



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 106456602 B

(45) 授权公告日 2020.11.24

(21) 申请号 201580028206.8

(22) 申请日 2015.03.26

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106456602 A

(43) 申请公布日 2017.02.22

(30) 优先权数据
61/971023 2014.03.27 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2016.11.28

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/022841 2015.03.26

(87) PCT国际申请的公布数据
W02015/148854 EN 2015.10.01

(73) 专利权人 范德比尔特大学
地址 美国田纳西州

(72) 发明人 李太揆 边治国 J.贝尔马
P.P.克里斯托夫 N.F.佩尔斯
S.肖 金光鎬 J.C.塔尔
E.T.奥列尼察克 赵斌
S.W.费西克

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 周齐宏 黄希贵

(51) Int.Cl.
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件
W0 9842710 A1,1998.10.01
W0 9842710 A1,1998.10.01
W0 2008130970 A1,2008.10.30
W0 2008131000 A2,2008.10.30
Andrs Friberg et al..Discovery of
potent myeloid cell leukemia 1 (Mcl 1)
inhibitors using fragment based methods
and structure based design.《J Med Chem.》
.2013,第56卷(第1期),15-30.

Andrs Friberg et al..Discovery of
potent myeloid cell leukemia 1 (Mcl 1)
inhibitors using fragment based methods
and structure based design.《J Med Chem.》
.2013,第56卷(第1期),15-30.

审查员 王芳菲

权利要求书37页 说明书274页

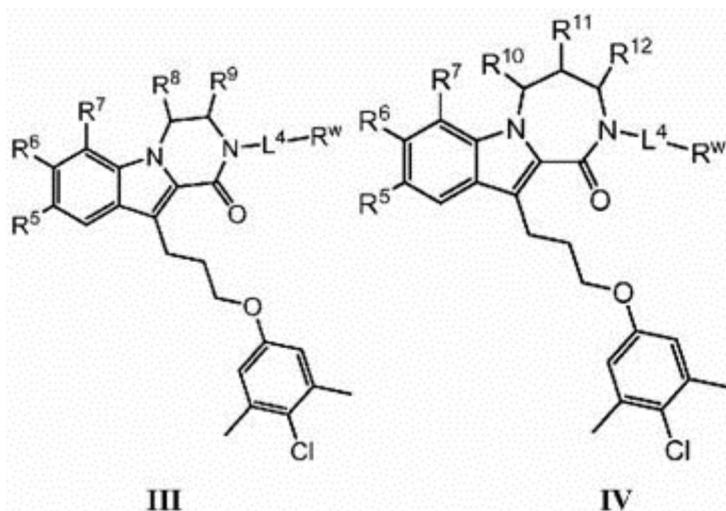
(54) 发明名称

取代的吲哚MCL-1抑制剂

(57) 摘要

本发明提供了抑制抗凋亡Bcl-2家族成员髓细胞白血病-1 (Mcl-1) 蛋白的活性的化合物。本发明还提供了药物组合物以及使用化合物治疗由Mcl-1蛋白的过度表达或调节异常表征的疾病和病症(例如癌症)的方法。

1. 选自式III或IV的化合物或其药学上可接受的盐：



其中：

L^4 为共价键；

R^w 为氢或R；

R是选自苯基和具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环的环，其中环上可取代的氮原子任选被 C_{1-6} 脂族基团取代；并且其中环上可取代的碳原子任选被CN、 $-(CH_2)_{0-4}R^o$ 或 $-O(CH_2)_{0-4}R^o$ 取代；

R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和卤素；

R^7 为具有1-4个氮原子的5元杂芳环，其中杂芳基上可取代的氮任选被 C_{1-6} 烷基取代；并且

杂芳基上可取代的碳原子任选被 C_{1-6} 烷基取代；

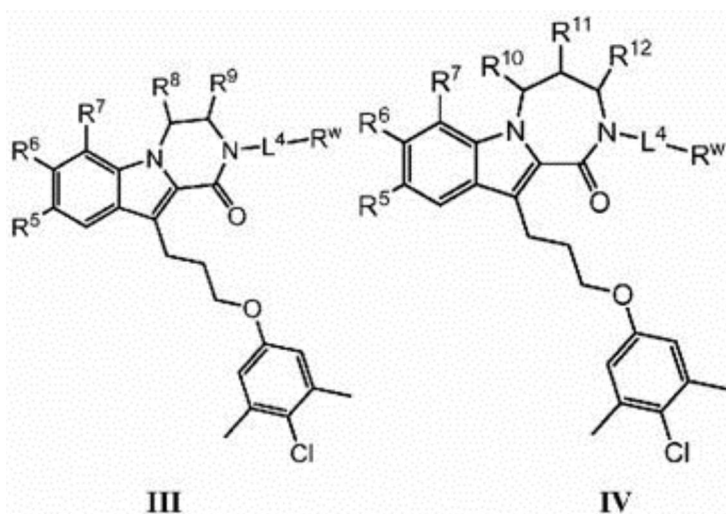
其中各 R^o 为 C_{1-6} 烷基；

其中 R^o 可以独立地被卤素取代。

2. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^w 是R。

3. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^w 是氢。

4. 选自式III或IV的化合物或其药学上可接受的盐：



其中：

L^4 为任选取代的二价直链或支链 C_{1-8} 烃链,其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-Cy'$ -或 $-C(O)N(H)-$ 代替;

$-Cy'$ -是任选取代的二价环,独立地选自亚苯基、3-8元饱和或部分不饱和的亚碳环基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元亚杂芳基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环亚芳基或亚杂芳基、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元饱和或部分不饱和的亚杂环基,

其中 Cy' 上可取代的氮原子任选被 R^+ 取代;

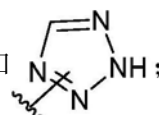
其中 R^+ 为 C_{1-6} 烷基,其可被具有0-4个氮原子的芳基环或 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 取代;

其中 Cy' 上可取代的碳原子任选被卤素、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、可以被 R° 取代的 $-(CH_2)_{0-4}Ph$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ 或 $=O$ 取代;

其中各 R° 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6-元饱和、部分不饱和或芳基环;

其中 R° 可以独立地被卤素、 $-(CH_2)_{0-2}C_{1-4}烷基$ 、 $-(\text{卤代}C_{1-4}烷基)$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}N(C_{1-4}烷基)_2$ 或 $=O$ 取代;

R^w 选自 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NHS(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NHC(O)R$ 和



各个 R 独立地选自 C_{1-12} 烷基或选自3-10元饱和或部分不饱和的碳环或苯基的环;并且其中苯基环上可取代的碳原子任选被 $-O(CH_2)_{0-4}$ (具有0-4个氮原子的6-元芳基环)取代;

R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和卤素;和

R^7 为具有1-4个氮原子的5元杂芳环,其中杂芳基上可取代的氮任选被可被 $-C(O)OH$ 取代的 C_{1-6} 烷基取代;并且杂芳基上可取代的碳原子任选被 C_{1-6} 烷基取代。

5. 权利要求4的化合物或其药学上可接受的盐,其中 L^4 是任选取代的二价直链或支链 C_{1-8} 烃链,其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-Cy'$ -代替。

6. 权利要求5的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $-Cy'$ -是任选取代的二价亚苯基环。

7. 权利要求5的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $-Cy'$ -是任选取代的二价3-8元饱和或部分不饱和的亚碳环基环。

8. 权利要求5的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $-Cy'$ -是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价5-6元亚杂芳基环。

9. 权利要求5的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $-Cy'$ -是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基环。

10. 权利要求5的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $-Cy'$ -是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价8-10元双环亚芳基或亚杂芳基环。

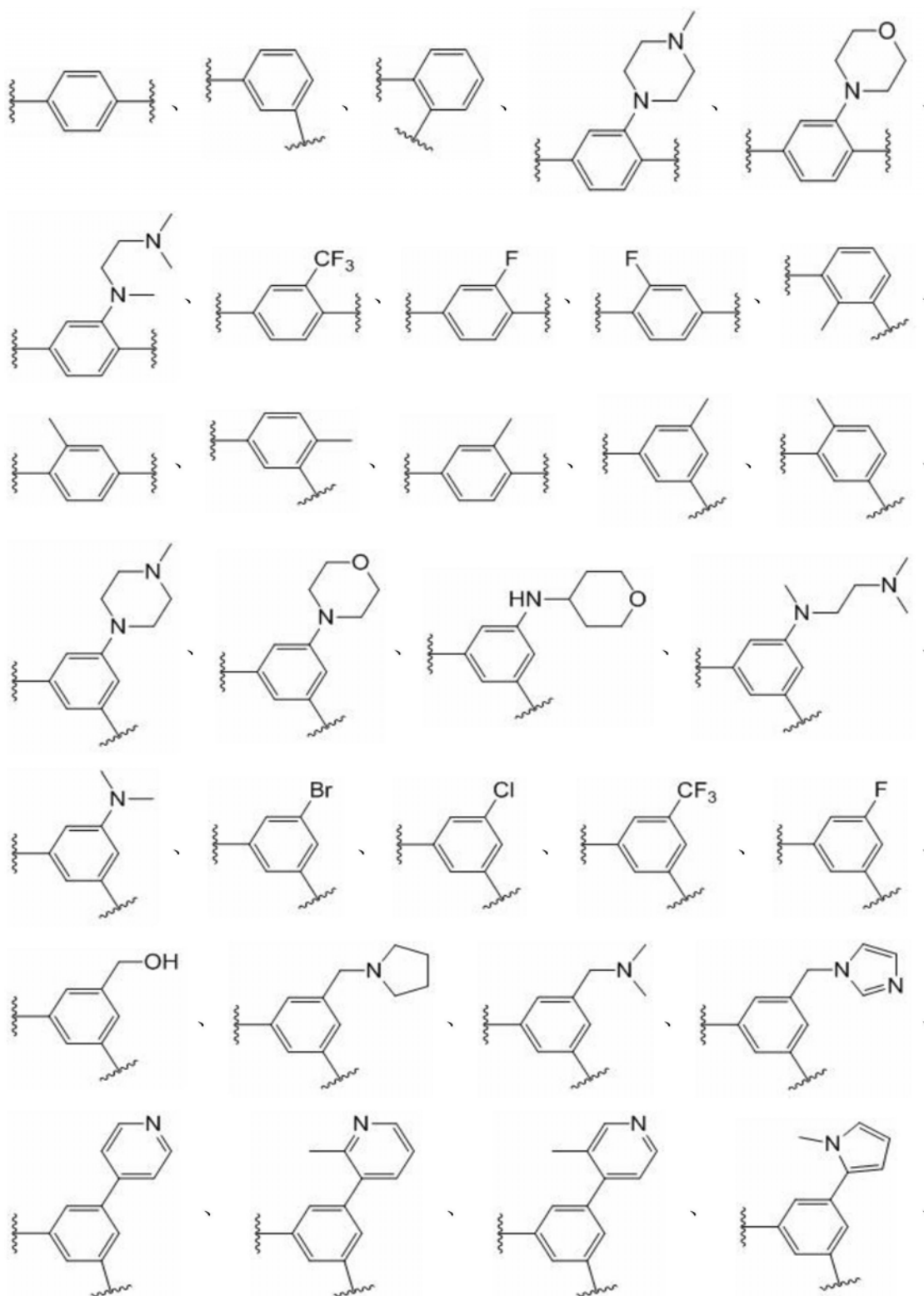
11. 权利要求5的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $-Cy'$ -是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价8-10元饱和或部分不饱和的亚杂环基环。

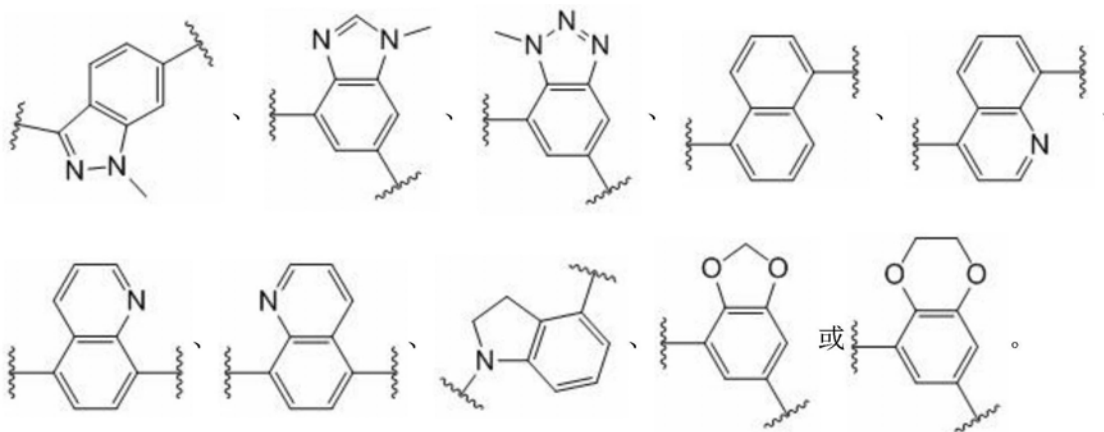
12. 权利要求5的化合物或其药学上可接受的盐,其中 L^4 是 Cy' 。

13. 权利要求5的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 L^4 的二价直链或支链 C_{1-8} 烃链是 C_2 烃链, 其中一个亚甲基单元被 $-Cy'$ -代替。

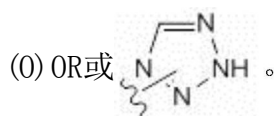
14. 权利要求13的化合物或其药学上可接受的盐, 其中直接键合至 R^m 的 L^4 的亚甲基单元被 $-Cy'$ -代替。

15. 权利要求5或12-14中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 $-Cy'$ -是任选取代的二价环, 所述二价环选自以下:





16. 权利要求4-14中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^w选自-C(O)OH、-C



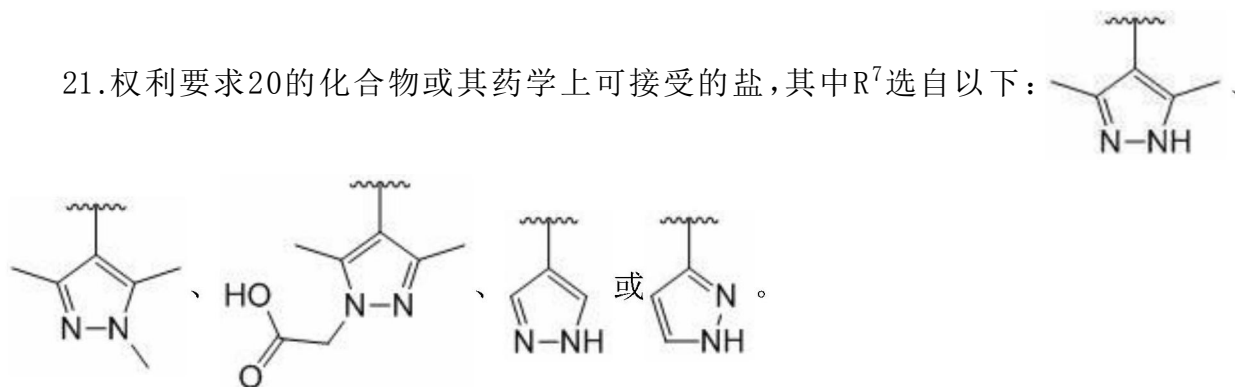
17. 权利要求1-14中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁵选自氢或氯。

18. 权利要求1-14中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁶选自氢或氯。

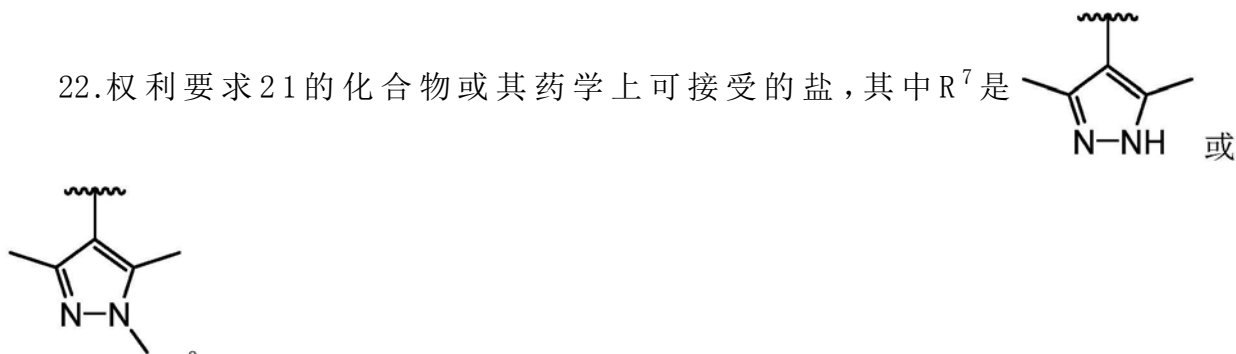
19. 权利要求1-14中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²各自独立地选自氢或C₁-C₆烷基。

20. 权利要求1-14中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁷是选自以下的任取代的基团:吡咯基或吡唑基。

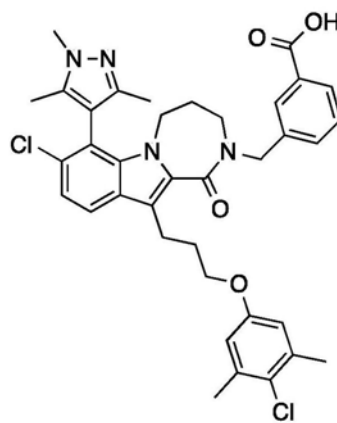
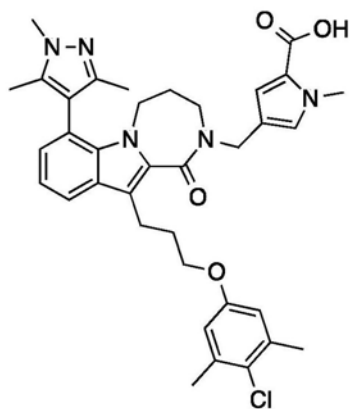
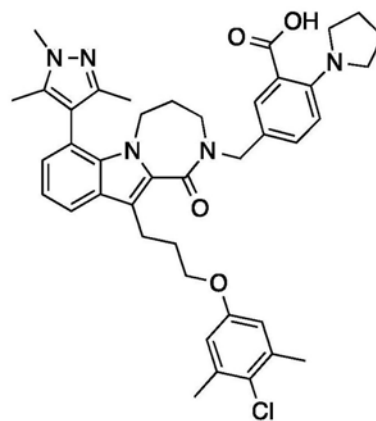
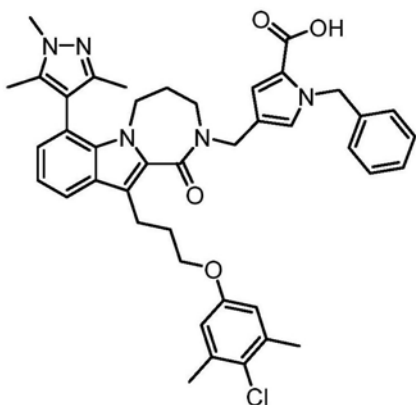
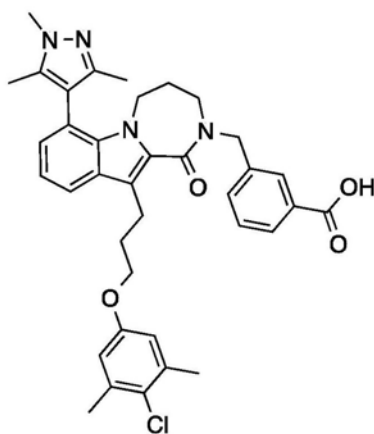
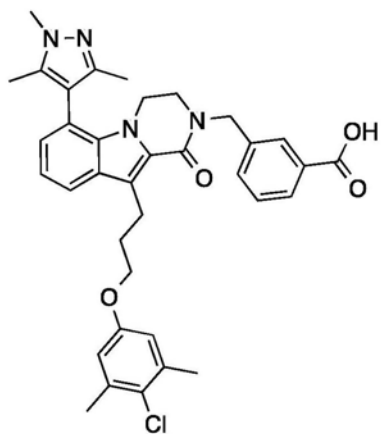
21. 权利要求20的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁷选自以下:

