



(10) 授权公告号 CN 113166077 B

(45) 授权公告日 2025.01.28

(21) 申请号 201980076710.3

米歇尔·索西

(22) 申请日 2019.09.19

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

(65) 同一申请的已公布的文献号

有限公司 11262

申请公布号 CN 113166077 A

专利代理师 王纯婧 韦昌金

(43) 申请公布日 2021.07.23

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据

C07D 239/36 (2006.01)

62/734,173 2018.09.20 US

C07D 403/10 (2006.01)

62/767,313 2018.11.14 US

C07D 405/12 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 409/12 (2006.01)

2021.05.20

C07D 413/14 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

C07D 491/048 (2006.01)

PCT/US2019/052021 2019.09.19

C07D 491/10 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

C07D 403/12 (2006.01)

W02020/061375 EN 2020.03.26

A61P 13/02 (2006.01)

(73) 专利权人 布莱克史密斯医药公司

A61P 31/04 (2006.01)

地址 美国加利福尼亚州

(56) 对比文件

(72) 发明人 滕敏 巴斯卡尔·纳玛瓦尔

W0 2017083431 A2,2017.05.18

李晓明 克里斯蒂安·佩雷斯

W0 2019086452 A1,2019.05.09

大卫·T·普埃塔 伊恩·尤尔

W0 2022173758 A1,2022.08.18

阿黛尔·福克纳 霍利·阿顿

W0 2023055686 A1,2023.04.06

阿拉斯泰尔·帕克斯

W0 2018208987 A2,2018.11.15

瑟奇·康弗斯-雷尼耶

审查员 李青翠

权利要求书14页 说明书123页

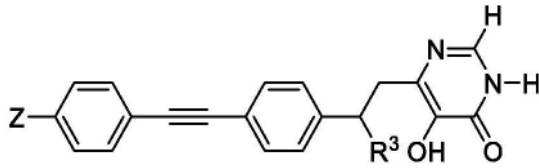
(54) 发明名称

抗菌化合物

(57) 摘要

本文提供了可用于抑制革兰氏阴性细菌生长的杂环衍生化合物和包含所述化合物的药物组合物。此外,本发明的化合物和组合物可用于治疗细菌感染,如尿路感染等。

1. 一种化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式(IV)的结构:



式(IV)

其中,

R^3 为未取代的烷基、 $-CO_2Me$ 、 $-CO_2Et$ 、 $(C_0-C_4$ 亚烷基) $-OH$ 、 $(C_0-C_4$ 亚烷基) $-OMe$ 、 $(C_0-C_4$ 亚烷基) $-NH_2$ 、 $(C_0-C_4$ 亚烷基) $-NHR^{11}$ 或 $(C_0-C_4$ 亚烷基) $-N(R^{11})_2$;

Z为-L-G;

L为键或未取代的 C_1-C_2 亚烷基;

G为任选取代的4至6元单环杂环基,其中G任选地被甲基、氧杂环丁烷基、吗啉基、 $-OMe$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、或 $-CH_2NHC(O)CH_2OH$ 取代;

每个 R^{11} 独立地为H、烷基、碳环基、杂环基或杂芳基烷基,其中每个 R^{11} 独立地未被取代或者被-F、-Cl、-CN、-OH、-OMe、 $-SO_2Me$ 或 $-C(O)Me$ 所取代,其中杂环基为包含1个选自N、O和S的杂原子的 C_2-C_{12} 杂环基;

或者同一氮原子上的两个 R^{11} 与它们所连接的氮一起形成N-杂环基,其任选地被-F、氧代、-CN、-OH或-OMe取代;

其中:

每个烷基为 C_1-C_4 烷基;

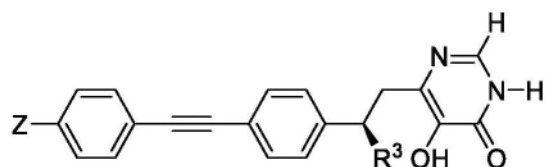
每个碳环基独立地为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基;

每个N-杂环基为包含一个氮的 C_2-C_{12} 杂环基,其中杂环基与分子剩余部分的连接点为通过氮原子;

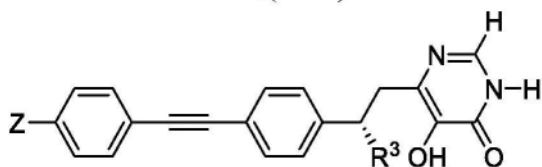
每个杂芳基为选自咪喃基、异噻唑基、咪唑基、异噁唑基、噁二唑基、噁唑基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、和三嗪基的单环杂芳基;并且

每个杂芳基烷基为 $(C_1-C_2$ 亚烷基)-杂芳基。

2. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式(IVa)或者式(IVb)的结构:

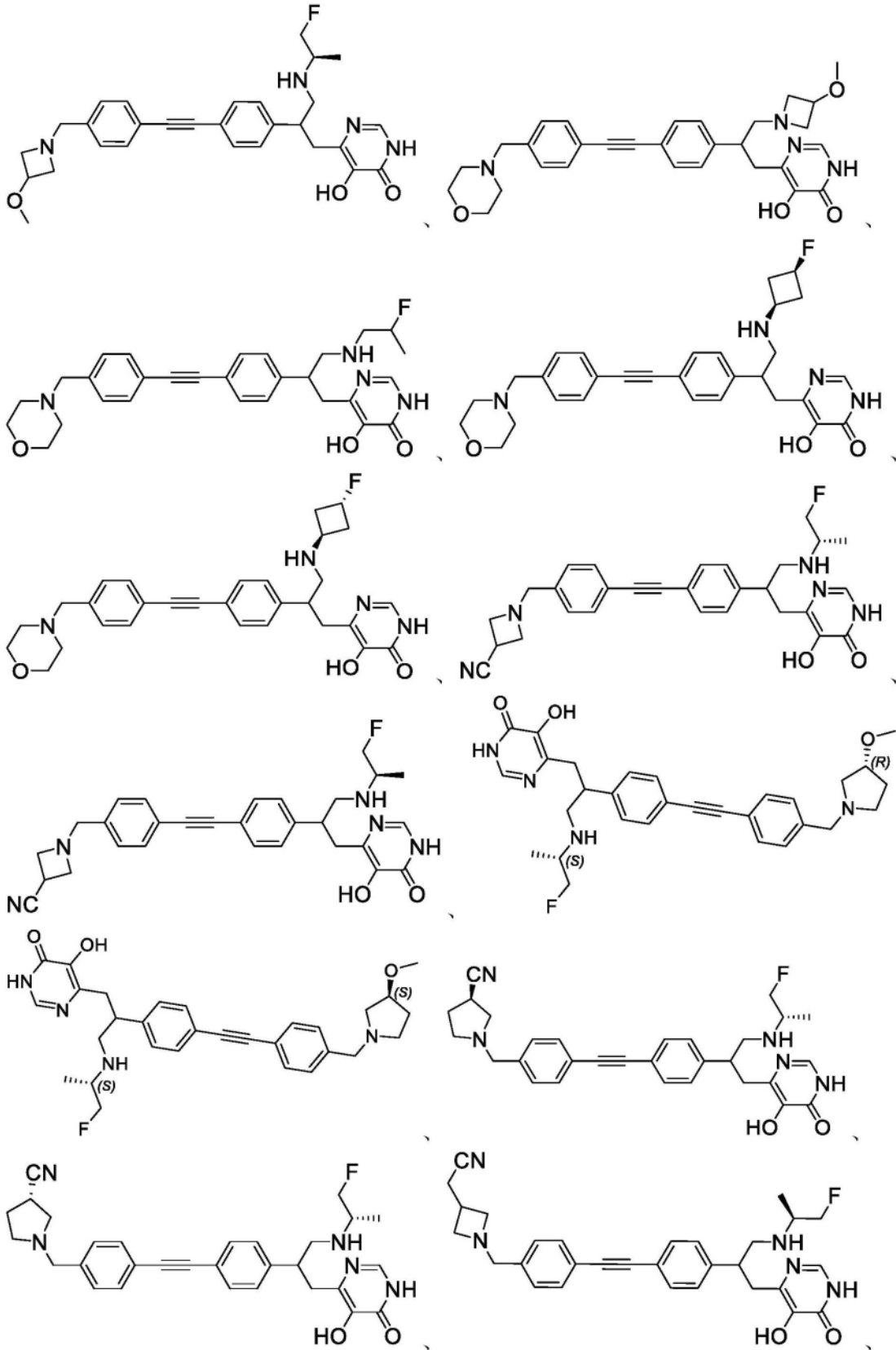


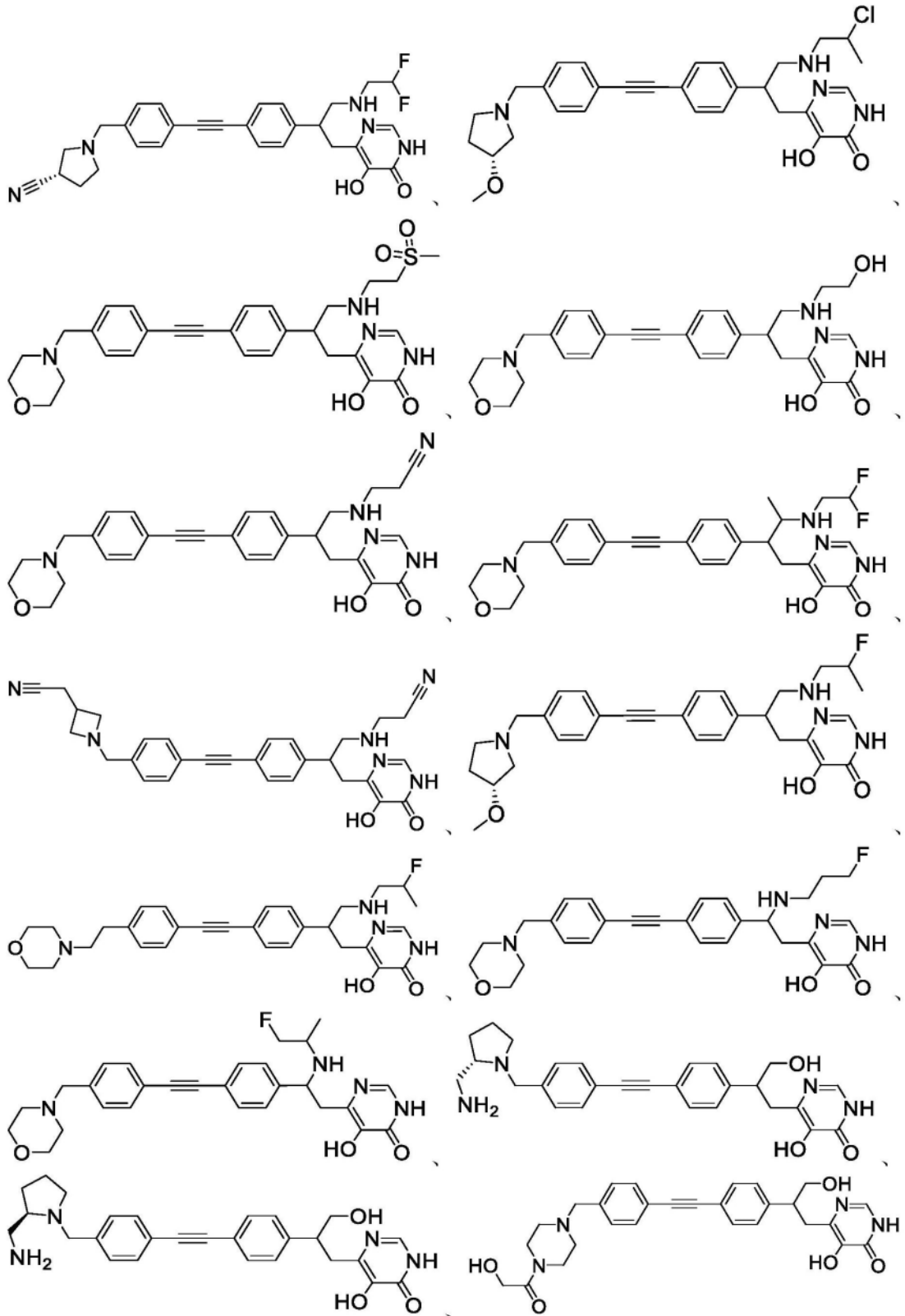
式(IVa)

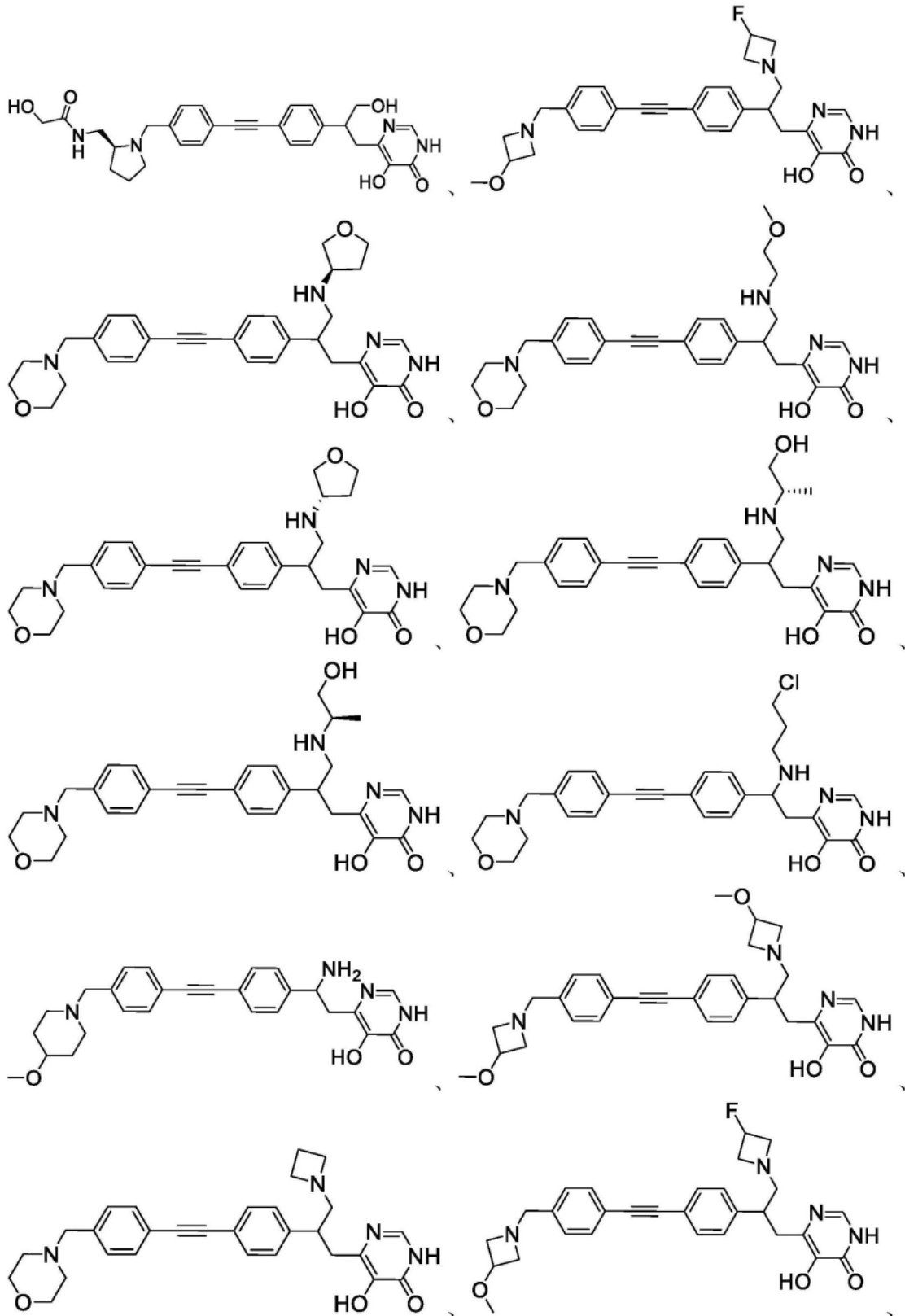


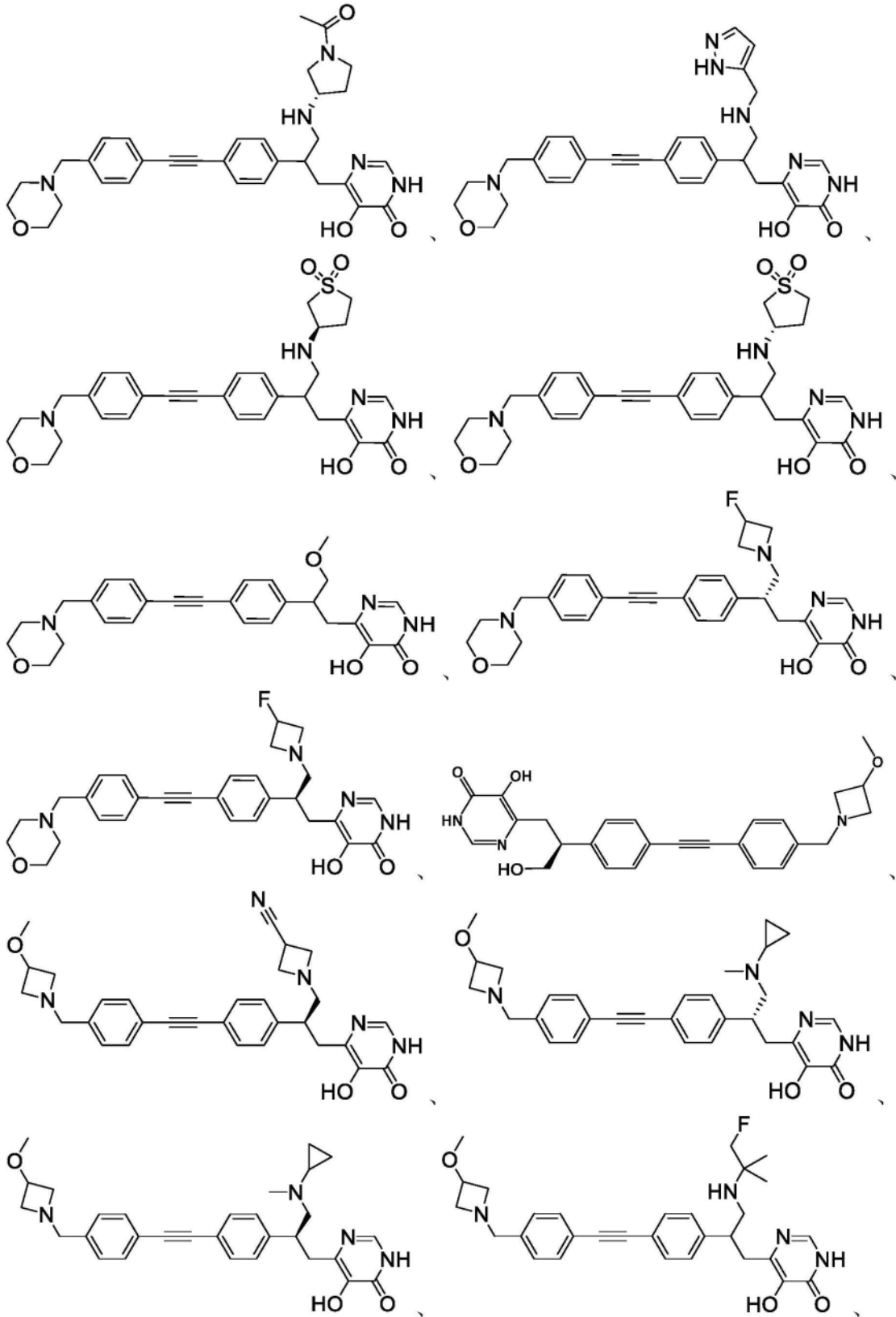
式(IVb)。

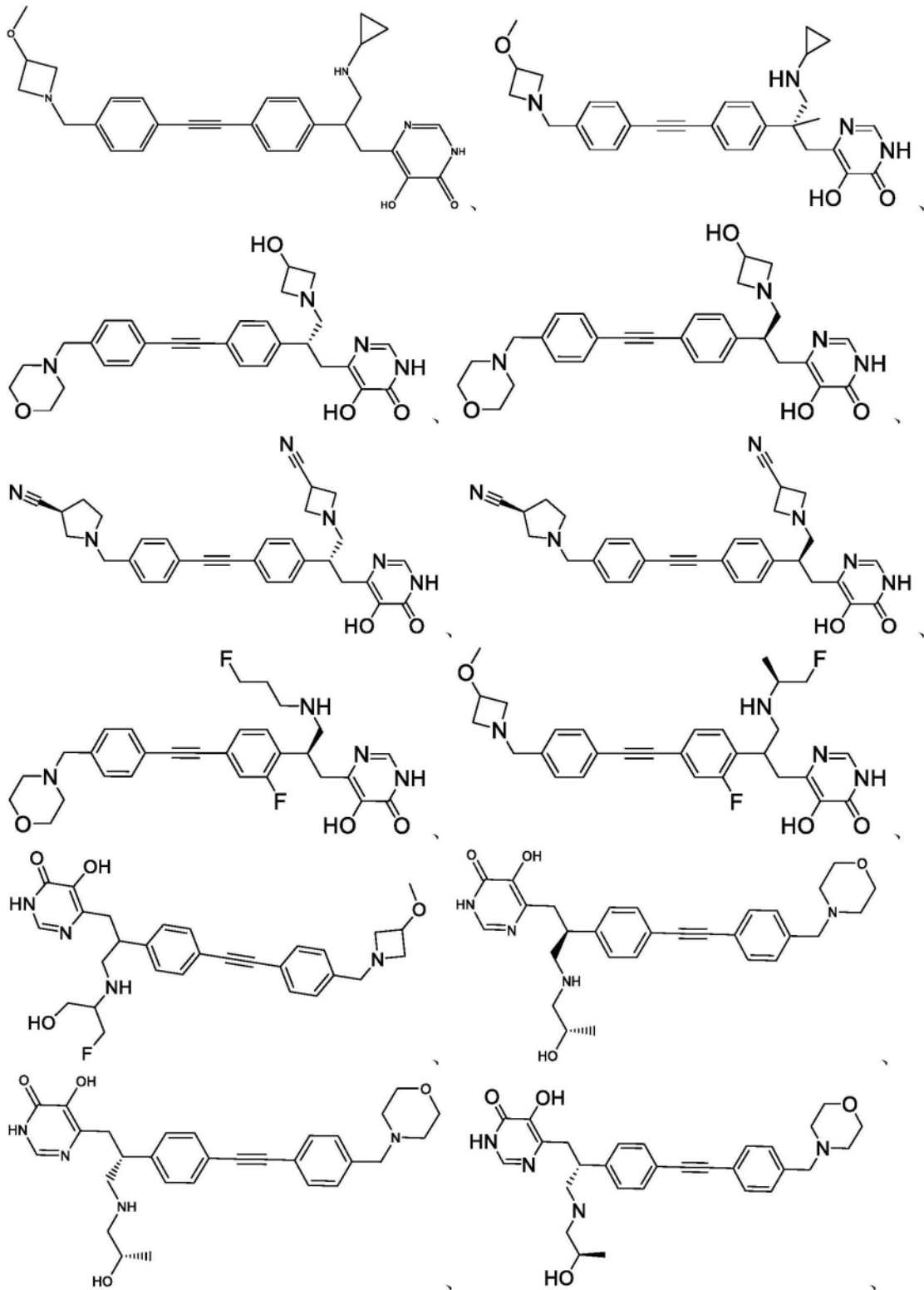
3. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:
R³为(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹¹)₂。
4. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:
两个R¹¹基团与它们所连接的氮接合起来形成任选地被-OH、-CN或-OMe所取代的N-杂环基。
5. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:
L为未取代的C₁-C₂亚烷基。
6. 根据权利要求5所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:
L为C₁-C₂亚烷基;
G为吗啉基或者吡咯烷基。
7. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:
G为吗啉基。
8. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:
两个R¹¹基团与它们所连接的氮接合起来形成任选地被-OH、-CN或-OMe所取代的氮杂环丁烷基。
9. 选自以下的化合物,或其药学上可接受的盐

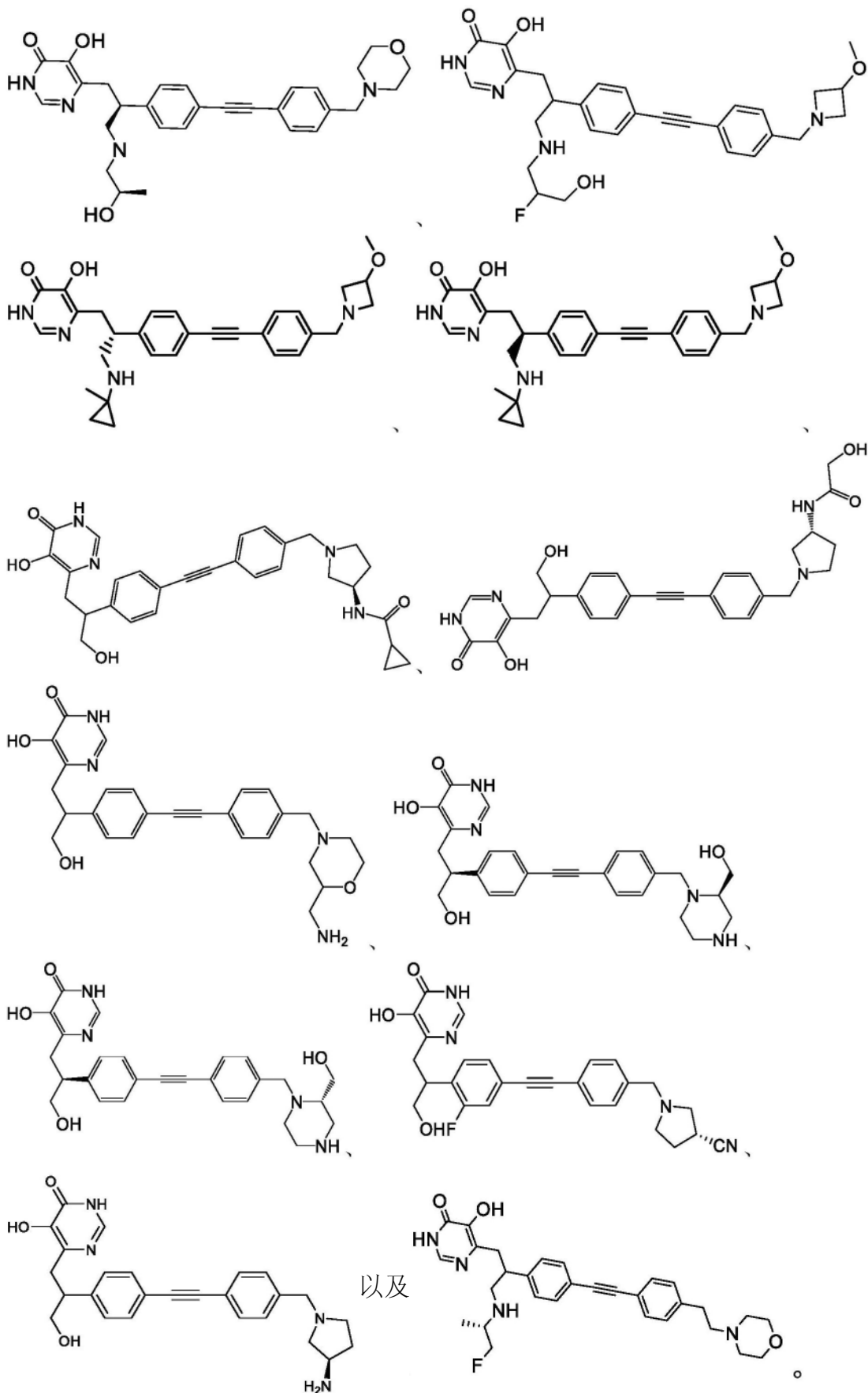


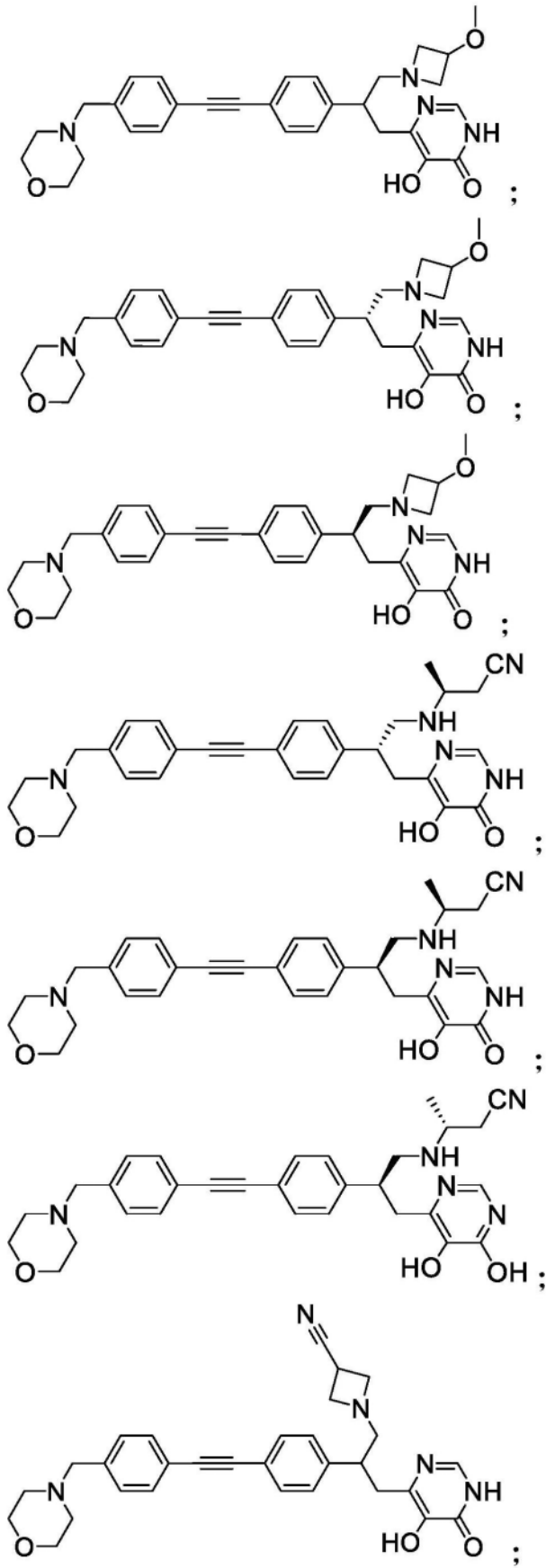


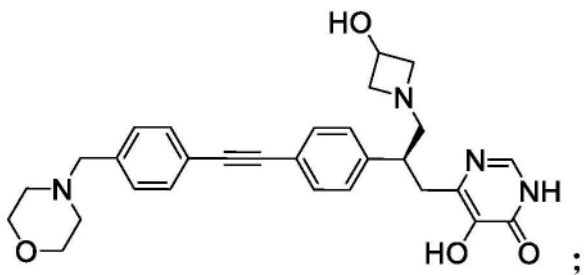
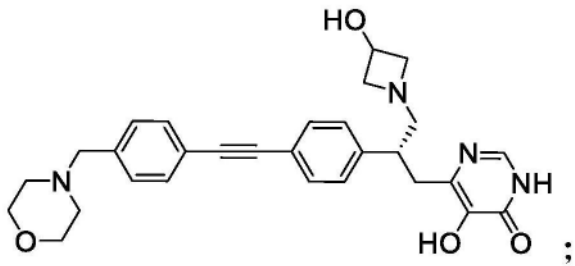
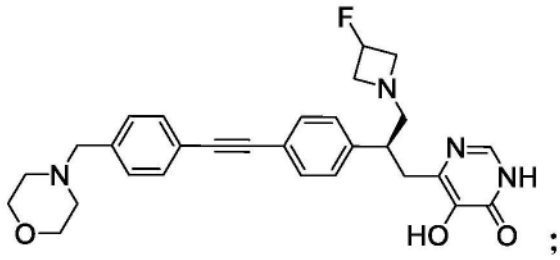
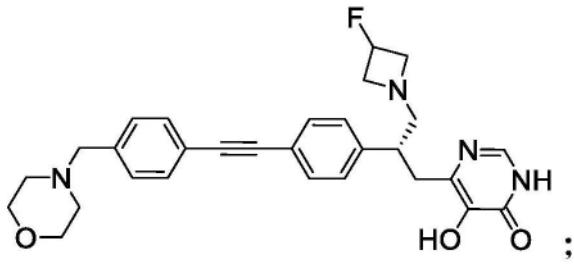
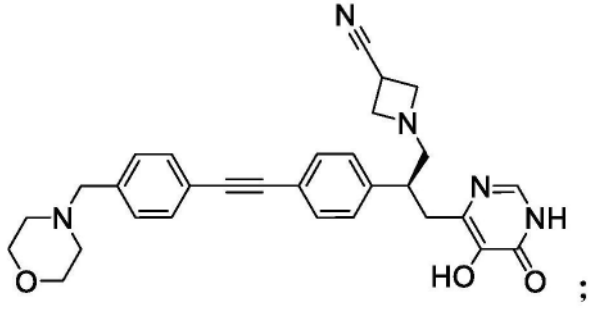
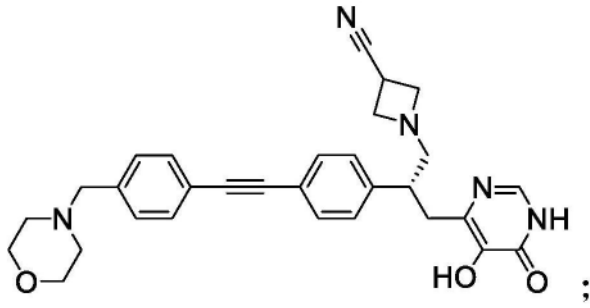




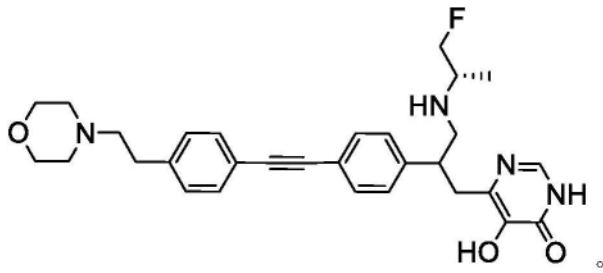




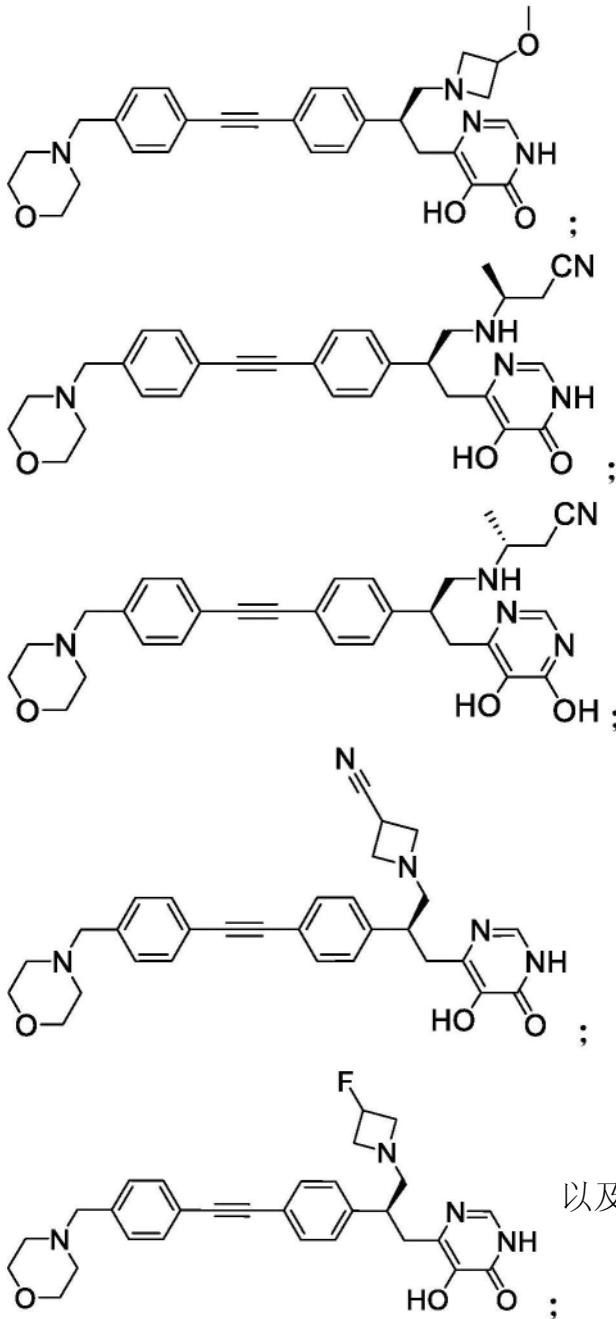


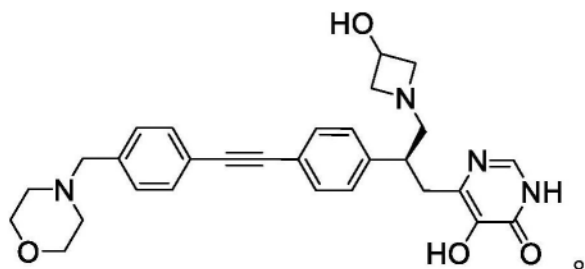


以及



11. 选自以下的化合物,或其药学上可接受的盐:





12. 一种药物组合物,其包含权利要求1-11中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

13. 权利要求1-11中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗有需要的患者中的革兰氏阴性细菌感染的药物中的应用。

14. 根据权利要求13所述的应用,其中所述革兰氏阴性细菌感染选自肺炎、脓毒症、腹腔内感染、皮肤感染和尿路感染。

15. 根据权利要求13所述的应用,其中所述革兰氏阴性细菌感染选自慢性尿路感染、复杂性尿路感染、膀胱炎、肾盂肾炎、尿道炎、复发性尿路感染、膀胱感染、尿道感染和肾脏感染。

16. 根据权利要求13-15中任一项所述的应用,其中所述革兰氏阴性细菌感染是慢性尿路感染。

17. 根据权利要求13-15中任一项所述的应用,其中所述革兰氏阴性细菌感染是复杂性尿路感染。

抗细菌化合物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2018年9月20日提交的第62/734,173号美国临时专利申请和2018年11月14日提交的第62/767,313号美国临时专利申请的权益,所述临时申请中的每一个均通过引用整体并入本文。

