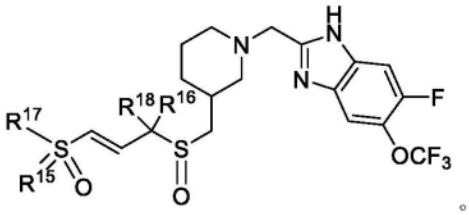
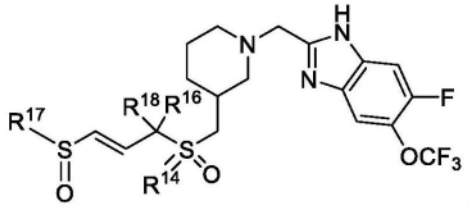
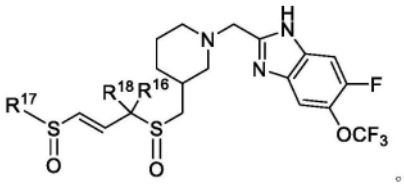
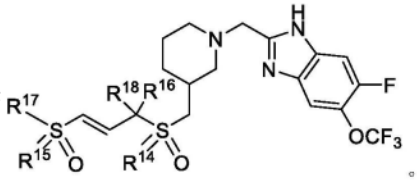
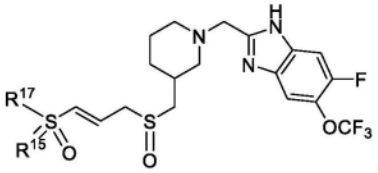
[0568] 在实施例中,R^{21}独立地为氧基、卤素、$-CX^{21}_3$、$-CHX^{21}_2$、$-CH_2X^{21}$、$-OCX^{21}_3$、$-OCH_2X^{21}$、$-OCHX^{21}_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-C(O)N(CH_3)_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-N_3$、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

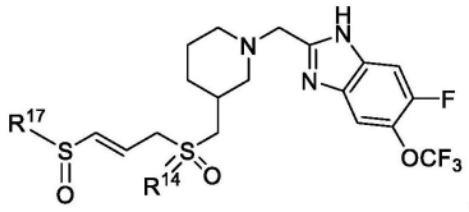
[0569] 在实施例中,经取代的R^{21}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{21}被多个选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基取代,则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中,当R^{21}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当R^{21}为经取代的时,其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中,当R^{21}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

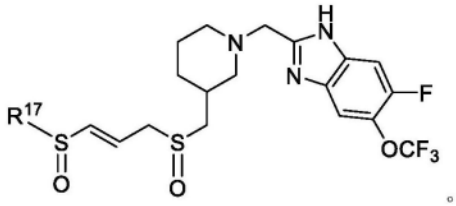
[0570] 在实施例中,$R^{11.1}$独立地为氧基、卤素、$-CX^{11}_3$、$-CHX^{11}_2$、$-CH_2X^{11}$、$-OCX^{11}_3$、$-OCH_2X^{11}$、$-OCHX^{11}_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-C(O)N(CH_3)_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-N_3$、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、经取代的)例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂烷基(例如,2元到8元、2元到6元、4元到6元、2元到3元或4元到5元)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂环烷基(例如,3元到8元、3元到6元、4元到6元、4元到5元或5元到6元)、经取代的(例如,被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代的(例如,被至少一个取代

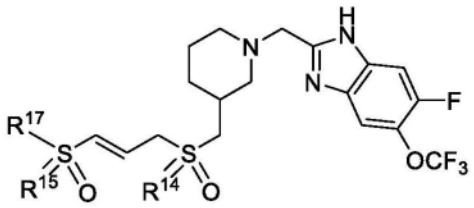
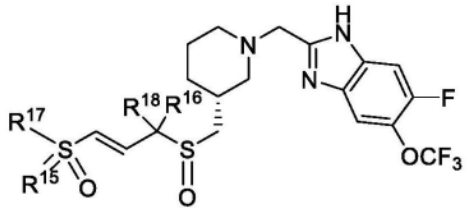
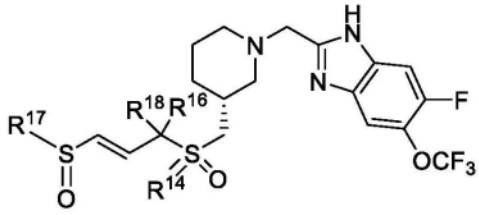
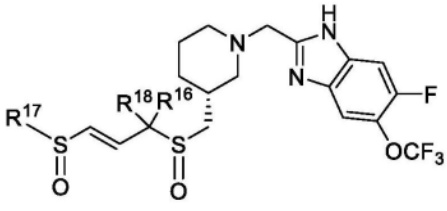
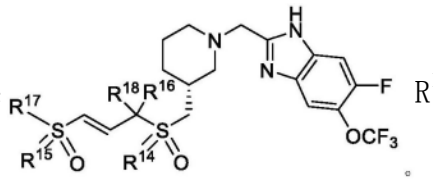
基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代)或未经取代的杂芳基(例如,5元到10元、5元到9元或5元到6元)。

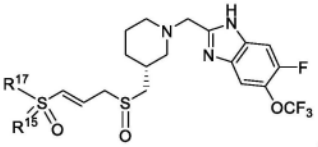
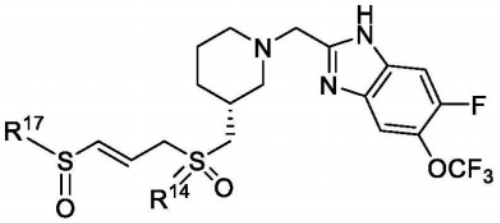
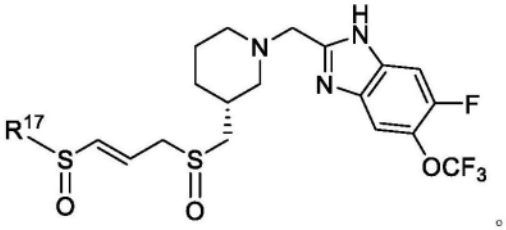
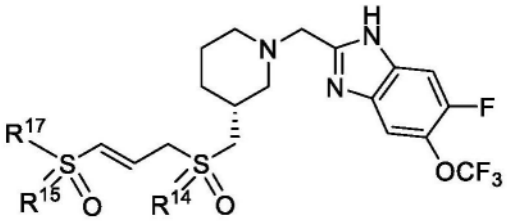
[0571] 在实施例中,经取代的$R^{11.1}$(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、尺寸受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的$R^{11.1}$被多个选自取代基、尺寸受限的取代基和低级取代基取代,则每个取代基、尺寸受限的取代基和/或低级取代基可以是任选地不同的。在实施例中,当$R^{11.1}$为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施例中,当$R^{11.1}$为经取代的时,其被至少一个尺寸受限的取代基取代。在实施例中,当$R^{11.1}$为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

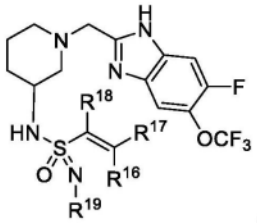
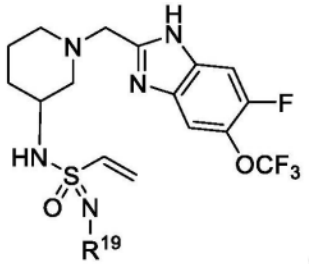
[0572] 在实施例中,化合物具有下式: R^{17}为经取代的或未经取代的芳基;并且R^{15}、R^{16}和R^{18}如本文所述包含实施例。在实施例中,R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中,化合物具有下式: R^{17}为经取代的或未经取代的芳基;并且R^{14}、R^{16}和R^{18}如本文所述包含实施例。在实施例中,R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中,化合物具有下式: R^{17}为经取代的或未经取代的芳基;并且R^{16}和R^{18}如本文所述包含实施例。在实施例中,R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中,化合物具有下式: R^{17}为经取代的或未经取代的芳基;并且R^{14}、R^{15}、R^{16}和R^{18}如本文所述包含实施例。在实施例中,R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中,化合物具有下式: R^{17}为经取代的或未经取代的芳基;并且R^{15}如本文所述包含实施例。在实施例中,R^{17}为经取

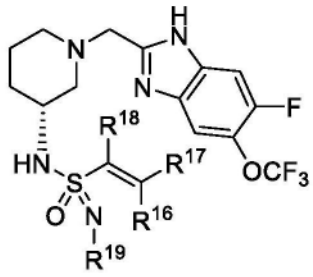
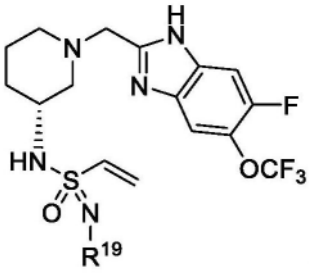
代的或未经取代的苯基。在实施例中，化合物具有下式：

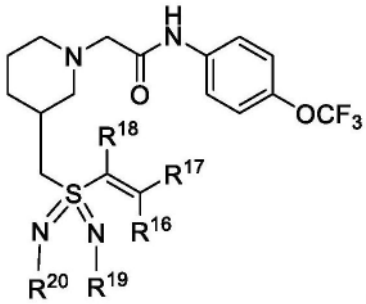
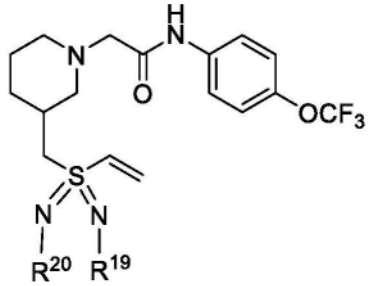
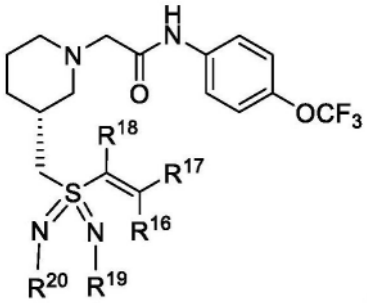
R^{17}为经取代的或未经取代的芳基；并且R^{14}如本文所述包含实施例。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中，化合物具有下式：

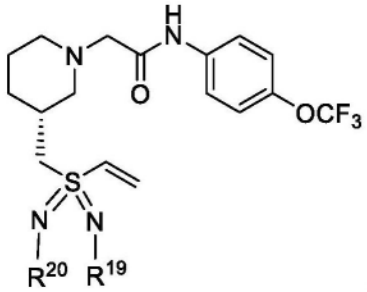
R^{17}为经取代的或未经取代的芳基。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中，化合物具有下式： R^{17}为经取代的或未经取代的芳基；并且R^{14}和R^{15}如本文所述包含实施例。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中，化合物具有下式： R^{17}为经取代的或未经取代的芳基；并且R^{15}、R^{16}和R^{18}如本文所述包含实施例。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中，化合物具有下式： R^{17}为经取代的或未经取代的芳基；并且R^{14}、R^{16}和R^{18}如本文所述包含实施例。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中，化合物具有下式： R^{17}为经取代的或未经取代的芳基；并且R^{16}和R^{18}如本文所述包含实施例。在实施例中，R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中，化合物具有下式： R^{17}为经取

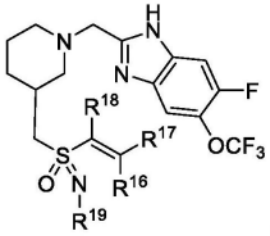
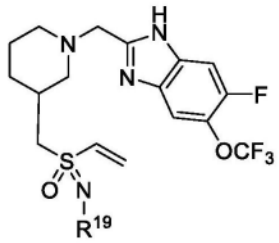
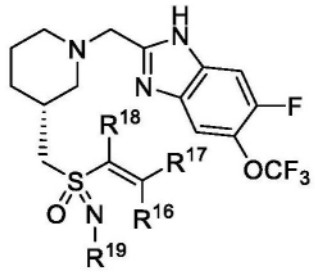
代的或未经取代的芳基;并且R^{14}、R^{15}、R^{16}和R^{18}如本文所述包含实施例。在实施例中,R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中,化合物具有下式: R^{17}为经取代的或未经取代的芳基;并且R^{15}如本文所述包含实施例。在实施例中,R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中,化合物具有下式: R^{17}为经取代的或未经取代的芳基;并且R^{14}如本文所述包含实施例。在实施例中,R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中,化合物具有下式: R^{17}为经取代的或未经取代的芳基。在实施例中,R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。在实施例中,化合物具有下式: R^{17}为经取代的或未经取代的芳基;并且R^{14}和R^{15}如本文所述包含实施例。在实施例中,R^{17}为经取代的或未经取代的苯基。

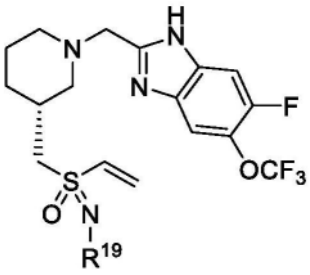
[0573] 在实施例中,化合物具有下式: R^{19}为氢、-CH_3、-CF_3或-CN;并且R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含实施例。在实施例中,化合物具有下式:

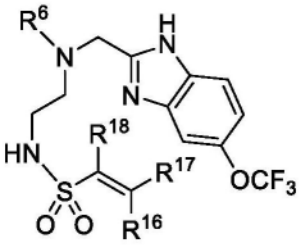
R^{19}为氢、-CH_3、-CF_3或-CN。在实施例中，化合物具有下式： R^{19}为氢、-CH_3、-CF_3或-CN；并且R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含实施例。在实施例中，化合物具有下式： R^{19}为氢、-CH_3、-CF_3或-CN。

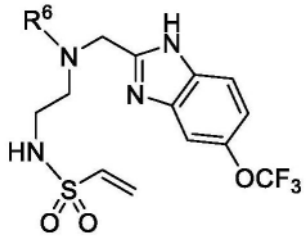
[0574] 在实施例中，化合物具有下式： R^{19}和R^{20}独立地为氢、-CH_3、-CF_3或-CN；并且R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含实施例。在实施例中，R^{19}为氢或-CH_3。在实施例中，R^{20}为氢或-CH_3。在实施例中，化合物具有下式： R^{19}和R^{20}独立地为氢、-CH_3、-CF_3或-CN。在实施例中，R^{19}为氢或-CH_3。在实施例中，R^{20}为氢或-CH_3。在实施例中，化合物具有下式： R^{19}和R^{20}独立地为氢、-CH_3、-CF_3或-CN；并且R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含实施例。在实施例中，R^{19}为氢或-CH_3。在实施例中，R^{20}为

氢或-CH_3。在实施例中，化合物具有下式： R^{19}和R^{20}独立地为氢、-CH_3、-CF_3或-CN。在实施例中，R^{19}为氢或-CH_3。在实施例中，R^{20}为氢或-CH_3。

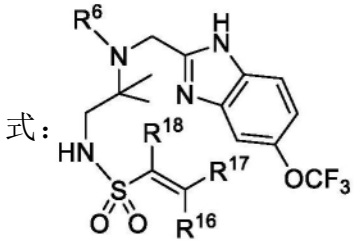
[0575] 在实施例中，化合物具有下式： R^{19}为氢、-CH_3、-CF_3或-CN；并且R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含实施例。在实施例中，化合物具有下式： R^{19}为氢、-CH_3、-CF_3或-CN。在实施例中，化合物具有下式： R^{19}为氢、-CH_3、-CF_3或-CN；并且R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含实施例。在实施例中，化合物具有下式：

 R^{19}为氢、-CH_3、-CF_3或-CN。

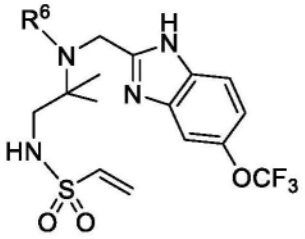
[0576] 在实施例中，化合物具有下式： R^6为-CF_3、-$COCH_3$或未经取代的环丙基；并且R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含实施例。在实施例中，化合物具有下式：



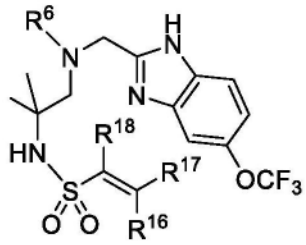
R^6为-CF_3、-$COCH_3$或未经取代的环丙基。在实施例中，化合物具有下式：



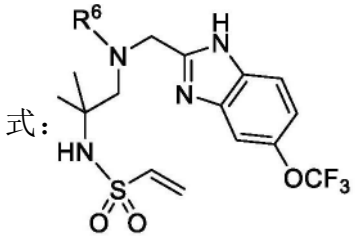
R^6为-CF_3、-$COCH_3$或未经取代的环丙基；并且R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含实施例。在实施例中，化合物具有下式：



R^6为-CF_3、-$COCH_3$或未经取代的环丙基。在实施例中，化合物具有下式：

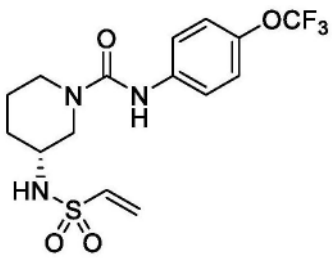


R^6为-CF_3、-$COCH_3$或未经取代的环丙基；并且R^{16}、R^{17}和R^{18}如本文所述包含实施例。在实施例中，化合物具有下式：

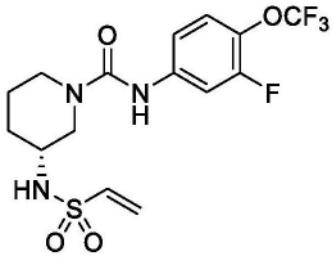


R^6为-CF_3、-$COCH_3$或未经取代的环丙基。

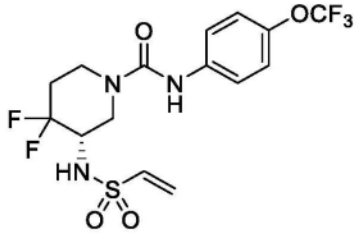
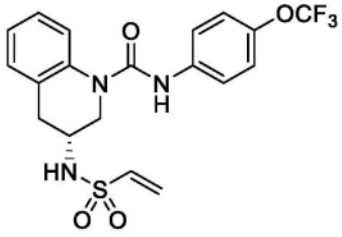
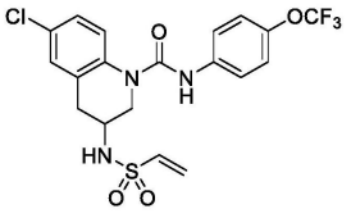
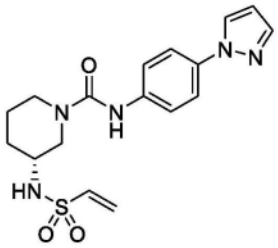
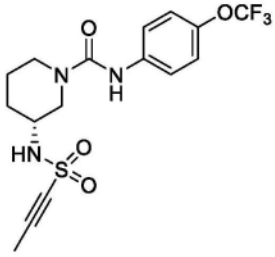
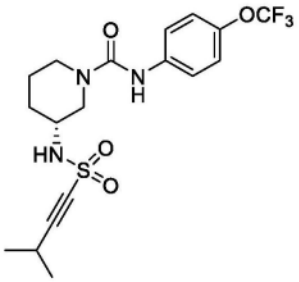
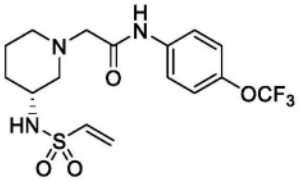
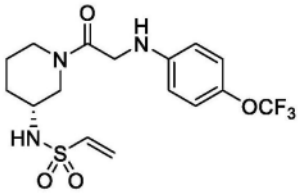
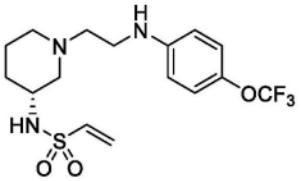
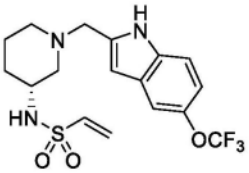
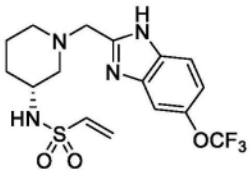
[0577] 在实施例中，化合物为：



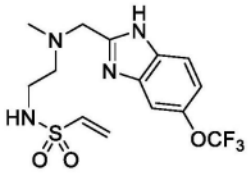
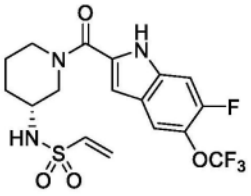
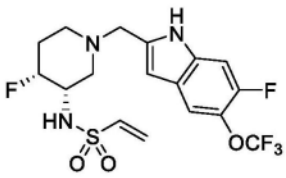
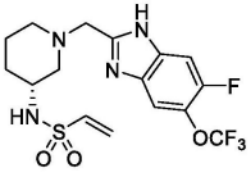
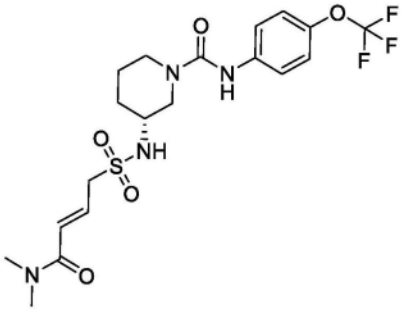
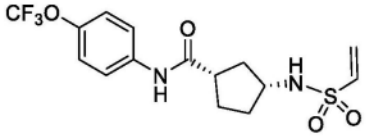
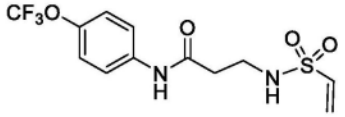
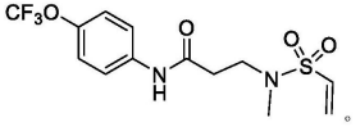
、

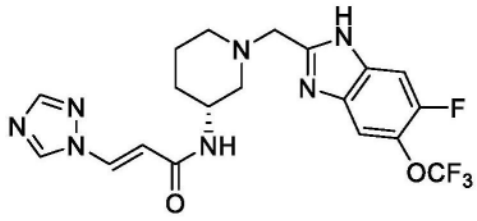
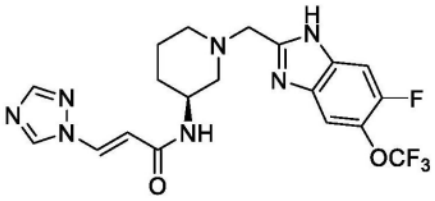
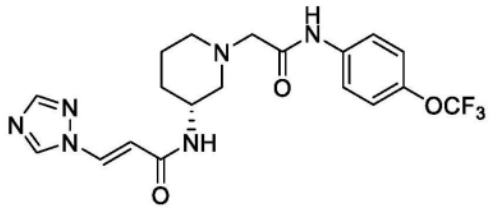
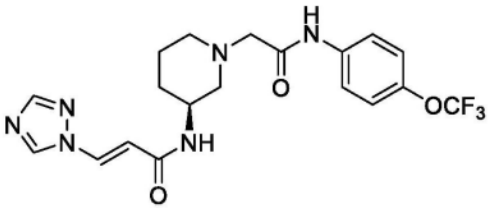
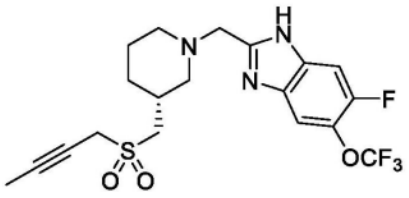
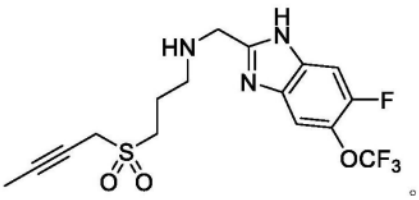


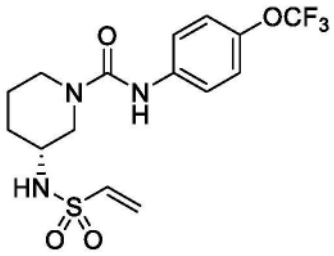
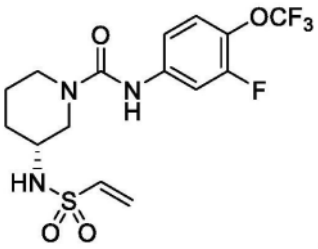
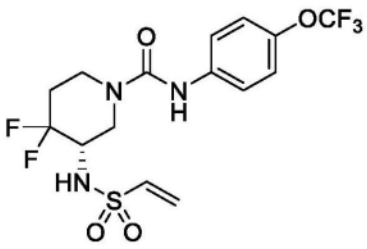
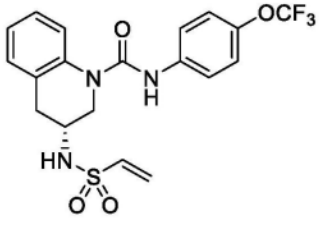
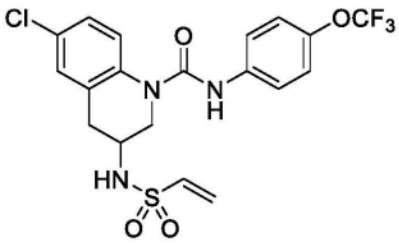
、

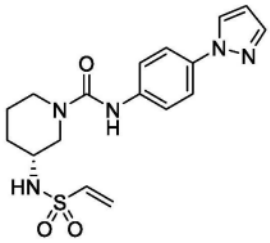

、

、

、

、

、



、

、

、

、

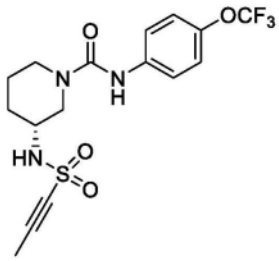
[0578]

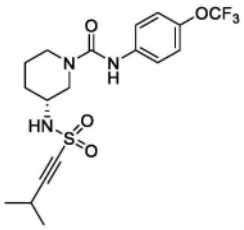

、

、

、


、


或

。

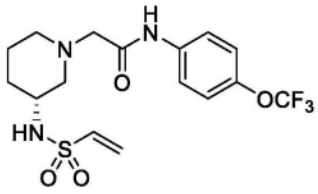
[0579] 在实施例中,化合物为:、、、、或。

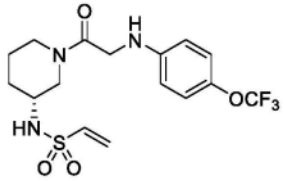
[0580] 在实施例中,化合物为:。在实施例中,化合物为:。在实施例中,化合物为:。在实施例中,化合物为:。在实施例中,化合物为:。

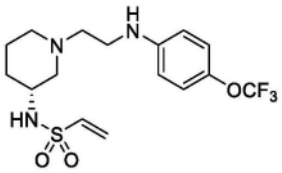
在实施例中，化合物为：

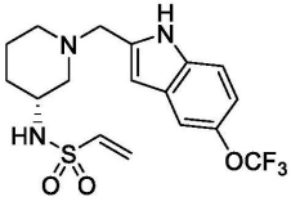
在实施例中，化合物为：

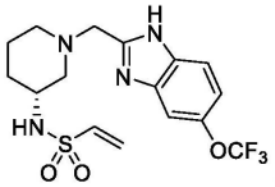
在实施例中，化合物为：

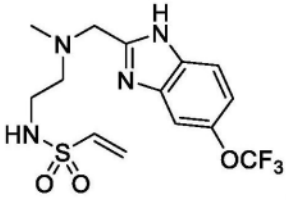
在实施例中，化合物为：

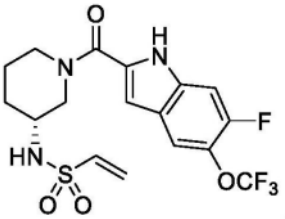
在实施例中，化合物为：

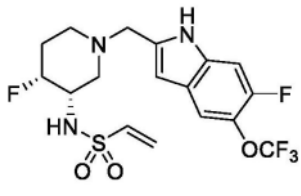
在实施例中，化合物为：

在实施例中，化合物为：

在实施例中，化合物为：

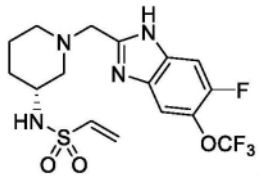
在实施例中，化合物为：

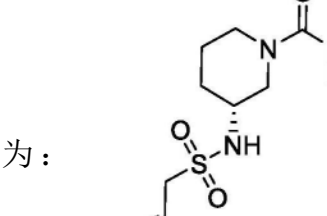
在实施例中，化合物为：

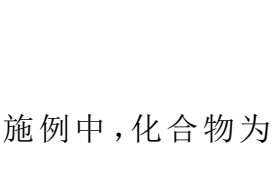
在实施例中，化合物为：

在实施例中，化合物为：

在实施例中，化合物为：

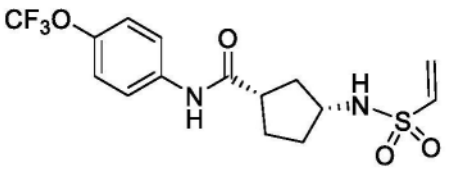
在实施例中，化合物为：

在实施例中，化合物为：

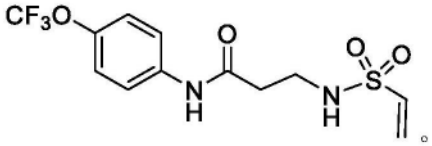
在实施例中，化合物为：

在实施例中，化合物为：

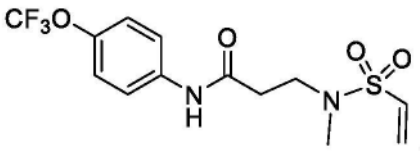
在实施例中，化合物为：



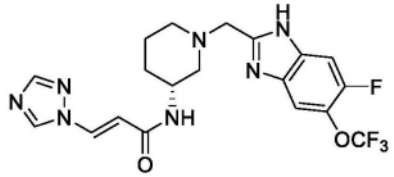
在实施例中，化合物为：



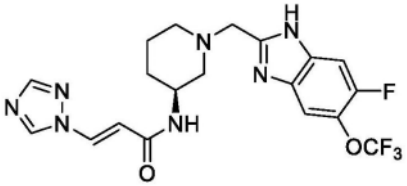
在实施例中，化合物为：



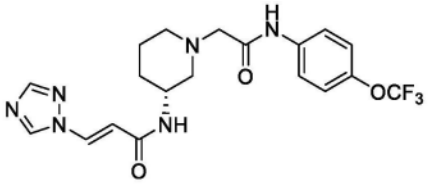
[0581] 在实施例中，化合物为：



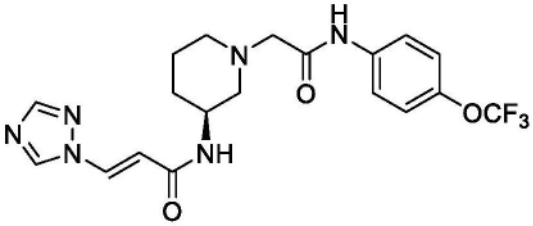
在实施例中，化合物为：



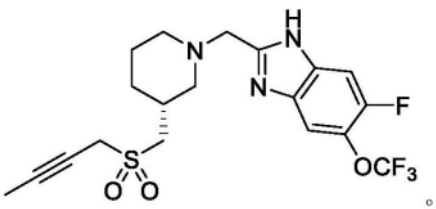
在实施例中，化合物为：



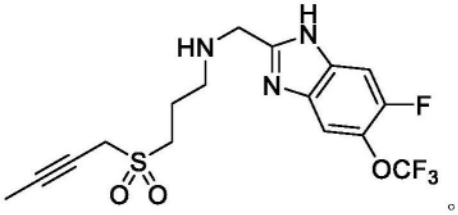
在实施例中，化合物为：



在实施例中，化合物为：



在实施例中，化合物为：



[0582] 在实施例中，化合物可用作比较化合物。在实施例中，比较化合物可以用于评估测定(例如，本文所述，例如示例部分、附图或表格中的测定)中测试化合物的活性。

[0583] 在实施例中，化合物为本文(例如，在方面、实施例、实例、表格、附图或权利要求中)描述的化合物。

[0584] III.药物组合物

[0585] 在一方面提供了一种药物组合物，其包含如本文所述包含在实施例中的化合物以及药学上可接受的赋形剂。在实施例中，如本文所述的化合物以治疗有效量被包含在内。

[0586] 在药物组合物的实施例中，化合物或其药学上可接受的盐以治疗有效量被包含在内。

[0587] 在药物组合物的实施例中，药物组合物包含第二药剂(例如治疗剂)。在药物组合物的实施例中，药物组合物包含治疗有效量的第二药剂(例如治疗剂)。在药物组合物的实施例中，第二药剂为用于治疗神经退行性疾病的药剂。在药物组合物的实施例中，第二药剂为用于治疗阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、肌萎缩性侧索硬化症、路易体病、进行性核上性

麻痹或帕金森氏病的药剂。在药物组合物的实施例中，第二药剂为用于治疗肝病的药剂。在药物组合物的实施例中，第二药剂为用于治疗非酒精性脂肪性肝炎或非酒精性脂肪肝病的药剂。在实施例中，施用不包含施用除了所阐述的活性剂(例如，本文所述的化合物)之外的任何活性剂。

[0588] IV.使用方法

[0589] 在一方面提供了一种抑制人胱天蛋白酶6蛋白活性的方法，所述方法包含：使所述人胱天蛋白酶6蛋白与如本文所述的化合物接触。

[0590] 在实施例中，所述化合物与所述人胱天蛋白酶6蛋白的C264共价结合。在实施例中，所述化合物与对应于所述人胱天蛋白酶6蛋白的半胱氨酸264的氨基酸共价结合。在实施例中，化合物与蛋白质形成共价键。在实施例中，化合物通过不可逆共价键结合。

[0591] 在实施例中，相比于其它人胱天蛋白酶蛋白，所述化合物抑制更多人胱天蛋白酶6蛋白的活性。

[0592] 在实施例中，相比于人胱天蛋白酶2和人胱天蛋白酶3，所述化合物抑制更多人胱天蛋白酶6蛋白的活性。在实施例中，相比于人胱天蛋白酶2，所述化合物抑制至少1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、200倍、300倍、400倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍、1000倍、2000倍、3000倍、4000倍、5000倍、6000倍、7000倍、8000倍、9000倍、10000倍、20000倍、30000倍、40000倍、50000倍、60000倍、70000倍、80000倍、90000倍或100000倍人胱天蛋白酶6蛋白。在实施例中，相比于人胱天蛋白酶3，所述化合物抑制至少1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、200倍、300倍、400倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍、1000倍、2000倍、3000倍、4000倍、5000倍、6000倍、7000倍、8000倍、9000倍、10000倍、20000倍、30000倍、40000倍、50000倍、60000倍、70000倍、80000倍、90000倍或100000倍人胱天蛋白酶6蛋白。

[0593] 在一方面提供了一种治疗神经退行性疾病的方法，所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的如本文所公开的化合物。

[0594] 在实施例中，所述神经退行性疾病为tau蛋白病。

[0595] 在实施例中，所述神经退行性疾病为阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、肌萎缩性侧索硬化症、路易体病、进行性核上性麻痹或帕金森氏病、额颞退化(FTD)、额颞叶退化(FTLD)或皮克氏病。

[0596] 在实施例中，所述神经退行性疾病为阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、肌萎缩性侧索硬化症、路易体病、进行性核上性麻痹或帕金森氏病。

[0597] 在实施例中，所述神经退行性疾病为阿尔茨海默氏病。在实施例中，所述神经退行性疾病为亨廷顿氏病。在实施例中，所述神经退行性疾病为肌萎缩性侧索硬化症。在实施例中，所述神经退行性疾病为路易体病。在实施例中，所述神经退行性疾病为进行性核上性麻痹。在实施例中，所述神经退行性疾病为帕金森氏病。在实施例中，所述神经退行性疾病为额颞退化(FTD)。在实施例中，所述神经退行性疾病为额颞叶退化(FTLD)。在实施例中，所述神经退行性疾病为皮克氏病。

[0598] 在一方面提供了一种治疗记忆丧失的方法，所述方法包含向有需要的受试者施用

有效量的如本文所公开的化合物。

[0599] 在一方面提供了一种治疗轴突退化的方法，所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的如本文所公开的化合物。在实施例中，所述方法包含治疗神经元损失。在实施例中，所述方法包含治疗脑容量丢失。

[0600] 在一方面提供了一种治疗炎性疾病的方法，所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的如本文所公开的化合物。在实施例中，所述炎性疾病为自身免疫性疾病。在实施例中，所述炎性疾病为关节炎。在实施例中，所述炎性疾病为风湿性关节炎。在实施例中，所述炎性疾病为银屑病性关节炎。在实施例中。在实施例中，所述炎性疾病为所述炎性疾病为幼年特发性关节炎。在实施例中，所述炎性疾病为多发性硬化症。在实施例中，所述炎性疾病为系统性红斑狼疮(SLE)。在实施例中，所述炎性疾病为重症肌无力。在实施例中，所述炎性疾病为幼年发作性糖尿病。在实施例中，所述炎性疾病为1型糖尿病。在实施例中，所述炎性疾病为格林-巴利综合征。在实施例中，所述炎性疾病为桥本氏脑炎。在实施例中，所述炎性疾病为桥本氏甲状腺炎。在实施例中，所述炎性疾病为强直性脊柱炎。在实施例中，所述炎性疾病为牛皮癣。在实施例中，所述炎性疾病为修格连氏综合征。在实施例中，所述炎性疾病为血管炎。在实施例中，所述炎性疾病为肾小球肾炎。在实施例中，所述炎性疾病为自身免疫性甲状腺炎。在实施例中，所述炎性疾病为白塞氏病。在实施例中，所述炎性疾病为克罗恩氏病。在实施例中，所述炎性疾病为溃疡性结肠炎。在实施例中，所述炎性疾病为大疱性类天疱疮。在实施例中，所述炎性疾病为结节病。在实施例中，所述炎性疾病为鱼鳞病。在实施例中，所述炎性疾病为格雷夫斯眼病。在实施例中，所述炎性疾病为炎性肠病。在实施例中，所述炎性疾病为爱迪生氏病。在实施例中，所述炎性疾病为白癜风。在实施例中，所述炎性疾病为哮喘。在实施例中，所述炎性疾病为过敏性哮喘。在实施例中，所述炎性疾病为寻常痤疮。在实施例中，所述炎性疾病为脂痢病。在实施例中，所述炎性疾病为慢性前列腺炎。在实施例中，所述炎性疾病为炎性肠病。在实施例中，所述炎性疾病为盆腔炎性疾病。在实施例中，所述炎性疾病为再灌注损伤。在实施例中，所述炎性疾病为缺血再灌注损伤。在实施例中，所述炎性疾病为中风。在实施例中，所述炎性疾病为结节病。在实施例中，所述炎性疾病为移植排斥。在实施例中，所述炎性疾病为间质性膀胱炎。在实施例中，所述炎性疾病为动脉粥样硬化。在实施例中，所述炎性疾病为硬皮病。在实施例中，所述炎性疾病为异位性皮炎。

[0601] 在一方面提供了一种治疗神经炎症的方法，所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的如本文所公开的化合物。

[0602] 在一方面提供了一种治疗肝病的方法，所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的如本文所公开的化合物。在实施例中，所述肝病为非酒精性脂肪性肝炎或非酒精性脂肪肝病。在实施例中，所述肝病为非酒精性脂肪性肝炎。在实施例中，所述肝病为非酒精性脂肪肝病。

[0603] 在一方面提供了一种治疗非酒精性脂肪性肝炎或非酒精性脂肪肝病的方法，所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的如本文所公开的化合物。在实施例中提供了一种治疗非酒精性脂肪性肝炎的方法，所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的如本文所公开的化合物。在一方面提供了一种治疗非酒精性脂肪肝病的方法，所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的如本文所公开的化合物。

[0604] 在一方面提供了一种治疗纤维化疾病的方法,所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的如本文所公开的化合物。在实施例中,所述纤维化疾病发生在肺部、肝脏或脑中。在实施例中,所述纤维化疾病为肺纤维化。在实施例中,所述纤维化疾病为肺纤维化。在实施例中,所述纤维化疾病为囊性纤维化。在实施例中,所述纤维化疾病为特发性肺纤维化。在实施例中,所述纤维化疾病为辐射诱发的肺损伤。在实施例中,所述纤维化疾病为桥接纤维化。在实施例中,所述纤维化疾病为肝硬化。在实施例中,所述纤维化疾病为心肌纤维化。在实施例中,所述纤维化疾病为间质纤维化。在实施例中,所述纤维化疾病为替代性纤维化。在实施例中,所述纤维化疾病为胶质瘢痕。在实施例中,所述纤维化疾病为动脉僵硬。在实施例中,所述纤维化疾病为关节纤维化。在实施例中,所述纤维化疾病为克罗恩氏病。在实施例中,所述纤维化疾病为迪皮特伦氏挛缩(Dupuytren's contracture)。在实施例中,所述纤维化疾病为瘢痕瘤。在实施例中,所述纤维化疾病为纵隔纤维化。在实施例中,所述纤维化疾病为骨髓纤维化。在实施例中,所述纤维化疾病为佩罗尼氏病(Peyronie's disease)。在实施例中,所述纤维化疾病为肾源性系统性纤维化。在实施例中,所述纤维化疾病为进行性大块纤维化。在实施例中,所述纤维化疾病为腹膜后纤维化。在实施例中,所述纤维化疾病为硬皮病(系统性硬化症)。在实施例中,所述纤维化疾病为粘连性关节囊炎。

[0605] V.胱天蛋白酶6蛋白

[0606] 在一方面提供了一种与如本文所述的化合物共价键合的胱天蛋白酶6蛋白。在实施例中,所述化合物与蛋白质的半胱氨酸残基键合(例如,共价键合)。

[0607] 在一方面提供了一种与如本文所述的化合物的一部分共价键合的胱天蛋白酶蛋白。

[0608] 在所述化合物与胱天蛋白酶6共价结合的情况下,形成与胱天蛋白酶6抑制剂共价键合的胱天蛋白酶6蛋白(例如,人胱天蛋白酶6)(在本文也被称为"胱天蛋白酶6-化合物加合物"),如下文所述。在实施例中,所得共价键是可逆的。在所得共价键是可逆的情况下,键合在蛋白质变性时逆转。因此,在实施例中,在胱天蛋白酶6变性时共价键在化合物与胱天蛋白酶6之间的可逆性避免或降低了受试者在施用化合物之后的自身免疫应答(相对于不可逆性)。