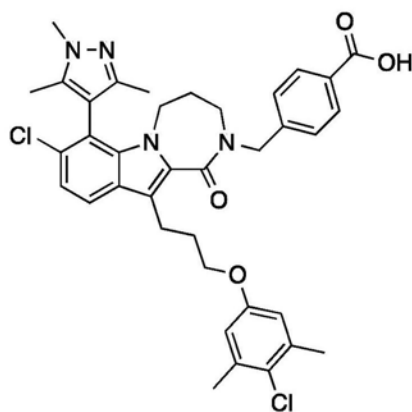
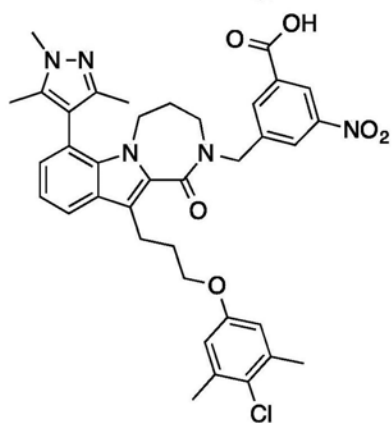
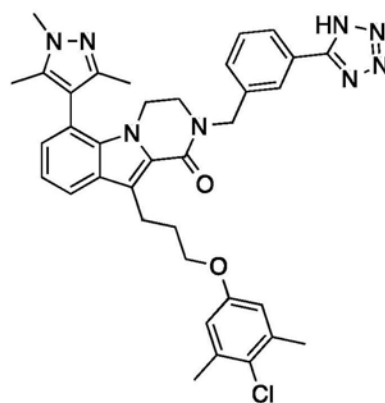
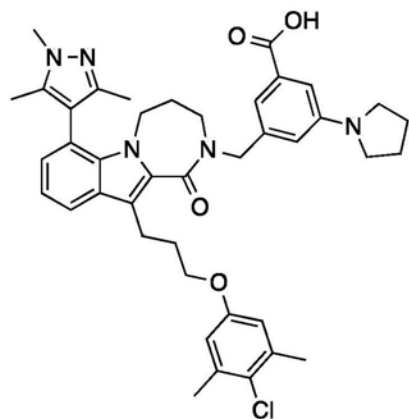
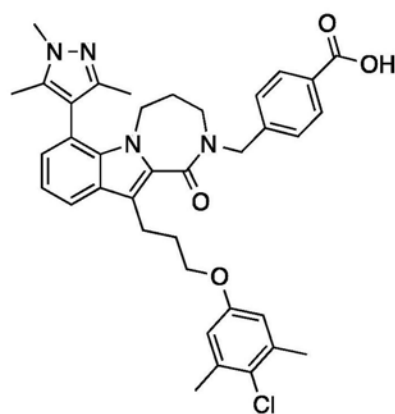
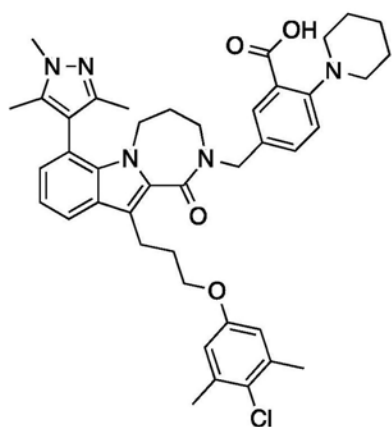


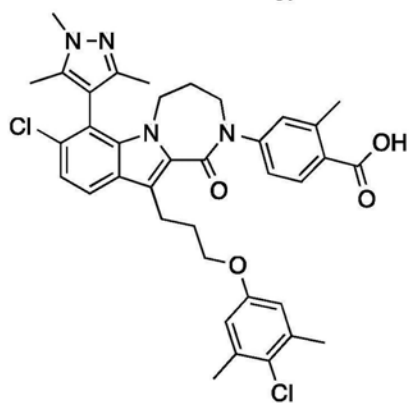
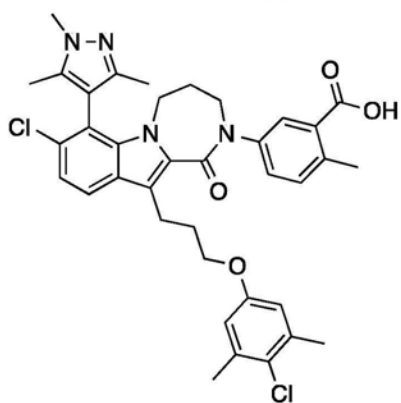
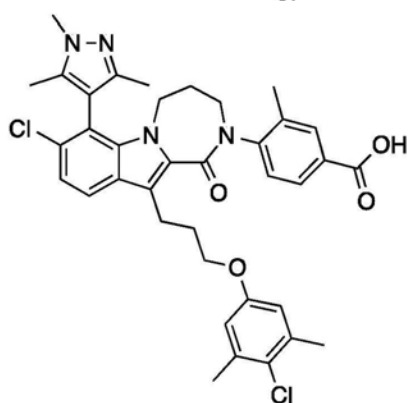
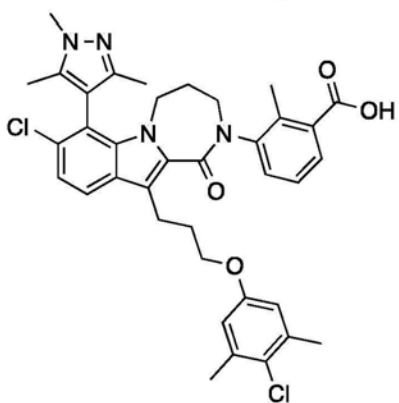
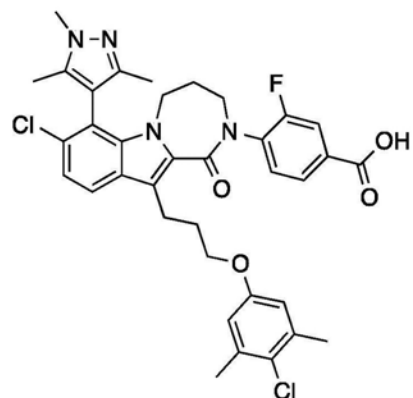
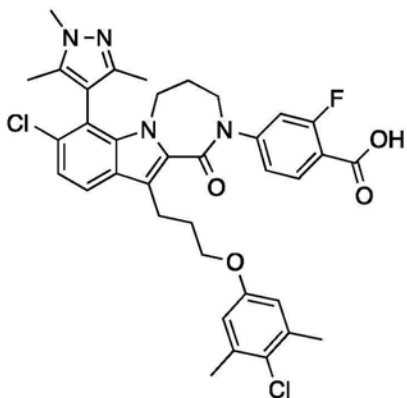
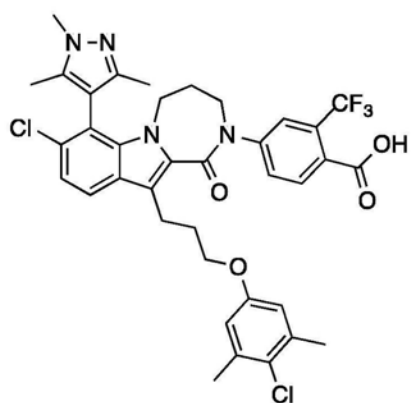
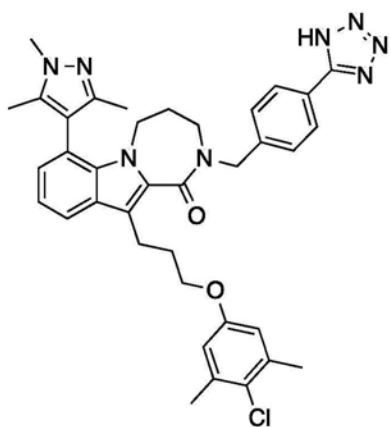
22. 权利要求21的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁷是

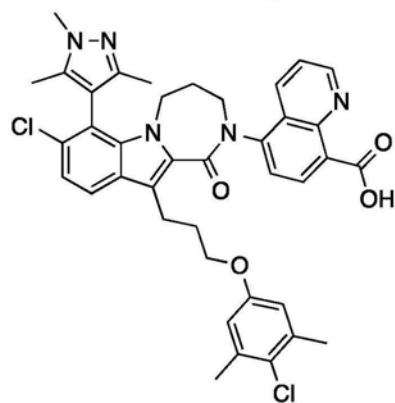
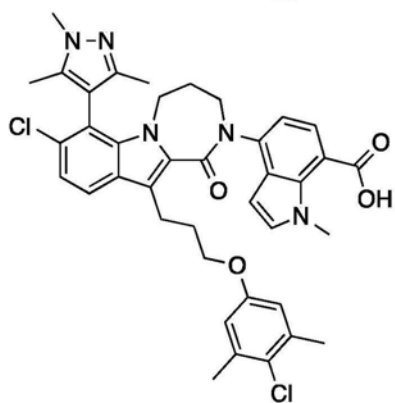
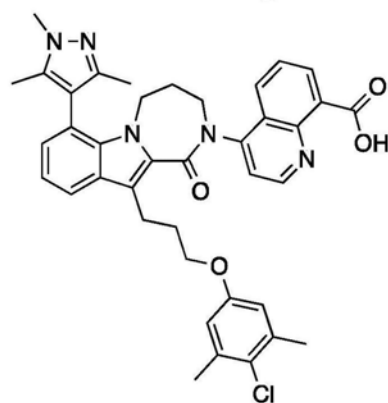
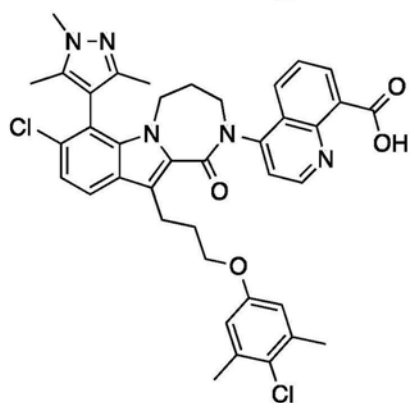
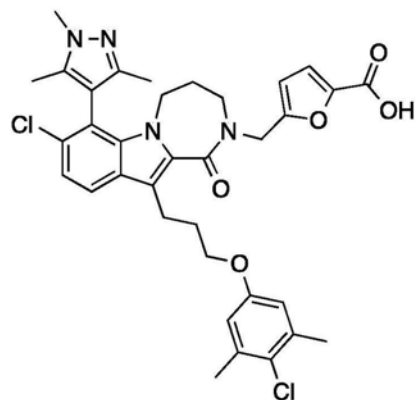
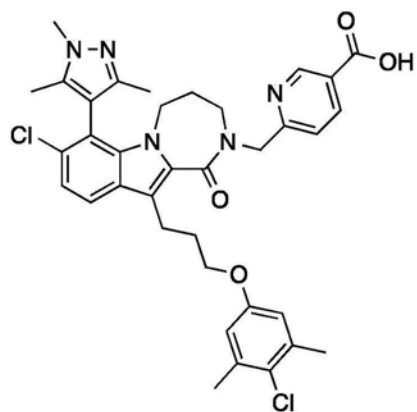
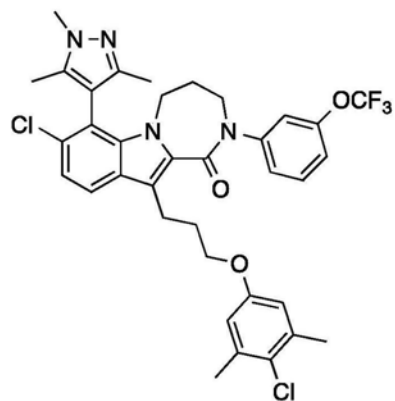
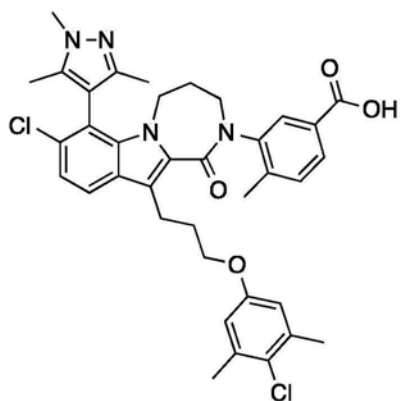


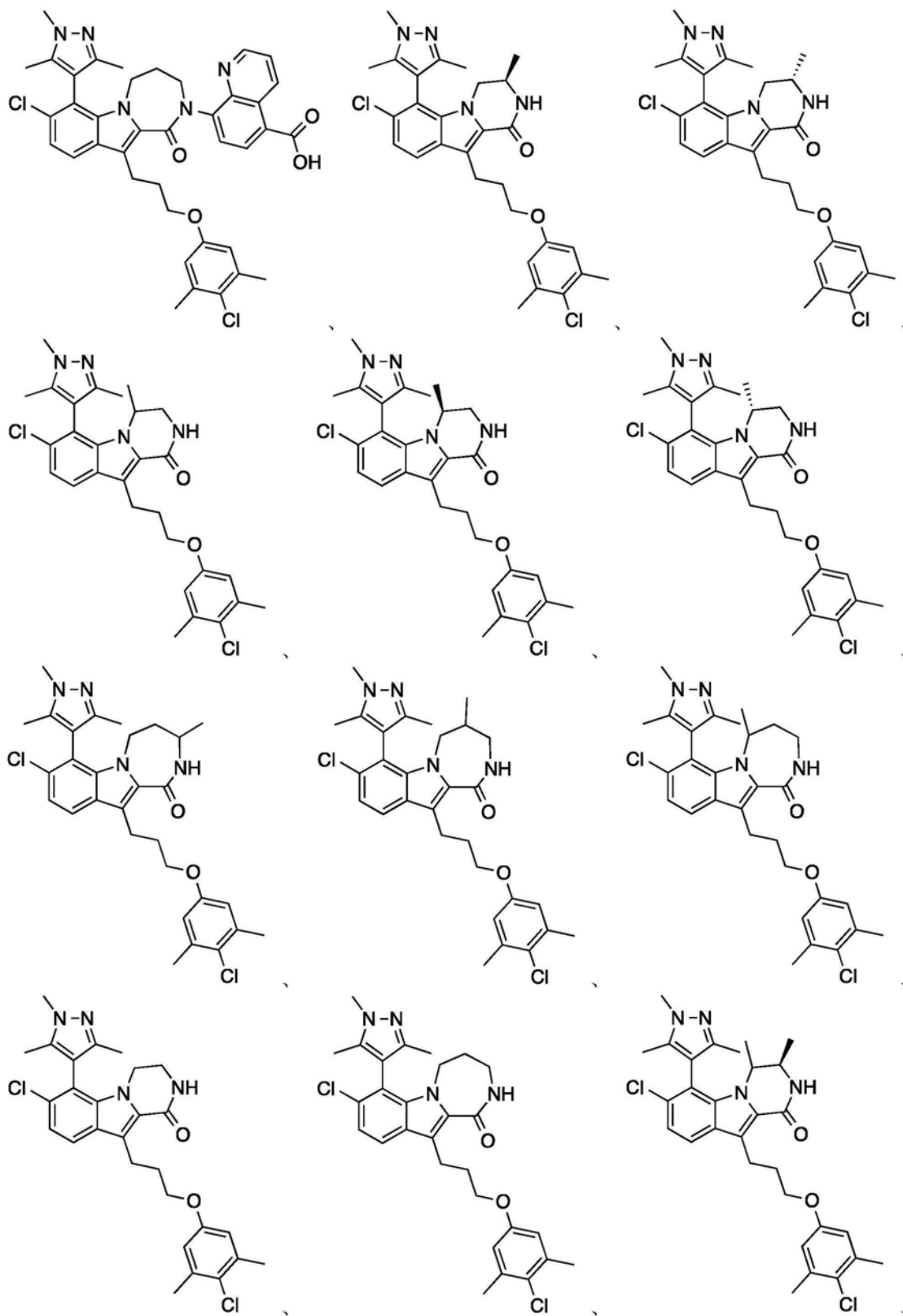
23. 化合物,其选自

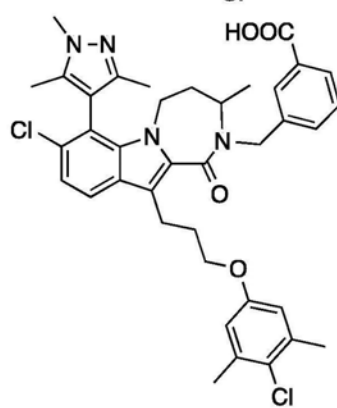
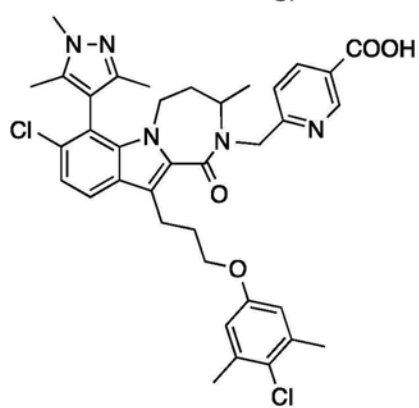
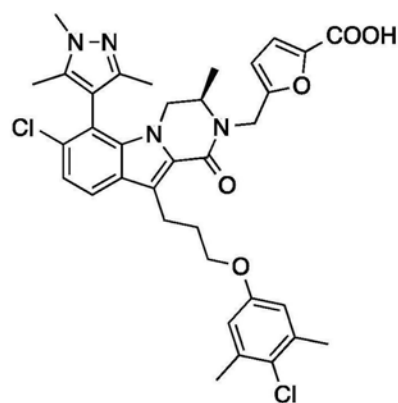
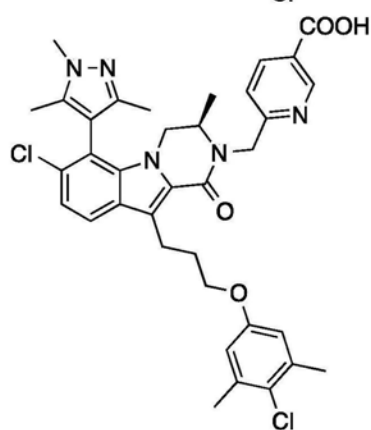
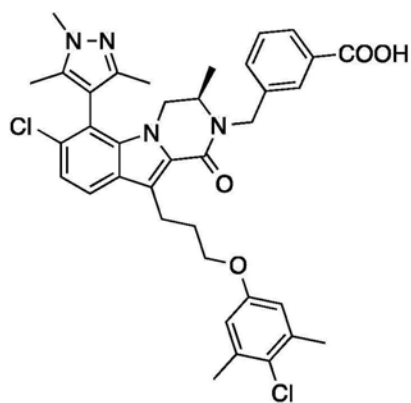
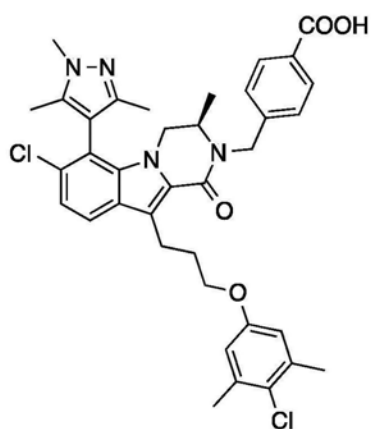