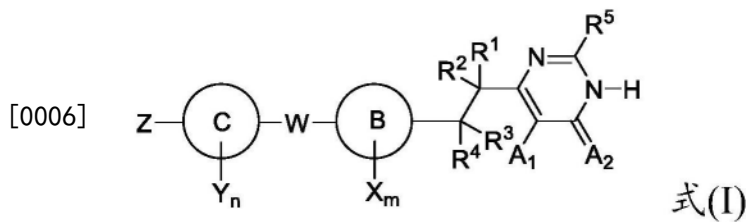
背景技术

[0003] 医学领域对有效治疗由细菌感染引起的疾病存在需求。

发明内容

[0004] 本文提供了可用于抑制革兰氏阴性细菌生长的杂环衍生化合物和包含所述化合物的药物组合物。此外,本发明的化合物和组合物可用于治疗细菌感染,如尿路感染等。

[0005] 本文提供了一种化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其具有式(I)的结构:



[0007] 其中,

[0008] n为0-4;

[0009] m为0-4;

[0010] A₁为OH或SH;

[0011] A₂为O或S;

[0012] R¹和R²各自独立地为H或任选取代的烷基;

[0013] 或者R¹和R²与它们所连接的碳一起形成=C(R¹¹)₂、=NR¹¹、=O或=S;

[0014] 或者R¹和R²与它们所连接的碳一起形成任选取代的3至6元碳环基或任选取代的含有1或2个选自O、N和S的杂原子的4至7元杂环基;

[0015] R³为任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-COR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CON(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CN、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-OR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-COR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-CO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-CON(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-SO₂N(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-O-SO₂N(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹¹)-PO(任选取代的C₁-C₄烷基)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-SO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-SO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-O-SO₂R¹¹、任选取代的

(C₀-C₄亚烷基)-C(=N-OR¹¹)(R¹¹)或任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-OP(=O)(OR¹¹)₂;

[0016] R⁴为H或任选取代的烷基;

[0017] 或者R³和R⁴与它们所连接的碳一起形成=C(R¹¹)₂、=NR¹¹、=O或=S;或者R³和R⁴与它们所连接的碳一起形成任选取代的3至6元碳环基或任选取代的含有1或2个选自O、N和S的杂原子的4至7元杂环基;

[0018] R⁵为H、卤素、任选取代的烷基、羟基、烷氧基、氰基、氨基或硝基;

[0019] 环B为芳基、碳环基、杂芳基或杂环基;

[0020] W为键、-C≡C-、亚双环[1.1.1]戊烷基、-C≡C-C≡C-、-CH=CH-或-CH₂CH₂;

[0021] 环C为芳基、碳环基、杂芳基或杂环基;

[0022] 每个X和Y独立地为H、任选取代的烷基、卤代、氟烷基、氰基、硝基、-N(R¹³)₂或-OR¹³;

[0023] 或者R³和一个X与居间原子一起形成任选取代的5至7元碳环基或任选取代的含有1或2个选自O、N和S的杂原子的5至7元杂环基;

[0024] Z为H、卤代、硝基或-L-G;

[0025] L为键或任选取代的C₁-C₄亚烷基;

[0026] G为任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、-CN、-N(R¹³)₂、-OR¹³、-COR¹³、-CO₂R¹³、-CON(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-COR¹³、-SO₂R¹³、-SO₂N(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-SO₂R¹³、-N(R¹⁴)-CON(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-CO₂R¹³、-O-CON(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-SO₂N(R¹³)₂、-O-SO₂N(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-SO₂-OR¹³或-C(=N-OR¹⁴)(R¹³);

[0027] 每个R¹¹独立地为H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基;

[0028] 或者同一氮原子上的两个R¹¹与它们所连接的氮一起形成任选取代的N-杂环基;

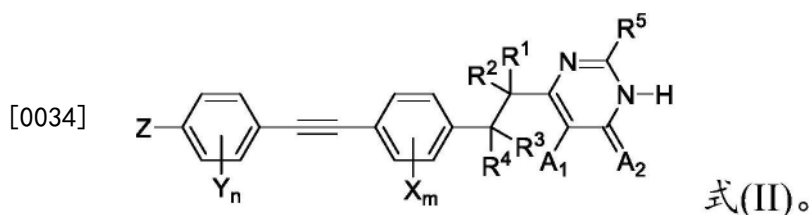
[0029] 每个R¹²独立地为H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基;

[0030] 每个R¹³为H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基;

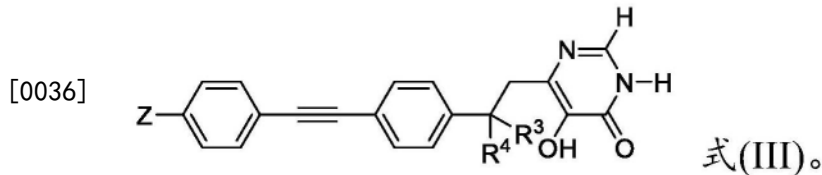
[0031] 或者同一氮原子上的两个R¹³与它们所连接的氮一起形成任选取代的N-杂环基;且

[0032] 每个R¹⁴独立地为H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基。

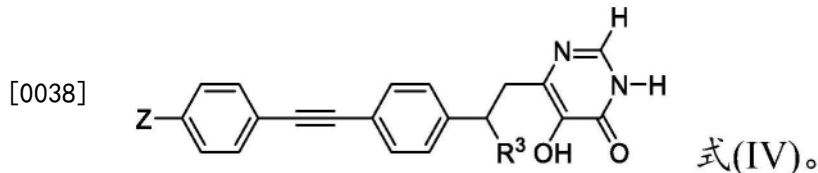
[0033] 在本文提供的一些实施方案中,所述式(I)化合物是式(II)化合物:



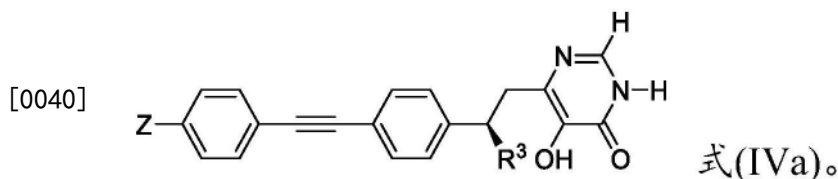
[0035] 在本文提供的一些实施方案中,所述式(I)或式(II)化合物是式(III)化合物:



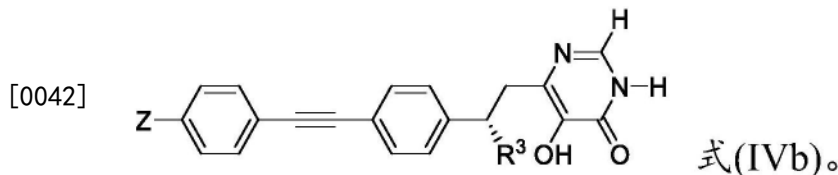
[0037] 在本文提供的一些实施方案中,所述式(I)或式(II)或式(III)化合物是式(IV)化合物:



[0039] 在本文提供的一些实施方案中,所述式(I)或式(II)或式(III)化合物是式(IVa)化合物:



[0041] 在本文提供的一些实施方案中,所述式(I)或式(II)或式(III)化合物是式(IVb)化合物:



[0043] 另一方面提供了包含本文所述化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0044] 在另一方面,本文提供了一种治疗有需要的患者中的革兰氏阴性细菌感染的方法,其包括向该患者施用包含本文所述化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在本文提供的一些实施方案中,所述革兰氏阴性细菌感染选自肺炎、脓毒症、囊性纤维化、腹腔内感染、皮肤感染和尿路感染。在本文提供的一些实施方案中,所述革兰氏阴性细菌感染选自慢性尿路感染、复杂性尿路感染、膀胱炎、肾盂肾炎、尿道炎、复发性尿路感染、膀胱感染、尿道感染和肾脏感染。

[0045] 在另一方面,本文提供了一种抑制UDP- {3-O- [(R)-3-羟基肉豆蔻酰基]} -N-乙酰基葡萄糖胺脱乙酰酶的方法,其包括使该酶与本文所述的化合物接触。

[0046] 在另一方面,本文提供了一种治疗有需要的患者中的细菌感染的方法,其包括向该患者施用包含本文所述化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药以及药学上可接受的赋形剂的组合物。

[0047] 援引并入

[0048] 本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请均为了此处所述的具体目的通过引用并入本文。

具体实施方式

[0049] 如在本文中和在所附权利要求书中所用的,单数形式“一种”、“一个”和“该”包括复数指代物,除非上下文另有明确说明。因此,例如,提及“一种药剂”包括多种这样的药剂,而提及“该细胞”包括提及一种或多种细胞(或多个细胞)和本领域技术人员已知的其等同物,等等。当本文针对物理性质如分子量或化学性质如化学式使用范围时,旨在包括本文中范围和具体实施方案的所有组合和子组合。当提及数字或数值范围时使用的术语“约”是指所提及的数字或数值范围为在实验可变性范围内(或者在统计实验误差范围内)的近似值,因此在一些情况下,该数字或数值范围将在所述数字或数值范围的1%至15%之间变化。术语“包含”(以及相关的术语,如“包括”或“具有”或“含有”)并非旨在排除,在其他某些实施方案中,例如,本文描述的任何物质组成、组合物、方法或过程等的实施方案“由所述特征组成”或“基本上由所述特征组成”。

[0050] 定义

[0051] 如在本说明书及所附权利要求书中所使用的,除非指出意思相反,否则下列术语具有以下所述的含义。

[0052] “氨基”是指-NH₂基团。

[0053] “氰基”是指-CN基团。

[0054] “硝基”是指-NO₂基团。

[0055] “氧杂”是指-O-基团。

[0056] “氧代”是指=O基团。

[0057] “硫代”是指=S基团。

[0058] “亚氨基”是指=N-H基团。

[0059] “肟基”是指=N-OH基团。

[0060] “胍基”是指=N-NH₂基团。

[0061] “烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成、不含不饱和度、具有1-15个碳原子(例如, C₁-C₁₅烷基)的直链或支链的烃链基团。在某些实施方案中,烷基包含1至13个碳原子(例如, C₁-C₁₃烷基)。在某些实施方案中,烷基包含1至8个碳原子(例如, C₁-C₈烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1至5个碳原子(例如, C₁-C₅烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1至4个碳原子(例如, C₁-C₄烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1至3个碳原子(例如, C₁-C₃烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1至2个碳原子(例如, C₁-C₂烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一个碳原子(例如, C₁烷基)。在其他实施方案中,烷基包含5至15个碳原子(例如, C₅-C₁₅烷基)。在其他实施方案中,烷基包含5至8个碳原子(例如, C₅-C₈烷基)。在其他实施方案中,烷基包含2至5个碳原子(例如, C₂-C₅烷基)。在其他实施方案中,烷基包含3至5个碳原子(例如, C₃-C₅烷基)。在其他实施方案中,该烷基选自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(异丙基)、1-丁基(正丁基)、1,1-甲基丙基(仲丁基)、2-甲基丙基(异丁基)、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、1-戊基(正戊基)。该烷基通过单键与该分子的其余部分连接。除非在说明书中另有明确规定,否则烷基任选地被一个或多个下列取代基取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基甲硅烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-OC(O)-N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)S(O)_tR^a(其中t为1或2)、-S(O)_tOR^a(其中t为1或2)、-S(O)_tR^a(其中t为1或2)和-S(O)_tN(R^a)₂(其中t为1或2),其中每个R^a独

立地为氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0062] “烷氧基”是指式-0-烷基的通过氧原子键合的基团,其中烷基为如上定义的烷基链。

[0063] “烯基”是指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个碳碳双键且具有2-12个碳原子的直链或支链的烃链基团。在某些实施方案中,烯基包含2至8个碳原子。在其他实施方案中,烯基包含2至4个碳原子。该烯基通过单键与分子的其余部分连接,例如,乙烯基、丙-1-烯基(即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。除非在说明书中另有明确规定,否则烯基任选地被一个或多个下列取代基取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基甲硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t为1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中t为1或2)、 $-S(O)_tR^a$ (其中t为1或2)和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t为1或2),其中每个 R^a 独立地为氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0064] “炔基”是指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个碳碳三键、具有2-12个碳原子的直链或支链的烃链基团。在某些实施方案中,炔基包含2至8个碳原子。在其他实施方案中,炔基包含2至6个碳原子。在其他实施方案中,炔基包含2至4个碳原子。炔基通过单键与分子的其余部分连接,例如,乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。除非在说明书中另有明确规定,否则炔基任选地被一个或多个下列取代基取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基甲硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t为1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中t为1或2)、 $-S(O)_tR^a$ (其中t为1或2)和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t为1或2),其中每个 R^a 独立地为氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0065] “亚烷基”或“亚烷基链”指连接分子的其余部分与基团的直链或支链二价烃链,其仅由碳和氢组成,不包含不饱和度并具有1-12个碳原子,例如,亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚正丁基等。亚烷基链通过单键与该分子的其余部分连接并通过单键与该基团连接。亚烷基

链与分子的其余部分以及与基团的连接点是通过亚烷基链中的一个碳或通过该链内的任意两个碳。在某些实施方案中,亚烷基包含1至8个碳原子(例如,C₁-C₈亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含1至5个碳原子(例如,C₁-C₅亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含1至4个碳原子(例如,C₁-C₄亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含1至3个碳原子(例如,C₁-C₃亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含1至2个碳原子(例如,C₁-C₂亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含1个碳原子(例如,C₁亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含5至8个碳原子(例如,C₅-C₈亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含2至5个碳原子(例如,C₂-C₅亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含3至5个碳原子(例如,C₃-C₅亚烷基)。除非在说明书中另有明确规定,否则亚烷基链任选地被一个或多个下列取代基取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基甲硅烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-OC(O)-N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)S(O)_tR^a(其中t为1或2)、-S(O)_tOR^a(其中t为1或2)、-S(O)_tR^a(其中t为1或2)和-S(O)_tN(R^a)₂(其中t为1或2),其中每个R^a独立地为氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0066] “亚烯基”或“亚烯基链”是指将分子的其余部分与基团连接的直链或支链二价烃链,其仅由碳和氢组成,含有至少一个碳碳双键,并且具有2至12个碳原子。亚烯基链通过单键连接至分子的其余部分,并且通过单键连接至基团。在某些实施方案中,亚烯基包含2至8个碳原子(例如,C₂-C₈亚烯基)。在其他实施方案中,亚烯基包含2至5个碳原子(例如,C₂-C₅亚烯基)。在其他实施方案中,亚烯基包含2至4个碳原子(例如,C₂-C₄亚烯基)。在其他实施方案中,亚烯基包含2至3个碳原子(例如,C₂-C₃亚烯基)。在其他实施方案中,亚烯基包含5至8个碳原子(例如,C₅-C₈亚烯基)。在其他实施方案中,亚烯基包含2至5个碳原子(例如,C₂-C₅亚烯基)。在其他实施方案中,亚烯基包含3至5个碳原子(例如,C₃-C₅亚烯基)。除非在说明书中另有明确规定,否则亚烯基链任选地被一个或多个下列取代基取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基甲硅烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-OC(O)-N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)S(O)_tR^a(其中t为1或2)、-S(O)_tOR^a(其中t为1或2)、-S(O)_tR^a(其中t为1或2)和-S(O)_tN(R^a)₂(其中t为1或2),其中每个R^a独立地为氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0067] “亚炔基”或“亚炔基链”是指将分子的其余部分与基团连接的直链或支链二价烃链,其仅由碳和氢组成,含有至少一个碳碳三键,并且具有2至12个碳原子。亚炔基链通过单键连接至分子的其余部分,并且通过单键连接至基团。在某些实施方案中,亚炔基包含2至8

个碳原子(例如, C_2-C_8 亚炔基)。在其他实施方案中,亚炔基包含2至5个碳原子(例如, C_2-C_5 亚炔基)。在其他实施方案中,亚炔基包含2至4个碳原子(例如, C_2-C_4 亚炔基)。在其他实施方案中,亚炔基包含2至3个碳原子(例如, C_2-C_3 亚炔基)。在其他实施方案中,亚炔基包含2个碳原子(例如, C_2 亚炔基)。在其他实施方案中,亚炔基包含5至8个碳原子(例如, C_5-C_8 亚炔基)。在其他实施方案中,亚炔基包含3至5个碳原子(例如, C_3-C_5 亚炔基)。除非在说明书中另有明确规定,否则亚炔基链任选地被一个或多个下列取代基取代: 卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基甲硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t为1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中t为1或2)、 $-S(O)_tR^a$ (其中t为1或2) 和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t为1或2), 其中每个 R^a 独立地为氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0068] “芳基”是指通过从环碳原子上去除氢原子而由芳族单环或多环烃环体系衍生的基团。芳族单环或多环烃环体系仅包含氢和来自5-18个碳原子的碳, 其中该环系中的至少一个环是完全不饱和的, 即, 其根据休克尔(Hückel)理论包含环状、离域的 $(4n+2)\pi$ -电子体系。衍生出芳基的环系包括但不限于诸如苯、茚、茛满、茛、四氢化萘和萘等基团。除非在说明书中另有明确说明, 否则术语“芳基”或前缀“芳”(如在“芳烷基”中)意在包括任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基所取代的芳基基团: 烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)R^a$ 、 $-R^b-OC(O)OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t为1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t为1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t为1或2) 和 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t为1或2) (其中t为1或2), 其中每个 R^a 独立地为氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代), 每个 R^b 独立地为直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链, 且 R^c 为直链或支链亚烷基或亚烯基链, 并且除非另有说明, 其中上述取代基中的每一个为未取代的。

[0069] “芳烷基”是指式 $-R^c$ -芳基的基团, 其中 R^c 为如上文所定义的亚烷基链, 例如, 亚甲基、亚乙基等。芳烷基基团的亚烷基链部分如上文针对亚烷基链所述任选地被取代。芳烷基基团的芳基部分如上文针对芳基所述任选地被取代。

[0070] “芳烯基”是指式 $-R^d$ -芳基的基团, 其中 R^d 为如上文所定义的亚烯基链。芳烯基基团

的芳基部分如上文针对芳基所述任选地被取代。芳烯基基团的亚烯基链部分如上文针对亚烯基所述任选地被取代。

[0071] “芳炔基”是指式- R^e -芳基的基团,其中 R^e 为如上文所定义的亚炔基链。芳炔基基团的芳基部分如上文针对芳基所述任选地被取代。芳炔基基团的亚炔基链部分如上文针对亚炔基链所述任选地被取代。

[0072] “芳烷氧基”是指式- $O-R^c$ -芳基的通过氧原子键合的基团,其中 R^c 为如上文所定义的亚烷基链,例如,亚甲基、亚乙基等。芳烷基基团的亚烷基链部分如上文针对亚烷基链所述任选地被取代。芳烷基基团的芳基部分如上文针对芳基所述任选地被取代。

[0073] “碳环基”是指仅由碳和氢原子组成的稳定的非芳族单环或多环烃基团,其包括稠环或桥环体系,具有3至15个碳原子。在某些实施方案中,碳环基包含3至10个碳原子。在其他实施方案中,碳环基包含5至7个碳原子。该碳环基通过单键与分子的其余部分连接。碳环基是饱和的(即仅包含单一C-C键)或不饱和的(即含有一个或多个双键或三键)。完全饱和的碳环基基团还被称为“环烷基”。单环环烷基的实例包括,例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。不饱和的碳环基还被称为“环烯基”。单环环烯基的实例包括,例如,环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。多环碳环基基团包括,例如,金刚烷基、降冰片基(即,双环[2.2.1]庚烷基)、降冰片烯基、十氢萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚烷基等。除非在说明书中另有明确说明,否则术语“碳环基”意在包括任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基所取代的碳环基基团:烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、氧代、硫代、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t为1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t为1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t为1或2)和 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t为1或2)(其中t为1或2),其中每个 R^a 独立地为氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),每个 R^b 独立地为直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,且 R^c 为直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且除非另有说明,其中上述取代基中的每一个为未取代的。

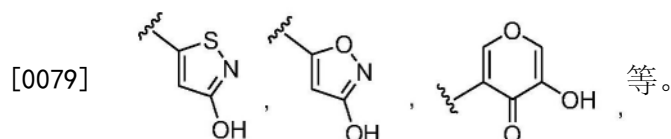
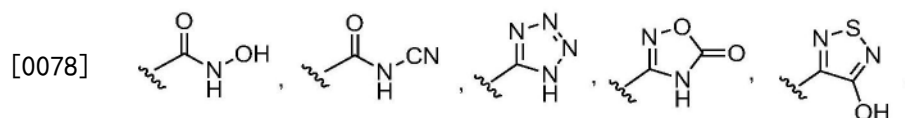
[0074] “碳环基烷基”是指式- R^c -碳环基的基团,其中 R^c 为如上文所定义的亚烷基链。该亚烷基链和碳环基基团如上文所定义的任选地被取代。

[0075] “碳环基炔基”是指式- R^c -碳环基的基团,其中 R^c 为如上文所定义的亚炔基链。该亚炔基链和碳环基基团如上文所述任选地被取代。

[0076] “碳环基烷氧基”是指式- $O-R^c$ -碳环基的通过氧原子键合的基团,其中 R^c 为如上所定义的亚烷基链。该亚烷基链和碳环基基团如上文所述任选地被取代。

[0077] 如本文所用的,“羧酸生物电子等排体”是指表现出与羧酸部分类似的物理、生物

和/或化学性质的官能团或部分。羧酸生物电子等排体的实例包括但不限于：



[0080] “卤代”或“卤素”是指溴代、氯代、氟代或碘代取代基。

[0081] “氟烷基”是指被一个或多个如上定义的氟代基团取代的如上定义的烷基基团，例如，三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等。在一些实施方案中，氟烷基的烷基部分如以上针对烷基所述任选地被取代。

[0082] “杂环基”是指稳定的3至18元非芳族环基团，其包含2至12个碳原子和1至6个选自氮、氧和硫的杂原子。除非在说明书中另有明确说明，否则杂环基基团是单环、双环、三环或四环的环系，其任选地包括稠环、桥环或螺环体系。杂环基基团中的杂原子任选地被氧化。如果存在一个或多个氮原子，其任选地被季铵化。杂环基是部分或完全饱和的。杂环基通过环中的任何原子连接至分子的其余部分。这类杂环基基团的实例包括但不限于二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫杂吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧化-硫代吗啉基。除非在说明书中另有明确说明，否则术语“杂环基”意在包括任选地被一个或多个选自以下的取代基所取代的如上定义的杂环基基团：烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、氧代、硫代、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t为1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t为1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t为1或2)和 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t为1或2) (其中t为1或2)，其中每个 R^a 独立地为氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)，每个 R^b 独立地为直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链，且 R^c 为直链或支链亚烷基或亚烯基链，并且除非另有说明，其中上述取代基中的每一个为未取代的。

[0083] “N-杂环基”或“N-连接的杂环基”是指含有至少一个氮的如上定义的杂环基基团，并且其中该杂环基基团与该分子的其余部分的连接点是通过该杂环基基团中的氮原子。N-杂环基基团如上文针对杂环基基团所述任选地被取代。这样的N-杂环基基团的实例包括但

不限于1-吗啉基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑啉基和咪唑烷基。

[0084] “C-杂环基”或“C-连接的杂环基”是指含有至少一个杂原子的如上定义的杂环基基团,并且其中该杂环基基团与该分子的其余部分的连接点是通过该杂环基基团中的碳原子。C-杂环基基团如上文针对杂环基基团所述任选地被取代。这样的C-杂环基基团的实例包括但不限于2-吗啉基、2-或3-或4-哌啶基、2-哌嗪基、2-或3-吡咯烷基等。

[0085] “杂环基烷基”是指式-R^c-杂环基的基团,其中R^c为如上所定义的亚烷基链。如果杂环基为含氮的杂环基,则该杂环基任选地在该氮原子处连接至烷基基团。杂环基烷基基团的亚烷基链如上文针对亚烷基链所述任选地被取代。杂环基烷基基团的杂环基部分如上文针对杂环基所述任选地被取代。

[0086] “杂环基烷氧基”是指式-O-R^c-杂环基的通过氧原子键合的基团,其中R^c为如上所定义的亚烷基链。如果杂环基为含氮的杂环基,则该杂环基任选地在该氮原子处连接至烷基基团。杂环基烷氧基基团的亚烷基链如上文针对亚烷基链所述任选地被取代。杂环基烷氧基基团的杂环基部分如上文针对杂环基所述任选地被取代。

[0087] “杂芳基”是指由包含2至17个碳原子以及1至6个选自氮、氧和硫的杂原子的3至18元芳环基团衍生的基团。如本文所用的,杂芳基基团是单环、双环、三环或四环环系,其中该环系中的至少一个环是完全不饱和的,即,其根据休克尔(Hückel)理论包含环状、离域的(4n+2) π -电子体系。杂芳基包括稠合或桥连的环系。杂芳基基团中的杂原子任选地被氧化。如果存在一个或多个氮原子,其任选地被季铵化。杂芳基通过环中的任何原子与分子的其余部分连接。杂芳基的实例包括但不限于氮杂萘基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、1,3-苯并二氧戊环基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂萘基、苯并[b][1,4]噁唑基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基(benzonaphthofuranyl)、苯并噁唑基、苯并二氧戊环基、苯并二噁英基(benzodioxinyl)、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基(benzopyranonyl)、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基(benzofuranonyl)、苯并噻吩基(benzothieryl)(benzothiophenyl)、苯并噻吩并[3,2-d]噻唑基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑基、噁唑基、环戊并[d]噻唑基、6,7-二氢-5H-环戊并[4,5]噻吩并[2,3-d]噻唑基、5,6-二氢苯并[h]喹唑啉基、5,6-二氢苯并[h]噁唑基、6,7-二氢-5H-苯并[6,7]环庚并[1,2-c]吡嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]噻唑基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]吡嗪基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]吡啶基、异噻唑基、咪唑基、吡啶基、吡啶并[3,4-d]噻唑基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]噻唑基、吡啶并[3,4-d]噻唑基、吡嗪基、噻唑基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹唑啉基、5,6,7,8-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]噻唑基、6,7,8,9-四氢-5H-环庚并[4,5]噻吩并[2,3-d]噻唑基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,5-c]吡嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]噻唑基、噻吩并[3,2-d]噻唑基、噻吩并[2,3-c]吡啶基和噻

吩基(thiophenyl) (即噻吩基(thienyl))。除非在说明书中另有明确说明,否则术语“杂芳基”意在包括任选地被一个或多个选自以下的取代基所取代的如上所定义的杂芳基基团:烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、卤代烯基、卤代炔基、氧代、硫代、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t为1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t为1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t为1或2)和 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t为1或2) (其中t为1或2),其中每个 R^a 独立地为氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),每个 R^b 独立地为直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,且 R^c 为直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且除非另有说明,其中上述取代基中的每一个为未取代的。

[0088] “N-杂芳基”是指含有至少一个氮的如上定义的杂芳基基团,并且其中该杂芳基基团与该分子的其余部分的连接点是通过该杂芳基基团中的氮原子。N-杂芳基基团如上文针对杂芳基基团所述任选地被取代。

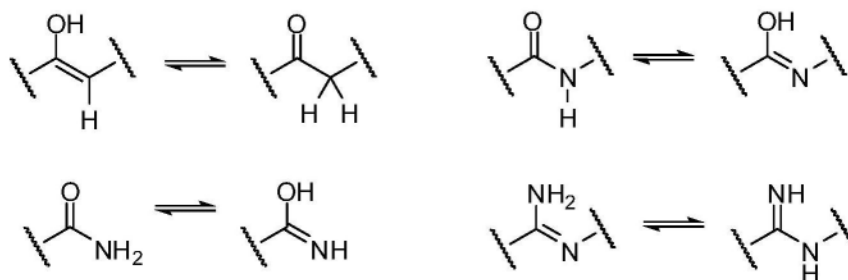
[0089] “C-杂芳基”是指如上所定义的杂芳基,其中该杂芳基基团与该分子的其余部分的连接点是通过该杂芳基基团中的碳原子。C-杂芳基基团如上文针对杂芳基基团所述任选地被取代。

[0090] “杂芳基烷基”是指式 $-R^c$ -杂芳基的基团,其中 R^c 为如上所定义的亚烷基链。如果杂芳基为含氮的杂芳基,则该杂芳基任选地在该氮原子处与烷基基团连接。杂芳基烷基基团的亚烷基链如上文针对亚烷基链所定义的任选地被取代。杂芳基烷基基团的杂芳基部分如上文针对杂芳基所定义的任选地被取代。

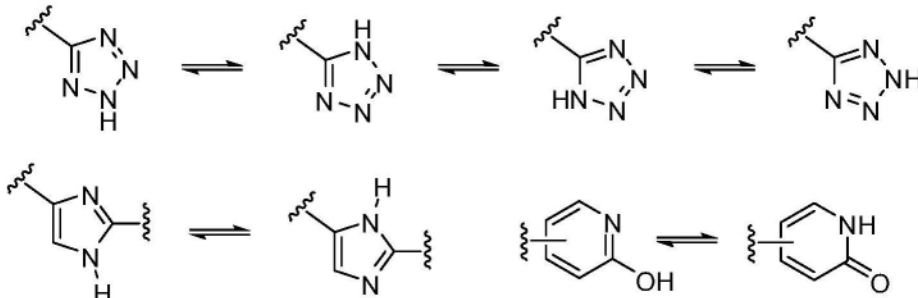
[0091] “杂芳基烷氧基”是指式 $-O-R^c$ -杂芳基的通过氧原子键合的基团,其中 R^c 为如上所定义的亚烷基链。如果杂芳基为含氮的杂芳基,则该杂芳基任选地在该氮原子处与烷基基团连接。杂芳基烷氧基基团的亚烷基链如上文针对亚烷基链所定义的任选地被取代。杂芳基烷氧基基团的杂芳基部分如上文针对杂芳基所定义的任选地被取代。

[0092] 在一些实施方案中,本文公开的化合物含有一个或多个不对称中心,因此产生了对映异构体、非对映异构体以及根据绝对立体化学被定义为(R)-或(S)-的其他立体异构形式。除非另有说明,否则本公开意在涉及本文公开的化合物的所有立体异构形式。当本文所述的化合物含有烯烃双键时,除非另有说明,否则本发明意在同时包括E和Z几何异构体(例如,顺式或反式)。同样,还意在包括所有可能的异构体,以及其外消旋形式和光学纯形式,和所有互变异构形式。术语“几何异构体”是指烯烃双键的E或Z几何异构体(例如顺式或反式)。术语“位置异构体”是指围绕中心环的结构异构体,如围绕苯环的邻位、间位和对位异构体。

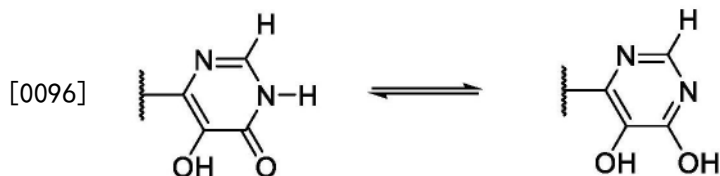
[0093] “互变异构体”是指这样的分子,其中质子从分子的一个原子移动到同一分子的另一原子是可能的。在某些实施方案中,本文提供的化合物作为互变异构体存在。在可能发生互变异构的情形下,将存在互变异构体的化学平衡。互变异构体的确切比例取决于若干因素,包括物理状态、温度、溶剂和pH。互变异构平衡的一些实例包括:



[0094]



[0095] 在一些情况下,本文公开的杂环LpxC抑制性化合物以互变异构形式存在。为了清楚起见,所述化合物的结构以一种互变异构形式进行说明。供选择的互变异构形式被明确地包括在本公开中,例如,以下所示的结构。



[0097] 在一些实施方案中,本文公开的化合物以不同的富集同位素形式使用,例如,富含²H、³H、¹¹C、¹³C和/或¹⁴C含量的形式。在一个特定实施方案中,所述化合物在至少一个位置处被氘化。这类氘化形式可通过美国专利5,846,514和6,334,997所述的程序制备。如美国专利5,846,514和6,334,997所述,氘化可改善代谢稳定性和/或功效,从而增加药物的作用持续时间。

[0098] 除非另有说明,否则本文所示的结构旨在包括仅在是否存在一个或多个同位素富集的原子方面不同的化合物。例如,除了氢被氘或氚替代或者碳被¹³C-或¹⁴C-富集的碳替代之外具有本结构的化合物也在本公开的范围之内。

[0099] 本公开的化合物任选地在构成此类化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。例如,可使用同位素如氘(²H)、氚(³H)、碘-125(¹²⁵I)或碳-14(¹⁴C)标记化合物。用²H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵C、¹²N、¹³N、¹⁵N、¹⁶N、¹⁸O、¹⁷O、¹⁴F、¹⁵F、¹⁶F、¹⁷F、¹⁸F、³³S、³⁴S、³⁵S、³⁶S、³⁵Cl、³⁷Cl、⁷⁹Br、⁸¹Br、¹²⁵I进行的同位素取代均在预期之内。本公开的化合物的所有同位素变化,无论是否为放射性的,均包括在本公开的范围之内。

[0100] 在某些实施方案中,本文公开的化合物的一些或全部¹H原子被²H原子替代。含氘化

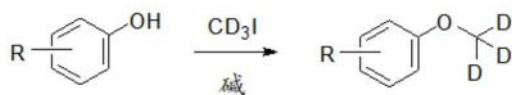
化合物的合成方法是本领域已知的,仅作为非限制性实例,包括以下合成方法。

[0101] 使用各种方法来合成氘取代的化合物,所述方法例如描述于:Dean,Dennis C.编. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [于: Curr., Pharm. Des., 2000; 6 (10)] 2000, 110pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45 (21) , 6601-21; 以及 Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64 (1-2) , 9-32。

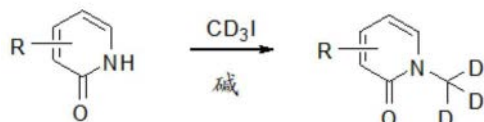
[0102] 氘化起始材料容易获得,并且经受本文所述的合成方法以提供含氘化合物的合成。大量的含氘试剂和结构单元可以从化学供应商如 Aldrich Chemical Co. 商购获得。

[0103] 适用于亲核取代反应的氘转移试剂如碘甲烷- d_3 (CD_3I) 易于获得,并且可用于在亲核取代反应条件下将氘取代的碳原子转移至反应底物。

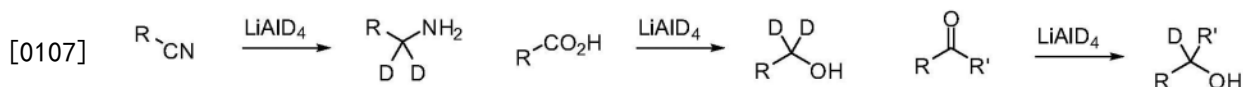
[0104] 仅举例而言, CD_3I 的使用在以下的反应流程中示出。



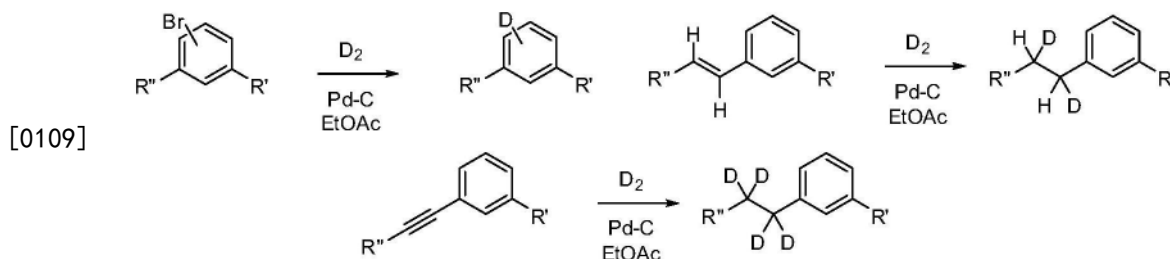
[0105]



[0106] 使用氘转移试剂如氘化铝锂 ($LiAlD_4$) 在还原条件下将氘转移至反应底物。仅举例而言, $LiAlD_4$ 的使用在以下的反应流程中示出。



[0108] 仅举例而言,如以下的反应流程所示,使用氘气和钯催化剂来还原不饱和的碳-碳键,并进行芳基碳-卤键的还原性取代。



[0110] 在一个实施方案中,本文公开的化合物含有一个氘原子。在另一个实施方案中,本文公开的化合物含有两个氘原子。在另一个实施方案中,本文公开的化合物含有三个氘原子。在另一个实施方案中,本文公开的化合物含有四个氘原子。在另一个实施方案中,本文公开的化合物含有五个氘原子。在另一个实施方案中,本文公开的化合物含有六个氘原子。在另一个实施方案中,本文公开的化合物含有多于六个氘原子。在另一个实施方案中,本文公开的化合物完全被氘原子取代,并且不含不可交换的 1H 氢原子。在一个实施方案中,氘并入的水平由使用氘化合成结构单元作为起始材料的合成方法决定。

[0111] 在一个实施方案中,本文公开的化合物含有一个或多个硼原子、硅原子或其任意组合。在一些实施方案中,本文公开的化合物中的一个或多个碳原子被硼原子、硅原子或其任意组合代替。

[0112] 在一些实施方案中,本文公开的化合物中的一个或多个碳原子被硼原子代替。在一些实施方案中,本文公开的化合物中的一个碳原子被硼原子代替。在一些实施方案中,本文公开的化合物中的两个碳原子被两个硼原子代替。在一些实施方案中,本文公开的化合物中的三个碳原子被三个硼原子代替。在一些实施方案中,本文公开的化合物中的四个碳原子被四个硼原子代替。在一些实施方案中,本文公开的化合物中的五个碳原子被五个硼原子代替。

[0113] 在一些实施方案中,本文公开的化合物中的一个或多个碳原子被硅原子代替。在一些实施方案中,本文公开的化合物中的一个碳原子被硅原子代替。在一些实施方案中,本文公开的化合物中的两个碳原子被两个硅原子代替。在一些实施方案中,本文公开的化合物中的三个碳原子被三个硅原子代替。在一些实施方案中,本文公开的化合物中的四个碳原子被四个硅原子代替。在一些实施方案中,本文公开的化合物中的五个碳原子被五个硅原子代替。

[0114] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。任一种本文所述的杂环Lp_xC抑制性化合物的药学上可接受的盐均意在包括任何和所有药学上合适的盐形式。本文所述化合物的优选的药学上可接受的盐是药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