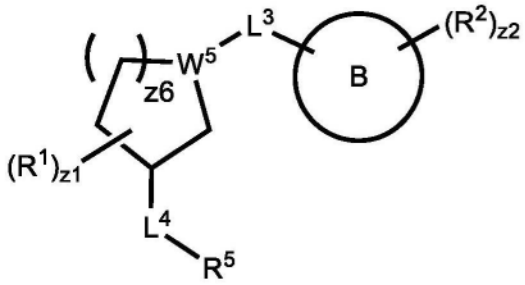
[0609] 在实施例中,所述胱天蛋白酶6蛋白(例如,人胱天蛋白酶6)与胱天蛋白酶6抑制剂(例如,本文所述的化合物或本文所述的化合物的一部分)共价键合。在实施例中,所述胱天蛋白酶6蛋白(例如,人胱天蛋白酶6)与胱天蛋白酶6抑制剂(例如,本文所述的化合物或本文所述的化合物的一部分)不可逆地共价键合。在实施例中,所述胱天蛋白酶6蛋白(例如,人胱天蛋白酶6)与胱天蛋白酶6抑制剂(例如,本文所述的化合物或本文所述的化合物的一部分)可逆地共价键合。在实施例中,所述胱天蛋白酶6蛋白(例如,人胱天蛋白酶6)与胱天蛋白酶6抑制剂(例如,本文所述的化合物)的一部分共价键合。在实施例中,所述胱天蛋白酶6蛋白(例如,人胱天蛋白酶6)与胱天蛋白酶6抑制剂(例如,本文所述的化合物)的一部分不可逆地共价键合。在实施例中,所述胱天蛋白酶6蛋白(例如,人胱天蛋白酶6)与胱天蛋白酶6抑制剂(例如,本文所述的化合物)的一部分可逆地共价键合。在实施例中,所述胱天蛋白酶6抑制剂(例如,本文所述的化合物)与胱天蛋白酶6蛋白(例如,人胱天蛋白酶6)的半胱氨酸残基(例如,人胱天蛋白酶6的Cys264或对应于人胱天蛋白酶6的Cys264的半胱氨酸)键合。

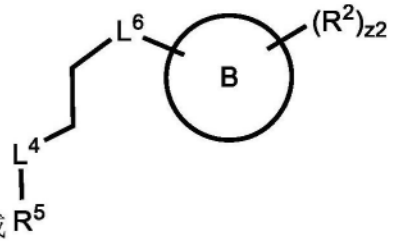
[0610] 在实施例中，所述胱天蛋白酶6蛋白与胱天蛋白酶6抑制剂共价键合，或者本文所述的化合物为胱天蛋白酶6蛋白与胱天蛋白酶6抑制剂或本文所述的化合物之间的反应的产物。应当理解，共价键合的胱天蛋白酶6蛋白和胱天蛋白酶6抑制剂(例如，本文所述的化合物)为反应物胱天蛋白酶6蛋白与胱天蛋白酶6抑制剂或化合物的残余部分，其中每种反应物现在参与胱天蛋白酶6蛋白与胱天蛋白酶6抑制剂或化合物之间的共价键。在共价键合的胱天蛋白酶6蛋白与本文所述的化合物的实施例，E取代基的残余部分为包含胱天蛋白酶6蛋白与本文所述的化合物的其余部分之间的共价键的接头。本领域的普通技术人员应当理解，当胱天蛋白酶6蛋白与胱天蛋白酶6抑制剂(例如，本文所述的化合物)共价键合时，所述胱天蛋白酶6抑制剂(例如，本文所述的化合物)形成经预先反应的胱天蛋白酶6抑制剂(例如，本文所述的化合物)的残余部分，其中键将胱天蛋白酶6抑制剂(例如，本文所述的化合物)的残余部分与胱天蛋白酶6蛋白的残余部分(例如，半胱氨酸硫、与人胱天蛋白酶6的C264相对应的氨基酸的硫、胱天蛋白酶6的C264的硫)的残余部分连接。胱天蛋白酶6抑制剂(例如，本文所述的化合物)的残余部分还可以被视为胱天蛋白酶6抑制剂的一部分。

[0611] 应当理解，本文所描述的实例和实施例仅出于说明性目的，并且根据其进行的各种修改或改变将启发本领域的技术人员并且将被包含在本申请的精神与权限范围内和所附权利要求书的范围内。本文所引用的所有出版物、专利和专利申请均出于所有目的通过引用整体并入本文。

[0612] VI.实施例

[0613] 实施例P1.一种化合物，其具有下式：

[0614] 

(I)或


(II)；

中R^1独立地为卤素、$-CX^1_3$、$-CHX^1_2$、$-CH_2X^1$、$-OCX^1_3$、$-OCH_2X^1$、$-OCHX^1_2$、-CN、$-SO_{n1}R^{1D}$、$-SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$、$-NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、$-ONR^{1A}R^{1B}$、$-NHC(O)NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、$-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{1A}R^{1B}$、$-C(O)R^{1C}$、$-C(O)-OR^{1C}$、$-C(O)NR^{1A}R^{1B}$、$-OR^{1D}$、$-NR^{1A}SO_2R^{1D}$、$-NR^{1A}C(O)R^{1C}$、$-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$、$-NR^{1A}OR^{1C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代的或未经取代的$C_1$-$C_6$烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{10}芳基或经取代的或未经取代的5元到10元杂芳基；位于相邻碳上的两个相邻R^1取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的苯基或经取代的或未经取代的5元到6元杂芳基；或者与同一碳原子键合的两个R^1取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的C_3-C_6烷基或经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基；

[0615] z1为0到9的整数；

[0616] R^2独立地为氧基、卤素、$-CX^2_3$、$-CHX^2_2$、$-CH_2X^2$、$-OCX^2_3$、$-OCH_2X^2$、$-OCHX^2_2$、-CN、$-SO_{n2}R^{2D}$、$-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、$-NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、$-ONR^{2A}R^{2B}$、$-NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、$-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$、$-N(O)_{m2}$、-

$NR^{2A}R^{2B}$、-C(O)R^{2C}、-C(O)-OR^{2C}、-C(O)$NR^{2A}R^{2B}$、-OR^{2D}、-$NR^{2A}SO_2R^{2D}$、-NR^{2A}C(O)R^{2C}、-NR^{2A}C(O)OR^{2C}、-$NR^{2A}OR^{2C}$、-SF_5、-N_3、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{10}芳基或经取代的或未经取代的5元到10元杂芳基；

[0617] z2为0到6的整数；

[0618] L^3为键、-S(O)$_2$-、-NR^3-、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)NR^3-、-NR^3C(O)-、-N(R^3)CH_2-、-NR^3C(O)NH-、-NHC(O)NR^3-、-C(O)O-、-OC(O)-、经取代的或未经取代的C_1-C_6亚烷基或经取代的或未经取代的2元到6元亚杂烷基；

[0619] L^4为键、-NH-、-NR^4-或经取代的或未经取代的C_1-C_2亚烷基；

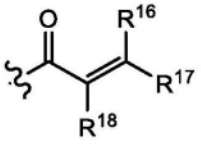
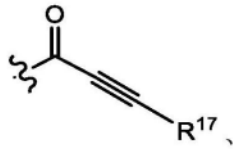
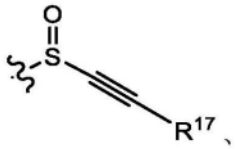
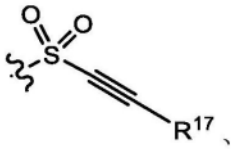
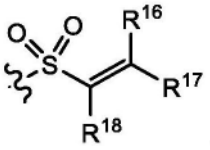
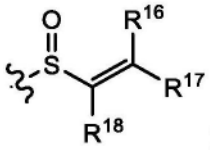
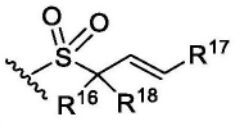
[0620] L^6为-N(R^6)-L^3-或-C(O)NH-；

[0621] W^5为CH或N；

[0622] z6为1或2；

[0623] R^3、R^4和R^6独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、未经取代的C_1-C_6烷基、未经取代的2元到6元杂烷基；

[0624] 环B为C_6-C_{10}芳基或5元到10元杂芳基；

[0625] R^5独立地为：、、、、、或；

[0626] 其中R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为氢、氧基、卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)N$(CH_3)_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、-N_3、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基、经取代的或未经取代的C_3-C_6环烷基、经取代的或未经取代的3元到6元杂环烷基、经取代的或未经取代的C_6-C_{12}芳基或经取代的或未经取代的5元到12元杂芳基；

[0627] R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}和R^{2D}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{1A}和R^{1B}取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的杂环烷基或经取代的或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基可以任选

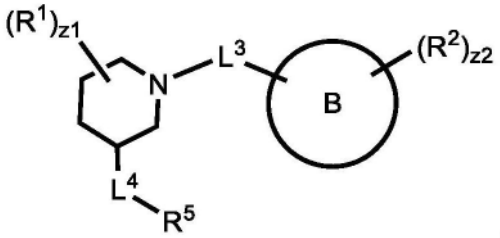
地连接以形成经取代的或未经取代的杂环烷基或经取代的或未经取代的杂芳基；

[0628] X^1和X^2独立地为-F、-Cl、-Br或-I；

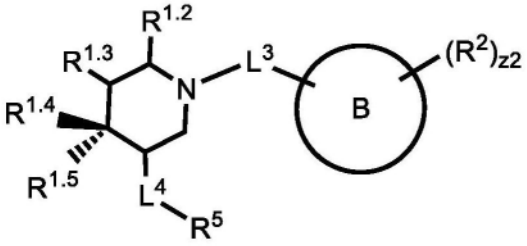
[0629] n1和n2独立地为0到4的整数；并且

[0630] m1、m2、v1和v2独立地为1或2。

[0631] 实施例P2.根据实施例P1所述的化合物，其具有下式：

[0632] 

[0633] 实施例P3.根据实施例P2所述的化合物，其具有下式：

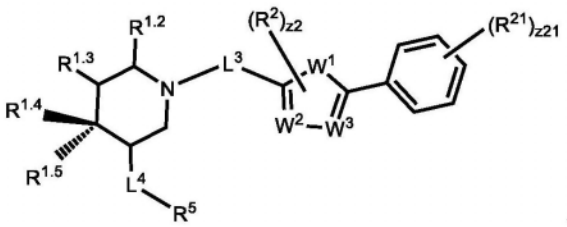
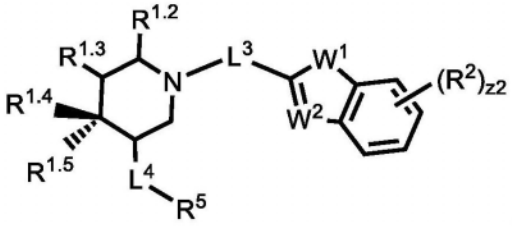
[0634]  其中

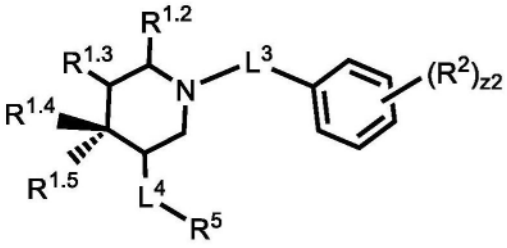
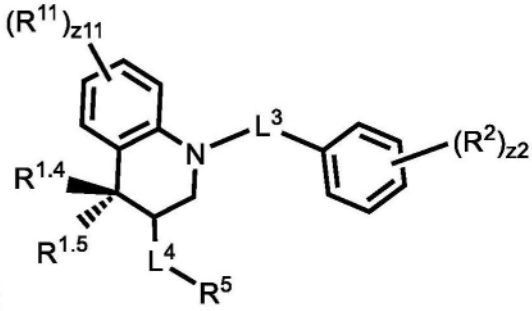
(Ia)；

[0635] $R^{1.2}$和$R^{1.3}$独立地为氢、卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、-N_3、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基或经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基；或者位于相邻碳上的$R^{1.2}$和$R^{1.3}$取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的苯基或经取代的或未经取代的5元到6元杂芳基；并且

[0636] $R^{1.4}$和$R^{1.5}$独立地为氢、卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、-N_3、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基或经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基。

[0637] 实施例P4.根据实施例P3所述的化合物，其具有下式：

[0638]  、  、



其中

或

；

[0639] W^1独立地为-O-、-NH-或-NR^2-；

[0640] W^2和W^3独立地为=N-、=CH-或=CR^2-；

[0641] $R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$和$R^{1.5}$独立地为氢或卤素；

[0642] R^2独立地为氧基、卤素、-CX^2_3、-CHX^2_2、-CH_2X^2、-OCX^2_3、-OCH_2X^2、-$OCHX^2_2$、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)N$(CH_3)_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N_3、未经取代的C_1-C_6烷基、未经取代的2元到6元杂烷基、未经取代的C_3-C_6环烷基、未经取代的3元到6元杂环烷基、未经取代的C_6-C_{12}芳基或未经取代的5元到12元杂芳基；

[0643] R^{11}独立地为氧基、卤素、-CX^{11}_3、-CHX^{11}_2、-CH_2X^{11}、-OCX^{11}_3、-OCH_2X^{11}、-$OCHX^{11}_2$、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)N$(CH_3)_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N_3、未经取代的C_1-C_6烷基、未经取代的2元到6元杂烷基、未经取代的C_3-C_6环烷基、未经取代的3元到6元杂环烷基、未经取代的C_6-C_{12}芳基或未经取代的5元到12元杂芳基；

[0644] R^{21}独立地为氧基、卤素、-CX^{21}_3、-CHX^{21}_2、-CH_2X^{21}、-OCX^{21}_3、-OCH_2X^{21}、-$OCHX^{21}_2$、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)N$(CH_3)_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N_3、未经取代的C_1-C_6烷基、未经取代的2元到6元杂烷基、未经取代的C_3-C_6环烷基、未经取代的3元到6元杂环烷基、未经取代的C_6-C_{12}芳基或未经取代的5元到12元杂芳基；

[0645] X^{11}和X^{21}独立地为-F、-Cl、-Br或-I；

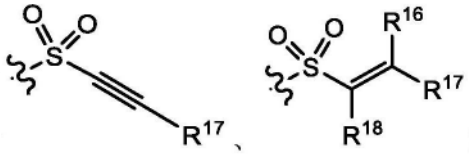
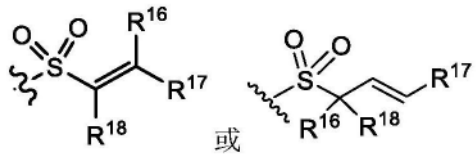
[0646] z2为0到6的整数；

[0647] z11为0到4的整数；

[0648] z21为0到5的整数；

[0649] L^3为-C(O)-、-CH_2-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-$NHCH_2$-、-CH_2CH_2NH-、-C(O)CH_2NH-或-CH_2C(O)NH-；

[0650] L^4为键、-NH-或-CH_2-；

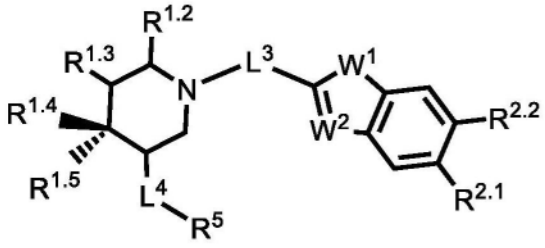
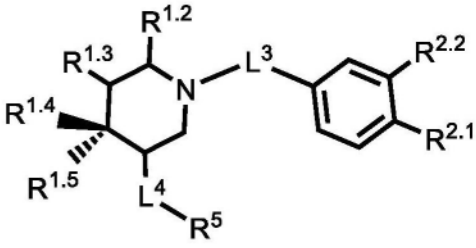
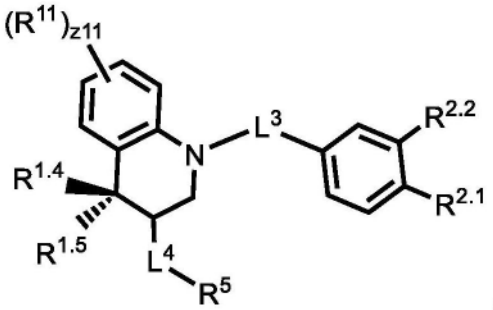
[0651] R^5独立地为

；

[0652] 其中R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为氢、-C(O)N$(CH_3)_2$、或未经取代的C_1-C_3烷基。

[0653] 实施例P5.根据实施例P4所述的化合物，其中：R^2独立地为卤素、-OCX^2_3、-OCH_2X^2、-$OCHX^2_2$、未经取代的C_1-C_3烷基或未经取代的5元到6元杂芳基；R^{11}独立地为卤素、-OCX^{11}_3、-

OCH_2X^{11}、$-OCHX^{11}_2$、未经取代的C_1-C_3烷基或未经取代的5元到6元杂芳基；并且R^{21}独立地为卤素、$-OCX^{21}_3$、$-OCH_2X^{21}$、$-OCHX^{21}_2$、未经取代的C_1-C_3烷基或未经取代的5元到6元杂芳基。

[0654] 实施例P6.根据实施例P4或P5所述的化合物，其具有下式：

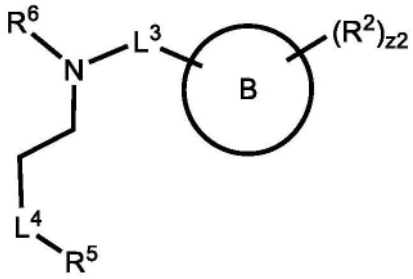
[0655] 、或其中；

[0656] $R^{2.1}$独立地为氢、$-OCX^2_3$或未经取代的5元到6元杂芳基；并且

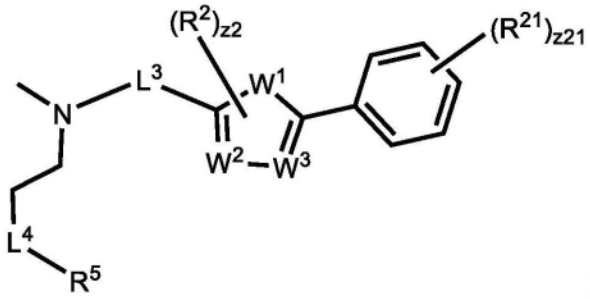
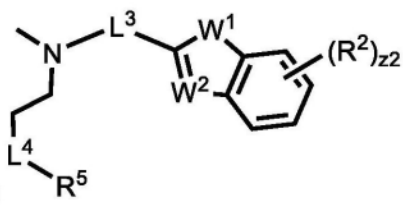
[0657] $R^{2.2}$独立地为氢或卤素。

[0658] 实施例P7.根据实施例P4到P6中的一项所述的化合物，其中R^{11}独立地为卤素。

[0659] 实施例P8.根据实施例P1所述的化合物，其具有下式：

[0660] 。

[0661] 实施例P9.根据实施例P8所述的化合物，其具有下式：

[0662] 或其中；

[0663] W^1独立地为-O-、-NH-或$-NR^2-$；

[0664] W^2和W^3独立地为=N-、=CH-或$=CR^2-$；

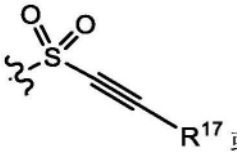
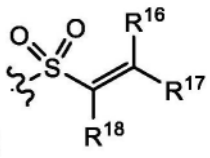
[0665] R^2和R^{21}独立地为卤素、$-OCX^2_3$、$-OCH_2X^2$、$-OCHX^2_2$、未经取代的C_1-C_3烷基或未经取代的5元到6元杂芳基；

[0666] z2为0到6的整数；

[0667] z21为0到5的整数；

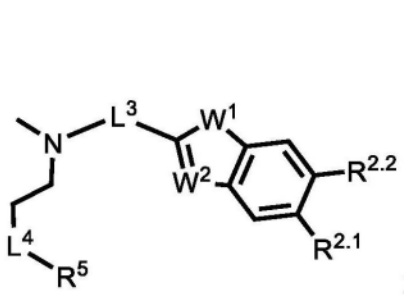
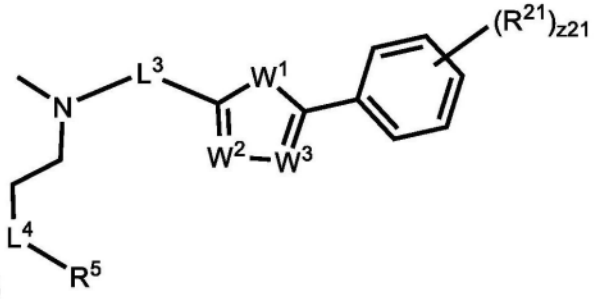
[0668] L^3为-C(O)-或-CH_2-；

[0669] L^4为键、-NH-、-NR^4-或-CH_2-；

[0670] R^5独立地为或；

[0671] 其中R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为氢、-C(O)N$(CH_3)_2$、或未经取代的C_1-C_3烷基。

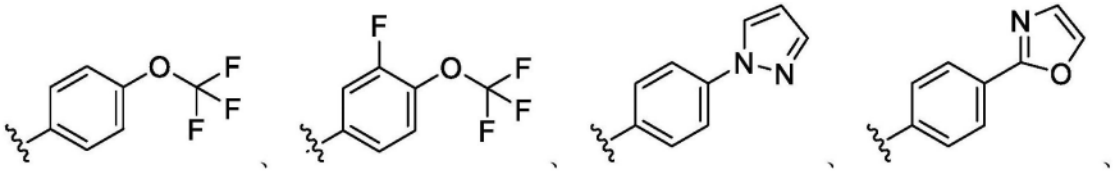
[0672] 实施例P10.根据实施例P9所述的化合物，其具有下式：

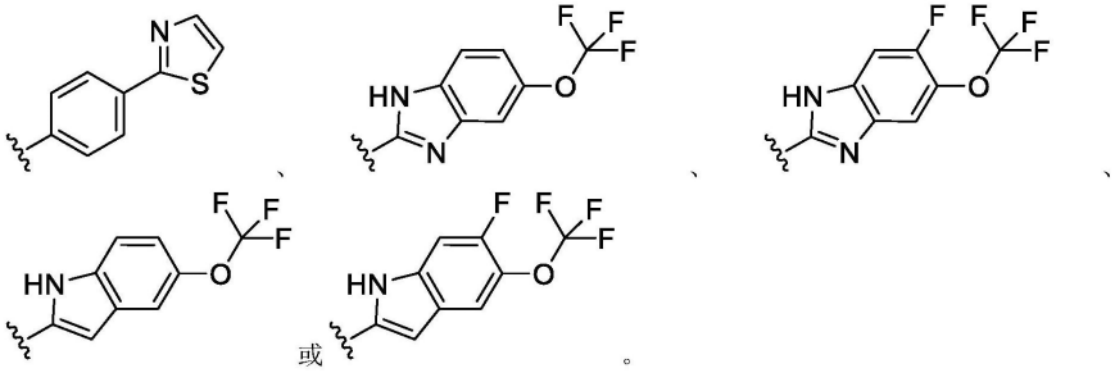
[0673] 或其中；

[0674] $R^{2.1}$独立地为氢、-OCX^2_3或未经取代的5元到6元杂芳基；并且

[0675] $R^{2.2}$独立地为氢或卤素。

[0676] 实施例P11.根据实施例P1到P3或P8中的一项所述的化合物，其中(环B)-$(R^2)_{z2}$为

[0677] 、、、、

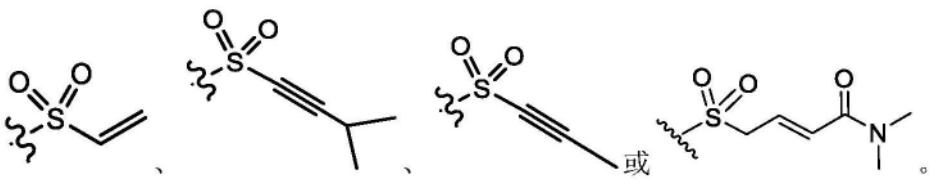
[0678] 或。

[0679] 实施例P12.根据实施例P1到P11中的一项所述的化合物，其中L^4为-NH-。

[0680] 实施例P13.根据实施例P1到P11中的一项所述的化合物，其中L^4为-CH_2-。

[0681] 实施例P14.根据实施例P1到P11中的一项所述的化合物，其中L^4为-N(CH_3)-。

[0682] 实施例P15.根据实施例P1到P14中的一项所述的化合物，其中：

[0683] R^5独立地为或。

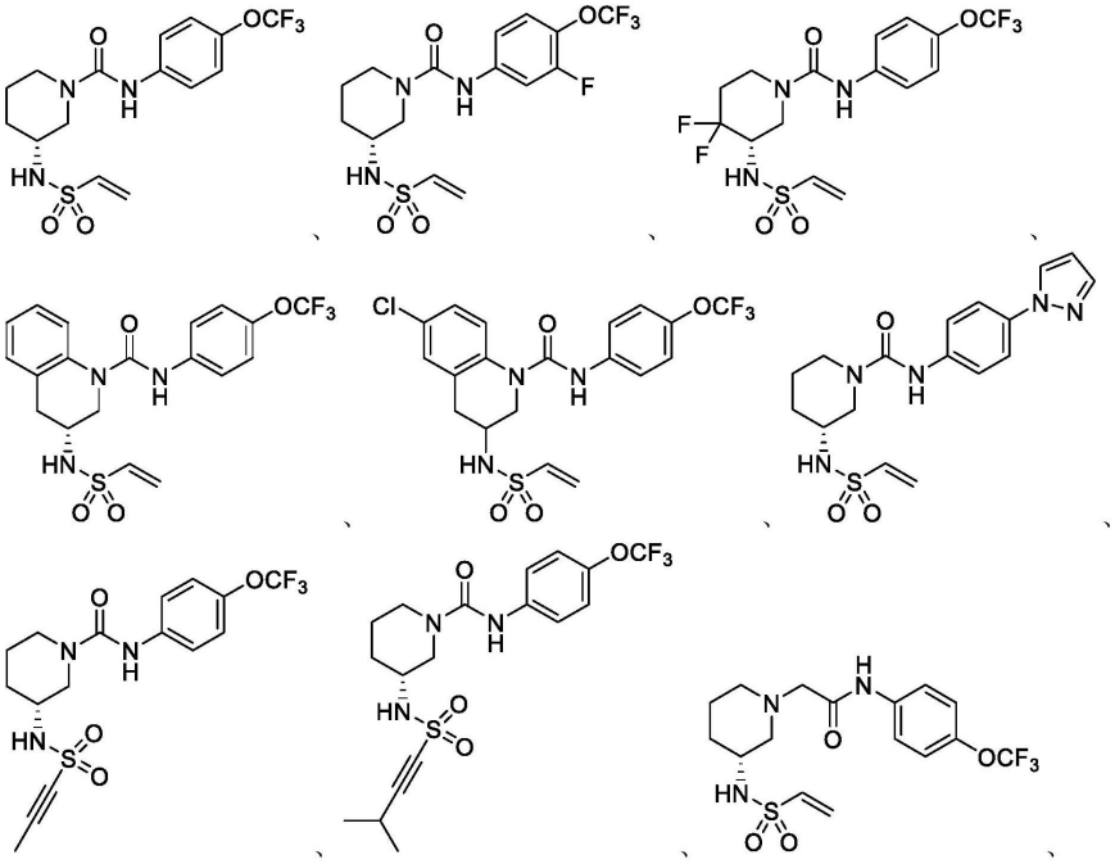
[0684] 实施例P16.根据实施例P1到P6和P10到P15中的一项所述的化合物，其中L^3为-C

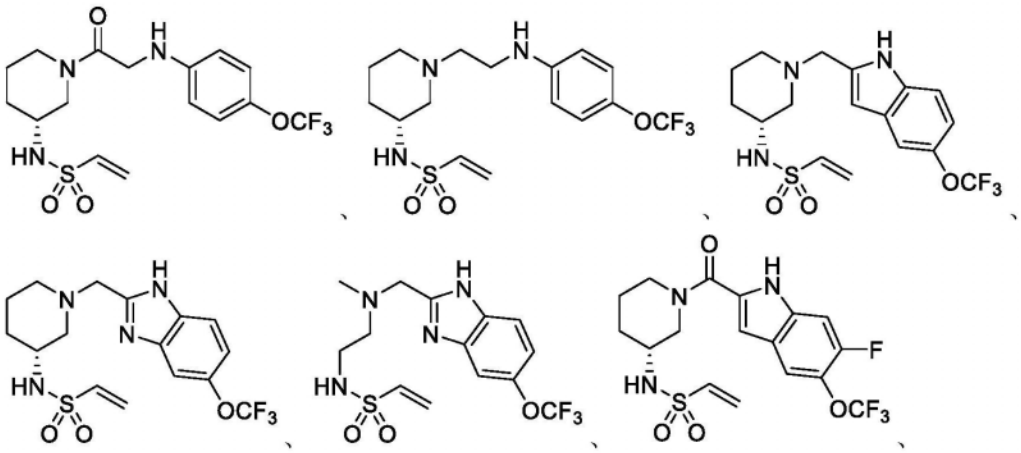
(O)-、-CH_2-、-C(O)NH-、-CH_2CH_2NH-、-C(O)CH_2NH-或-CH_2C(O)NH。

[0685] 实施例P17.根据实施例P1到P6和P10到P15中的一项所述的化合物，其中L^3为-CH_2-或-C(O)NH-。

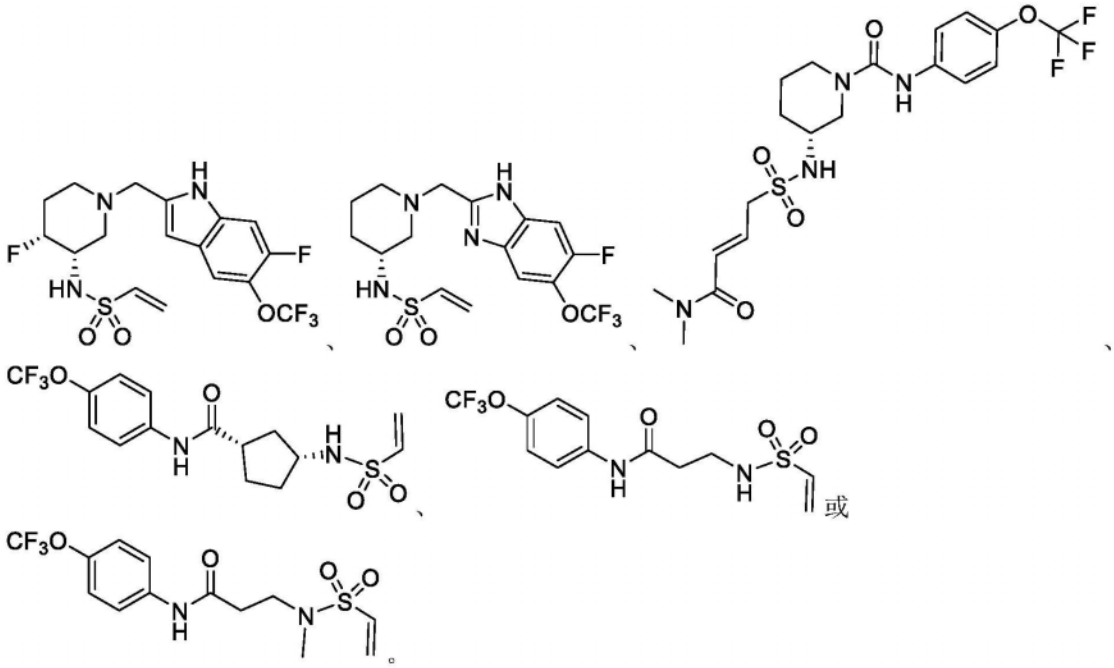
[0686] 实施例P18.根据实施例P1到P17中的一项所述的化合物，其中R^2独立地为-F或-OCF_3。

[0687] 实施例P19.根据实施例P1所述的化合物，其具有下式：

[0688] 



[0689]



[0690] 实施例P20.一种药物组合物,其包括根据实施例P1到P19中任一项所述的化合物以及药学上可接受的赋形剂。

[0691] 实施例P21.一种抑制人胱天蛋白酶6蛋白活性的方法,所述方法包括:使所述人胱天蛋白酶6蛋白与根据实施例P1到P19中的一项所述的化合物接触。

[0692] 实施例P22.根据实施例P21所述的方法,其中所述化合物与所述人胱天蛋白酶6蛋白的C264共价结合。

[0693] 实施例P23.根据实施例P21所述的方法,其中相比于其它人胱天蛋白酶蛋白,所述化合物抑制更多人胱天蛋白酶6蛋白的活性。

[0694] 实施例P24.根据实施例P21所述的方法,其中相比于人胱天蛋白酶2和人胱天蛋白酶3,所述化合物抑制更多人胱天蛋白酶6蛋白的活性。

[0695] 实施例P25.一种治疗神经退行性疾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的根据实施例P1到P19中的一项所述的化合物。

[0696] 实施例P26.根据实施例P25所述的方法,其中所述神经退行性疾病为tau蛋白病。

[0697] 实施例P27.根据实施例P25所述的方法,其中所述神经退行性疾病为阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、肌萎缩性侧索硬化症、路易体病、进行性核上性麻痹或帕金森氏病。

[0698] 实施例P28.根据实施例P25所述的方法,其中所述神经退行性疾病为阿尔茨海默氏病。

[0699] 实施例P29.一种治疗记忆丧失的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的根据实施例P1到P19中的一项所述的化合物。

[0700] 实施例P30.一种治疗轴突退化的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的根据实施例P1到P19中的一项所述的化合物。

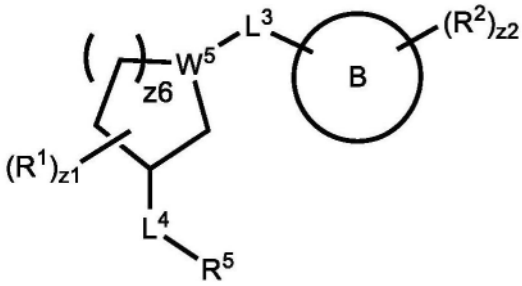
[0701] 实施例P31.一种治疗神经炎症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的根据实施例P1到P19中的一项所述的化合物。

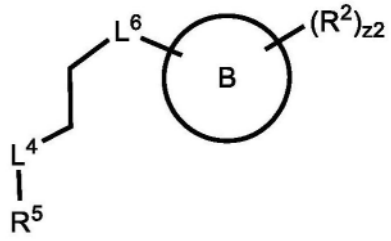
[0702] 实施例P32.一种治疗肝病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的根据实施例P1到P19中的一项所述的化合物。

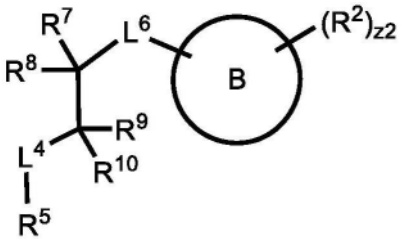
[0703] 实施例P33.一种治疗非酒精性脂肪性肝炎或非酒精性脂肪肝病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的根据实施例P1到P19中的一项所述的化合物。

[0704] VII.额外实施例

[0705] 实施例1.一种化合物,其具有下式:

[0706] 

(I)、

(II)或

(III);其中

[0707] R^1独立地为卤素、$-CX^1_3$、$-CHX^1_2$、$-CH_2X^1$、$-OCX^1_3$、$-OCH_2X^1$、$-OCHX^1_2$、-CN、$-SO_{n1}R^{1D}$、$-SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$、$-NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、$-ONR^{1A}R^{1B}$、$-NHC(O)NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$、$-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{1A}R^{1B}$、$-C(O)R^{1C}$、$-C(O)-OR^{1C}$、$-C(O)NR^{1A}R^{1B}$、$-OR^{1D}$、$-NR^{1A}SO_2R^{1D}$、$-NR^{1A}C(O)R^{1C}$、$-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$、$-NR^{1A}OR^{1C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基;位于相邻碳上的两个相邻R^1取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基;或者与同一碳原子键合的两个R^1取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的环烷基或经取代的或未经取代的杂环烷基;

[0708] z1为0到9的整数;

[0709] R^2独立地为氧基、卤素、$-CX^2_3$、$-CHX^2_2$、$-CH_2X^2$、$-OCX^2_3$、$-OCH_2X^2$、$-OCHX^2_2$、-CN、$-SO_{n2}R^{2D}$、$-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、$-NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、$-ONR^{2A}R^{2B}$、$-NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、$-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$、$-N(O)_{m2}$、$-NR^{2A}R^{2B}$、$-C(O)R^{2C}$、$-C(O)-OR^{2C}$、$-C(O)NR^{2A}R^{2B}$、$-OR^{2D}$、$-NR^{2A}SO_2R^{2D}$、$-NR^{2A}C(O)R^{2C}$、$-NR^{2A}C(O)$

OR^{2C}、$-NR^{2A}OR^{2C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基；

[0710] z2为0到6的整数；

[0711] L^3为键、$-S(O)_2-$、$-NR^3-$、-NH-、-O-、-S-、$-C(O)-$、$-C(O)NR^3-$、$-NR^3C(O)-$、$-N(R^3)CH_2-$、$-NR^3C(O)NH-$、$-NHC(O)NR^3-$、$-C(O)O-$、$-OC(O)-$、经取代的或未经取代的亚烷基或经取代的或未经取代的亚杂烷基；

[0712] L^4为键、-NH-、$-NR^4-$或经取代的或未经取代的亚烷基；

[0713] L^6为$-N(R^6)-L^3-$或$-C(O)NH-$；

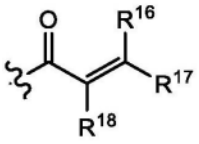
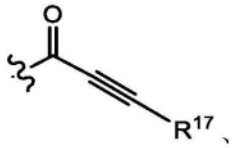
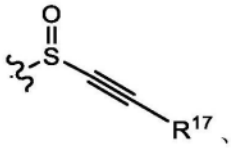
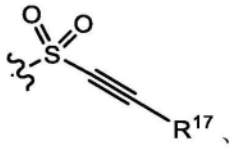
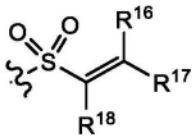
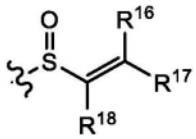
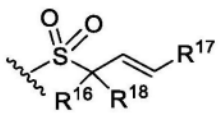
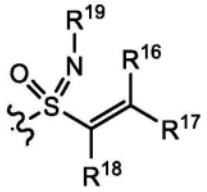
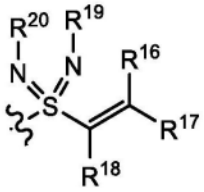
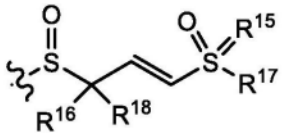
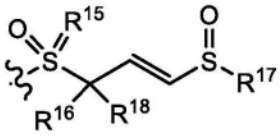
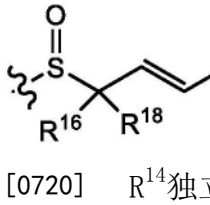
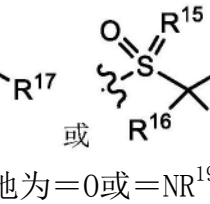
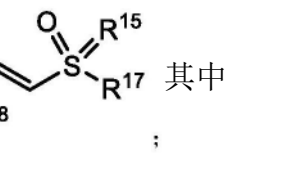
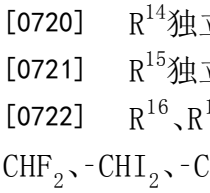
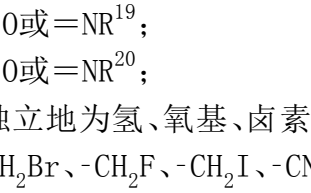
[0714] W^5为CH或N；

[0715] z6为1或2；

[0716] R^3、R^4和R^6独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CO(C_1-C_6$烷基)、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、未经取代的烷基、未经取代的杂烷基、未经取代的环烷基或未经取代的杂环烷基；

[0717] R^7、R^8、R^9和R^{10}独立地为氢或未经取代的C_1-C_{10}烷基；

[0718] 环B为芳基或元杂芳基；

[0719] R^5独立地为、、、、、、、、、、、、、、、、、或；其中

[0720] R^{14}独立地为=O或$=NR^{19}$；

[0721] R^{15}独立地为=O或$=NR^{20}$；

[0722] R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为氢、氧基、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-C(O)N(CH_3)_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、-NHOH、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、$-N_3$、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的

杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基；

[0723] R^{19}和R^{20}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)N$(CH_3)_2$、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基；

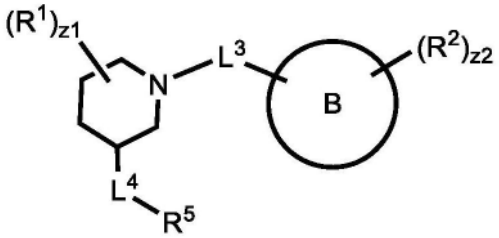
[0724] R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}和R^{2D}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{1A}和R^{1B}取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的杂环烷基或经取代的或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的杂环烷基或经取代的或未经取代的杂芳基；

[0725] X^1和X^2独立地为-F、-Cl、-Br或-I；

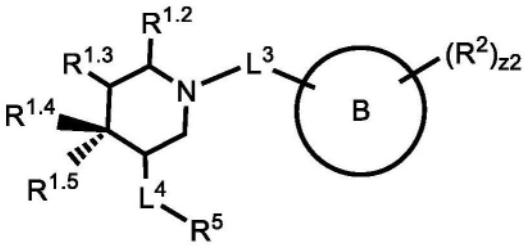
[0726] n1和n2独立地为0到4的整数；并且

[0727] m1、m2、v1和v2独立地为1或2。

[0728] 实施例2.根据实施例1所述的化合物，其具有下式：

[0729] 

[0730] 实施例3.根据实施例2所述的化合物，其具有下式：

[0731] 