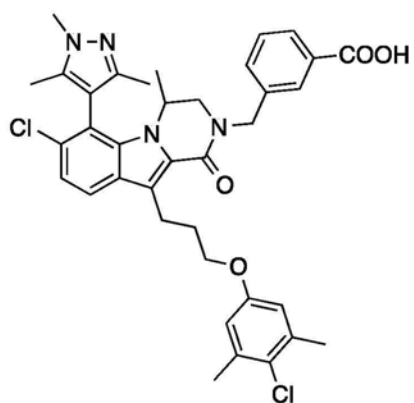
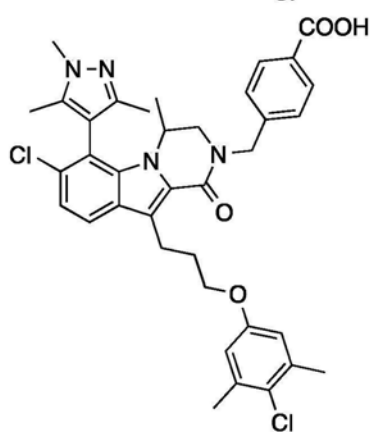
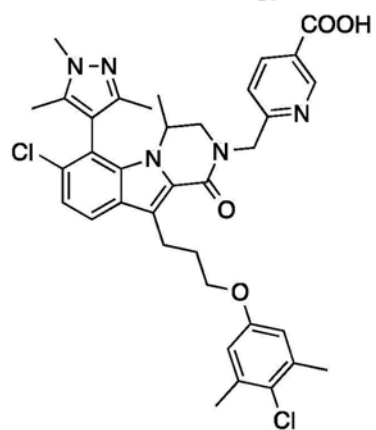
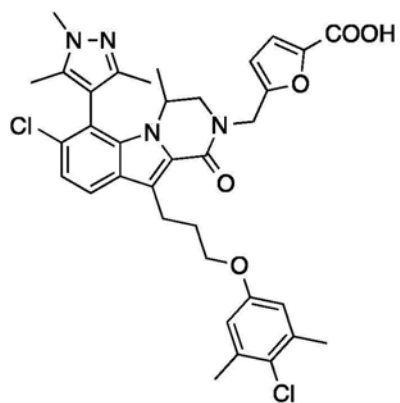
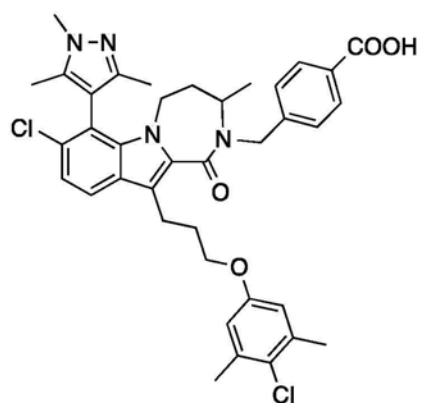
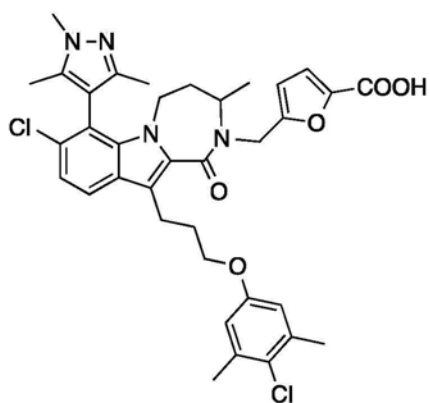


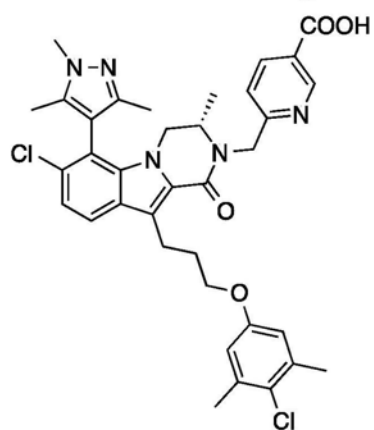
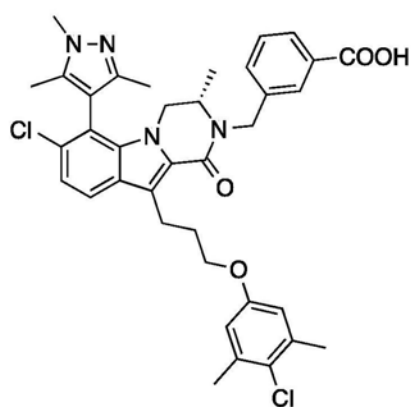
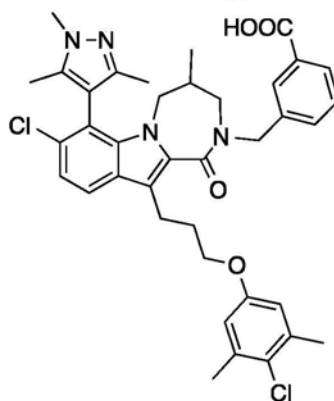
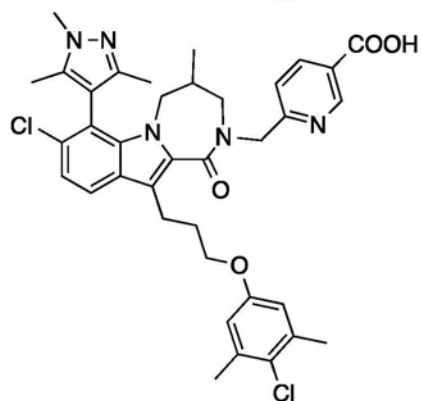
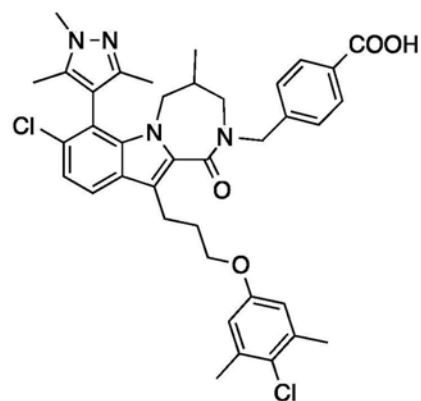
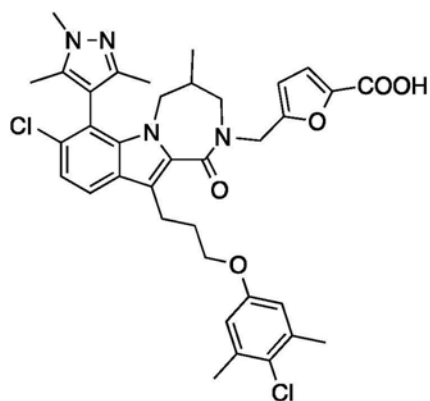


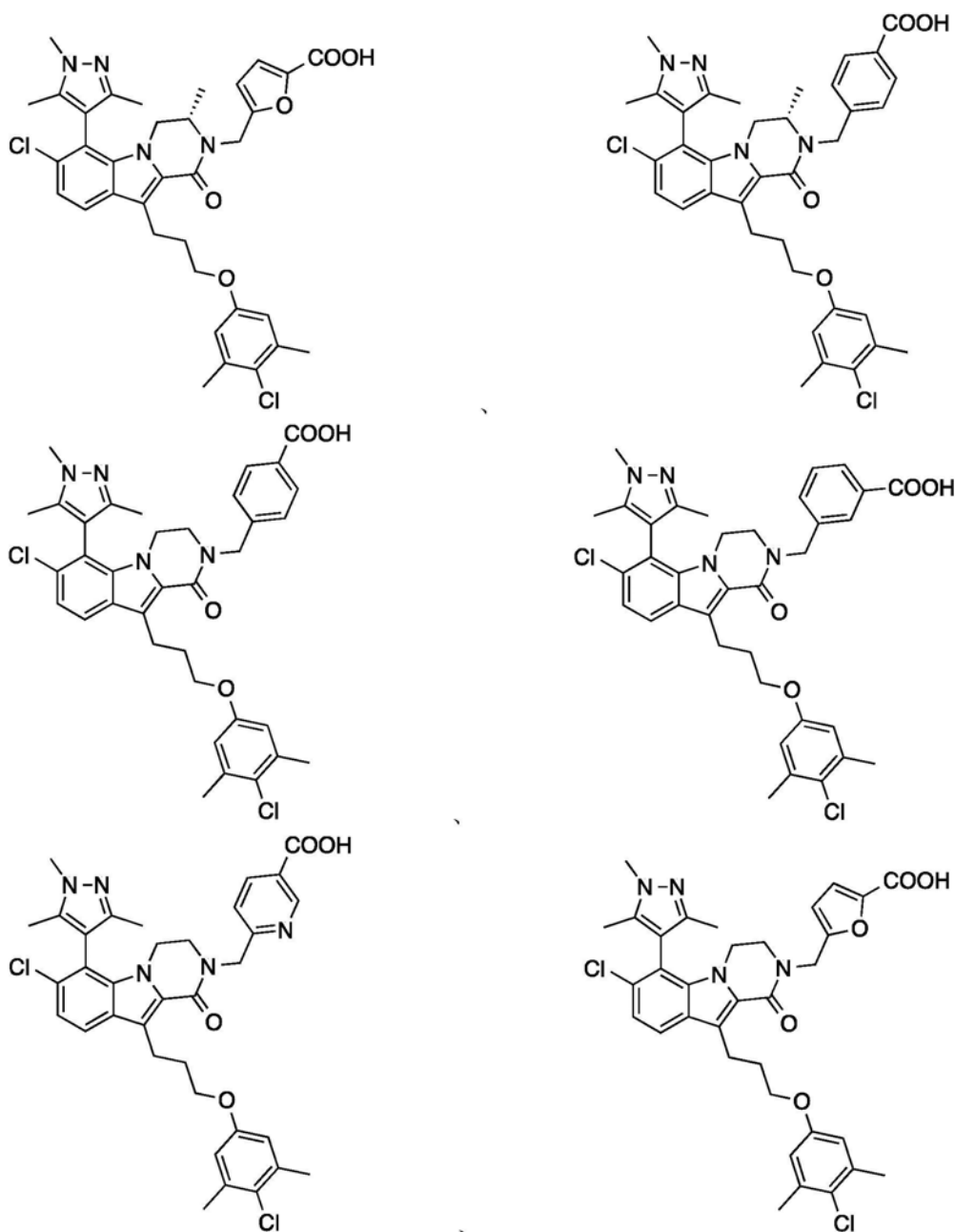


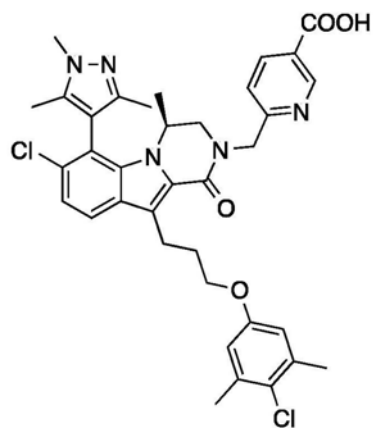
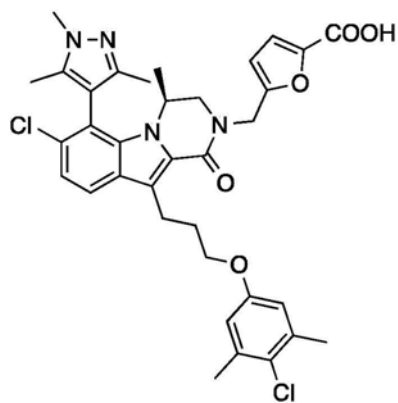
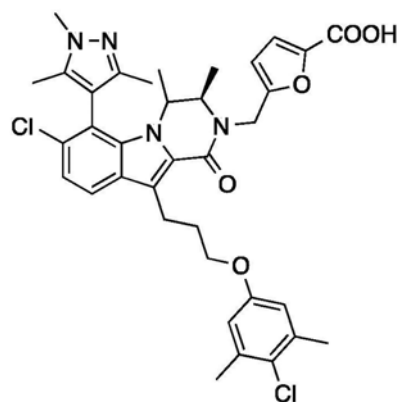
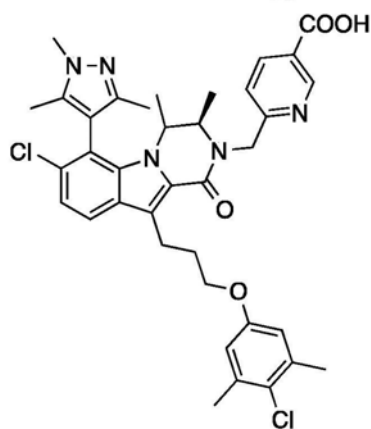
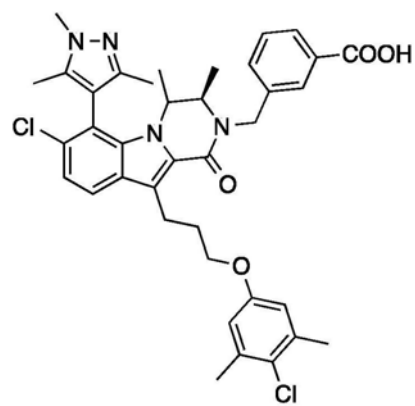
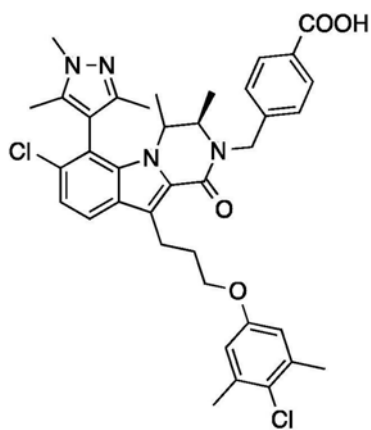


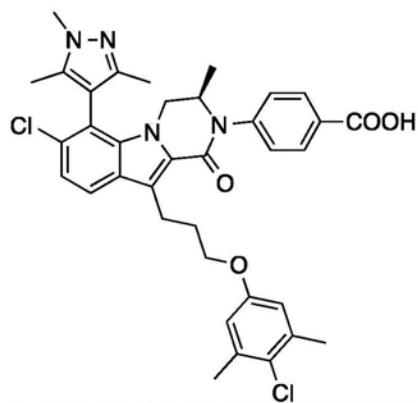
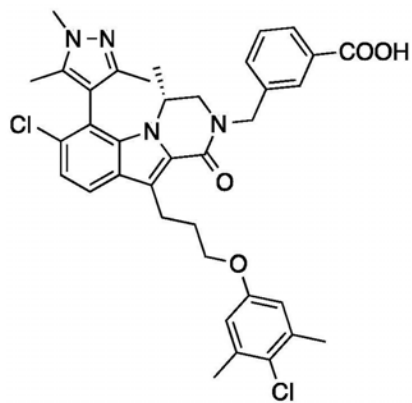
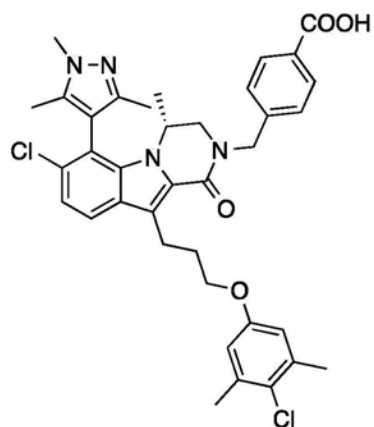
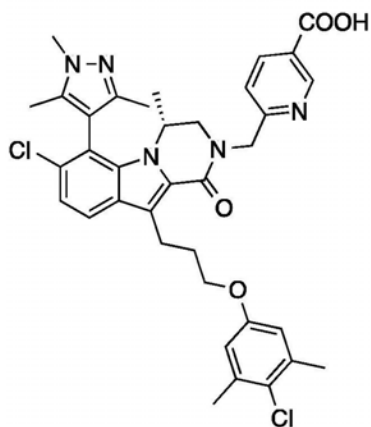
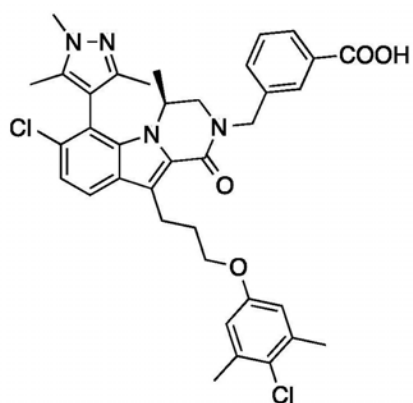
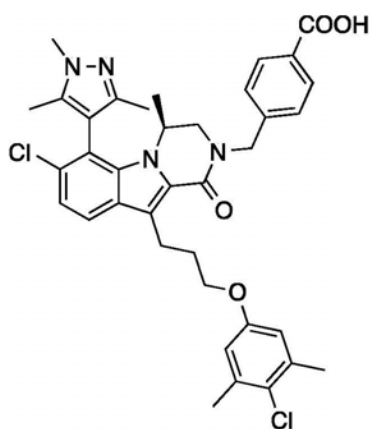


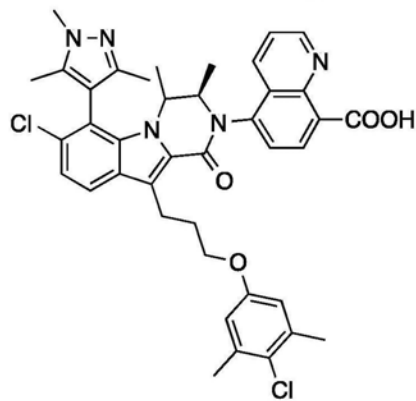
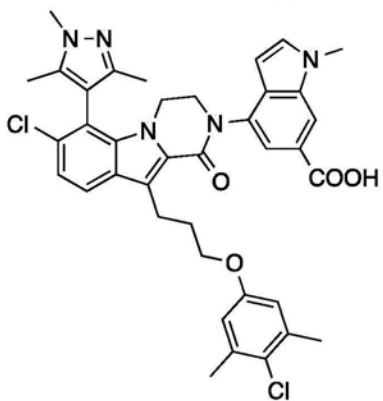
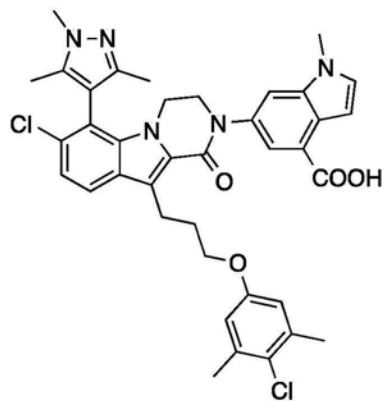
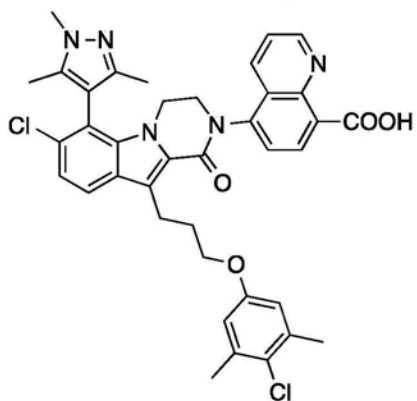
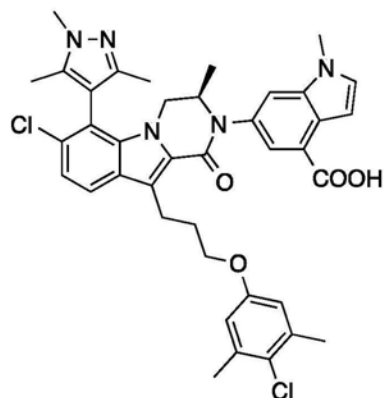
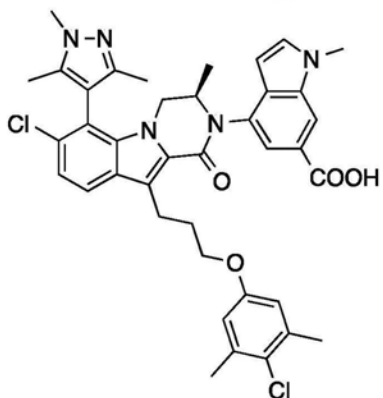
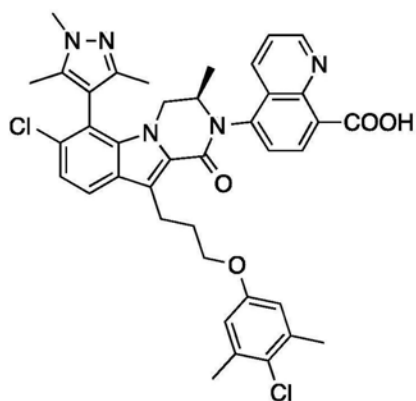
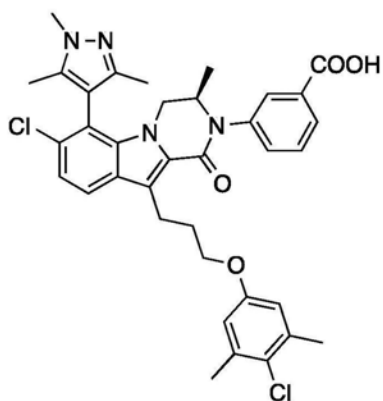