[0115] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留了游离碱的生物有效性和性质的那些盐,其在生物学上或其他方面不是不合需要的,并且其是用诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸等无机酸形成的。还包括用如下有机酸形成的盐:诸如脂肪族单羧酸和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳族酸、脂肪族和芳香族磺酸等,并且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。因此,示例性的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。还涉及氨基酸的盐如精氨酸盐、葡萄糖酸盐和半乳糖醛酸盐(参见,例如,Berge S.M等人,“Pharmaceutical Salts,”*Journal of Pharmaceutical Science*,66:1-19(1997))。在一些实施方案中,碱性化合物的酸加成盐通过按照熟练技术人员熟悉的方法和技术使其游离碱形式与足量的所需酸接触以产生盐而制备。

[0116] “药学上可接受的碱加成盐”是指保留了游离酸的生物有效性和性质的那些盐,其在生物学上或其他方面不是不合需要的。这些盐是通过向游离酸中加入无机碱或有机碱而制备的。在一些实施方案中,药学上可接受的碱加成盐用金属或胺如碱金属和碱土金属或有机胺形成。衍生自有机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于下列有机碱的盐:伯胺、仲胺和叔胺,取代胺(包括天然存在的取代胺),环胺和碱性离子交换树脂,例如,异丙胺、三甲胺、二

乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、海巴明 (hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、亚乙基二苄胺、N-甲基葡萄糖胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱 (theobromine)、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。参见Berge等人,同上。

[0117] 如本文所用的,“治疗”或“处理”或“减轻”或“改善”可互换使用。这些术语是指获得有益的或期望的结果(包括但不限于治疗益处和/或预防益处)的途径。所谓“治疗益处”是指所治疗的潜在病症的消除或改善。另外,治疗益处也可以如下实现:一种或多种与该潜在病症相关的生理学症状得到根除或改善,使得在患者中观察到起色,虽然该患者仍受该潜在病症的折磨。对于预防益处,在一些实施方案中,将所述组合物施用于处于发生特定疾病的风险中的患者,或报告疾病的一种或多种生理学症状的患者,即便尚未作出该疾病的诊断。

[0118] “前药”意在表示在一些实施方案中在生理条件下或通过溶剂分解转化为本文所述的生物活性化合物的化合物。因此,术语“前药”是指药学上可接受的生物活性化合物的前体。前药当施用于受试者时一般是无活性的,而在体内例如通过水解转化为活性化合物。前药化合物在哺乳动物生物体中通常具有溶解性、组织相容性或延迟释放的优点(参见,例如,Bundgard,H.,Design of Prodrugs(1985),pp.7-9,21-24(Elsevier,Amsterdam))。

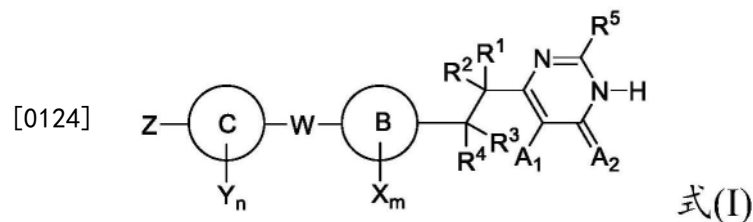
[0119] 关于前药的讨论在Higuchi,T.等人,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems,”A.C.S.Symposium Series,Vol.14和Bioreversible Carriers in Drug Design,ed.Edward B.Roche,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987中提供。

[0120] 术语“前药”也意在包括任何共价键合的载体,当这样的前药施用于哺乳动物受试者时,该载体在体内释放活性化合物。如本文所述,活性化合物的前药通过以某种方式修饰在该活性化合物中存在的官能团来制备,该方式使得该修饰在常规操作中或在体内裂解成母体活性化合物。前药包括其中羟基、氨基或巯基键合到任何基团上的化合物,当将活性化合物的前药施用于哺乳动物受试者时,该任何基团裂解以分别形成游离羟基、游离氨基或游离巯基。前药的实例包括但不限于活性化合物中的醇或胺官能团的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物,等等。

[0121] LpxC抑制性化合物

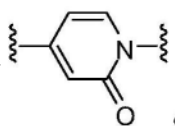
[0122] 本文提供了杂环LpxC抑制性化合物和包含所述化合物的药物组合物。本发明的化合物和组合物可用于抑制UDP- {3-O- [(R)-3-羟基肉豆蔻酰基]} -N-乙酰基葡萄糖胺脱乙酰酶(LpxC)并用于治疗细菌感染。

[0123] 本文还提供了一种化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其具有式(I)的结构:

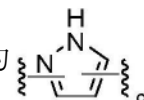


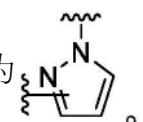
[0125] 其中,

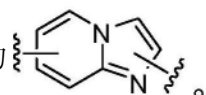
- [0126] n为0-4;
- [0127] m为0-4;
- [0128] A₁为OH或SH;
- [0129] A₂为O或S;
- [0130] R¹和R²各自独立地为H或任选取代的烷基;
- [0131] 或者R¹和R²与它们所连接的碳一起形成=C(R¹¹)₂、=NR¹¹、=O或=S;或者R¹和R²与它们所连接的碳一起形成任选取代的3至6元碳环基或任选取代的含有1或2个选自O、N和S的杂原子的4至7元杂环基;
- [0132] R³为任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-COR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CON(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CN、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-OR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-COR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-CO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-CON(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-SO₂N(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-O-SO₂N(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹¹)-PO(任选取代的C₁-C₄烷基)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-SO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-O-SO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-SO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-C(=N-OR¹¹)(R¹¹)或任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-OP(=O)(OR¹¹)₂;R⁴为H或任选取代的烷基;
- [0133] 或者R³和R⁴与它们所连接的碳一起形成=C(R¹¹)₂、=NR¹¹、=O或=S;
- [0134] 或者R³和R⁴与它们所连接的碳一起形成任选取代的3至6元碳环基或任选取代的含有1或2个选自O、N和S的杂原子的4至7元杂环基;
- [0135] R⁵为H、卤素、任选取代的烷基、羟基、烷氧基、氰基、氨基或硝基;
- [0136] 环B为芳基、碳环基、杂芳基或杂环基;
- [0137] W为键、-C≡C-、亚双环[1.1.1]戊烷基、-C≡C-C≡C-、-CH=CH-或-CH₂CH₂-;
- [0138] 环C为芳基、碳环基、杂芳基或杂环基;
- [0139] 每个X和Y独立地为H、任选取代的烷基、卤代、氟烷基、氰基、硝基、-N(R¹³)₂或-OR¹³;
- [0140] 或者R³和一个X与居间原子一起形成任选取代的5至7元碳环基或任选取代的含有1或2个选自O、N和S的杂原子的5至7元杂环基;
- [0141] Z为H、卤代、硝基或-L-G;
- [0142] L为键或任选取代的C₁-C₄亚烷基;
- [0143] G为任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、-CN、-N(R¹³)₂、-OR¹³、-COR¹³、-CO₂R¹³、-CON(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-COR¹³、-SO₂R¹³、-SO₂N(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-SO₂R¹³、-N(R¹⁴)-CON(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-CO₂R¹³、-O-CON(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-SO₂N(R¹³)₂、-O-SO₂N(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-SO₂-OR¹³或-C(=N-OR¹⁴)(R¹³);
- [0144] 每个R¹¹独立地为H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基;

物或前药的一些实施方案中,环B为  在本文公开的化合物或其药学上可接受

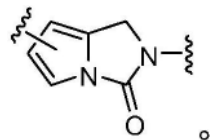
的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,环B为  在本文公开的化合物或其药学

上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,环B为  在本文公开的化合物

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,环B为  在本文公开的

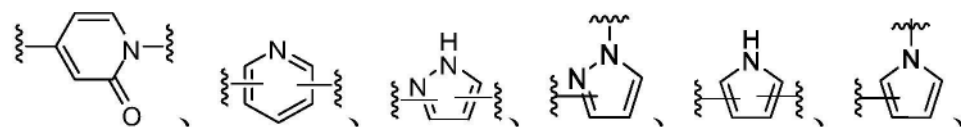
化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,环B为  。

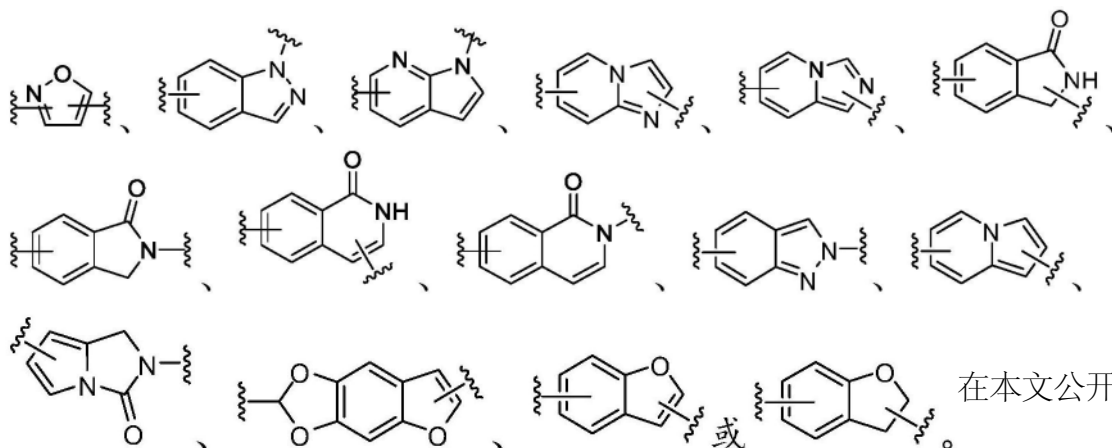
在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,环B为



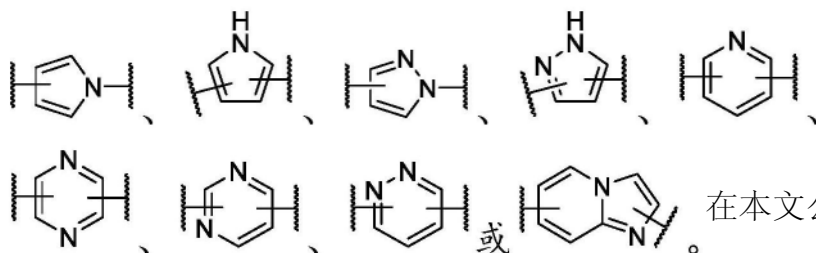
[0152] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,W为键。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,W为-C≡C-、亚双环[1.1.1]戊烷基、-C≡C-C≡C-、-CH=CH-或-CH₂CH₂-。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,W为-C≡C-、-C≡C-C≡C-、-CH=CH-或-CH₂CH₂。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,W为-C≡C-、-CH=CH-或-CH₂CH₂。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,W为-C≡C-。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,W为亚双环[1.1.1]戊烷基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,W为-C≡C-C≡C-。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,W为-CH=CH-。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,W为-CH₂CH₂-。

[0153] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,环C为单环或双环芳基,单环或双环3至12元碳环基,含有1或2个选自O、N和S的杂原子的单环或双环杂芳基,或含有1至3个选自O、N和S的杂原子的单环或双环5至12元杂环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,环C为苯基、单环3至6元碳环基或含有1或2个选自O、N和S的杂原子的单环或双环杂芳基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,环C为苯基、环己基、





或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,环C为苯基、环己基、



受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,环C为苯基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,环C为碳环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,环C为单环环烷基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,环C为环己烷。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,环C为杂芳基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,环C为杂环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,环C为单环杂环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,环C为哌啶。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,环C为哌嗪。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,环C为

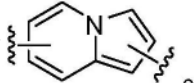
一些实施方案中,环C为 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物

或前药的一些实施方案中,环C为 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、

溶剂化物或前药的一些实施方案中,环C为 在本文公开的化合物或其药学上可接

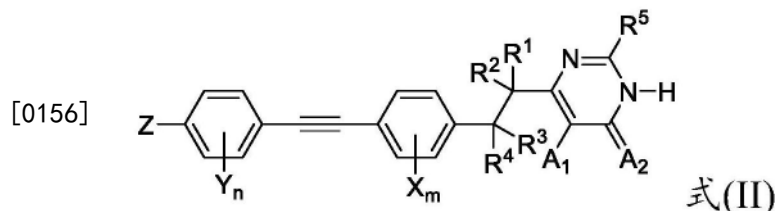
受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,环C为 在本文公开的化合物或其

药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,环C为 在本文公开

的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,环C为 。

[0154] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,环B为苯基;且环C为苯基。

[0155] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,式(I)化合物具有式(II)的结构:



[0157] 其中,

[0158] n为0-4;

[0159] m为0-4;

[0160] A₁为OH或SH;

[0161] A₂为O或S;

[0162] R¹和R²各自独立地为H或任选取代的烷基;

[0163] 或者R¹和R²与它们所连接的碳一起形成=C(R¹¹)₂、=NR¹¹、=O或=S;或者R¹和R²与它们所连接的碳一起形成任选取代的3至6元碳环基或任选取代的含有1或2个选自O、N和S的杂原子的4至7元杂环基;

[0164] R³为任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-COR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CON(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CN、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-OR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-COR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-CO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-CON(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-SO₂N(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-O-SO₂N(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹¹)-PO(任选取代的C₁-C₄烷基)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-SO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-O-SO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-SO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-C(=N-OR¹¹)(R¹¹)或任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-OP(=O)(OR¹¹)₂;

[0165] R⁴为H或任选取代的烷基;

[0166] 或者R³和R⁴与它们所连接的碳一起形成=C(R¹¹)₂、=NR¹¹、=O或=S;或者R³和R⁴与它们所连接的碳一起形成任选取代的3至6元碳环基或任选取代的含有1或2个选自O、N和S的杂原子的4至7元杂环基;

[0167] R⁵为H、卤素、任选取代的烷基、羟基、烷氧基、氰基、氨基或硝基;

[0168] 每个X和Y独立地为H、任选取代的烷基、卤代、氟烷基、氰基、硝基-N(R¹³)₂或-OR¹³;

[0169] 或者R³和一个X与居间原子一起形成任选取代的5至7元碳环基或任选取代的含有1或2个选自O、N和S的杂原子的5至7元杂环基;

[0170] Z为H、卤代、硝基或-L-G;

[0171] L为键或任选取代的C₁-C₄亚烷基；

[0172] G为任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、-CN、-N(R¹³)₂、-OR¹³、-COR¹³、-CO₂R¹³、-CON(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-COR¹³、-SO₂R¹³、-SO₂N(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-SO₂R¹³、-N(R¹⁴)-CON(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-CO₂R¹³、-O-CON(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-SO₂N(R¹³)₂、-O-SO₂N(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-SO₂-OR¹³或-C(=N-OR¹⁴)(R¹³)；

[0173] 每个R¹¹独立地为H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基；

[0174] 或者同一氮原子上的两个R¹¹与它们所连接的氮一起形成任选取代的N-杂环基；

[0175] 每个R¹²独立地为H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基；

[0176] 每个R¹³为H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基；

[0177] 或者同一氮原子上的两个R¹³与它们所连接的氮一起形成任选取代的N-杂环基；且

[0178] 每个R¹⁴独立地为H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基。

[0179] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个X和Y独立地为H、任选取代的烷基、卤代、氟烷基、氰基或硝基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个X和Y独立地为H、任选取代的烷基、卤代、氰基、OH或NH₂。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个X和Y独立地为H、任选取代的烷基、卤代或氰基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个X和Y独立地为H、卤代或氰基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个X和Y独立地为H、卤代、氰基、OH或NH₂。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个X和Y独立地为H或卤代。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个X和Y独立地为H、卤代、OH或NH₂。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个X和Y独立地为H、F或Cl。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个X和Y为H。

[0180] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个X独立地为H、任选取代的烷基、卤代或氰基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个X独立地为H、任选取代的烷基、卤代或氰基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个X独立地为H、卤代或氰基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个X独立地为H、卤代。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个X独立地为H、F或Cl。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个X为H。

[0181] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个Y独立地为H、任选取代的烷基、卤代或氰基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个Y独立地为H、任选取代的烷基、卤代或氰基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个Y独立地为H、卤代或氰基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个Y独立地为H或卤代。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个Y独立地为H、F或Cl。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个Y为H。

[0182] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,m为0至4。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,m为0至1、0至2、0至3、0至4、1至2、1至3、1至4、2至3、2至4或3至4。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,m为0、1、2、3或4。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,m为0或1。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,m为0。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,m为1。

[0183] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,n为0至4。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,n为0至1、0至2、0至3、0至4、1至2、1至3、1至4、2至3、2至4或3至4。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,n为0、1、2、3或4。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,n为0或1。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,n为0。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,n为1。

[0184] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, A_1 为OH。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, A_1 为SH。

[0185] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, A_2 为O。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, A_2 为S。

[0186] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, A_1 为OH且 A_2 为O。

[0187] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^5 为H、卤素、任选取代的烷基、羟基或烷氧基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^5 为H、未取代的烷基或烷氧基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^5 为H。

[0188] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^1 和 R^2 独立地为H或任选取代的烷基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^1 和 R^2 独立地为H或未取代的烷基。

[0189] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^1 为H。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案

中, R^1 为任选取代的烷基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^1 为未取代的烷基。

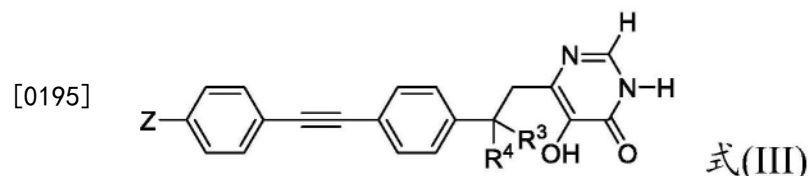
[0190] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^2 为 H。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^2 为任选取代的烷基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^2 为未取代的烷基。

[0191] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^1 和 R^2 为 H。

[0192] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成 $=C(R^{11})_2$ 、 $=NR^{11}$ 、 $=O$ 或 $=S$ 。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成 $=C(R^{11})_2$ 。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成未取代的烯基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成 $=NR^{11}$ 。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成 $=O$ 。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成 $=S$ 。

[0193] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成任选取代的 3 至 6 元碳环基或任选取代的含有 1 或 2 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 4 至 7 元杂环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成任选取代的 3 至 6 元碳环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成未取代的 3 至 6 元碳环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成环丙基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成任选取代的含有 1 或 2 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 4 至 7 元杂环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成未取代的含有 1 或 2 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 4 至 7 元杂环基。

[0194] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, 式 (I) 或式 (II) 化合物具有式 (III) 的结构:



[0196] 其中,

[0197] R^3 为任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基、任选取代的杂环基、任选

取代的杂环基烷基、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-COR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CON(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CN、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-OR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-COR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-CO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-CON(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-SO₂N(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-O-SO₂N(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹¹)-PO(任选取代的C₁-C₄烷基)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-SO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-O-SO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-SO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-C(=N-OR¹¹)(R¹¹)或任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-OP(=O)(OR¹¹)₂;

[0198] R⁴为H或任选取代的烷基;

[0199] 或者R³和R⁴与它们所连接的碳一起形成=C(R¹¹)₂、=NR¹¹、=O或=S;或者R³和R⁴与它们所连接的碳一起形成任选取代的3至6元碳环基或任选取代的含有1或2个选自O、N和S的杂原子的4至7元杂环基;

[0200] Z为H、卤代、硝基或-L-G;

[0201] L为键或任选取代的C₁-C₄亚烷基;

[0202] G为任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、-CN、-N(R¹³)₂、-OR¹³、-COR¹³、-CO₂R¹³、-CON(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-COR¹³、-SO₂R¹³、-SO₂N(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-SO₂R¹³、-N(R¹⁴)-CON(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-CO₂R¹³、-O-CON(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-SO₂N(R¹³)₂、-O-SO₂N(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-SO₂-OR¹³或-C(=N-OR¹⁴)(R¹³);

[0203] 每个R¹¹独立地为H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基;

[0204] 或者同一氮原子上的两个R¹¹与它们所连接的氮一起形成任选取代的N-杂环基;

[0205] 每个R¹²独立地为H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基;

[0206] 每个R¹³为H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基;

[0207] 或者同一氮原子上的两个R¹³与它们所连接的氮一起形成任选取代的N-杂环基;且

[0208] 每个R¹⁴独立地为H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基。

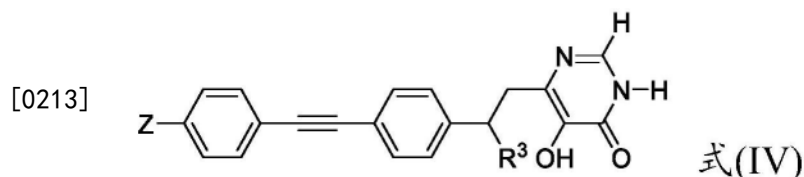
[0209] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,R³和R⁴与它们所连接的碳一起形成=C(R¹¹)₂、=NR¹¹、=O或=S。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,R³和R⁴与它们所连接的碳一起形成=C(R¹¹)₂。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,R³和R⁴与它们所连接的碳一起形成未取代的烯基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,R³和R⁴与它们所连接的碳一起形成=NR¹¹。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,R³和R⁴与它们所连接的碳一起形成=O。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前

药的一些实施方案中, R^3 和 R^4 与它们所连接的碳一起形成=S。

[0210] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^3 和 R^4 与它们所连接的碳一起形成任选取代的3至6元碳环基或任选取代的含有1或2个选自O、N和S的杂原子的4至7元杂环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^3 和 R^4 与它们所连接的碳一起形成任选取代的3至6元碳环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^3 和 R^4 与它们所连接的碳一起形成未取代的3至6元碳环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^3 和 R^4 与它们所连接的碳一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^3 和 R^4 与它们所连接的碳一起形成环丙基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^3 和 R^4 与它们所连接的碳一起形成任选取代的含有1或2个选自O、N和S的杂原子的4至7元杂环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^3 和 R^4 与它们所连接的碳一起形成未取代的含有1或2个选自O、N和S的杂原子的4至7元杂环基。

[0211] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^4 为H。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^4 为任选取代的烷基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^4 为未取代的烷基。

[0212] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, 式(I)或式(II)或式(III)化合物具有式(IV)的结构:



[0214] 其中,

[0215] R^3 为任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-COR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CON(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CN、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-OR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-COR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-CO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-CON(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-SO₂N(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-O-SO₂N(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹¹)-PO(任选取代的C₁-C₄烷基)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-SO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-O-SO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-SO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-C(=N-OR¹¹)(R¹¹)或任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-OP(=O)(OR¹¹)₂;

[0216] Z为H、卤代、硝基或-L-G;

[0217] L为键或任选取代的C₁-C₄亚烷基;

[0218] G为任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、-CN、-N(R¹³)₂、-OR¹³、-COR¹³、-CO₂R¹³、-

CON(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-COR¹³、-SO₂R¹³、-SO₂N(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-SO₂R¹³、-N(R¹⁴)-CON(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-CO₂R¹³、-O-CON(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-SO₂N(R¹³)₂、-O-SO₂N(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-SO₂-OR¹³或-C(=N-OR¹⁴)(R¹³)₂;

[0219] 每个R¹¹独立地为H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基;

[0220] 或者同一氮原子上的两个R¹¹与它们所连接的氮一起形成任选取代的N-杂环基;

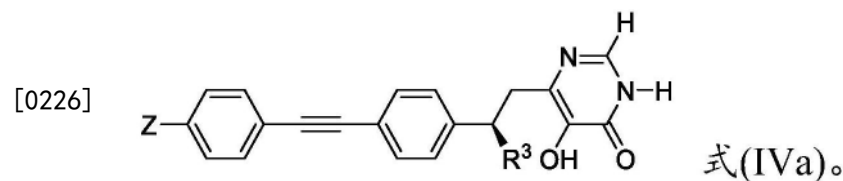
[0221] 每个R¹²独立地为H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基;

[0222] 每个R¹³为H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基;

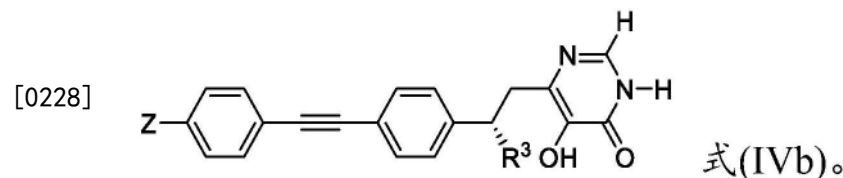
[0223] 或者同一氮原子上的两个R¹³与它们所连接的氮一起形成任选取代的N-杂环基;且

[0224] 每个R¹⁴独立地为H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基。

[0225] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,该化合物具有式(IVa):



[0227] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,该化合物具有式(IVb):



[0229] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,R³为任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-COR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CON(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CN、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-OR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-COR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-CO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-CON(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-SO₂N(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-O-SO₂N(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹¹)-PO(任选取代的C₁-C₄烷基)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-SO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-O-SO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-SO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-C(=N-OR¹¹)(R¹¹)或任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-OP(=O)(OR¹¹)₂。

[0230] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案

代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-CO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-CON(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-SO₂R¹¹或任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-C(=N-OR¹¹)(R¹¹)。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,R³为任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-COR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CON(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CN、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-OR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-COR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-CO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-CON(R¹¹)₂或任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-C(=N-OR¹¹)(R¹¹)。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,R³为任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-COR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CON(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CN、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-OR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-COR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-CO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-CON(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-SO₂R¹¹或任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-C(=N-OR¹¹)(R¹¹)。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,R³为任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-COR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CON(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CN、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-OR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-COR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-CO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-CON(R¹¹)₂或任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-C(=N-OR¹¹)(R¹¹)。

[0232] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,R³为任选取代的烷基、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CON(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-OR¹¹或任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹¹)₂。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,R³为任选取代的烷基、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CON(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-OR¹¹或任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹¹)₂。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,R³为未取代的烷基、-CO₂R¹¹、-CON(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-OR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-SO₂R¹¹。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,R³为未取代的烷基、-CO₂R¹¹、-CON(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-OR¹¹或任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹¹)₂。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,R³为未取代的烷基、-CO₂Me、-CO₂Et、(C₀-C₄亚烷基)-OH、(C₀-C₄亚烷基)-OMe、(C₀-C₄亚烷基)-NH₂、(C₀-C₄亚烷基)-NHR¹¹、(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹¹)₂或(C₀-C₄亚烷基)-NH-SO₂R¹¹。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,R³为未取代的烷基、-CO₂Me、-CO₂Et、(C₀-C₄亚烷基)-OH、(C₀-C₄亚烷基)-OMe、(C₀-C₄亚烷基)-

NH_2 、 $(\text{C}_0\text{-C}_4\text{亚烷基})\text{-NHR}^{11}$ 或 $(\text{C}_0\text{-C}_4\text{亚烷基})\text{-N}(\text{R}^{11})_2$ 。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^3 为未取代的烷基、 $-\text{CO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{CO}_2\text{Et}$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_2\text{亚烷基})\text{-OH}$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_2\text{亚烷基})\text{-OMe}$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_2\text{亚烷基})\text{-NH}_2$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_2\text{亚烷基})\text{-NHR}^{11}$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_2\text{亚烷基})\text{-N}(\text{R}^{11})_2$ 或 $(\text{C}_0\text{-C}_2\text{亚烷基})\text{-NH-SO}_2\text{R}^{11}$ 。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^3 为未取代的烷基、 $-\text{CO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{CO}_2\text{Et}$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_2\text{亚烷基})\text{-OH}$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_2\text{亚烷基})\text{-OMe}$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_2\text{亚烷基})\text{-NH}_2$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_2\text{亚烷基})\text{-NHMe}$ 、 $(\text{C}_0\text{-C}_2\text{亚烷基})\text{-NMe}_2$ 或 $(\text{C}_0\text{-C}_2\text{亚烷基})\text{-NH-SO}_2\text{Me}$ 。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^3 为 $(\text{C}_0\text{-C}_2\text{亚烷基})\text{-NH-SO}_2\text{Me}$ 。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^3 为 $-\text{NH-SO}_2\text{Me}$ 。

[0233] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个 R^{11} 独立地为H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基烷基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个 R^{11} 独立地未被取代或被卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^b\text{-OR}^a$ 、 $-\text{R}^b\text{-C}(\text{O})\text{R}^a$ 或 $-\text{R}^b\text{-S}(\text{O})_t\text{R}^a$ 所取代;其中 t 为1或2;每个 R^a 独立地为氢或任选被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基所取代的烷基;且每个 R^b 独立地为直接键或直链或支链亚烷基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个 R^{11} 独立地未被取代或被 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{Me}$ 所取代。

[0234] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,两个 R^{11} 基团与它们所连接的氮接合起来形成任选取代的N-杂环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,两个 R^{11} 基团与它们所连接的氮接合起来形成任选地被卤素、氧代、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{R}^b\text{-OR}^a$ 所取代的N-杂环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,两个 R^{11} 基团与它们所连接的氮接合起来形成任选地被卤素、氧代、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{R}^b\text{-OR}^a$ 所取代的N-杂环基;其中每个 R^a 独立地为氢或任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基所取代的烷基;且每个 R^b 独立地为直接键或直链或支链亚烷基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,两个 R^{11} 基团与它们所连接的氮接合起来形成未被取代或被 $-\text{F}$ 、氧代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{OMe}$ 所取代的N-杂环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,两个 R^{11} 基团与它们所连接的氮接合起来形成未被取代或被 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{OMe}$ 所取代的N-杂环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,两个 R^{11} 基团与它们所连接的氮接合起来形成未被取代或被 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{OMe}$ 所取代的N-杂环基。

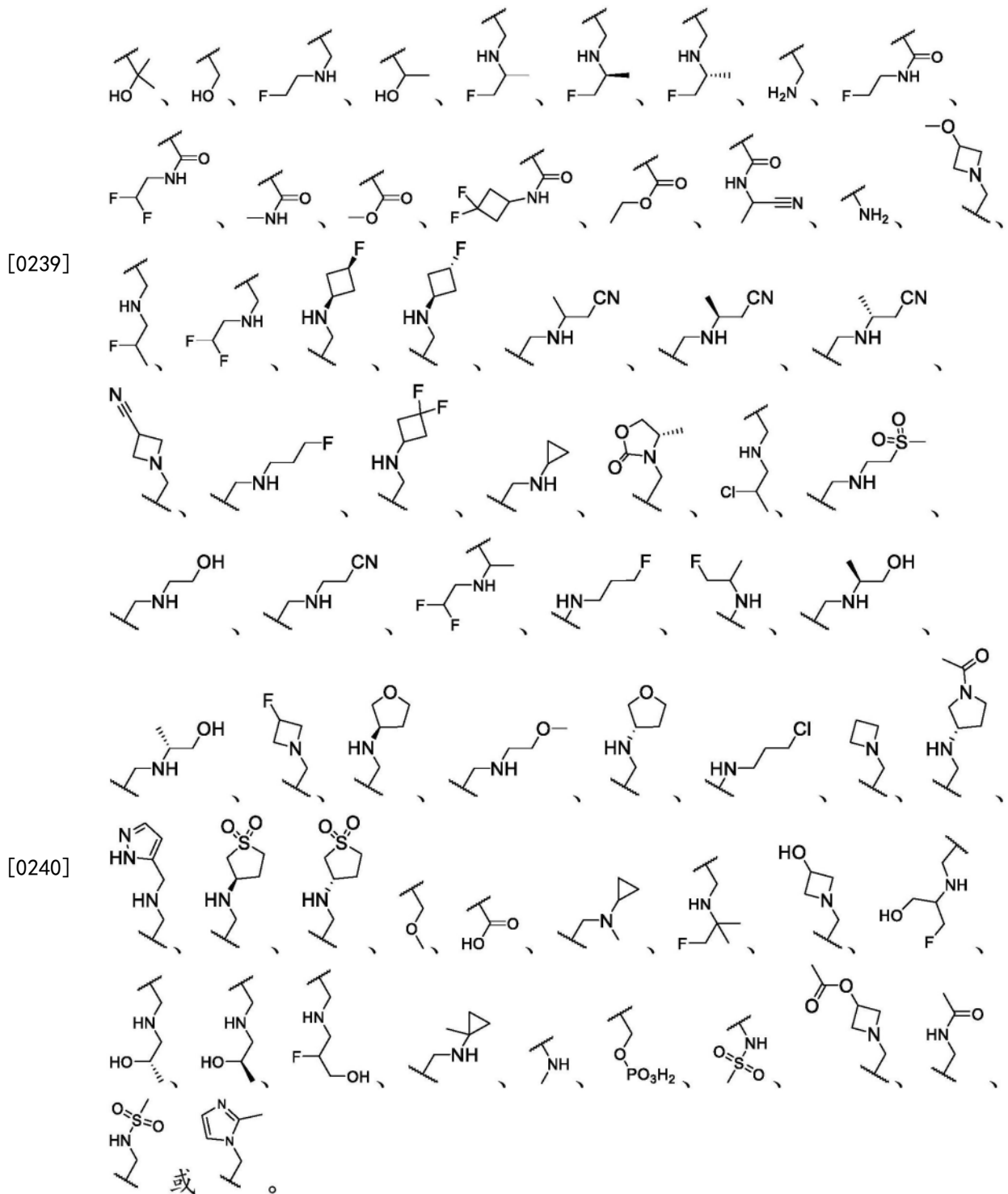
[0235] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,两个 R^{11} 基团与它们所连接的氮接合起来形成未取代或取代的N-杂环烷基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,两个 R^{11} 基团与它们所连接的氮接合起来形成未取代或取代的4至6元N-杂环烷基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,两个 R^{11} 基团与它们所连接的氮接合起来形成未取代或取代的氮杂环丁烷基、未取代或取代的吡咯烷基、未取代或取代的哌啶基、未取代或取代的吗啉基或未取代或取代的哌嗪基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,两个 R^{11} 基团与它们所连接的氮接合起来形

成未取代或取代的氮杂环丁烷基、未取代或取代的吡咯烷基或未取代或取代的哌啶基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,两个 R^{11} 基团与它们所连接的氮接合起来形成未取代或取代的氮杂环丁烷基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,两个 R^{11} 基团与它们所连接的氮接合起来形成取代的N-杂环烷基。在一些实施方案中,该N-杂环烷基被卤素、氧代、-CN或 $-R^b-OR^a$ 所取代。在一些实施方案中,该N-杂环烷基被卤素、氧代、-CN或 $-R^b-OR^a$ 所取代;其中每个 R^a 独立地为氢或任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基所取代的烷基;且每个 R^b 独立地为直接键或直链或支链亚烷基。在一些实施方案中,该N-杂环烷基被-F、氧代、-CN、-OH或-OMe所取代。在一些实施方案中,该N-杂环烷基被-F、-CN、-OH或-OMe所取代。在一些实施方案中,该N-杂环烷基被-CN、-OH或-OMe所取代。

[0236] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,两个 R^{11} 基团与它们所连接的氮接合起来形成未取代或取代的氮杂环丁烷基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,两个 R^{11} 基团与它们所连接的氮接合起来形成取代的氮杂环丁烷基。在一些实施方案中,该氮杂环丁烷基被卤素、氧代、-CN或 $-R^b-OR^a$ 所取代。在一些实施方案中,该氮杂环丁烷基被卤素、氧代、-CN或 $-R^b-OR^a$ 所取代;其中每个 R^a 独立地为氢或任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基所取代的烷基;且每个 R^b 独立地为直接键或直链或支链亚烷基。在一些实施方案中,该氮杂环丁烷基被-F、氧代、-CN、-OH或-OMe所取代。在一些实施方案中,该氮杂环丁烷基被-F、-CN、-OH或-OMe所取代。在一些实施方案中,该氮杂环丁烷基被-CN、-OH或-OMe所取代。在一些实施方案中,该氮杂环丁烷基被-CN所取代。在一些实施方案中,该氮杂环丁烷基被-OH所取代。在一些实施方案中,该氮杂环丁烷基被-OMe所取代。

[0237] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个 R^{12} 独立地为H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基或任选取代的杂环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个 R^{12} 独立地为H或未取代的烷基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个 R^{12} 独立地为H或未取代的 C_1-C_4 烷基。

[0238] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中, R^3 为:



[0241] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,Z为H。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,Z为卤代。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,Z为-F、-Cl或-Br。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,Z为硝基。

[0242] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,Z为-L-G。

[0243] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,L为键。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,L为任选取代的C₁-C₄亚烷基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,L为任选取代的C₁-C₂亚烷基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,L为未取代的C₁-C₂亚烷基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,L为-CH₂-。

[0244] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、-CN、-N(R¹³)₂、-OR¹³、-COR¹³、-CO₂R¹³、-CON(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-COR¹³、-SO₂R¹³、-SO₂N(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-SO₂R¹³、-N(R¹⁴)-CON(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-CO₂R¹³、-O-CON(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-SO₂N(R¹³)₂、-O-SO₂N(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-SO₂-OR¹³或-C(=N-OR¹⁴)(R¹³)。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、-N(R¹³)₂、-OR¹³、-CN、-COR¹³、-CO₂R¹³、-CON(R¹³)₂、-N(R¹⁴)-COR¹³、-SO₂R¹³、-SO₂N(R¹³)₂或-N(R¹⁴)-SO₂R¹³。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为任选取代的烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、-N(R¹³)₂、-OR¹³、-CON(R¹³)₂或-N(R¹⁴)-COR¹³。

[0245] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为任选取代的烷基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为未取代的烷基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为任选取代的碳环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为任选取代的碳环基烷基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为任选取代的杂环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为任选取代的杂环基烷基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为任选取代的杂芳基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为-N(R¹³)₂。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为-OR¹³。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为-CN。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为-COR¹³。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为-CO₂R¹³。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为-N(R¹²)-COR¹³。

[0246] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为任选取代的烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、-N(R¹³)₂、-OR¹³或-N(R¹²)-COR¹³。

[0247] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个R¹³独立地为H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基或任选取代的杂芳基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个R¹³独立地为H、

任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基。

[0248] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个 R^{13} 独立地未被取代或被 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 或 $-R^b-C(O)R^a$ 所取代;其中每个 R^a 独立地为氢,任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基所取代的烷基,或任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基所取代的碳环基;且每个 R^b 独立地为直接键或直链或支链亚烷基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个 R^{13} 独立地未被取代或被 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)$ -环丙基所取代。

[0249] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,一个 R^{13} 为H。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,一个 R^{13} 为H且另一个 R^{13} 为H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基或任选取代的杂芳基。

[0250] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,一个 R^{13} 为任选取代的杂环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,一个 R^{13} 为任选取代的选自四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、哌啶基、噻吩基、环丁砜基(1,1-二氧化四氢噻吩基)、1-亚氨基-1-氧代四氢噻吩基、1-氧代四氢噻吩基、1,1-二氧化四氢噻喃基或1-亚氨基-1-氧代四氢噻喃基的杂环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,一个 R^{13} 为任选取代的选自四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基或哌啶基的杂环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,一个 R^{13} 为任选取代的杂环基,该杂环基为稠合的或螺环的双环杂环。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,一个 R^{13} 为任选地被氧代、亚氨基、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 或 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 所取代的杂环基;其中每个 R^a 独立地为氢,任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基所取代的烷基,或任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基所取代的环烷基;且每个 R^b 独立地为直接键或直链或支链亚烷基。