其中

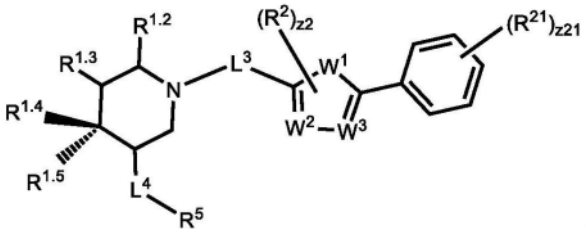
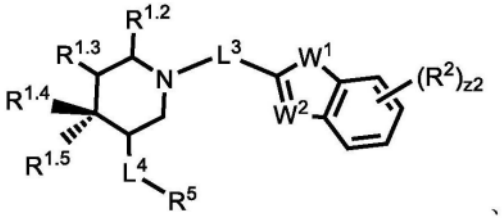
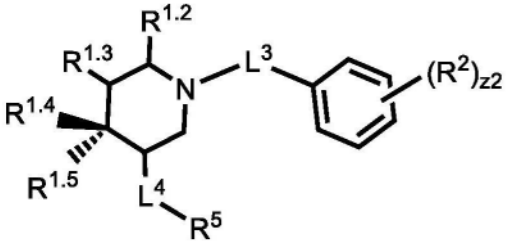
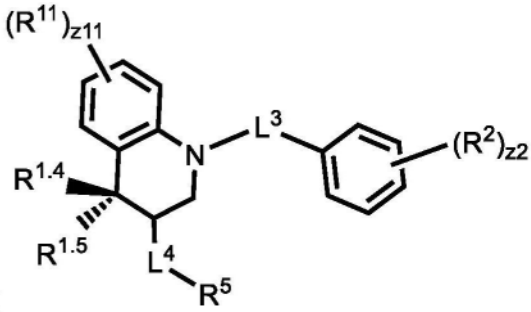
(Ia)；

[0732] $R^{1.2}$和$R^{1.3}$独立地为氢、卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、-N_3、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基或经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基；或者位于相邻碳上的$R^{1.2}$和$R^{1.3}$取代基可以任选地连接以形成经取代的或未经取代的苯基或经取代的或未经取代的5元到6元杂芳基；并且

[0733] $R^{1.4}$和$R^{1.5}$独立地为氢、卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-

$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、-N_3、经取代的或未经取代的C_1-C_6烷基或经取代的或未经取代的2元到6元杂烷基。

[0734] 实施例4.根据实施例3所述的化合物,其具有下式:

[0735] 、、或；其中

[0736] W^1独立地为-O-、-NH-或-NR^2-；

[0737] W^2和W^3独立地为=N-、=CH-或=CR^2-；

[0738] $R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$和$R^{1.5}$独立地为氢或卤素；

[0739] R^2独立地为氧基、卤素、-CX^2_3、-CHX^2_2、-CH_2X^2、-OCX^2_3、-OCH_2X^2、-$OCHX^2_2$、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)N$(CH_3)_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N_3、未经取代的C_1-C_6烷基、未经取代的2元到6元杂烷基、未经取代的C_3-C_6环烷基、未经取代的3元到6元杂环烷基、未经取代的C_6-C_{12}芳基或未经取代的5元到12元杂芳基；

[0740] R^{11}独立地为氧基、卤素、-CX^{11}_3、-CHX^{11}_2、-CH_2X^{11}、-OCX^{11}_3、-OCH_2X^{11}、-$OCHX^{11}_2$、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)N$(CH_3)_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N_3、未经取代的C_1-C_6烷基、未经取代的2元到6元杂烷基、未经取代的C_3-C_6环烷基、未经取代的3元到6元杂环烷基、未经取代的C_6-C_{12}芳基或未经取代的5元到12元杂芳基；

[0741] R^{21}独立地为氧基、卤素、-CX^{21}_3、-CHX^{21}_2、-CH_2X^{21}、-OCX^{21}_3、-OCH_2X^{21}、-$OCHX^{21}_2$、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-C(O)N$(CH_3)_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N_3、未经取代的C_1-C_6烷基、未经取代的2元到6元杂烷基、未经取代的C_3-C_6环烷基、未经取代的3元到6元杂环烷基、未经取代的C_6-C_{12}芳基或未经取代的5元到12元杂芳基；

[0742] X^{11}和X^{21}独立地为-F、-Cl、-Br或-I；

[0743] z2为0到6的整数；

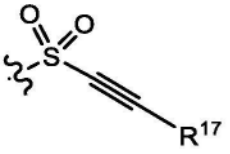
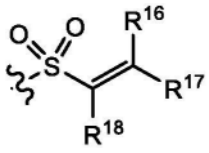
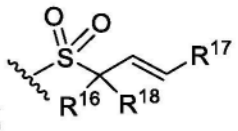
[0744] z11为0到4的整数；

[0745] z21为0到5的整数；

[0746] L^3为-C(O)-、-CH_2-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-$NHCH_2$-、-CH_2CH_2NH-、-C(O)CH_2NH-或-

$CH_2C(O)NH-$；

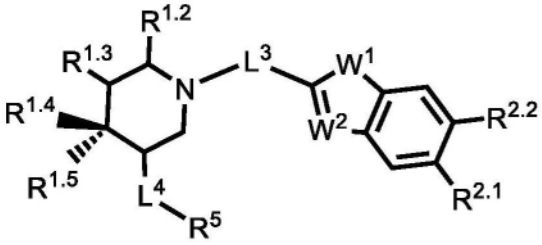
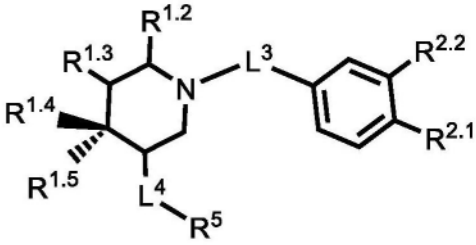
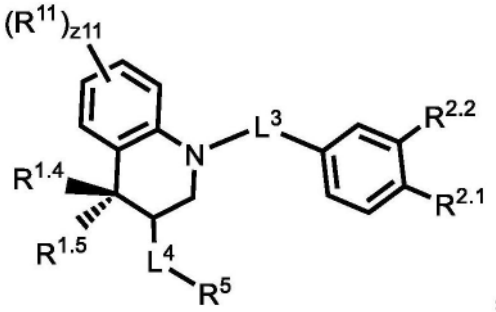
[0747] L^4为键、-NH-或-CH_2-；

[0748] R^5独立地为、或；

[0749] 其中R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为氢、-C(O)N$(CH_3)_2$、或未经取代的C_1-C_3烷基。

[0750] 实施例5.根据实施例4所述的化合物，其中：R^2独立地为卤素、-OCX^2_3、-OCH_2X^2、-$OCHX^2_2$、未经取代的C_1-C_3烷基或未经取代的5元到6元杂芳基；R^{11}独立地为卤素、-OCX^{11}_3、-OCH_2X^{11}、-$OCHX^{11}_2$、未经取代的C_1-C_3烷基或未经取代的5元到6元杂芳基；并且R^{21}独立地为卤素、-OCX^{21}_3、-OCH_2X^{21}、-$OCHX^{21}_2$、未经取代的C_1-C_3烷基或未经取代的5元到6元杂芳基。

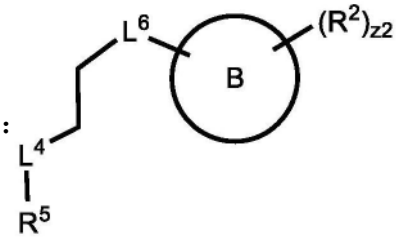
[0751] 实施例6.根据实施例4或5所述的化合物，其具有下式：

[0752] 、或其中；

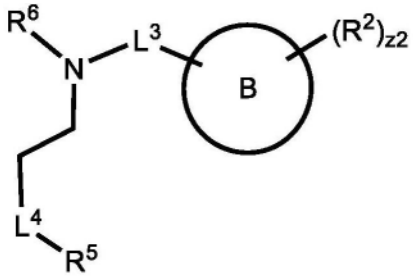
[0753] $R^{2.1}$独立地为氢、-OCX^2_3或未经取代的5元到6元杂芳基；并且

[0754] $R^{2.2}$独立地为氢或卤素。

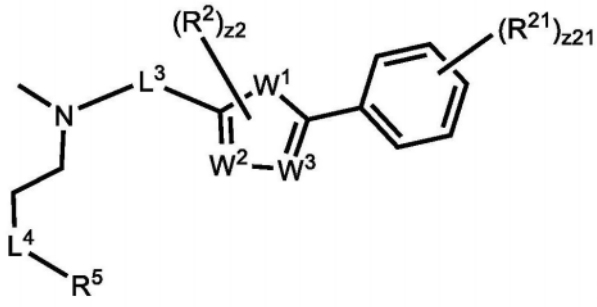
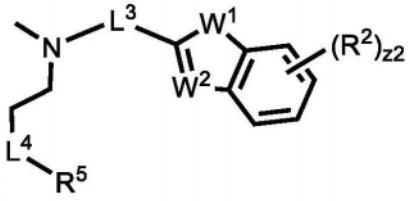
[0755] 实施例7.根据实施例4到6中的一项所述的化合物，其中R^{11}独立地为卤素。

[0756] 实施例8.根据实施例1所述的化合物，其具有下式：。

[0757] 实施例9.根据实施例1所述的化合物，其具有下式：

[0758] 

[0759] 实施例10.根据实施例9所述的化合物,其具有下式:

[0760]   其中

[0761] W^1独立地为-O-、-NH-或-NR^2-;

[0762] W^2和W^3独立地为=N-、=CH-或=CR^2-;

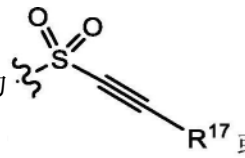
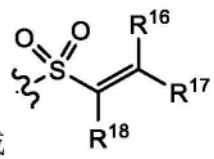
[0763] R^2和R^{21}独立地为卤素、-OCX^2_3、-OCH_2X^2、-$OCHX^2_2$、未经取代的C_1-C_3烷基或未经取代的5元到6元杂芳基;

[0764] z2为0到6的整数;

[0765] z21为0到5的整数;

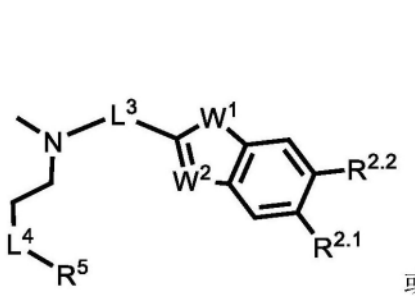
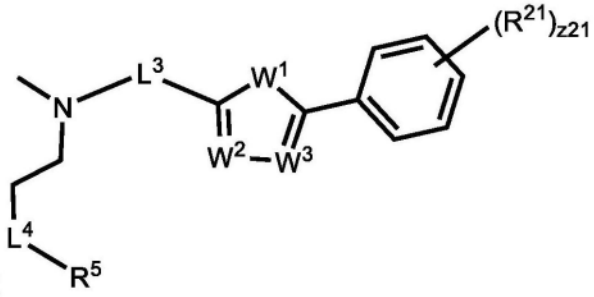
[0766] L^3为-C(O)-或-CH_2-;

[0767] L^4为键、-NH-、-NR^4-或-CH_2-;

[0768] R^5独立地为  或 ;

[0769] 其中R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地为氢、-C(O)N$(CH_3)_2$、或未经取代的C_1-C_3烷基。

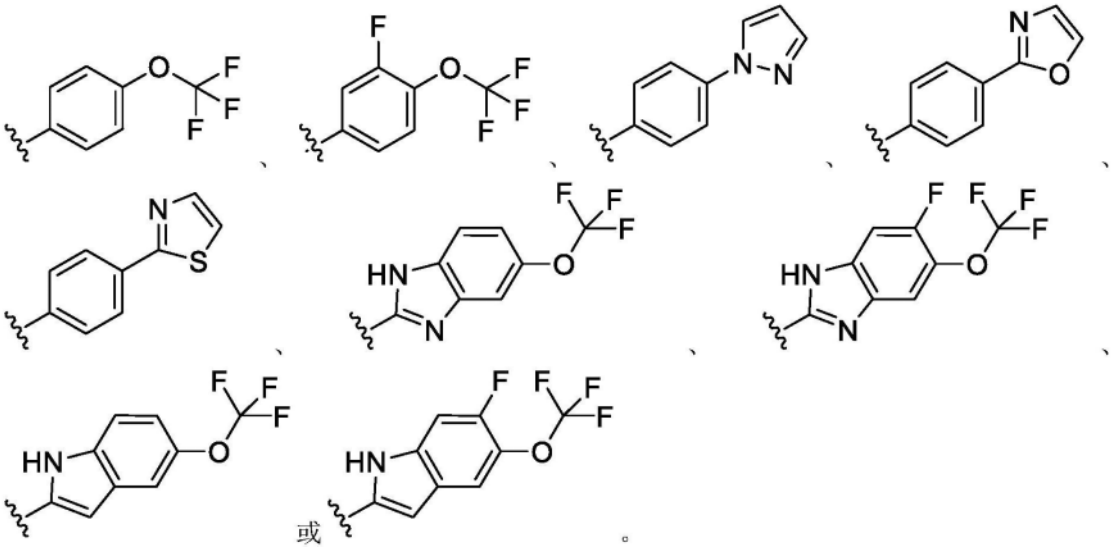
[0770] 实施例11.根据实施例10所述的化合物,其具有下式:

[0771]  或  其中;

[0772] $R^{2.1}$独立地为氢、-OCX^2_3或未经取代的5元到6元杂芳基;并且

[0773] $R^{2.2}$独立地为氢或卤素。

[0774] 实施例12.根据实施例1到3或8到9中的一项所述的化合物,其中(环B)-$(R^2)_{z2}$为

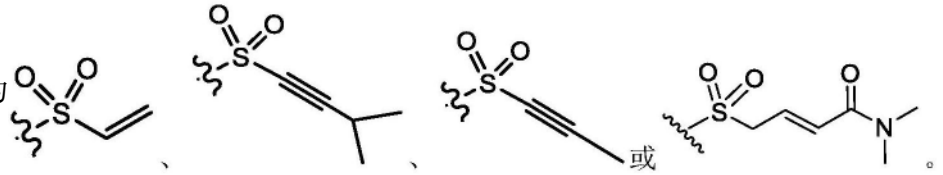


[0775] 实施例13.根据实施例1到12中的一项所述的化合物,其中L^4为-NH-。

[0776] 实施例14.根据实施例1到12中的一项所述的化合物,其中L^4为-CH_2-。

[0777] 实施例15.根据实施例1到12中的一项所述的化合物,其中L^4为-N(CH_3)-。

[0778] 实施例16.根据实施例1到15中的一项所述的化合物,其中

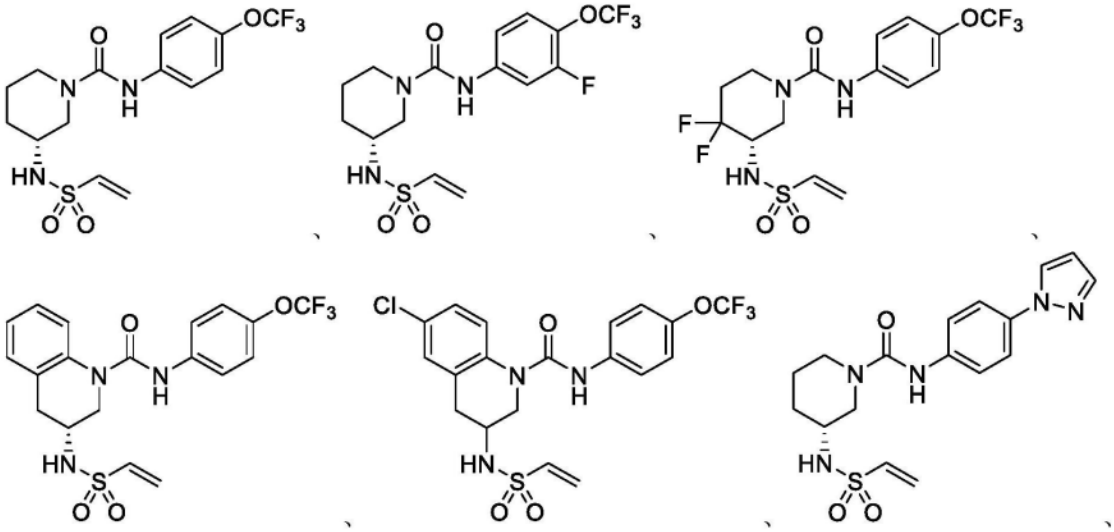
[0779] R^5独立地为

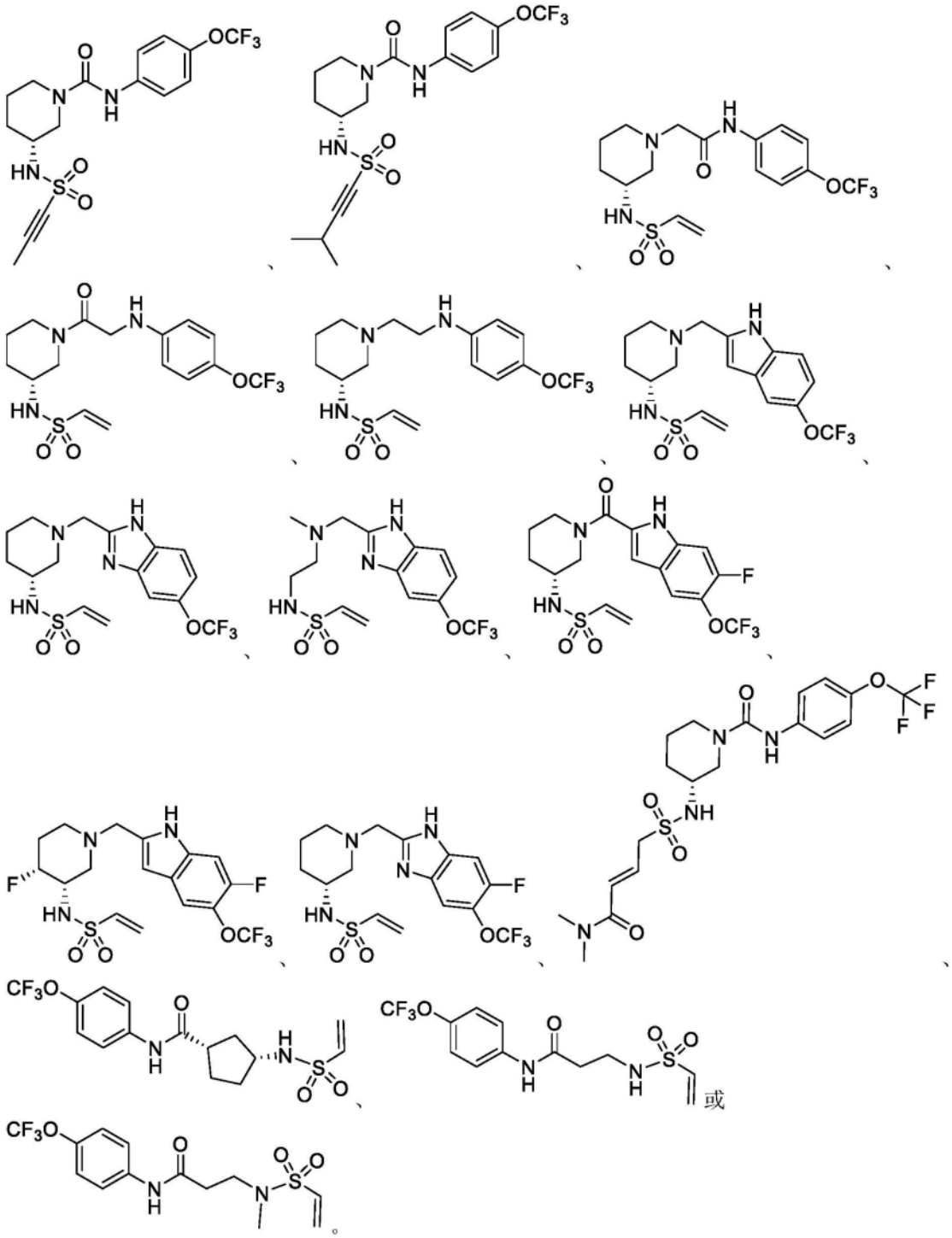
[0780] 实施例17.根据实施例1到6和11到16中的一项所述的化合物,其中L^3为-C(O)-、-CH_2-、-C(O)NH-、-CH_2CH_2NH-、-C(O)CH_2NH-或-CH_2C(O)NH。

[0781] 实施例18.根据实施例1到6和11到16中的一项所述的化合物,其中L^3为-CH_2-或-C(O)NH-。

[0782] 实施例19.根据实施例1到18中的一项所述的化合物,其中R^2独立地为-F或-OCF_3。

[0783] 实施例20.根据实施例1所述的化合物,其具有下式:

[0784] 

[0785] 

[0786] 实施例21.一种药物组合物,其包括实施例1到20中任一项所述的化合物以及药学上可接受的赋形剂。

[0787] 实施例22.一种抑制人胱天蛋白酶6蛋白活性的方法,所述方法包括:使所述人胱天蛋白酶6蛋白与根据实施例1到20中的一项所述的化合物接触。

[0788] 实施例23.根据实施例22所述的方法,其中所述化合物与所述人胱天蛋白酶6蛋白的C264共价结合。

[0789] 实施例24.根据实施例22所述的方法,其中相比于其它人胱天蛋白酶蛋白,所述化合物抑制更多人胱天蛋白酶6蛋白的活性。

[0790] 实施例25.根据实施例22所述的方法,其中相比于人胱天蛋白酶2和人胱天蛋白酶3,所述化合物抑制更多人胱天蛋白酶6蛋白的活性。

[0791] 实施例26.一种治疗神经退行性疾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的根据实施例1到20中的一项所述的化合物。

[0792] 实施例27.根据实施例26所述的方法,其中所述神经退行性疾病为tau蛋白病。

[0793] 实施例28.根据实施例26所述的方法,其中所述神经退行性疾病为阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、肌萎缩性侧索硬化症、路易体病、进行性核上性麻痹或帕金森氏病。

[0794] 实施例29.根据实施例26所述的方法,其中所述神经退行性疾病为阿尔茨海默氏病。

[0795] 实施例30.一种治疗记忆丧失的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的根据实施例1到20中的一项所述的化合物。

[0796] 实施例31.一种治疗轴突退化的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的根据实施例1到20中的一项所述的化合物。

[0797] 实施例32.一种治疗神经炎症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的根据实施例1到20中的一项所述的化合物。

[0798] 实施例33.一种治疗肝病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的根据实施例1到20中的一项所述的化合物。

[0799] 实施例34.一种治疗非酒精性脂肪性肝炎或非酒精性脂肪肝病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的根据实施例1到20中的一项所述的化合物。

[0800] 实施例35.根据实施例1到20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其在治疗神经退行性疾病的方法中使用,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的所述化合物。

[0801] 实施例36.根据实施例35所述的供使用的化合物,其中所述神经退行性疾病为tau蛋白病。

[0802] 实施例37.根据实施例35所述的供使用的化合物,其中所述神经退行性疾病为阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、肌萎缩性侧索硬化症、路易体病、进行性核上性麻痹或帕金森氏病。

[0803] 实施例38.根据实施例35所述的供使用的化合物,其中所述神经退行性疾病为阿尔茨海默氏病。

[0804] 实施例39.根据实施例1到20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其在治疗记忆丧失的方法中使用,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的所述化合物。

[0805] 实施例40.根据实施例1到20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其在治疗轴突退化的方法中使用,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的所述化合物。

[0806] 实施例41.根据实施例1到20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其在治疗神经炎症的方法中使用,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的所述化合物。

[0807] 实施例42.根据实施例1到20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其在治疗肝病的方法中使用,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的所述化合物。

[0808] 实施例43.根据实施例1到20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其在治疗非酒精性脂肪性肝炎或非酒精性脂肪肝病的方法中使用,所述方法包括向有需要的受

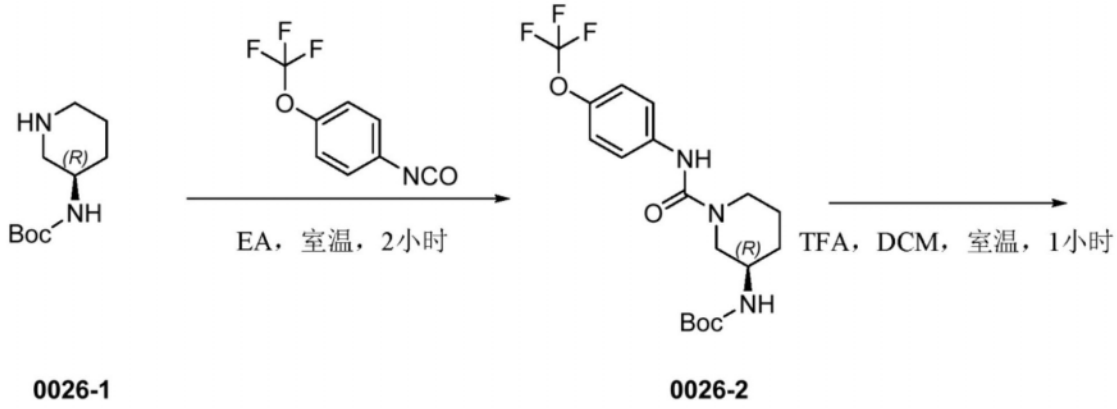
试者施用有效量的所述化合物。

[0809] 实例

[0810] 实例1:合成方法

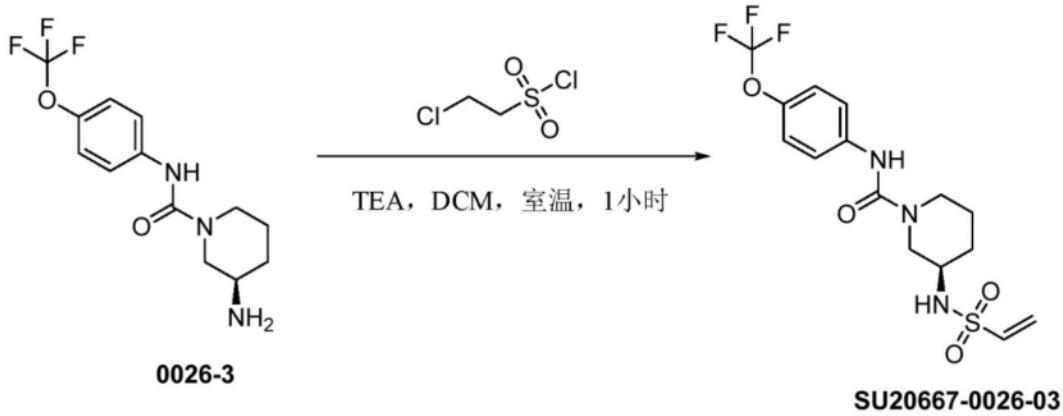
[0811] 一般信息:用旋转蒸发器在真空中进行所有蒸发。将分析样品在室温下在真空中干燥(1-5mmHg)。在硅胶板上执行薄层色谱法(TLC),通过UV光(214nm和254nm)使斑点可视化。使用硅胶(200-300目)进行通过柱色谱法和快速色谱法进行的纯化。按体积将溶剂体系报告为混合物。在布鲁克(Bruker)400(400MHz)分光仪上记录所有NMR光谱。以氘代溶剂作为内部标准,以ppm的δ值报告^{1}H化学位移。数据报告如下:化学位移,多重性(s=单重态,d=双重态,t=三重态,q=四重态,br=宽,m=多重态),耦合常数(Hz),积分。在安捷伦(Agilent)1200系列6110或6120质谱仪上通过电喷雾电离获得LCMS光谱,并且除非另有说明,否则一般LCMS条件如下:沃特世X型桥(Waters X Bridge)C18柱(50mm×4.6mm×3.5um);流动速率:2.0毫升/分钟,柱温度:40℃。

[0812] 方案1:SU20667-0026的途径。



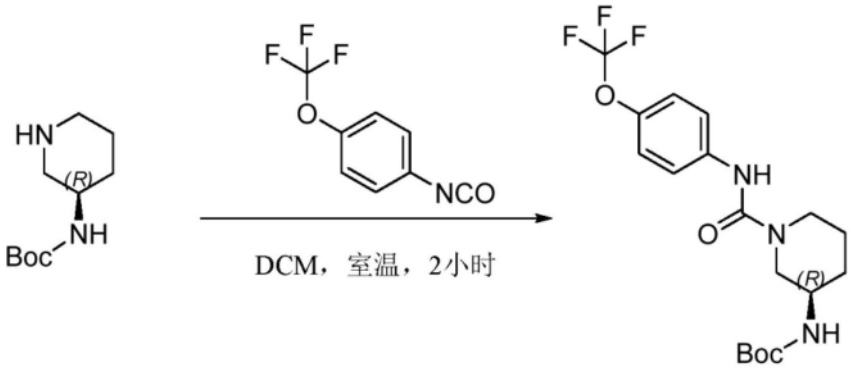
0026-1 0026-2

[0813]



0026-3 SU20667-0026-03

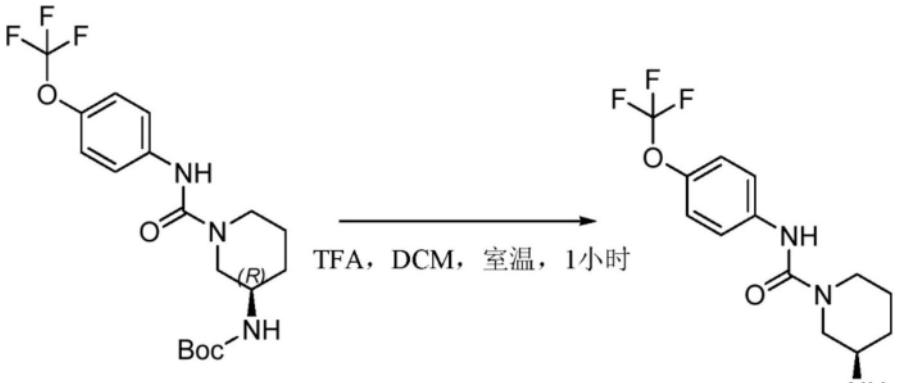
[0814] 合成(R)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基氨基甲酰基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(0026-2)。

[0815] 

0026-1 0026-2

[0816] 在室温下逐滴向0026-1(5.00g,25.0mmol)于DCM(20mL)中的溶液添加1-异氰酸基-4-(三氟甲氧基)苯(5.08g,25.0mmol)。将混合物搅拌2小时。过滤固体,以得到呈白色固体形式的0026-2(8.00g,产率:79%)。

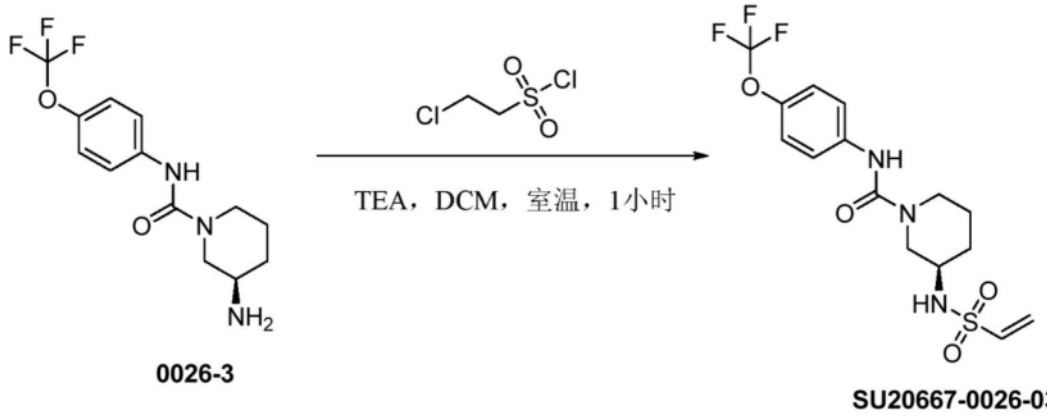
[0817] 合成(R)-3-氨基-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-甲酰胺(0026-3)。

[0818] 

0026-2 0026-3

[0819] 在室温下向0026-2(4.00g,9.93mmol)于DCM(20.0mL)中的溶液悬浮液添加TFA(6.00mL)。将反应混合物搅拌1小时。去除溶剂。将残余物在DCM(50.0mL)与饱和$NaHCO_3$水溶液(50.0mL)之间进行分配。分离有机层。用DCM(2×50.0mL)萃取水性层。将经合并的有机层用盐水(2×50.0mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体形式的0026-3(3.00g,产率:100.0%)。

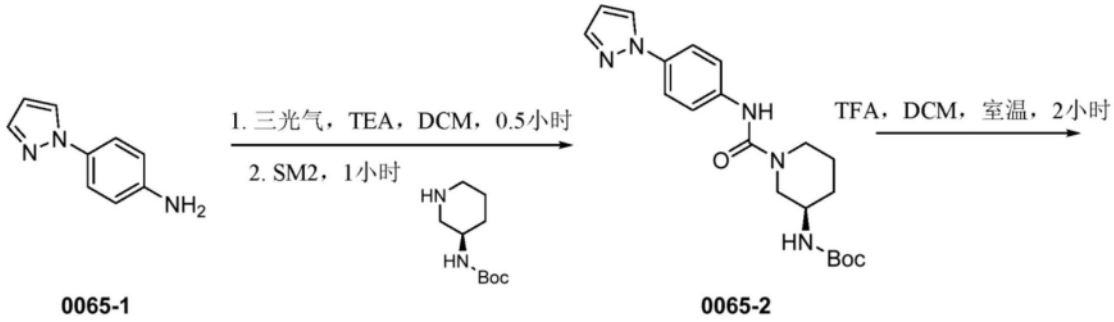
[0820] 合成(R)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(乙烯基磺酰胺基)哌啶-1-甲酰胺(SU20667-0026-03)。

[0821] 

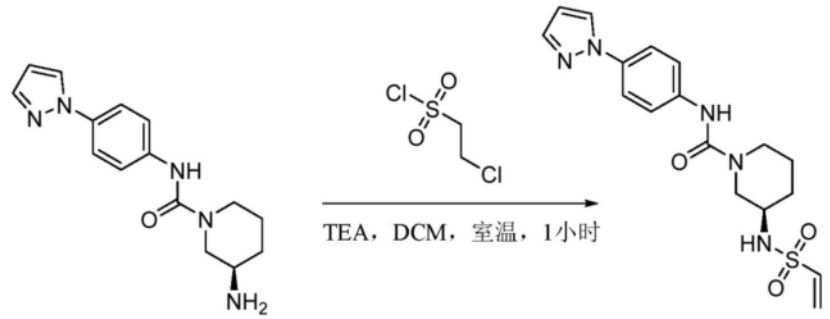
0026-3 SU20667-0026-03

[0822] 在冰水浴下，向0026-3(3.66g，12.1mmol)和TEA(3.05g，30.2mmol)于DCM(50.0mL)中的溶液添加2-氯乙烷磺酰氯(1.97g，12.1mmol)。允许混合物温热到室温并且搅拌1小时。添加水(50.0mL)和DCM(100mL)。分离有机层。用DCM(2×50.0mL)萃取水性层。将经合并的有机层用盐水洗涤(2×50.0mL)，经无水Na_2SO_4干燥，过滤并在真空中浓缩，以得到粗制产物，所述粗制产物按浓度(PE/EA＝2:1)纯化，以得到呈白色固体形式的SU20667-0026-03(2.40g，产率：51％)。LC-MS(安捷伦LCMS 1200-6120，柱：沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm)；柱温度：40℃；流动速率：2.0毫升/分钟；流动相：95％[水+10mM NH_4HCO_3]和5％[CH_3CN]到0％[水+10mM NH_4HCO_3]和100％[CH_3CN](1.6分钟内)，然后在此条件下持续1.4分钟，最终在0.1分钟内变为95％[水+10mM NH_4HCO_3]和5％[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟)，纯度：98.43％，Rt＝1.933分钟；MS计算值：393.10；MS实测值：394.2$[M+H]^+$。HPLC(安捷伦HPLC 1200，柱：L-柱2ODS(150mm*4.6mm*5.0μm)；柱温度：40℃；流动速率：1.5毫升/分钟；流动相：90％[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN＝900/100(v/v)]和10％[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN＝100/900(v/v)]到15％[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN＝900/100(v/v)]和85％[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN＝100/900(v/v)](5分钟内)，然后在此条件下持续10分钟，最终在0.1分钟内变为90％[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN＝900/100(v/v)]和10％[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN＝100/900(v/v)]并且在此条件下持续5分钟)，纯度：100.0％，Rt＝9.072分钟。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ8.70(s，1H)，7.50-7.56(m，3H)，7.23(d，J＝8.4Hz，2H)，6.77(dd，J＝16.4Hz，10.0Hz，1H)，6.05(d，J＝16.4Hz，1H)，5.95(d，J＝10.0Hz，1H)，4.03-4.07(m，1H)，3.83(d，J＝13.6Hz，1H)，3.04-3.06(m，1H)，2.85-2.90(m，1H)，2.70-2.75(m，1H)，1.87-1.89(m，1H)，1.69-1.71(m，1H)，1.38-1.43(m，2H)．化学式：$C_{15}H_{18}F_3N_3O_4S$。分子量：393.38。熔点：47.2-57.8℃。旋光度：$[a]^{25}D$＝17.00(c＝0.10，CH3OH)。

[0823] 方案2：SU20667-0065-01的途径。

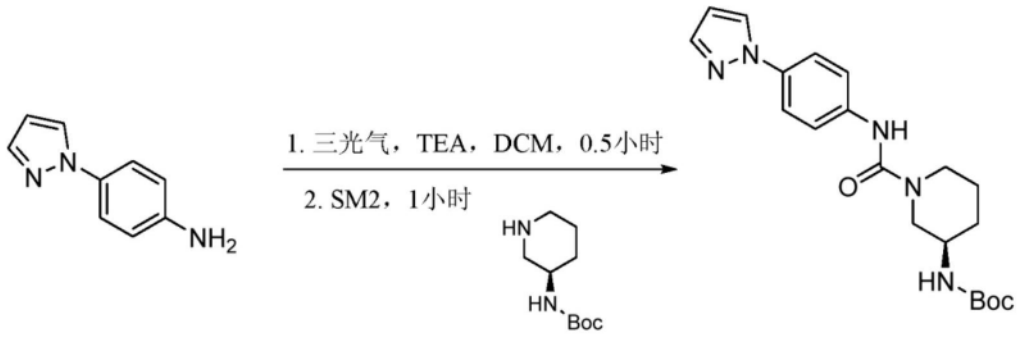


[0824]



[0825] 合成(R)-1-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基甲酰基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(0065-2)。

[0826]



[0827] 向0065-1(250mg,1.57mmol)和双(三氯甲基)碳酸酯(163mg,0.55mmol)于DCM(5ml)中的溶液添加TEA(380mg,3.77mmol),在室温下搅拌30分钟。添加(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(314mg,1.57mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时并按浓度(PE/EA＝4:1)纯化以得到呈黄色固体形式的0065-2(300mg,50％)。

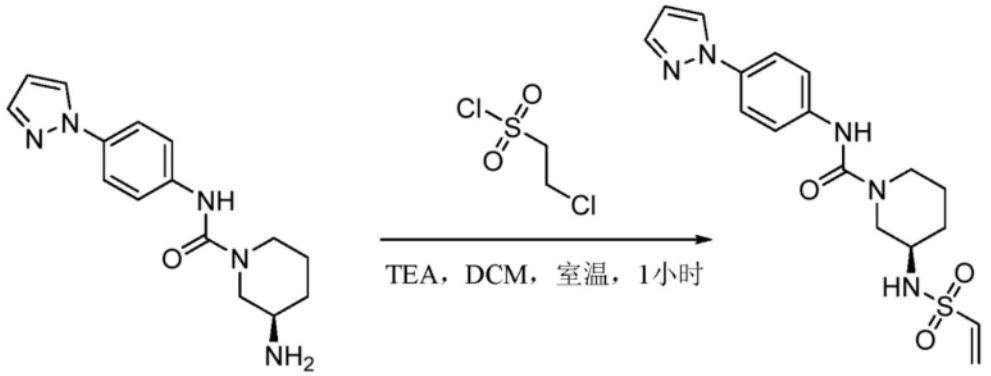
[0828] 合成(R)-N-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-3-氨基哌啶-1-甲酰胺(0065-3)。

[0829] 

0065-2 0065-3

[0830] 向0065-2(300mg,0.78mmol)于TFA/DCM(5ml/5ml)中的溶液在室温下搅拌2小时。将溶剂在真空中去除以得到呈黄色油形式的0065-3(155mg,70%)。

[0831] 合成(R)-N-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-3-(乙烯基磺酰胺基)哌啶-1-甲酰胺(SU20667-0065-01)。

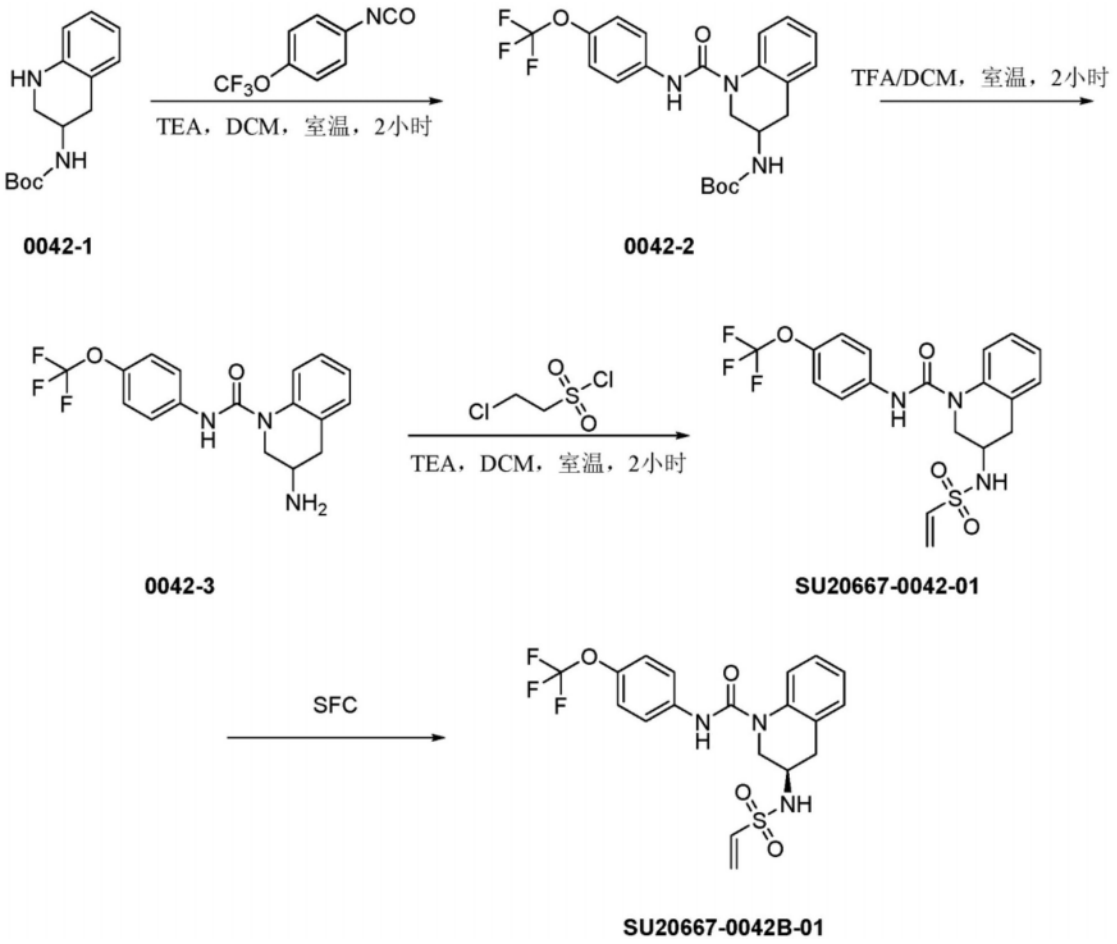
[0832] 