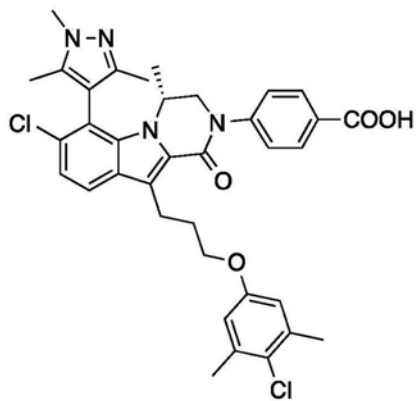
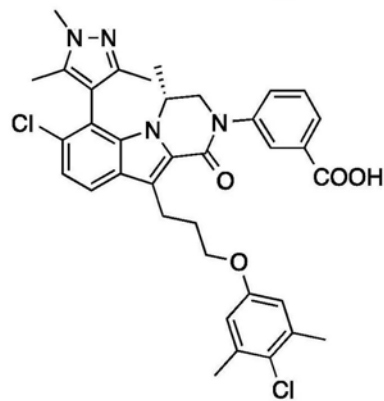
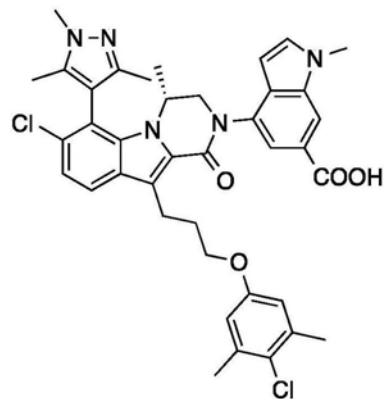
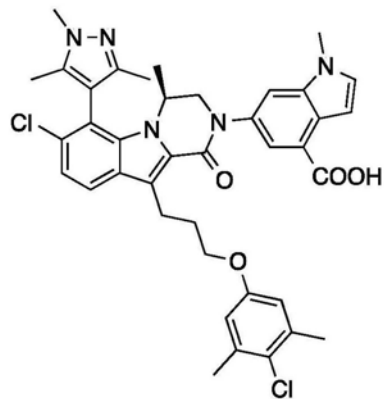
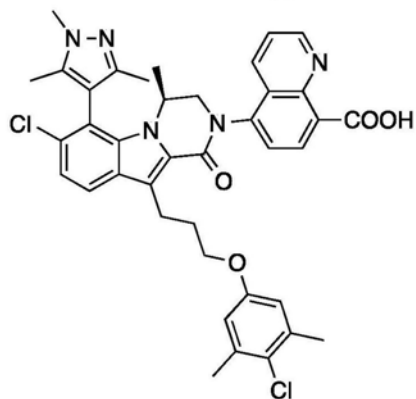
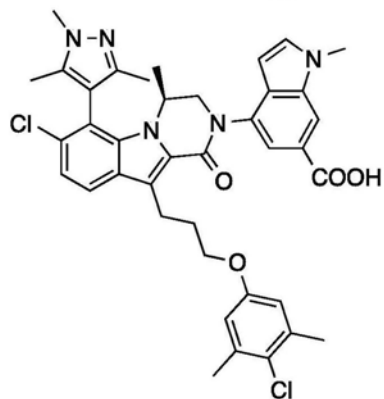
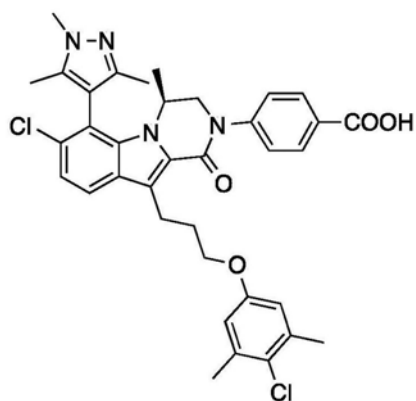
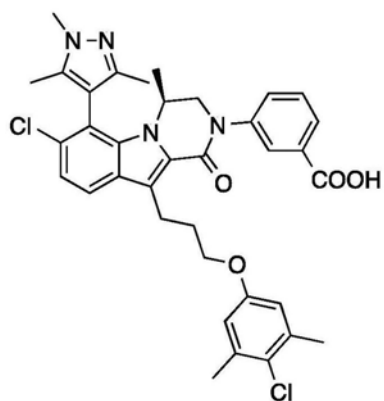


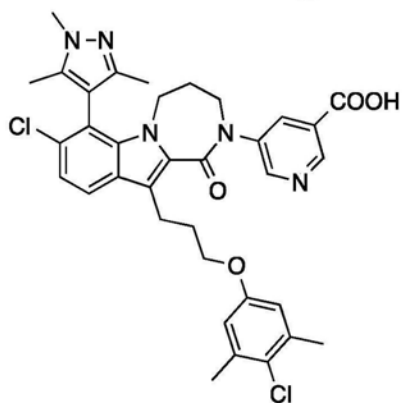
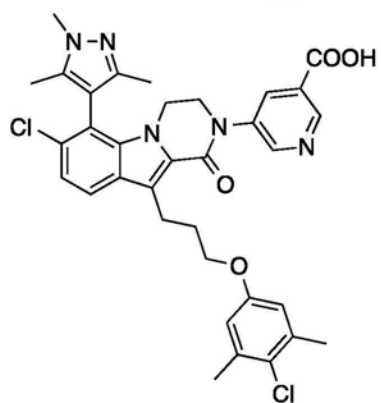
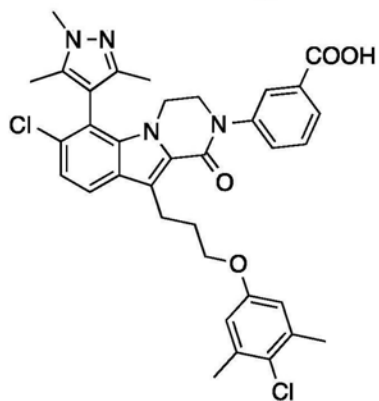
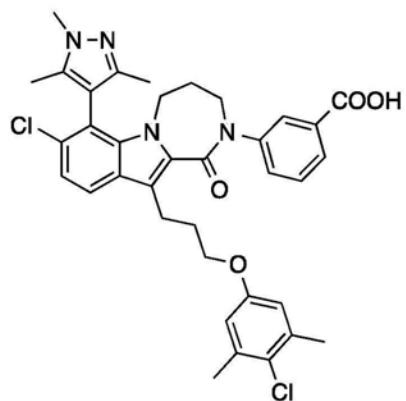
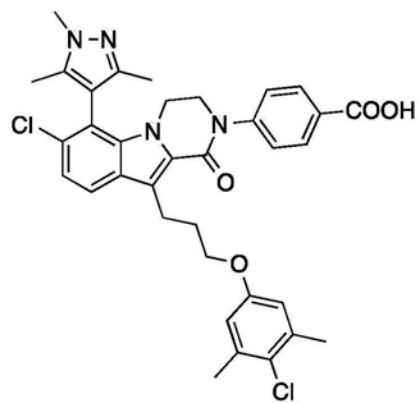
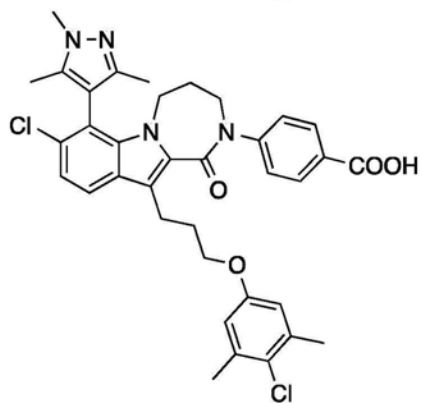
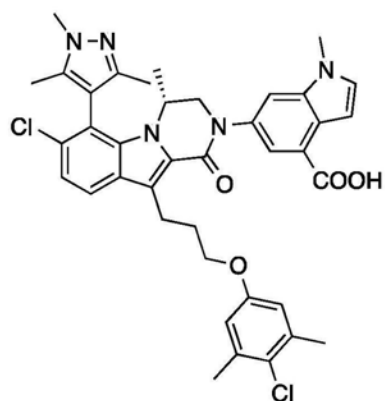
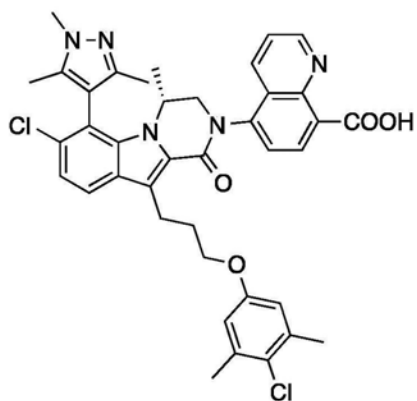


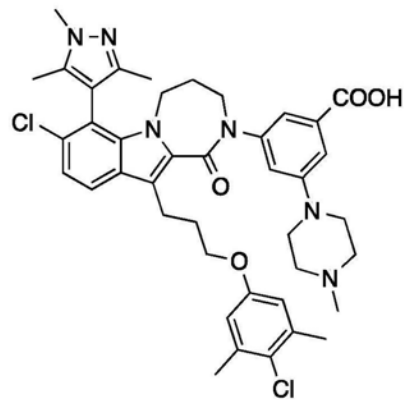
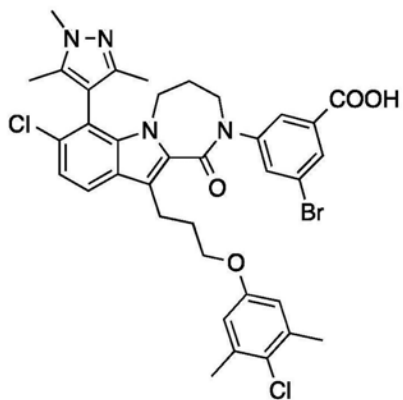
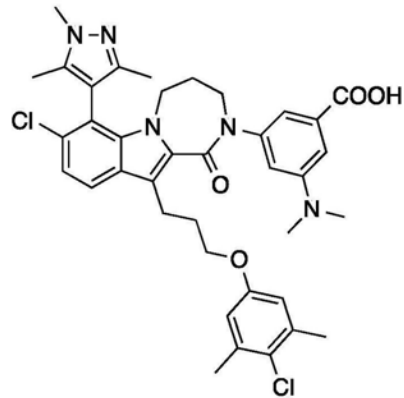
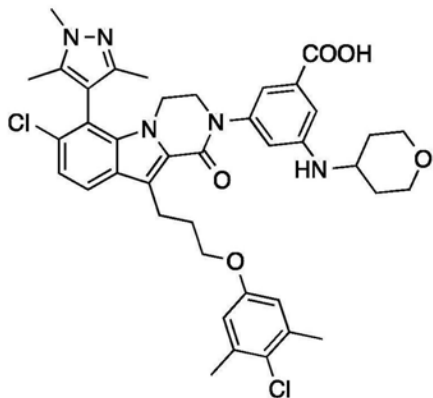
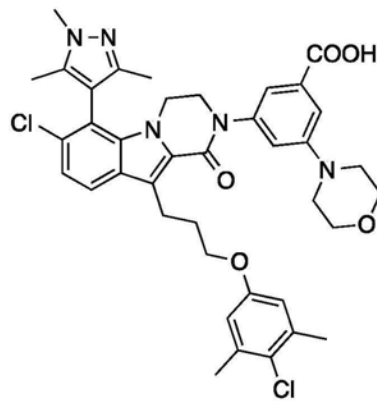
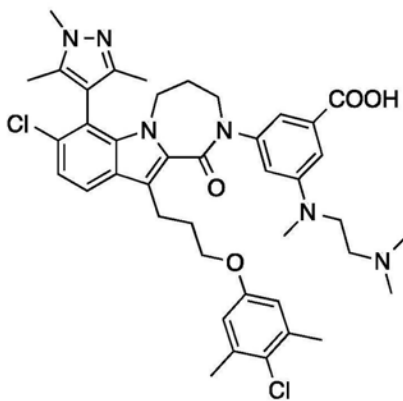
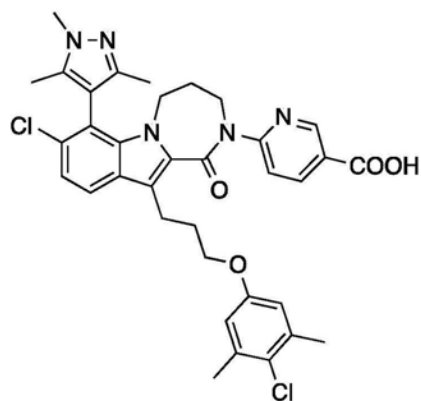
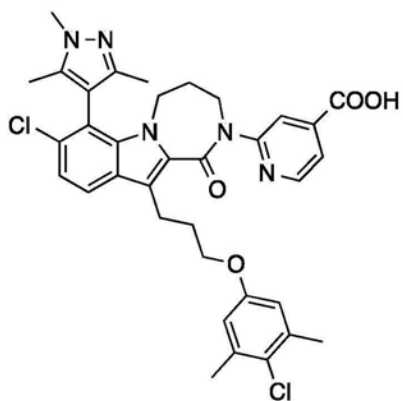


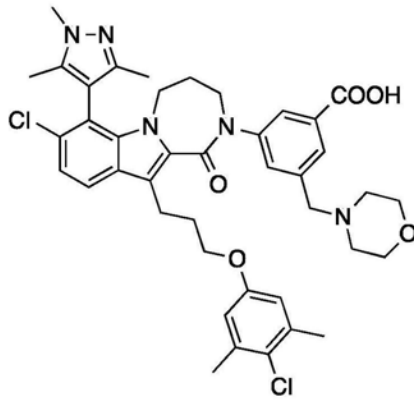
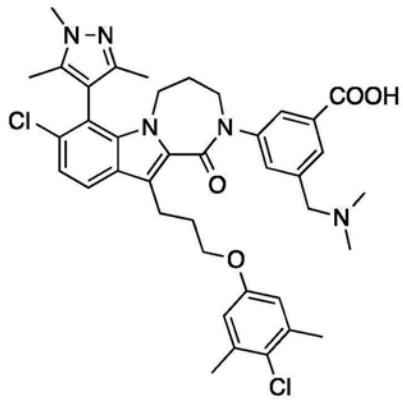
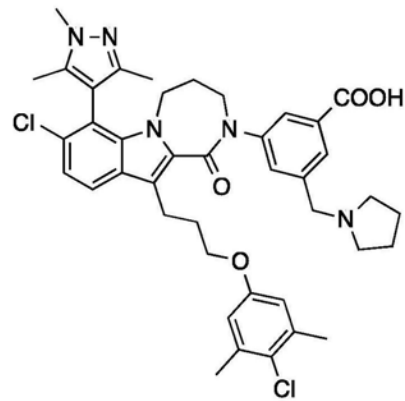
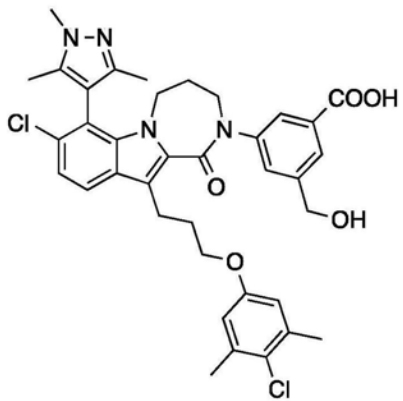
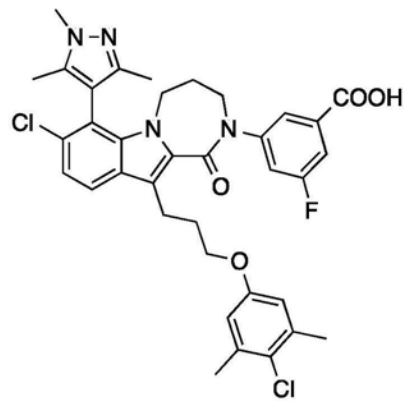
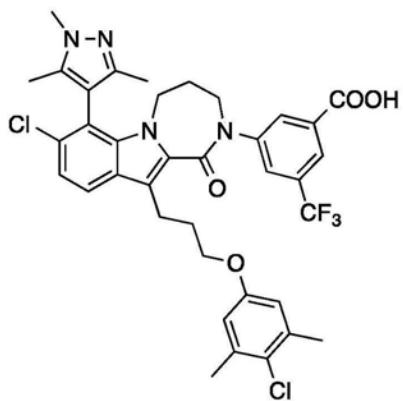
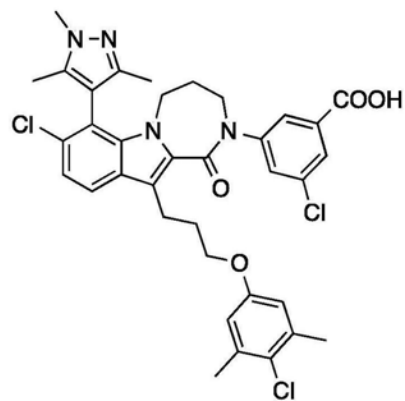
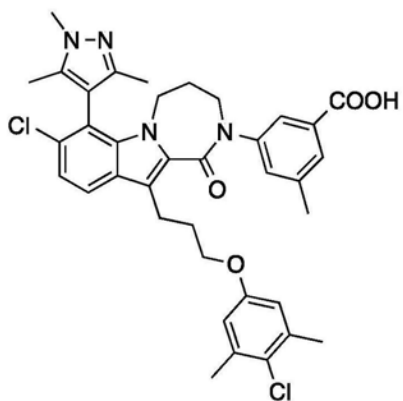


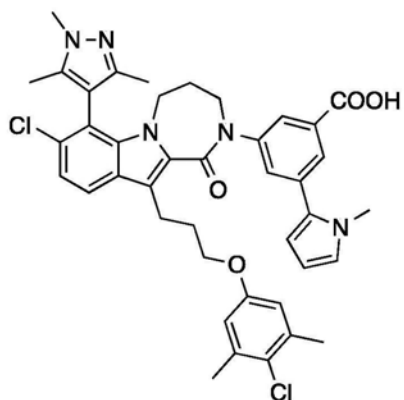
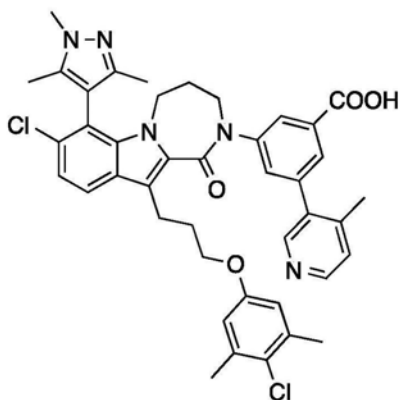
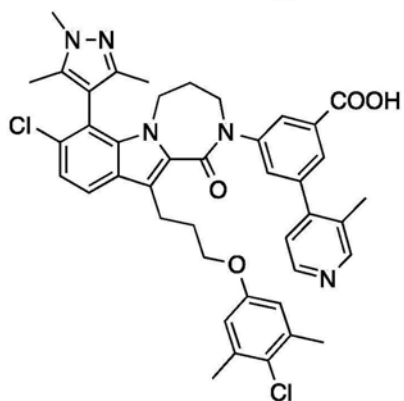
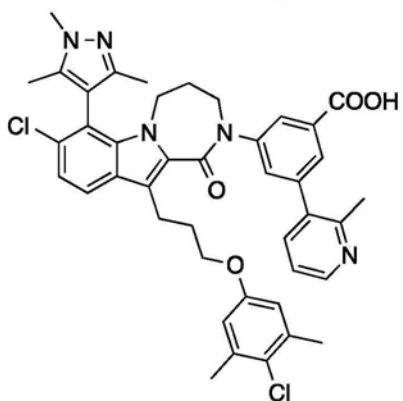
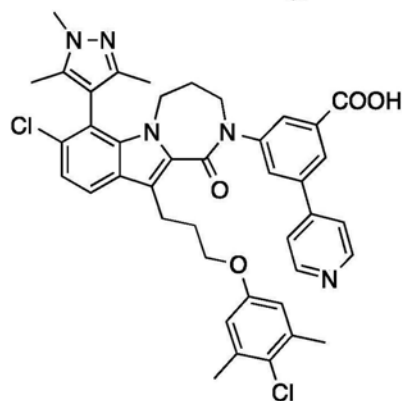
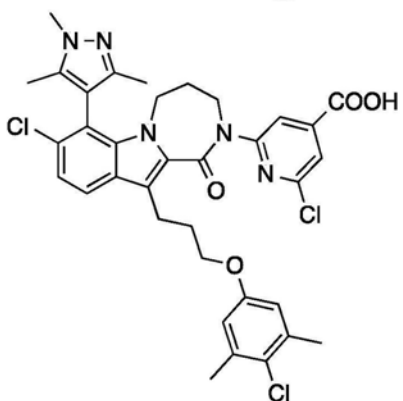
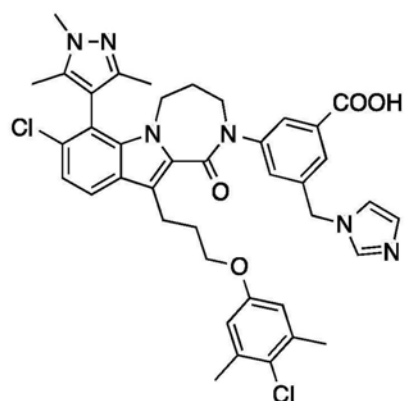
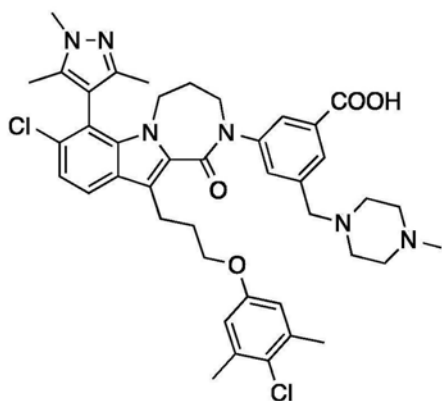