[0251] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,两个 R^{13} 基团与它们所连接的氮接合起来形成任选取代的N-杂环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,两个 R^{13} 基团与它们所连接的氮接合起来形成未被取代或被烷基、任选取代的杂环基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-CN$ 或 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 所取代的N-杂环基;其中每个 R^a 独立地为氢,任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基所取代的烷基,或任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基所取代的碳环基;且每个 R^b 独立地为直接键或直链或支链亚烷基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,两个 R^{13} 基团与它们所连接的氮接合起来形成未被取代或被甲基、氧杂环丁烷基、吗啉基、 $-OMe$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2NHC(O)CH_2OH$ 所取代的N-杂环基。

[0252] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个 R^{14} 独立地为H、任选取代的烷基、任选取代的碳环基或任选取代的杂环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个 R^{14} 独立地为

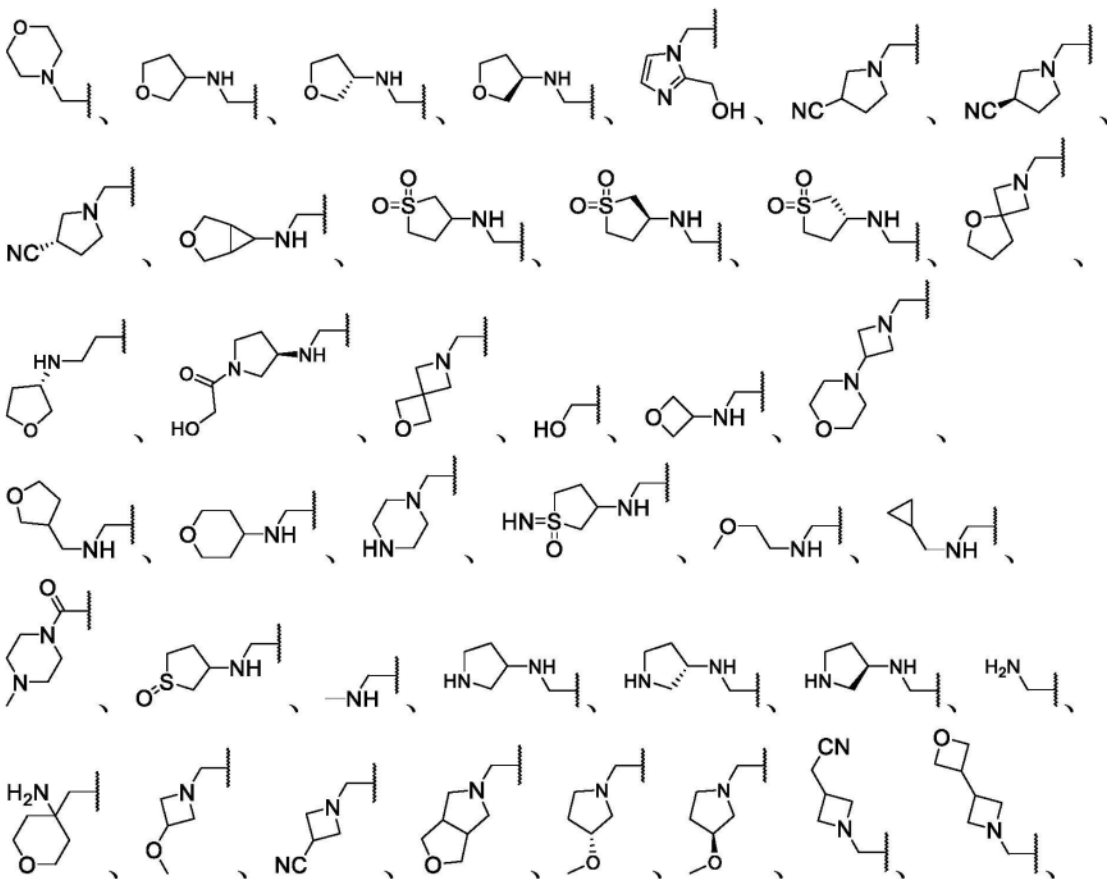
H、未取代的烷基或未取代的杂环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,每个 R^{14} 为H。

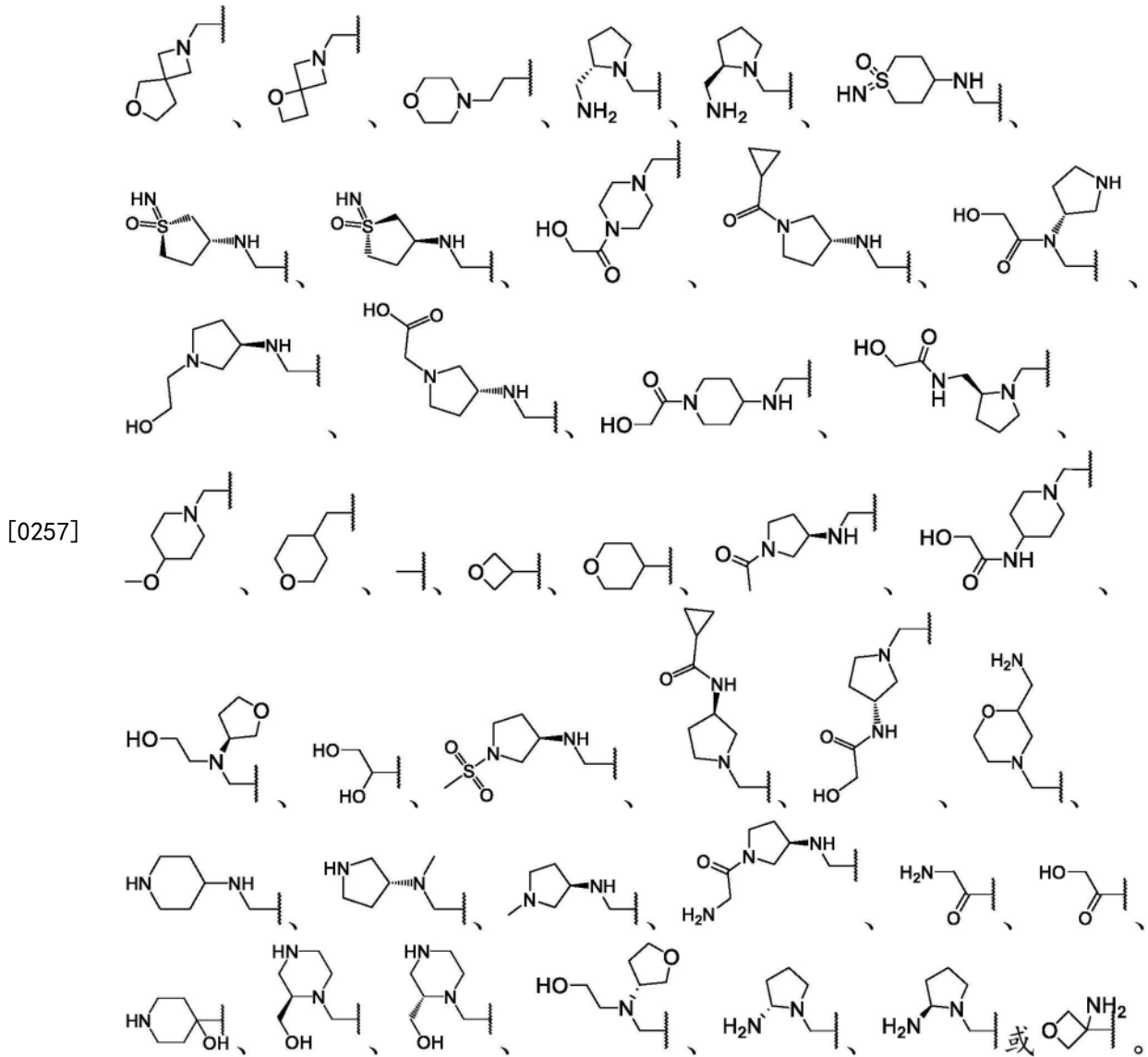
[0253] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为任选取代的杂环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为任选取代的单环杂环基、稠合双环杂环基或螺双环杂环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为任选取代的4至6元单环杂环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为任选取代的选自吗啉基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、四氢吡喃基和氧杂环丁烷基的杂环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为任选取代的选自吗啉基和吡咯烷基的杂环基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为任选取代的吗啉基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为吗啉基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为任选取代的吡咯烷基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为任选取代的杂环基,该杂环基为稠合的或螺环的双环杂环。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为任选取地被烷基、 $-R^b-CN$ 、杂环基、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 或 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 所取代的杂环基;其中每个 R^a 独立地为氢或任选取地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基所取代的烷基;且每个 R^b 独立地为直接键或直链或支链亚烷基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为未被取代或被烷基、任选取代的杂环基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-CN$ 或 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 所取代的杂环基;其中每个 R^a 独立地为氢,任选取地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基所取代的烷基,或任选取地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基所取代的碳环基;且每个 R^b 独立地为直接键或直链或支链亚烷基。在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,G为未被取代或被甲基、氧杂环丁烷、吗啉、 $-OMe$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2NHC(O)CH_2OH$ 所取代的杂环基。

[0254] 在一些实施方案中,G为任选取代的吗啉基。在一些实施方案中,G为未取代的吗啉基。

[0255] 在本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的一些实施方案中,Z为:

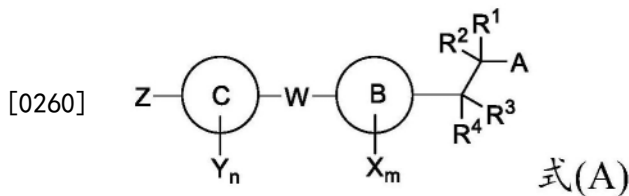
[0256]





[0258] 本文公开了包含碱性部分的非异羟肟酸LpxC抑制剂。在一些实施方案中,该非异羟肟酸LpxC抑制剂包含pKa小于8的碱性部分。在一些实施方案中,该非异羟肟酸LpxC抑制剂包含pKa小于7的碱性部分。在一些实施方案中,该非异羟肟酸LpxC抑制剂包含吗啉基。

[0259] 在一些实施方案中,所述非异羟肟酸LpxC抑制剂是式(A)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药:



[0261] 其中,

[0262] A为非异羟肟酸的锌结合部分;

[0263] R¹和R²各自独立地为包含1-50个选自C、N、O、S、P和卤素的非氢原子的基团;

[0264] 或者R¹和R²与它们所连接的碳一起形成=C(R¹¹)₂、=NR¹¹、=O或=S;或者R¹和R²与它们所连接的碳一起形成任选取代的3至6元碳环基或任选取代的含有1或2个选自O、N和S

的杂原子的4至7元杂环基；

[0265] R^3 为任选取代的烷基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-COR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CON(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-CN、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-OR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-COR¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-CO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-CON(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-SO₂N(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-O-SO₂N(R¹¹)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹¹)-PO(任选取代的C₁-C₄烷基)₂、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-SO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-O-SO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-N(R¹²)-SO₂R¹¹、任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-C(=N-OR¹¹)(R¹¹)或任选取代的(C₀-C₄亚烷基)-OPO₂OR¹¹；

[0266] R^4 为H或任选取代的烷基；

[0267] 或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的碳一起形成=C(R¹¹)₂、=NR¹¹、=O或=S；

[0268] 或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的碳一起形成任选取代的3至6元碳环基或任选取代的含有1或2个选自O、N和S的杂原子的4至7元杂环基；

[0269] 环B为任选取代的芳基、任选取代的碳环基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基；

[0270] W为键、-C≡C-、亚双环[1.1.1]戊烷基、-C≡C-C≡C-、-CH=CH-或-CH₂CH₂-；

[0271] 环C为任选取代的芳基、任选取代的碳环基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基；

[0272] 每个X和Y独立地为H、任选取代的烷基、卤代、氟烷基、氰基、硝基、-N(R¹³)₂或-OR¹³；

[0273] 每个R¹¹独立地为H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基；

[0274] 或者同一氮原子上的两个R¹¹与它们所连接的氮一起形成任选取代的N-杂环基；

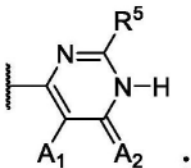
[0275] 每个R¹³为H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基；

[0276] 或者同一氮原子上的两个R¹³与它们所连接的氮一起形成任选取代的N-杂环基；且

[0277] n为0-4；

[0278] m为0-4；且

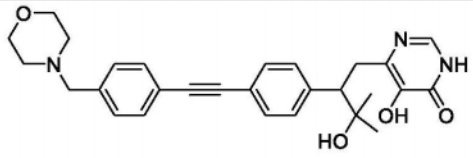
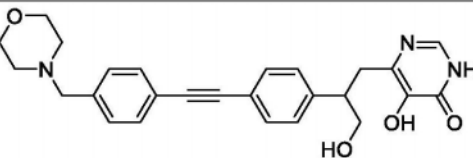
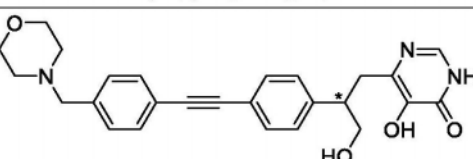
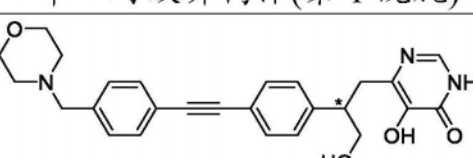
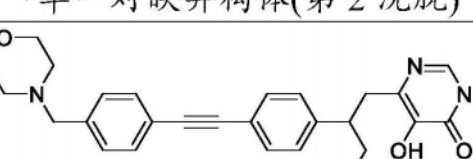
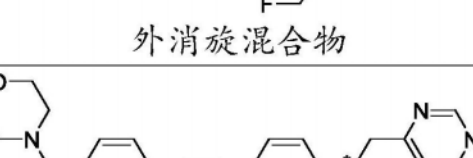
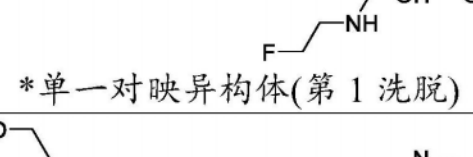
[0279] Z包含pKa小于8的碱性基团。

[0280] 在一些实施方案中，A为；
A₁为OH或SH；A₂为O或S；且R⁵为H、卤素、任选取代的烷基、羟基、烷氧基、氰基、氨基或硝基。在一些实施方案中，R¹和R²各自独立地为H或任选取代的烷基。在一些实施方案中，Z包含pKa小于7的碱性部分。在一些实施方案中，Z包含吗啉基。

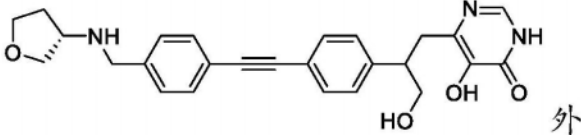
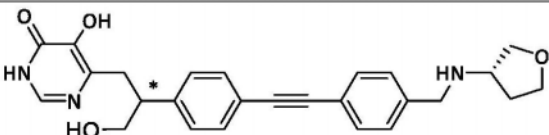
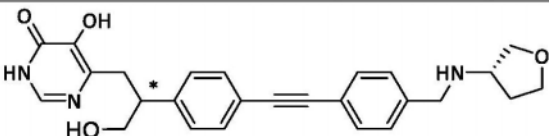
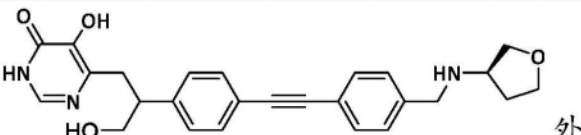
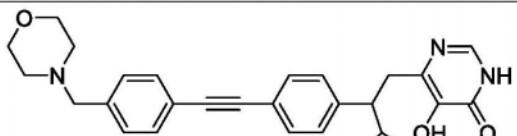
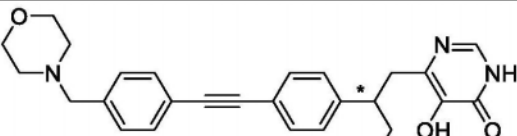
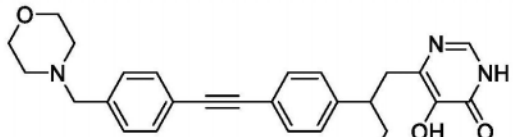
[0281] 在一些实施方案中,所述非异羟肟酸LpxC抑制剂具有最小的毒性。在一些实施方案中,所述非异羟肟酸LpxC抑制剂具有最小的心脏毒性。

[0282] 在一些实施方案中,本文所述的杂环LpxC抑制性化合物具有表1中提供的结构。

[0283] 表1

化合物编号	结构	质量[M+H]
1	 <p>外消旋混合物</p>	474.4
2	 <p>外消旋混合物</p>	446.5
3	 <p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	446.5
4	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	446.5
5	 <p>外消旋混合物</p>	491.2
6	 <p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	491.2
7		491.2

[0284]

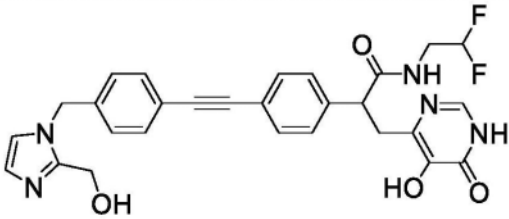
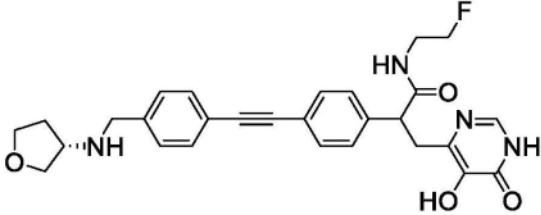
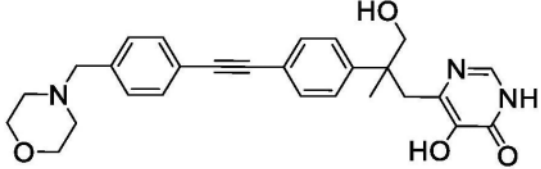
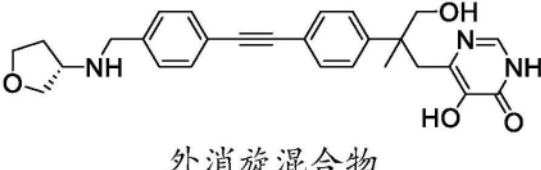
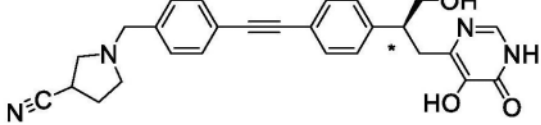
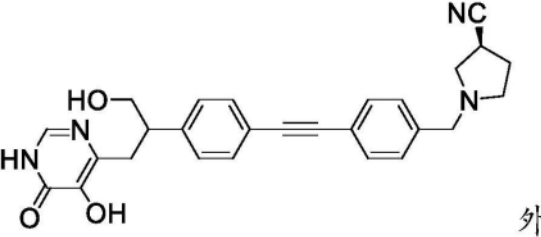
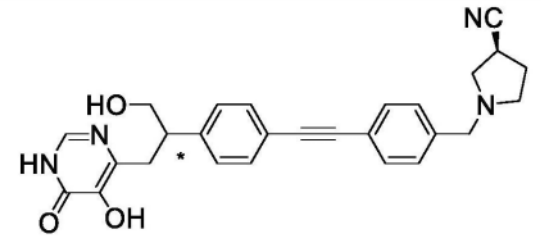
化合物编号	结构	质量[M+H]
	*单一对映异构体(第 2 洗脱)	
8	 <p>消旋混合物</p>	446.2
9	 <p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	446.2
10	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	446.2
11	 <p>消旋混合物</p>	446.4
12	 <p>外消旋混合物</p>	460.5
14	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	505.6
15	 <p>外消旋混合物</p>	505.6

[0285]

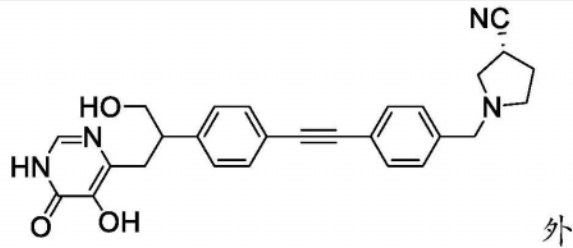
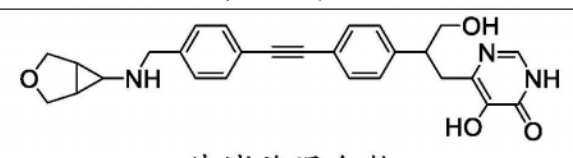
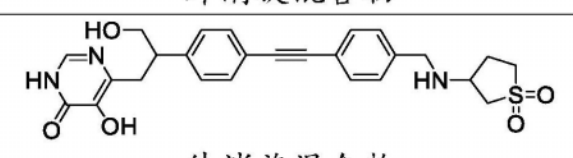
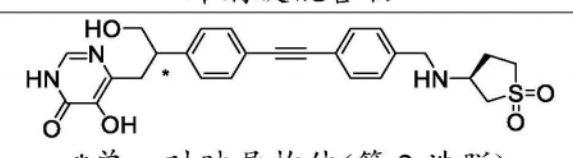
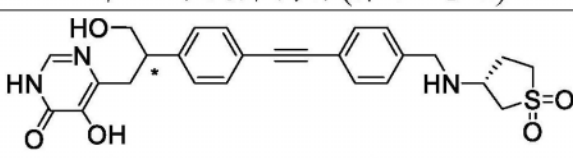
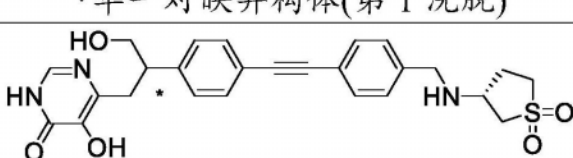
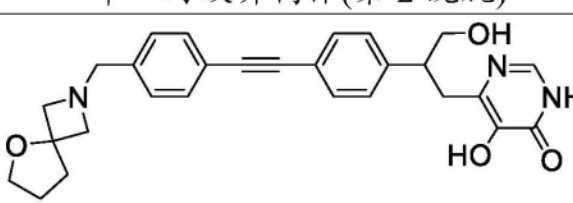
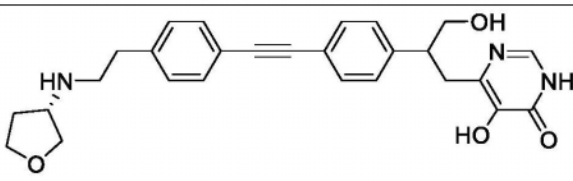
化合物编号	结构	质量[M+H]
16	<p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	505.4
17	<p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	505.6
18	<p>外消旋混合物</p>	445.4
19	<p>外消旋混合物</p>	505.6
20	<p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	505.6
21	<p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	505.6

[0286]

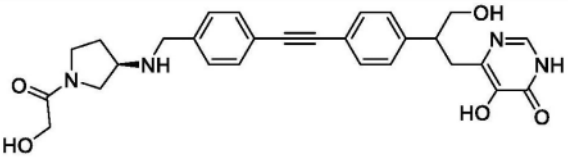
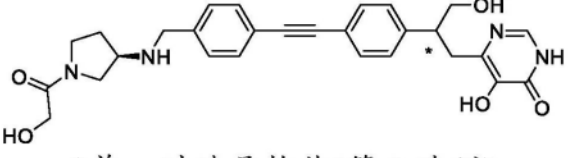
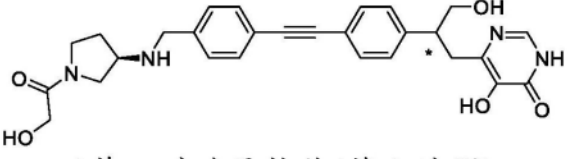
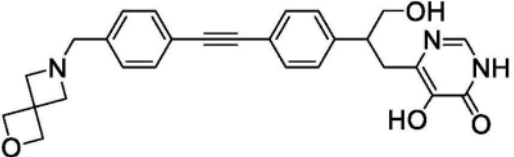
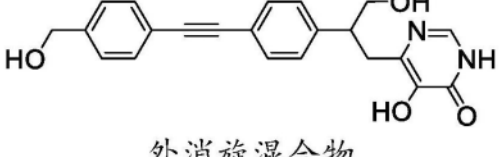
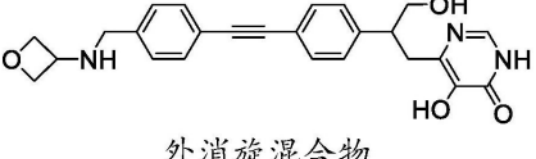
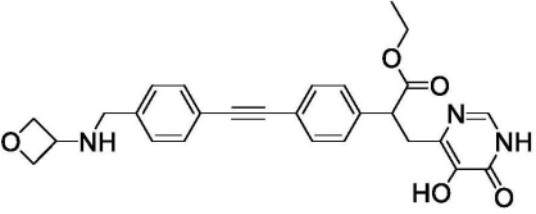
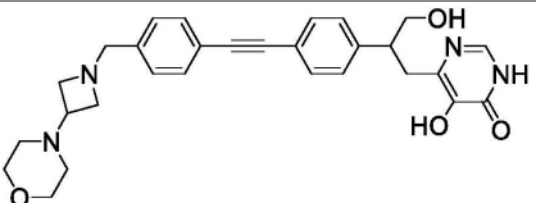
化合物编号	结构	质量[M+H]
22	<p>外消旋混合物</p>	523.4
23	<p>外消旋混合物</p>	473.5
24	<p>外消旋混合物</p>	474.5
[0287] 25	<p>外消旋混合物</p>	549.4
26	<p>消旋混合物 外</p>	488.5
27	<p>外消旋混合物</p>	474.3
28	<p>外消旋混合物</p>	512.5

化合物编号	结构	质量[M+H]
29	 <p>外消旋混合物</p>	534.5
30	 <p>外消旋混合物</p>	505.6
31	 <p>外消旋混合物</p>	460.3
32	 <p>外消旋混合物</p>	460.5
33	 <p>外消旋混合物</p>	455.2
34	 <p>外消旋混合物</p>	455.4
35	 <p>*单一对映异构体(第2洗脱)</p>	455.4

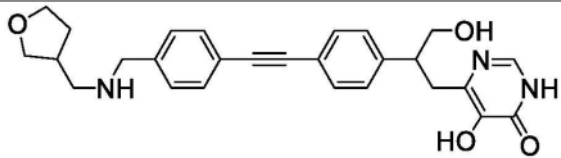
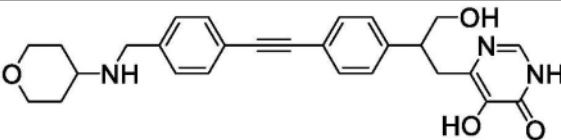
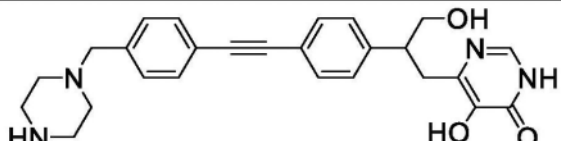
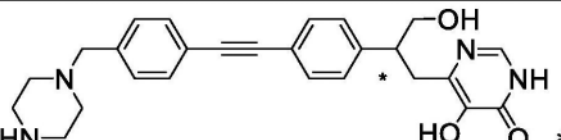
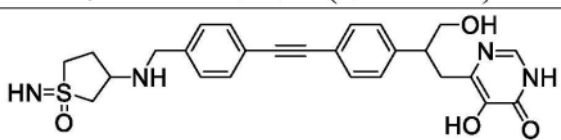
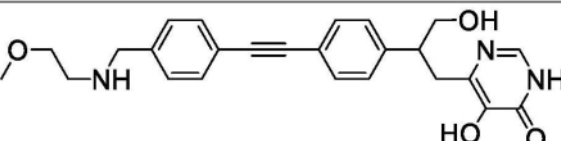
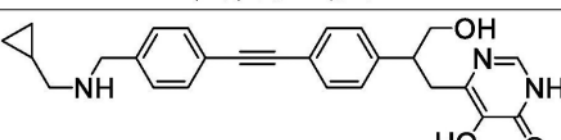
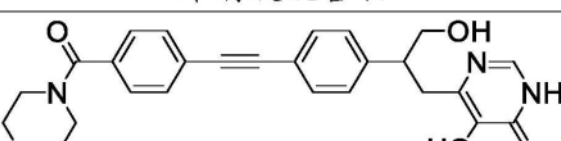
[0288]

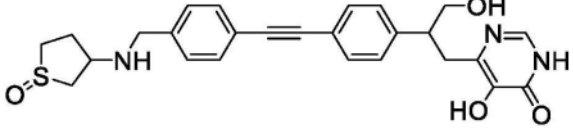
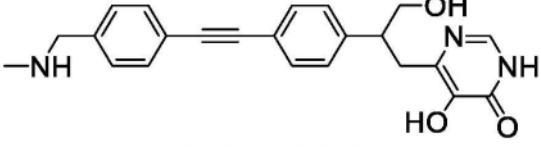
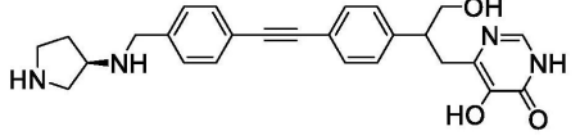
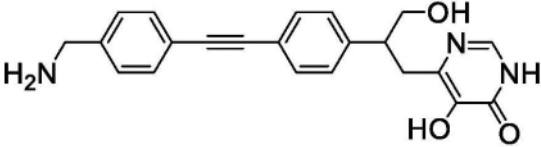
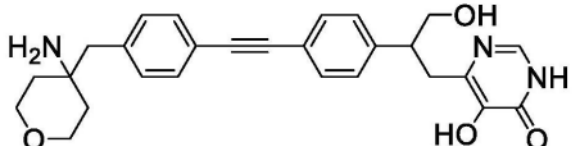
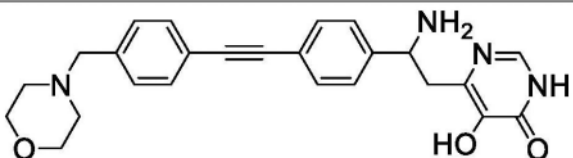
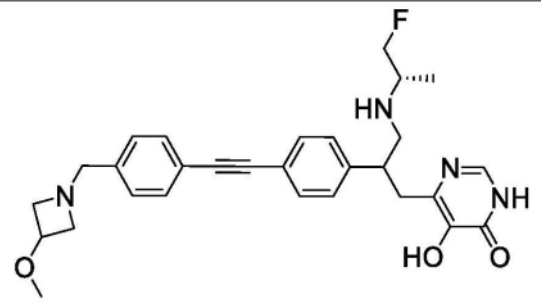
化合物编号	结构	质量[M+H]
36	 <p style="text-align: right;">外</p> <p style="text-align: center;">消旋混合物</p>	455.5
37	 <p style="text-align: center;">外消旋混合物</p>	458.3
38	 <p style="text-align: center;">外消旋混合物</p>	494.2
39	 <p style="text-align: center;">*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	494.2
40	 <p style="text-align: center;">*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	494.2
41	 <p style="text-align: center;">*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	494.2
42	 <p style="text-align: center;">外消旋混合物</p>	472.6
43	 <p style="text-align: center;">外消旋混合物</p>	160.3

[0289]

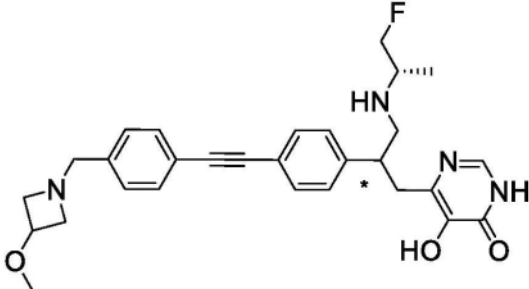
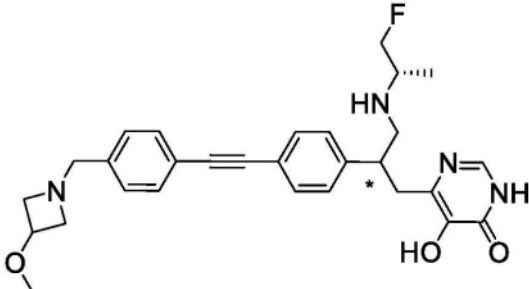
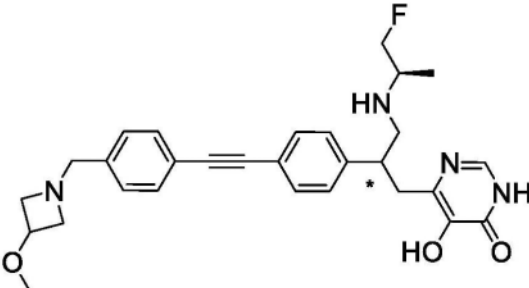
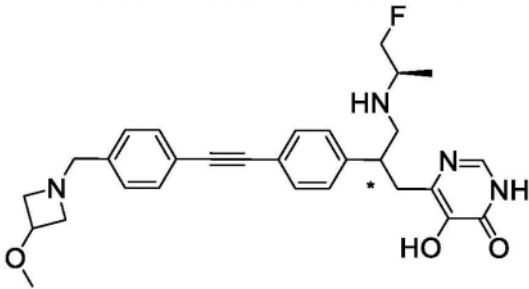
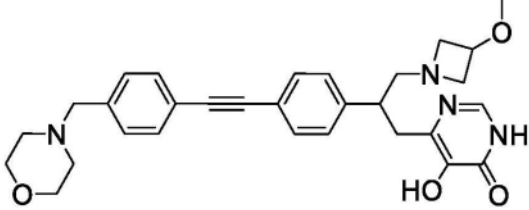
化合物编号	结构	质量[M+H]
44	 <p>外消旋混合物</p>	503.1
45	 <p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	503.1
46	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	503.1
47	 <p>外消旋混合物</p>	458.4
48	 <p>外消旋混合物</p>	477.5
49	 <p>外消旋混合物</p>	432.4
50	 <p>外消旋混合物</p>	474.3
51		501.5

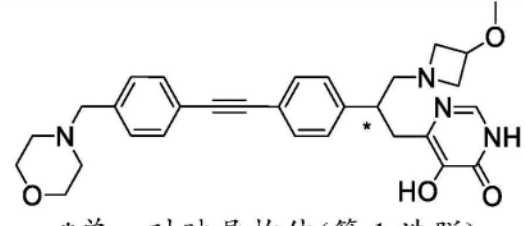
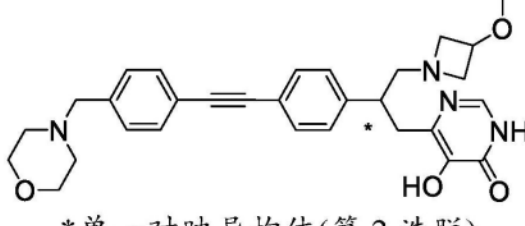
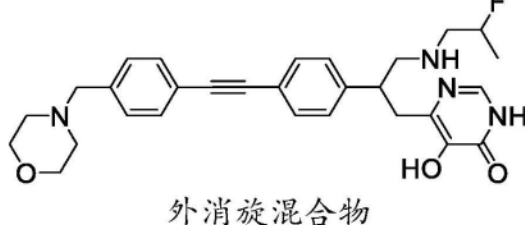
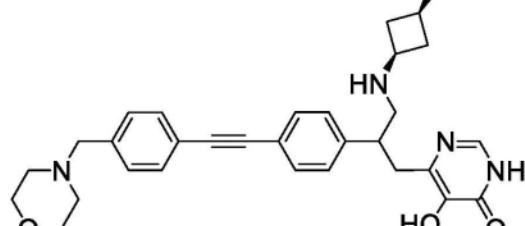
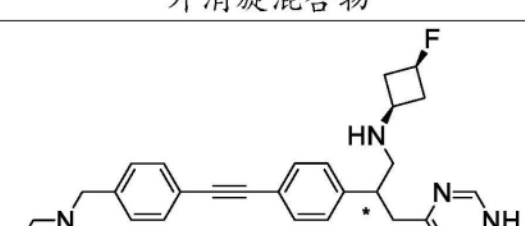
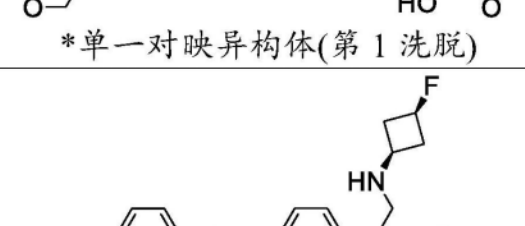
[0290]

化合物编号	结构	质量[M+H]
	外消旋混合物	
52		460.6
	外消旋混合物	
53		460.3
	外消旋混合物	
54		445.3
	外消旋混合物	
55		445.3
[0291]	单一对映异构体(第 2 洗脱)	
56		493.2
	外消旋混合物	
57		434.2
	外消旋混合物	
58		430.5
	外消旋混合物	
59		473.6
	外消旋混合物	