0065-3 SU20667-0065-01

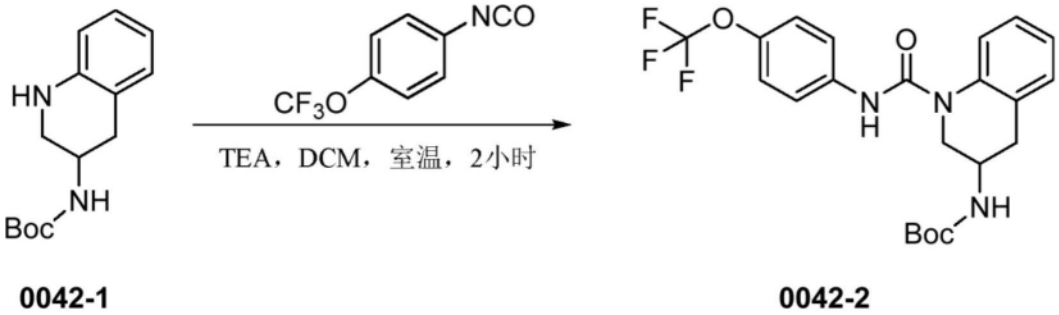
[0833] 向0065-3(155mg,0.54)和TEA(137mg,1.35mmol)于DCM(3ml)中的溶液中逐滴添加2-氯乙烷磺酰氯(80mg,0.49mmol)，将混合物在室温下搅拌1小时，并且将溶剂在真空中去除，将所得残余物通过制备型HPLC纯化以得到呈白色固体形式的SU20667-0065-01(78.93mg,39%)。LC-MS(安捷伦LCMS 1200-6120，柱：沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm)；柱温度：40℃；流动速率：2.0毫升/分钟；流动相：95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](1.6分钟内)，然后在此条件下持续1.4分钟，最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟)，纯度：99.52%，R_t＝1.674分钟；MS计算值：375.14；MS实测值：376.3$[M+H]^+$。HPLC(安捷伦HPLC 1200，柱：L-柱2ODS(150mm*4.6mm*5.0μm)；柱温度：40℃；流动速率：1.5毫升/分钟；流动相：90%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN＝900/100(v/v)]和10%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN＝100/900(v/v)]到15%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN＝900/100(v/v)]和85%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN＝100/900(v/v)](5分钟内)，然后在此条件下持续10分钟，最终在0.1分钟内变为90%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN＝900/100(v/v)]和10%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN＝100/900(v/v)]并且在此条件下持续5分钟)，纯度：99.72%，Rt＝7.224分钟。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.64(s,1H)，8.38(d,J＝2.4Hz,1H)，7.66-7.69(m,3H)，7.50-7.58(m,

3H),6.78(dd,J＝16.8Hz,10.0Hz,1H),6.49-6.50(m,1H),6.05(d,J＝16.8Hz,1H),5.96(d,J＝10.0Hz,1H),4.05-4.09(m,1H),3.85(d,J＝12.8Hz,1H),3.05(br,1H),2.86-2.88(m,1H),2.70-2.87(m,1H),1.89-1.91(m,1H),1.69-1.70(m,1H),1.39-1.44(m,2H).化学式:$C_{17}H_{21}N_5O_3S$。分子量:375.45。熔点:52.7-59.0℃。旋光度:[a]^{25}D＝13.00(c＝0.10,CH_3OH)。

[0834] 方案3:SU20667-0042B-01的途径。

[0835] 

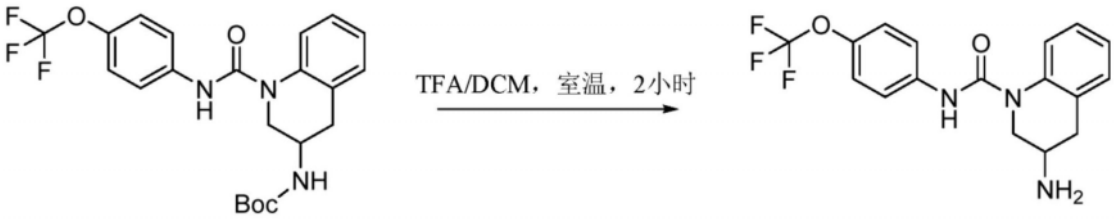
[0836] 合成1-(4-(三氟甲氧基)苯基氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基氨基甲酸叔丁酯(0042-2)。

[0837] 

0042-1 0042-2

[0838] 向0042-1(620mg,2.5mmol)于DCM(30mL)中的溶液添加TEA(757mg,7.5mmol)和4-(三氟甲氧基)苯基异氰酸酯(659mg,3.25mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物倒入到冰水中并用DCM(30mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱(PE/EA＝4:1)纯化,以得到呈黄色油形式的0042-2(800mg,70.9%)。

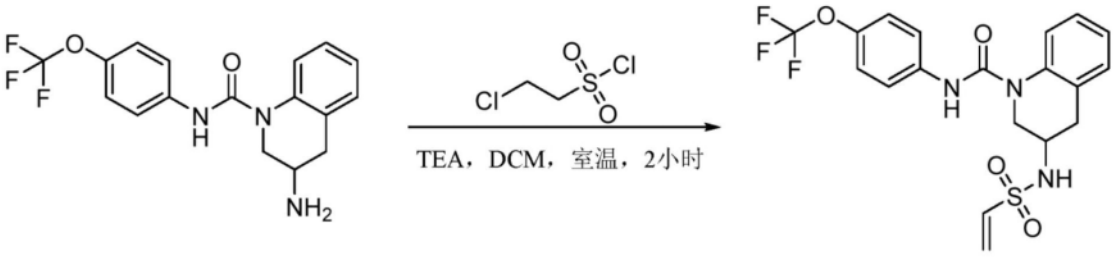
[0839] 合成3-氨基-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲酰胺(0042-3)。

[0840] 

0042-2 0042-3

[0841] 向0042-2(800mg,1.77mmol)于DCM(20mL)中的溶液添加TFA(2mL)。将其在室温下搅拌2小时。将混合物用Na_2CO_3(水溶液)调节到pH 9并用DCM(20mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩,以得到呈黄色油形式的0042-3(500mg,80.5%)。

[0842] 合成N-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(乙烯基磺酰胺基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲酰胺(SU20667-0042-01)。

[0843] 

0042-3 SU20667-0042-01

[0844] 向0042-3(150mg,0.43mmol)于DCM(10mL)中的溶液添加TEA(123mg,1.29mmol)和2-氯乙烷磺酰氯(84mg,0.51mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物倒入到冰水中并用DCM(20mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以得到呈白色固体形式的SU20667-0042-01(67.96mg,35.8%)。安捷伦LCMS 1200-6120,柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟,纯度100.00%,Rt＝1.882分钟;MS计算值:441.1;MS实测值:442.2$[M+H]^+$。安捷伦LCMS 1200-6120,柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟,纯度97.08%,Rt＝9.552分钟;MS计算值:441.1;MS实测值:442.2$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.17(s,1H),7.64(br,1H),7.52-7.56(m,2H),7.27-7.31(m,3H),7.12-7.18(m,2H),6.99-7.03(m,1H),6.81(dd,J＝16.8Hz,10.0Hz,1H),6.06(d,J＝16.8Hz,1H),5.97(d,J＝9.6Hz,1H),4.00-4.04(m,1H),3.50-3.57(m,1H),3.35-3.41(m,1H),3.05-3.11(m,1H),2.66-2.77(m,1H).熔点:50.4-52.7℃。

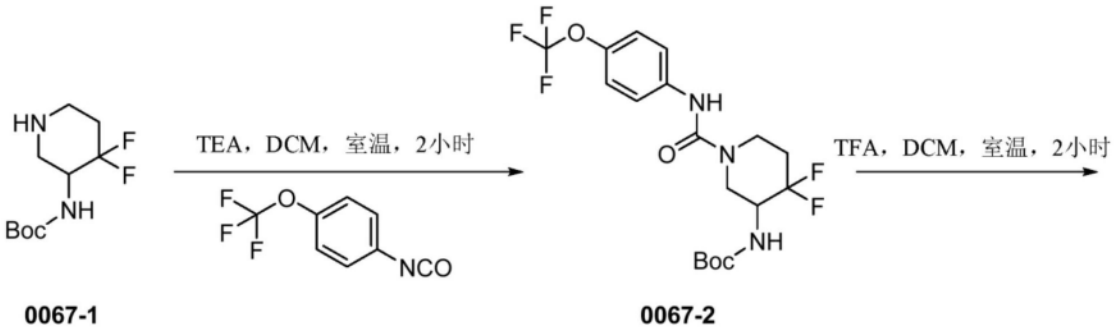
[0845] 将SU20667-0042-01(300mg)通过手性-HPLC进一步纯化以得到呈白色固体形式的SU20667-0042A-01(75.37mg,25.1%)以及呈白色固体形式的SU20667-0042B-01(76.18mg,25.4%)。

[0846] SU20667-0042A-01:安捷伦LCMS 1200-6120,柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟,纯度98.47%,Rt=2.408分钟;MS计算值:441.1;MS实测值:442.2$[M+H]^+$。安捷伦LCMS 1200-6120,柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟,纯度95.24%,Rt=10.013分钟;MS计算值:441.1;MS实测值:442.2$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.16(s,1H),7.67(s,1H),7.52-7.56(m,2H),7.27-7.31(m,3H),7.13-7.18(m,2H),6.99-7.03(m,1H),6.81(dd,J=16.8Hz,10.0Hz,1H),6.06(d,J=16.8Hz,1H),5.97(d,J=10.0Hz,1H),3.99-4.04(m,1H),3.49-3.50(m,1H),3.36-3.41(m,1H),3.05-3.11(m,1H),2.66-2.77(m,1H).熔点:147.7-148.5℃。旋光度:$[a]^{25}D$=-22.00(c=0.10,CH_3CN)。ee:100%。

[0847] SU20667-0042B-01:安捷伦LCMS 1200-6120,柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟,纯度97.81%,Rt=2.430分钟;MS计算值:441.1;MS实测值:442.0$[M+H]^+$。安捷伦LCMS 1200-6120,柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟,纯度97.55%,Rt=10.016分钟;MS计算值:441.1;MS实测值:442.0$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.16(s,1H),7.67(s,1H),7.52-7.56(m,2H),7.27-7.31(m,3H),7.12-7.18(m,2H),6.99-7.03(m,1H),6.81(dd,J=16.4Hz,9.6Hz,1H),6.06(d,J=16.4Hz,1H),5.97(d,J=10.0Hz,1H),3.99-4.04(m,1H),3.52-3.53(m,1H),3.36-3.41(m,1H),3.05-3.11(m,1H),2.66-2.77(m,1H).化学式:$C_{19}H_{18}F_3N_3O_4S$。分子量:441.42。

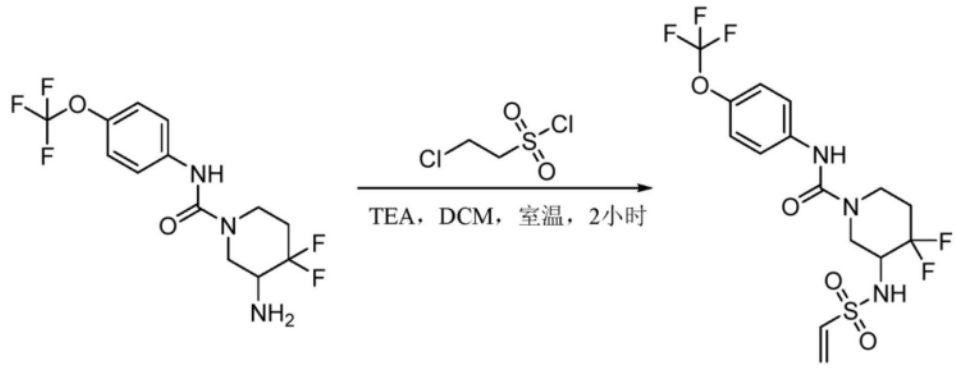
[0848] 熔点:146.2-147.9℃。旋光度:$[a]^{25}D$=14.0(c=0.10,CH_3CN)。ee:100%。

[0849] 方案4:SU20667-0067-01的途径。



0067-1 0067-2

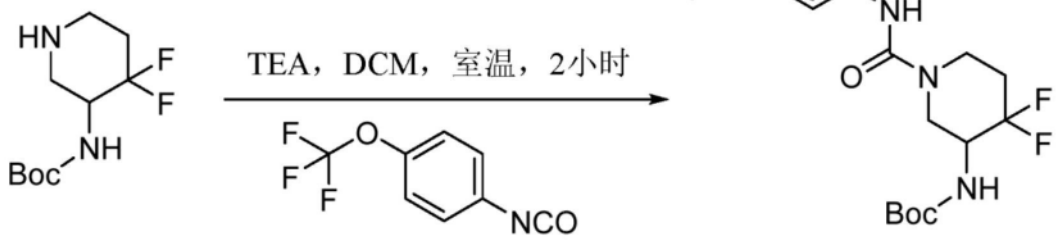
[0850]



0067-3 SU20667-0067-01

[0851] 合成(S)-4,4-二氟-1-(4-(三氟甲氧基)苯基氨基甲酰基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(0067-2)。

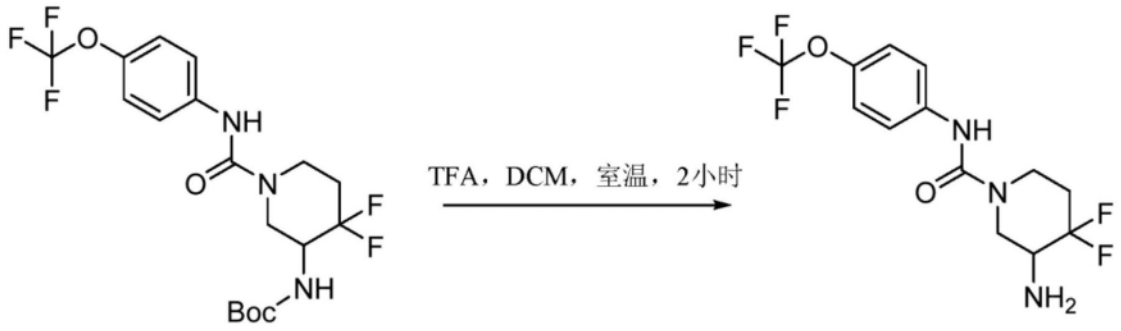
[0852]



0067-1 0067-2

[0853] 向0067-1(118mg,0.5mmol)于DCM(10mL)中的溶液添加TEA(151mg,1.5mmol)和4-(三氟甲氧基)苯基异氰酸酯(114mg,0.56mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物倒入到冰水中并用DCM(20mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱(PE/EA=4:1)纯化,以得到呈黄色油形式的0067-2(163mg,74.4%)。

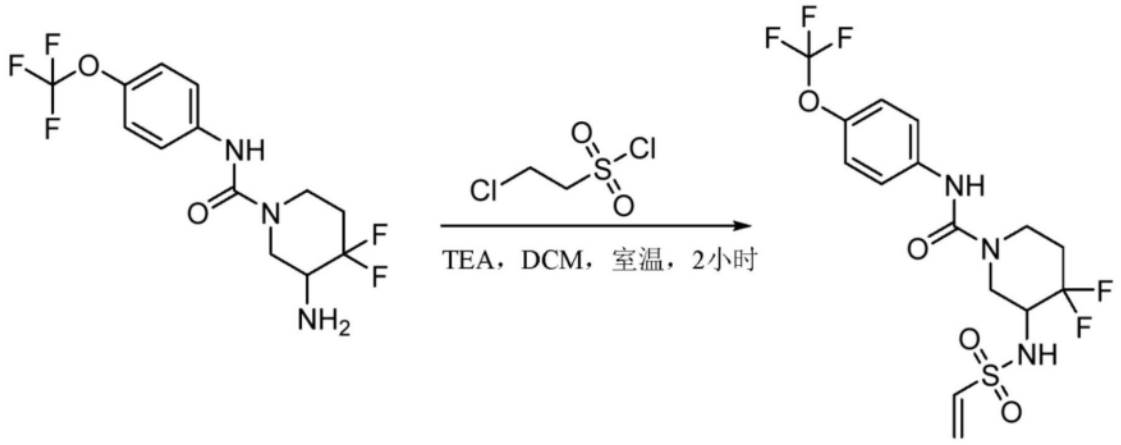
[0854] 合成(S)-3-氨基-4,4-二氟-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-甲酰胺(0067-3)。

[0855] 

0067-2 0067-3

[0856] 向0067-2(163mg,0.37mmol)于DCM(10mL)中的溶液添加TFA(1mL)。将其在室温下搅拌2小时。将混合物用Na_2CO_3(水溶液)调节到pH 9并用DCM(20mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩,以得到呈黄色油形式的0067-3(123mg,98.1%)。

[0857] 合成(S)-4,4-二氟-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(乙烯基-磺酰胺基)哌啶-1-甲酰胺(SU20667-0067-01)。

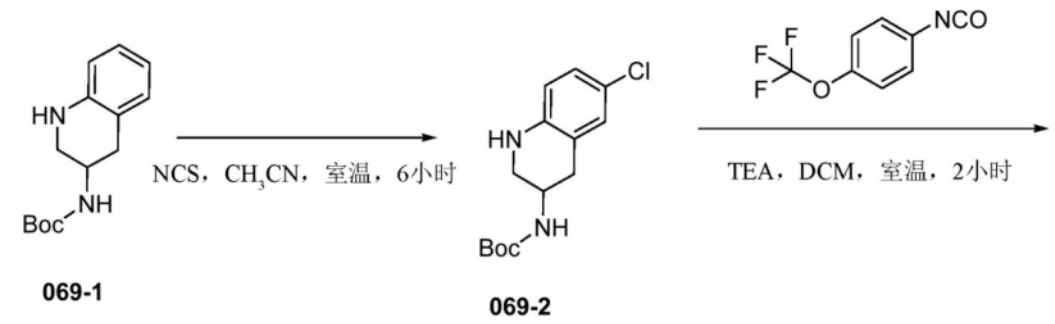
[0858] 

0067-3 SU20667-0067-01
（外消旋）

[0859] 向0067-3(123mg,0.36mmol)于DCM(10mL)中的溶液添加TEA(109mg,1.08mmol)和2-氯乙烷磺酰氯(60mg,0.37mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物倒入到冰水中并用DCM(10mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以得到呈白色固体形式的SU20667-0067-01(106.67mg,69.1%)。安捷伦LCMS 1200-6120,柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟,纯度97.63%,Rt＝1.966分钟;MS计算值:429.0;MS实测值:430.0$[M+H]^+$。安捷伦LCMS 1200-6120,柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟,纯度98.44%,Rt＝9.282分钟;MS计算值:429.0;MS实测值:430.0$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.92(s,1H),7.98(br,1H),7.54-7.58(m,2H),7.25(d,J＝8.4Hz,2H),6.75(dd,J＝

16.8Hz,10.0Hz,1H),6.06(d,J＝16.4Hz,1H),5.96(d,J＝10.0Hz,1H),3.92-4.04(m,2H),3.52-3.60(m,1H),3.03-3.18(m,2H),2.01-2.19(m,2H).化学式:$C_{15}H_{16}F_5N_3O_4S$。分子量:429.36。熔点:56.9-69.1℃。

[0860] 方案5:SU20667-0069-01的途径。

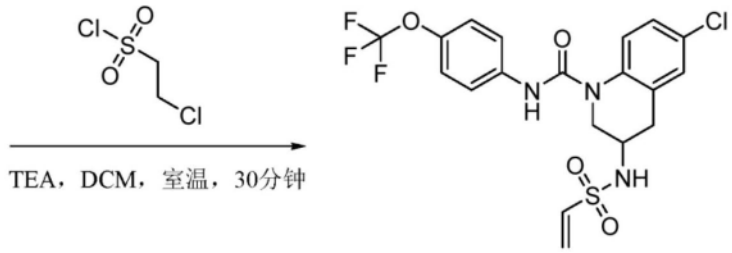


069-1 069-2

[0861]



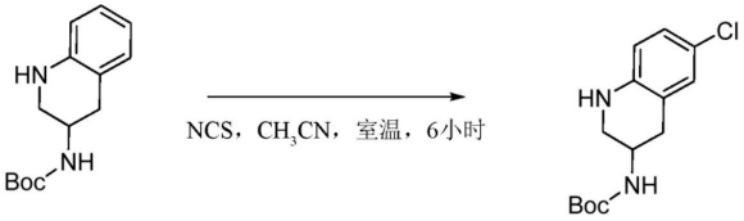
069-3 069-4



SU20667-0069-01
（外消旋）

[0862] 合成6-氯-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基氨基甲酸叔丁酯(0069-2)。

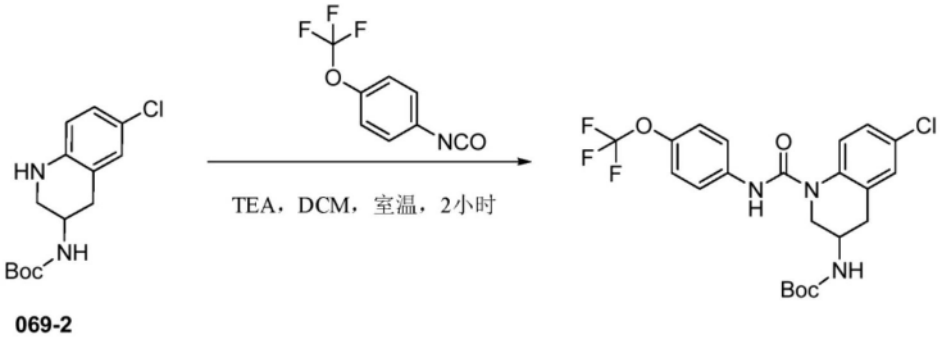
[0863]



069-1 069-2

[0864] 向0069-1(500mg,2.02mmol)于CH_3CN(10ml)中的溶液添加NBS(360mg,2.02mmol),在室温下搅拌6小时。去除溶剂,并且将所得残余物通过CC(PE/EA＝4:1)纯化,以得到呈黄色固体形式的0069-2(390mg,69%)。

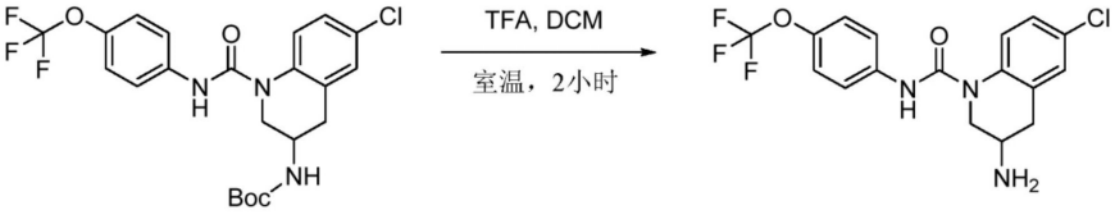
[0865] 合成6-氯-1-(4-(三氟甲氧基)苯基氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基氨基甲酸叔丁酯(0069-3)。

[0866] 

069-2 069-3

[0867] 向0069-2(390mg,1.38)和TEA(348mg,3.45mmol)于DCM(6ml)中的溶液添加4-(三氟甲氧基)苯基异氰酸酯(280mg,1.38mmol),在室温下搅拌2小时。去除溶剂,并且将所得残余物通过CC(PE/EA=5:1)纯化,以得到呈黄色油形式的0069-3(400mg,60%)。

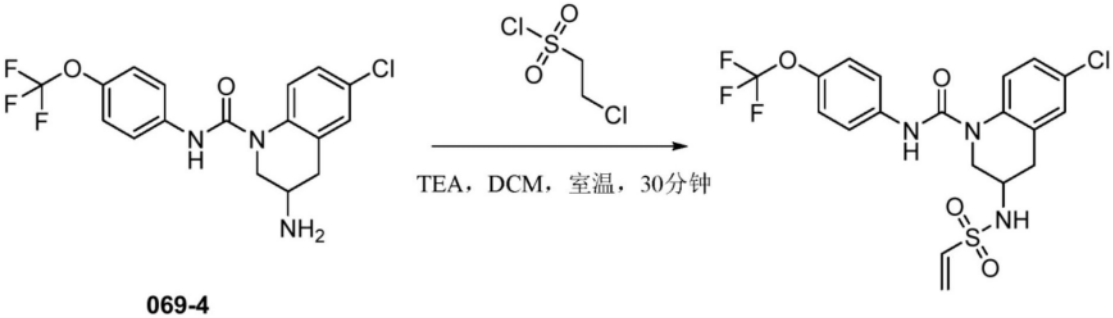
[0868] 合成3-氨基-6-氯-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲酰胺(0069-4)。

[0869] 

069-3 069-4

[0870] 向0069-3(400mg,0.82mmol)于TFA/DCM(5ml/5ml)中的溶液中在室温下搅拌2小时。将溶剂在真空中去除以得到呈无色油形式的0069-4(390mg,粗品)。

[0871] 合成6-氯-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(乙烯基磺酰胺基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲酰胺(SU20667-0069-01)。

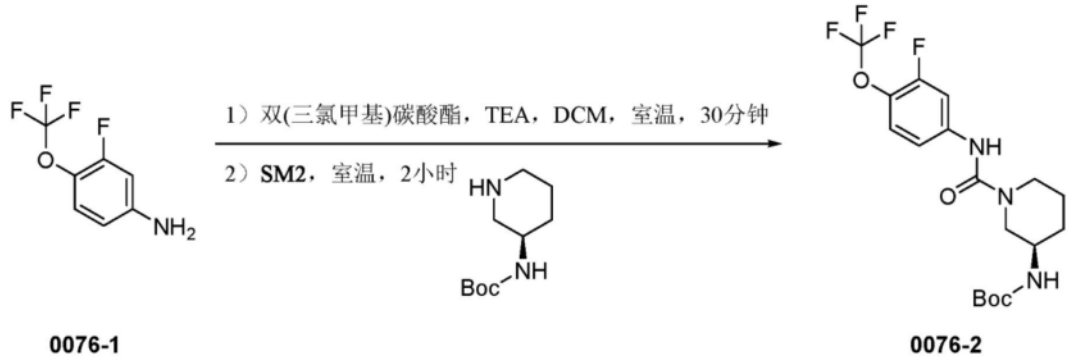
[0872] 

069-4 SU20667-0069-01
（外消旋）

[0873] 向0069-4(390mg,粗品)和TEA(323mg,3.2mmol)于DCM(5ml)中的溶液中逐滴添加2-氯乙烷磺酰氯(209mg,1.28mmol),将混合物在室温下搅拌30分钟,并且将溶剂在真空中去除,并且将所得残余物通过制备型HPLC纯化以得到呈白色固体形式的SU20667-0069-01(152.87mg,25%)。LC-MS(安捷伦LCMS 1200-6120,柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:2.0毫升/分钟;流动相:90%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN=900/100(v/v)]和10%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN=100/900(v/v)]到10%[(总计10mM

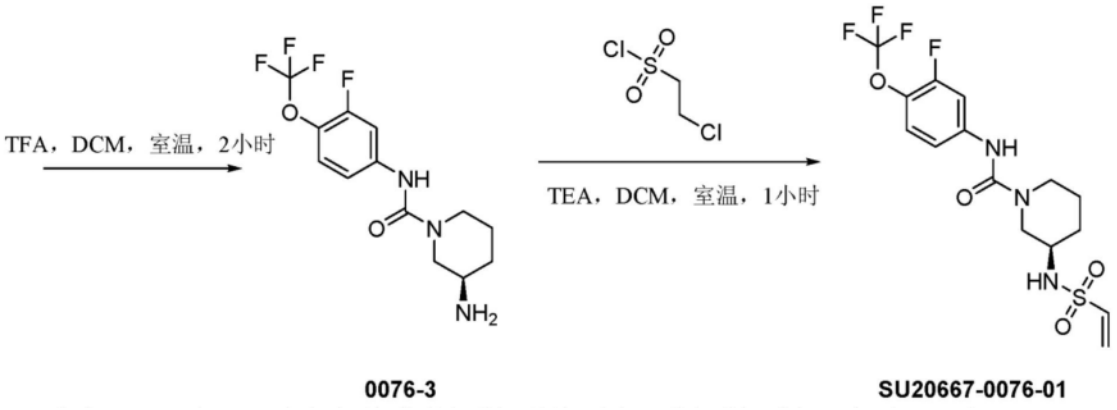
$AcONH_4$)水/CH_3CN=900/100(v/v)]和90%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN=100/900(v/v)](1.6分钟内),然后在此条件下持续2.4分钟,最终在0.1分钟内变为90%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN=900/100(v/v)]和10%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN=100/900(v/v)]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:97.93%,R_t=2.199分钟;MS计算值:475.06;MS实测值:476.0$[M+H]^+$。HPLC(安捷伦HPLC 1200,柱:L-柱2ODS(150mm*4.6mm*5.0μm);柱温度:40℃;流动速率:1.5毫升/分钟;流动相:90%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN=900/100(v/v)]和10%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN=100/900(v/v)]到15%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN=900/100(v/v)]和85%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN=100/900(v/v)](5分钟内),然后在此条件下持续10分钟,最终在0.1分钟内变为90%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN=900/100(v/v)]和10%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN=100/900(v/v)]并且在此条件下持续5分钟),纯度:98.44%,Rt=10.532分钟。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.20(s,1H),7.67(s,1H),7.52-7.55(m,2H),7.26-7.35(m,4H),7.17-7.20(m,1H),6.80(dd,J=16.8Hz,10.0Hz,1H),6.06(d,J=16.8Hz,1H),5.97(d,J=10.0Hz,1H),3.96-4.00(m,1H),3.54-3.55(m,1H),3.40-3.45(m,1H),3.05-3.11(m,1H),2.70-2.75(m,1H).化学式:$C_{19}H_{17}ClF_3N_3O_4S$。分子量:475.87。熔点:156.5-157.4℃。

[0874] 方案6:SU20667-0076-01的途径。



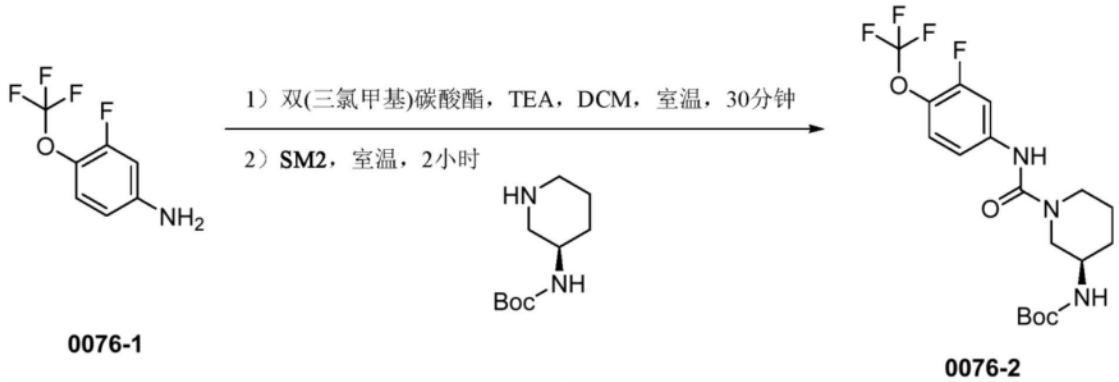
0076-1 0076-2

[0875]



0076-3 SU20667-0076-01

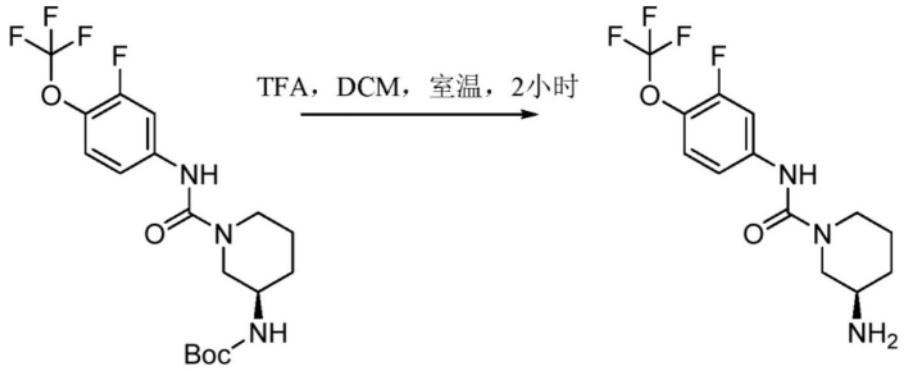
[0876] 合成(R)-1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基氨基甲酰基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(0076-2)。

[0877] 

0076-1 0076-2

[0878] 向0076-1(100mg,0.51mmol)和双(三氯甲基)碳酸酯(53mg,0.35mmol)于DCM(3ml)中的溶液添加TEA(122mg,1.12mmol)，在室温下搅拌30分钟。添加(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(103mg,0.51mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时并且通过CC纯化以得到呈白色固体形式的0076-2(350mg,粗品)。

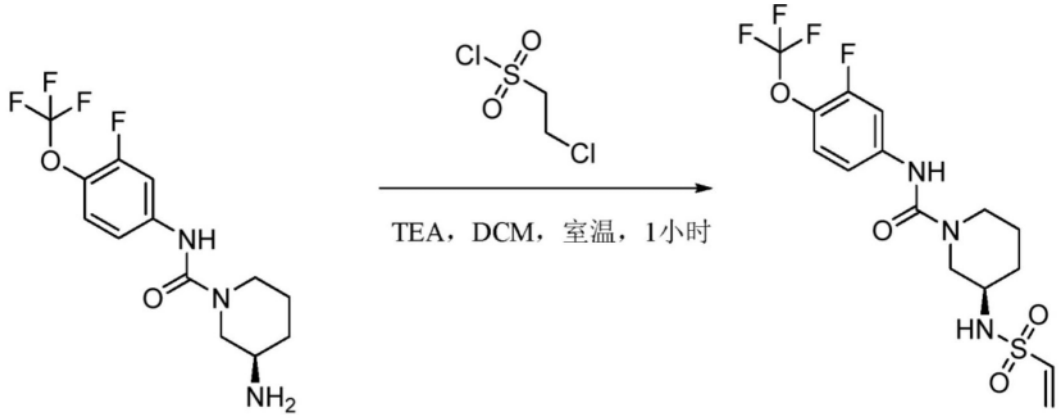
[0879] 合成(R)-3-氨基-N-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-甲酰胺(0076-3)。

[0880] 

0076-2 0076-3

[0881] 向0076-2(350mg,粗品)于TFA/DCM(5ml/5m)中的溶液在室温下搅拌2小时,将溶剂在真空中去除以得到呈黄色油形式的0076-3(160mg,60%)。

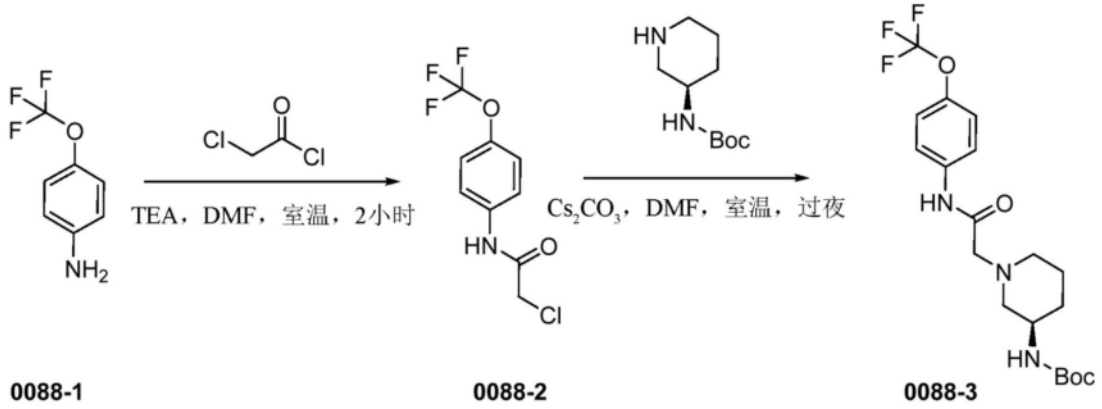
[0882] 合成(R)-N-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(乙烯基磺酰胺基)哌啶-1-甲酰胺(SU20667-0076-01)。

[0883] 

0076-3 SU20667-0076-01

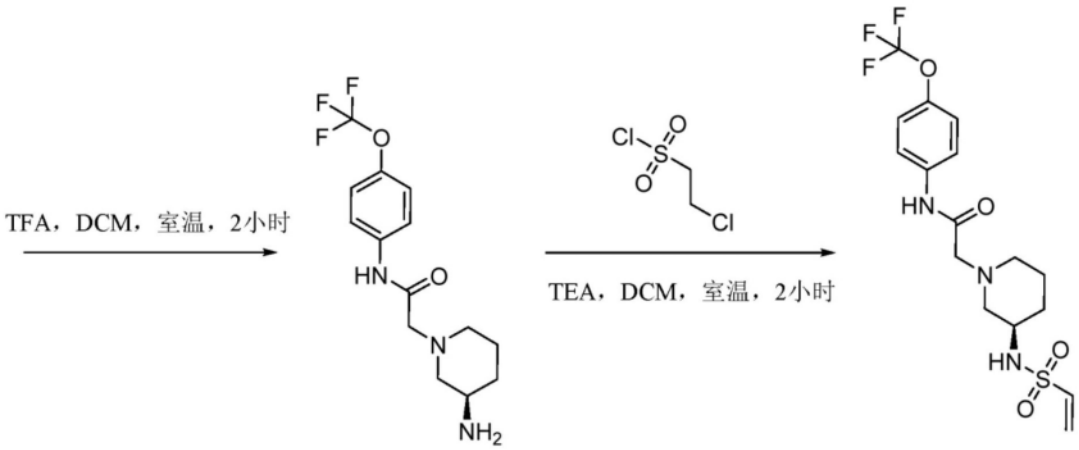
[0884] 向0076-3(160mg,0.5mmol)和TEA(126mg,1.25mmol)于DCM(3ml)中的溶液中逐滴添加2-氯乙烷磺酰氯(82mg,0.5mmol),将混合物在室温下搅拌1小时,并且将溶剂在真空中去除,并且将所得残余物通过制备型HPLC纯化以得到呈白色固体形式的SU20667-0076-01(34.39mg,17%)。LC-MS(安捷伦LCMS 1200-6120,柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:2.0毫升/分钟;流动相:90%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN=900/100(v/v)]和10%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN=100/900(v/v)]到10%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN=900/100(v/v)]和90%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN=100/900(v/v)](1.6分钟内),然后在此条件下持续2.4分钟,最终在0.1分钟内变为90%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN=900/100(v/v)]和10%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN=100/900(v/v)]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:99.14%,R_t=1.977分钟;MS计算值:411.09;MS实测值:412.2$[M+H]^+$。HPLC(安捷伦HPLC 1200,柱:L-柱2ODS(150mm*4.6mm*5.0μm);柱温度:40℃;流动速率:1.5毫升/分钟;流动相:90%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN=900/100(v/v)]和10%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN=100/900(v/v)]到15%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN=900/100(v/v)]和85%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN=100/900(v/v)](5分钟内),然后在此条件下持续10分钟,最终在0.1分钟内变为90%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN=900/100(v/v)]和10%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN=100/900(v/v)]并且在此条件下持续5分钟),纯度:99.18%,Rt=9.313分钟。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.89(s,1H),7.66(dd,J=13.6Hz,2.8Hz,1H),7.50-7.52(m,1H),7.39-7.43(m,1H),7.30-7.32(m,1H),6.77(dd,J=16.8Hz,10.0Hz,1H),6.04(d,J=16.4Hz,1H),5.95(d,J=10.0Hz,1H),4.03(dd,J=12,4Hz,4.0Hz,1H),3.81(d,J=12.8Hz,1H),3.04-3.05(m,1H),2.70-2.90(m,1H),2.73-2.90(m,1H),1.88-1.89(m,1H),1.60-1.70(m,1H),1.42(t,J=9.2Hz,2H).化学式:$C_{15}H_{17}F_4N_3O_4S$。分子量:411.37。熔点:41.1-49.2℃。旋光度:$[a]^{25}D$=5.00(c=0.10,CH_3CN)。

[0885] 方案7:SU20667-0088-01的途径。



0088-1 0088-2 0088-3

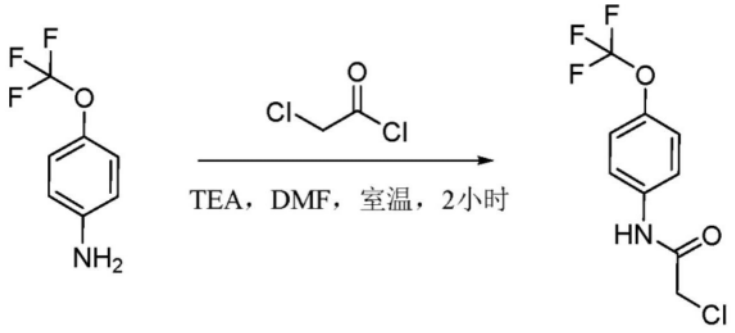
[0886]