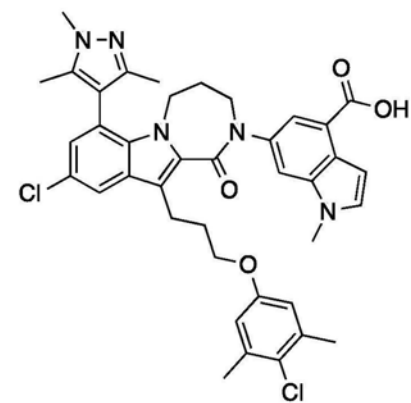
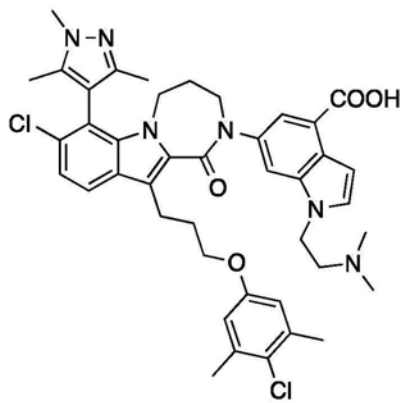
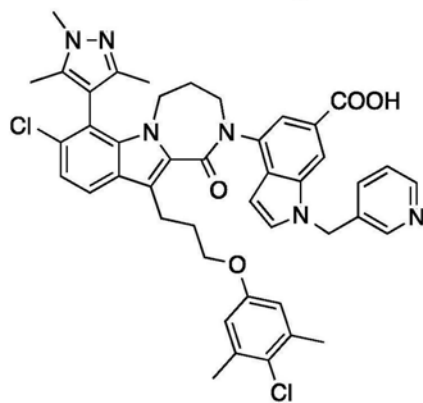
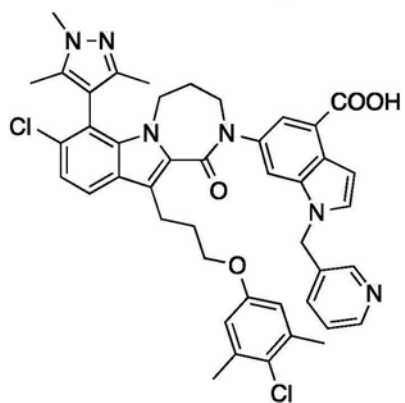
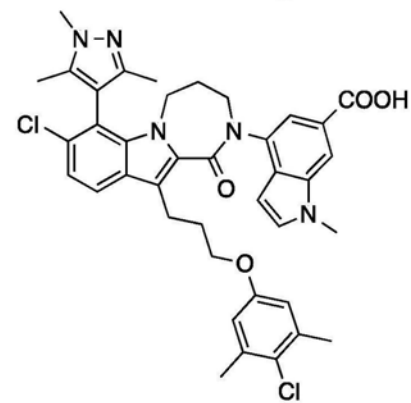
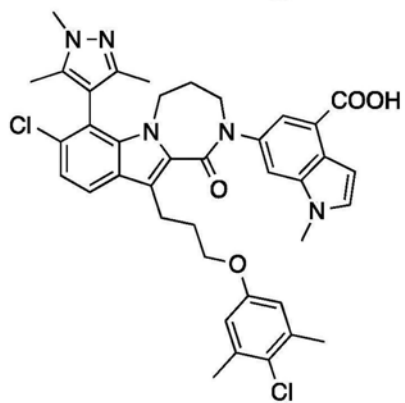
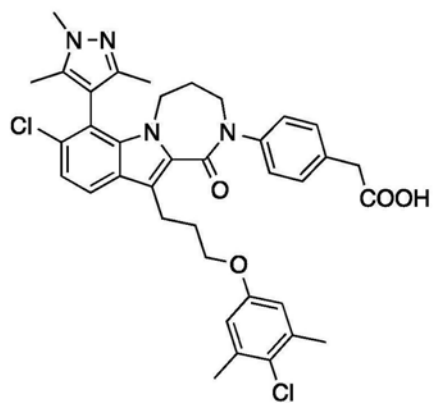
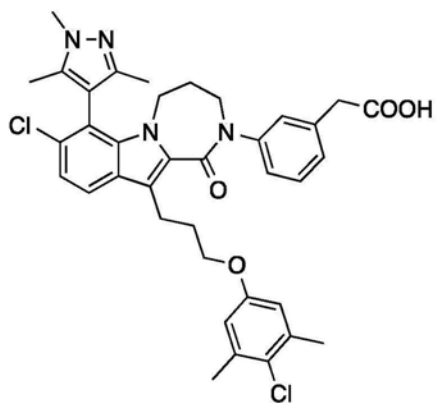


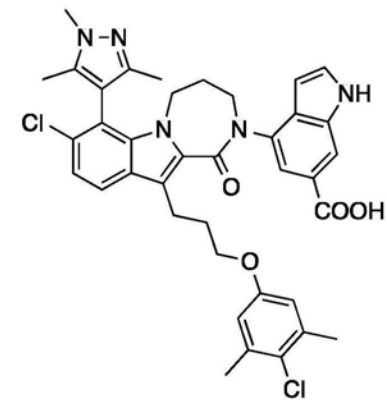
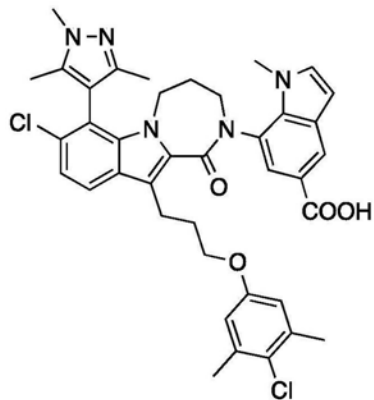
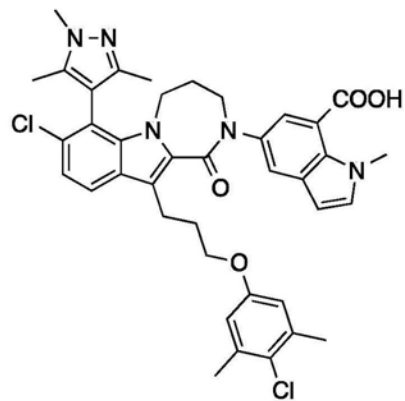
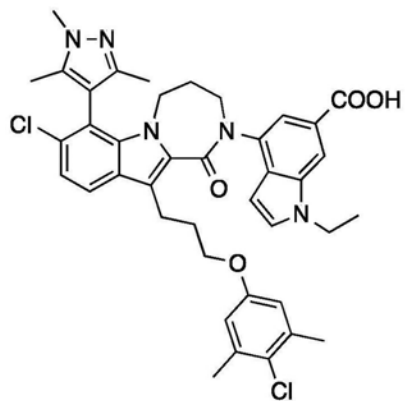
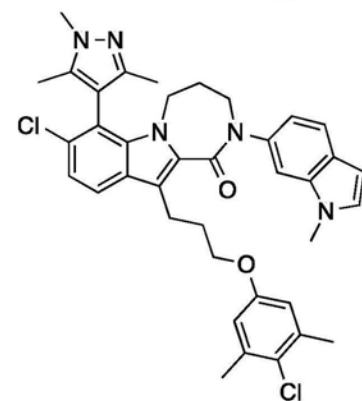
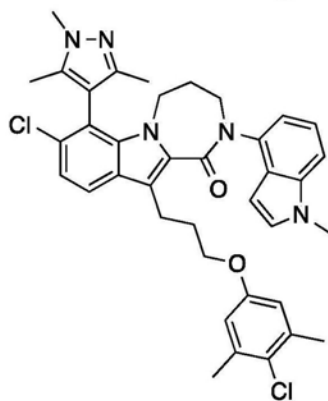
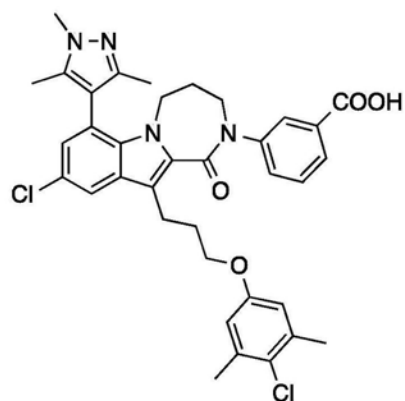
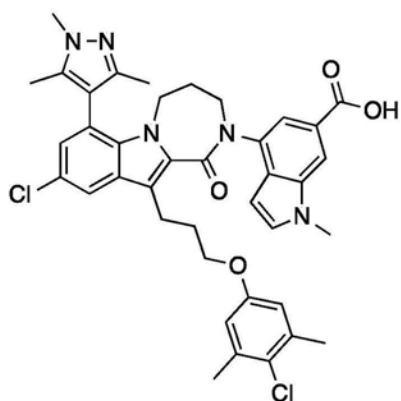


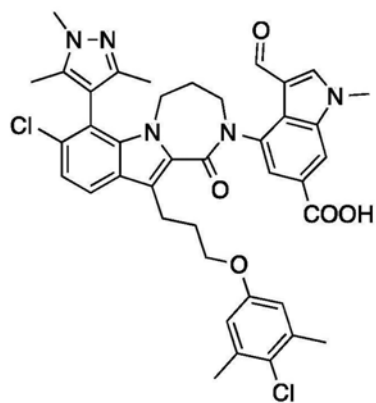
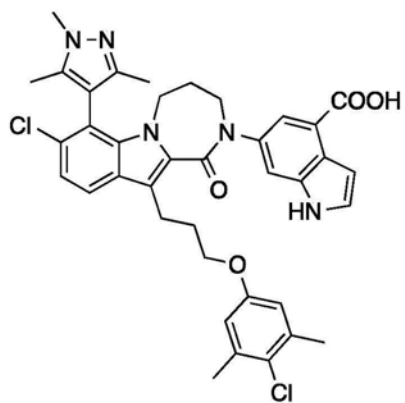




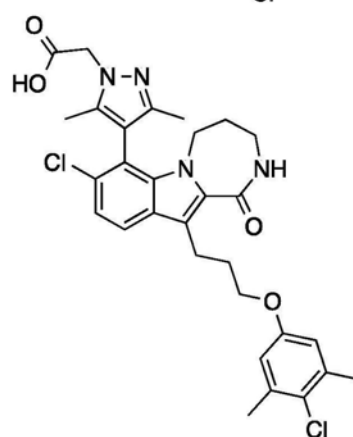
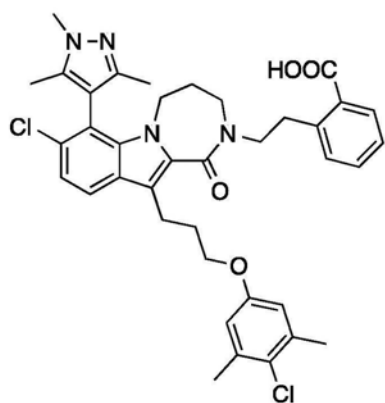
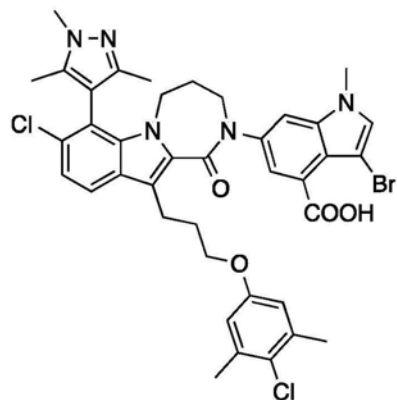
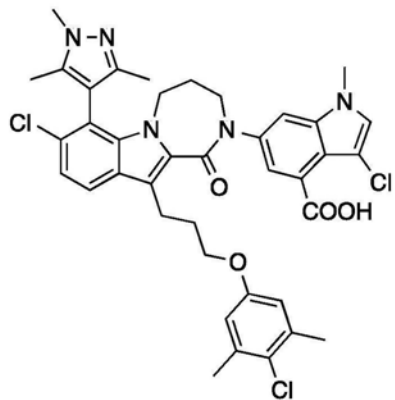
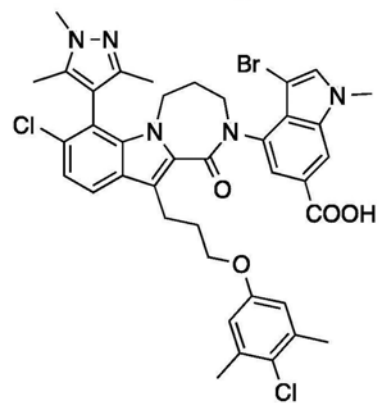
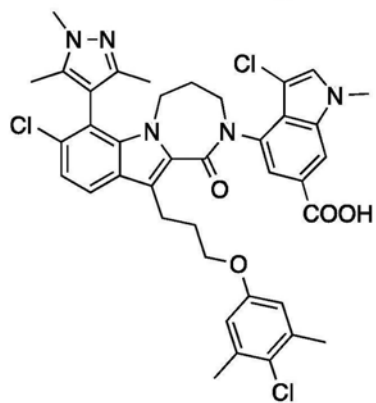


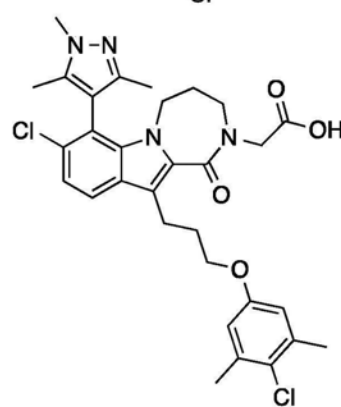
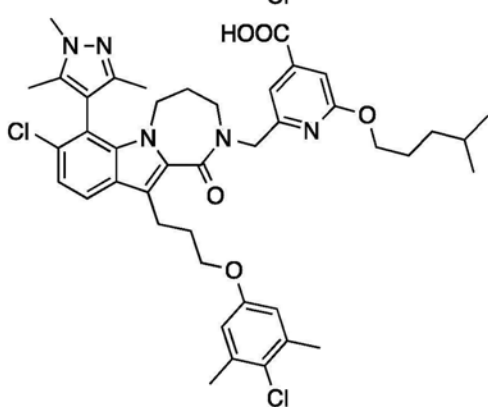
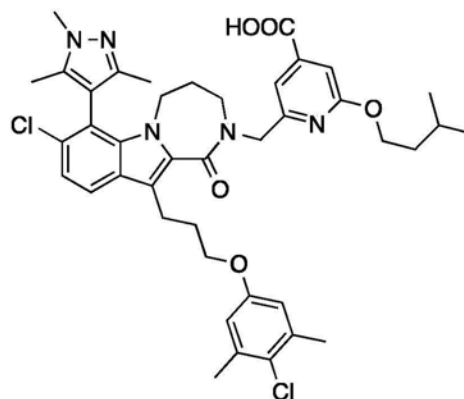
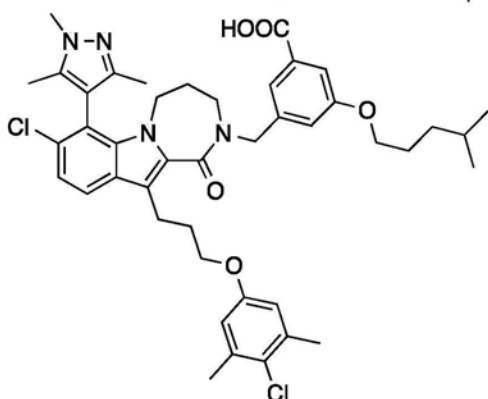
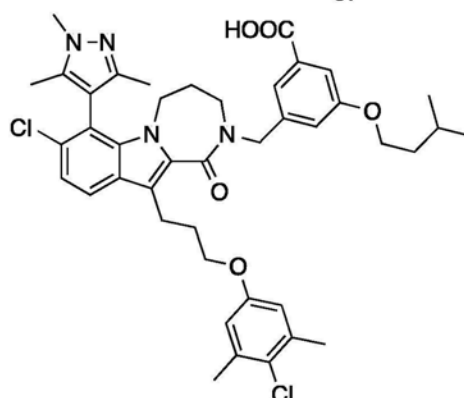
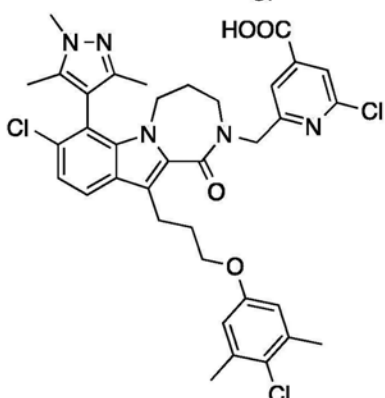
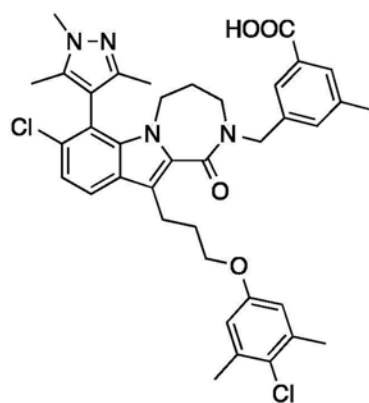
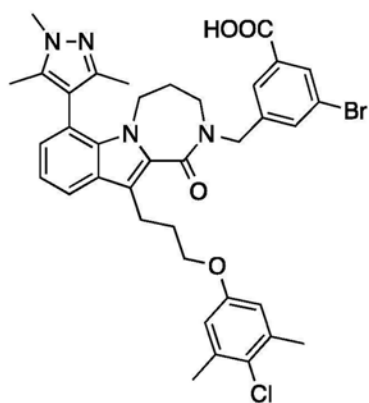