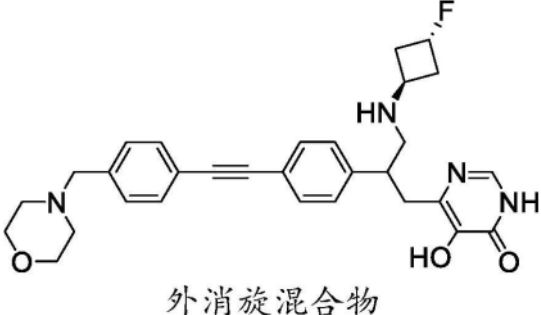
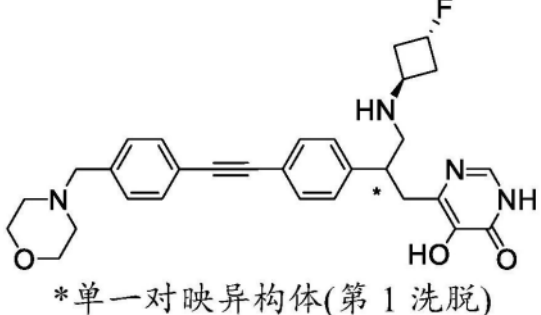
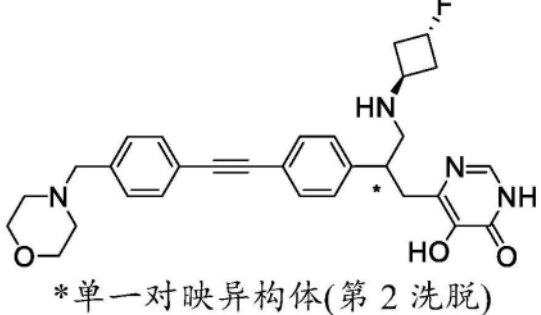
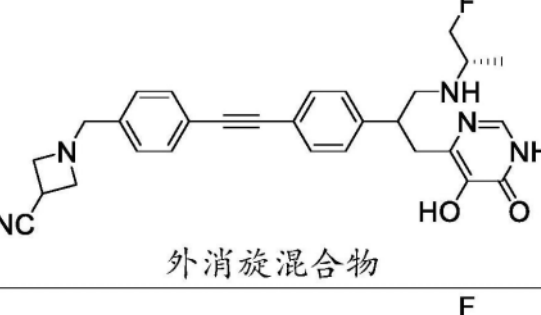
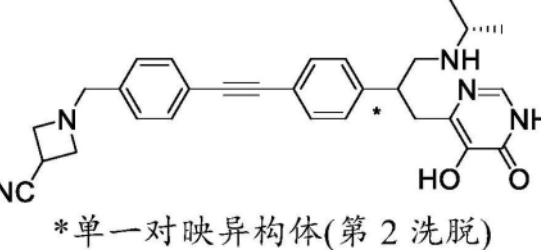
化合物编号	结构	质量[M+H]
60	 <p>外消旋混合物</p>	478.3
61	 <p>外消旋混合物</p>	390.2
62	 <p>外消旋混合物</p>	445.3
63	 <p>外消旋混合物</p>	376.1
64	 <p>外消旋混合物</p>	460.2
65	 <p>外消旋混合物</p>	431.3
66	 <p>外消旋混合物</p>	505.5

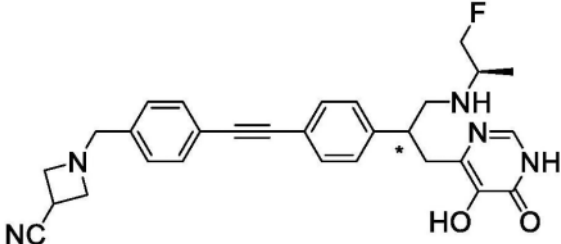
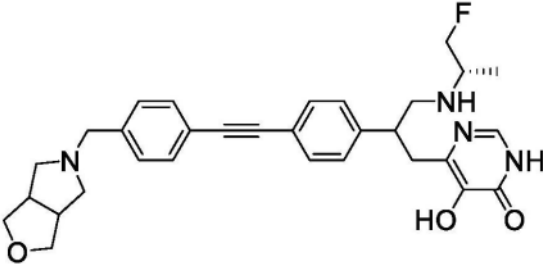
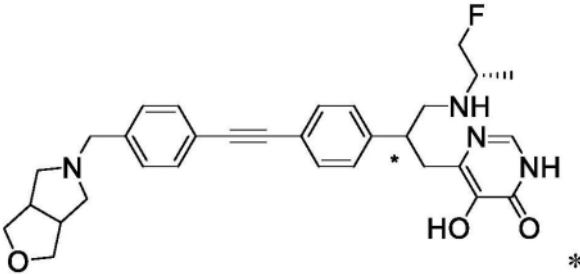
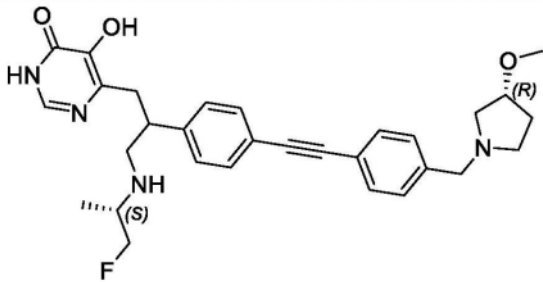
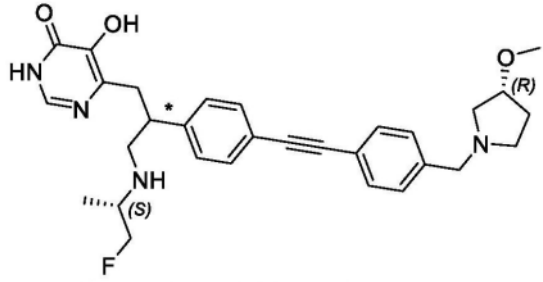
[0292]

化合物编号	结构	质量[M+H]
67	 <p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	505.5
68	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	505.5
[0293] 69	 <p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	505.7
70	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	505.7
71	 <p>外消旋混合物</p>	515.2

化合物编号	结构	质量[M+H]
72	 <p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	515.2
73	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	515.2
74	 <p>外消旋混合物</p>	505.6
75	 <p>外消旋混合物</p>	517.5
76	 <p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	517.5
77		517.5

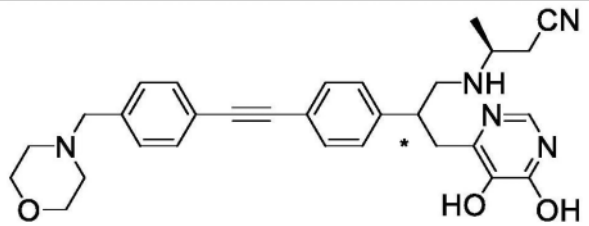
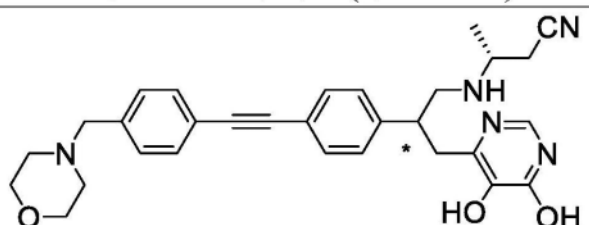
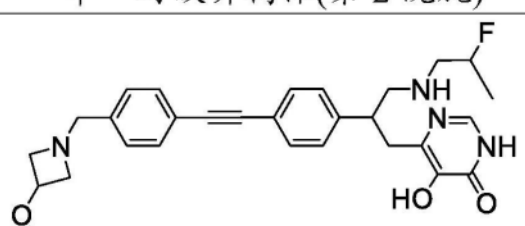
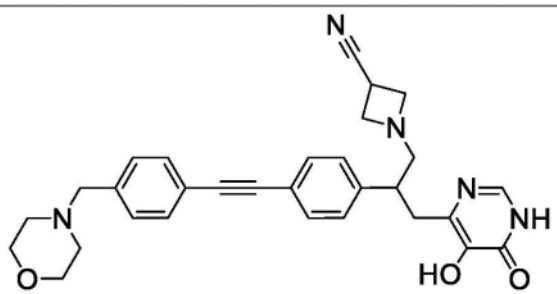
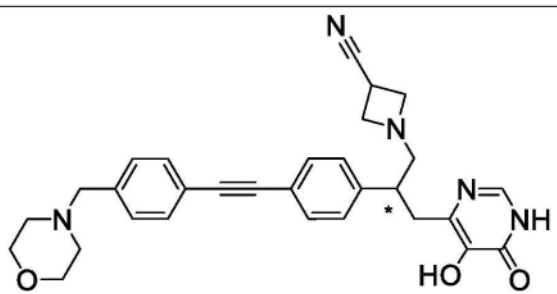
[0294]

化合物编号	结构	质量[M+H]
	*单一对映异构体(第 2 洗脱)	
78	 <p>外消旋混合物</p>	517.6
79	 <p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	517.6
[0295]		
80	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	517.6
81	 <p>外消旋混合物</p>	500.5
82	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	500.5

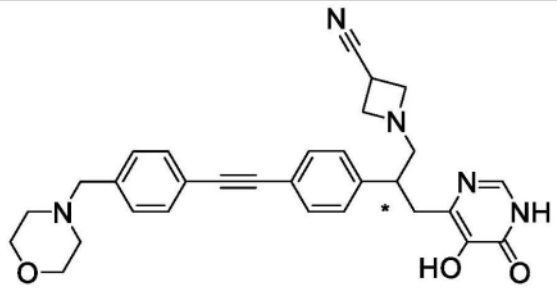
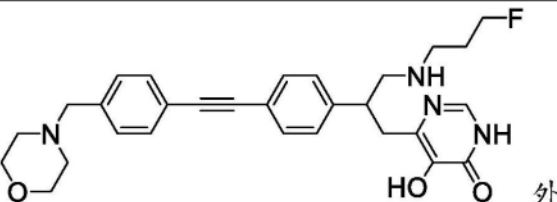
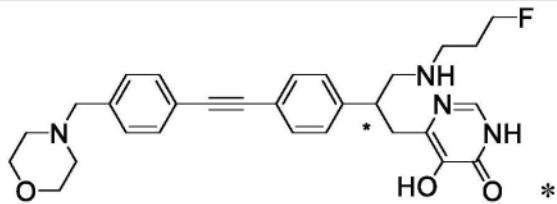
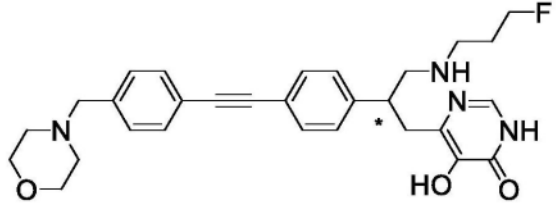
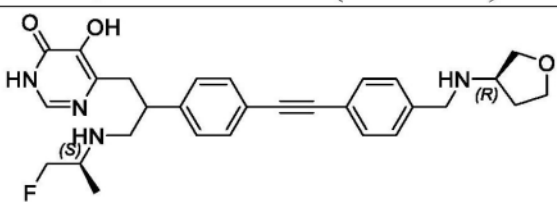
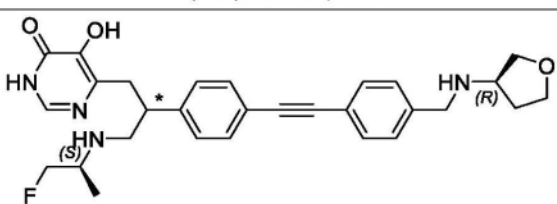
化合物编号	结构	质量[M+H]
83	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	500.5
84	 <p>外消旋混合物</p>	531.4
[0296] 85	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	531.4
86	 <p>外消旋混合物</p>	519.7
87	 <p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	519.4

化合物编号	结构	质量[M+H]
93	<p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	514.6
94	<p>外消旋混合物</p>	491.6
95	<p>外消旋混合物</p>	514.5
96	<p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	514.5
97	<p>外消旋混合物</p>	512.4
98	<p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	512.4

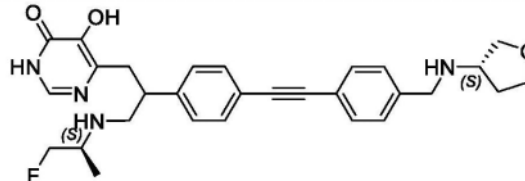
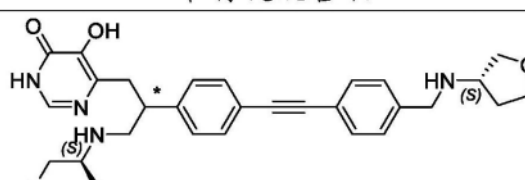
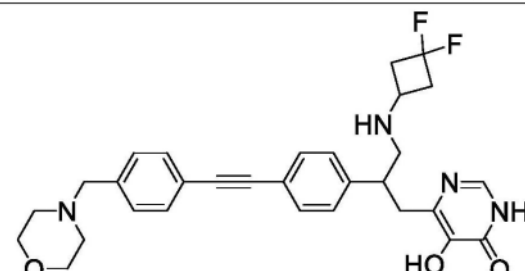
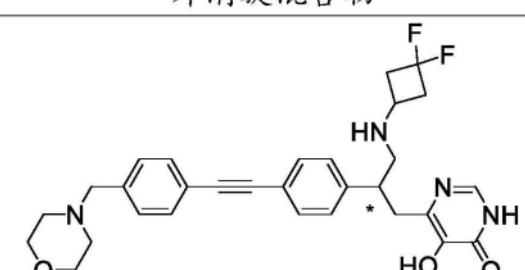
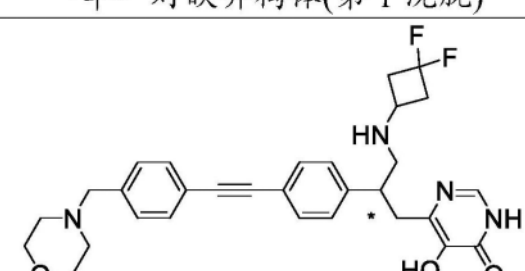
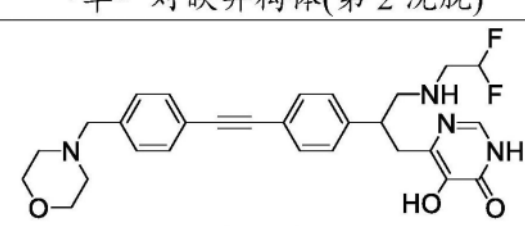
[0298]

化合物编号	结构	质量[M+H]
99	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	512.4
100	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	512.4
101	 <p>外消旋混合物</p>	505.5
102	 <p>外消旋混合物</p>	510.4
103	 <p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	510.4

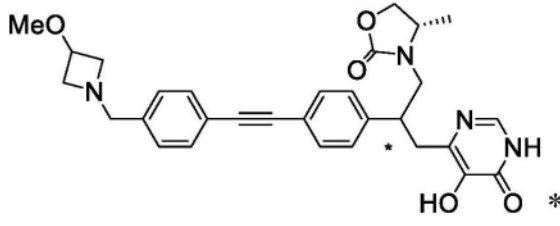
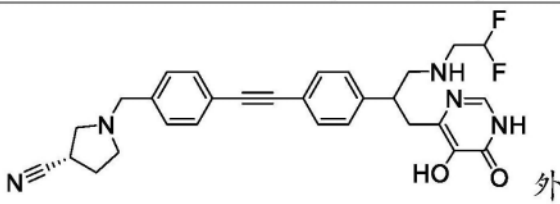
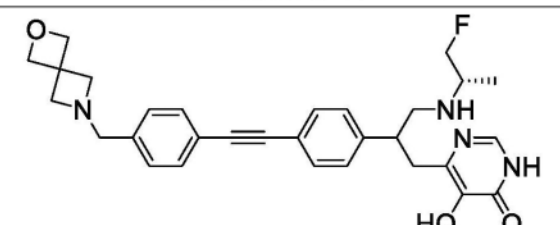
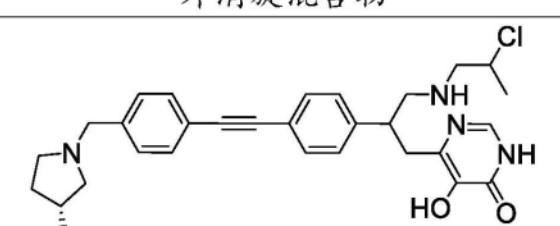
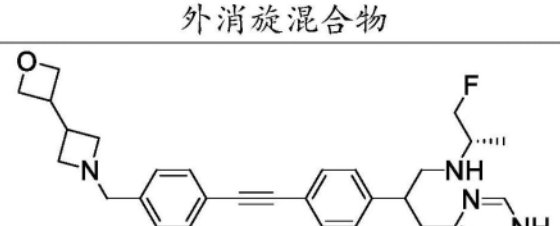
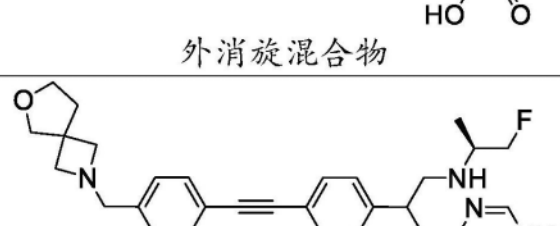
[0299]

化合物编号	结构	质量[M+H]
104	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	510.4
105	 <p>消旋混合物</p>	505.6
106	 <p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	505.6
107	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	505.6
108	 <p>外消旋混合物</p>	505.4
109	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	505.4

[0300]

化合物编号	结构	质量[M+H]
110	 <p>外消旋混合物</p>	505.5
111	 <p>*单一对映异构体(第2洗脱)</p>	505.5
112	 <p>外消旋混合物</p>	535.6
113	 <p>*单一对映异构体(第1洗脱)</p>	535.6
114	 <p>*单一对映异构体(第2洗脱)</p>	535.6
115	 <p>外消旋混合物</p>	509.3

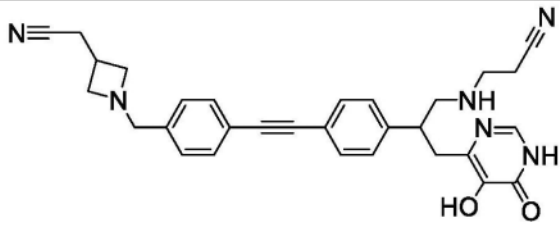
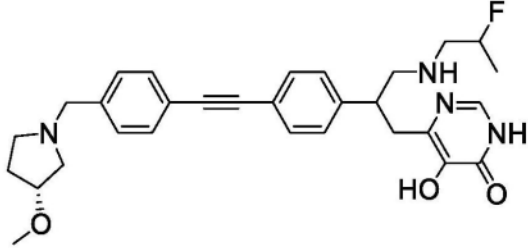
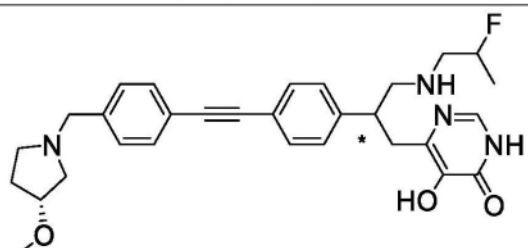
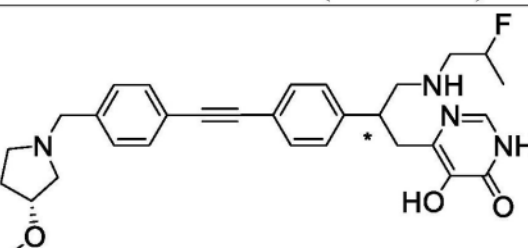
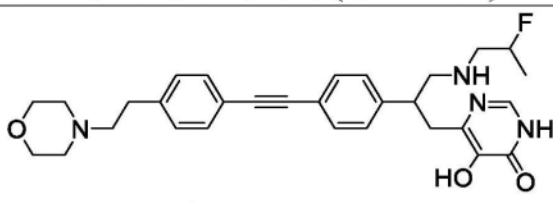
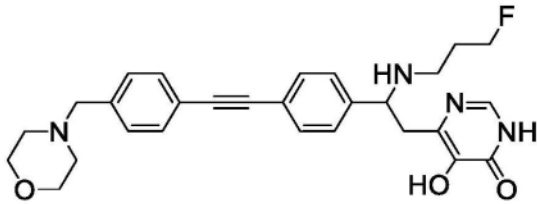
[0301]

化合物编号	结构	质量[M+H]
122	 <p>单一对映异构体(第2洗脱)</p>	529.3
123	 <p>消旋混合物</p>	518.6
124	 <p>外消旋混合物</p>	517.7
125	 <p>外消旋混合物</p>	536.2
126	 <p>外消旋混合物</p>	531.7
127	 <p>外消旋混合物</p>	531.5

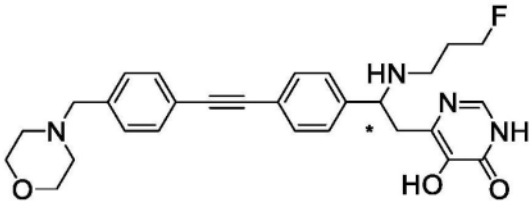
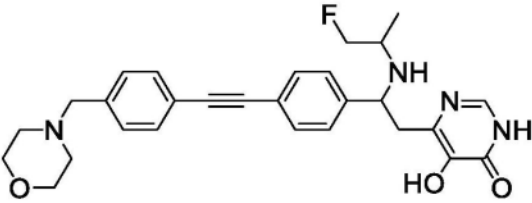
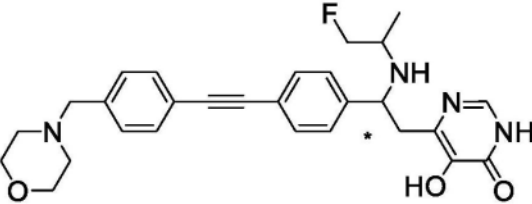
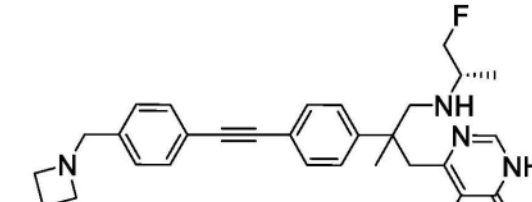
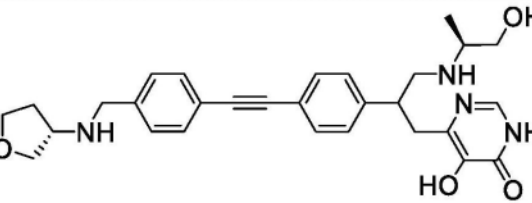
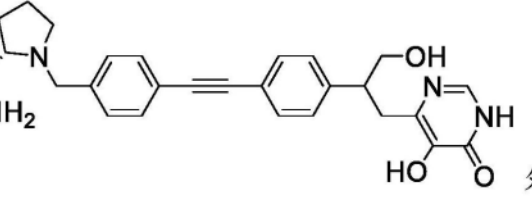
[0303]

化合物编号	结构	质量[M+H]
128	<p>外消旋混合物</p>	551.6
129	<p>外消旋混合物</p>	489.5
130	<p>外消旋混合物</p>	498.4
131	<p>外消旋混合物</p>	523.3
132	<p>外消旋混合物</p>	517.6
133	<p>单一对映异构体</p>	517.6

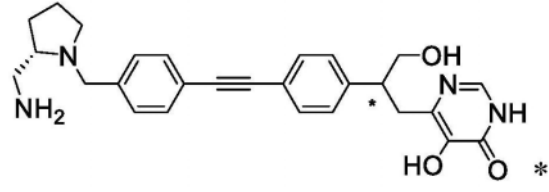
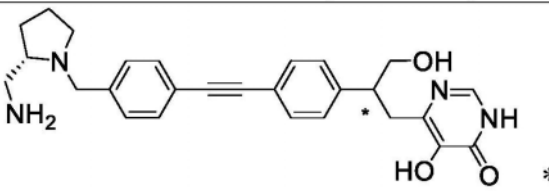
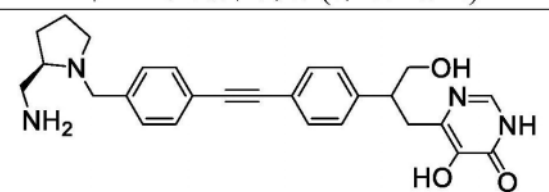
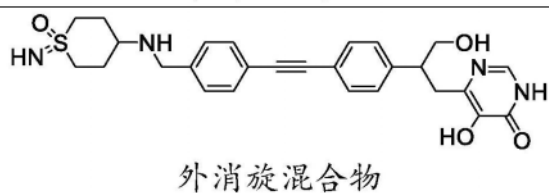
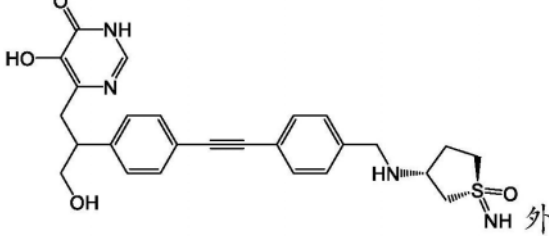
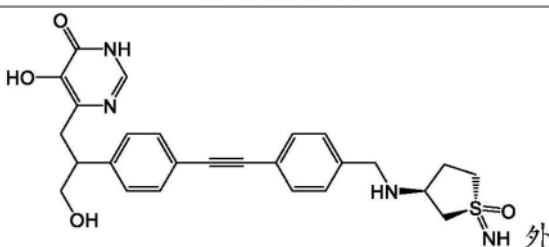
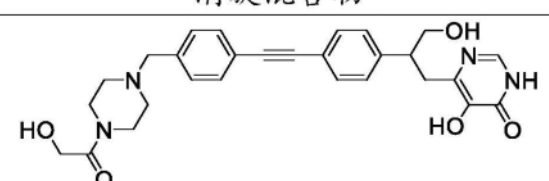
[0304]

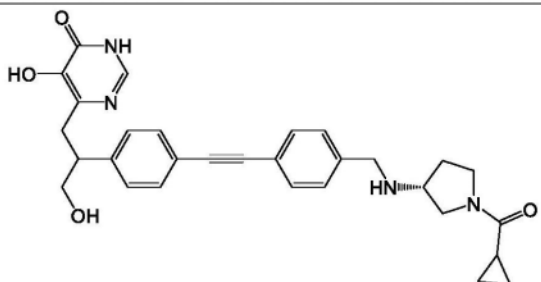
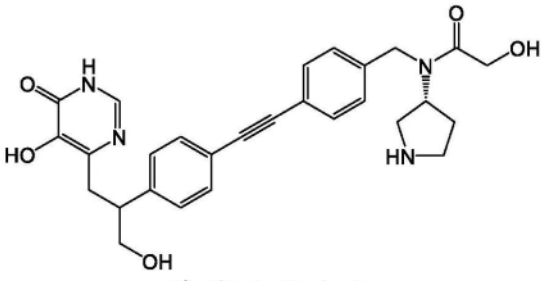
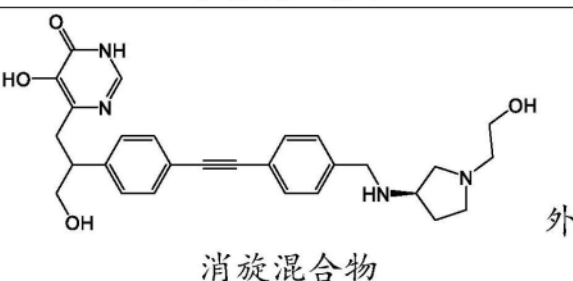
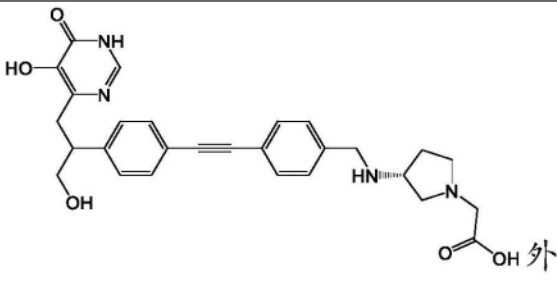
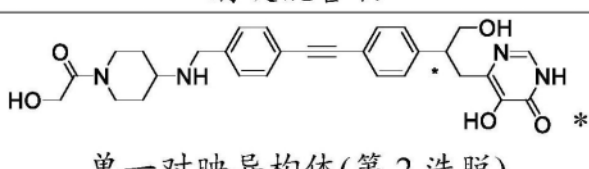
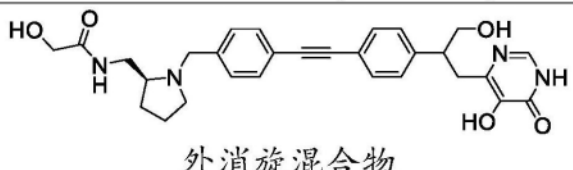
化合物编号	结构	质量[M+H]
134	 <p>外消旋混合物</p>	507.4
135	 <p>外消旋混合物</p>	519.7
136	 <p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	519.7
137	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	519.7
138	 <p>外消旋混合物</p>	519.3
139	 <p>外消旋混合物</p>	491.4

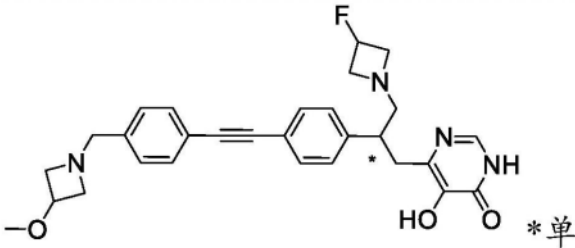
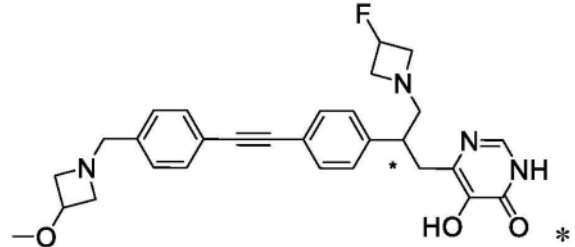
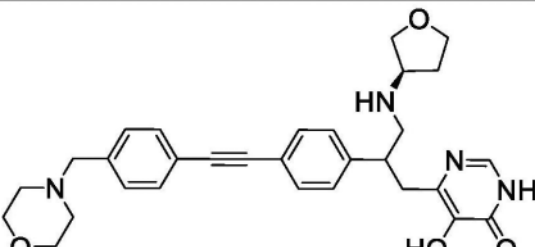
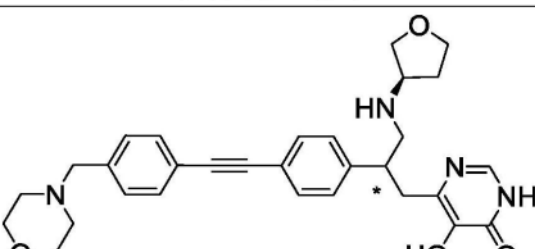
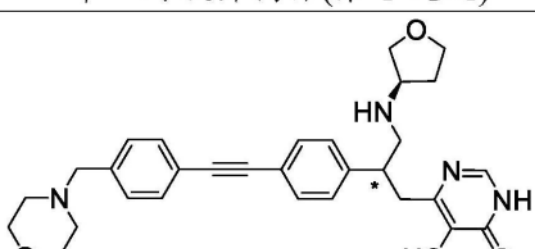
[0305]

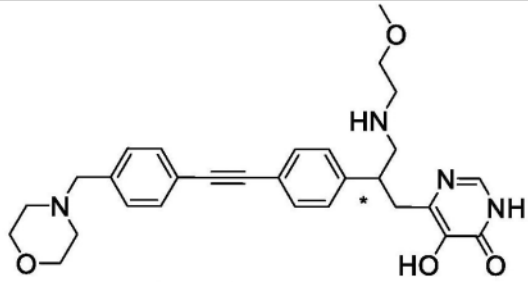
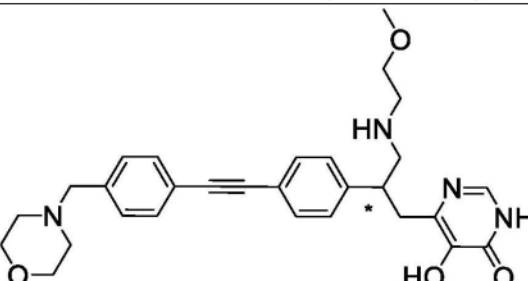
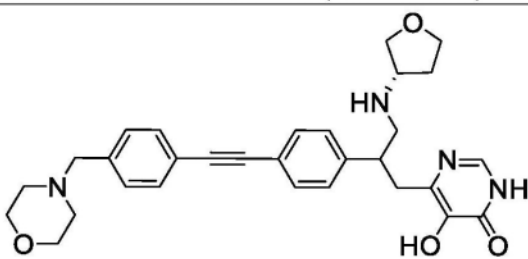
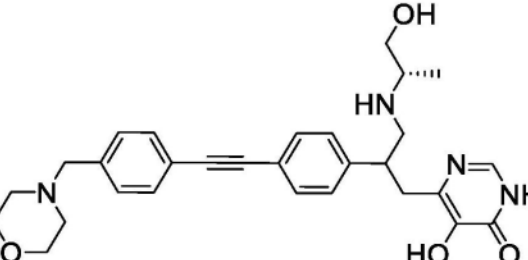
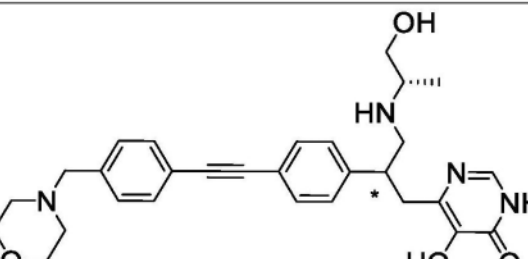
化合物编号	结构	质量[M+H]
140	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	491.4
141	 <p>外消旋混合物</p>	491.7
142	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	491.7
143	 <p>外消旋混合物</p>	519.6
144	 <p>外消旋混合物</p>	503.6
145	 <p>消旋混合物 外</p>	459.3

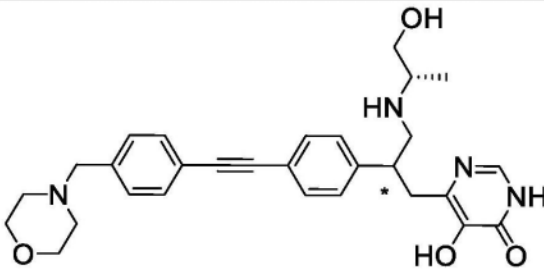
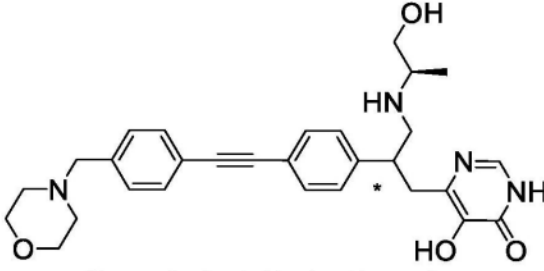
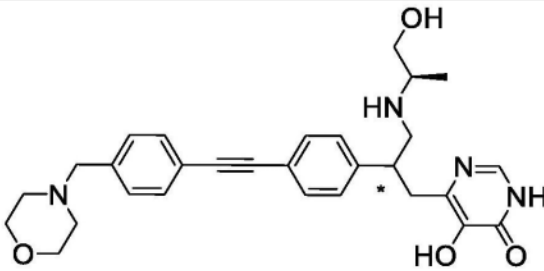
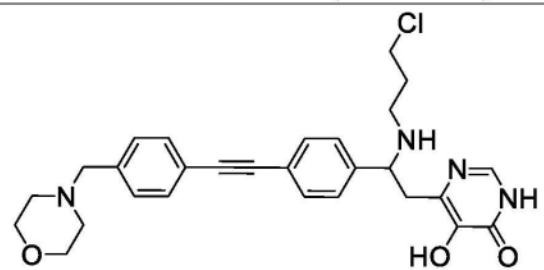
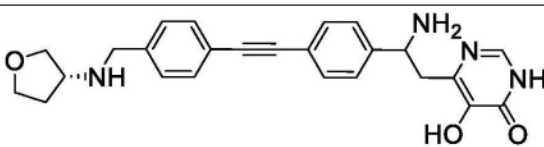
[0306]

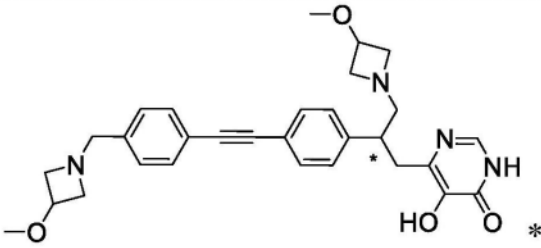
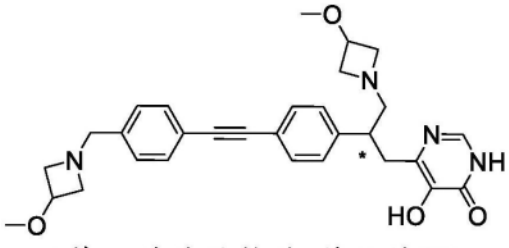
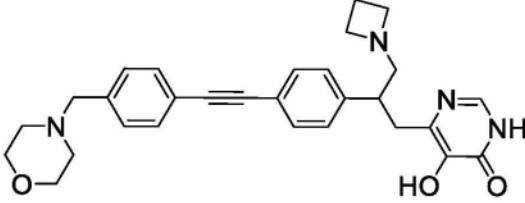
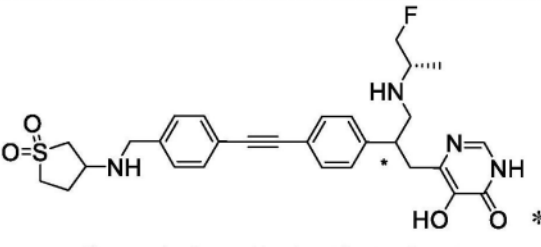
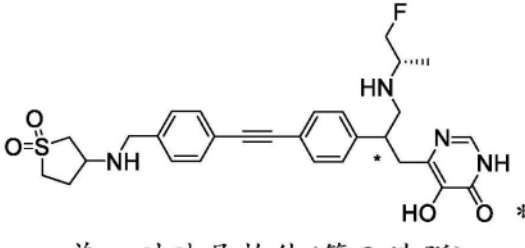
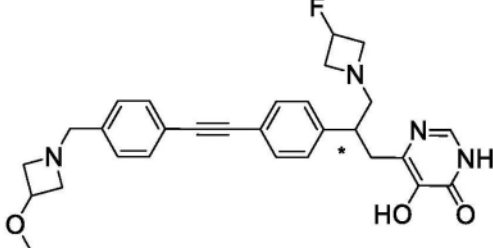
化合物编号	结构	质量[M+H]
146	 <p>单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	459.3
147	 <p>单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	459.3
148	 <p>外消旋混合物</p>	459.3
[0307] 149	 <p>外消旋混合物</p>	507.2
150	 <p>消旋混合物</p>	493.2
151	 <p>消旋混合物</p>	493.2
152		503.2

化合物编号	结构	质量[M+H]
	外消旋混合物	
153		513.3
154	 外消旋混合物	503.2
[0308] 155	 消旋混合物 外	489.2
156	 消旋混合物 外	503.2
157	 单一对映异构体(第2洗脱) *	517.4
158	 外消旋混合物	517.2