0088-4 SU20667-0088-01

[0887] 合成2-氯-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙酰胺(0088-2)。

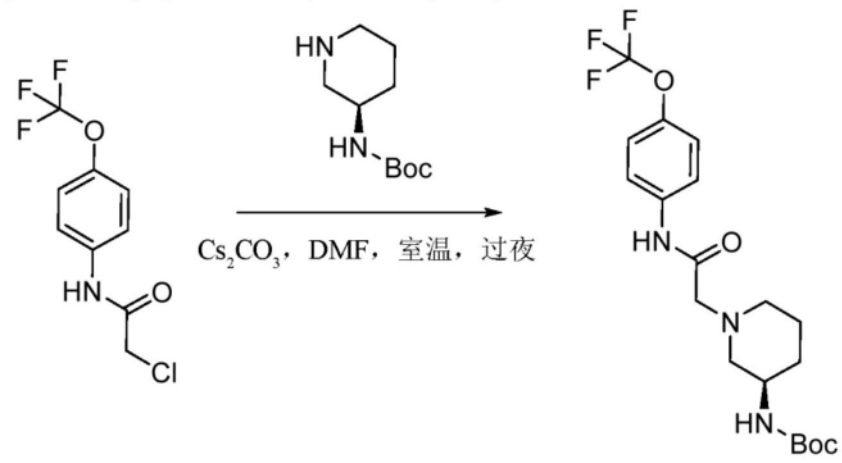
[0888]



0088-1 0088-2

[0889] 向0088-1(200mg,1.13mmol)于DCM(10mL)中的混合物添加2-氯乙酰氯(152mg,1.36mmol)。将其在室温下搅拌2小时。将反应混合物浓缩以得到呈黄色油形式的0088-2(220mg,粗品)。

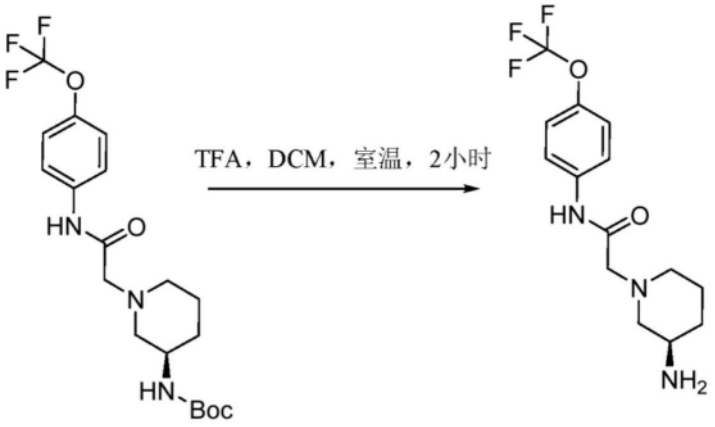
[0890] 合成(R)-1-(2-氧代-2-(4-(三氟甲氧基)苯基氨基)乙基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(0088-3)。

[0891] 

0088-2 0088-3

[0892] 向0088-2(220mg,0.87mmol)于DMF(5mL)中的溶液添加(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(226mg,1.13mmol)和Cs_2CO_3(850mg,2.61mmol)。将其在室温下搅拌过夜。添加水(40mL)并且用EA(20mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱(PE/EA=4:1)纯化,以得到呈白色固体形式的0088-3(333mg,91.9%)。

[0893] 合成(R)-2-(3-氨基哌啶-1-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙酰胺(0088-4)。

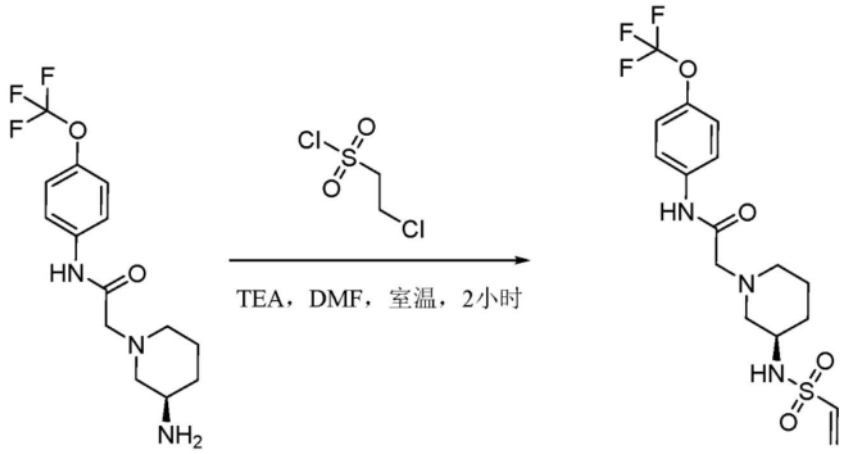
[0894] 

0088-3 0088-4

[0895] 向0088-3(333mg,0.8mmol)于DCM(10mL)中的溶液添加TFA(1mL)。将其在室温下搅拌2小时。将混合物用Na_2CO_3(水溶液)调节到pH 9并用DCM(20mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩,以得到呈黄色油形式的0088-4(150mg,59.1%)。

[0896] 合成(R)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(3-(乙烯基磺酰胺基)哌啶-1-基)乙酰胺(SU20667-0088-01)。

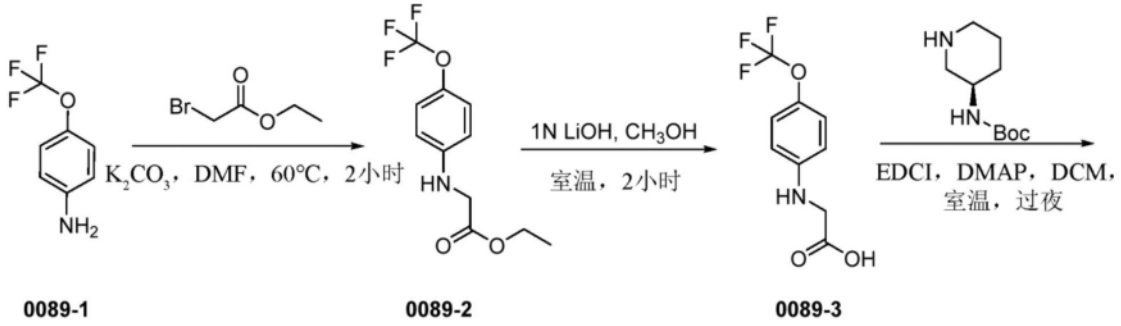
[0897]



0088-4 SU20667-0088-01

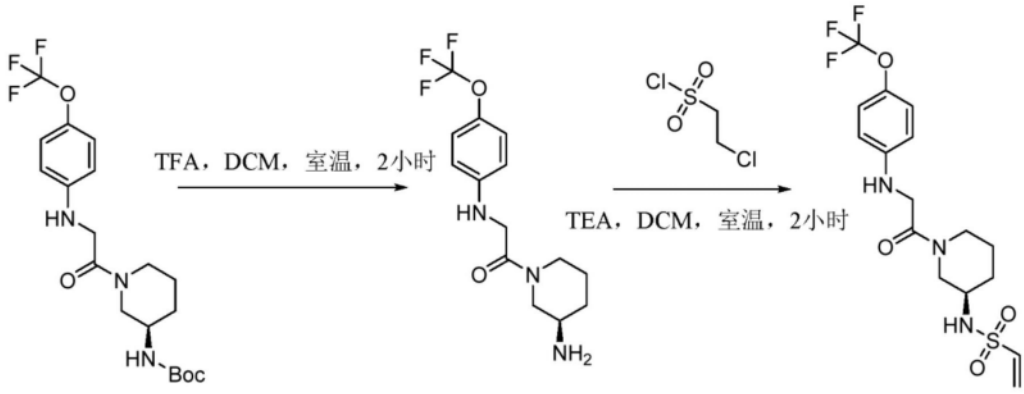
[0898] 向0088-4(150mg,0.47mmol)于DCM(10mL)中的溶液添加TEA(142mg,1.41mmol)和2-氯乙烷磺酰氯(99mg,0.61mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物倒入到冰水中并用DCM(20mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以得到呈白色固体形式的SU20667-0088-01(48.22mg,25.2%)。安捷伦LCMS 1200-6120,柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟,纯度98.51%,Rt=2.034分钟;MS计算值:407.1;MS实测值:407.8$[M+H]^+$。安捷伦LCMS 1200-6120,柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟,纯度97.62%,Rt=9.509分钟;MS计算值:407.1;MS实测值:408.2$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.86(s,1H),7.72-7.76(m,2H),7.50(d,J=4.4Hz,1H),7.33(d,J=8.4Hz,2H),6.03(dd,J=16.4Hz,9.6Hz,1H),6.02(d,J=16.4Hz,1H),5.87(d,J=10.0Hz,1H),3.06-3.33(m,4H),2.72-2.75(m,1H),2.19-2.26(m,2H),1.68-1.71(m,2H),1.50-1.53(m,1H),1.28-1.30(m,1H).化学式:$C_{16}H_{20}F_3N_3O_4S$。分子量:407.41。熔点:112.8-113.5℃。旋光度:$[a]^{25}D$=19.50(c=0.20,CH_3OH)。

[0899] 方案8:SU20667-0089-01的途径。



0089-1 0089-2 0089-3

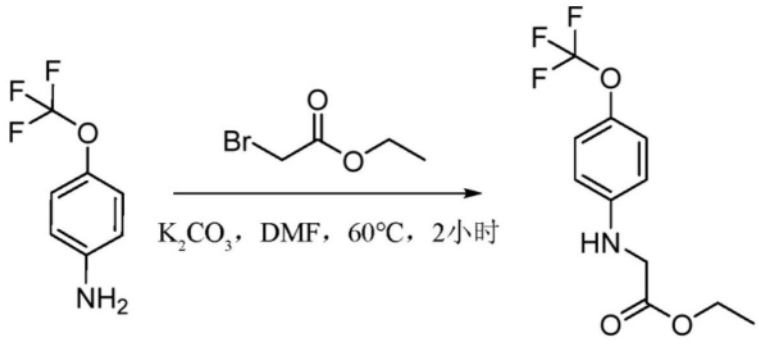
[0900]



0089-4 0089-5 SU20667-0089-01

[0901] 合成2-(4-(三氟甲氧基)苯基氨基)乙酸乙酯(0089-2)。

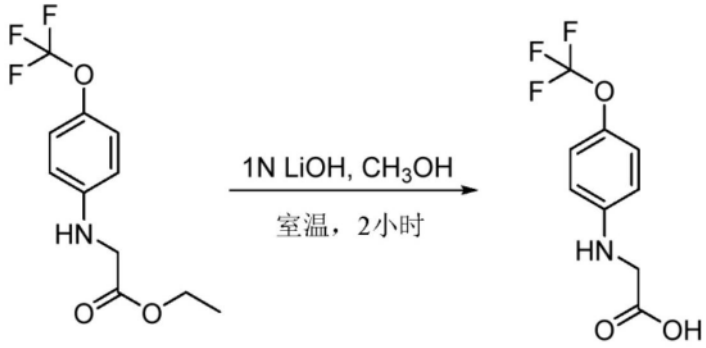
[0902]



0089-1 0089-2

[0903] 向0089-1(500mg,2.82mmol)于DMF(30mL)中的溶液添加K_2CO_3(1.17g,8.46mmol)和2-溴乙酸乙酯(562mg,3.38mmol)并且在60℃下搅拌2小时。将混合物倒入到冰水中并用DCM(30mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱(PE/EA=3:1)纯化,以得到呈白色固体形式的0089-2(550mg,74.1%)。

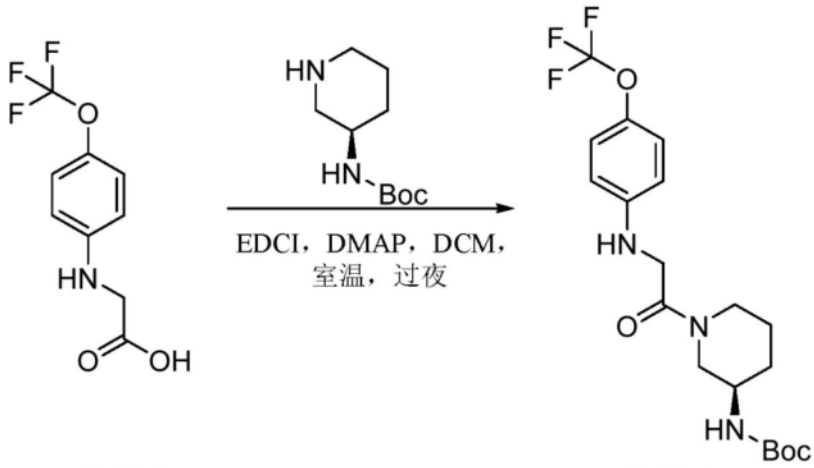
[0904] 合成乙基2-(4-(三氟甲氧基)苯基氨基)乙酸(0089-3)。

[0905] 

0089-2 0089-3

[0906] 向0089-2(550mg,1.6mmol)于CH_3OH(20mL)中的溶液添加1N LiOH(20mL)。将其在室温下搅拌2小时。用2N HCl(于水中)将混合物调节到pH 5,并且用DCM(20mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩,以得到呈黄色油形式的0089-3(250mg,66.2%)。

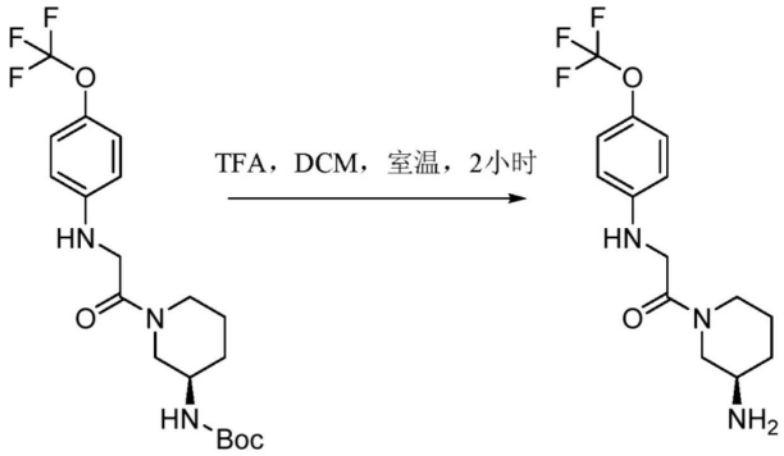
[0907] 合成(R)-1-(2-(4-(三氟甲氧基)苯基氨基)乙酰基)哌啶-3-基氨基甲酸乙酯叔丁酯(0089-4)。

[0908] 

0089-3 0089-4

[0909] 向0089-3(249mg,1.06mmol)于DMF(10mL)中的溶液中EDCI(265mg,1.38mmol)、DMAP(194mg,1.59mmol)和(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(276mg,1.38mmol),并且在室温下搅拌过夜。将混合物倒入到冰水中并用DCM(30mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱(PE:EA=2:1)纯化,以得到呈白色固体形式的0089-4(300mg,67.8%)。

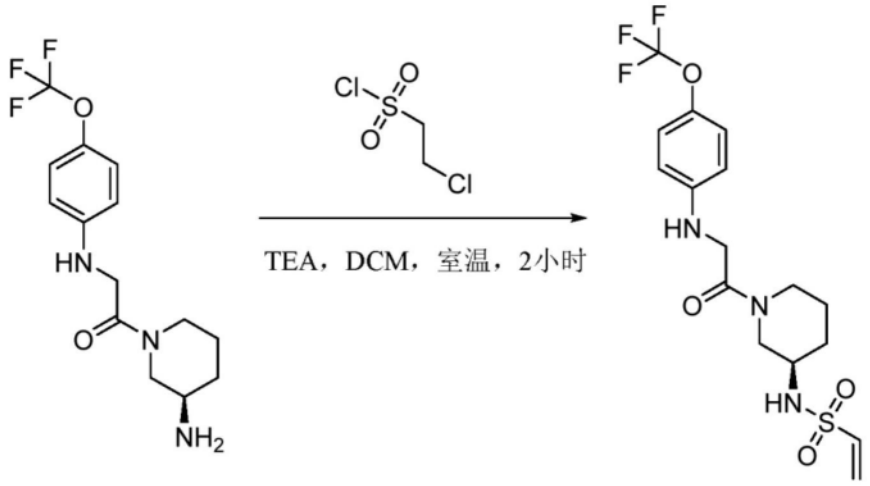
[0910] 合成(R)-1-(3-氨基哌啶-1-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯基-氨基)乙酮(0089-5)。

[0911] 

0089-4 0089-5

[0912] 向0089-4(300mg,0.72mmol)于DCM(10mL)中的溶液添加TFA(1mL)。将其在室温下搅拌2小时。将混合物用Na_2CO_3(水溶液)调节到pH 9并用DCM(20mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩,以得到呈黄色油形式的0089-5(200mg,87.6%)。

[0913] 合成(R)-N-(1-(2-(4-(三氟甲氧基)苯基氨基)乙酰基)哌啶-3-基)乙烯磺酰胺(SU20667-0089-01)。

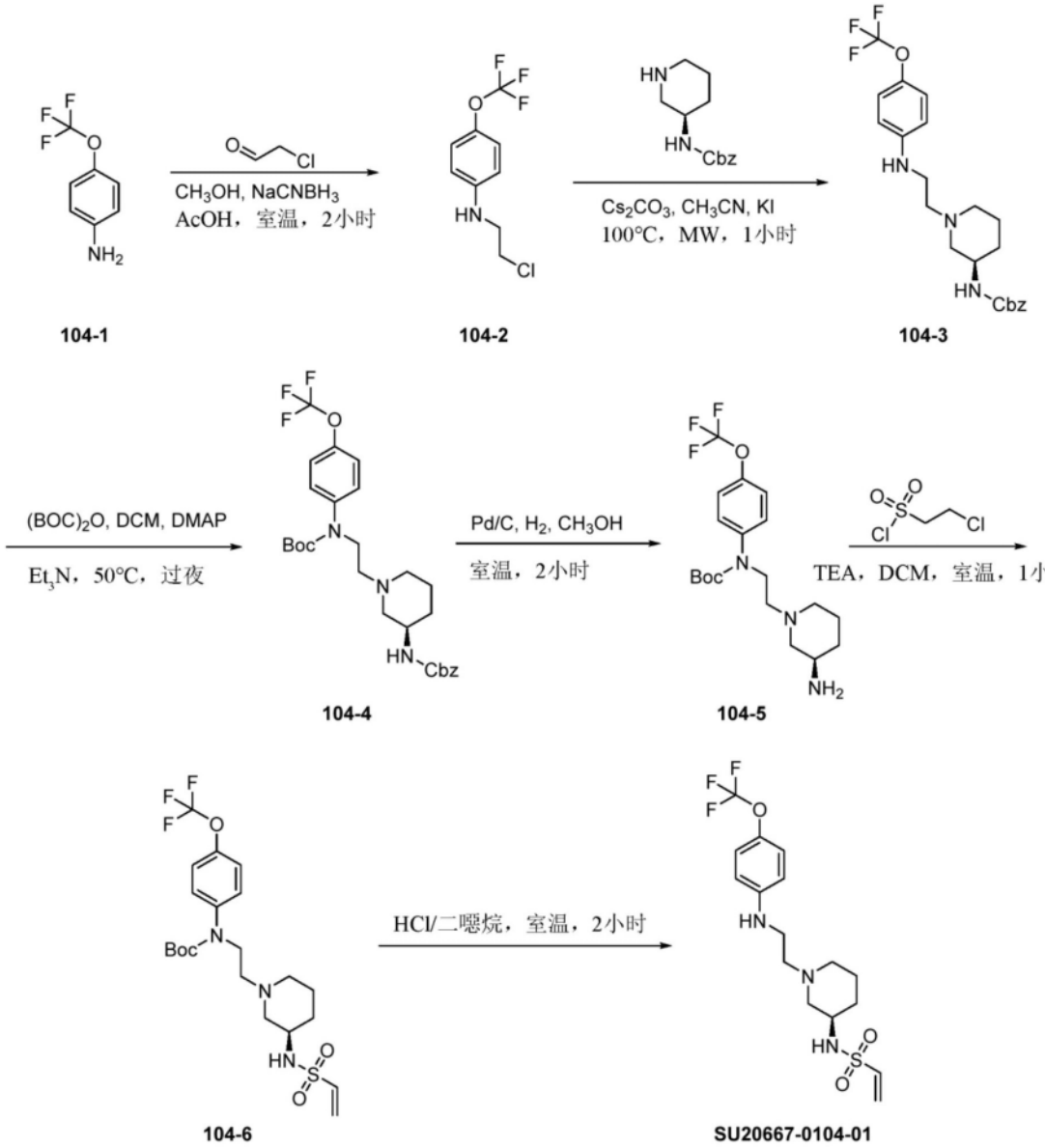
[0914] 

0089-5 SU20667-0089-01

[0915] 向0089-5(200mg,0.63mmol)于DCM(10mL)中的溶液添加TEA(191mg,1.89mmol)和2-氯乙烷磺酰氯(133mg,0.82mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物倒入到冰水中并用DCM(20mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以得到呈白色固体形式的SU20667-0089-01(32.19mg,12.6%)。安捷伦LCMS 1200-6120,柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟,纯度97.95%,Rt＝2.001分钟;MS计算值:407.1;MS实测值:408.1$[M+H]^+$。安捷伦LCMS 1200-6120,柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在

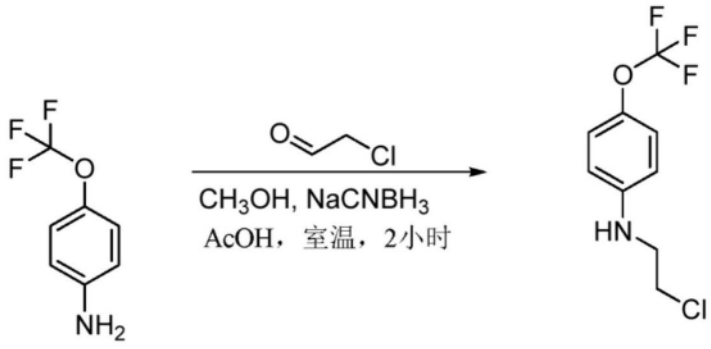
0.1分钟内变为95％[水+10mM NH_4HCO_3]和5％[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟，纯度95.41％，Rt＝9.329分钟；MS计算值：407.1；MS实测值：408.2$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ7.52-7.58(m,1H)，7.04-7.06(m,2H)，6.64-6.68(m,3H)，5.84-6.09(m,3H)，3.94-4.17(m,1H)，3.62-3.88(m,3H)，2.73-3.20(m,3H)，1.32-1.87(m,4H)。化学式：$C_{16}H_{20}F_3N_3O_4S$。分子量：407.41。熔点：151.6-153.9℃。旋光度：$[a]^{25}D$＝15.00(c＝0.20，CH_3OH)。

[0916] 方案9：SU20667-0104-01的途径。



[0917]

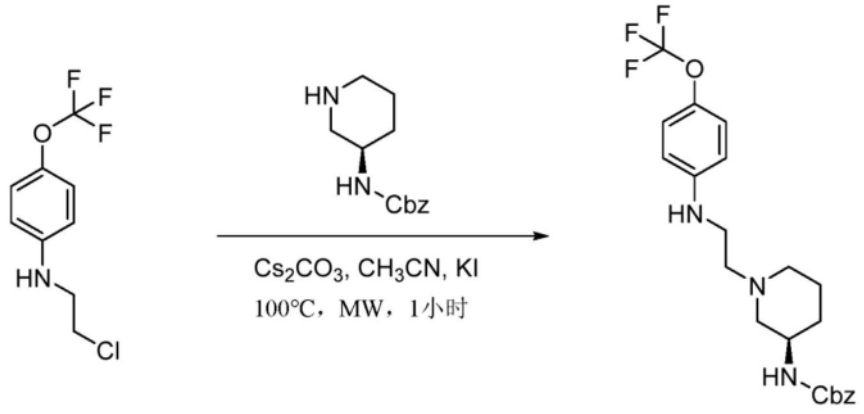
[0918] 合成N-(2-氯乙基)-4-(三氟甲氧基)苯胺(104-2)。

[0919] 

104-1 104-2

[0920] 向104-1(1g,5.65mmol)于CH_3OH(20mL)中的混合物添加2-氯乙醛(529mg,6.78mmol)和AcOH(407mg,6.78mmol)。将其在室温下搅拌1小时。然后添加$NaCNBH_3$(712mg,11.3mmol)并在室温下搅拌1小时。添加水(20mL)并且用EA(20mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱(PE/EA=2:1)纯化以得到呈黄色油形式的104-2(1.1g,81.4%)。

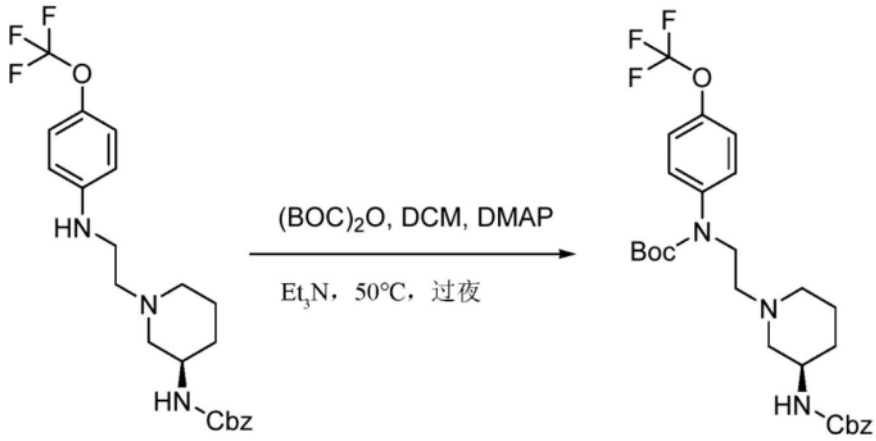
[0921] 合成(R)-1-(2-(4-(三氟甲氧基)苯基氨基)乙基)哌啶-3-基氨基甲酸苄酯(104-3)。

[0922] 

104-2 104-3

[0923] 向104-2(1.1g,4.6mmol)于CH_3CN(50mL)中的溶液添加(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(1.4g,5.98mmol)、KI(992mg,5.98mmol)和Cs_2CO_3(4.5g、13.8mmol)。使其在100℃下经受MW条件持续1小时。添加水(40mL)并且用EA(20mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱(PE/EA=1:1)纯化,以得到呈黄色油形式的104-3(1g,49.7%)。

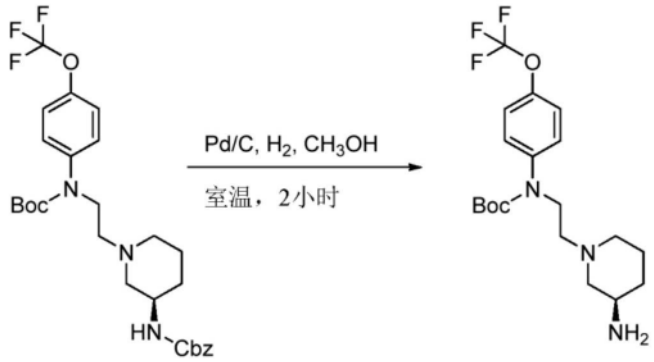
[0924] 合成104-4。

[0925] 

104-3 104-4

[0926] 向104-3(1g,2.3mmol)于DCM(30mL)中的溶液添加$(Boc)_2O$(602mg,2.76mmol)、DMAP(28mg,0.23mmol)和Et_3N(697mg,6.9mmol)。将其在50℃下搅拌过夜。添加水(40mL)并用DCM(20mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱(PE/EA=4:1)纯化,以得到呈黄色油形式的104-4(500mg,40.4%)。

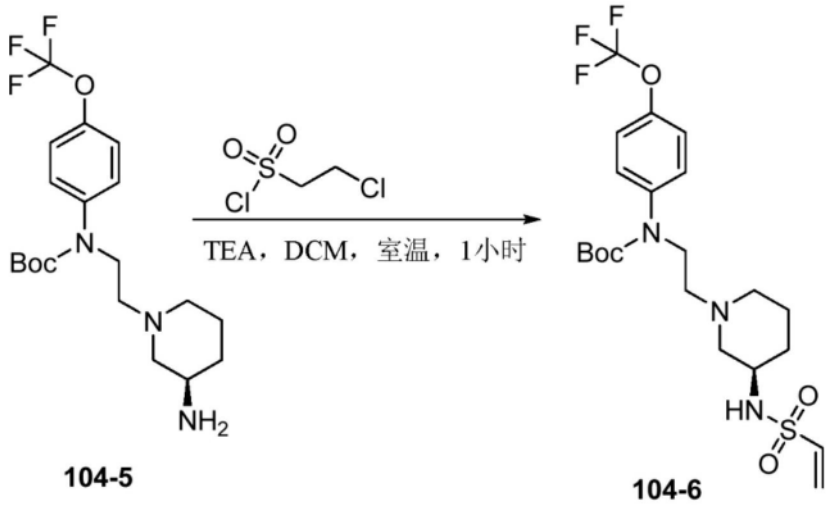
[0927] 合成(R)-2-(3-氨基哌啶-1-基)乙基(4-(三氟甲氧基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(104-5)。

[0928] 

104-4 104-5

[0929] 向104-4(500mg,0.93mmol)于CH_3OH(10mL)中的溶液添加Pd/C(50mg)。将混合物在H_2(1.0atm)下在室温搅拌过夜。将混合物通过硅藻土垫过滤,并且将滤液浓缩以得到呈黄色油形式的104-5(300mg粗品)。

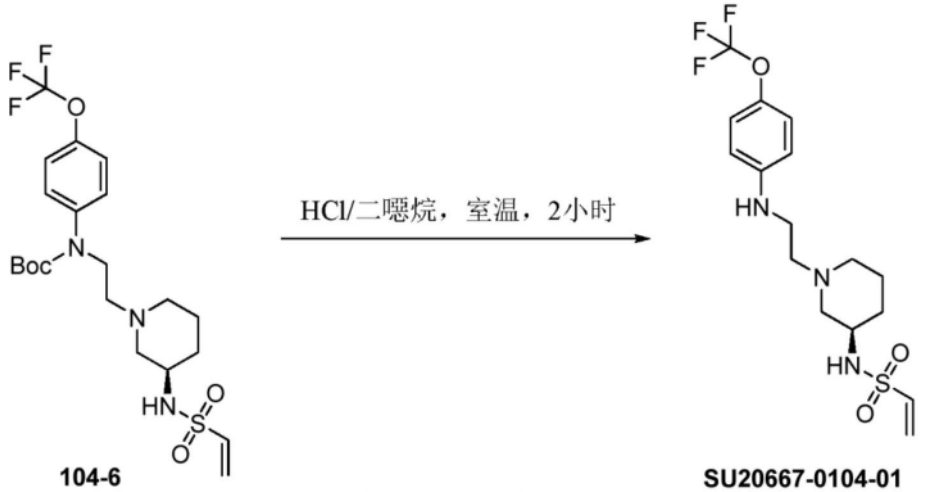
[0930] 合成(R)-4-(三氟甲氧基)苯基(2-(3-(乙烯基磺酰胺基)哌啶-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。(104-6)

[0931] 

104-5 104-6

[0932] 向104-5(300mg,0.74mmol)于DCM(20mL)中的溶液添加TEA(97mg,0.96mmol)和2-氯乙烷磺酰氯(133mg,0.81mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物倒入到冰水中并用DCM(20mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩,得到呈黄色油形式的104-6(250mg,68.5%)。

[0933] 合成(R)-N-(1-(2-(4-(三氟甲氧基)苯基氨基)乙基)哌啶-3-基)乙烯磺酰胺(SU20667-0104-01)。

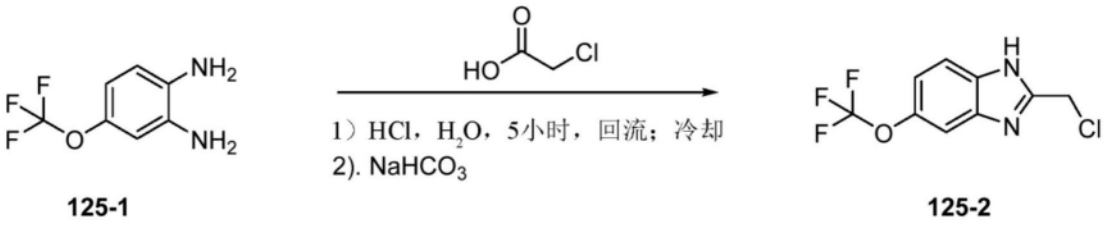
[0934] 

104-6 SU20667-0104-01

[0935] 向104-6(250mg,0.5mmol)于二噁烷(10mL)中的溶液添加4N HCl(10mL,于二噁烷中)。将其在室温下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体形式的SU20667-0104-01(11.01mg,5.6%)。安捷伦LCMS 1200-6120,柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟,纯度97.52%,Rt＝2.151分钟;MS计算值:393.1;MS实测值:394.1[M+H]$^+$。安捷伦HPLC1200,柱:沃特世X型桥C18(150mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟,纯度99.19%,Rt＝10.185分钟;MS

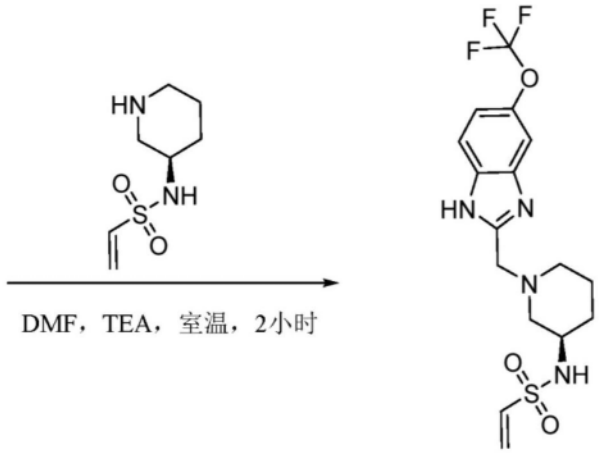
计算值:393.1;MS实测值:394.3[M+H]$^+$。1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.02(d,J＝8.4Hz,2H),6.62-6.68(m,3H),6.13(t,J＝16.8Hz,1H),5.87(d,J＝10.0Hz,1H),3.15-3.33(m,3H),2.86-2.91(m,1H),2.58-2.70(m,3H),2.11-2.20(m,2H),1.74-1.88(m,2H),1.55-1.64(m,1H),1.33-1.40(m,1H).化学式:$C_{16}H_{22}F_3N_3O_3S$。分子量:393.42。

[0936] 方案10:SU20667-0125-01的途径。



125-1 125-2

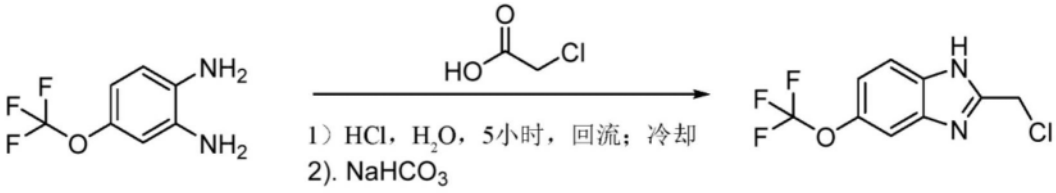
[0937]



SU20667-0125-01

[0938] 合成2-(氯甲基)-5-(三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑(125-2)。

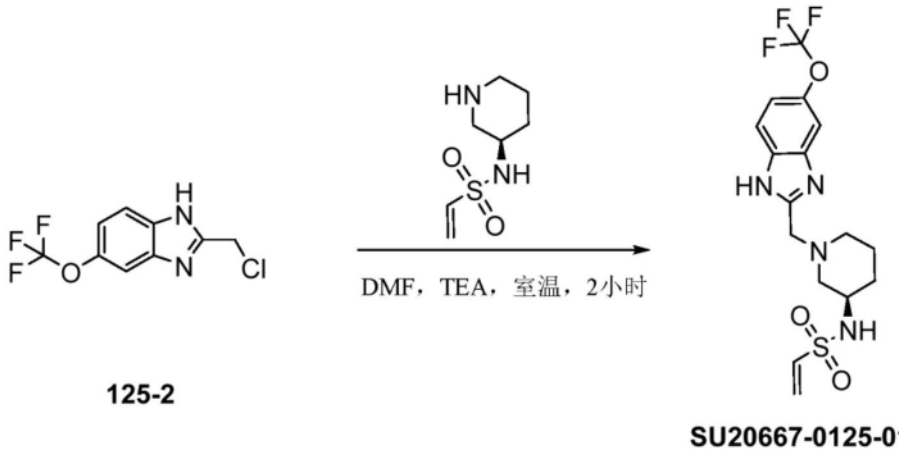
[0939]



125-1 125-2

[0940] 125-1(1g,5.2mmol)和2-氯乙酸(1g,10.4mmol)于37％水性HCl溶液(20ml)中的混合物,将所得混合物在100℃下搅拌5小时。将混合物溶液冷却到室温并用2N $NaHCO_3$水溶液酸化到pH＝6到8,并且用EA(15ml×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥并蒸发以得到呈黄色固体形式的125-2(700mg,54％)。

[0941] 合成(R)-N-(1-((5-(三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-3-基)乙烯磺酰胺(SU20667-125-01)。

[0942] 

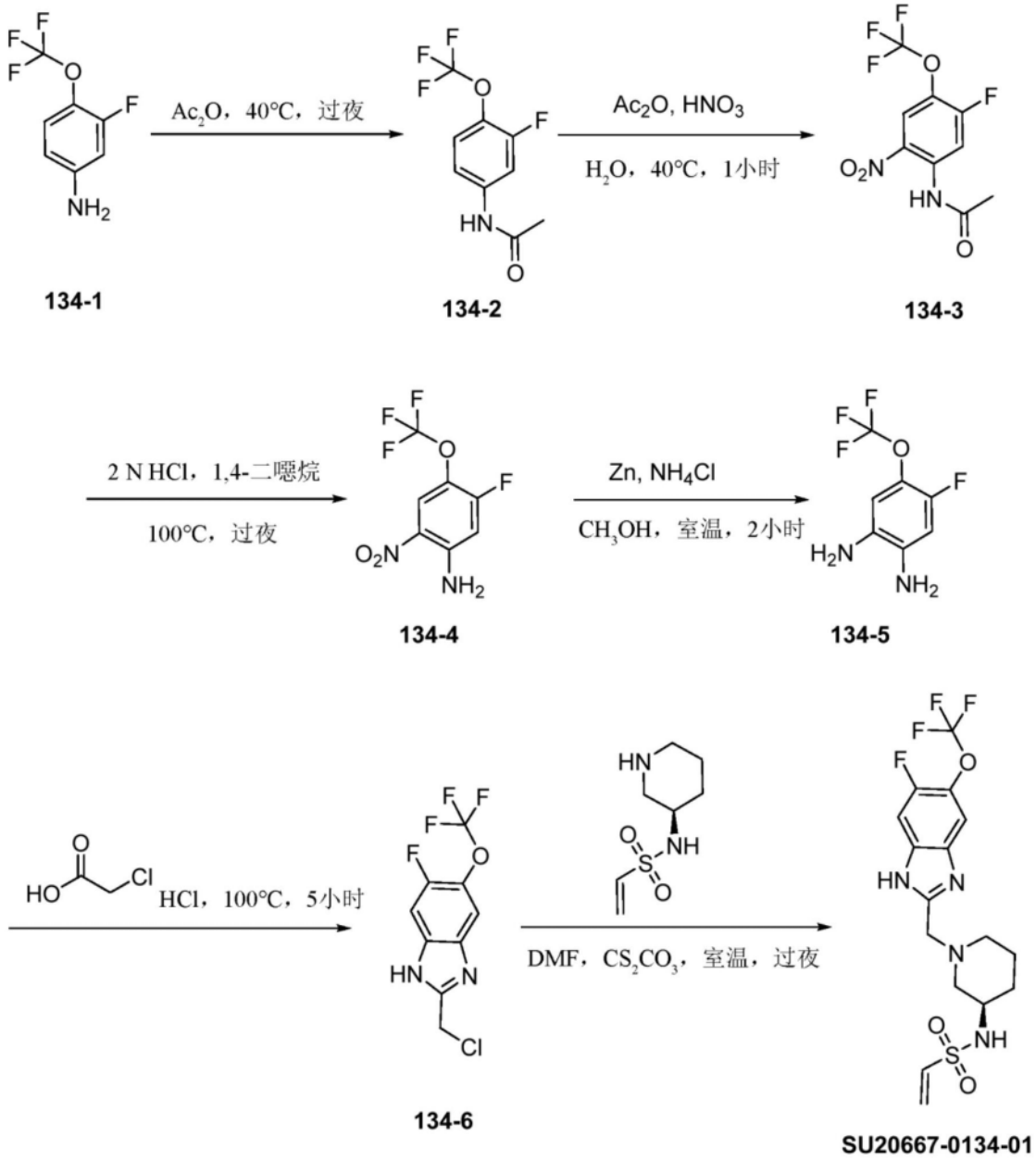
125-2

SU20667-0125-01

[0943] 将125-2(180mg,0.72mmol)、(R)-N-(哌啶-3-基)乙烯磺酰胺(137mg,0.72mmol)于DMF(2ml)中的溶液添加TEA(218mg,2.16mmol)，将混合物在室温下搅拌2小时然后过滤，并且将溶液制备型HPLC纯化，以得到呈白色固体形式的SU20667-0125-01(33.08mg,11%)。LC-MS(安捷伦LCMS 1200-6120，柱：沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm)；柱温度：40℃；流动速率：2.0毫升/分钟；流动相：95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](1.6分钟内)，然后在此条件下持续1.4分钟，最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟)，纯度：99.09%，R_t＝1.945分钟；MS计算值：404.41；MS实测值：405.2$[M+H]^+$。HPLC(安捷伦HPLC 1200，柱：L-柱2ODS(150mm*4.6mm*5.0μm)；柱温度：40℃；流动速率：1.5毫升/分钟；流动相：90%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN＝900/100(v/v)]和10%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN＝100/900(v/v)]到15%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN＝900/100(v/v)]和85%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN＝100/900(v/v)](5分钟内)，然后在此条件下持续10分钟，最终在0.1分钟内变为90%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN＝900/100(v/v)]和10%[(总计10mM $AcONH_4$)水/CH_3CN＝100/900(v/v)]并且在此条件下持续5分钟)，纯度：98.01%，Rt＝8.973分钟。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.54(s,1H),7.50-7.57(m,2H),7.36(s,1H),7.14(d,J＝8.4Hz,1H),6.70(dd,J＝16.8Hz,10.0Hz,1H),5.99(d,J＝16.4Hz,1H),5.83(d,J＝10.0Hz,1H),3.69-3.78(m,2H),3.19(s,1H),2.82(d,J＝9.2Hz,1H),2.54-2.58(m,1H),2.06(t,J＝8.8Hz,2H),1.71-1.74(m,1H),1.62-1.66(m,1H),1.41-1.49(m,1H),1.21-1.26(m,1H).化学式：$C_{16}H_{19}F_3N_4O_3S$。分子量：404.41。熔点：65.5-78.4℃。旋光度：$[a]^{25}D$＝30.00(c＝0.20，CH_3OH)。