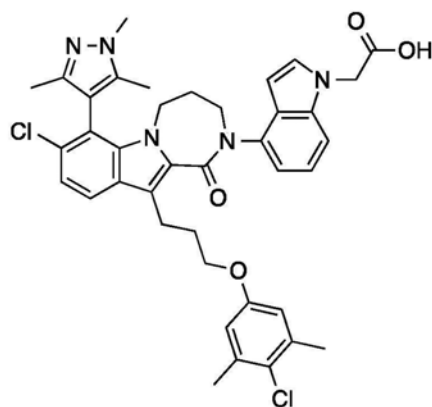
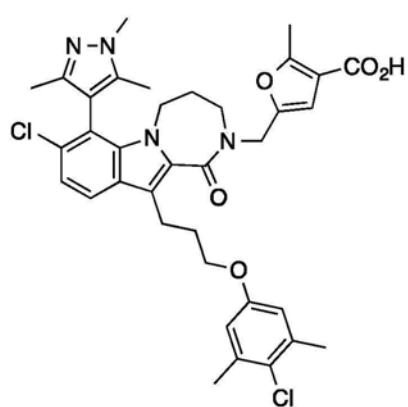
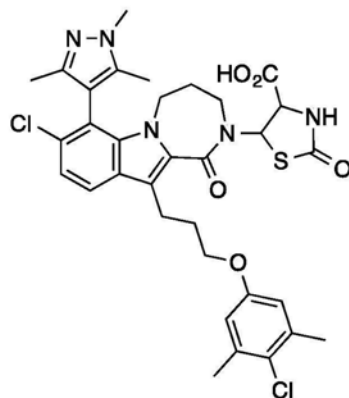
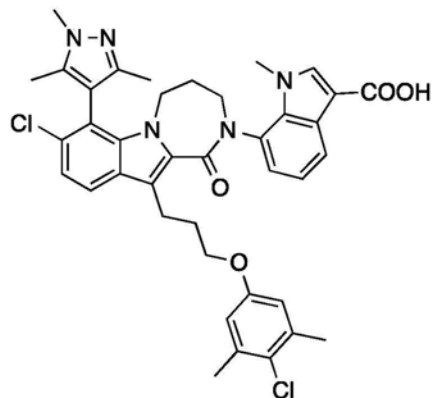
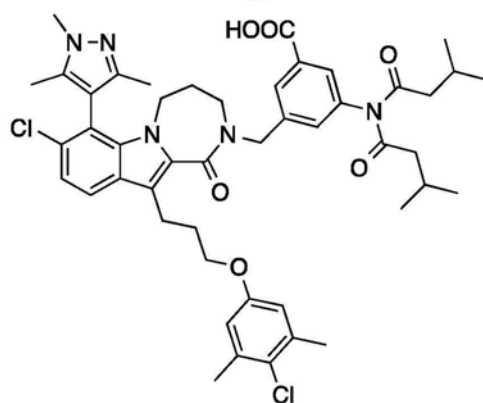
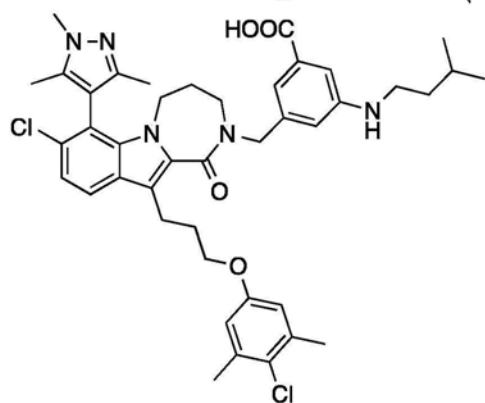
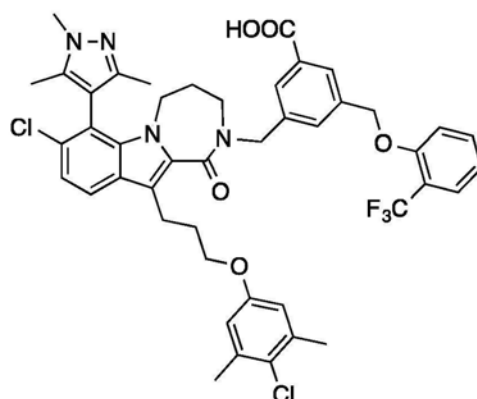
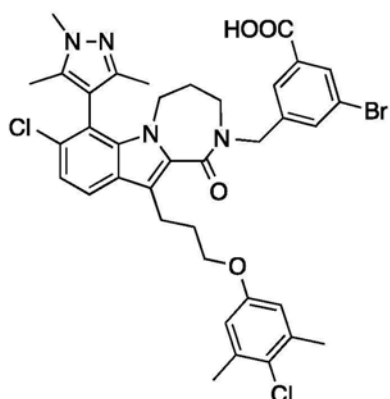


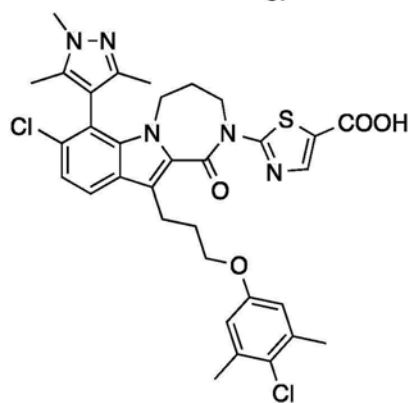
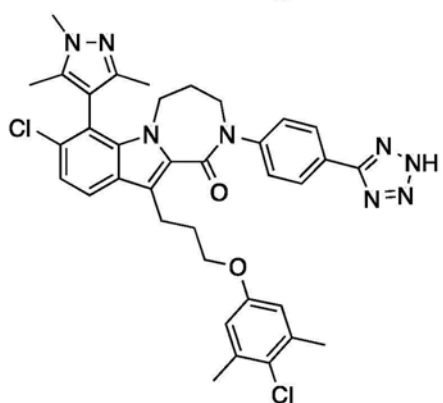
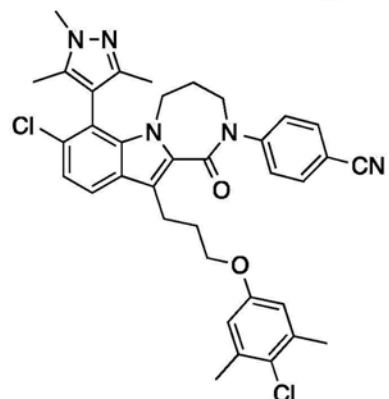
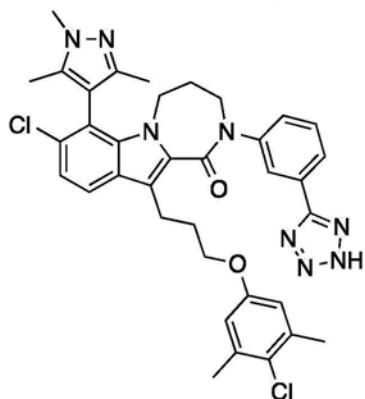
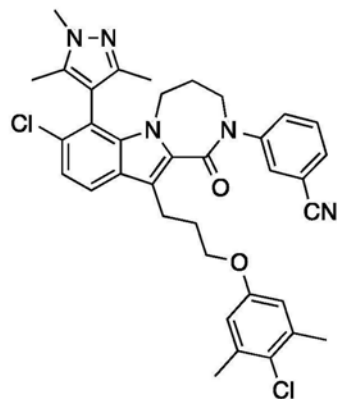
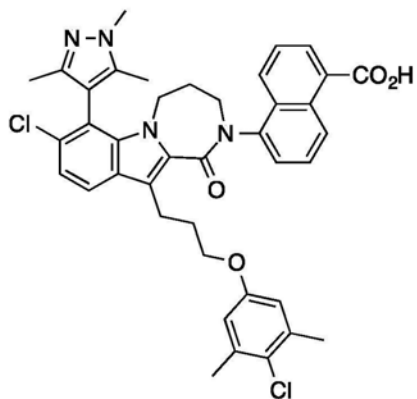
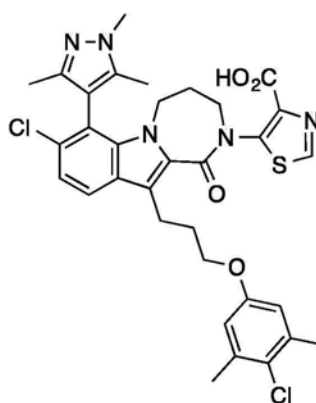
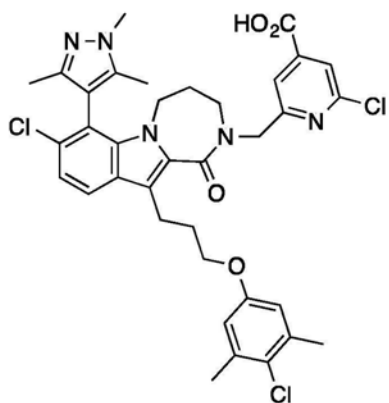


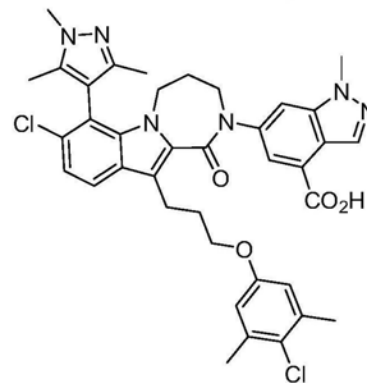
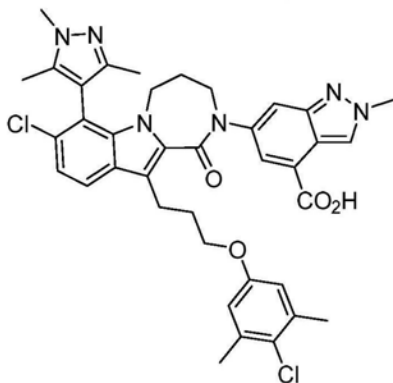
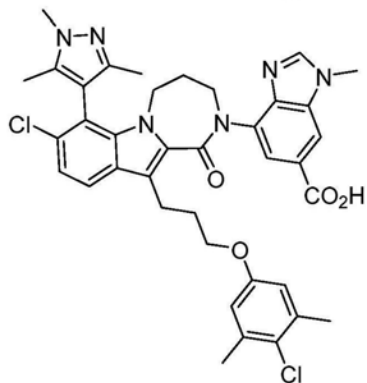
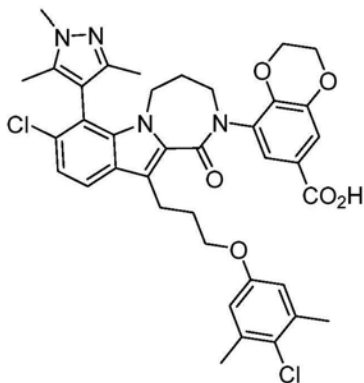
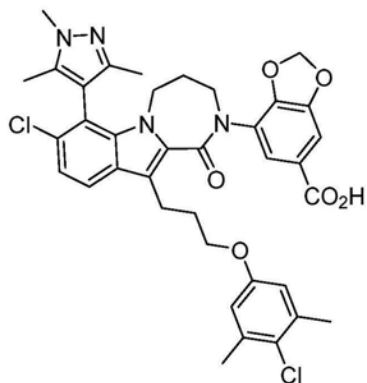
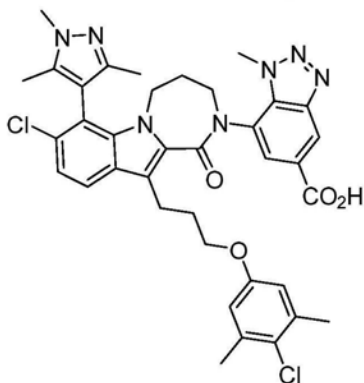
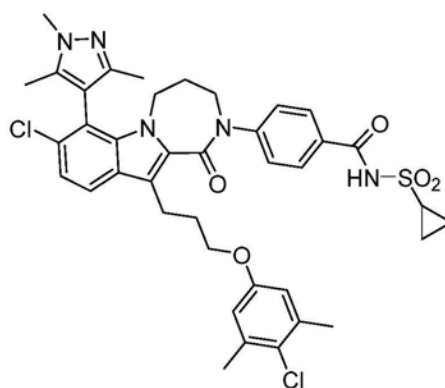
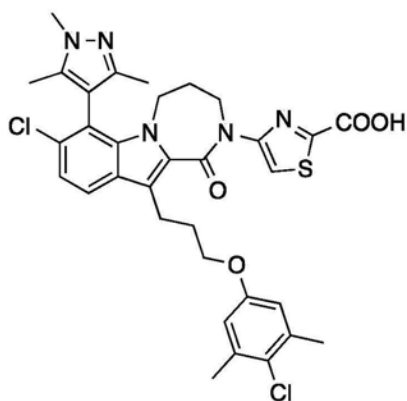
I

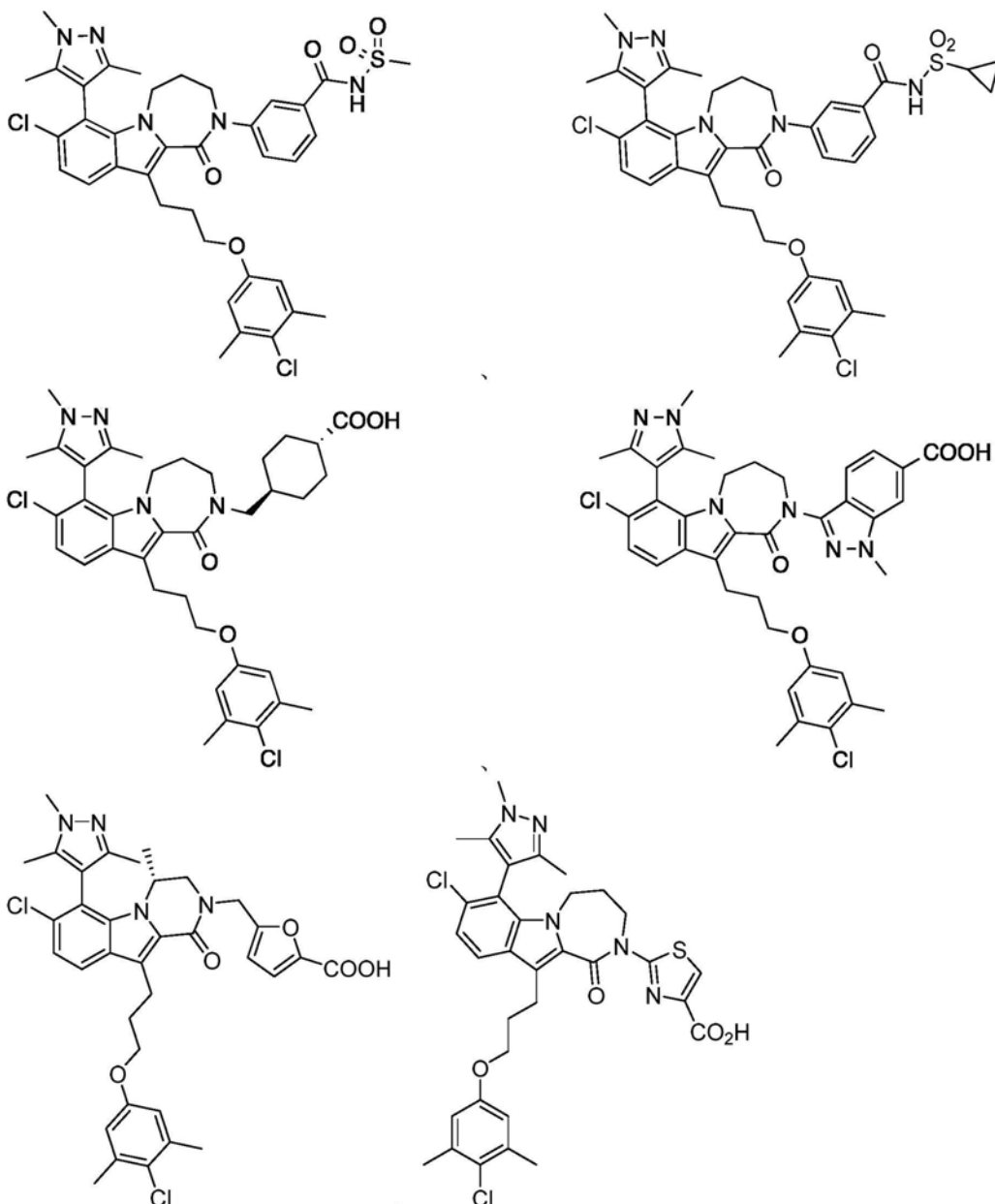












或其药学上可接受的盐。

24. 权利要求1-14或23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中对于抑制Mc1-1,所述化合物具有小于1 μ M的K_i值。

25. 药物组合物, 包含治疗有效量的权利要求1-14或23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 和药学上可接受的载体。

26. 权利要求25的药物组合物,进一步包含一种或多种附加治疗活性剂。

27. 权利要求1-14或23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗疾病或障碍的药物中的用途,所述疾病或障碍选自听神经瘤、肾上腺皮质癌、膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、食管癌、原发性血小板增多症、胆囊癌、头颈癌、重链病、成血管细胞瘤、肝细胞癌、肺癌、白血病、淋巴瘤、眼内黑素瘤、间皮瘤、成神经细胞瘤、口腔癌、卵巢癌、胰腺癌、甲状旁腺癌、垂体腺瘤、真性红细胞增多症、前列腺癌、成视网膜细胞瘤、皮肤癌、小肠癌、脊椎轴肿瘤、脾癌、胃癌、滑膜瘤、睾丸癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、

阴道癌、外阴癌、肾母细胞瘤、小儿神经母细胞瘤衍生的骨髓细胞瘤、和小儿横纹肌样肾肿瘤；

其中所述疾病或障碍的特征在于Mc1-1的表达或过度表达。

28. 权利要求1-14或23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗疾病或障碍的药物中的用途，所述疾病或障碍选自癌和肉瘤；

其中所述疾病或障碍的特征在于Mc1-1的表达或过度表达。

29. 权利要求1-14或23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗疾病或障碍的药物中的用途，所述疾病或障碍选自

- 成淋巴细胞性白血病、髓细胞性白血病、红白血病，
- 霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤，
- 小细胞肺癌、非小细胞肺癌、支气管癌，
- 皮肤黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、皮脂腺癌，
- 雌激素受体阳性乳腺癌，
- 睾丸肿瘤，
- 星形细胞瘤、脑干胶质瘤、胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、成神经管细胞瘤、脑脊膜瘤、室管膜瘤、松果体瘤，
- 激素不敏感前列腺癌，
- 直肠癌、结肠癌，
- 十二指肠癌，
- 胃癌，
- 肝癌，
- 骨肉瘤、软骨肉瘤、脊索瘤，
- 乳头状癌，
- 绒毛膜癌、妊娠性滋养层细胞病、子宫内膜癌，
- 胆管癌、胚胎性癌、上皮癌、输卵管癌、肾细胞癌、腺癌、髓样癌，
- 血管肉瘤、内皮肉瘤、纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、粘液肉瘤、横纹肌肉瘤、尤因氏瘤，和
- 多发性骨髓瘤；

其中所述疾病或障碍的特征在于Mc1-1的表达或过度表达。

30. 权利要求29的用途，其中所述疾病或障碍选自生殖细胞睾丸癌和精原细胞瘤。

31. 权利要求1-14或23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗疾病或障碍的药物中的用途，所述疾病或障碍选自弥漫性大B细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤；

其中所述疾病或障碍的特征在于Mc1-1的表达或过度表达。

32. 权利要求1-14或23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗疾病或障碍的药物中的用途，所述疾病或障碍选自乳头状腺癌、汗腺癌和囊腺癌；

其中所述疾病或障碍的特征在于Mc1-1的表达或过度表达。

33. 权利要求27的用途，其中所述疾病或障碍选自急性白血病、慢性白血病和外周T细胞白血病。

34. 权利要求27的用途，其中所述疾病或障碍选自急性成淋巴细胞性白血病、急性骨髓

性白血病、急性T细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病和瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症。

35. 权利要求27的用途,其中所述疾病或障碍选自急性单核细胞白血病、急性成髓细胞白血病、急性粒单核细胞白血病和急性早幼粒细胞白血病。

36. 权利要求27的用途,其中所述疾病或障碍选自小儿急性成淋巴细胞性白血病、小儿急性骨髓性白血病、小儿间变性室管膜瘤、小儿间变性大细胞淋巴瘤、小儿胶质母细胞瘤、小儿成神经管细胞瘤、小儿成神经细胞瘤、小儿急性双表型白血病、小儿伯基特淋巴瘤、中枢神经系统的小儿非典型畸胎瘤样/横纹肌样瘤、小儿弥漫性间变性肾母细胞瘤和小儿良好组织学肾母细胞瘤。

37. 权利要求27的用途,其中所述疾病或障碍选自胚胎性横纹肌肉瘤、小儿横纹肌肉瘤、小儿骨肉瘤和尤因氏肿瘤家族的小儿癌症。

38. 权利要求27的用途,其中所述疾病或障碍选自小儿间变性成神经管细胞瘤、小儿白血病、小儿淋巴瘤和小儿皮肤癌。

39. 权利要求27的用途,其中所述疾病或障碍选自小儿肺泡横纹肌肉瘤和尤因氏家族小儿原始神经外胚层肿瘤。

40. 权利要求1-14或23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗疾病或障碍的药物中的用途,所述疾病或障碍选自小儿前B细胞癌和小儿T细胞癌;