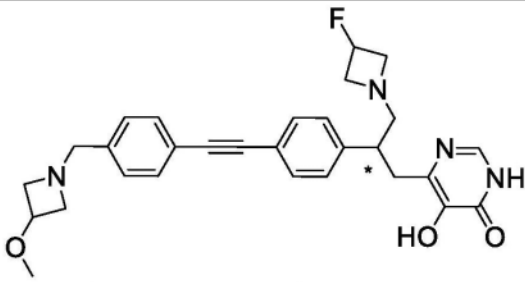
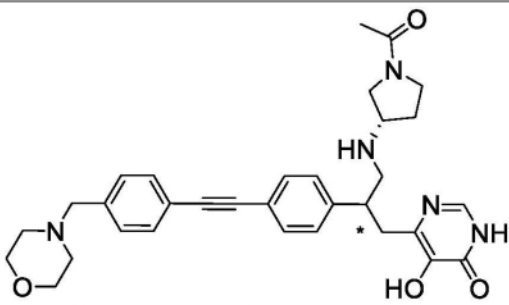
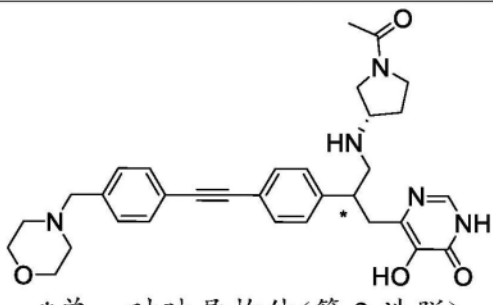
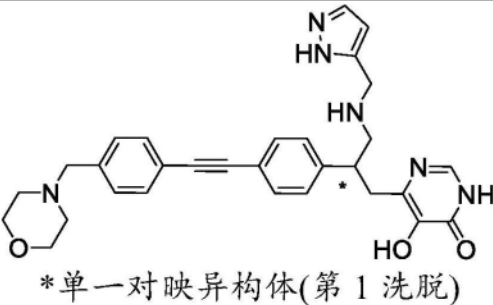
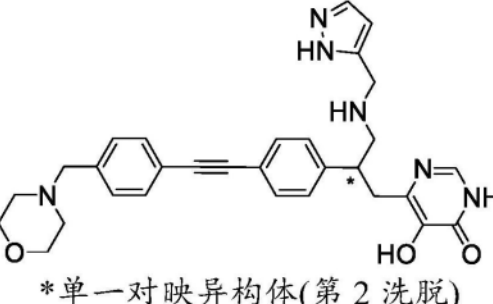
化合物编号	结构	质量[M+H]
159	 <p>一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	503.5
160	 <p>单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	503.5
[0309] 161	 <p>外消旋混合物</p>	515.6
162	 <p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	515.6
163	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	515.6

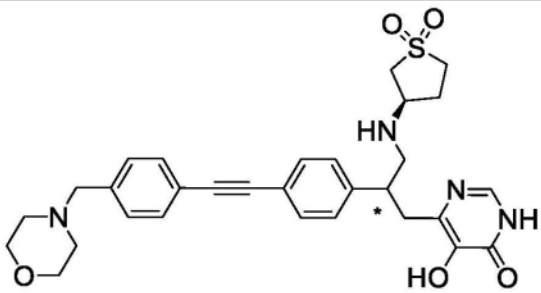
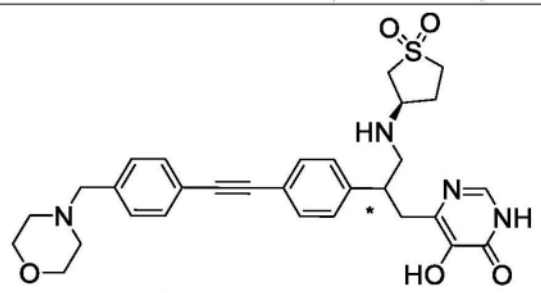
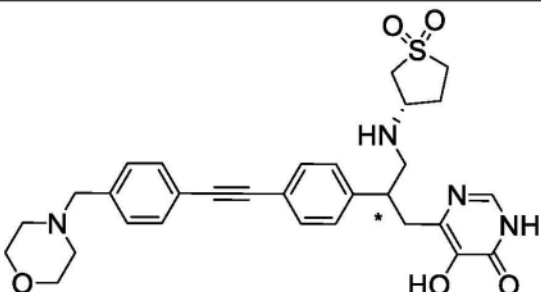
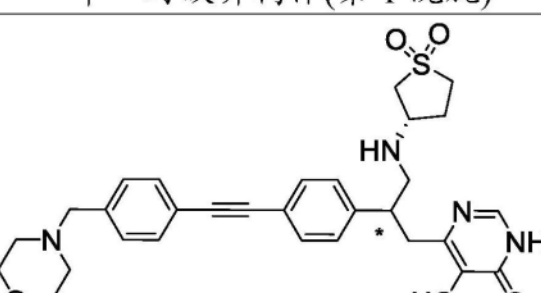
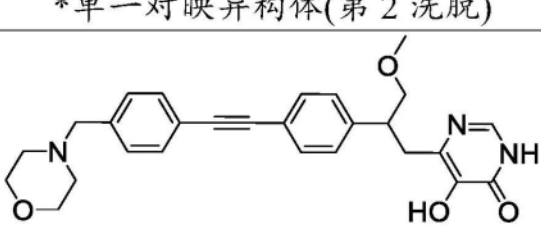
化合物编号	结构	质量[M+H]
164	 <p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	503.3
165	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	503.3
[0310] 166	 <p>外消旋混合物</p>	515.6
167	 <p>外消旋混合物</p>	503.4
168	 <p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	503.4

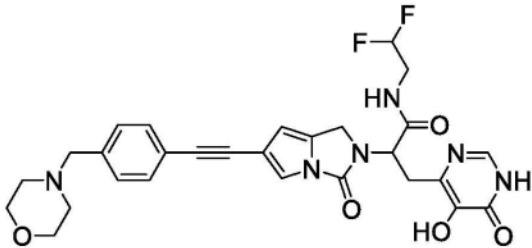
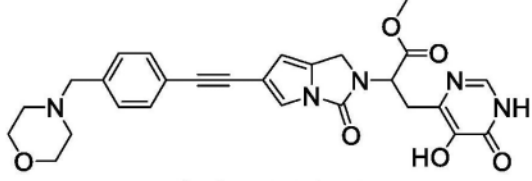
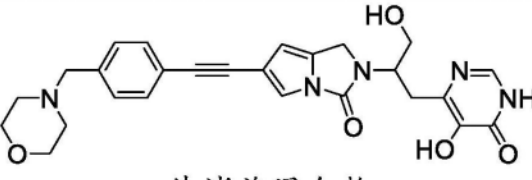
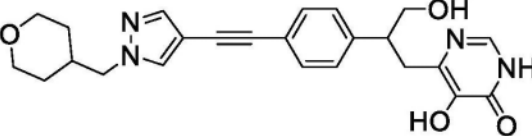
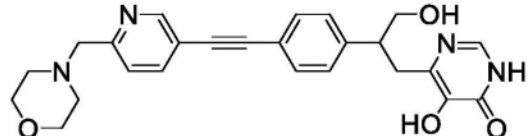
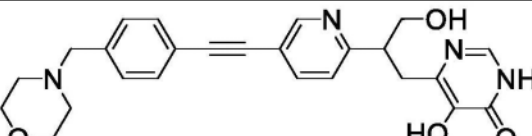
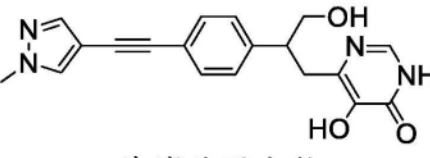
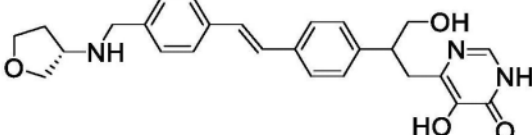
化合物编号	结构	质量[M+H]
169	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	503.4
170	 <p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	503.4
[0311] 171	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	503.4
172	 <p>外消旋混合物</p>	507.3
173	 <p>外消旋混合物</p>	431.3
174	 <p>外消旋混合物</p>	459.1

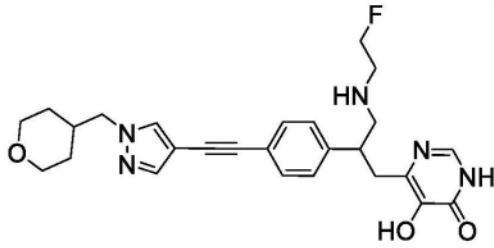
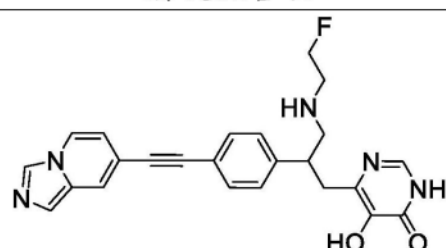
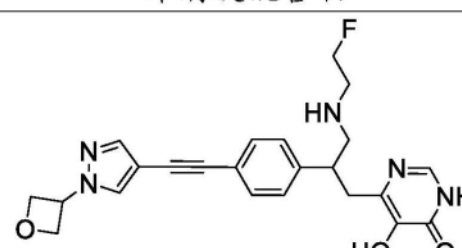
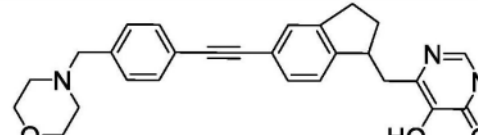
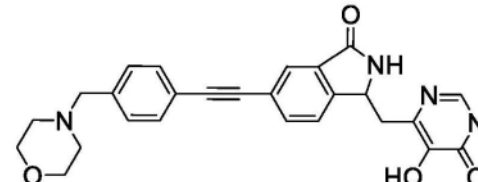
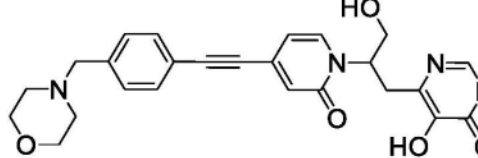
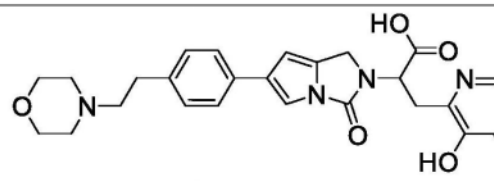
化合物编号	结构	质量[M+H]
175	 <p>单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	515.3
176	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	515.3
177	 <p>外消旋混合物</p>	485.6
178	 <p>单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	553.6
179	 <p>单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	553.6
180		503.4

[0312]

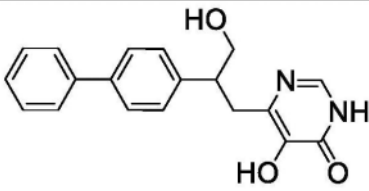
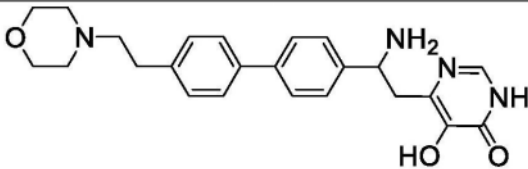
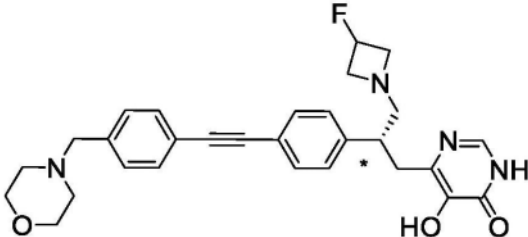
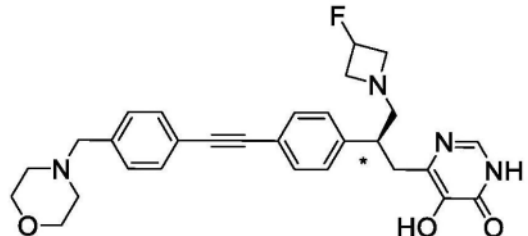
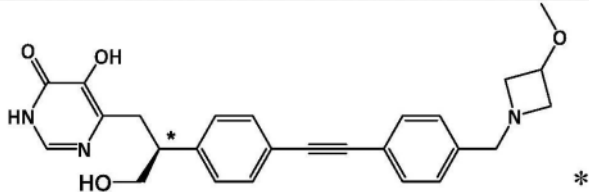
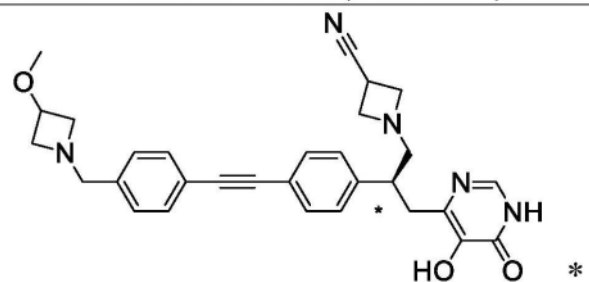
化合物编号	结构	质量[M+H]
	*单一对映异构体(第 1 洗脱)	
181	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	503.4
182	 <p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	556.7
[0313]		
183	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	556.7
184	 <p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	525.6
185	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	525.6

化合物编号	结构	质量[M+H]
186	 <p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	563.5
187	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	563.5
[0314] 188	 <p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	563.7
189	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	563.7
190	 <p>外消旋混合物</p>	460.1

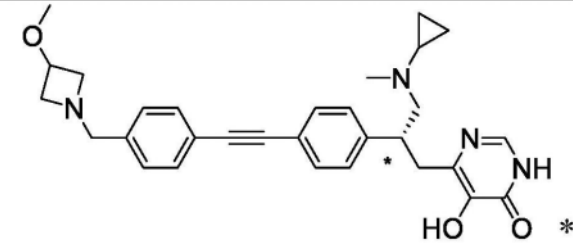
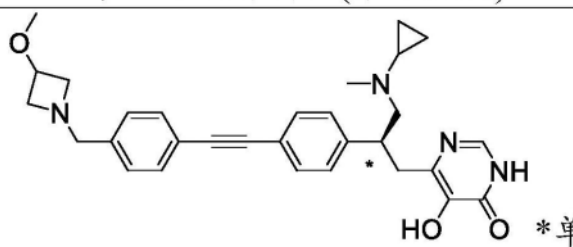
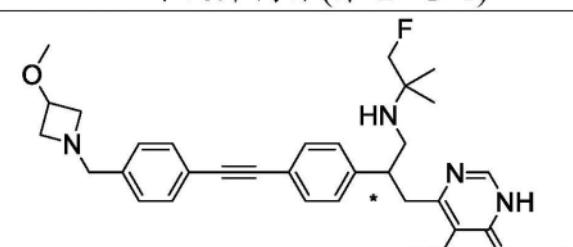
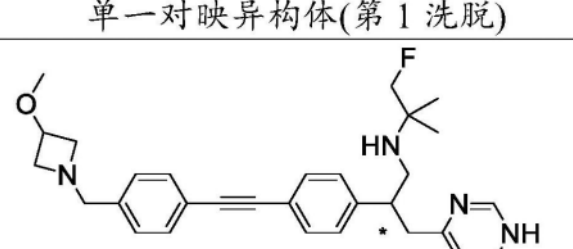
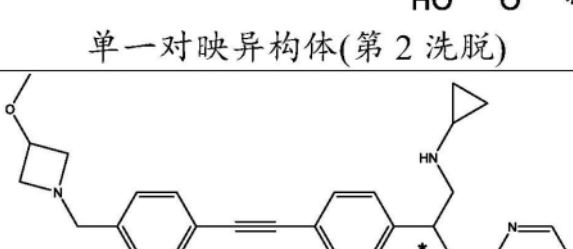
化合物编号	结构	质量[M+H]
191	 <p>外消旋混合物</p>	567.2
192	 <p>外消旋混合物</p>	518.3
193	 <p>外消旋混合物</p>	490.4
[0315] 194	 <p>外消旋混合物</p>	435.3
195	 <p>外消旋混合物</p>	447.5
196	 <p>外消旋混合物</p>	447.4
197	 <p>外消旋混合物</p>	351.2
198	 <p>外消旋混合物</p>	448.5

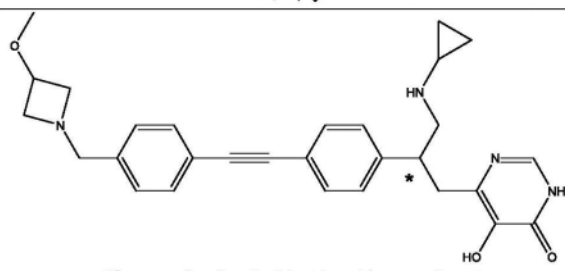
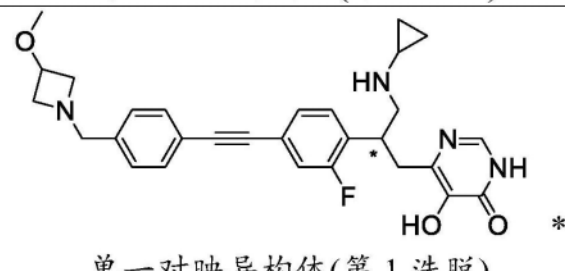
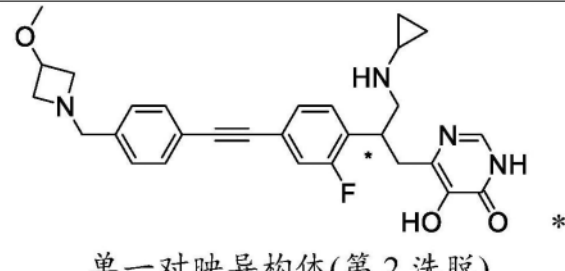
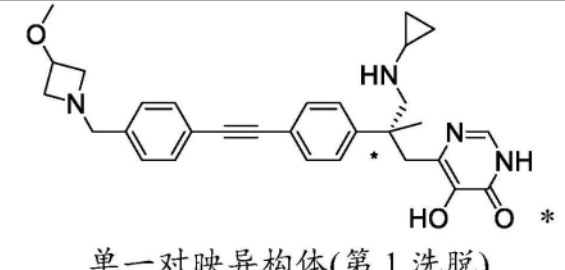
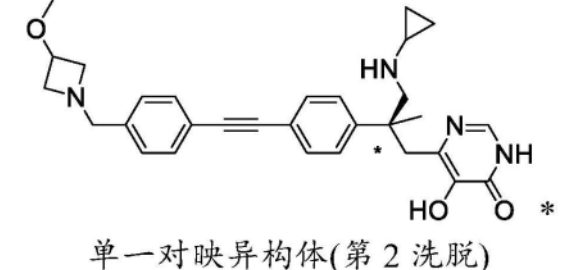
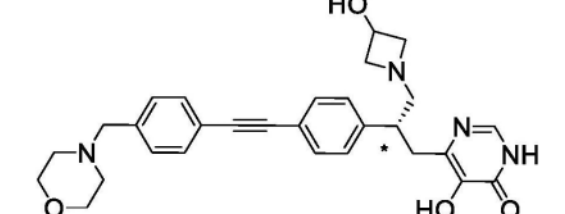
化合物编号	结构	质量[M+H]
206	 <p>消旋混合物</p>	480.2
207	 <p>外消旋混合物</p>	431.41
208	 <p>外消旋混合物</p>	438.3
209		442.3
210		457.3
211	 <p>外消旋混合物</p>	463.3
212	 <p>外消旋混合物</p>	494.2

[0317]

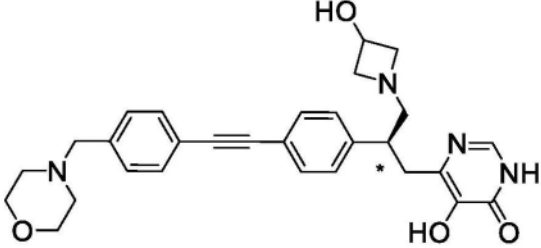
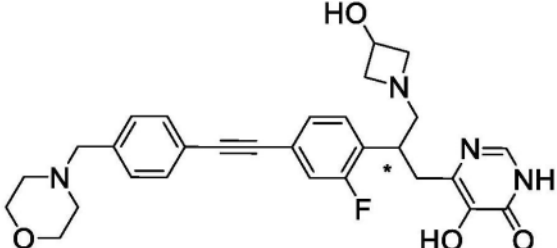
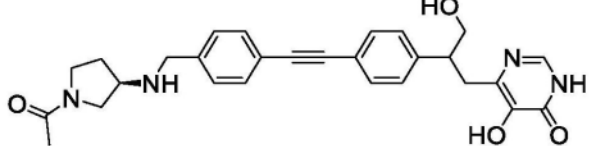
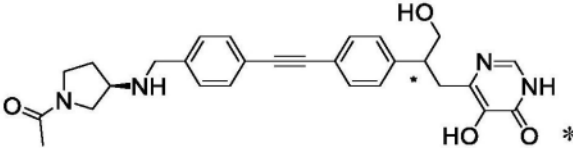
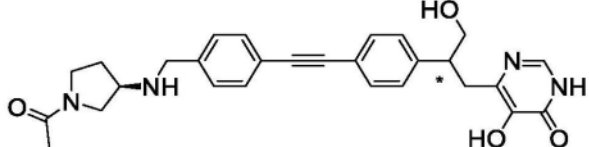
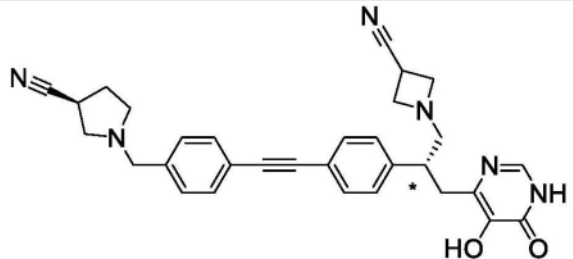
化合物编号	结构	质量[M+H]
213	 <p>外消旋混合物</p>	323.4
214	 <p>外消旋混合物</p>	421.1
215	 <p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	503.6
216	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	503.6
217	 <p>单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	446.3
218	 <p>单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	510.4

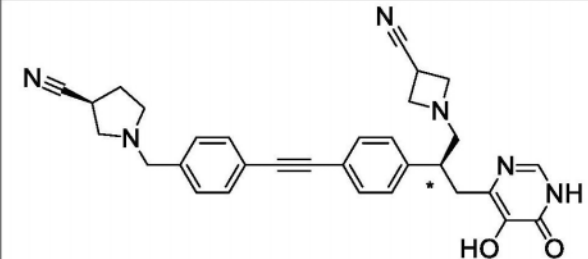
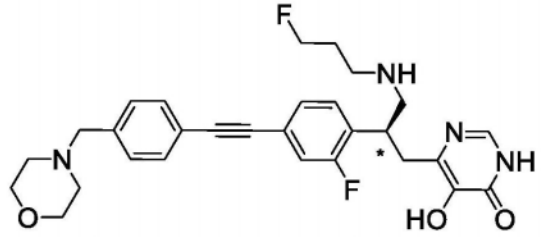
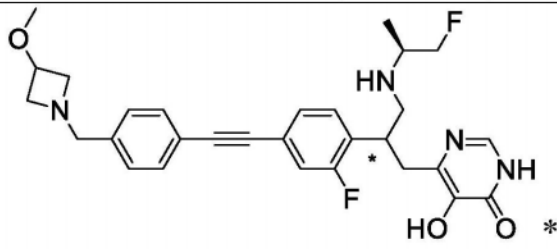
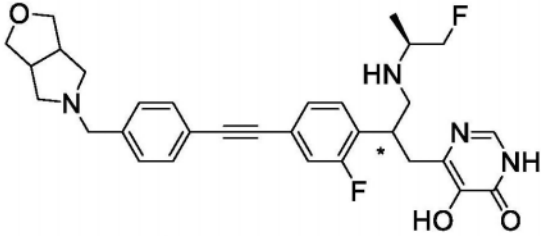
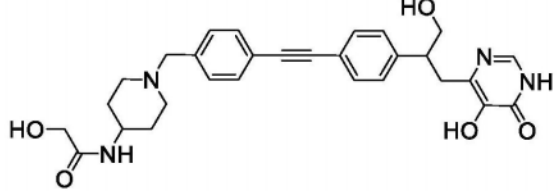
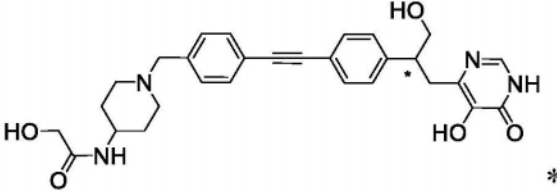
[0318]

化合物编号	结构	质量[M+H]
219	 <p>单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	499.7
220	 <p>一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	499.7
[0319] 221	 <p>单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	519.5
222	 <p>单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	519.5
223	 <p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	485.5

化合物编号	结构	质量[M+H]
224	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	485.5
225	 <p>单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	503.4
226	 <p>单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	503.4
227	 <p>单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	499.6
228	 <p>单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	499.6
229		501.5

[0320]

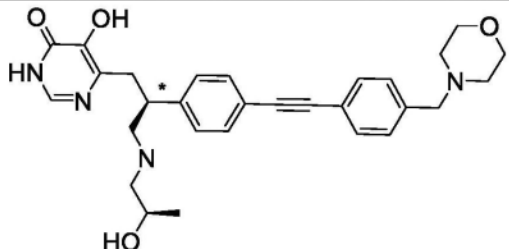
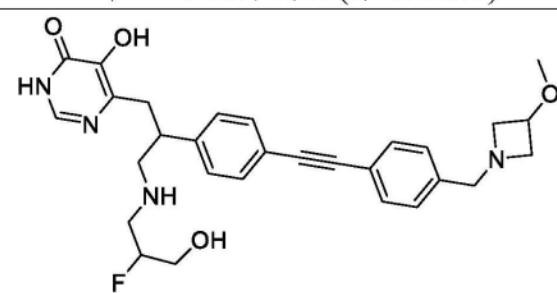
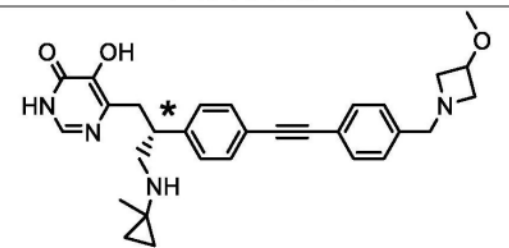
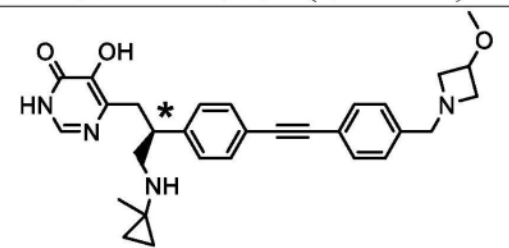
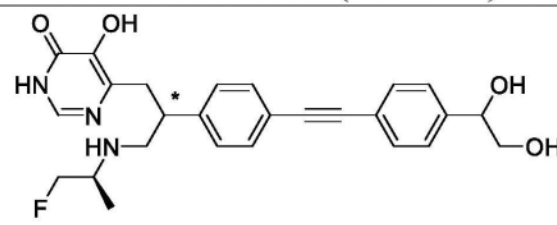
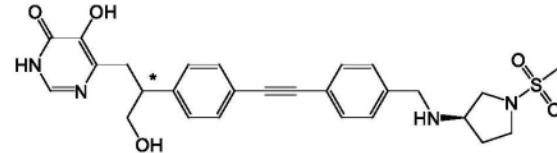
化合物编号	结构	质量[M+H]
	*单一对映异构体(第 1 洗脱)	
230	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	501.5
231	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	519.4
[0321] 232	 <p>外消旋混合物</p>	487.5
233	 <p>单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	487.5
234	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	487.5
235	 <p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	519.5

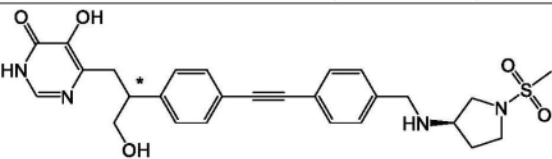
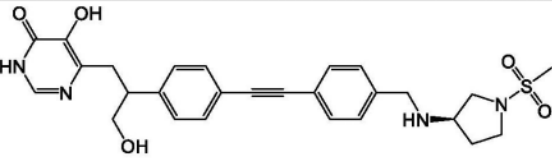
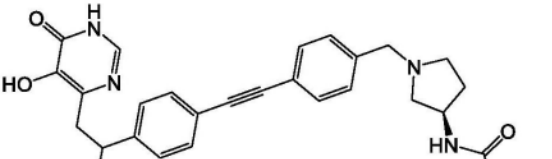
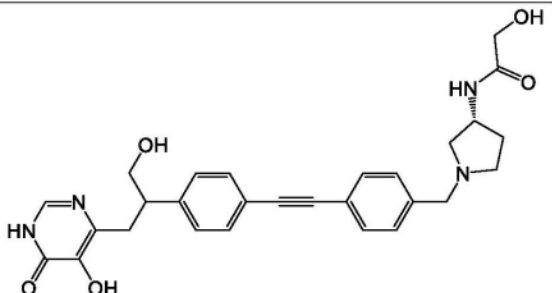
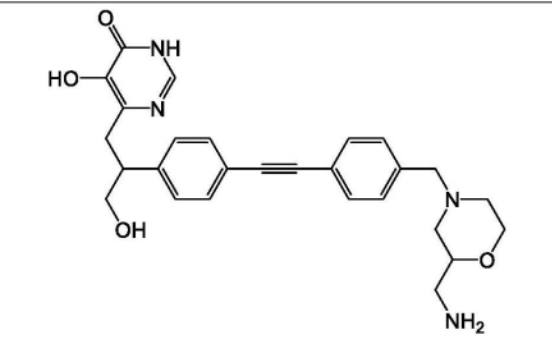
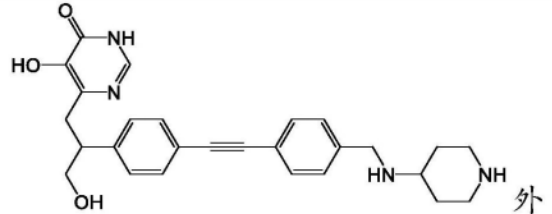
化合物编号	结构	质量[M+H]
236	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	519.5
237	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	523.4
238	 <p>单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	523.2
239	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	549.3
240	 <p>外消旋混合物</p>	517.3
241	 <p>单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	517.3

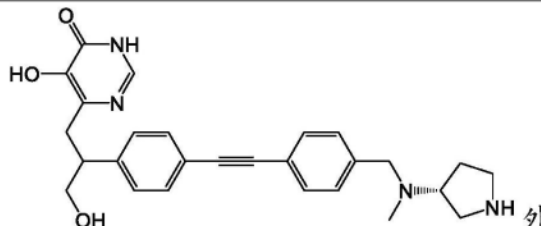
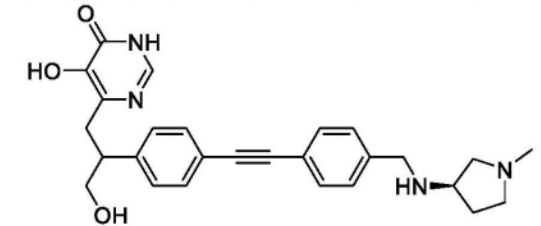
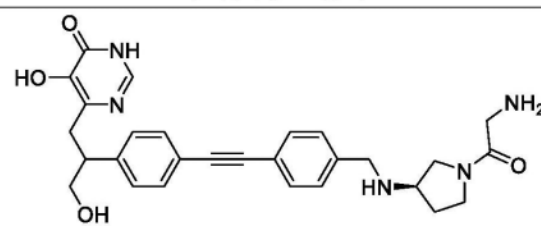
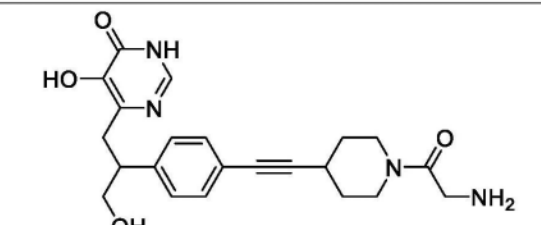
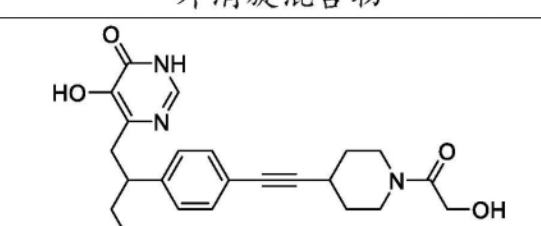
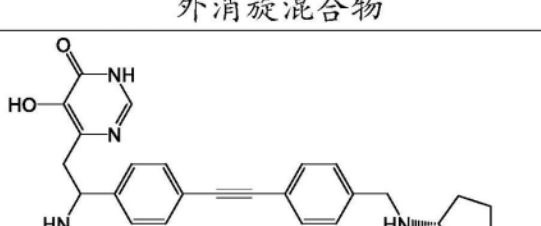
[0322]

化合物编号	结构	质量[M+H]
242	<p>单一对映异构体(第2洗脱)</p>	517.3
243	<p>单一对映异构体(第2洗脱)</p>	490.3
244	<p>外消旋混合物</p>	521.6
245	<p>*单一对映异构体(第2洗脱)</p>	503.3
246	<p>*单一对映异构体(第1洗脱)</p>	503.6
247		503.4

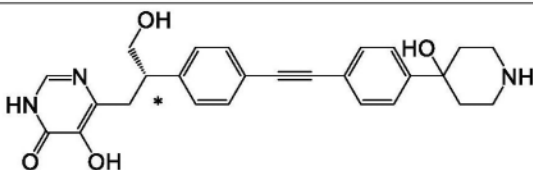
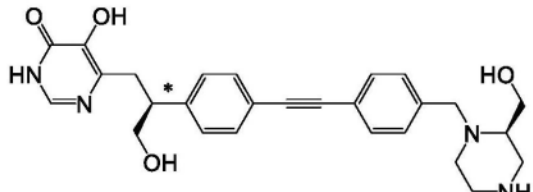
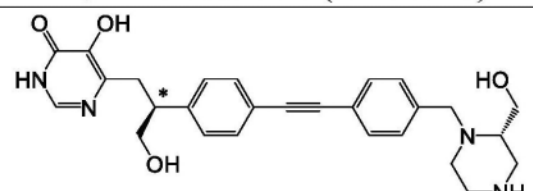
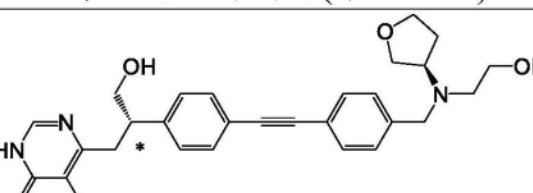
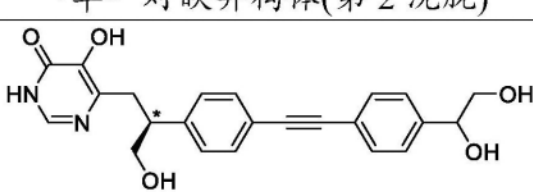
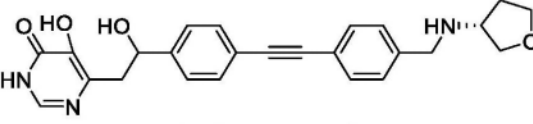
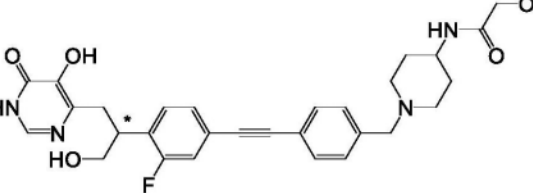
[0323]

化合物编号	结构	质量[M+H]
	*单一对映异构体(第 1 洗脱)	
248	 *单一对映异构体(第 2 洗脱)	503.4
249	 外消旋混合物	521.3
[0324] 250	 *单一对映异构体(第 1 洗脱)	499.3
251	 *单一对映异构体(第 2 洗脱)	499.3
252	 *单一对映异构体(第 2 洗脱)	466.5
253		523.3

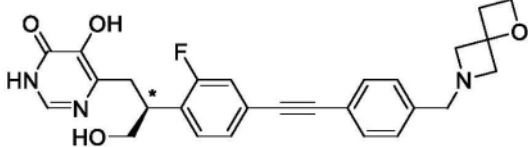
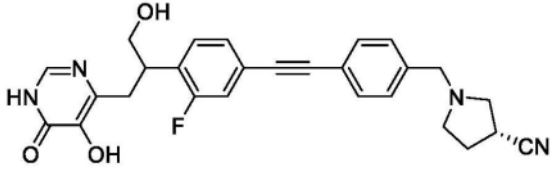
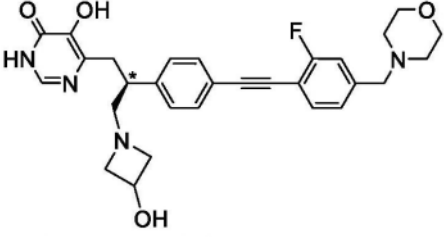
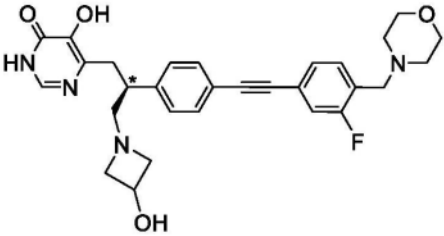
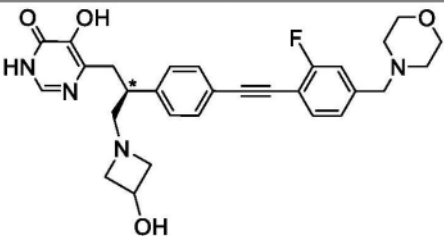
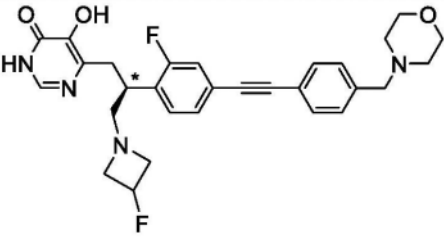
化合物编号	结构	质量[M+H]
	*单一对映异构体(第 1 洗脱)	
254	 *单一对映异构体(第 2 洗脱)	523.3
255	 外消旋混合物	523.3
256	 消旋混合物	513.3
[0325]		
257	 外消旋混合物	503.3
258	 外消旋混合物	475.2
259	 外	459.3

化合物编号	结构	质量[M+H]
	消旋混合物	
260	 <p>消旋混合物</p>	459.2
261	 <p>外消旋混合物</p>	459.3
262	 <p>外消旋混合物</p>	502.2
263	 <p>外消旋混合物</p>	411.1
264	 <p>外消旋混合物</p>	412.1
265	 <p>外</p>	445.2