[0944] 方案11：SU20667-0134-01的途径。

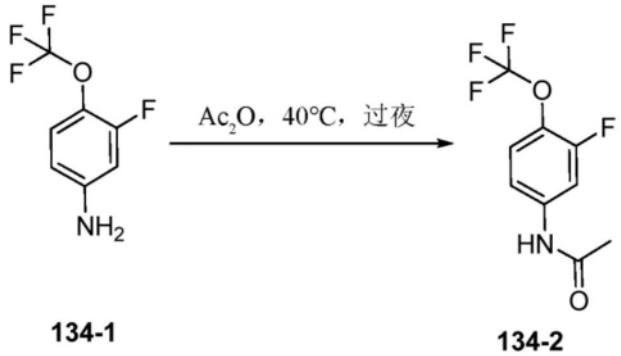
[0945]



134-1 134-2 134-3 134-4 134-5 134-6 SU20667-0134-01

[0946] 合成2-氟-4-硝基苯甲酸(130-2)。

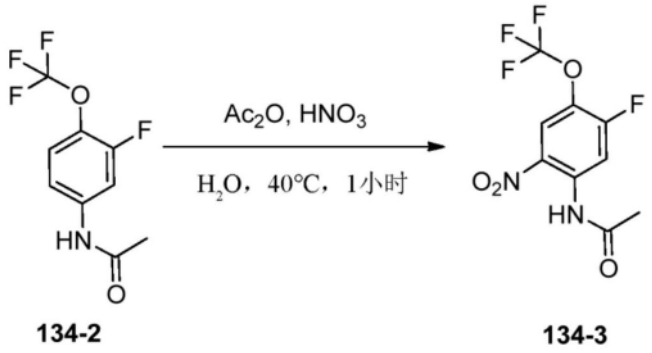
[0947]



134-1 134-2

[0948] 将134-1(5g,25.6mmol)于Ac_2O(30mL)中的混合物在40℃下搅拌过夜。将反应混合物浓缩以得到呈黄色油形式的134-2(4g,66%)。

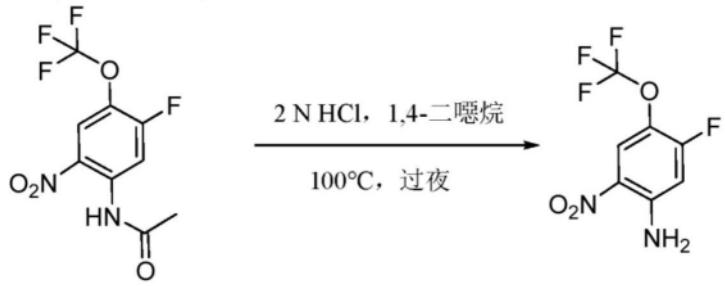
[0949] 合成N-(5-氟-2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基)乙酰胺(134-3)。

[0950] 

134-2 134-3

[0951] 向134-2(4g,16.8mmol)于Ac_2O(10mL)中的溶液添加HNO_3(1.6mL,16.8mmol)和H_2O(10mL)。将其在40℃下搅拌1小时。添加水(20mL)并且用EA(10mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱(PE/EA=1:1)纯化以得到呈黄色油形式的134-3(2.3g,48.5%)。

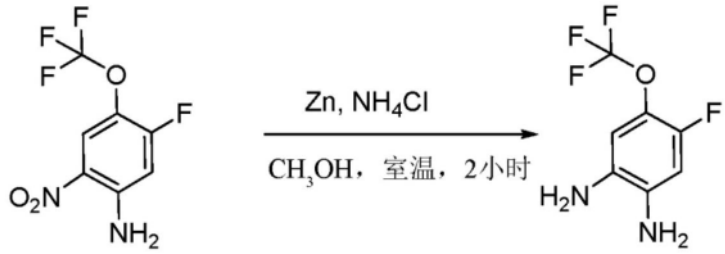
[0952] 合成5-氟-2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯胺(134-4)。

[0953] 

134-3 134-4

[0954] 向134-3(1g,3.5mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液添加2N HCl(于水中)(10mL)。将其在100℃下搅拌过夜。将混合物用Na_2CO3(水溶液)调节到pH 9并用EA(10mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩,以得到呈黄色油形式的134-4(700mg,83.3%)。

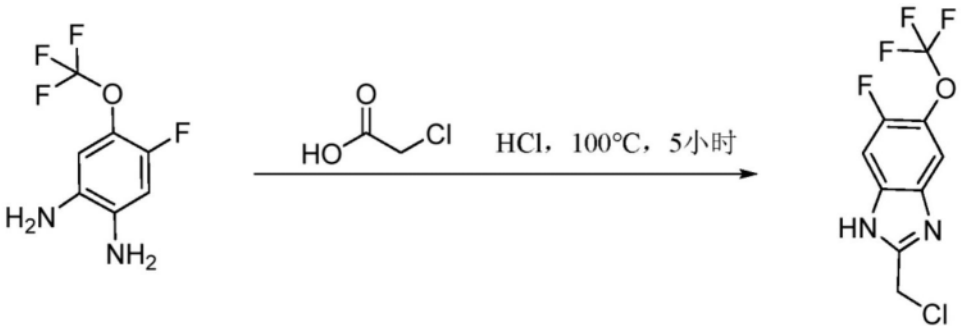
[0955] 合成4-氟-5-(三氟甲氧基)苯-1,2-二胺(134-5)。

[0956] 

134-4 134-5

[0957] 向134-4(700mg,2.9mmol)于CH_3OH(10mL)中的溶液添加Zn(565mg,8.7mmol和NH_4Cl(922mg,17.4mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物通过硅藻土垫过滤,并且将滤液浓缩以得到呈棕色油形式的134-5(430mg,70.6%)。

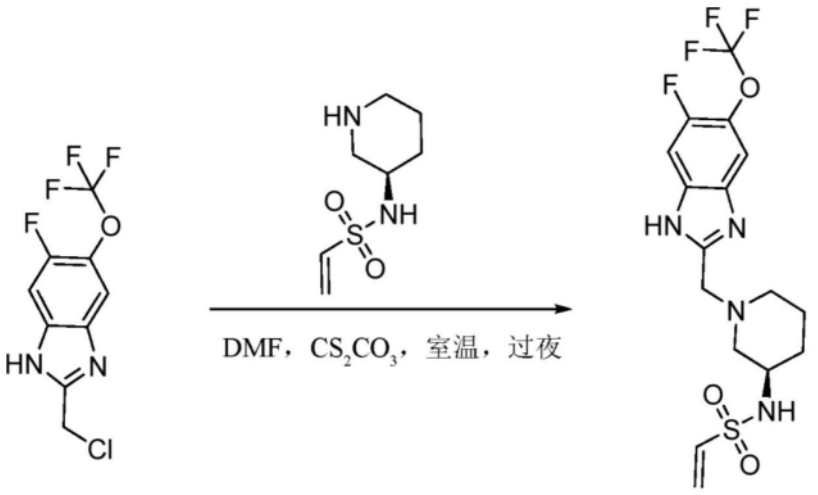
[0958] 合成2-(氯甲基)-6-氟-5-(三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑(134-6)。

[0959] 

134-5 134-6

[0960] 向134-5(430mg,2mmol)于HCl(10.0N,10mL)中的溶液添加2-氯乙酸(207mg,2.2mmol)。将混合物在100℃下搅拌5小时。将混合物用Na_2CO3(水溶液)调节到pH 9并用EA(10mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩,以得到呈黄色油形式的134-6(300mg,56%)。

[0961] 合成(R)-N-(1-((6-氟-5-(三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-3-基)乙烯磺酰胺(SU20667-0134-01)。

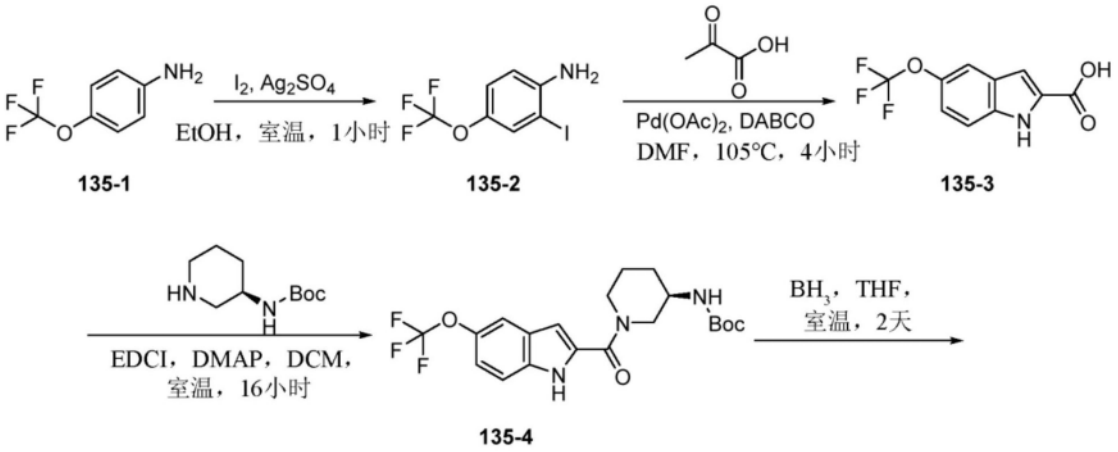
[0962] 

134-6 SU20667-0134-01

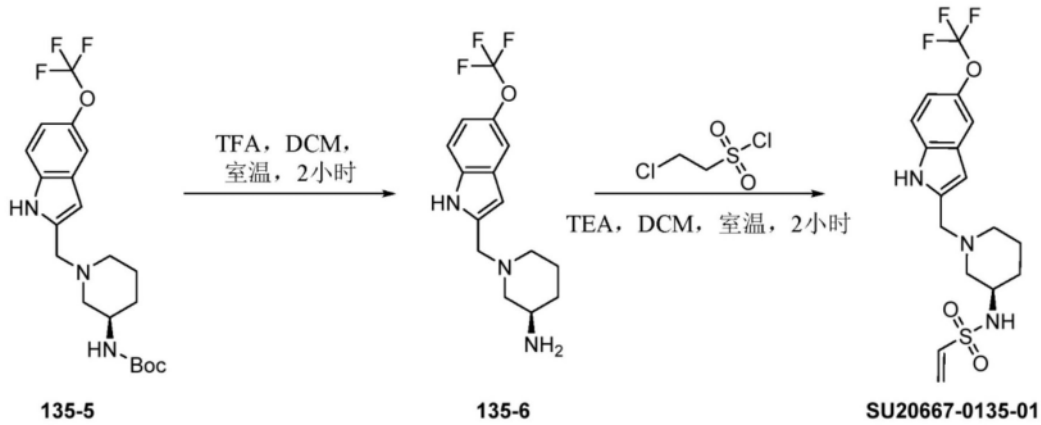
[0963] 向134-6(300mg,1.1mmol)于DMF(5mL)中的溶液添加(R)-N-(哌啶-3-基)乙烯磺酰胺(373mg,1.65mmol)和Cs_2CO_3(1.1g,3.3mmol)。将其在室温下搅拌过夜。添加水(40mL)并且用EA(20mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以得到呈白色固体形式的SU20667-0134-01(67.99mg,14.6%)。安捷伦LCMS 1200-6120,柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟,纯度100.00%,Rt＝1.956分钟;MS计算值:422.1;MS实测值:423.2$[M+H]^+$。安捷伦HPLC 1200,柱:沃特世X型桥C18(150mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟,纯度99.46%,Rt＝

8.701分钟;MS计算值:422.1;MS实测值:423.2[M+H]$^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.67(s,1H),7.74-7.53(m,2H),7.38(d,J=7.6Hz,1H),6.71(dd,J=16.4Hz,10.0Hz,1H),5.99(d,J=16.4Hz,1H),5.84(d,J=9.6Hz,1H),3.69-3.77(m,2H),3.17-3.19(m,1H),2.82-2.84(m,1H),2.49-2.82(m,1H),2.03-2.08(m,2H),1.62-1.75(m,2H),1.40-1.49(m,1H),1.18-1.26(m,1H).化学式:$C_{16}H_{18}F_4N_4O_3S$。分子量:422.40。熔点:51.8-57.5℃。旋光度:[a]^{20}D=29.50(c=0.20,CH_3OH)。

[0964] 方案12:SU20667-0135-01的途径。

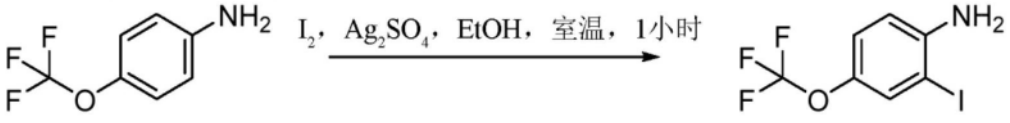


[0965]



[0966] 合成2-碘-4-(三氟甲氧基)苯胺(135-2)。

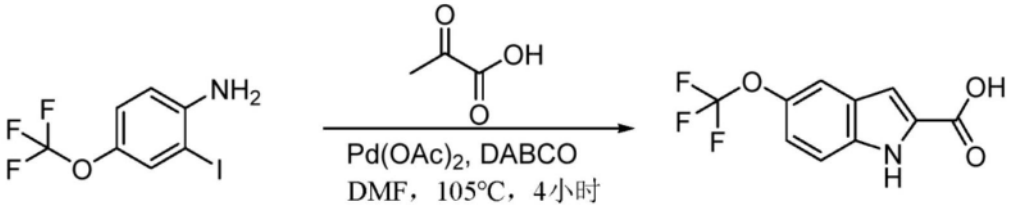
[0967]



135-1 135-2

[0968] 向135-1(3g,16.9mmol)于EtOH(40mL)中的溶液添加Ag_2SO_4(312mg,16.9mmol)和I_2(4.29g,16.9mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物通过硅藻土垫过滤,并且将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱(PE/EA=2:1)纯化,以得到呈黄色油形式的135-2(4g、73.3%)。

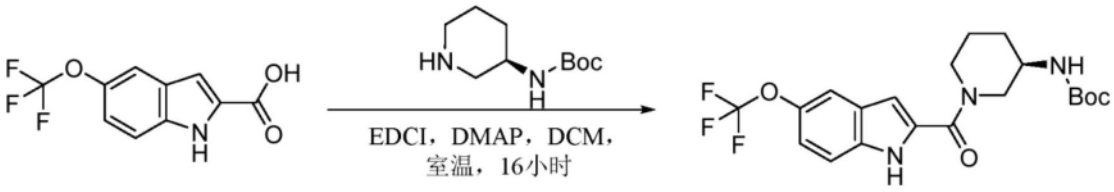
[0969] 合成5-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸(135-3)。

[0970] 

135-2 135-3

[0971] 向135-2(4g,13.2mmol)于DMF(20mL)中的溶液添加2-氧代丙酸(3.48g,39.6mmol)、DABCO(4.43g,39.6mmol)和Pd(OAc)$_2$(296mg,1.32mmol)。将其在N_2下在105℃下搅拌持续4小时。添加水(60mL)并且用EA(40mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱(DCM/MeOH＝15:1)纯化以得到呈黄色油形式的135-3(2g,61.8%)。

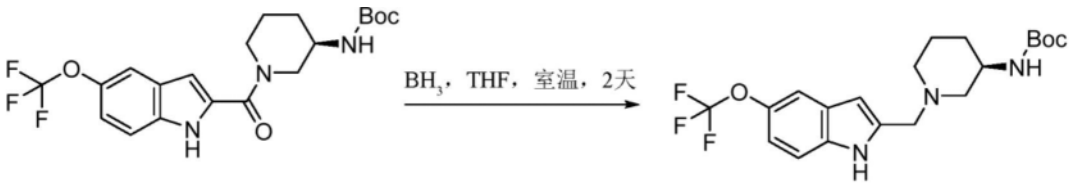
[0972] 合成(R)-1-(5-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-羰基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(135-4)。

[0973] 

135-3 135-4

[0974] 向135-3(0.6g,1.4mmol)于DCM(20mL)中的溶液添加EDCI(349mg,1.82mmol)、DMAP(342mg,2.8mmol)和(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(364mg,1.82mmol)。将其在室温下搅拌16小时。将混合物用1N柠檬酸(于水中)(20mL×3)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩,以得到呈黄色油形式的135-4(700mg,粗品)。

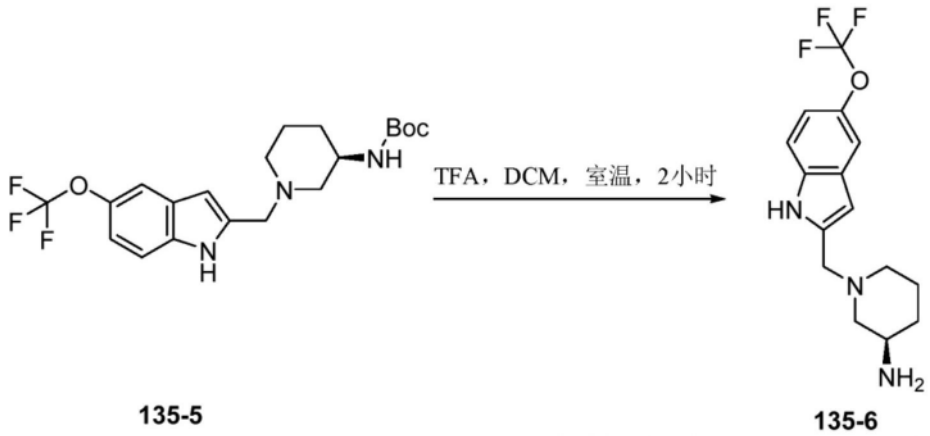
[0975] 合成(R)-1-((5-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(135-5)。

[0976] 

135-4 135-5

[0977] 向135-4(700mg,1.6mmol)于THF(20mL)中的溶液添加BH_3/THF(1.0N,16mL,16mmol)。将混合物在室温下搅拌2天。将混合物倒入到冰水中并用DCM(20mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱(DCM/MeOH＝20:1)纯化以得到呈黄色油形式的135-5(450mg,68.1%)。

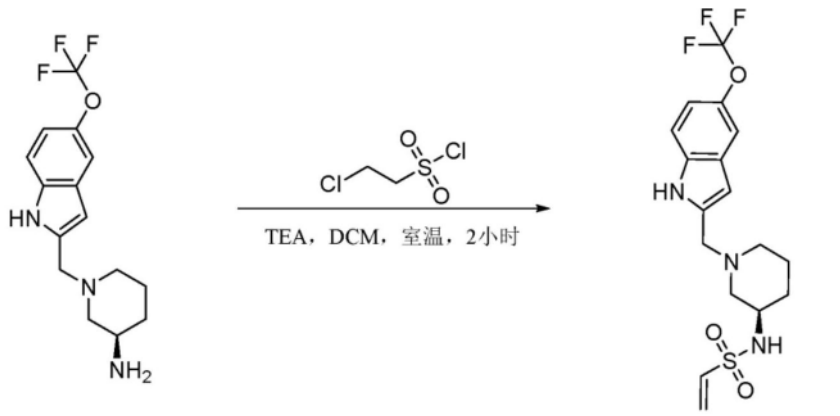
[0978] 合成(R)-1-((5-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)哌啶-3-胺(135-6)。

[0979] 

135-5 135-6

[0980] 向135-5(450mg,1.09mmol)于DCM(20mL)中的溶液添加TFA(2mL)。将其在室温下搅拌2小时。将混合物用Na_2CO3(水溶液)调节到pH 9并用DCM(20mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩,以得到呈黄色油形式的135-6(300mg,88.7%)。

[0981] 合成(R)-N-(1-((5-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)哌啶-3-基)乙烯磺酰胺(SU20667-0135-01)。

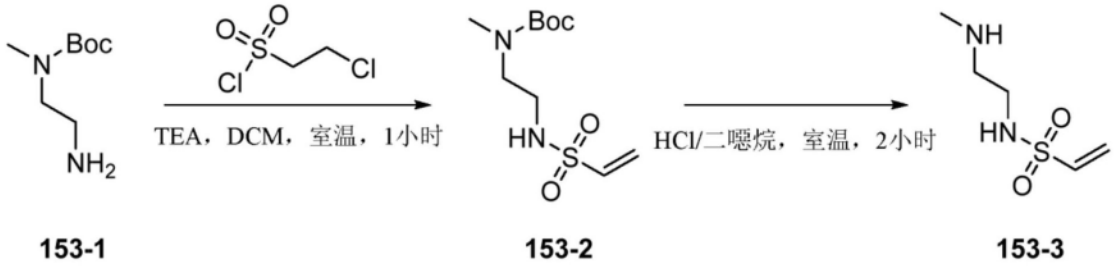
[0982] 

135-6 SU20667-0135-01

[0983] 向135-6(300mg,0.96mmol)于DCM(20mL)中的溶液添加TEA(194mg,1.92mmol)和2-氯乙烷磺酰氯(171mg,1.05mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物倒入到冰水中并用DCM(20mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以得到呈白色固体形式的SU20667-0135-01(11.19mg,2.9%)。安捷伦LCMS 1200-6120,柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟,纯度98.43%,Rt=2.174分钟;MS计算值:403.1;MS实测值:404.3$[M+H]^+$。安捷伦HPLC 1200,柱:沃特世X型桥C18(150mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟,纯度96.96%,Rt=9.885分钟;MS计算值:403.1;MS实测值:404.3$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.28(s,1H),7.42(s,1H),7.38(d,J=8.8Hz,1H),6.99(dd,J=8.8Hz,1.2Hz,1H),6.69(dd,J=16.4Hz,10.0Hz,1H),6.33(s,1H),5.98(d,J=16.8Hz,1H),5.82(d,J=10.0Hz,1H),3.57-

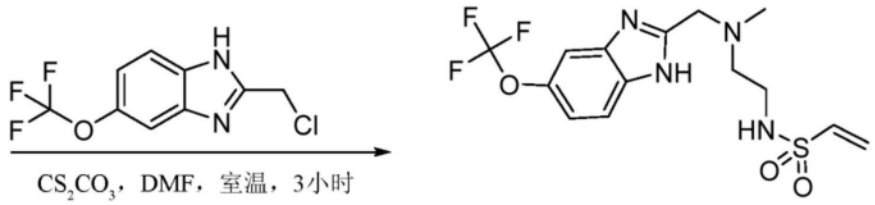
3.66(m,2H),3.12-3.17(m,1H),2.81-2.83(m,1H),2.50-2.58(m,1H),1.60-1.94(m,4H),1.40-1.43(m,1H),1.18-1.21(m,1H).化学式:$C_{17}H_{20}F_3N_3O_3S$。分子量:403.42。熔点:36.8-40.2℃。旋光度:[a]^{20}D=34.00(c=0.10,CH_3OH)。

[0984] 方案13:SU20667-0153-01的途径。



153-1 153-2 153-3

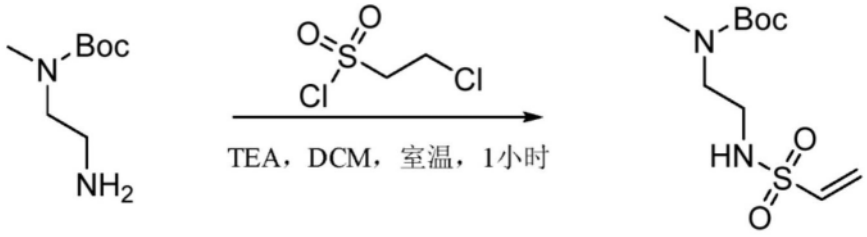
[0985]



SU20667-0153-01

[0986] 合成甲基(2-(乙烯基磺酰胺基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(153-2)。

[0987]

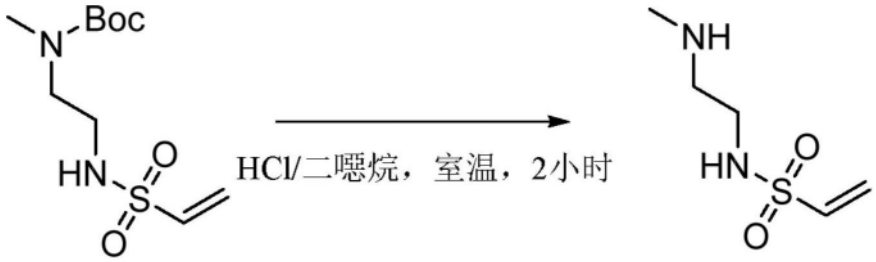


153-1 153-2

[0988] 向N-(2-氨基乙基)-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(153-1,500mg,2.87mmol)和TEA(725.93mg,7.17mmol,999.91uL)于DCM(10ml)中的溶液中逐滴添加2-氯乙烷磺酰氯(467.81mg,2.87mmol),将混合物在室温下搅拌1小时,并且将溶剂在真空中去除以得到呈黄色油形式的153-2(750mg,98.9%产率)。

[0989] 合成N-(2-(甲基胺基)乙基)乙烯磺酰胺(0153-3)。

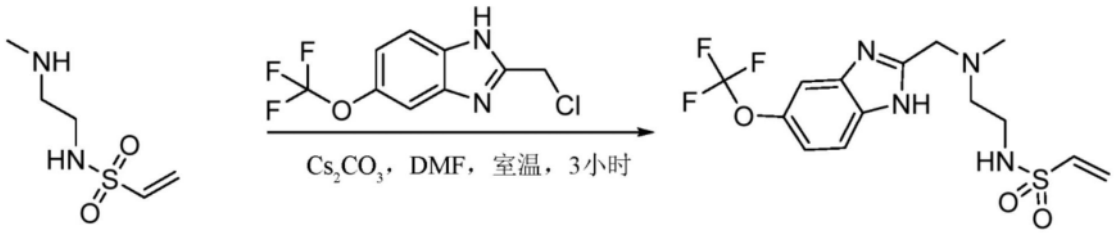
[0990]



153-2 153-3

[0991] 向0153-2(750mg,2.84mmol)于HCl/二噁烷(12mL)中的溶液中在室温下搅拌2小时,将溶剂在真空中去除以得到呈黄色油形式的0153-3(450mg,96.6%产率)。

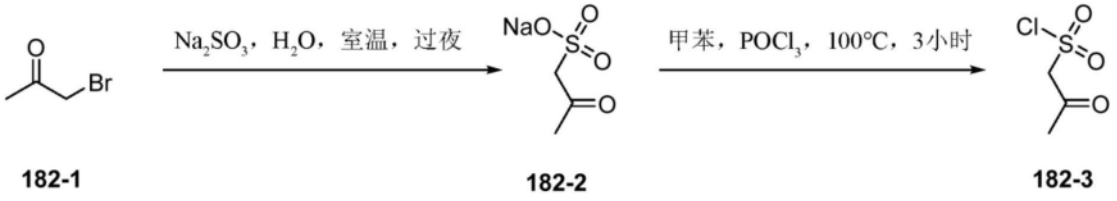
[0992] 合成N-(2-(甲基((5-(三氟甲氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)氨基)乙基)乙烯磺酰胺(SU20667-0153-01)。

[0993] 

153-3 SU20667-0153-01

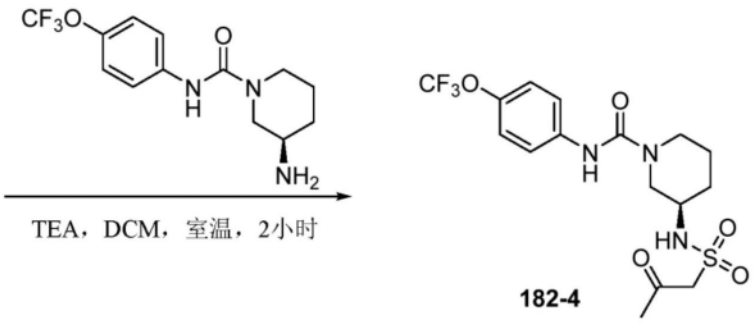
[0994] 向153-3(125mg,761.15umol)、2-(氯甲基)-5-(三氟甲氧基)-1H-苯并咪唑(190.75mg,761.15umol)于DMF(3ml)中的溶液添加碳酸铯(248.00mg,761.15umol),将混合物在室温下搅拌3小时,将混合物过滤,并且将溶液制备型HPLC纯化以得到呈黄色油形式的SU20667-0153-01(73.49mg,25.5%产率)。LC-MS(安捷伦LCMS 1200-6110,柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.05%TFA]和5%[CH_3CN+0.05%TFA]到0%[水+0.05%TFA]和100%[CH_3CN+0.05%TFA](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.05分钟内变为95%[水+0.05%TFA]和5%[CH_3CN+0.05%TFA]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:99.54%,R_t=1.521分钟;MS计算值:378.37;MS实测值:379.1$[M+H]^+$。HPLC(安捷伦HPLC 1200;柱:L-柱2ODS(150mm*4.6mm*5.0μm);柱温度:40℃;流动速率:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+0.1%TFA]和5%[CH_3CN+0.1%TFA]到0%[水+0.1%TFA]和100%[CH_3CN+0.1%TFA](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+0.1%TFA]和5%[CH_3CN+0.1%TFA]并且在此条件下持续5分钟),纯度:100.00%,Rt=7.502分钟。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.52-12.55(m,1H),7.43-7.64(m,2H),7.11-7.22(m,2H),6.70(dd,J=16.8Hz,10.0Hz,1H),6.01(d,J=16.8Hz,1H),5.91(d,J=10.0Hz,1H),3.78(s,2H),3.00-3.01(m,2H),2.56-2.57(m,2H),2.22(s,3H).化学式:$C_{14}H_{17}F_3N_4O_3S$。分子量:378.37。

[0995] 方案14:SU20667-0182-01的途径。

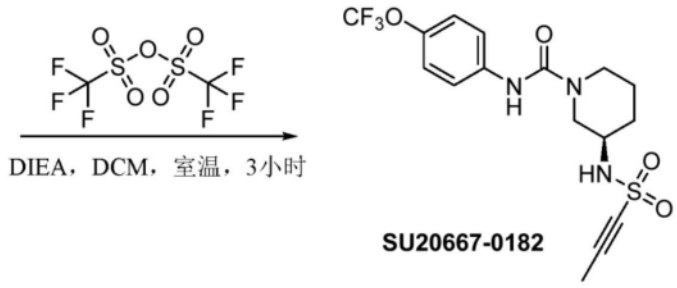


182-1 182-2 182-3

[0996]



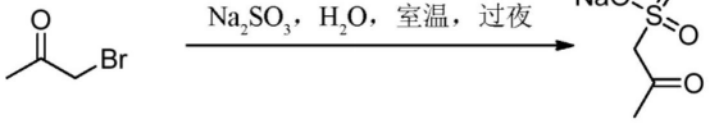
182-4



SU20667-0182

[0997] 合成2-氧代丙烷-1-磺酸钠(182-2)。

[0998]

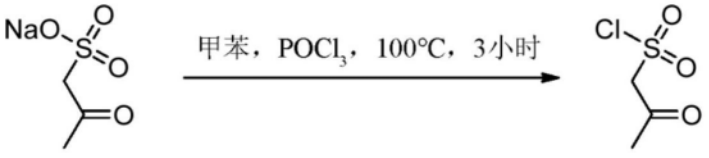


182-1 182-2

[0999] 向182-1(500mg,3.7mmol)于H_2O(10mL)中的溶液添加Na_2SO_3(699mg,5.55mmol)。将混合物在室温搅拌48小时,然后在真空中浓缩,以得到呈白色固体形式的182-2(1g,粗品)。

[1000] 合成2-氧代丙烷-1-磺酰氯(182-3)。

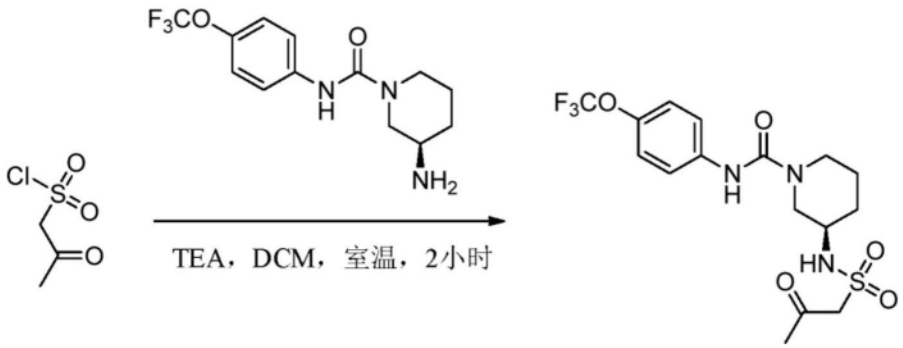
[1001]



182-2 182-3

[1002] 向182-2(1g,粗品)于甲苯(10mL)中的溶液添加$POCl_3$(2mL)。将反应混合物在100℃下搅拌3小时并且在真空中浓缩,添加DCM(20mL)并且将反应混合物过滤,将滤液浓缩以得到呈黄色油形式的182-3(500mg,粗品)。

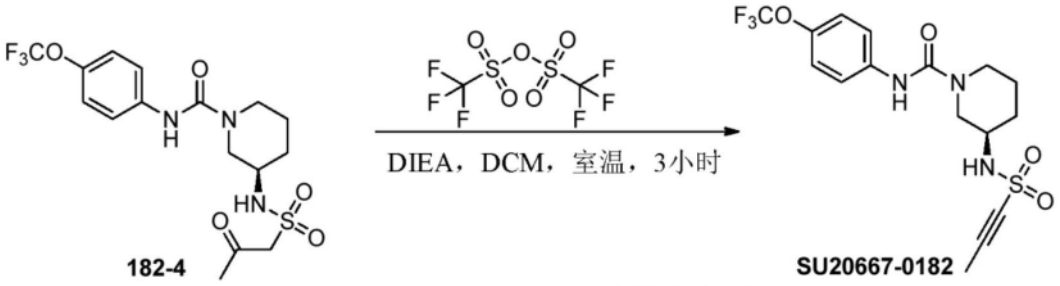
[1003] 合成(R)-3-(2-氧代丙基磺酰胺基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-甲酰胺(182-4)。

[1004] 

182-3 182-4

[1005] 向(R)-3-氨基-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-甲酰胺(496mg,1.9mmol)于DCM(20mL)中的溶液添加Et_3N(1.15g,11.4mmol)和182-3(500mg,粗品)。将反应混合物在室温下搅拌2小时并用水(20mL)淬灭。将有机层浓缩并通过柱色谱(PE/EA＝1:2)纯化,以得到呈白色固体形式的182-4(100mg,6.3%,三步)。

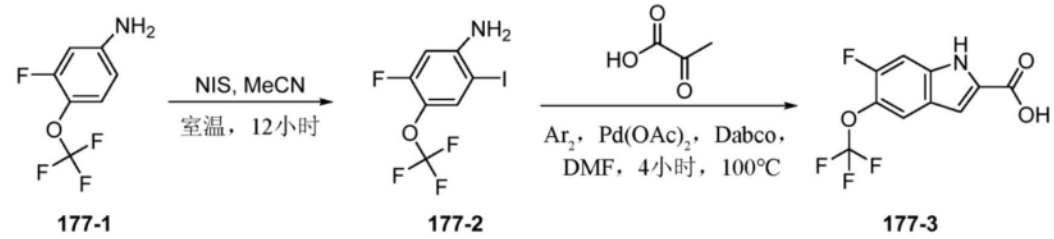
[1006] 合成(R)-3-(丙-1-炔-1-基磺酰胺基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-甲酰胺(SU20667-0182-01)。

[1007] 

182-4 SU20667-0182

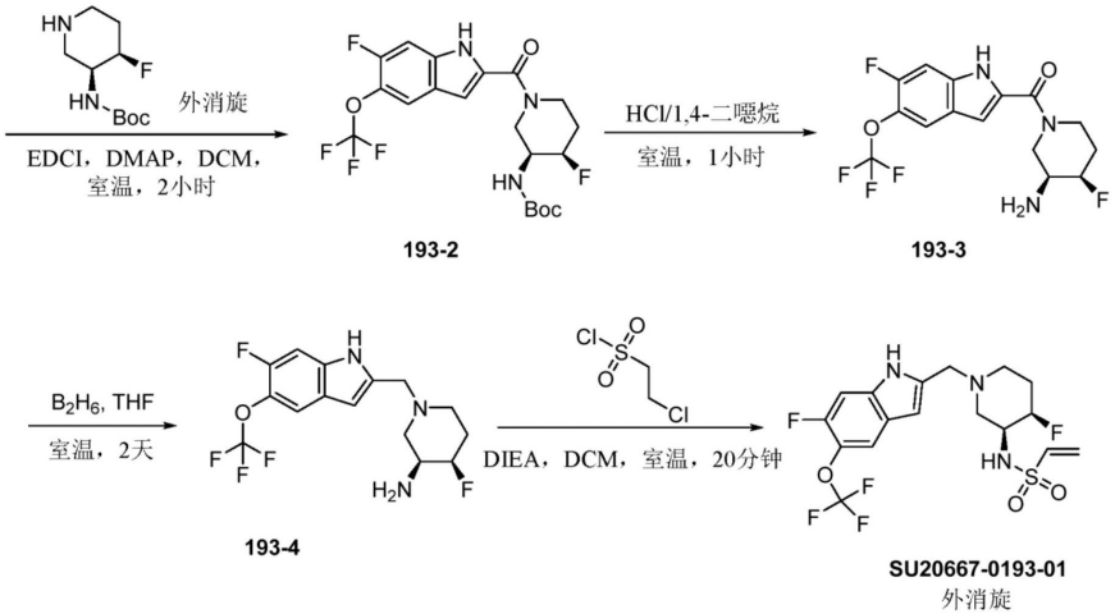
[1008] 向182-4(100mg,0.23mmol)于DCM(2mL)中的溶液添加DIEA(90mg,0.7mmol)和Tf_2O(77mg,0.27mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物通过制备型TLC纯化以得到粗产物。将残余物通过制备型HPLC进一步纯化,以得到呈白色固体形式的SU20667-0182-01(7.29mg,7.8%)。安捷伦LCMS 1200-6120,柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟,纯度100.00%,Rt＝1.803分钟;MS计算值:405.1;MS实测值:406.1$[M+H]^+$。安捷伦HPLC 1200,柱:沃特世X型桥C18(150mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟,纯度100.00%,Rt＝8.791分钟;MS计算值:405.1;MS实测值:406.1$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.40-7.43(m,2H),7.15(d,J＝8.0Hz,2H),4.09-4.14(m,1H),3.72-3.76(m,1H),3.40-3.43(m,1H),3.14-3.20(m,1H),3.04-3.09(m,1H),2.06-2.09(m,1H),2.04(s,3H),1.79-1.81(m,1H),1.58-1.63(m,2H).