其中所述疾病或障碍的特征在于Mc1-1的表达或过度表达。

41. 权利要求1-14或23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗疾病或障碍的药物中的用途,所述疾病或障碍选自膀胱、乳腺、结肠、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮肤和子宫的过度增生性障碍或T细胞或B细胞来源的淋巴系统恶性肿瘤;

其中所述疾病或障碍的特征在于Mc1-1的表达或过度表达。

42. 权利要求1-14或23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗疾病或障碍的药物中的用途,所述疾病或障碍选自膀胱、乳腺、结肠、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮肤和子宫的恶性肿瘤或T细胞或B细胞来源的淋巴系统恶性肿瘤;

其中所述疾病或障碍的特征在于Mc1-1的表达或过度表达。

43. 至少一种权利要求4的化合物或其药学上可接受的盐在制备预防或治疗疾病或障碍的进展或发病的药物中的用途,所述疾病或障碍选自听神经瘤、肾上腺皮质癌、膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、食管癌、原发性血小板增多症、胆囊癌、头颈癌、重链病、成血管细胞瘤、肝细胞癌、肺癌、白血病、淋巴瘤、眼内黑素瘤、间皮瘤、骨髓瘤、成神经细胞瘤、口腔癌、卵巢癌、胰腺癌、甲状旁腺癌、垂体腺瘤、真性红细胞增多症、前列腺癌、成视网膜细胞瘤、皮肤癌、小肠癌、脊椎轴肿瘤、脾癌、胃癌、滑膜瘤、睾丸癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、阴道癌、外阴癌、肾母细胞瘤、小儿神经母细胞瘤衍生的骨髓细胞瘤和小儿横纹肌样肾肿瘤;

其中所述疾病或障碍的特征在于抗凋亡Bcl-2家族蛋白成员的表达或过度表达。

44. 至少一种权利要求4的化合物或其药学上可接受的盐在制备预防或治疗疾病或障碍的进展或发病的药物中的用途,所述疾病或障碍选自癌和肉瘤;

其中所述疾病或障碍的特征在于抗凋亡Bcl-2家族蛋白成员的表达或过度表达。

45. 至少一种权利要求4的化合物或其药学上可接受的盐在制备预防或治疗疾病或障

碍的进展或发病的药物中的用途,所述疾病或障碍选自

- 成淋巴细胞性白血病、髓细胞性白血病、红白血病,
- 霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、外周T细胞白血病
- 小细胞肺癌、非小细胞肺癌、支气管癌,
- 皮肤黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、皮脂腺癌,
- 雌激素受体阳性乳腺癌,
- 睾丸肿瘤,
- 星形细胞瘤、脑干胶质瘤、胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、成神经管细胞瘤、脑脊膜瘤、室管膜瘤、松果体瘤,
- 激素不敏感前列腺癌,
- 直肠癌、结肠癌,
- 十二指肠癌,
- 胃癌,
- 肝癌,
- 骨肉瘤、软骨肉瘤、脊索瘤,
- 乳头状癌,
- 绒毛膜癌、妊娠性滋养层细胞病、子宫内膜癌,
- 胆管癌、胚胎性癌、上皮癌、输卵管癌、肾细胞癌、腺癌、髓样癌,
- 血管肉瘤、内皮肉瘤、纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、粘液肉瘤、横纹肌肉瘤、尤因氏瘤,和
- 多发性骨髓瘤;

其中所述疾病或障碍的特征在于抗凋亡Bcl-2家族蛋白成员的表达或过度表达。

46. 权利要求45的用途,其中所述疾病或障碍选自生殖细胞睾丸癌和精原细胞瘤。

47. 至少一种权利要求4的化合物或其药学上可接受的盐在制备预防或治疗疾病或障碍的进展或发病的药物中的用途,所述疾病或障碍选自弥漫性大B细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤;

其中所述疾病或障碍的特征在于抗凋亡Bcl-2家族蛋白成员的表达或过度表达。

48. 至少一种权利要求4的化合物或其药学上可接受的盐在制备预防或治疗疾病或障碍的进展或发病的药物中的用途,所述疾病或障碍选自乳头状腺癌、汗腺癌和囊腺癌;

其中所述疾病或障碍的特征在于抗凋亡Bcl-2家族蛋白成员的表达或过度表达。

49. 权利要求43的用途,其中所述疾病或障碍选自急性白血病、慢性白血病和外周T细胞白血病。

50. 权利要求43的用途,其中所述疾病或障碍选自急性成淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病、急性T细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病和瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症。

51. 权利要求43的用途,其中所述疾病或障碍选自急性单核细胞白血病、急性成髓细胞白血病、急性粒单核细胞白血病和急性早幼粒细胞白血病。

52. 权利要求43的用途,其中所述疾病或障碍选自小儿急性成淋巴细胞性白血病、小儿急性骨髓性白血病、小儿间变性室管膜瘤、小儿间变性大细胞淋巴瘤、小儿胶质母细胞瘤、

小儿成神经管细胞瘤、小儿成神经细胞瘤、小儿急性双表型白血病、小儿伯基特淋巴瘤、中枢神经系统的小儿非典型畸胎瘤样/横纹肌样瘤、小儿弥漫性间变性肾母细胞瘤和小儿良好组织学肾母细胞瘤。

53. 权利要求44的用途,其中所述疾病或障碍选自胚胎性横纹肌肉瘤、小儿横纹肌肉瘤、小儿骨肉瘤和尤因氏肿瘤家族的小儿癌症。

54. 权利要求43的用途,其中所述疾病或障碍选自小儿间变性成神经管细胞瘤、小儿白血病、小儿淋巴瘤和小儿皮肤癌。

55. 权利要求44的用途,其中所述疾病或障碍选自小儿肺泡横纹肌肉瘤和尤因氏家族小儿原始神经外胚层肿瘤,

56. 至少一种权利要求4的化合物或其药学上可接受的盐以及任选的附加治疗剂在制备用于预防或治疗疾病或障碍的进展或发病的药物中的用途,所述疾病或障碍选自小儿前B细胞癌和小儿T细胞癌;

其中所述疾病或障碍的特征在于抗凋亡Bcl-2家族蛋白成员的表达或过度表达。

57. 至少一种权利要求4的化合物或其药学上可接受的盐以及任选的附加治疗剂在制备用于预防或治疗疾病或障碍的进展或发病的药物中的用途,所述疾病或障碍选自膀胱、乳腺、结肠、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮肤和子宫的过度增生性障碍或T细胞或B细胞来源的淋巴系统恶性肿瘤;

其中所述疾病或障碍的特征在于抗凋亡Bcl-2家族蛋白成员的表达或过度表达。

58. 至少一种权利要求4的化合物或其药学上可接受的盐以及任选的附加治疗剂在制备用于预防或治疗疾病或障碍的进展或发病的药物中的用途,所述疾病或障碍选自膀胱、乳腺、结肠、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮肤和子宫的恶性肿瘤或T细胞或B细胞来源的淋巴系统恶性肿瘤;

其中所述疾病或障碍的特征在于抗凋亡Bcl-2家族蛋白成员的表达或过度表达。

59. 权利要求43-58中任一项的用途,其用于抑制所述疾病或障碍的进展或发病。

60. 权利要求43-58中任一项的用途,其中所述抗凋亡Bcl-2家族蛋白成员是Mcl-1蛋白。

61. 权利要求43-58中任一项的用途,其进一步包括附加治疗剂,其选自由以下组成的抗癌剂:烷化剂、血管生成抑制剂、抗体、抗代谢物、抗有丝分裂剂、极光激酶抑制剂、Bcl-2家族蛋白抑制剂、Bcr-Abl激酶抑制剂、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂、环加氧酶-2抑制剂、白血病病毒癌基因同源物受体抑制剂、生长因子抑制剂、热休克蛋白-90抑制剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、激素治疗药、免疫药、插层抗生素、雷帕霉素的哺乳动物靶标抑制剂、丝裂原激活的细胞外信号调节激酶抑制剂、非类固醇抗炎药、聚ADP-核糖聚合酶抑制剂、铂化疗药物、polo-样激酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂、嘌呤类似物、嘧啶类似物、受体酪氨酸激酶抑制剂、类视色素/deltoids、植物生物碱和拓扑异构酶抑制剂;

其中:

所述抗体选自贝伐单抗、CD40-特异性抗体、chTNT-1/B、地诺单抗、西妥昔单抗、扎木单抗、IGF1R-特异性抗体、林妥珠单抗、依决洛单抗、WX G250、利妥昔单抗、ticilimumab和曲妥珠单抗;

所述抗代谢物选自培美曲塞二钠、5-阿扎胞苷、卡培他滨、卡莫氟、克拉屈滨、氯法拉

滨、阿糖胞苷、阿糖胞苷十八烷基磷酸盐、胞嘧啶阿拉伯糖苷、地西他滨、去铁胺、去氧氟尿苷、依氟鸟氨酸、5-乙炔基-1-β-D-呋喃核糖基咪唑-4-甲酰胺、依诺他滨、乙炔基胞苷、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲、美法仑、巯基嘌呤、6-巯基嘌呤核糖苷、甲氨蝶呤、霉酚酸、奈拉滨、诺拉曲塞、ocfosfate、pelitrexol、喷司他丁、雷替曲塞、利巴韦林、Triapine、曲美沙特、S-I、噻唑呋林、替加氟、TS-1、阿糖腺苷和UFT；

所述生长因子抑制剂选自表皮生长因子受体 (EGFR) 抑制剂、胰岛素生长因子-2受体 (IGF-2) 抑制剂、血小板源生长因子受体 (PDGFR) 抑制剂和血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶 (VEGFR) 抑制剂；

所述激素治疗药选自阿纳托唑、依西美坦、阿佐昔芬、比卡鲁胺、西曲瑞克、地加瑞克、地洛瑞林、曲洛司坦、地塞米松、氟他米特、雷洛昔芬、法倔唑、托瑞米芬、氟维司群、来曲唑、福美斯坦、糖皮质激素、度骨化醇、拉索昔芬、醋酸亮丙瑞林、甲地孕酮、米非司酮、尼鲁米特、柠檬酸三苯氧胺、阿巴瑞克、强的松、非那雄胺、rilostane、布舍瑞林、促黄体素释放激素、modrastane和戈舍瑞林；

所述免疫药选自干扰素α、干扰素α-2a、干扰素α-2b、干扰素β、干扰素γ-1a、干扰素γ-1b、干扰素γ-n1、他索纳明、托西莫单抗、阿仑单抗、细胞毒性淋巴细胞抗原4、达卡巴嗪、地尼白介素、依帕珠单抗、来格司亭、香菇多糖、白细胞α干扰素、咪喹莫特、MDX-010、黑素瘤疫苗、米妥莫单抗、莫拉司亭、吉妥单抗奥佐米星、非格司亭、oregovomab、pemtumomab、sargaramostim、裂裯多糖、替西白介素、乌苯美司、阿地白介素、胸腺法新、赛尼哌和替伊莫单抗；

所述插层抗生素选自阿柔比星、放线菌素D、氨柔比星、蒽环霉素、阿霉素、博来霉素、道诺红菌素、多柔比星、依沙芦星、表柔比星、glarbuicin、去甲氧基柔红霉素、丝裂霉素C、奈莫柔比星、新制癌菌素、培洛霉素、吡柔比星、蝴蝶霉素、stimalamer、链脲菌素、戊柔比星和净司他丁；

所述非类固醇抗炎药选自双水杨酸酯、二氟尼柳、布洛芬、酮洛芬、蔡丁美酮、吡罗昔康、蔡普生、双氯芬酸、消炎痛、舒林酸、托美丁、依托度酸、酮咯酸和奥沙普秦；

所述蛋白酶体抑制剂选自硼替佐米、MG132、NPI-0052、PR-171；

所述嘌呤类似物选自硫鸟嘌呤和巯基嘌呤；

所述嘧啶类似物选自阿糖胞苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷、去氧氟尿苷、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、吉西他滨、雷替曲塞、三乙酰基尿苷和曲沙他滨；

所述类视色素/deltoids选自西奥骨化醇、来沙骨化醇、维甲酰酚胺、阿利维A酸、脂质体维甲酸、贝沙罗汀和LGD-1550；和

所述植物生物碱选自长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨。

62. 权利要求43-58中任一项的用途，其进一步包括附加治疗剂，其选自由以下组成的抗癌剂：细胞周期抑制剂。

取代的吲哚MCL-1抑制剂

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求2014年3月27日提交的美国临时申请系列号61/971,023的权益和优先权,其全部内容经此引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及抑制抗凋亡Bcl-2家族成员髓细胞白血病-1 (Mcl-1) 蛋白的活性的化合物、含有该化合物的组合物、以及治疗涉及过度表达或失调的Mcl-1蛋白的癌症的方法。

[0004] 发明背景

[0005] 现在认识到,凋亡的异常调节在癌症发展中起到重要的作用。凋亡途径可以通过各种细胞外和细胞内应激来引发,包括生长因子剥夺、DNA损伤、癌基因诱导和细胞毒性药物(Danial, N. N.和Korsmeyer, S.J. *Cell* (2004) 116, 205-219)。死亡信号导致促凋亡蛋白Bax和Bak的低聚。在激活时,它们渗透线粒体外膜并向细胞质中释放致凋亡因子。该过程由蛋白质的Bcl-2家族的促凋亡(Bax、Bak、Bad、Bid、Bim、Bmf、NOXA、PUMA)和抗凋亡(Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w、Bcl2-A1、Mcl-1)成员严格调控。最近的数据表明抗凋亡Bcl-2蛋白发挥功能以保护细胞免于凋亡损伤,主要通过结合至促凋亡蛋白来防止线粒体外膜完整性的破坏,如Adams, J. M.和Cory S. *Oncogene* (2007) 26, 1324-1337;Willis, S. N.等人 *Science* (2007) 315, 856-859中所述。因为肿瘤细胞处于压力下,据信其凋亡信号传导途径的改变对存活至关重要。最近的数据表明在癌症发病中下调的凋亡。研究已经显示,例如抗凋亡蛋白在许多癌症细胞类型中过度表达,如Beroukhim, R.等人 *Nature* (2010) 463, 899-905;Zhang J. Y., *Nature Reviews Drug Discovery*, (2002) 1, 101;Kirkin, V.等人 *Biochimica et Biophysica Acta* (2004) 1644, 229-249;和Amundson, S.A.等人 *CancerResearch* (2000) 60, 6101-6110中所述。这种调节异常导致原本经历凋亡的细胞(如癌细胞)的存活。这表明,中和抗凋亡Bcl-2蛋白的功能可以提供消除癌细胞的有效策略。此外,抗凋亡Bcl-2家族蛋白的上调可能导致在许多癌症中作为治疗失败和预后不良的主要原因的耐药性。

[0006] Bcl-2家族的一个重要的抗凋亡成员是髓细胞白血病-1 (Mcl-1)。Mcl-1是在人类癌症,包括前列腺癌、肺癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌和子宫颈癌,以及黑素瘤、B细胞慢性淋巴细胞性白血病(B-CLL)、急性髓性白血病(AML)和急性成淋巴细胞性白血病(ALL)中最经常扩增的抗凋亡基因之一(Beroukhim等人, *Nature* (2010) 463, 899-905)。此外,其过度表达涉及多种疗法的抗性因子,包括普遍使用的用于乳腺癌的微管靶向剂,如紫杉醇和长春新碱以及吉西他滨,其为胰腺癌的一线治疗选择(Wei等人, *Cancer Chemother Pharmacol* (2008) 62, 1055-1064和Wertz等人, *Nature* (2011) 471, 110-114)。这些数据表明,Mcl-1是多种癌症的重要目标。

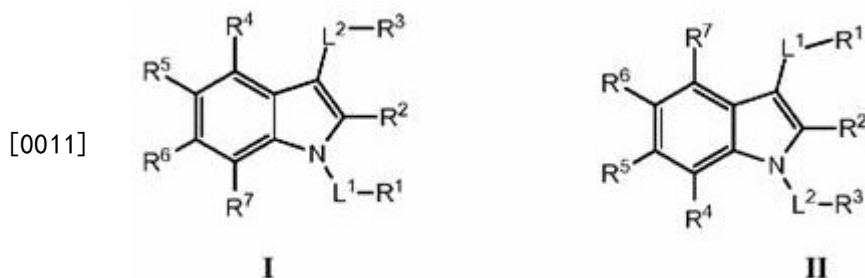
[0007] 在许多癌细胞类型中,癌细胞的存活归因于一种或多种抗凋亡Bcl-2蛋白家族成员的过度表达所引起的凋亡途径的调节异常。由于Bcl-2蛋白家族在调节癌细胞和非癌细胞的凋亡中的重要作用以及Bcl-2家族蛋白表达的细胞间变异性,可能有利的是具有选择

性靶向且优选结合至抗凋亡Bcl-2蛋白(一种或多种)的一种类型或子集的小分子抑制剂。选择性化合物还可通过提供选择给药方案的灵活性以减少正常细胞中的靶向毒性作用来在临床环境中赋予某些优点。

[0008] 因为Mc1-1蛋白是与多种疾病相关的重要的Bcl-2家族成员,存在对于结合并抑制Mc1-1蛋白活性的化合物的需求。

[0009] 发明概述

[0010] 在一些实施方案中,本发明提供有效作为Mc1-1抑制剂的化合物,及其药学上可接受的组合物。这样的化合物具有通式I或II:



[0012] 或其药学上可接受的盐,其中L¹、L²、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷各自如本文中的实施方案中所定义和描述。

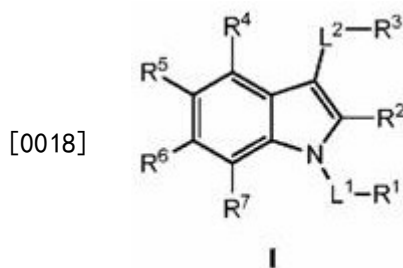
[0013] 本发明的化合物及其药学上可接受的组合物可用于治疗多种与Mcl-1相关的疾病、障碍或病症。这样的疾病、障碍或病症包括本文中描述的那些。

[0014] 本发明提供的化合物还可用于在生物学和病理学现象中研究Mcl-1以及在体外或在体内对新的Mcl-1抑制剂进行对比评估。

[0015] 本发明的特定实施方案的详细描述

[0016] 1.本发明的化合物的一般描述:

[0017] 在某些实施方案中,本发明提供Mc1-1的抑制剂。在一些实施方案中,这样的化合物包括式I的那些:



[0019] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0020] L¹选自共价键或任选取代的二价直链或支链C₁₋₆烃链,其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被-Cy-代替;

[0021] -Cy-是任选取代的二价环,独立地选自亚苯基、3-8元饱和或部分不饱和的亚碳环基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元亚杂芳基、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基;

[0022] L^2 是任选取代的二价直链或支链 C_{3-6} 烃链,其中 L^2 的一个或两个亚甲基单元任选和独立地被 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R')$ -代替,并且其中 L^2 的两个取代基任选一起形成任选取代的二价

环,所述二价环选自3-8元饱和或部分不饱和的亚碳环基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基;

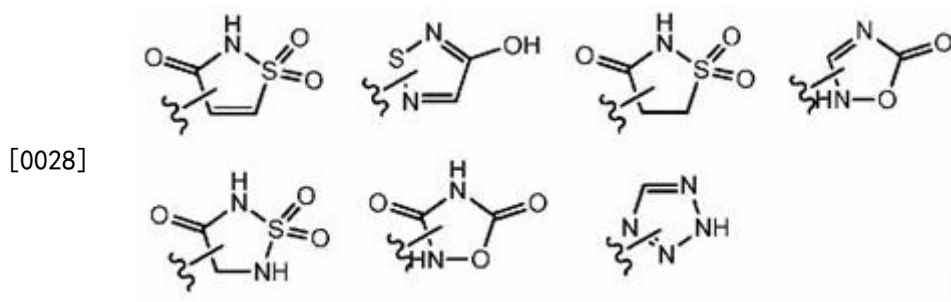
[0023] 各个R'独立地选自氢或任选取代的C₁₋₄烷基;