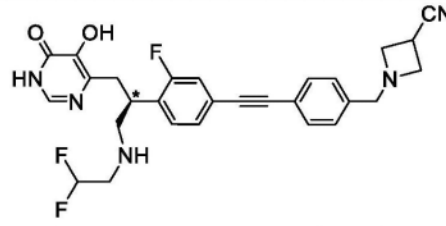
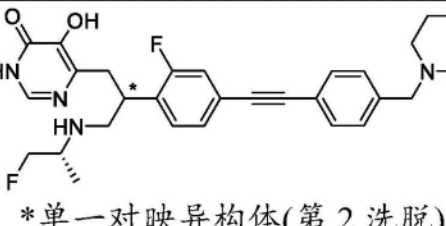
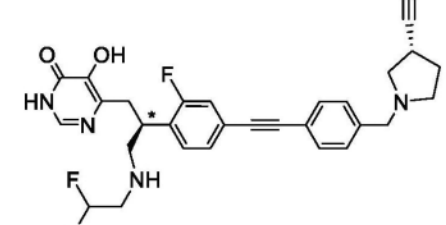
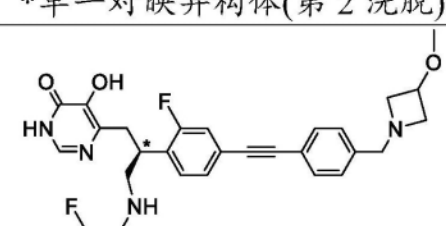
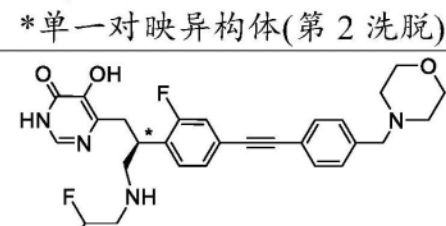
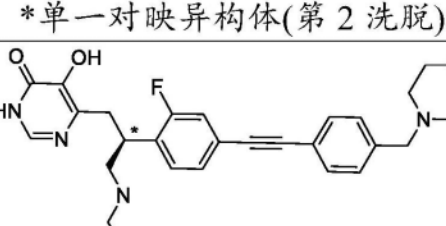
[0326]

化合物编号	结构	质量[M+H]
	消旋混合物	
266	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	446.3
267	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	475.3
268	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	475.3
269	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	490.3
270	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	407.4
271	 <p>外消旋混合物</p>	432.3
272	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	535.4

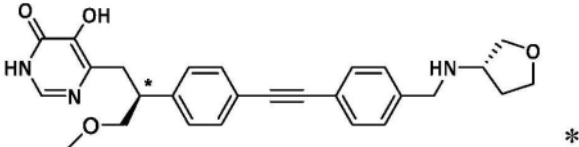
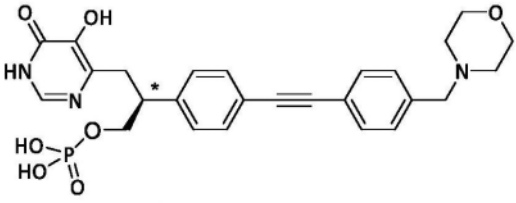
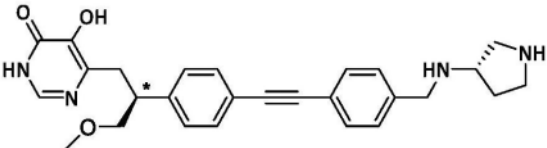
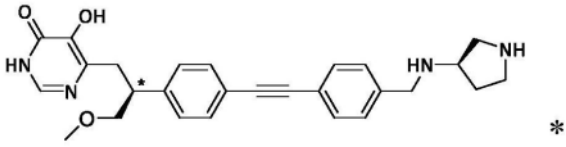
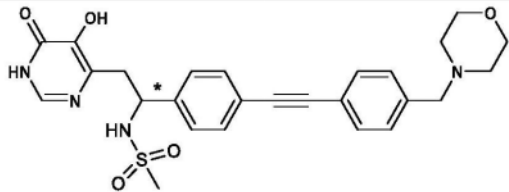
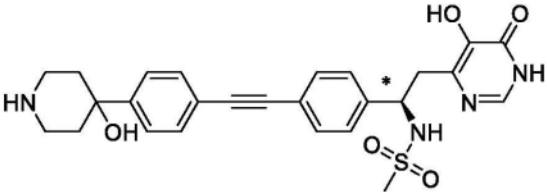
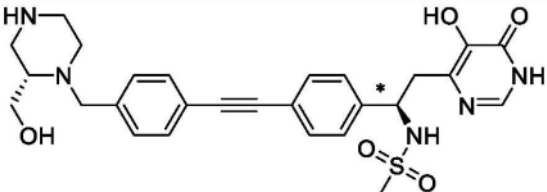
[0327]

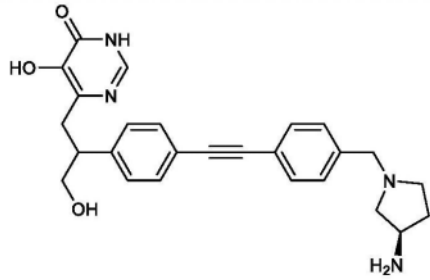
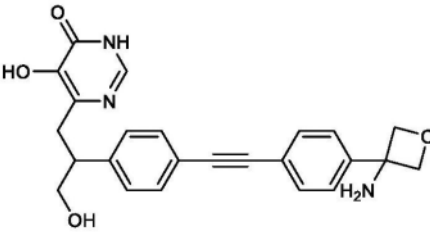
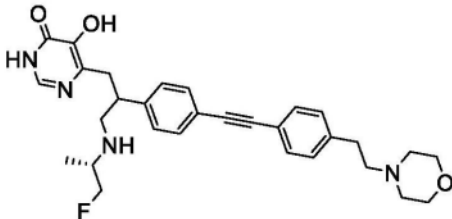
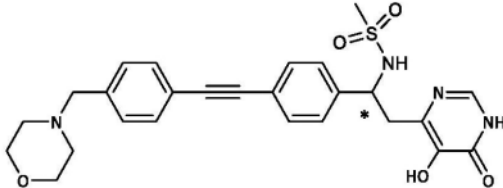
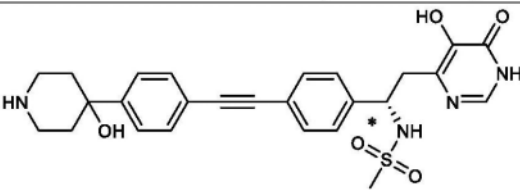
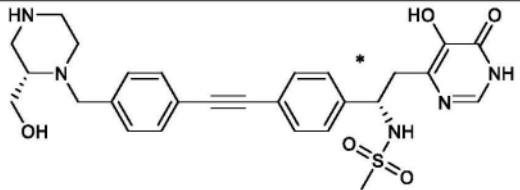
化合物编号	结构	质量[M+H]
273	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	476.6
274	 <p>外消旋混合物</p>	473.3
275	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	519.4
276	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	519.6
277	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	519.5
278	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	521.3

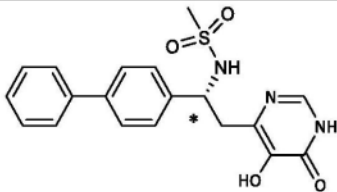
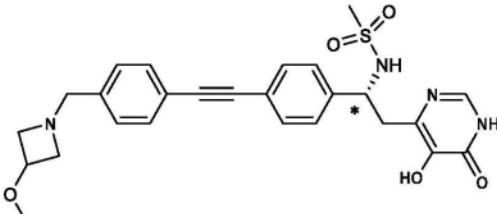
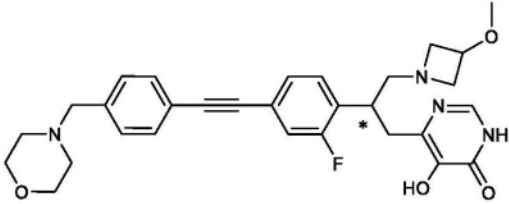
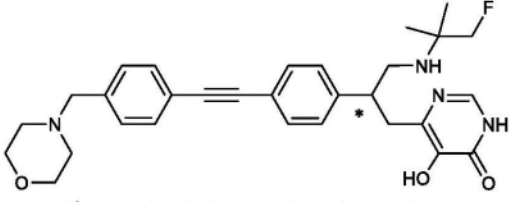
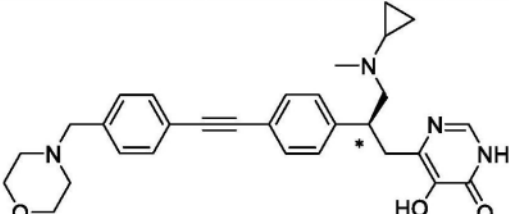
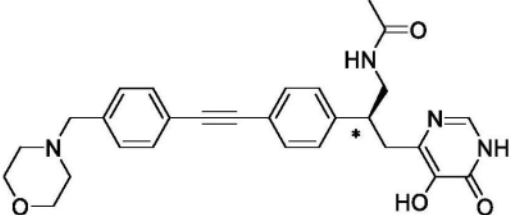
[0328]

化合物编号	结构	质量[M+H]
279	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	522.5
280	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	523.6
281	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	536.5
282	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	527.3
283	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	527.6
284	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	521.5

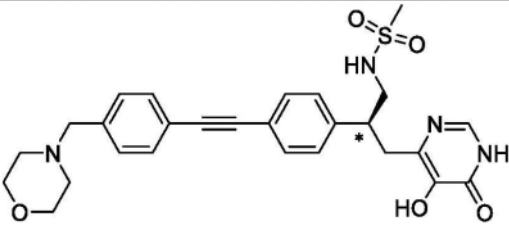
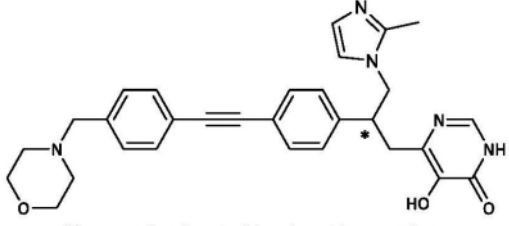
[0329]

化合物编号	结构	质量[M+H]
285	 <p>* 单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	460.3
286	 <p>*单一对映异构体</p>	526.2
287	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	459.4
[0330] 288	 <p>* 单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	459.4
289	 <p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	509.2
290	 <p>*单一对映异构体(第 1 洗脱)</p>	509.3
291	 <p>*单一对映异构体</p>	538.4

化合物编号	结构	质量[M+H]
292	 <p>外消旋混合物</p>	445.3
293	 <p>外消旋混合物</p>	418.2
[0331] 294	 <p>外消旋混合物</p>	518.53
295	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	508.45
296	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	508.54
297	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	537.54

化合物编号	结构	质量[M+H]
298	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	409.45
299	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	508.51
300	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	532.52
301	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	518.60
302	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	498.46
303	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	486.55

[0332]

化合物编号	结构	质量[M+H]
304	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	522.61
305	 <p>*单一对映异构体(第 2 洗脱)</p>	509.56

[0334] 表1中的化合物被命名为:

[0335] 5-羟基-6-(3-羟基-3-甲基-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丁基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0336] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0337] (R)-5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0338] (S)-5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0339] 6-(3-((2-氟乙基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0340] (R)-6-(3-((2-氟乙基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0341] (S)-6-(3-((2-氟乙基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0342] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0343] (R)-5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0344] (S)-5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0345] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0346] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丁基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0347] 6-((R)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)

苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0348] 6-((S)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0349] 6-(3-((R)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0350] 6-((R)-3-(((R)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0351] 6-((S)-3-(((R)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0352] 6-(3-氨基-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0353] N-(2-氟乙基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酰胺;

[0354] (R)-N-(2-氟乙基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酰胺;

[0355] (S)-N-(2-氟乙基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酰胺;

[0356] N-(2,2-二氟乙基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酰胺;

[0357] 3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-N-甲基-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酰胺;

[0358] 3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯;

[0359] N-(3,3-二氟环丁基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酰胺;

[0360] 3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(((四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸乙酯;

[0361] 3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(((四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯;

[0362] N-(1-氰基乙基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酰胺;

[0363] N-(2,2-二氟乙基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-((2-(羟基甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酰胺;

[0364] N-(2-氟乙基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酰胺;

[0365] 5-羟基-6-(3-羟基-2-甲基-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0366] 5-羟基-6-(3-羟基-2-甲基-2-(4-((4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

- [0367] 1-(4-((4-((S)-1-羟基-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)吡咯烷-3-甲腈;
- [0368] 1-(4-((4-((R)-1-羟基-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)吡咯烷-3-甲腈;
- [0369] (3S)-1-(4-((4-(1-羟基-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)吡咯烷-3-甲腈;
- [0370] (3S)-1-(4-((4-(1-羟基-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)吡咯烷-3-甲腈;
- [0371] (S)-1-(4-((4-((S)-1-羟基-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)吡咯烷-3-甲腈;
- [0372] (S)-1-(4-((4-((R)-1-羟基-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)吡咯烷-3-甲腈;
- [0373] (3R)-1-(4-((4-(1-羟基-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)吡咯烷-3-甲腈;
- [0374] 6-(2-(4-((4-(((3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0375] 6-(2-(4-((4-(((1,1-二氧代四氢噻吩-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0376] 6-(2-(4-((4-(((S)-1,1-二氧代四氢噻吩-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0377] 6-((R)-2-(4-((4-(((S)-1,1-二氧代四氢噻吩-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0378] 6-((S)-2-(4-((4-(((S)-1,1-二氧代四氢噻吩-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0379] 6-(2-(4-((4-(((R)-1,1-二氧代四氢噻吩-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0380] 6-((R)-2-(4-((4-(((R)-1,1-二氧代四氢噻吩-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0381] 6-((S)-2-(4-((4-(((R)-1,1-二氧代四氢噻吩-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0382] 6-(2-(4-((4-((5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0383] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(2-((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)乙基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0384] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(((R)-1-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0385] 5-羟基-6-((R)-3-羟基-2-(4-((4-(((R)-1-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0386] 5-羟基-6-((S)-3-羟基-2-(4-((4-(((R)-1-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-3-基)氨基

- 基) 甲基) 苯基) 乙炔基) 苯基) 丙基) 嘧啶-4(3H)-酮;
- [0387] 6-(2-(4-((4-((2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基) 甲基) 苯基) 乙炔基) 苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0388] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(羟基甲基) 苯基) 乙炔基) 苯基) 丙基) 嘧啶-4(3H)-酮;
- [0389] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-((氧杂环丁烷-3-基氨基) 甲基) 苯基) 乙炔基) 苯基) 丙基) 嘧啶-4(3H)-酮;
- [0390] 3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-((氧杂环丁烷-3-基氨基) 甲基) 苯基) 乙炔基) 苯基) 丙酸乙酯;
- [0391] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-((3-吗啉代氮杂环丁烷-1-基) 甲基) 苯基) 乙炔基) 苯基) 丙基) 嘧啶-4(3H)-酮;
- [0392] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(((四氢呋喃-3-基) 甲基) 氨基) 甲基) 苯基) 乙炔基) 苯基) 丙基) 嘧啶-4(3H)-酮;
- [0393] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(((四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基) 甲基) 苯基) 乙炔基) 苯基) 丙基) 嘧啶-4(3H)-酮;
- [0394] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(哌嗪-1-基甲基) 苯基) 乙炔基) 苯基) 丙基) 嘧啶-4(3H)-酮;
- [0395] (R)-5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(哌嗪-1-基甲基) 苯基) 乙炔基) 苯基) 丙基) 嘧啶-4(3H)-酮;
- [0396] (S)-5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(哌嗪-1-基甲基) 苯基) 乙炔基) 苯基) 丙基) 嘧啶-4(3H)-酮;
- [0397] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(((1-亚氨基-1-氧代四氢-1H-116-噻吩-3-基) 氨基) 甲基) 苯基) 乙炔基) 苯基) 丙基) 嘧啶-4(3H)-酮;
- [0398] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(((2-甲氧基乙基) 氨基) 甲基) 苯基) 乙炔基) 苯基) 丙基) 嘧啶-4(3H)-酮;
- [0399] 6-(2-(4-((4-(((环丙基甲基) 氨基) 甲基) 苯基) 乙炔基) 苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0400] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(4-甲基哌嗪-1-羰基) 苯基) 乙炔基) 苯基) 丙基) 嘧啶-4(3H)-酮;
- [0401] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(((1-氧代四氢噻吩-3-基) 氨基) 甲基) 苯基) 乙炔基) 苯基) 丙基) 嘧啶-4(3H)-酮;
- [0402] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-((甲基氨基) 甲基) 苯基) 乙炔基) 苯基) 丙基) 嘧啶-4(3H)-酮;
- [0403] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(((R)-吡咯烷-3-基) 氨基) 甲基) 苯基) 乙炔基) 苯基) 丙基) 嘧啶-4(3H)-酮;
- [0404] 6-(2-(4-((4-(氨基甲基) 苯基) 乙炔基) 苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0405] 6-(2-(4-((4-((4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基) 甲基) 苯基) 乙炔基) 苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

- [0406] 6-(2-氨基-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)乙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0407] 6-(3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0408] 6-((R)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0409] 6-((S)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0410] 6-(3-(((R)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0411] 6-((R)-3-(((R)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0412] 6-((S)-3-(((R)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0413] 5-羟基-6-(3-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0414] (R)-5-羟基-6-(3-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0415] (S)-5-羟基-6-(3-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0416] 6-(3-((2-氟丙基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0417] 6-(3-((顺式-3-氟环丁基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0418] 6-((R)-3-((顺式-3-氟环丁基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0419] 6-((S)-3-((顺式-3-氟环丁基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0420] 6-(3-((反式-3-氟环丁基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0421] 6-((R)-3-((反式-3-氟环丁基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0422] 6-((S)-3-((反式-3-氟环丁基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0423] 1-(4-((4-(1-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)氮杂环丁烷-3-甲腈;
- [0424] 1-(4-((4-((R)-1-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)氮杂环丁烷-3-甲腈;
- [0425] 1-(4-((4-((S)-1-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-

- 啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)氮杂环丁烷-3-甲腈;
- [0426] 1-(4-((4-(1-((R)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)氮杂环丁烷-3-甲腈;
- [0427] 1-(4-((4-(R)-1-((R)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)氮杂环丁烷-3-甲腈;
- [0428] 1-(4-((4-(S)-1-((R)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)氮杂环丁烷-3-甲腈;
- [0429] 6-(3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(四氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;6-((2R)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(四氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0430] 6-((2S)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(四氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0431] 6-(3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-((R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0432] 6-((R)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-((R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0433] 6-((S)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-((R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0434] 6-(3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-((S)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0435] 6-((R)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-((S)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0436] 6-((S)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-((S)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0437] (3R)-1-(4-((4-(1-((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)吡咯烷-3-甲腈;
- [0438] (3S)-1-(4-((4-(1-((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)吡咯烷-3-甲腈;
- [0439] (S)-1-(4-((4-(R)-1-((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)吡咯烷-3-甲腈;
- [0440] (S)-1-(4-((4-(S)-1-((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)吡咯烷-3-甲腈;
- [0441] 6-(3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0442] 2-(1-(4-((4-(1-((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0443] 2-(1-(4-((4-(R)-1-((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

- [0444] 2-(1-(4-((4-((S)-1-((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0445] 3-((3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)氨基)丁腈;
- [0446] (3S)-3-((3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)氨基)丁腈;
- [0447] (S)-3-((S)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)氨基)丁腈;
- [0448] (S)-3-((R)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)氨基)丁腈;
- [0449] (3R)-3-((3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)氨基)丁腈;
- [0450] (R)-3-((S)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)氨基)丁腈;
- [0451] (R)-3-((R)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)氨基)丁腈;
- [0452] 6-(3-((2-氟丙基)氨基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0453] 1-(3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)氮杂环丁烷-3-甲腈;
- [0454] (R)-1-(3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)氮杂环丁烷-3-甲腈;
- [0455] (S)-1-(3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)氮杂环丁烷-3-甲腈;
- [0456] 6-(3-((3-氟丙基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0457] (R)-6-(3-((3-氟丙基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0458] (S)-6-(3-((3-氟丙基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0459] 6-(3-((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0460] 6-((R)-3-((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0461] 6-((S)-3-((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0462] 6-(3-((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0463] 6-((R)-3-((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基

- 基) 甲基) 苯基) 乙炔基) 苯基) 丙基) -5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0464] 6-((S)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0465] 6-(3-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0466] (R)-6-(3-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0467] (S)-6-(3-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0468] 6-(3-((2,2-二氟乙基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0469] (R)-6-(3-((2,2-二氟乙基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0470] (S)-6-(3-((2,2-二氟乙基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0471] 6-(3-(环丙基氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0472] (R)-6-(3-(环丙基氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0473] (S)-6-(3-(环丙基氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0474] (4S)-3-(3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-4-甲基噁唑烷-2-酮;
- [0475] (S)-3-((S)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-4-甲基噁唑烷-2-酮;
- [0476] (S)-3-((R)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-4-甲基噁唑烷-2-酮;
- [0477] (3S)-1-(4-((4-(1-((2,2-二氟乙基)氨基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)吡咯烷-3-甲腈;
- [0478] 6-(2-(4-((4-((2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0479] 6-(3-((2-氯丙基)氨基)-2-(4-((4-((R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0480] 6-(3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-((3-(氧杂环丁烷-3-基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0481] 6-(2-(4-((4-((6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0482] 5-羟基-6-(3-((2-(甲基磺酰基)乙基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

- [0483] 5-羟基-6-(3-((2-羟基乙基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0484] 3-((3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)氨基)丙腈;
- [0485] 6-(3-((2,2-二氟乙基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丁基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0486] 6-(2-(4-((4-((1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0487] 6-((R)-2-(4-((4-((1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0488] 6-((S)-2-(4-((4-((1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0489] 3-((2-(4-((4-((3-(氰基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙基)氨基)丙腈;
- [0490] 6-(3-((2-氟丙基)氨基)-2-(4-((4-((R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0491] 6-((2R)-3-((2-氟丙基)氨基)-2-(4-((4-((R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0492] 6-((2S)-3-((2-氟丙基)氨基)-2-(4-((4-((R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0493] 6-(3-((2-氟丙基)氨基)-2-(4-((4-(2-吗啉代乙基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0494] 6-(2-((3-氟丙基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)乙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0495] (R)-6-(2-((3-氟丙基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)乙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0496] (S)-6-(2-((3-氟丙基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)乙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0497] 6-(2-((1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)乙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0498] 6-((2R)-2-((1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)乙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0499] 6-((2S)-2-((1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)乙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0500] 6-(3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-2-甲基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0501] 5-羟基-6-(3-(((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(((S)-四氢咪喃-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0502] 6-(2-(4-((4-(((S)-2-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-羟

基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0503] 6-((R)-2-(4-((4-(((S)-2-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0504] 6-((S)-2-(4-((4-(((S)-2-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0505] 6-(2-(4-((4-(((R)-2-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0506] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(((1-亚氨基-1-氧代六氢-116-噻喃-4-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0507] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(((1S,3R)-1-亚氨基-1-氧代四氢-1H-116-噻吩-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0508] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(((1R,3S)-1-亚氨基-1-氧代四氢-1H-116-噻吩-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0509] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-((4-(2-羟基乙酰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0510] 6-(2-(4-((4-(((R)-1-(环丙烷羰基)吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0511] 2-羟基-N-(4-((4-(1-羟基-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)-N-((R)-吡咯烷-3-基)乙酰胺;

[0512] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(((R)-1-(2-羟基乙基)吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0513] 2-((3R)-3-((4-((4-(1-羟基-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)氨基)吡咯烷-1-基)乙酸;

[0514] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(((1-(2-羟基乙酰基)哌啶-4-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0515] (R)-5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(((1-(2-羟基乙酰基)哌啶-4-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0516] (S)-5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(((1-(2-羟基乙酰基)哌啶-4-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0517] 2-羟基-N-(((2S)-1-(4-((4-(1-羟基-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)吡咯烷-2-基)甲基)乙酰胺;

[0518] 6-(3-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0519] (R)-6-(3-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0520] (S)-6-(3-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0521] 5-羟基-6-(2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

- [0522] 5-羟基-6-((R)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0523] 5-羟基-6-((S)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0524] 5-羟基-6-(3-((2-甲氧基乙基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0525] (R)-5-羟基-6-(3-((2-甲氧基乙基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0526] (S)-5-羟基-6-(3-((2-甲氧基乙基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0527] 5-羟基-6-(2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0528] 5-羟基-6-(3-(((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0529] 5-羟基-6-((R)-3-(((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0530] 5-羟基-6-((S)-3-(((S)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0531] 5-羟基-6-(3-(((R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0532] 5-羟基-6-((R)-3-(((R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0533] 5-羟基-6-((S)-3-(((R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0534] 6-(2-((3-氯丙基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)乙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0535] 6-(2-氨基-2-(4-((4-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)乙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0536] 6-(2-氨基-2-(4-((4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)乙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0537] (R)-5-羟基-6-(3-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0538] (S)-5-羟基-6-(3-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0539] 6-(3-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0540] 6-(2-(4-((4-(((1,1-二氧代四氢噻吩-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0541] 6-((2R)-2-(4-((4-(((1,1-二氧代四氢噻吩-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)

- 基)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0542] 6-((2S)-2-(4-((4-(((1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0543] 6-(3-(((S)-1-乙酰基吡咯烷-3-基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0544] 6-((R)-3-(((S)-1-乙酰基吡咯烷-3-基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0545] 6-((S)-3-(((S)-1-乙酰基吡咯烷-3-基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0546] 6-(3-(((1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0547] 6-((R)-3-(((1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0548] 6-((S)-3-(((1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0549] 6-(3-(((R)-1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0550] 6-((R)-3-(((R)-1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0551] 6-((S)-3-(((R)-1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0552] 6-(3-(((S)-1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0553] 6-((R)-3-(((S)-1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0554] 6-((S)-3-(((S)-1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0555] 5-羟基-6-(3-甲氧基-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0556] N-(2,2-二氟乙基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(6-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)-3-氧代-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-2(3H)-基)丙酰胺;
- [0557] 3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(6-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)-3-氧代-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-2(3H)-基)丙酸甲酯;
- [0558] 2-(1-羟基-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)-6-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)-1,2-二氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-酮;
- [0559] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0560] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

- [0561] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(5-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)吡啶-2-基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0562] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0563] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((E)-4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)苯乙烯基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0564] 6-(3-((2-氟乙基)氨基)-2-(4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0565] 6-(2-氨基-2-(4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)苯基)乙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0566] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0567] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0568] 2-(1-羟基-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)-6-(4-(2-吗啉代乙基)苯基)-1,2-二氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-酮;
- [0569] 5-羟基-6-((S)-3-羟基-2-(4-((反式-4-(吗啉代甲基)环己基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0570] 5-羟基-6-((R)-3-羟基-2-(4-((反式-4-(吗啉代甲基)环己基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0571] 6-(3-((2-氟乙基)氨基)-2-(4-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0572] 6-(3-((2-氟乙基)氨基)-2-(4-((1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0573] 6-(3-((2-氟乙基)氨基)-2-(4-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0574] 6-(3-((2-氟乙基)氨基)-2-(4-((1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0575] 5-羟基-6-((5-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)甲基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0576] 3-((5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)-6-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)异吲哚啉-1-酮;
- [0577] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0578] 3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(6-(4-(2-吗啉代乙基)苯基)-3-氧代-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-2(3H)-基)丙酸;
- [0579] 6-(2-([1,1'-联苯基]-4-基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;6-(2-氨基-2-(4'-(2-吗啉代乙基)-[1,1'-联苯基]-4-基)乙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0580] 6-(3-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙

基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0581] (R)-6-(3-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0582] (S)-6-(3-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0583] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0584] (S)-5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0585] (R)-5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0586] (S)-1-(3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)氮杂环丁烷-3-甲腈;

[0587] (R)-1-(3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)氮杂环丁烷-3-甲腈;

[0588] 6-(3-(环丙基(甲基)氨基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0589] (R)-6-(3-(环丙基(甲基)氨基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0590] (S)-6-(3-(环丙基(甲基)氨基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0591] 6-(3-((1-氟-2-甲基丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0592] (R)-6-(3-((1-氟-2-甲基丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0593] (S)-6-(3-((1-氟-2-甲基丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0594] 6-(3-(环丙基氨基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0595] (R)-6-(3-(环丙基氨基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0596] (S)-6-(3-(环丙基氨基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0597] 6-(3-(环丙基氨基)-2-(2-氟-4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0598] (R)-6-(3-(环丙基氨基)-2-(2-氟-4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0599] (S)-6-(3-(环丙基氨基)-2-(2-氟-4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

- [0600] 6-(3-(环丙基氨基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-2-甲基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0601] (R)-6-(3-(环丙基氨基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-2-甲基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0602] (S)-6-(3-(环丙基氨基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-2-甲基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0603] 5-羟基-6-(3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0604] (R)-5-羟基-6-(3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0605] (S)-5-羟基-6-(3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0606] 6-(2-(2-氟-4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0607] (R)-6-(2-(2-氟-4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0608] (S)-6-(2-(2-氟-4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0609] 6-(2-(4-((4-(((R)-1-乙酰基吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0610] 6-((R)-2-(4-((4-(((R)-1-乙酰基吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0611] 6-((S)-2-(4-((4-(((R)-1-乙酰基吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0612] (S)-1-(4-((4-((R)-1-(3-氰基氮杂环丁烷-1-基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)吡咯烷-3-甲腈;
- [0613] (S)-1-(4-((4-((S)-1-(3-氰基氮杂环丁烷-1-基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)吡咯烷-3-甲腈;
- [0614] 6-(2-(2-氟-4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-((3-氟丙基)氨基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0615] (S)-6-(2-(2-氟-4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-((3-氟丙基)氨基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0616] (R)-6-(2-(2-氟-4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-((3-氟丙基)氨基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0617] 6-(2-(2-氟-4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0618] 6-((R)-2-(2-氟-4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0619] 6-((S)-2-(2-氟-4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

- 基)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0620] 6-(2-(2-氟-4-((4-((四氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0621] 6-((2R)-2-(2-氟-4-((4-((四氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0622] 6-((2S)-2-(2-氟-4-((4-((四氢-1H-咪唑并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0623] 2-羟基-N-(1-(4-((4-(1-羟基-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)哌啶-4-基)乙酰胺;
- [0624] (R)-2-羟基-N-(1-(4-((4-(1-羟基-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)哌啶-4-基)乙酰胺;
- [0625] (S)-2-羟基-N-(1-(4-((4-(1-羟基-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)哌啶-4-基)乙酰胺;
- [0626] 5-羟基-6-((S)-3-羟基-2-(4-((4-((2-羟基乙基)((S)-四氢咪唑-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0627] 5-羟基-6-((S)-3-羟基-2-(4-((4-((2-羟基乙基)((S)-四氢咪唑-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0628] 6-(3-((1-氟-3-羟基丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0629] 5-羟基-6-((S)-3-(((S)-2-羟基丙基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0630] 5-羟基-6-((R)-3-(((S)-2-羟基丙基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0631] 5-羟基-6-((R)-3-(((R)-2-羟基丙基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0632] 5-羟基-6-((S)-3-(((R)-2-羟基丙基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0633] 6-(3-((2-氟-3-羟基丙基)氨基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0634] (R)-5-羟基-6-(2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-((1-甲基环丙基)氨基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0635] (S)-5-羟基-6-(2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-((1-甲基环丙基)氨基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0636] 6-(2-(4-((4-(1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0637] 6-((2R)-2-(4-((4-(1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0638] 6-((2S)-2-(4-((4-(1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

- [0639] 5-羟基-6-((R)-3-羟基-2-(4-((4-(((R)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0640] 5-羟基-6-((S)-3-羟基-2-(4-((4-(((R)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0641] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(((R)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0642] N-((3R)-1-(4-((4-(1-羟基-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)吡咯烷-3-基)环丙烷甲酰胺;
- [0643] 2-羟基-N-((3R)-1-(4-((4-(1-羟基-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)吡咯烷-3-基)乙酰胺;
- [0644] 6-(2-(4-((4-((2-(氨基甲基)吗啉代)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0645] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(哌啶-4-基氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0646] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-((甲基((R)-吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0647] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(((R)-1-甲基吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0648] 6-(2-(4-((4-(((R)-1-甘氨酸基吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0649] 6-(2-(4-((1-甘氨酸基哌啶-4-基)乙炔基)苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0650] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((1-(2-羟基乙酰基)哌啶-4-基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0651] 5-羟基-6-(2-(甲基氨基)-2-(4-((4-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)乙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0652] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(4-羟基哌啶-4-基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0653] (S)-5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(4-羟基哌啶-4-基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0654] (R)-5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(4-羟基哌啶-4-基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0655] 5-羟基-6-((S)-3-羟基-2-(4-((4-(((R)-2-(羟基甲基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0656] 5-羟基-6-((S)-3-羟基-2-(4-((4-(((S)-2-(羟基甲基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0657] 5-羟基-6-(3-羟基-2-(4-((4-(((2-羟基乙基)((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;
- [0658] 5-羟基-6-((S)-3-羟基-2-(4-((4-(((2-羟基乙基)((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)

甲基) 苯基) 乙炔基) 苯基) 丙基) 嘧啶-4(3H)-酮;

[0659] 5-羟基-6-((R)-3-羟基-2-(4-((4-((2-羟基乙基)((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0660] 6-(2-(4-((4-(1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0661] 6-((2S)-2-(4-((4-(1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0662] 6-((2R)-2-(4-((4-(1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0663] 6-(2-羟基-2-(4-((4-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)乙基)嘧啶-4,5-二醇;

[0664] N-(1-(4-((3-氟-4-(1-羟基-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)哌啶-4-基)-2-羟基乙酰胺;

[0665] (R)-N-(1-(4-((3-氟-4-(1-羟基-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)哌啶-4-基)-2-羟基乙酰胺;

[0666] (S)-N-(1-(4-((3-氟-4-(1-羟基-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)哌啶-4-基)-2-羟基乙酰胺;

[0667] 6-(2-(4-((4-((1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)苯基)乙炔基)-2-氟苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0668] (S)-6-(2-(4-((4-((1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)苯基)乙炔基)-2-氟苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0669] (R)-6-(2-(4-((4-((1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)苯基)乙炔基)-2-氟苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0670] (3R)-1-(4-((3-氟-4-(1-羟基-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)苯基)乙炔基)苄基)吡咯烷-3-甲腈;

[0671] 6-(2-(4-((2-氟-4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0672] (S)-6-(2-(4-((2-氟-4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0673] (R)-6-(2-(4-((2-氟-4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0674] 6-(2-(4-((3-氟-4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0675] (S)-6-(2-(4-((3-氟-4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0676] (R)-6-(2-(4-((3-氟-4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0677] 6-(2-(3-氟-4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

- [0678] (S)-6-(2-(3-氟-4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0679] (R)-6-(2-(3-氟-4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0680] 6-(2-(2-氟-4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0681] (S)-6-(2-(2-氟-4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0682] (R)-6-(2-(2-氟-4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0683] 1-(4-((4-(1-((2,2-二氟乙基)氨基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)-3-氟苯基)乙炔基)苄基)氮杂环丁烷-3-甲腈;
- [0684] (S)-1-(4-((4-(1-((2,2-二氟乙基)氨基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)-3-氟苯基)乙炔基)苄基)氮杂环丁烷-3-甲腈;
- [0685] (R)-1-(4-((4-(1-((2,2-二氟乙基)氨基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)-3-氟苯基)乙炔基)苄基)氮杂环丁烷-3-甲腈;
- [0686] 6-(2-(2-氟-4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-((R)-1-氟丙烷-2-基)氨基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0687] 6-((R)-2-(2-氟-4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-((R)-1-氟丙烷-2-基)氨基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0688] 6-((S)-2-(2-氟-4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-((R)-1-氟丙烷-2-基)氨基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0689] (R)-1-(4-((4-(1-((2,2-二氟乙基)氨基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)-3-氟苯基)乙炔基)苄基)吡咯烷-3-甲腈;
- [0690] (R)-1-(4-((4-((S)-1-((2,2-二氟乙基)氨基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)-3-氟苯基)乙炔基)苄基)吡咯烷-3-甲腈;
- [0691] (R)-1-(4-((4-((R)-1-((2,2-二氟乙基)氨基)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)丙烷-2-基)-3-氟苯基)乙炔基)苄基)吡咯烷-3-甲腈;
- [0692] 6-(3-((2,2-二氟乙基)氨基)-2-(2-氟-4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0693] (S)-6-(3-((2,2-二氟乙基)氨基)-2-(2-氟-4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0694] (R)-6-(3-((2,2-二氟乙基)氨基)-2-(2-氟-4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0695] 6-(3-((2,2-二氟乙基)氨基)-2-(2-氟-4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0696] (S)-6-(3-((2,2-二氟乙基)氨基)-2-(2-氟-4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0697] (R)-6-(3-((2,2-二氟乙基)氨基)-2-(2-氟-4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)

苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0698] 6-(2-(2-氟-4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-((R)-2-羟基丙基)氨基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0699] 6-((S)-2-(2-氟-4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-((R)-2-羟基丙基)氨基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0700] 6-((R)-2-(2-氟-4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-((R)-2-羟基丙基)氨基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0701] 5-羟基-6-(3-甲氧基-2-(4-((4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0702] 5-羟基-6-((S)-3-甲氧基-2-(4-((4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0703] 5-羟基-6-((R)-3-甲氧基-2-(4-((4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0704] 3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)磷酸二氢酯;

[0705] (S)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)磷酸二氢酯;

[0706] (R)-3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)磷酸二氢酯;

[0707] 5-羟基-6-(3-甲氧基-2-(4-((4-(((S)-吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0708] 5-羟基-6-((S)-3-甲氧基-2-(4-((4-(((S)-吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0709] 5-羟基-6-((R)-3-甲氧基-2-(4-((4-(((S)-吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0710] 5-羟基-6-(3-甲氧基-2-(4-((4-(((R)-吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0711] 5-羟基-6-((S)-3-甲氧基-2-(4-((4-(((R)-吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0712] 5-羟基-6-((R)-3-甲氧基-2-(4-((4-(((R)-吡咯烷-3-基)氨基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0713] N-(2-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-1-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)乙基)甲烷磺酰胺;

[0714] (R)-N-(2-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-1-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)乙基)甲烷磺酰胺;

[0715] (S)-N-(2-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-1-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)乙基)甲烷磺酰胺;

[0716] N-(2-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-1-(4-((4-(4-羟基哌啶-4-基)苯基)乙炔基)苯基)乙基)甲烷磺酰胺;