[1009] 方案15:SU20667-0193-01的途径。



177-1 177-2 177-3

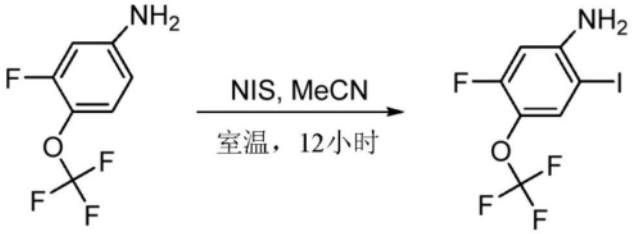
[1010]



193-2 193-3 193-4 SU20667-0193-01 外消旋

[1011] 合成5-氟-2-碘-4-(三氟甲氧基)苯胺(177-2)。

[1012]

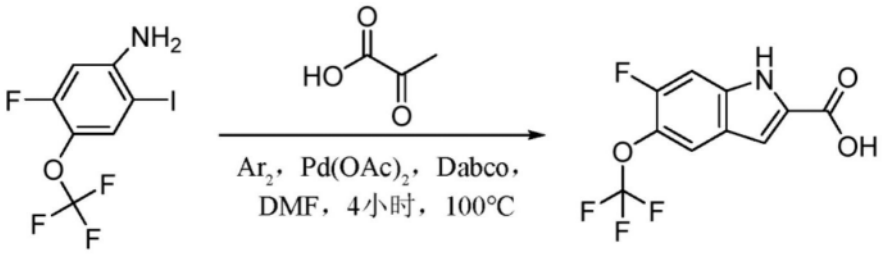


177-1 177-2

[1013] 向3-氟-4-(三氟甲氧基)苯胺(3g,15.38mmol)于乙腈(50mL)中的溶液添加NIS(3.39g,15.07mmol),并且在室温下搅拌12小时。去除溶液并且将残余物通过C.C.(PE/EA＝2:1)纯化以得到呈黑色油形式的177-2(3.2g,9.97mmol,64.81％产率)。

[1014] 合成6-氟-5-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸(177-3)。

[1015]



177-2 177-3

[1016] 向177-2(4g,12.46mmol)和2-氧代丙酸(1.21g,13.71mmol)于DMF(60mL)中的溶液添加乙酸钯(II)(279.75mg,1.25mmol)和Dabco(2.80g,24.92mmol,2.45mL),在100℃下搅

拌4小时。去除溶剂，添加MeOH并过滤，将滤液浓缩并在不用进行进一步纯化的情况下用于下一步。

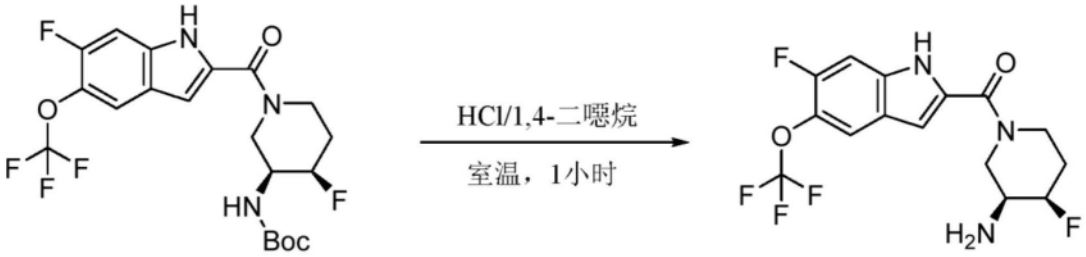
[1017] 合成(3S,4R)-4-氟-1-(6-氟-5-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-羰基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(0193-2)。

[1018] 

177-3 193-2

[1019] 向177-3(400mg,1.52mmol)和N-[(3S,4R)-4-氟-3-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(331.78mg,1.52mmol)于DCM(6mL)中的溶液添加DMAP(278.56mg,2.28mmol)和EDCI(377.43mg,1.98mmol)，将混合物在室温下搅拌2小时，去除溶剂并且将残余物通过C.C(DCM/MeOH＝15:1)纯化，以得到呈白色固体形式的193-2(450mg,971.09umol、63.88％产率)。

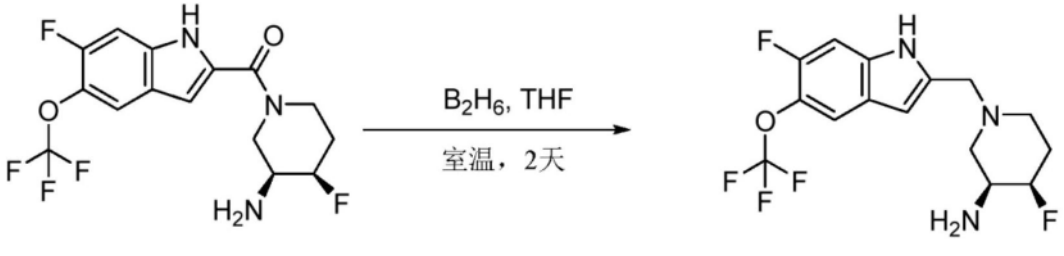
[1020] 合成((3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)(6-氟-5-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲酮(0193-3)。

[1021] 

193-2 193-3

[1022] 向193-2(200mg,431.59umol)于HCl/1,4-二噁烷(3mL)中的溶液中在室温下搅拌1小时，将溶剂去除以得到呈白色固体形式的期望产物193-3(156mg,99.5％产率)。

[1023] 合成(3S,4R)-4-氟-1-((6-氟-5-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)哌啶-3-胺(0193-4)。

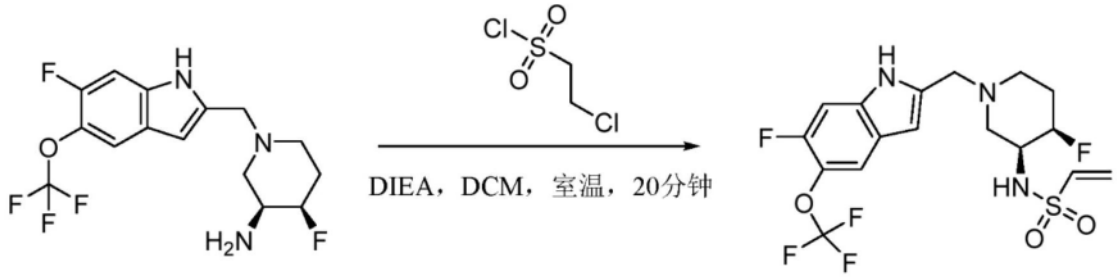
[1024] 

193-3 193-4

[1025] 向193-3(200mg,550.54umol)于THF(2mL)中的溶液添加BH_3/THF(1.0N,2mL)，将混合物在室温下搅拌2天。将混合物倒入到冰水中并且用DCM(20mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱(DCM/MeOH＝20:1)纯化，以得到呈无色油形

式的193-4(70mg,200.40umol,36.40%产率)。

[1026] 合成N-((3S,4R)-4-氟-1-((6-氟-5-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)哌啶-3-基)乙烯磺酰胺(SU20667-0193-01)。

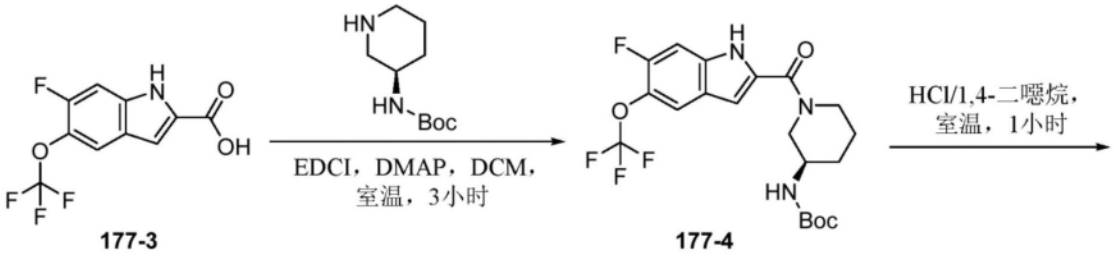
[1027] 

193-4

SU20667-0193-01
外消旋

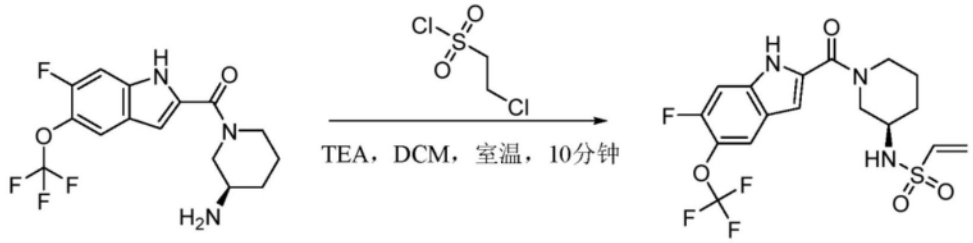
[1028] 向193-4(70mg,200.40umol)于DCM(2mL)中的溶液添加TEA(60.84mg,601.21umol)和2-氯乙烷磺酰氯(32.67mg,200.40umol)。将混合物在室温下搅拌20分钟。将混合物倒入到冰水中并用DCM(10mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以得到呈白色固体形式的SU20667-0193-01(23.16mg,26.3%产率)。LC-MS(安捷伦LCMS1200-6120,柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:97.25%,R_t=2.147分钟;MS计算值:439.40;MS实测值:440.2$[M+H]^+$。HPLC(安捷伦HPLC 1200,柱:沃特世X型桥C18(150mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度:98.90%,Rt=7.331分钟。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.38(s,1H),7.62(d,J=6.4Hz,2H),7.34(d,J=10.8Hz,1H),6.71(dd,J=16.4Hz,J=10.0Hz,1H),6.37(s,1H),6.00(d,J=16.4Hz,1H),5.82(d,J=10.0Hz,1H),4.74(d,J=47.6Hz,1H),3.67(s,2H),3.37-3.38(m,1H),2.64-2.66(m,1H),2.49-2.50(m,1H),2.25-2.32(m,2H),1.88-1.91(m,2H).化学式:$C_{17}H_{18}F_5N_3O_3S$。分子量:439.40。熔点:165.2-169.9℃。

[1029] 方案16:SU20667-0194-01的途径。



177-3 177-4

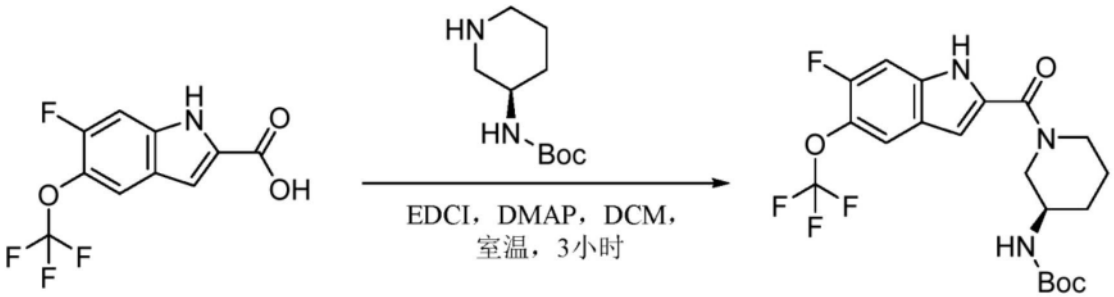
[1030]



194-2 SU20667-0194-01

[1031] 合成(R)-1-(6-氟-5-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-羰基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(177-4)。

[1032]

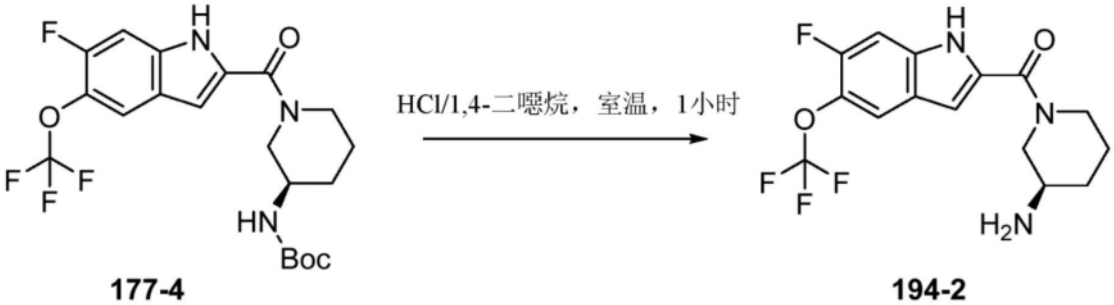


177-3 177-4

[1033] 向177-3(740mg,2.81mmol)和N-[(3R)-3-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(563.21mg,2.81mmol)于DCM(15mL)中的溶液添加DMAP(687.12mg,5.62mmol)和EDCI(700.81mg,3.66mmol),将混合物在室温下搅拌3小时。去除溶剂,并且将残余物通过CC(PE/EA =2:1)纯化以得到呈黄色固体形式的177-4(600mg,47.9%产率)。

[1034] 合成(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(6-氟-5-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲酮(0194-2)。

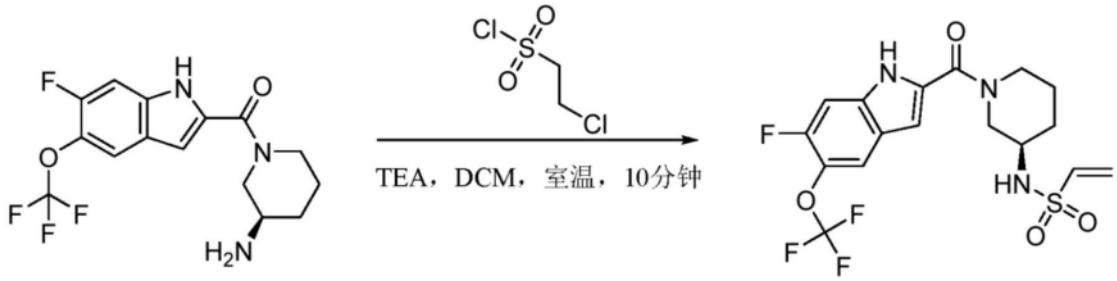
[1035]



177-4 194-2

[1036] 向177-4(150mg,336.77umol)于HCl/1,4-二噁烷(3mL)中的溶液中在室温下搅拌1小时,将溶剂去除以得到呈黄色固体形式的期望产物194-2(116mg,99.76%产率)。

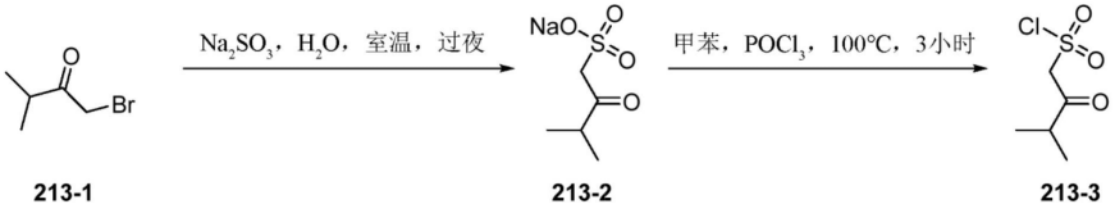
[1037] 合成(R)-N-(1-(6-氟-5-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-羰基)哌啶-3-基)乙烯磺酰胺(SU20667-0194-01)。

[1038] 

194-2 SU20667-0194-01

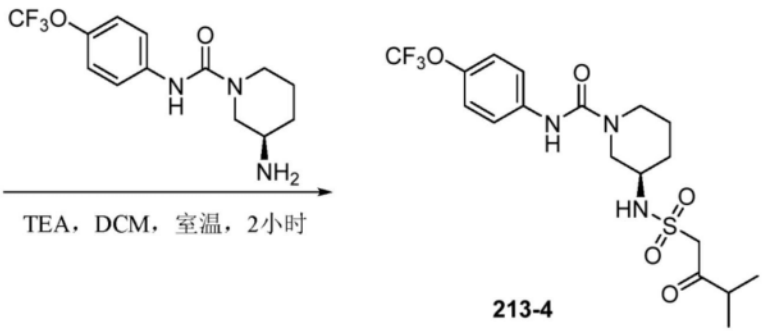
[1039] 向194-2(116mg,335.95umol)于DCM(3mL)中的溶液添加TEA(140mg,1.38mmol)和2-氯乙烷磺酰氯(54mg,331.24umol)。将混合物在室温下搅拌10分钟。将混合物倒入到冰水中并用DCM(10mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以得到呈白色固体形式的SU20667-0194-01(15.67mg,10.7%产率)。LC-MS(安捷伦LCMS1200-6120,柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟),纯度:98.41%,R_t=2.033分钟;MS计算值:435.39;MS实测值:436.2$[M+H]^+$。HPLC(安捷伦HPLC 1200,柱:沃特世X型桥C18(150mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟),纯度:99.21%,Rt=9.584分钟。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.92(s,1H),7.80(d,J=6.8Hz,1H),7.62(d,J=2.0Hz,1H),7.39(d,J=10.0Hz,1H),6.86(s,1H),6.76(dd,J=16.8Hz,J=9.6Hz,1H),6.04(d,J=16.4Hz,1H),5.90-5.92(m,1H),4.29-4.32(m,1H),4.07-4.11(m,1H),3.16-3.32(m,3H),1.93-1.95(m,1H),1.76-1.79(m,1H),1.46-1.54(m,2H)。化学式:$C_{17}H_{17}F_4N_3O_4S$。分子量:435.39。熔点:91.7-98.6℃。旋光度:$[a]^{25}D$=8.0(c=0.20,CH_3OH)。

[1040] 方案17:SU20667-0213-01的途径。

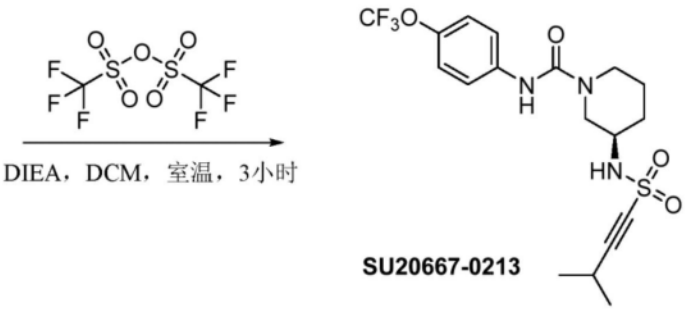


213-1 213-2 213-3

[1041]



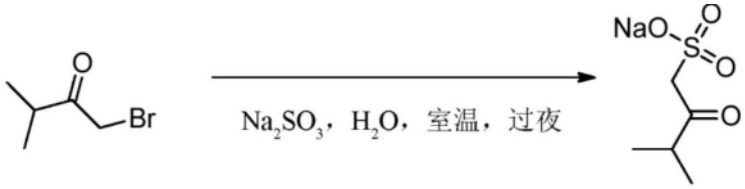
213-4



SU20667-0213

[1042] 合成3-甲基-2-氧代丁烷-1-磺酸钠(213-2)。

[1043]

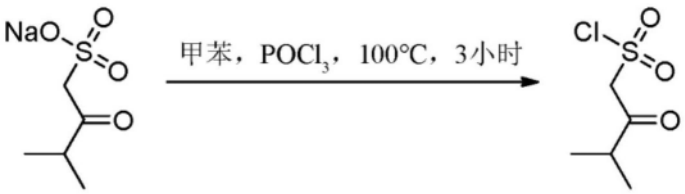


213-1 213-2

[1044] 向213-1(1.7g,10.3mmol)于H_2O(10mL)中的溶液添加Na_2SO_3(1.9g,15.45mmol)。将混合物在室温下搅拌48小时并且在真空中浓缩以得到呈白色固体形式的213-2(2g,粗品)。

[1045] 合成3-甲基-2-氧代丁烷-1-磺酰氯(213-3)。

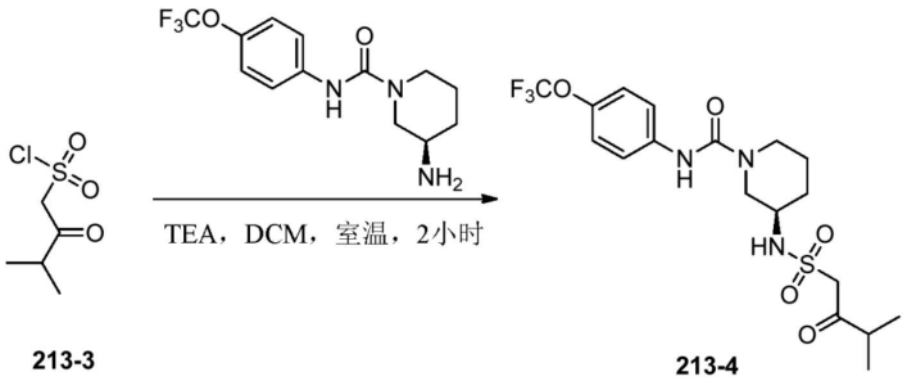
[1046]



213-2 213-3

[1047] 向213-2(2g,粗品)于甲苯(20mL)中的溶液添加$POCl_3$(4mL)。将反应混合物在100℃下搅拌3小时并且在真空中浓缩,添加DCM(20mL),并且将反应混合物过滤,将滤液浓缩以得到呈黄色油形式的213-3(1g,粗品)。

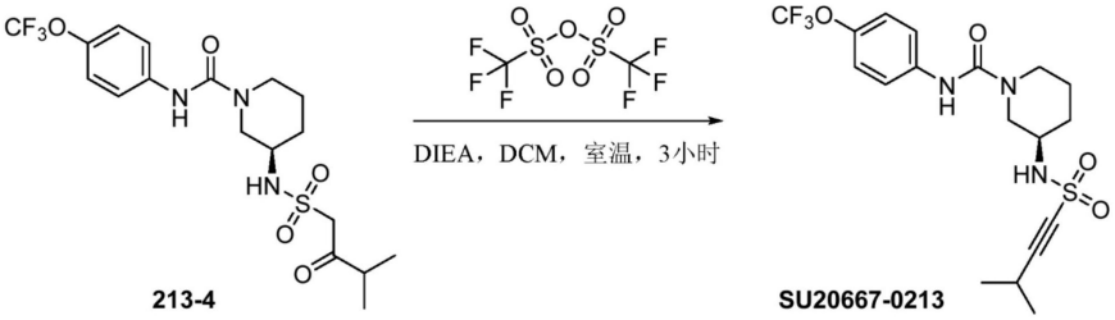
[1048] 合成(R)-3-(3-甲基-2-氧代丁基磺酰胺基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-甲酰胺(213-4)。

[1049] 

213-3 213-4

[1050] 向(R)-3-氨基-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-甲酰胺(1g,4mmol)于DCM(20mL)中的溶液添加Et_3N(2.4g,24mmol)和213-3(1g,粗品)。将反应混合物在室温下搅拌2小时并用水(20mL)淬灭。将有机层浓缩并通过柱色谱(PE/EA＝1:2)纯化以得到呈白色固体形式的213-4(120mg,三个步骤为2.6%)。

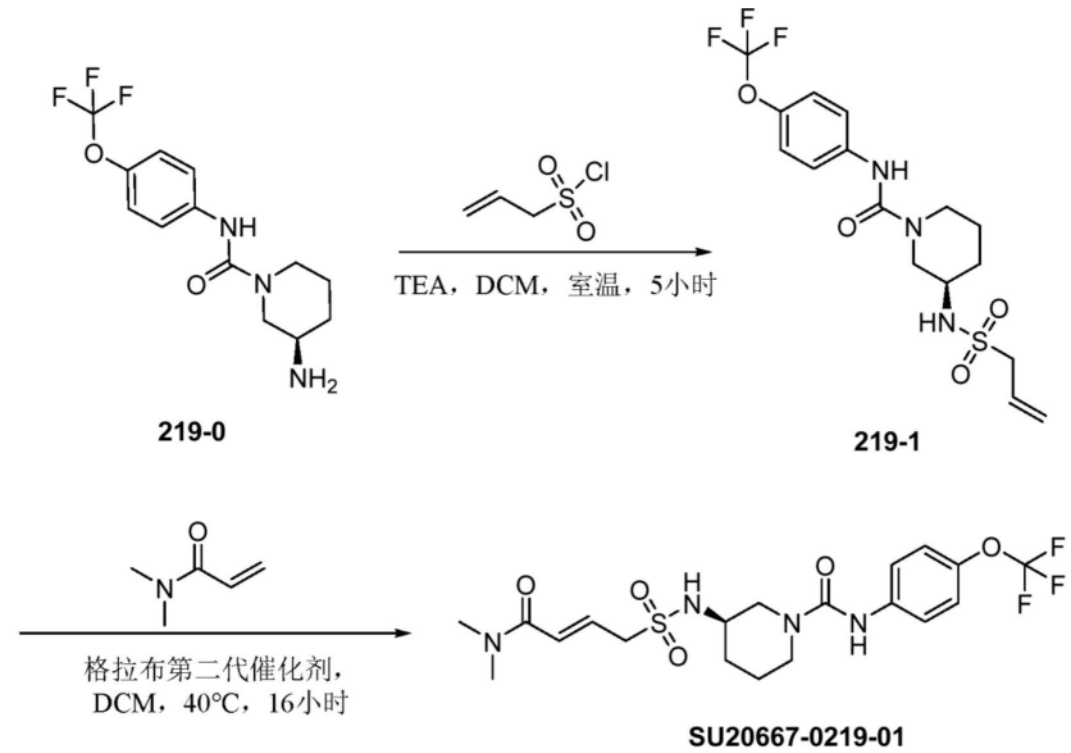
[1051] 合成(R)-3-(3-甲基丁-1-炔-1-基磺酰胺基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-甲酰胺(SU20667-0213-01)。

[1052] 

213-4 SU20667-0213

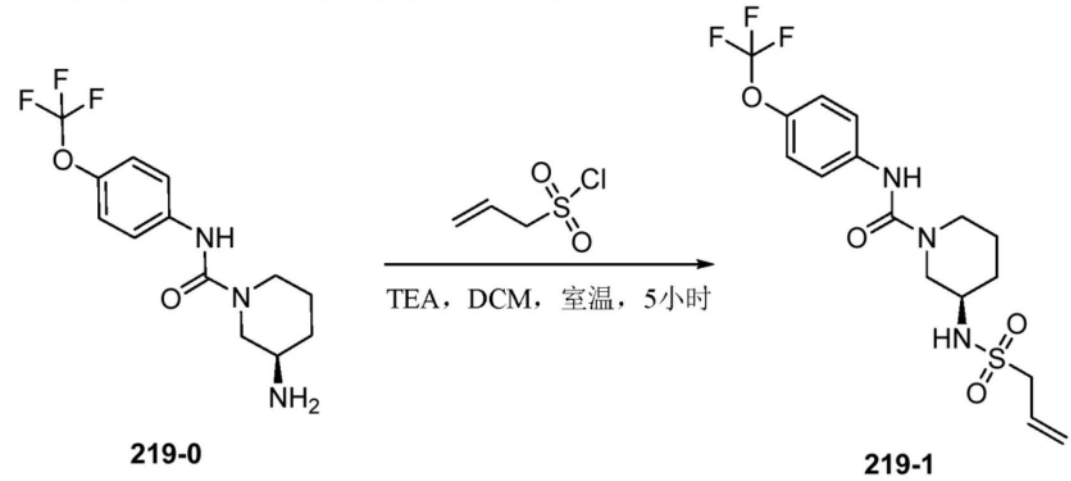
[1053] 向213-4(120mg,0.26mmol)于DCM(2mL)中的溶液添加DIEA(103mg,0.8mmol)和Tf_2O(88mg,0.31mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物通过制备型TLC纯化以得到粗产物。将残余物通过制备型HPLC进一步纯化以得到呈白色固体形式的SU20667-0213-01(6.29mg,5.5%)。安捷伦LCMS 1200-6120,柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟,纯度100.0%,Rt＝1.621分钟;MS计算值:433.1;MS实测值:433.8$[M+H]^+$。安捷伦HPLC 1200,柱:沃特世X型桥C18(150mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟,纯度100.0%,Rt＝10.380分钟;MS计算值:433.1;MS实测值:434.2$[M+H]^+$。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.72(s,1H),8.38(d,J＝7.2Hz,1H),7.53-7.55(m,2H),7.22(d,J＝8.4Hz,2H),4.14-4.20(m,1H),3.82-3.85(m,1H),3.23-3.34(m,1H),2.75-2.92(m,3H),1.98-1.99(m,1H),1.72-1.74(m,1H),1.45-1.50(m,2H),1.16(d,J＝5.6Hz,6H).

[1054] 方案18:SU20667-0219-01的途径。

[1055] 

219-0 219-1 SU20667-0219-01

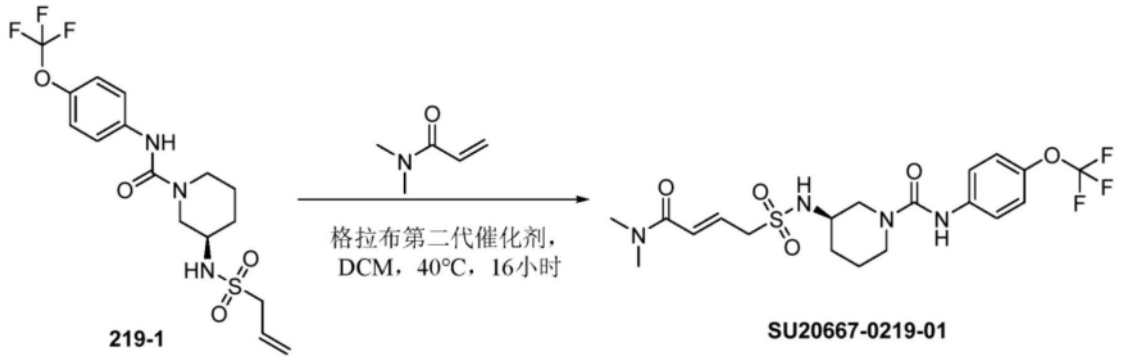
[1056] 合成(R)-3-(烯丙基磺酰胺基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-甲酰胺(219-1)。

[1057] 

219-0 219-1

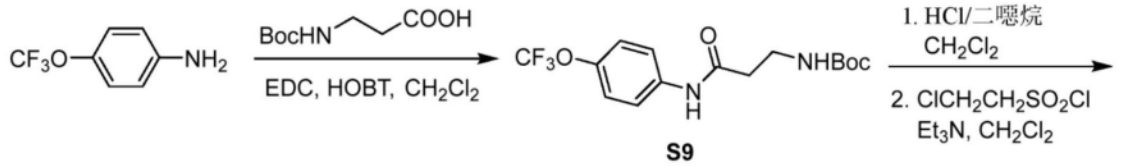
[1058] 向219-0(450mg,1.49mmol)于DCM(10mL)中的溶液添加TEA(451mg,4.46mmol),然后在室温下逐滴添加丙-2-烯-1-磺酰氯(417mg,2.98mmol)。然后将混合物在室温下搅拌5小时。添加水(30mL)并用DCM(30mL×3)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩以得到油残余物,所述油残余物通过制备型HPLC纯化以得到呈黄色油形式的219-1(80mg,13%)。

[1059] 合成(R,E)-3-(4-(二甲基胺基)-4-氧代丁-2-烯基磺酰胺基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-甲酰胺(SU20667-0219-01)。

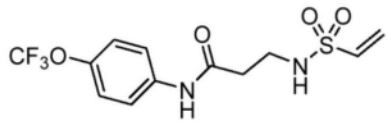
[1060] 

219-1 SU20667-0219-01

[1061] 向219-1(60mg,0.15mmol)于DCM(5mL)中的溶液添加N,N-二甲基丙烯酰胺(18mg,0.18mmol)和格拉布第二代催化剂(Grubb's second generation catalyst)(127mg,0.15mmol)。将其在40℃下搅拌16小时。用水(10mL)稀释并且用DCM(10mL×2)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以得到呈白色固体形式的SU20667-0219-01(5mg,7%)。安捷伦LCMS 1200-6120,柱:沃特世X型桥C18(50mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:2.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](1.6分钟内),然后在此条件下持续1.4分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续0.7分钟。纯度为100%。Rt=1.877分钟;MS计算值:478.2;MS实测值:479.4$[M+H]^+$。安捷伦HPLC 1200,柱:沃特世X型桥C18(150mm*4.6mm*3.5μm);柱温度:40℃;流动速率:1.0毫升/分钟;流动相:95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]到0%[水+10mM NH_4HCO_3]和100%[CH_3CN](10分钟内),然后在此条件下持续5分钟,最终在0.1分钟内变为95%[水+10mM NH_4HCO_3]和5%[CH_3CN]并且在此条件下持续5分钟。纯度为93.7%。Rt=8.660分钟。MS计算值:478.2;MS实测值:479.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.74(s,1H),7.52(d,J=9.2Hz,2H),7.20(d,J=8.8Hz,2H),6.73(d,J=15.2Hz,1H),6.47-6.57(m,1H),3.95-4.08(m,3H),3.77-3.87(m,1H),3.13-3.22(m,1H),3.02(s,3H),2.78-2.88(m,5H),2.65-2.75(m,1H),1.86-1.96(m,1H),1.62-1.75(m,1H),1.33-1.46(m,2H).化学式:$C_{19}H_{25}F_3N_4O_5S$。分子量:478.49。



S9

[1062] 

11

[1063] N-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酸叔丁酯(S9):将0.20mL(1.4mmol)4-(三氟甲氧基)苯胺、0.20g(1.0mmol)Boc-β-丙氨酸、0.23g(1.2mmol)1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和0.016g(0.10mmol)1-羟基苯并三唑水合物在4mL亚甲基氯中混合并搅拌过夜。将溶液用30mL水稀释并且用25mL亚甲基氯萃取三次。使用己烷/乙酸乙酯梯度的快速色谱得到了0.33g呈白色固体形式的最终产物,产率为91%。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.86(s,1H),7.55(d,J=8.7Hz,2H),7.09(d,J=8.6Hz,2H),5.43(t,J

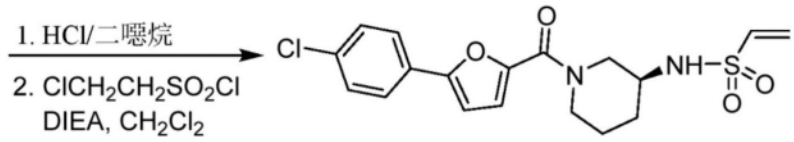
=6.2Hz,1H),3.45(q,J=6.2Hz,2H),2.57(t,J=6.1Hz,2H),1.39(s,9H).^{13}C NMR(75MHz,$CDCl_3$)δ170.22,156.68,145.53,136.93,125.76,122.36,121.48,118.96,115.56,79.87,37.68,36.95,28.44.质量(ESI):[M+H-Boc]$^+$249.1;实测值:249.1;[M+乙腈+Na]$^+$:412.1;实测值:412.1。R_f=0.40H:EA1:1。

[1064] 3-乙烯磺酰胺基-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]丙酰胺(11):向含0.33g(0.95mmol)的N-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酸叔丁酯(S9)的7mL亚甲基氯添加含2.4mL(9.5mmol)4M盐酸的1,4-二噁烷。4小时后,将溶剂使用旋转蒸发器去除。质量(ESI):[M+H]$^+$249.1;实测值:249.0。R_f=0.07DCM:MeOH 9:1。向粗制含3-氨基-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]丙酰胺的15mL亚甲基氯添加0.66mL(4.7mmol)三乙基胺,之后添加0.50mL(4.7mmol)2-氯乙烷磺酰氯。搅拌过夜之后,将溶液用20mL水稀释,并且将水溶液用10mL亚甲基氯萃取三次。使用已烷/乙酸乙酯梯度的快速色谱得到了0.085g呈白色固体形式的最终产物,在两步内为产率27%。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.30(s,1H),7.51(d,J=8.7Hz,2H),7.09(d,J=8.6Hz,2H),6.49(dd,J=16.5,9.9Hz,1H),6.19(d,J=16.7Hz,1H),5.91(d,J=9.9Hz,1H),5.64(t,J=6.4Hz,1H),3.30(q,J=6.1Hz,2H),2.64(t,J=6.1Hz,2H).^{19}F NMR(282MHz,$CDCl_3$)δ-58.17.^{13}C NMR(75MHz,$CDCl_3$)δ169.77,145.82,136.46,135.92,126.96,121.66,120.69(q,J=256.8Hz),39.33,37.20.质量(ESI):[M+H]$^+$339.1;实测值:339.0。Rf=0.18H:EA 1:1。

[1065] 合成N-[(3S)-1-[5-(4-氯苯基)呋喃-2-羰基]哌啶-3-基]乙烯-1-磺酰胺。



[1066]



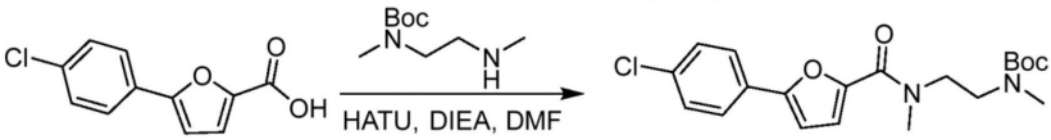
[1067] N-[(3S)-1-[5-(4-氯苯基)呋喃-2-羰基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯。向5-(4-氯苯基)呋喃-2-甲酸(0.16g,0.72mmol)于N,N'-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液添加(S)-3-(Boc-氨基)哌啶(0.144g,0.72mmol)、HATU(0.3g,0.79mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.25mL,1.44mmol)。将反应在环境温度下搅拌2小时,然后在乙酸乙酯与饱和氯化铵水溶液之间分配。将层分离,并且将有机相用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥、过滤并浓缩。将粗制浓缩物通过快速硅胶色谱(12g Silicycle柱)纯化,用含乙酸乙酯的已烷(50%)洗脱,以得到0.26g(89%)呈灰白色固体形式的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d,25℃):δ=7.66(d,J=7.8Hz,2H),7.36(d,J=8.6Hz,2H),7.12(br s,1H),6.69(d,J=3.9Hz,1H),3.80(br s,1H),3.58(br s,1H),1.96(br dd,J=7.8,3.5Hz,1H),1.80(br s,1H),1.60-1.74(m,2H),1.51-1.58(m,2H),1.42-1.48(m,1H),1.39ppm(s,9H).LC-MS:m/z=427[M+Na]$^+$。

[1068] N-[(3S)-1-[5-(4-氯苯基)呋喃-2-羰基]哌啶-3-基]乙烯-1-磺酰胺。向N-[(3S)-1-[5-(4-氯苯基)呋喃-2-羰基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(0.23g,0.57mmol)于二噁烷

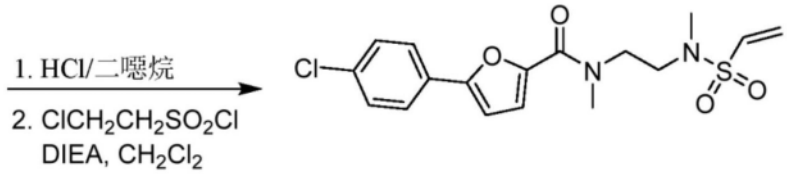
(2.5mL)中的溶液添加4M盐酸于二噁烷(2.5mL)中的溶液。将反应在环境温度下搅拌3小时，然后浓缩至干燥，以获得呈盐酸盐形式的粗制(3S)-1-[5-(4-氯苯基)呋喃-2-羰基]哌啶-3-胺(约0.2g)。

[1069] 将粗制(3S)-1-[5-(4-氯苯基)呋喃-2-羰基]哌啶-3-胺盐酸盐(0.02g，0.059mmol)溶于二氯甲烷(1mL)中并冷却到0℃。向此溶液添加2-氯乙烷磺酰氯(6.25μL，0.059mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.02mL，0.12mmol)。将混合物在0℃下搅拌一小时，然后添加N,N-二异丙基乙胺(0.01mL，0.06mmol)。将反应混合物在0.C下搅拌，然后在二氯甲烷与饱和氯化铵水溶液之间分配。将层分离，并且将有机相用水和盐水洗涤，经$MgSO_4$干燥、过滤并浓缩。将粗制浓缩物通过快速硅胶色谱(4g Silicycle柱)纯化，用含乙酸乙酯的己烷(50％)洗脱，以得到0.014g(61％)呈灰黄色固体形式的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz，氯仿-d，25℃)：δ＝7.64(br d，J＝8.2Hz，2H)，7.38(br d，J＝8.6Hz，2H)，7.09-7.11(m，1H)，6.71(br d，J＝3.5Hz，1H)，6.49-6.58(m，1H)，6.25(br d，J＝16.4Hz，1H)，5.89(br d，J＝9.8Hz，1H)，3.81(br s，1H)，3.62-3.75(m，2H)，3.53(br s，1H)，1.95-2.06(m，1H)，1.75-1.92(m，1H)，1.61-1.74(m，1H)，1.21-1.39ppm(m，2H).LC-MS：m/z＝395[M+H]$^+$。

[1070] 合成5-(4-氯苯基)-N-甲基-N-[2-(N-甲基乙烯磺酰胺基)乙基]呋喃-2-甲酰胺。



[1071]



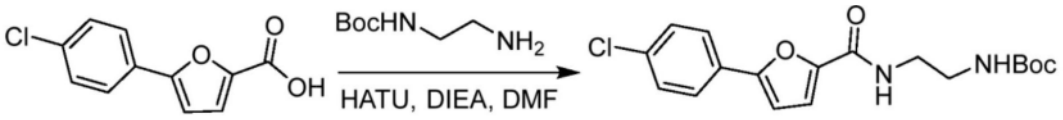
[1072] N-(2-{1-[5-(4-氯苯基)呋喃-2-基]-N-甲基甲酰胺基}乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯。向5-(4-氯苯基)呋喃-2-甲酸(0.1g，0.45mmol)于N,N'-二甲基甲酰胺(0.5mL)中的溶液添加N-甲基-N-[2-(甲基胺基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(0.085g，0.45mmol)、HATU(0.19g，0.5mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.16mL，0.9mmol)。将反应在环境温度下搅拌18小时，然后在乙酸乙酯与饱和氯化铵水溶液之间分配。将层分离，并且将有机相用水和盐水洗涤，经$MgSO_4$干燥、过滤并浓缩。将粗制浓缩物通过快速硅胶色谱(12g Silicycle柱)纯化，用含乙酸乙酯的己烷(50％)洗脱，以得到0.17g(96％)呈灰黄色油形式的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz，氯仿-d，27℃)：δ＝7.65(br d，J＝7.3Hz，2H)，7.40(br d，J＝8.3Hz，2H)，7.15(br s，1H)，6.73(br s，1H)，3.74(br s，1H)，3.53(br t，J＝5.7Hz，2H)，3.44(br s，1H)，2.94(br s，2H)，1.43(br s，9H).LC-MS：m/z＝393[M+H]$^+$。

[1073] 5-(4-氯苯基)-N-甲基-N-[2-(N-甲基乙烯磺酰胺基)乙基]呋喃-2-甲酰胺。向N-(2-{1-[5-(4-氯苯基)呋喃-2-基]-N-甲基甲酰胺基}乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(0.018g，0.046mmol)于二噁烷(0.2mL)中的溶液添加4M盐酸于二噁烷(0.2mL)中的溶液。将反应在0℃下搅拌2小时，然后浓缩至干燥，以获得呈盐酸盐形式的粗制5-(4-氯苯基)-N-甲基-N-[2-(甲基氨基)乙基]呋喃-2-甲酰胺。

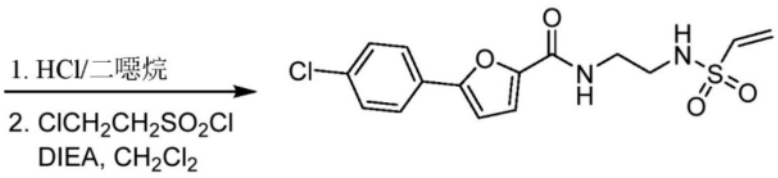
[1074] 将粗制5-(4-氯苯基)-N-甲基-N-[2-(甲基胺基)乙基]呋喃-2-甲酰胺盐酸盐溶于

二氯甲烷(0.5mL)中并且冷却到0℃。向此溶液中添加2-氯乙烷磺酰氯(5μL,0.046mmol)和N,N-二异丙基乙胺(16μL,0.092mmol)。将混合物在0℃下搅拌一小时,然后添加N,N-二异丙基乙胺(8μL,0.046mmol)。将反应混合物在0.C下搅拌并浓缩。将粗制浓缩物通过快速硅胶色谱(4g Silicycle柱)纯化,用含乙酸乙酯的己烷(50-100%)洗脱,以得到5mg(29%)呈灰黄色固体形式的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d,27℃):δ=7.61-7.71(m,2H),7.37-7.47(m,2H),7.16(br d,J=3.2Hz,1H),6.75(d,J=3.7Hz,1H),6.45(dd,J=16.6,10.0Hz,1H),6.25(d,J=16.6Hz,1H),5.99(d,J=10.0Hz,1H),3.80(br dd,J=5.1,1.2Hz,2H),3.35-3.55(m,5H),2.80-2.99ppm(m,3H).LC-MS:m/z=405[M+Na]$^+$。