- [0717] (R)-N-(2-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-1-(4-((4-(4-羟基哌啶-4-基)苯基)乙炔基)苯基)乙基)甲烷磺酰胺;
- [0718] (S)-N-(2-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-1-(4-((4-(4-羟基哌啶-4-基)苯基)乙炔基)苯基)乙基)甲烷磺酰胺;
- [0719] N-(2-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-1-(4-((4-((S)-2-(羟基甲基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)乙基)甲烷磺酰胺;
- [0720] N-((R)-2-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-1-(4-((4-((S)-2-(羟基甲基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)乙基)甲烷磺酰胺;
- [0721] N-((S)-2-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-1-(4-((4-((S)-2-(羟基甲基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)乙基)甲烷磺酰胺;
- [0722] 6-(2-(4-((4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0723] 6-(2-(4-((4-(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)苯基)乙炔基)苯基)-3-羟基丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0724] 6-(3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(2-吗啉代乙基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0725] N-(1-([1,1'-联苯基]-4-基)-2-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)乙基)甲烷磺酰胺;
- [0726] (R)-N-(1-([1,1'-联苯基]-4-基)-2-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)乙基)甲烷磺酰胺;
- [0727] (S)-N-(1-([1,1'-联苯基]-4-基)-2-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)乙基)甲烷磺酰胺;
- [0728] N-(2-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-1-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)乙基)甲烷磺酰胺;
- [0729] (R)-N-(2-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-1-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)乙基)甲烷磺酰胺;
- [0730] (S)-N-(2-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-1-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)乙基)甲烷磺酰胺;
- [0731] 6-(2-(2-氟-4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0732] (R)-6-(2-(2-氟-4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0733] (S)-6-(2-(2-氟-4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)-3-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0734] 6-(3-((1-氟-2-甲基丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0735] (R)-6-(3-((1-氟-2-甲基丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;
- [0736] (S)-6-(3-((1-氟-2-甲基丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔

基) 苯基) 丙基) -5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0737] 6-(3-(环丙基(甲基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0738] (S)-6-(3-(环丙基(甲基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0739] (R)-6-(3-(环丙基(甲基)氨基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮;

[0740] 1-(3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)氮杂环丁烷-3-基乙酸酯;

[0741] (S)-1-(3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)氮杂环丁烷-3-基乙酸酯;

[0742] (R)-1-(3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)氮杂环丁烷-3-基乙酸酯;

[0743] N-(3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)乙酰胺;

[0744] (S)-N-(3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)乙酰胺;

[0745] (R)-N-(3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)乙酰胺;

[0746] N-(3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)甲烷磺酰胺;

[0747] (S)-N-(3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)甲烷磺酰胺;

[0748] (R)-N-(3-(5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)甲烷磺酰胺;

[0749] 5-羟基-6-(3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;

[0750] (S)-5-羟基-6-(3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮;和

[0751] (R)-5-羟基-6-(3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-(4-((4-(吗啉代甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)嘧啶-4(3H)-酮。

[0752] 化合物的制备

[0753] 在本文所述的化学反应中使用的化合物根据本领域技术人员已知的有机合成技术,从可商购获得的化学品和/或从化学文献中描述的化合物开始进行制备。“可商购获得的化学品”从标准商业来源获得,该商业来源包括Acros Organics (Pittsburgh,PA)、Aldrich Chemical (Milwaukee,WI,包括Sigma Chemical和Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park,UK)、Avocado Research (Lancashire,U.K.)、BDH Inc. (Toronto,Canada)、Bionet (Cornwall,U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester,PA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge,NY)、Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester,NY)、

Fisher Scientific Co. (Pittsburgh,PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire,UK)、Frontier Scientific (Logan,UT)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa,CA)、Key Organics (Cornwall,U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham,NH)、Maybridge Chemical Co.Ltd. (Cornwall,U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem,UT)、Pfaltz&Bauer, Inc. (Waterbury,CN)、Polyorganix (Houston,TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford,IL)、Riedel de Haen AG (Hanover,Germany)、Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick,NJ)、TCI America (Portland,OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) 和Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond,VA)。

[0754] 详述了在本文所述化合物的制备中有用的反应物的合成或对描述该制备的文章提供合适的参考书籍和论文包括,例如,“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley&Sons, Inc., New York; S.R.Sandler等人,“Organic Functional Group Preparations”, 第2版, Academic Press, New York, 1983; H.O.House, “Modern Synthetic Reactions”, 第2版, W.A.Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T.L.Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 第2版, John Wiley&Sons, New York, 1992; J.March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 第4版, Wiley-Interscience, New York, 1992。详述了在本文所述化合物的制备中有用的反应物的合成或对描述该制备的文章提供其他合适的参考书籍和论文包括,例如, Fuhrhop, J. 和 Penzlin G. “Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials”, 第二次修订增补版 (Second, Revised and Enlarged Edition) (1994) John Wiley&Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. “Organic Chemistry, An Intermediate Text” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R.C. “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” 第2版 (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure” 第4版 (1992) John Wiley&Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (编著) “Modern Carbonyl Chemistry” (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. “Patai’s 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups” (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T.W.G. “Organic Chemistry” 第7版 (2000) John Wiley&Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., “Intermediate Organic Chemistry” 第2版 (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; “Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann’s Encyclopedia” (1999) John Wiley&Sons, ISBN: 3-527-29645-X, 8卷; “Organic Reactions” (1942-2000) John Wiley&Sons, 超过55卷; 以及 “Chemistry of Functional Groups” John Wiley&Sons, 73卷。

[0755] 或者, 特定的和类似的反应物通过由美国化学学会 (American Chemical Society) 的化学文摘服务 (Chemical Abstract Service) 编制的已知化学品和反应索引来确定, 该索引可从大多数公共图书馆和大学图书馆以及通过在线数据库 (联系美国化学学会, Washington, D.C 以获得更多细节) 获得。目录中的已知但不可商购获得的化学品任选地由定制化学合成室 (houses) 制备, 其中许多标准化学供应室 (例如, 上文列出的那些) 提供定制合成服务。针对本文所述杂环LpxC抑制性化合物的药用盐的制备和选择的参考文献是 P.H.Stahl和C.G.Wermuth “Handbook of Pharmaceutical Salts”, Verlag Helvetica

Chimica Acta,Zurich,2002。

[0756] 药物组合物

[0757] 在某些实施方案中,本文所述的杂环LpxC抑制性化合物作为纯化学品施用。在其他实施方案中,本文所述的杂环LpxC抑制性化合物与药学上合适的或可接受的载体(本文中也称为药学上合适的(或可接受的)赋形剂,生理学上合适的(或可接受的)赋形剂,或生理学上合适的(或可接受的)载体)组合,该载体是基于选定的给药途径和例如在Remington:The Science and Practice of Pharmacy(Gennaro,第21版.Mack Pub.Co., Easton,PA(2005))中描述的标准药学实践而选择的。

[0758] 本文提供了一种药物组合物,其包含至少一种本文所述的杂环LpxC抑制性化合物,或其立体异构体、药学上可接受的盐或N-氧化物,以及一种或多种药学上可接受的载体。如果该载体与该组合物的其他成分相容并且对该组合物的接受者(即,受试者或患者)无害,则该载体(或赋形剂)是可接受的或合适的。

[0759] 一个实施方案提供了一种药物组合物,其包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,以及药学上可接受的赋形剂。

[0760] 在某些实施方案中,本文公开的杂环LpxC抑制性化合物是基本上纯的,因为其含有少于约5%,或少于约1%,或少于约0.1%的其他有机小分子,如例如在合成方法的一个或多个步骤中产生的未反应的中间体或合成副产物。

[0761] 合适的口服剂型包括,例如,片剂、丸剂、囊剂,或硬或软明胶、甲基纤维素或在消化道中易于溶解的另一合适材料的胶囊。在一些实施方案中,使用合适的无毒性固体载体,其包括例如药物级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等。(参见,例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy(Gennaro,第21版.Mack Pub.Co.,Easton,PA(2005))。

[0762] 包含至少一种本文所述杂环LpxC抑制性化合物的组合物的剂量根据患者的状况,即疾病阶段、一般健康状况、年龄和其他因素而不同。

[0763] 药物组合物以适合于待治疗(或预防)的疾病的方式施用。适当的剂量和合适的给药持续时间和频率将取决于诸如患者的状况、患者疾病的类型和严重程度、活性成分的特定形式和给药方法等因素。通常,适当的剂量和治疗方案以足以提供治疗和/或预防益处(例如,改善的临床结果)或减轻症状严重程度的量提供组合物。通常使用实验模型和/或临床试验确定最佳剂量。最佳剂量取决于患者的身体质量、体重或血容量。

[0764] 口服剂量一般在约1.0mg至约1000mg的范围内,每天一至四次或更多次。

[0765] LpxC、脂质A和革兰氏阴性细菌

[0766] 金属蛋白影响多种多样的生物系统、生物过程和疾病。例如,对于革兰氏阴性细菌,UDP- {3-O- [(R)-3-羟基肉豆蔻酰基]} -N-乙酰基葡萄糖胺脱乙酰酶(LpxC)是参与脂质A生物合成的第一关键步骤的重要酶。脂质A是革兰氏阴性细菌外膜的重要组成部分。LpxC是锌(II)依赖性金属酶,具有两个组氨酸和与锌(II)离子结合的天冬氨酸残基。LpxC的结构表明,锌(II)离子与两个水分子结合,这两个分子都与该酶的机理有关。LpxC在革兰氏阴性细菌菌株中高度保守,这使LpxC成为治疗革兰氏阴性感染的有吸引力的靶标。

[0767] 近年来,细菌的抗性和多药耐药性菌株有所增加。因此,需要新的抗生素,尤其是具有新的作用机制的抗生素。对在治疗、诊断和研究领域中有用的LpxC的金属蛋白调节剂

仍存在需求。

[0768] 一个实施方案提供了一种抑制UDP- {3-0- [(R)-3-羟基肉豆蔻酰基]}-N-乙酰基葡萄糖胺脱乙酰酶的方法,其包括使该酶与本文公开的化合物接触。

[0769] 本文提供的一个实施方案是一种药物组合物,其包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,以及药学上可接受的赋形剂。本文提供的另一个实施方案是一种药物组合物,其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,以及药学上可接受的赋形剂。本文提供的另一个实施方案是一种药物组合物,其包含式(II)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,以及药学上可接受的赋形剂。本文提供的另一个实施方案是一种药物组合物,其包含式(III)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,以及药学上可接受的赋形剂。本文提供的另一个实施方案是一种药物组合物,其包含式(IV)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,以及药学上可接受的赋形剂。

[0770] 治疗方法

[0771] 本文公开了治疗疾病的方法,其中显示出细菌生长的抑制。这样的疾病包括革兰氏阴性细菌感染。在一些实施方案中,治疗有需要的患者中的革兰氏阴性细菌感染的方法包括向该患者施用包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一些实施方案中,所述革兰氏阴性细菌感染选自肺炎、脓毒症、囊性纤维化、腹腔内感染、皮肤感染和尿路感染。在一些实施方案中,所述革兰氏阴性细菌感染是尿路感染(UTI)、医院获得性/呼吸机相关性肺炎(HAP/VAP)或腹腔内感染(IAI)。在一些实施方案中,所述革兰氏阴性细菌感染选自慢性尿路感染、复杂性尿路感染、膀胱炎、肾盂肾炎、尿道炎、复发性尿路感染、膀胱感染、尿道感染和肾脏感染。在一些实施方案中,本文所述的化合物用于治疗慢性尿路感染。在一些实施方案中,本文所述的化合物用于治疗复杂性尿路感染。在其他实施方案中,本文所述的化合物用于治疗复杂性腹腔内感染。在一些实施方案中,本文所述的化合物用于治疗慢性腹腔内感染。在其他实施方案中,本文所述的化合物用于治疗医院获得性肺炎(HAP)或呼吸机相关性肺炎(VAP)。在一些实施方案中,所述施用是用于治疗现有感染。在一些实施方案中,所述施用作为预防提供。

[0772] 在一些实施方案中,本文所述的杂环LpxC抑制性化合物用于治疗由细菌产生内毒素引起的,特别是由革兰氏阴性细菌和在脂多糖(LPS)或内毒素生物合成中使用LpxC的细菌引起的病况。在一些实施方案中,治疗有需要的患者中由内毒素或LPS引起的病况的方法包括向该患者施用包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在另一个实施方案中,本文所述的杂环LpxC抑制性化合物可用于治疗由细菌产生脂质A和LPS或内毒素引起或加剧的病况,如脓毒症、脓毒性休克、全身炎症、局部炎症、慢性阻塞性肺疾病(COPD)和慢性支气管炎急性加重(AECB)。在一些实施方案中,治疗有需要的患者中由内毒素或LPS引起的病况的方法包括向该患者施用包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其中所述由内毒素或LPS引起的病况选自脓毒症、脓毒性休克、全身炎症、局部炎症、慢性阻塞性肺疾病(COPD)和慢性支气管炎急性加重(AECB)。

[0773] 在其他实施方案中,本公开的化合物可用于治疗严重的或慢性呼吸道感染或复杂性尿路感染,包括严重的肺感染和医院内感染,例如由以下细菌引起的感染:产气肠杆菌(*Enterobacter aerogenes*)、阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)、大肠杆菌

(*Escherichia coli*)、肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*)、产酸克雷伯氏菌(*Klebsiella oxytoca*)、抗坏血酸克吕沃尔氏菌(*Kuyvera ascorbata*)、栖冷克吕沃尔氏菌(*Kuyvera cryocrescense*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、索氏志贺氏菌(*Shigella sonnei*)、奇异变形菌(*Proteus mirabilis*)、粘质沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)、嗜麦芽寡养单胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、洋葱伯克霍尔德氏菌(*Burkholderia cepacia*)、鲍氏不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)、木糖氧化产碱菌(*Alcaligenes xylosoxidans*)、脑膜炎脓毒性黄杆菌(*Flavobacterium meningosepticum*)、斯氏普罗威登斯菌(*Providencia sluarlii*)和弗氏柠檬酸杆菌(*Citrobacter freundii*)、流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)、克吕沃尔氏菌属的种(*Kluyvera species*)、军团菌属的种(*Legionella species*)、卡他莫拉氏菌(*Moraxella catarrhalis*)、肠杆菌属的种(*Enterobacter species*)、不动杆菌属的种(*Acinetobacter species*)、克雷伯氏菌属的种(*Klebsiella species*)、伯克霍尔德氏菌属的种(*Burkholderia species*)和变形菌属的种(*Proteus species*)，以及由其他细菌种如奈瑟氏球菌属的种(*Neisseria species*)、志贺氏菌属的种(*Shigella species*)、沙门氏菌属的种(*Salmonella species*)、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)、弧菌科(*Vibrionaceae*)和博德特氏菌属的种(*Bordetella species*)引起的感染，以及由布鲁氏菌属的种(*Brucella species*)、土拉热弗朗西斯氏菌(*Francisella tularensis*)和/或鼠疫耶尔森氏菌(*Yersinia pestis*)引起的感染。

[0774] 在一个实施方案中，本文提供了一种治疗有需要的患者中的革兰氏阴性细菌感染的方法，其包括向该患者施用包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0775] 一个实施方案提供了一种方法，其中所述革兰氏阴性细菌感染选自肺炎、脓毒症、囊性纤维化、腹腔内感染、皮肤感染和尿路感染。

[0776] 一个实施方案提供了一种方法，其中所述革兰氏阴性细菌感染选自慢性尿路感染、复杂性尿路感染、膀胱炎、肾盂肾炎、尿道炎、复发性尿路感染、膀胱感染、尿道感染和肾脏感染。

[0777] 一个实施方案提供了一种方法，其中所述革兰氏阴性细菌感染是慢性尿路感染。

一个实施方案提供了一种方法，其中所述革兰氏阴性细菌感染是复杂性尿路感染。一个实施方案提供了一种方法，其中所述施用是用于治疗现有感染。一个实施方案提供了一种方法，其中所述施用作为预防提供。

[0778] 一个实施方案提供了一种治疗有需要的患者中的革兰氏阴性细菌感染的方法，其包括向该患者施用包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0779] 在一个实施方案中，所述革兰氏阴性细菌感染选自肺炎、脓毒症、囊性纤维化、腹腔内感染、皮肤感染和尿路感染。在另一些实施方案中，所述革兰氏阴性细菌感染选自慢性尿路感染、复杂性尿路感染、膀胱炎、肾盂肾炎、尿道炎、复发性尿路感染、膀胱感染、尿道感染和肾脏感染。

[0780] 在一个实施方案中，所述革兰氏阴性细菌感染是慢性尿路感染。在另一个实施方案中，所述革兰氏阴性细菌感染是复杂性尿路感染。在一个实施方案中，所述施用是用于治

疗现有感染。在另外的实施方案中,所述施用作为预防提供。

[0781] 在其他实施方案中,本公开的化合物对革兰氏阳性细菌没有活性。在一些实施方案中,本公开的化合物对金黄色葡萄球菌没有活性。

[0782] 根据本公开,其他实施方案和用途对于本领域技术人员将是明显的。提供以下实施例仅仅是为了说明各实施方案,而不应解释为以任何方式限制本发明。

[0783] 实施例

[0784] I. 化学合成

[0785] 除非另外指出,否则试剂和溶剂按从商业供应商接收时原样使用。无水溶剂和烘干的玻璃器皿用于对水分和/或氧敏感的合成转化。没有对产率进行优化。反应时间是近似值,并且没有优化。柱色谱法和薄层色谱法(TLC)在硅胶上进行,除非另外指出。波谱以ppm(δ)为单位给出,而耦合常数(J)以赫兹为单位报告。对于质子谱,使用溶剂峰作为参照峰。

[0786] 以下缩写和术语在全文中具有所指出的含义:

[0787] AcOH=乙酸

[0788] B₂pin₂=双(频哪醇)二硼

[0789] Boc=叔丁氧羰基

[0790] DCC=二环己基碳二亚胺

[0791] DIEA=N,N-二异丙基乙胺

[0792] DMAP=4-二甲基氨基吡啶

[0793] EDC=1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

[0794] eq=当量

[0795] Et=乙基

[0796] EtOAc或EA=乙酸乙酯

[0797] EtOH=乙醇

[0798] g=克

[0799] h或hr=小时

[0800] HBTU=0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐

[0801] HOBT=羟基苯并三唑

[0802] HPLC=高压液相色谱法

[0803] kg或Kg=千克

[0804] L或l=升

[0805] LC/MS=LCMS=液相色谱-质谱法

[0806] LRMS=低分辨率质谱法

[0807] m/z=质荷比

[0808] Me=甲基

[0809] MeOH=甲醇

[0810] mg=毫克

[0811] min=分钟

[0812] mL=毫升

[0813] mmol=毫摩尔

[0814] NaOAc=乙酸钠

[0815] PE=石油醚

[0816] Ph=苯基

[0817] Prep=制备型

[0818] quant.=定量

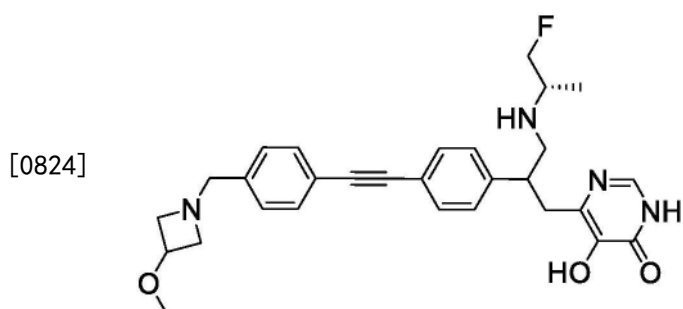
[0819] RP-HPLC=反相-高压液相色谱法

[0820] rt或RT=室温

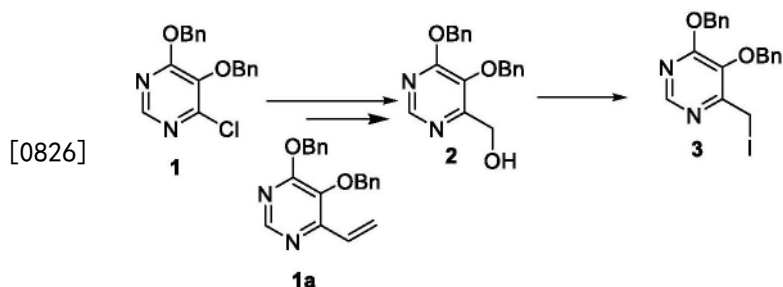
[0821] THF=四氢呋喃

[0822] UV=紫外线

[0823] 实施例1:6-(3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮(化合物68)的合成



[0825] 步骤1:4,5-双(苄氧基)-6-(碘甲基)嘧啶的合成

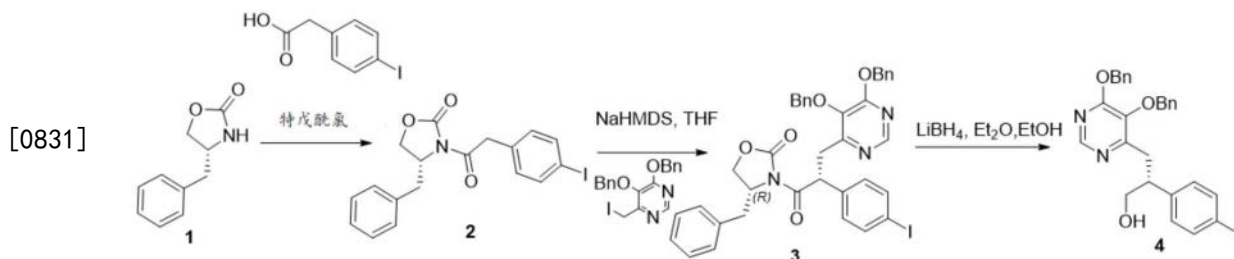


[0827] 向1 (35g, 0.107mmol) 在DMF (350mL) 中的溶液中加入三丁基乙烯基锡 (37.4g, 0.0117mol), 并用氮气吹扫10min。向该反应混合物中添加PdCl₂(PPh₃)₄ (7.5g, 0.010mol), 并加热至100℃保持6h。反应完成后, 将反应混合物冷却, 用水稀释, 并用EtOAc (2*750mL) 萃取。合并的有机层用盐水溶液洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。粗产物通过柱色谱法纯化, 得到呈无色液体的纯1a。产量: 23g, 76%

[0828] 将1a (23g, 0.072mol) 在DCM:MeOH (500mL) 中的溶液冷却至-78℃, 并用臭氧处理30min。反应完成后, 将反应混合物用氧气鼓泡10min。添加二甲基硫醚 (12mL), 并将反应混合物搅拌1h。将反应混合物升温至-30℃, 并小心地分批加入硼氢化钠 (5.34g, 0.144mol) 并搅拌10min。除去溶剂, 并将反应混合物溶解于二氯甲烷中, 用水 (100mL) 和盐水溶液洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到呈灰白色固体状的2。产量: 16g, 69.5%。LC-MS=针对C₁₉H₁₈N₂O₃的计算值为322.36, 实测值=323.2向0℃冷却的2 (4g, 0.0124mol) 在DCM (40mL) 中的溶液中加入三乙胺 (2.5g, 0.0248mol), 然后加入甲烷磺酰氯 (2.1g, 0.0186mol)。反应完成后, 将反应混合物用水和盐水溶液洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到4.96g粗产物。

[0829] 将粗产物(4.96g,0.0124mol)溶解在丙酮(50mL)中,并冷却至0℃,向其中加入NaI(3.7g,0.0248mol),并在0℃下搅拌30min。反应完成后,将反应混合物溶解于水中,用DCM萃取。有机层用盐水溶液洗涤,并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到呈浅黄色固体的3。产量:4.0g,74.7%。LCMS=针对C19H17IN2O2的计算值为432.26,实测值=433.1。

[0830] 步骤2:(R)-3-(5,6-双(苄氧基)嘧啶-4-基)-2-(4-碘苯基)丙-1-醇的合成



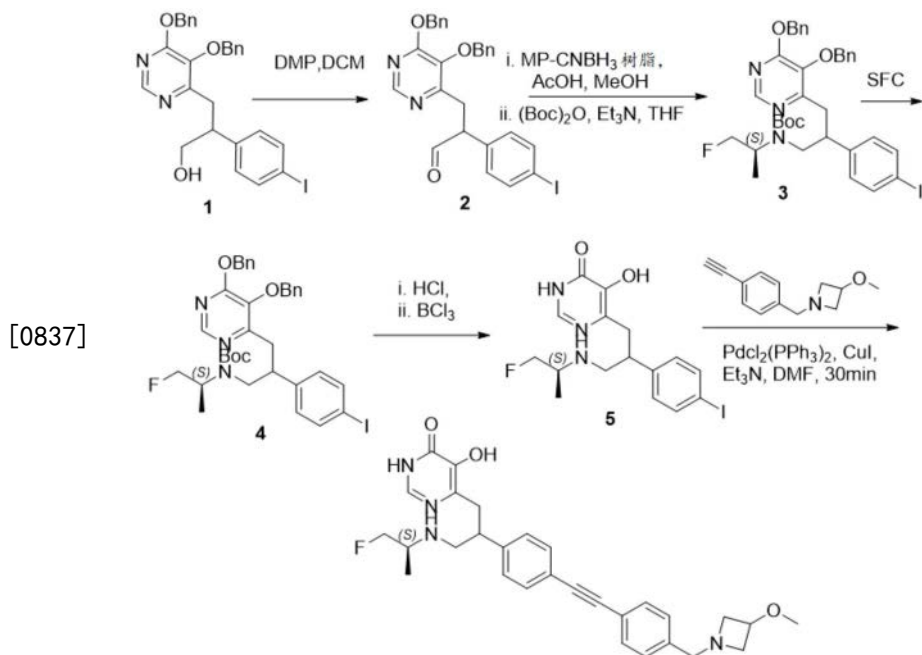
[0832] 向1(1.7g,9.5mmol)在甲苯(20mL)中的溶液中加入4-碘苯基乙酸(5g,19.1mmol)和Et₃N(5.34mL,38.3mmol),并将反应混合物在80℃下加热。向该热反应混合物中加入特戊酰氯(2.31g,19.1mmol)的甲苯(5mL)溶液,并加热至110℃保持2h。反应完成后,将反应混合物用EtOAc稀释,并用10%NaHCO₃、水和盐水溶液洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(230-400目,在石油醚中的15-20%EtOAc),得到2。产量:2.1g,77%。

[0833] LC_MS=针对C18H16IN03的计算值为421.23,实测值=未电离的质量。

[0834] 将2(2.0g,4.74mmol)在THF(20mL)中的溶液冷却至-78℃。向该冷却的反应混合物中缓慢加入NaHMDS(在THF中1M,4.74mL,4.74mmol),然后加入4,5-双(苄氧基)-6-(碘甲基)嘧啶(2.05g,4.74mmol),并搅拌反应混合物1h。反应完成后,将反应混合物用饱和NH₄Cl猝灭。分离各层,有机层用盐水溶液洗涤并经Na₂SO₄干燥,过滤,减压浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(230-400目,在石油醚中的15-20%EtOAc),得到3。产量:1.8g,52.3%。LC_MS=针对C37H32IN3O5的计算值为725.58,实测值=726.1。

[0835] 将3(1.8g,2.48mmol)在乙醚(10mL)和EtOH(20mL)中的溶液冷却至0℃,添加LiBH₄(在THF中2M,12.4mL,12.4mmol)并搅拌30min。反应完成后,将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液猝灭,并用水稀释。将反应混合物用EtOAc(150mL*2)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,减压浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(230-400目,在石油醚中的15-20%EtOAc),得到呈灰白色固体的4。产量:0.9g,66.6%。LC_MS=针对C27H25IN2O3的计算值为552.41,实测值=553.1。

[0836] 步骤3:6-(3-(((S)-1-氟丙烷-2-基)氨基)-2-(4-((4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙基)-5-羟基嘧啶-4(3H)-酮的合成



[0838] 在0℃下,向1(120g,0.21mol)在DCM(2.5L)中的溶液中分批加入戴斯-马丁氧化剂(Dess-Martin periodinane)(92g,0.434mol)20min,并将反应混合物搅拌2h。反应完成后,将反应混合物在Celite床上过滤,并将该床用DCM洗涤。滤液用10%NaHCO₃、水和盐水溶液洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。使粗产物通过硅胶(230-400目,在石油醚中的15-20%EtOAc),得到2。产量:(85g,66%纯)。LC_MS=针对C27H23IN2O3的计算值为550.40,实测值=551.0

[0839] 向2(85g,0.154mol)和(S)-1-氟丙烷-2-胺盐酸盐(21g,0.185mol)在MeOH(800mL)中的溶液中加入AcOH(5mL)并搅拌反应物料12h。然后加入MP-CNBH₃树脂(加载2.45mmol/g,64.1g,0.154mol),并搅拌反应物料1h。反应完成后,将树脂过滤并用DCM中的10%MeOH(200mL)洗涤,并将滤液浓缩。将获得的粗物质溶解在DCM中,并用10%NaHCO₃和盐水溶液洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,减压浓缩成粗产物。

[0840] 向N₂下的上述粗产物(65g,0.00116mol)在THF(700mL)中的溶液中加入Et₃N(21.4g,0.212mol)和碳酸二叔丁酯(46.3g,0.212mol),并在25℃下搅拌12h。反应完成后,将反应混合物溶解在水中,并用EtOAc(2×500mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(230-400目,在石油醚中的15-50%EtOAc),得到外消旋混合物3,将其通过手性SFC纯化分离,得到4a和4b。

[0841] 产量:(42g,58%)。4a:异构体-I:17g。4b:异构体-II:17g。LC_MS=针对C30H31FIN3O2的计算值为711.62,实测值=712.2

[0842] 向4b(17g,0.023mol)在DCM(200mL)中的溶液中加入在1,4-二氧杂环己烷中的4N HCl(200mL),并将反应混合物在25℃下搅拌14h。然后将反应混合物在减压下浓缩。将粗产物溶解于水中,用10%NaHCO₃中和,并用EtOAc(500mLx2)萃取。合并的有机层用盐水溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。

[0843] 将获得的化合物溶解于DCM(100mL)中,向其中加入BCl₃(在DCM中1M,100mL),并将反应混合物在25℃下搅拌2h。反应完成后,将反应混合物用MeOH(100mL)小心地猝灭并搅拌。10min后,将反应混合物在减压下浓缩。将粗产物用DCM研磨,过滤固体,并干燥,得到呈

白色固体的纯的5。产量：(10.5g, 94%)。LC-MS=针对C16H19FIN3O2的计算值为431.25, 实测值=432.1。

[0844] 向5 (10.5g, 0.024mol)、1-(4-乙炔基苄基)-3-甲氧基氮杂环丁烷(9.79g, 0.048mol)在DMF(60mL)中的溶液中加入Et₃N(33.9mL, 0.243mol),并将反应混合物在氮气下脱气10min。然后加入PdCl₂(PPh₃)₂(0.34g, 0.00048mol)、CuI(0.27g, 0.0014mol),并将反应混合物在25℃下搅拌30min。反应完成后,将反应混合物在celite床上过滤,并将该床用过量的EtOAc洗涤。将滤液在减压下浓缩,并将粗产物通过制备型HPLC纯化[YMC-ACTUS-TRIART C18(250X30)mm, 5μm;使用ACN/水(A)和0.1%HCOOH(B)流速=20mL/min, λ=210nm;在0-15min使用阶梯式梯度8%至20%(B),在16min时使用100%;t_R=14.7min),将级分冻干,得到呈灰白色固体的纯标题化合物。产量:(4.8g, 39.3%)。LC MS=针对C29H33FN4O3的计算值为504.61, 实测值=505.3。

[0845] 按照与实施例1中类似的有机合成,以及本领域技术人员已知的其他技术,从可商购获得的化学品和/或从化学文献中描述的化合物开始,制备本文所述的化合物。表1中显示了每种化合物的LC-MS数据。

[0846] II. 生物学评价

[0847] 实施例1:筛选化合物和金属蛋白调节剂的体外试验

[0848] 细菌药敏试验

[0849] 根据临床和实验室标准协会(CLSI)指南,通过肉汤微量稀释法确定最低抑制浓度(MIC)。简言之,将生物悬浮液调整至0.5McFarland标准,以产生3x 10⁵至7x 10⁵菌落形成单位(CFU)/mL的最终接种物。在无菌的、阳离子调节的Mueller-Hinton Broth(Beckton Dickinson)中制备药物稀释液和接种物。将100μL的接种物体积添加到含有100μL液体培养基的孔中,该液体培养基含有2倍系列稀释的药物。将所有接种的微稀释盘在环境空气中于35℃孵育18-24h。孵育后,将阻止可见生长(OD600 nm<0.05)的最低药物浓度记录为MIC。根据CLSI指南,通过使用实验室质量控制菌株和左氧氟沙星(一种具有确定的MIC谱的化合物)监测该试验的表现。

[0850] 表2中提供了本公开的实施方案中的化合物针对所选细菌的示例性体外测定数据。

[0851] 表2

[0852]

化合物 编号	大肠 杆菌 MIC	肺炎克雷伯 氏菌 MIC
1	B	B
2	A	A
3	A	A
4	A	A
5	B	B
6	B	D
7	B	B
8	A	B
9	B	C
10	A	B
11	A	B
12	B	B
14	A	A
15	A	A
16	A	B
17	A	A
18	B	D
19	A	B
20	A	B
21	B	B
22	A	B
23	A	B
24	A	B
25	B	B
26	B	D
27	B	B
28	B	D
29	A	B
30	B	C
31	A	B
32	A	B
33	A	A

化合物 编号	大肠 杆菌 MIC	肺炎克雷伯 氏菌 MIC
34	A	B
35	A	A
36	A	B
37	A	B
38	A	B
39	A	B
40	B	C
41	B	B
42	A	B
43	A	B
44	A	B
45	B	C
46	A	B
47	B	B
48	A	B
49	A	B
50	B	B
51	B	C
52	B	C
53	B	C
54	B	B
55	B	D
56	B	C
57	B	C
58	B	D
59	B	C
60	B	C
61	B	D
62	B	D
63	B	D
64	B	C
65	A	B

[0853]

化合物 编号	大肠 杆菌 MIC	肺炎克雷伯 氏菌 MIC
66	A	B
67	A	B
68	A	A
69	A	C
70	A	A
71	A	A
72	A	B
73	A	A
74	A	A
75	A	A
76	A	B
77	B	C
78	B	B
79	A	B
80	A	A
81	A	A
82	A	A
83	A	A
84	A	B
85	A	B
86	A	B
87	B	C
89	A	B
90	A	B
91	A	A
92	A	A
93	A	A
94	A	B
95	A	B
96	A	A
97	A	B
98	A	B
99	A	A
100	A	A
101	A	B
102	A	A
103	A	B
104	A	A
105	A	A

化合物 编号	大肠 杆菌 MIC	肺炎克雷伯 氏菌 MIC
106	B	C
107	A	A
108	A	B
109	A	B
110	A	B
111	A	B
112	A	B
113	B	C
114	B	B
115	A	A
116	B	B
117	A	A
118	A	B
119	A	B
120	B	D
121	B	C
122	A	B
123	A	B
124	B	B
125	B	D
126	B	C
127	B	B
128	B	C
129	B	C
130	B	C
131	B	B
132	A	B
133	A	A
134	C	D
135	B	C
136	D	D
137	B	C
138	B	B
139	A	A
140	A	B
141	A	B
142	A	A
143	A	B
144	B	C

[0854]

化合物 编号	大肠 杆菌 MIC	肺炎克雷伯 氏菌 MIC
145	B	C
146	B	C
147	B	B
148	B	C
149	B	C
150	B	C
151	B	C
152	A	B
153	A	B
154	C	D
155	B	D
156	D	D
157	B	B
158	B	B
159	A	B
160	A	B
162	B	C
163	A	B
164	B	C
165	B	B
166	A	B
167	A	B
168	B	D
169	A	B
170	B	D
171	A	B
172	A	A
173	A	B
174	A	B
175	B	C
176	A	B
177	A	C
178	B	B
179	B	B
180	C	C
181	B	A
182	B	C
183	A	B
184	B	C

化合物 编号	大肠 杆菌 MIC	肺炎克雷伯 氏菌 MIC
185	B	C
186	A	B
187	A	B
188	A	B
189	A	B
190	A	A
191	A	B
192	B	C
193	B	C
194	B	C
195	B	C
196	B	D
197	C	D
198	C	D
199	B	C
200	B	D
201	B	D
202	B	D
203	B	D
204	C	D
205	B	D
206	B	C
207	B	C
208	B	D
209	B	D
210	B	C
211	C	D
212	D	D
214	C	D
215	A	A
216	A	A
217	A	A
218	A	B
219	A	B
220	A	A
221	A	B
222	A	A
223	A	A
224	B	C

[0855]

化合物编号	大肠杆菌 MIC	肺炎克雷伯氏菌 MIC
225	A	B
226	A	B
227	B	D
228	A	A
229	B	D
230	A	B
231	A	B
232	A	B
233	B	C
234	A	B
235	A	B
236	A	A
237	A	A
238	A	A
239	A	A
240	A	B
241	B	C
242	A	B
243	A	B
244	B	C
245	A	B
246	B	C
247	B	C
248	A	B
249	B	B
250	A	B
251	A	B
252	A	B
253	B	D
254	A	B
255	A	B
256	A	C
257	B	B
258	B	C
259	B	D
260	B	C
261	B	D
262	C	D
263	D	D

化合物编号	大肠杆菌 MIC	肺炎克雷伯氏菌 MIC
264	D	D
265	A	C
266	B	C
267	B	C
268	B	C
269	B	B
270	B	B
271	A	B
273	A	B
275	A	B
276	B	B
277	A	B
278	A	A
279	A	B
280	A	A
281	A	B
282	A	B
283	A	B
285	A	A
287	B	C
288	B	C
289	A	A
292	B	C
293	A	B
294	A	A
295	A	A
296	C	D
297	C	D
298	D	D
299	A	B
300	A	A
301	A	A
302	A	A
303	A	B
304	A	B
305	A	A

[0856] 注意:微生物学活性数据在以下范围内给出:

[0857] A: $\leq 1\mu\text{g/mL}$ C: $>8.0\mu\text{g/mL}$ 至 $\leq 32\mu\text{g/mL}$ [0858] B: $>1\mu\text{g/mL}$ 至 $\leq 8.0\mu\text{g/mL}$ D: $>32\mu\text{g/mL}$ LpxC结合测定

[0867] 实施例1:口服胶囊

[0868] 活性成分是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。通过将1-1000mg活性成分与淀粉或其他合适的粉末掺合物混合来制备用于口服给药的胶囊。将该混合物引入适于口服给药的口服剂量单位如硬明胶胶囊中。