[1075] 合成5-(4-氯苯基)-N-(2-乙烯磺酰胺基乙基)呋喃-2-甲酰胺。



[1076]



[1077] N-(2-{[5-(4-氯苯基)呋喃-2-基]甲酰胺基}乙基)氨基甲酸叔丁酯。向5-(4-氯苯基)呋喃-2-甲酸(0.25g,1.12mmol)于N,N'-二甲基甲酰胺(1.0mL)中的溶液添加N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.18mL,1.12mmol)、HATU(0.47g,1.23mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.39mL,2.24mmol)。将反应在环境温度下搅拌18小时,然后在乙酸乙酯与饱和氯化铵水溶液之间分配。将层分离,并且将有机相用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥、过滤并浓缩。将粗制浓缩物通过快速硅胶色谱(25g Silicycle柱)纯化,用含乙酸乙酯的己烷(50%)洗脱,以得到0.33g(81%)呈乳酪色固体形式的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d,27℃):δ=7.74(br d,J=8.3Hz,2H),7.52(br s,1H),7.40(d,J=8.5Hz,2H),7.18(d,J=3.4Hz,1H),6.74(d,J=3.4Hz,1H),5.01(br s,1H),3.58(q,J=5.2Hz,2H),3.44(br d,J=4.9Hz,2H),1.46ppm(s,9H).LC-MS:m/z=365[M+H]$^+$。

[1078] 5-(4-氯苯基)-N-(2-乙烯磺酰胺基乙基)呋喃-2-甲酰胺。向N-(2-{[5-(4-氯苯基)呋喃-2-基]甲酰胺基}乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.027g,0.074mmol)于二噁烷(0.3mL)中的溶液添加4M盐酸于二噁烷(0.3mL)中的溶液。将反应在0℃下搅拌2小时,然后浓缩至干燥,以获得呈盐酸盐形式的粗制N-(2-氨基乙基)-5-(4-氯苯基)呋喃-2-甲酰胺。

[1079] 将粗制N-(2-氨基乙基)-5-(4-氯苯基)呋喃-2-甲酰胺盐酸盐溶于二氯甲烷(0.5mL)中并冷却到0℃。向此溶液添加2-氯乙烷磺酰氯(8μL,0.046mmol)和N,N-二异丙基乙胺(26μL,0.14mmol)。将混合物在0℃下搅拌一小时,然后添加N,N-二异丙基乙胺(13μL,0.07mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌并浓缩。将粗制浓缩物通过快速硅胶色谱(4g Silicycle柱)纯化,用含乙酸乙酯的己烷(50-100%)洗脱,以得到10mg(38%)呈清澈油形式的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d,27℃):δ=7.69(d,J=8.5Hz,2H),7.43(d,J=8.8Hz,2H),7.17-7.25(m,1H),6.94(br s,1H),6.76(d,J=3.4Hz,1H),6.50-6.62(m,1H),6.23-6.37(m,1H),5.98(d,J=10.0Hz,1H),3.64-3.68(m,2H),3.32-3.36(m,2H).LC-MS:m/

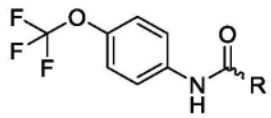
z＝377[M+Na]$^{+}$。

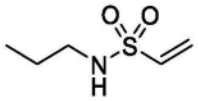
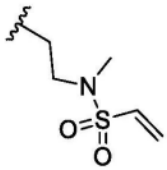
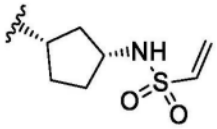
[1080] 实例2:生物学数据

[1081] 基于质谱50％亚基与化合物结合的tion。[b]对于生化测定,参见Heise等人,《公共科学图书馆:综合》,2012,7,e50864。

[1082] 表1:所选化合物的生物学数据

[1083]

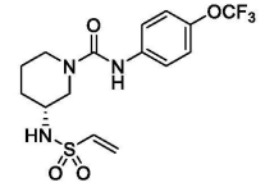


R	[a]SS DR_{50}（μM）	[a]LS DR_{50}（μM）	胱天蛋白酶-6[b] IC_{50}（μM）
	1.5	120	1.2
	0.37		0.99
	14.4		38.9

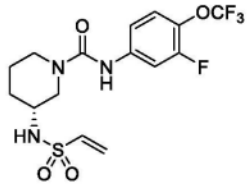
[1084] [a]SS和LS是指胱天蛋白酶-6的短亚基和大亚基;DR_{50}是指基于质谱50％亚基与化合物结合的浓度。[b]对于生化测定,参见Heise等人,《公共科学图书馆:综合》,2012,7,e50864。

[1085] 方案19:所述化合物的胱天蛋白酶6IC_{50}数据(nM)。对于测定方法,参见Heise等人,《公共科学图书馆:综合》,2012,7,e50864。

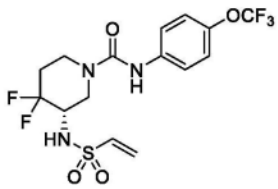
[1086]



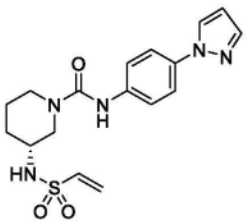
45 nM



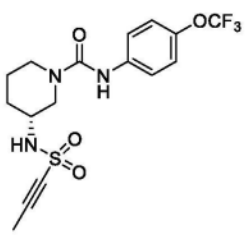
11 nM



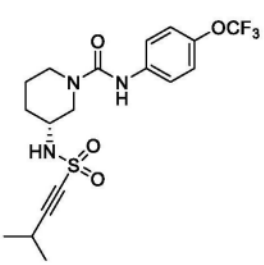
34 nM



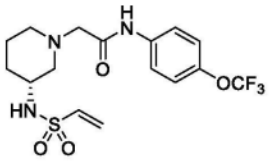
160 nM



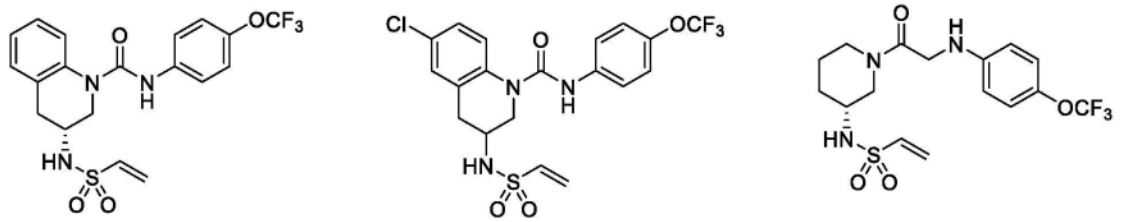
147 nM



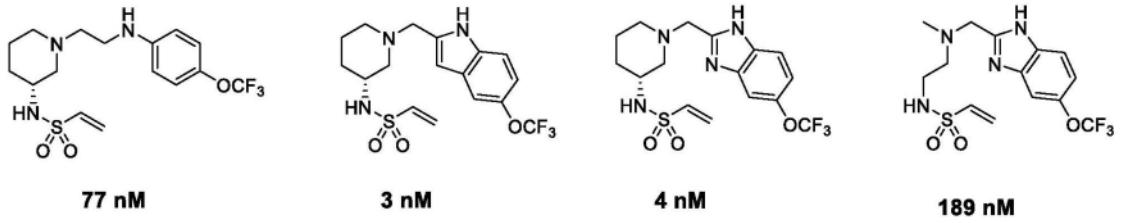
94 nM

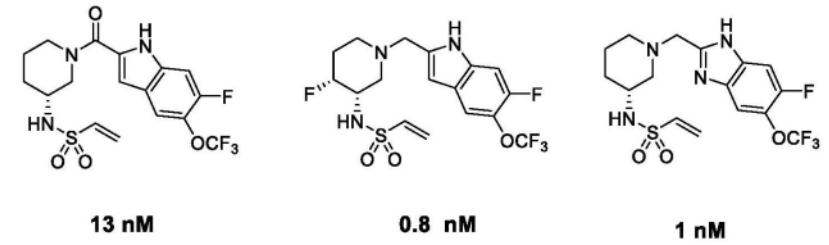


24 nM

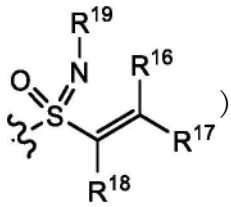
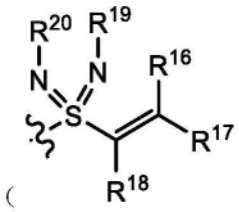
[1087] 

[1088] 方案19(续):



[1089] 

[1090] 实例3:额外弹头

[1091] 亚砜亚胺(例如,)和磺二亚胺的合成可以根据本领域的技术人员已知的方法进行,包含但不限于以下中报道的那些方法:《有机化学前沿(Org.Chem.Front.)》,2019,6,1319-1324。

[1092] 参考文献

[1093] Lucking,U.《有机化学前沿》,2019,6,1319-1324。

[1094] Nguyen,C.等人《自然(Nature)》,2014,505,427-431。

[1095] Kiemele,E.等人《有机化学快报(Org.Lett.)》,2016,18,492-495。

[1096] Heise,C.E.、Murray J、Augustyn,K.E.、Bravo,B.等人《公共科学图书馆:综合》,2012,7,e50864。

[1097] Mintzer,R.、Ramaswamy,S.、Shah,K.、Hannoush,R.N.等人《公共科学图书馆:综合》,2012,7,e30376。

[1098] Sohn P.D.、Huang,C.T-L.、Yan,R.、Fan.Li等人《神经元(Neuron)》2019,104,458-470。

[1099] Wang C.、Ward M.E.、Chen R.、Liu,K.等人《干细胞报告(Stem Cell Reports)》2017,9,1221-1233。

[1100] Karch C.M.、Kao A.W.、Karydas A.、Onanuga K.等人《干细胞报告》2019,13,939-

55。

[1101] van de Leemput J.、Boles N.C.、Kiehl T.R.、Corneo B.等人《神经元》2014,83,51-68。

[1102] Chambers S.M.、Fasano C.A.、Papapetrou E.P.、Tomishima M.等人《自然生物技术(Nat Biotechnol.)》2009,27,275-80。

序列表

<110> 加利福尼亚大学董事会(The Regents of the University of California)
尚华医药创新公司(ShangPharma Innovation Inc.)

A·R·伦斯洛
M·R·阿尔金
R·J·奈茨
R·吴
P·李

<120> 胱天蛋白酶6抑制剂和其用途

<130> 048536-664001WO

<150> US 62/939,263

<151> 2019-11-22

<160> 3

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 293

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成多肽

<400> 1

```
Met Ser Ser Ala Ser Gly Leu Arg Arg Gly His Pro Ala Gly Gly Glu
1               5                  10                  15
Glu Asn Met Thr Glu Thr Asp Ala Phe Tyr Lys Arg Glu Met Phe Asp
            20                  25                  30
Pro Ala Glu Lys Tyr Lys Met Asp His Arg Arg Arg Gly Ile Ala Leu
        35                  40                  45
Ile Phe Asn His Glu Arg Phe Phe Trp His Leu Thr Leu Pro Glu Arg
    50                  55                  60
Arg Gly Thr Cys Ala Asp Arg Asp Asn Leu Thr Arg Arg Phe Ser Asp
65                  70                  75                  80
Leu Gly Phe Glu Val Lys Cys Phe Asn Asp Leu Lys Ala Glu Glu Leu
                85                  90                  95
Leu Leu Lys Ile His Glu Val Ser Thr Val Ser His Ala Asp Ala Asp
            100                 105                 110
Cys Phe Val Cys Val Phe Leu Ser His Gly Glu Gly Asn His Ile Tyr
        115                 120                 125
Ala Tyr Asp Ala Lys Ile Glu Ile Gln Thr Leu Thr Gly Leu Phe Lys
```

130 135 140

Gly Asp Lys Cys His Ser Leu Val Gly Lys Pro Lys Ile Phe Ile Ile
145 150 155 160
Gln Ala Cys Arg Gly Asn Gln His Asp Val Pro Val Ile Pro Leu Asp
165 170 175
Val Val Asp Asn Gln Thr Glu Lys Leu Asp Thr Asn Ile Thr Glu Val
180 185 190
Asp Ala Ala Ser Val Tyr Thr Leu Pro Ala Gly Ala Asp Phe Leu Met
195 200 205
Cys Tyr Ser Val Ala Glu Gly Tyr Tyr Ser His Arg Glu Thr Val Asn
210 215 220
Gly Ser Trp Tyr Ile Gln Asp Leu Cys Glu Met Leu Gly Lys Tyr Gly
225 230 235 240
Ser Ser Leu Glu Phe Thr Glu Leu Leu Thr Leu Val Asn Arg Lys Val
245 250 255
Ser Gln Arg Arg Val Asp Phe Cys Lys Asp Pro Ser Ala Ile Gly Lys
260 265 270
Lys Gln Val Pro Cys Phe Ala Ser Met Leu Thr Lys Lys Leu His Phe
275 280 285
Phe Pro Lys Ser Asn
290

<210> 2
<211> 277
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多肽
<400> 2

Met Glu Asn Thr Glu Asn Ser Val Asp Ser Lys Ser Ile Lys Asn Leu
1 5 10 15
Glu Pro Lys Ile Ile His Gly Ser Glu Ser Met Asp Ser Gly Ile Ser
20 25 30
Leu Asp Asn Ser Tyr Lys Met Asp Tyr Pro Glu Met Gly Leu Cys Ile
35 40 45
Ile Ile Asn Asn Lys Asn Phe His Lys Ser Thr Gly Met Thr Ser Arg
50 55 60
Ser Gly Thr Asp Val Asp Ala Ala Asn Leu Arg Glu Thr Phe Arg Asn
65 70 75 80
Leu Lys Tyr Glu Val Arg Asn Lys Asn Asp Leu Thr Arg Glu Glu Ile

85 90 95
Val Glu Leu Met Arg Asp Val Ser Lys Glu Asp His Ser Lys Arg Ser
100 105 110
Ser Phe Val Cys Val Leu Leu Ser His Gly Glu Glu Gly Ile Ile Phe
115 120 125
Gly Thr Asn Gly Pro Val Asp Leu Lys Lys Ile Thr Asn Phe Phe Arg
130 135 140
Gly Asp Arg Cys Arg Ser Leu Thr Gly Lys Pro Lys Leu Phe Ile Ile
145 150 155 160
Gln Ala Cys Arg Gly Thr Glu Leu Asp Cys Gly Ile Glu Thr Asp Ser
165 170 175
Gly Val Asp Asp Asp Met Ala Cys His Lys Ile Pro Val Glu Ala Asp
180 185 190
Phe Leu Tyr Ala Tyr Ser Thr Ala Pro Gly Tyr Tyr Ser Trp Arg Asn
195 200 205
Ser Lys Asp Gly Ser Trp Phe Ile Gln Ser Leu Cys Ala Met Leu Lys
210 215 220
Gln Tyr Ala Asp Lys Leu Glu Phe Met His Ile Leu Thr Arg Val Asn
225 230 235 240
Arg Lys Val Ala Thr Glu Phe Glu Ser Phe Ser Phe Asp Ala Thr Phe
245 250 255
His Ala Lys Lys Gln Ile Pro Cys Ile Val Ser Met Leu Thr Lys Glu
260 265 270
Leu Tyr Phe Tyr His
275

<210> 3
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成多肽
<400> 3
Met Ala Ala Pro Ser Ala Gly Ser Trp Ser Thr Phe Gln His Lys Glu
1 5 10 15
Leu Met Ala Ala Asp Arg Gly Arg Arg Ile Leu Gly Val Cys Gly Met
20 25 30
His Pro His His Gln Glu Thr Leu Lys Lys Asn Arg Val Val Leu Ala
35 40 45
Lys Gln Leu Leu Leu Ser Glu Leu Leu Glu His Leu Leu Glu Lys Asp

50 55 60

Ile Ile Thr Leu Glu Met Arg Glu Leu Ile Gln Ala Lys Val Gly Ser
65 70 75 80
Phe Ser Gln Asn Val Glu Leu Leu Asn Leu Leu Pro Lys Arg Gly Pro
85 90 95
Gln Ala Phe Asp Ala Phe Cys Glu Ala Leu Arg Glu Thr Lys Gln Gly
100 105 110
His Leu Glu Asp Met Leu Leu Thr Thr Leu Ser Gly Leu Gln His Val
115 120 125
Leu Pro Pro Leu Ser Cys Asp Tyr Asp Leu Ser Leu Pro Phe Pro Val
130 135 140
Cys Glu Ser Cys Pro Leu Tyr Lys Lys Leu Arg Leu Ser Thr Asp Thr
145 150 155 160
Val Glu His Ser Leu Asp Asn Lys Asp Gly Pro Val Cys Leu Gln Val
165 170 175
Lys Pro Cys Thr Pro Glu Phe Tyr Gln Thr His Phe Gln Leu Ala Tyr
180 185 190
Arg Leu Gln Ser Arg Pro Arg Gly Leu Ala Leu Val Leu Ser Asn Val
195 200 205
His Phe Thr Gly Glu Lys Glu Leu Glu Phe Arg Ser Gly Gly Asp Val
210 215 220
Asp His Ser Thr Leu Val Thr Leu Phe Lys Leu Leu Gly Tyr Asp Val
225 230 235 240
His Val Leu Cys Asp Gln Thr Ala Gln Glu Met Gln Glu Lys Leu Gln
245 250 255
Asn Phe Ala Gln Leu Pro Ala His Arg Val Thr Asp Ser Cys Ile Val
260 265 270
Ala Leu Leu Ser His Gly Val Glu Gly Ala Ile Tyr Gly Val Asp Gly
275 280 285
Lys Leu Leu Gln Leu Gln Glu Val Phe Gln Leu Phe Asp Asn Ala Asn
290 295 300
Cys Pro Ser Leu Gln Asn Lys Pro Lys Met Phe Phe Ile Gln Ala Cys
305 310 315 320
Arg Gly Asp Glu Thr Asp Arg Gly Val Asp Gln Gln Asp Gly Lys Asn
325 330 335
His Ala Gly Ser Pro Gly Cys Glu Glu Ser Asp Ala Gly Lys Glu Lys
340 345 350
Leu Pro Lys Met Arg Leu Pro Thr Arg Ser Asp Met Ile Cys Gly Tyr
355 360 365

Ala Cys Leu Lys Gly Thr Ala Ala Met Arg Asn Thr Lys Arg Gly Ser
370 375 380
Trp Tyr Ile Glu Ala Leu Ala Gln Val Phe Ser Glu Arg Ala Cys Asp
385 390 395 400
Met His Val Ala Asp Met Leu Val Lys Val Asn Ala Leu Ile Lys Asp
405 410 415
Arg Glu Gly Tyr Ala Pro Gly Thr Glu Phe His Arg Cys Lys Glu Met
420 425 430
Ser Glu Tyr Cys Ser Thr Leu Cys Arg His Leu Tyr Leu Phe Pro Gly
435 440 445
His Pro Pro Thr
450

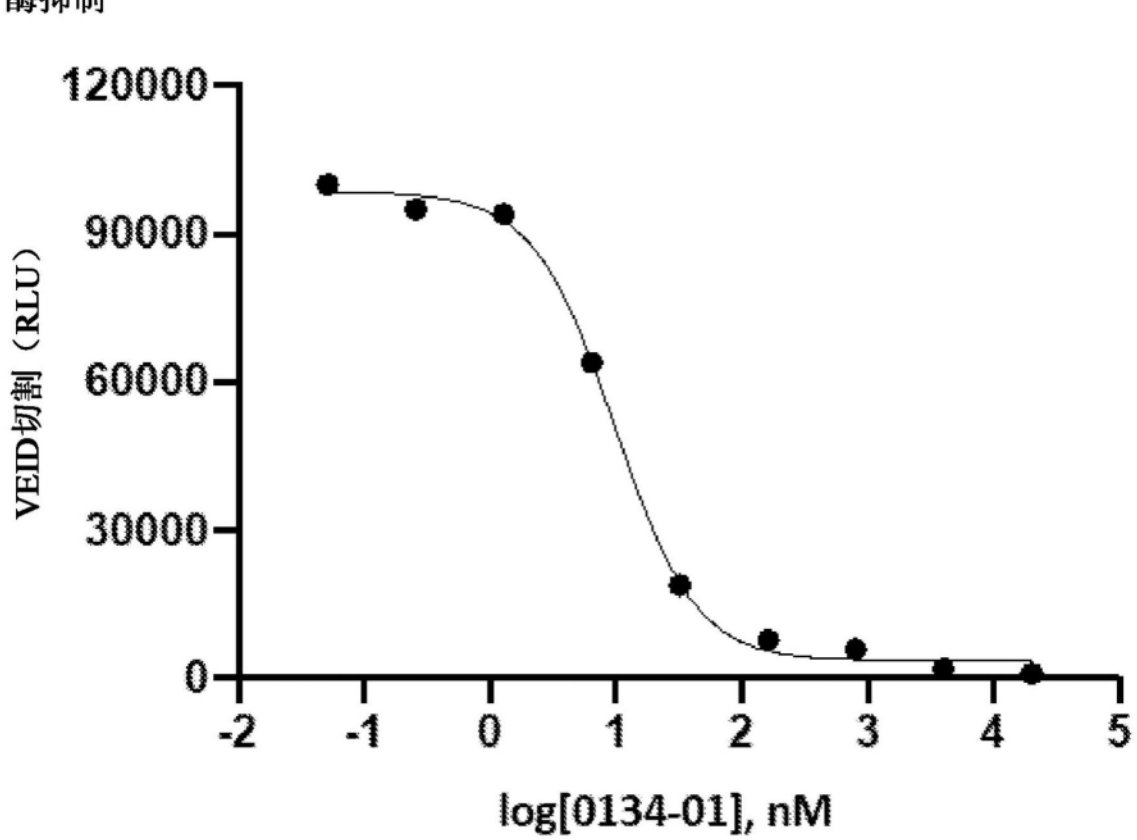

酶抑制
120000
90000
60000
30000
0
VEID切割（RLU）
-2
-1
0
1
2
3
4
5
log[0134-01], nM

图1A

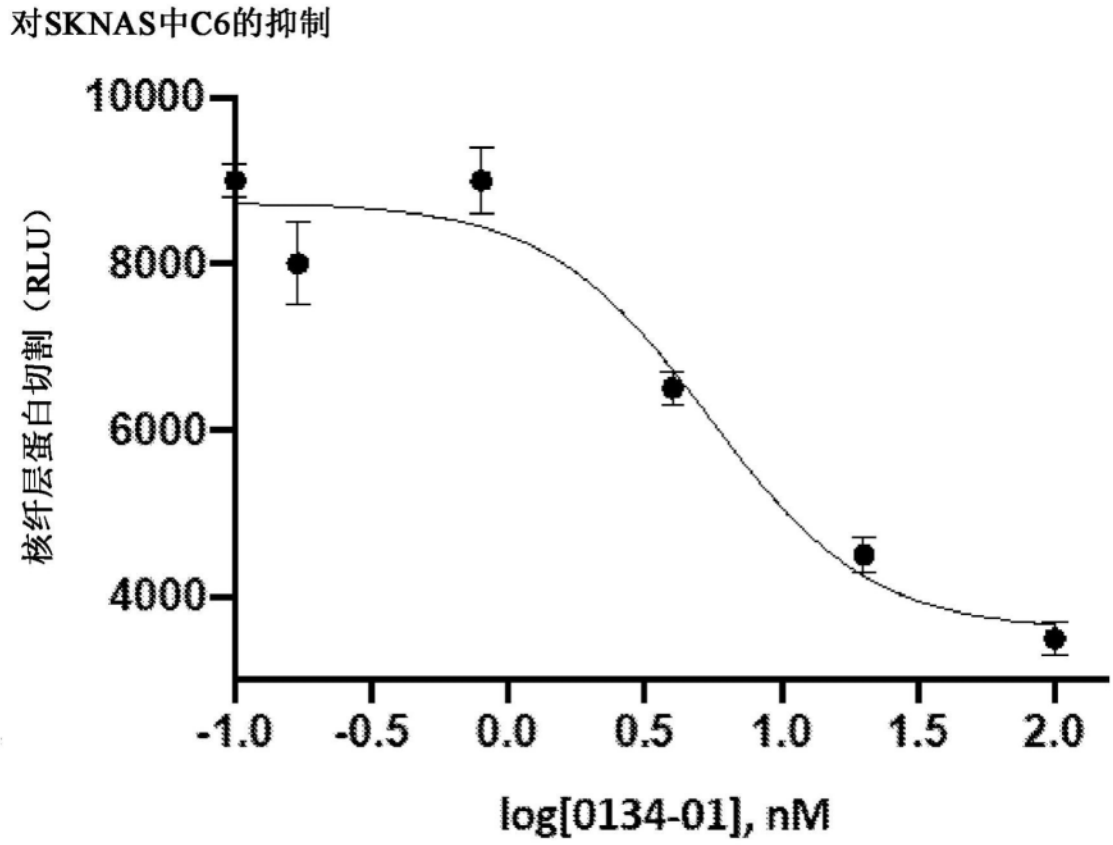

对SKNAS中C6的抑制
核纤层蛋白切割（RLU）
10000
8000
6000
4000
-1.0
-0.5
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
log[0134-01], nM

图1B

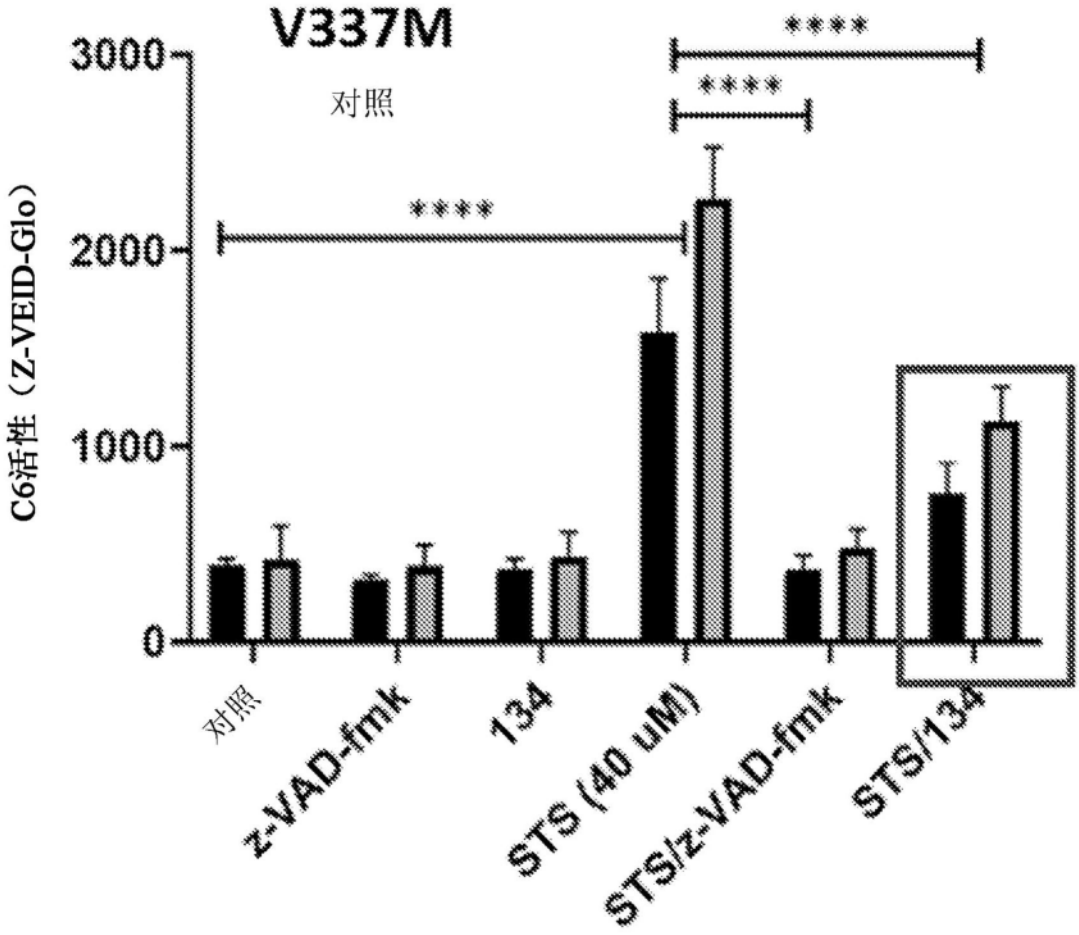

V337M
对照
C6活性（Z-VEID-Glo）
3000
2000
1000
0
****
****
****
对照
z-VAD-fmk
134
STS (40 uM)
STS/z-VAD-fmk
STS/134

图2

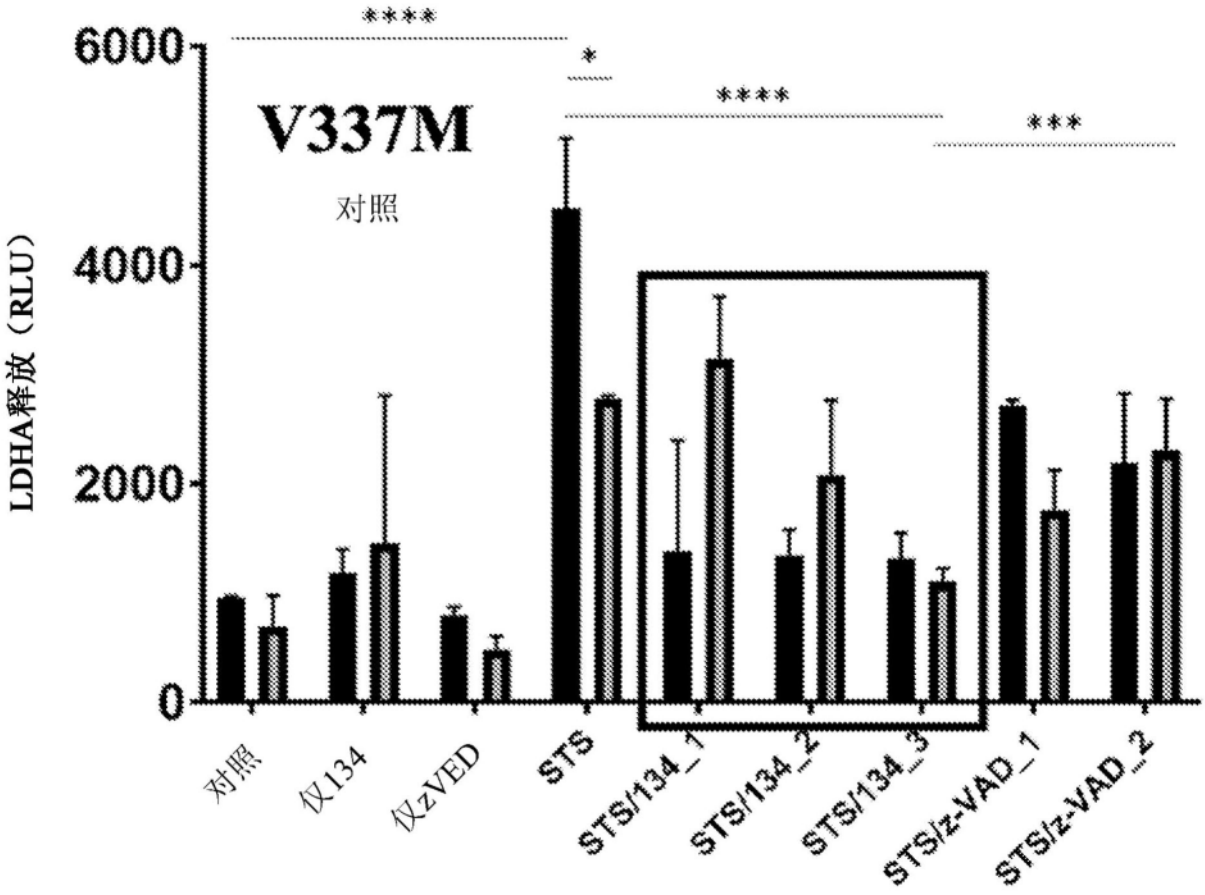

V337M
对照
LDHA释放（RLU）
6000
4000
2000
0
****
*
****
***
对照
仅134
仅zVED
STS
STS/134_1
STS/134_2
STS/134_3
STS/z-VAD_1
STS/z-VAD_2

图2(续)

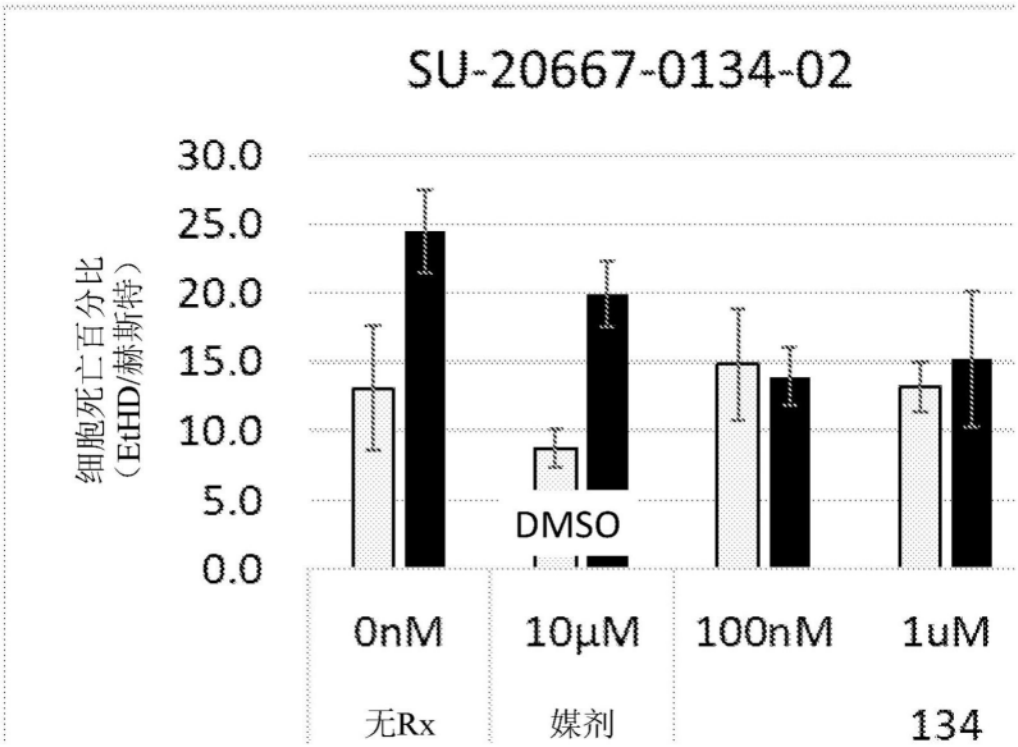

SU-20667-0134-02
细胞死亡百分比
（EtHD/赫斯特）
30.0
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
0.0
DMSO
0nM
10μM
100nM
1uM
无Rx
媒剂
134

图3

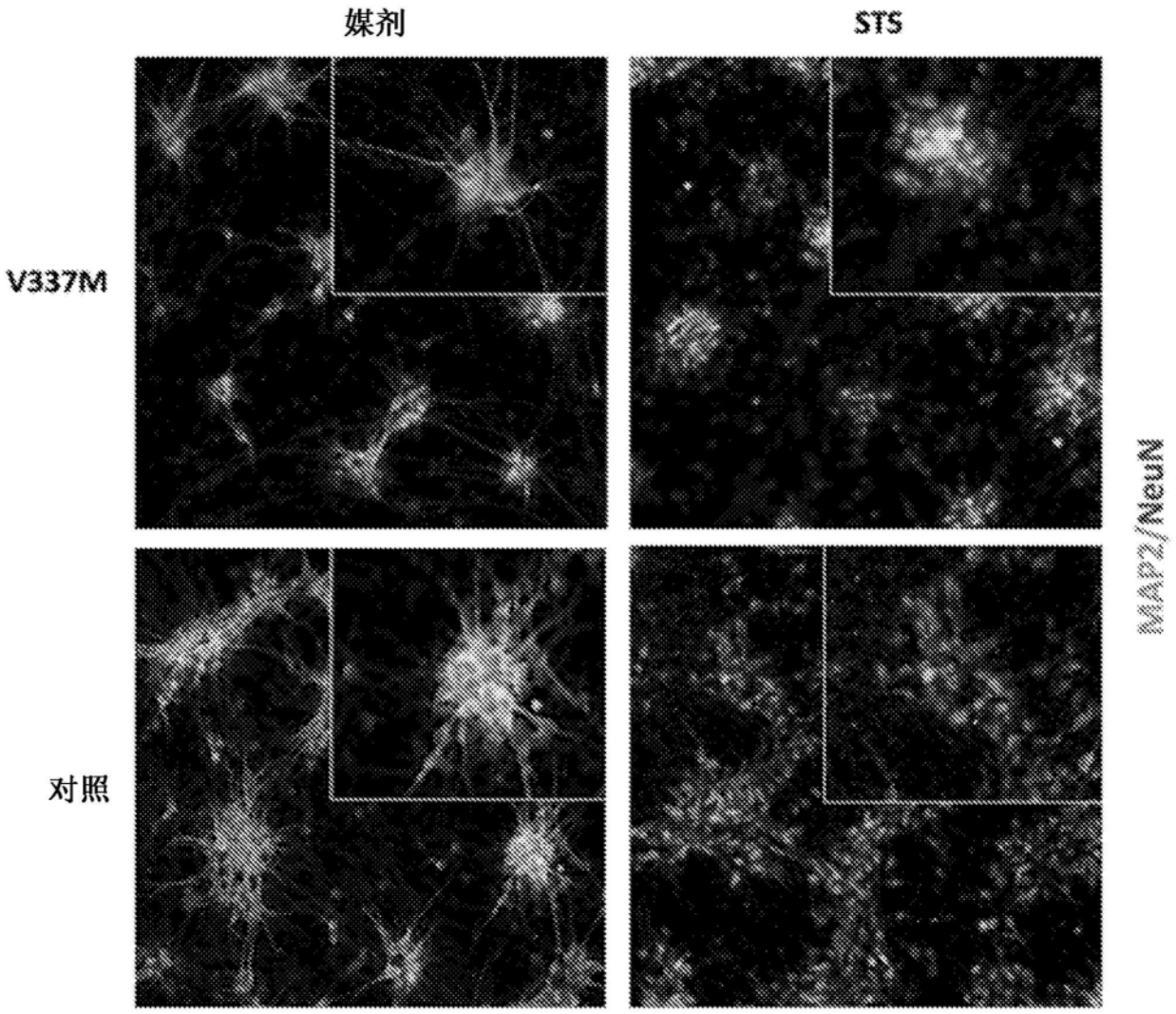


图4

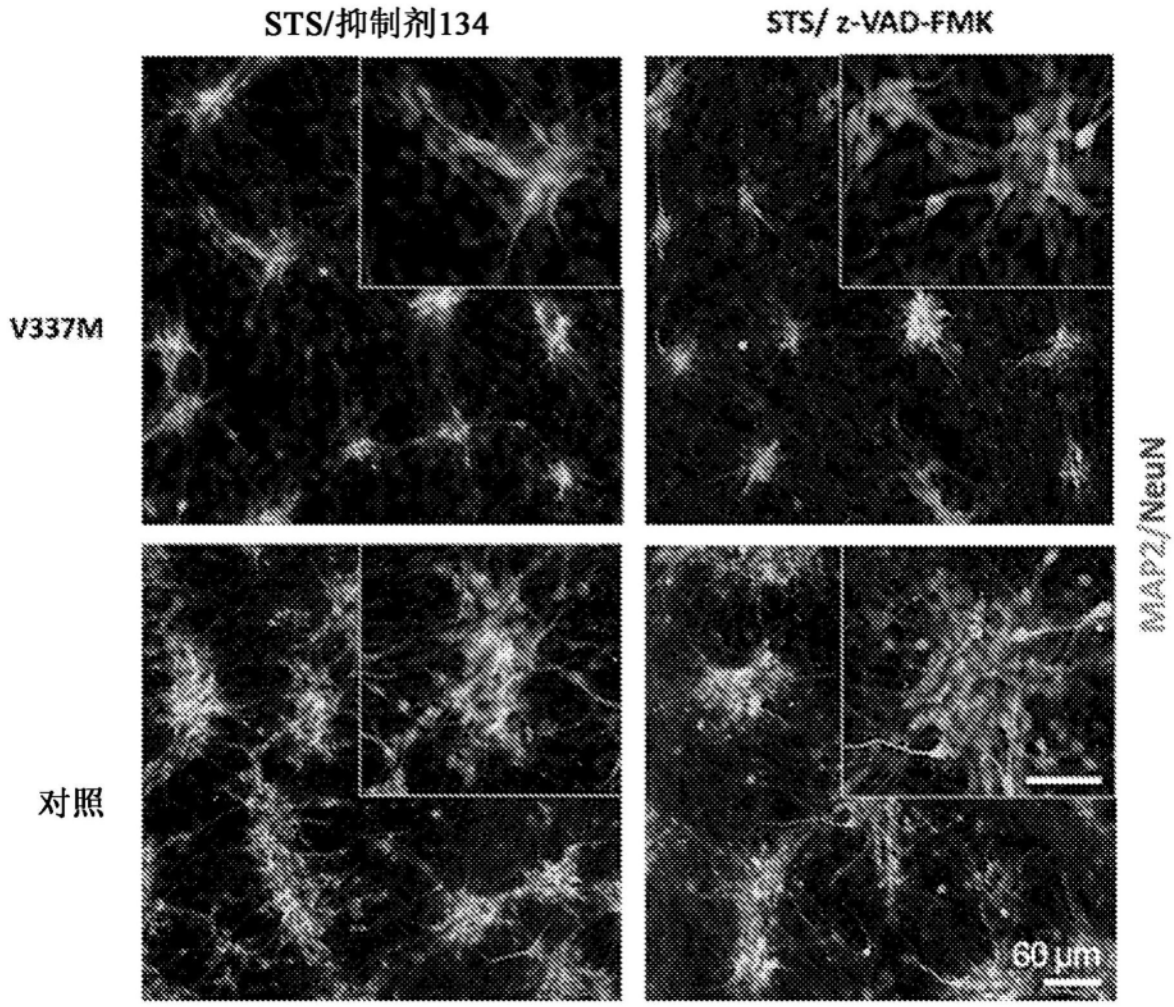


图4(续)