[0024] R¹选自氢、卤素、R、-OR、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)₂N(R)₂、-N(R)₂、-C(O)N(R)₂、-C(O)R、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-N(R)S(O)₂N(R)₂、-C(O)OH、-C(O)R^x、-S(O)₂OH、-S(O)₂R^y或-S(O)₂R^y;

[0025] R²选自-C(O)-L³-R^z、-C(O)N(R)-L³-R^z、-C(O)N(R)-C(R)₂-L³-R^z、-C(O)O-L³-R^z或-C(O)S-L³-R^z;

[0026] L³选自共价键或任选取代的二价直链或支链C₁₋₈烃链,其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被-Cy-、-O-、-S-、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)S(O)₂-、-C(O)-、-C(O)N(R)-、-S(O)-、-S(O)₂-或-S(O)₂N(R)-代替;

[0027] R^z选自氢、R、-OR、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)₂N(R)₂、-N(R)₂、-C(O)N(R)₂、-C(O)R、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-N(R)S(O)₂N(R)₂、-C(O)OH、-C(O)R^x、-S(O)₂OH或-S(O)₂R^y,或选自:



[0029] R^x选自-C(O)OR、-N(R)S(O)₂CF₃、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂或-N(R)S(O)₂R;

[0030] R^y选自-N(R)C(O)CF₃、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)N(R)₂;

[0031] 各个R独立地选自氢或选自C₁₋₁₂脂族基团或环的任选取代的基团,所述环选自3-10元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、6-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环;

[0032] R³是任选取代的环,所述环选自3-8元饱和或部分不饱和的单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳族环;

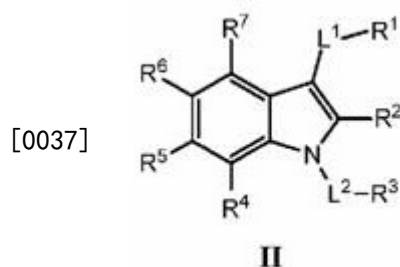
[0033] R⁴、R⁵和R⁶各自独立地选自R、卤素、-CN、-NO₂、-C(O)OR'、-OR'、-SR'、-C(O)N(R')₂、-N(R')₂、-S(O)₂N(R)₂、-N(R')S(O)₂CF₃、-C(O)R'、-N(R')C(O)R'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-N(R')C(O)OR'和-N(R')S(O)₂R';

[0034] R⁷选自氢、卤素、-CN、-NO₂、-C(O)OR、-OCF₃、-OR、-SR、-S(O)₂OR、-P(O)(OH)₂、-C(O)N(R)₂、-N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂、-N(R)S(O)₂CF₃、-C(O)N(R)S(O)₂R、-S(O)₂N(R)C(O)OR、-S(O)₂N

(R) C (O) N (R)₂、-C (O) R、-C (O) N (R) S (O)₂CF₃、-N (R) C (O) R、-OC (O) R、-OC (O) N (R)₂、-C (NR) N (R)₂、-N (R) C (NR) N (R)₂、-S (O) R、-S (O)₂R、-N (R) C (O) OR或-N (R) S (O)₂R,或选自C₁₋₆脂族基团或环的任选取代的基团,所述环选自3-8元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、8-14元双环或多环的饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-14元双环或多环的饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-14元双环或多环的杂芳环;和

[0035] 任选R¹与R²、R¹与R⁷、R⁴与R⁵、R⁵与R⁶和/或R⁶与R⁷与它们的间插原子一起形成任选取代的环,所述任选取代的环选自3-8元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环。

[0036] 在某些实施方案中,本发明提供式II的化合物:



[0038] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0039] L¹选自共价键或任选取代的二价直链或支链C₁₋₆烃链,其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被-Cy-代替;

[0040] -Cy-是任选取代的二价环,独立地选自亚苯基、3-8元饱和或部分不饱和的亚碳环基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元亚杂芳基、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基;

[0041] L²是任选取代的二价直链或支链C₃₋₆烃链,其中L²的一个或两个亚甲基单元任选和独立地被-O-、-S-或-N(R')-代替,并且其中L²的两个取代基任选一起形成任选取代的二价环,所述二价环选自3-8元饱和或部分不饱和的亚碳环基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基;

[0042] 各个R'独立地选自氢或任选取代的C₁₋₄烷基;

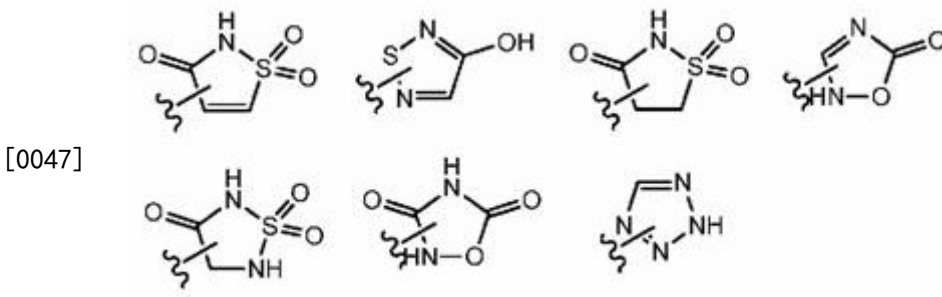
[0043] R¹选自氢、卤素、R、-OR、-SR、-S (O) R、-S (O)₂R、-S (O)₂N (R)₂、-N (R)₂、-C (O) N (R)₂、-C (O) R、-N (R) C (O) R、-N (R) C (O) OR、-N (R) C (O) N (R)₂、-N (R) S (O)₂R、-N (R) S (O)₂N (R)₂、-C (O) OH、-C (O) R^x、-S (O)₂OH、-S (O)₂R^y或-S (O)₂R^y;

[0044] R²选自-C (O) -L³-R^z、-C (O) N (R) -L³-R^z、-C (O) N (R) -C (R)₂-L³-R^z、-C (O) O-L³-R^z或-C (O) S-L³-R^z;

[0045] L³选自共价键或任选取代的二价直链或支链C₁₋₈烃链,其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被-Cy-、-O-、-S-、-N (R) -、-N (R) C (O) -、-N (R) S (O)₂-、-C (O) -、-C (O) N (R) -、-S (O) -、-S (O)₂-或-S (O)₂N (R) -代替;

[0046] R^z选自氢、R、-OR、-SR、-S (O) R、-S (O)₂R、-S (O)₂N (R)₂、-N (R)₂、-C (O) N (R)₂、-C (O) R、-N (R) C (O) R、-N (R) C (O) OR、-N (R) C (O) N (R)₂、-N (R) S (O)₂R、-N (R) S (O)₂N (R)₂、-C (O) OH、-C

(O) R^x、-S(O)₂OH或-S(O)₂R^y,或选自:



[0048] R^x选自-C(O)OR、-N(R)S(O)₂CF₃、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂或-N(R)S(O)₂R;

[0049] R^y选自-N(R)C(O)CF₃、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)N(R)₂;

[0050] 各个R独立地选自氢或选自C₁₋₁₂脂族基团或环的任选取代的基团,所述环选自3-10元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、6-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环;

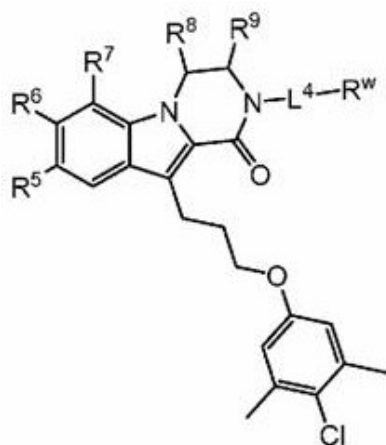
[0051] R³是任选取代的环,所述任选取代的环选自3-8元饱和或部分不饱和的单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳族环;

[0052] R⁴、R⁵和R⁶各自独立地选自R、卤素、-CN、-NO₂、-C(O)OR'、-OR'、-SR'、-C(O)N(R')₂、-N(R')₂、-S(O)₂N(R')₂、-N(R')S(O)₂CF₃、-C(O)R'、-N(R')C(O)R'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-N(R')C(O)OR'和-N(R')S(O)₂R';

[0053] R⁷选自氢、卤素、-CN、-NO₂、-C(O)OR、-OCF₃、-OR、-SR、-S(O)₂OR、-P(O)(OH)₂、-C(O)N(R)₂、-N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂、-N(R)S(O)₂CF₃、-C(O)N(R)S(O)₂R、-S(O)₂N(R)C(O)OR、-S(O)₂N(R)C(O)N(R)₂、-C(O)R、-C(O)N(R)S(O)₂CF₃、-N(R)C(O)R、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-C(NR)N(R)₂、-N(R)C(NR)N(R)₂、-S(O)R、-S(O)₂R、-N(R)C(O)OR或-N(R)S(O)₂R,或选自C₁₋₆脂族基团或环的任选取代的基团,所述环选自3-8元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、8-14元双环或多环的饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-14元双环或多环的饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-14元双环或多环的杂芳环;和

[0054] 任选R¹与R²、R¹与R⁷、R⁴与R⁵、R⁵与R⁶和/或R⁶与R⁷与它们的间插原子一起形成任选取代的环,所述任选取代的环选自3-8元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环。

[0055] 在某些实施方案中,本发明提供式III的化合物:



III

[0057] 或其药学上可接受的盐,其中:

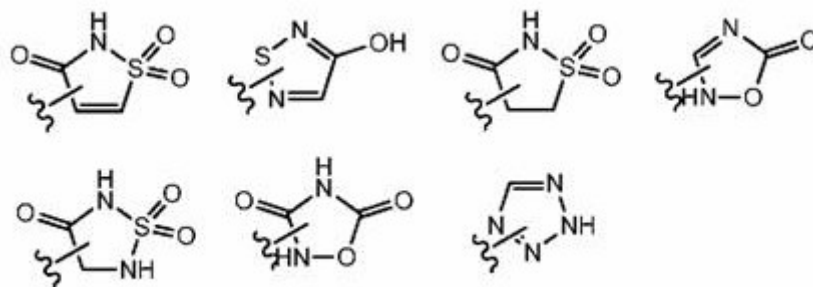
[0058] R^5 、 R^6 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自R、卤素、-CN、-NO₂、-C(O)OR'、-OR'、-SR'、-C(O)N(R')₂、-N(R')₂、-S(O)₂N(R)₂、-N(R')S(O)₂CF₃、-C(O)R'、-N(R')C(O)R'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-N(R')C(O)OR'和-N(R')S(O)₂R' ;

[0059] 各个R'独立地选自氢或任选取代的C₁₋₄烷基;

[0060] L⁴独立地选自共价键或任选取代的二价直链或支链C₁₋₈烃链,其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被-Cy'-、-O-、-S-、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)S(O)₂-、-C(O)-、-C(O)N(R)-、-S(O)-、-S(O)₂-或-S(O)₂N(R)-代替;

[0061] -Cy'-是任选取代的二价环,独立地选自亚苯基、3-8元饱和或部分不饱和的亚碳环基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元亚杂芳基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环亚芳基或亚杂芳基、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元饱和或部分不饱和的亚杂环基;

[0062] R^w选自氢、R、-OR、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)₂N(R)₂、-N(R)₂、-C(O)N(R)₂、-C(O)R、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-N(R)S(O)₂N(R)₂、-C(O)OH、-C(O)OR、-C(O)R^x、-S(O)₂OH或-S(O)₂R^y,或选自:



[0063]

[0064] R^x选自-C(O)OR、-N(R)S(O)₂CF₃、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂或-N(R)S(O)₂R;和

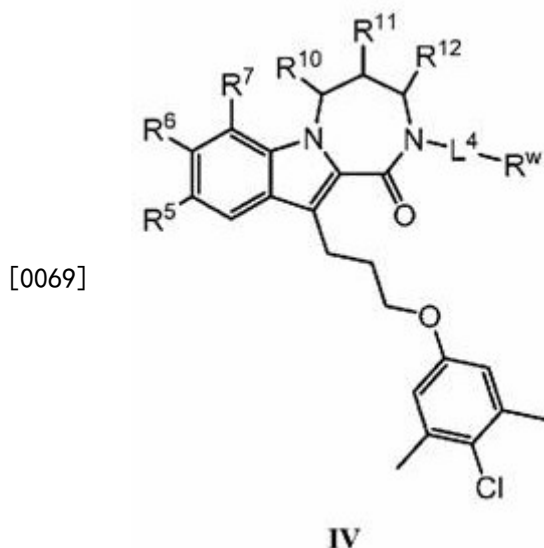
[0065] R^y选自-N(R)C(O)CF₃、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)N(R)₂;

[0066] 各个R独立地选自氢,或选自C₁₋₁₂脂族基团或环的任选取代的基团,所述环选自3-10元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、6-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-2个独

立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环；和

[0067] R^7 选自氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{NR})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{NR})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 或 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ，或选自 C_{1-6} 脂族基团或环的任选取代的基团，所述环选自3-8元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、8-14元双环或多环的饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-14元双环或多环的饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-14元双环或多环的杂芳环。

[0068] 在某些实施方案中，本发明提供式IV的化合物：



[0070] 或其药学上可接受的盐，其中：

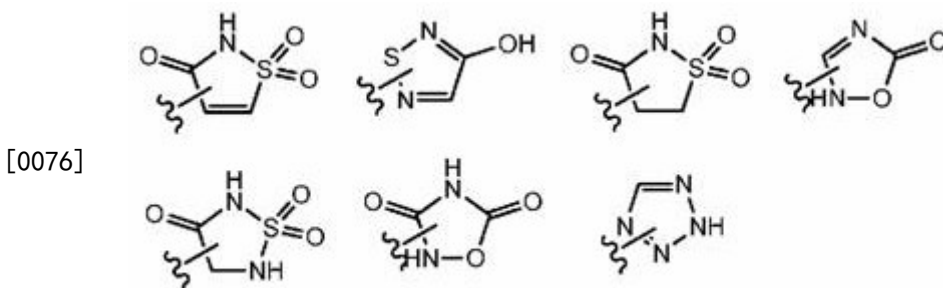
[0071] R^5 、 R^6 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自R、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 和 $-\text{N}(\text{R}')\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ ；

[0072] 各个 R' 独立地为氢或任选取代的 C_{1-4} 烷基；

[0073] L^4 独立地选自共价键或任选取代的二价直链或支链 C_{1-8} 烃链，其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-\text{Cy}'$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})-$ 代替；

[0074] $-\text{Cy}'$ 是任选取代的二价环，独立地选自亚苯基、3-8元饱和或部分不饱和的亚碳环基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元亚杂芳基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环亚芳基或亚杂芳基、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元饱和或部分不饱和的亚杂环基；

[0075] R^w 选自氢、R、-OR、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)₂N(R)₂、-N(R)₂、-C(O)N(R)₂、-C(O)R、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-N(R)S(O)₂N(R)₂、-C(O)OH、-C(O)OR、-C(O)R^x、-S(O)₂OH或-S(O)₂R^y，或选自：



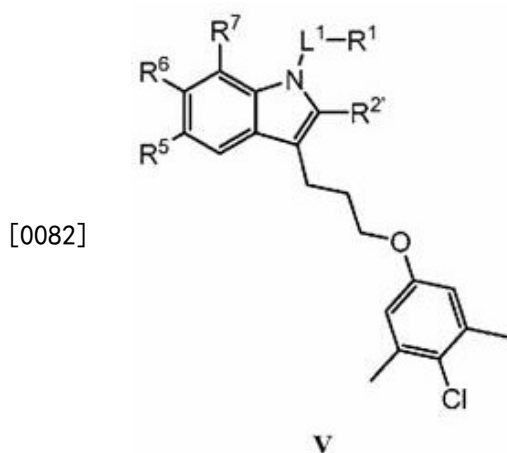
[0077] R^x 选自-C(O)OR、-N(R)S(O)₂CF₃、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂或-N(R)S(O)₂R；

[0078] R^y 选自-N(R)C(O)CF₃、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)N(R)₂；

[0079] 各个R独立地选自氢，或选自C₁₋₁₂脂族基团或环的任选取代的基团，所述环选自3-10元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、6-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环；和

[0080] R^7 选自氢、卤素、-CN、-NO₂、-C(O)OR、-OCF₃、-OR、-SR、-S(O)₂OR、-P(O)(OH)₂、-C(O)N(R)₂、-N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂、-N(R)S(O)₂CF₃、-C(O)N(R)S(O)₂R、-S(O)₂N(R)C(O)OR、-S(O)₂N(R)C(O)N(R)₂、-C(O)R、-C(O)N(R)S(O)₂CF₃、-N(R)C(O)R、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-C(NR)N(R)₂、-N(R)C(NR)N(R)₂、-S(O)R、-S(O)₂R、-N(R)C(O)OR或-N(R)S(O)₂R，或选自C₁₋₆脂族基团或环的任选取代的基团，所述环选自3-8元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、8-14元双环或多环的饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-14元双环或多环的饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-14元双环或多环的杂芳环。

[0081] 在某些实施方案中，本发明提供式V的化合物：



[0083] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0084] L^1 选自共价键或任选取代的二价直链或支链 C_{1-6} 烃链,其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被-Cy-代替;

[0085] -Cy-是任选取代的二价环,独立地选自亚苯基、3-8元饱和或部分不饱和的亚碳环基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元亚杂芳基、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基;

[0086] R^1 选自氢、卤素、 R 、-OR、-SR、-S(O)R、-S(O) $_2$ R、-S(O) $_2$ N(R) $_2$ 、-N(R) $_2$ 、-C(O)N(R) $_2$ 、-C(O)R、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R) $_2$ 、-N(R)S(O) $_2$ R、-N(R)S(O) $_2$ N(R) $_2$ 、-C(O)OH、-C(O)R ^{x} 、-S(O) $_2$ OH、-S(O)R ^{y} 或-S(O) $_2$ R ^{y} ;

[0087] R^5 和 R^6 各自独立地选自R、卤素、-CN、-NO $_2$ 、-C(O)OR'、-OR'、-SR'、-C(O)N(R') $_2$ 、-N(R') $_2$ 、-S(O) $_2$ N(R) $_2$ 、-N(R')S(O) $_2$ CF $_3$ 、-C(O)R'、-N(R')C(O)R'、-S(O)R'、-S(O) $_2$ R'、-N(R')C(O)OR'和-N(R')S(O) $_2$ R';

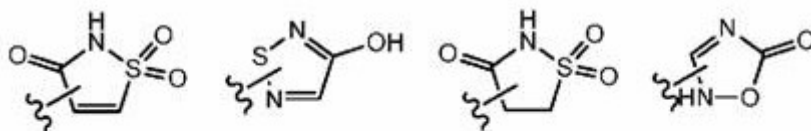
[0088] 各个R'独立地为氢或任选取代的 C_{1-4} 烷基;

[0089] $R^{2'}$ 选自-C(O)-L ^{4} -R ^{w} 、-C(O)N(R)-L ^{4} -R ^{w} 、-C(O)N(R)-C(R) $_2$ -L ^{4} -R ^{w} 、-C(O)O-L ^{4} -R ^{w} 或-C(O)S-L ^{4} -R ^{w} ;

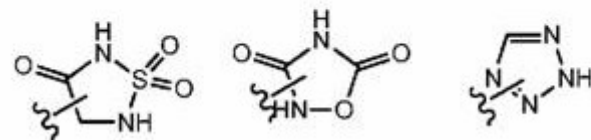
[0090] L^4 独立地选自共价键或任选取代的二价直链或支链 C_{1-8} 烃链,其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被-Cy'-、-O-、-S-、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)S(O) $_2$ -、-C(O)-、-C(O)N(R)-、-S(O)-、-S(O) $_2$ -或-S(O) $_2$ N(R)-代替;

[0091] -Cy'-是任选取代的二价环,独立地选自亚苯基、3-8元饱和或部分不饱和的亚碳环基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元亚杂芳基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环亚芳基或亚杂芳基、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元饱和或部分不饱和的亚杂环基;

[0092] R^w 选自氢、R、-OR、-SR、-S(O)R、-S(O) $_2$ R、-S(O) $_2$ N(R) $_2$ 、-N(R) $_2$ 、-C(O)N(R) $_2$ 、-C(O)R、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R) $_2$ 、-N(R)S(O) $_2$ R、-N(R)S(O) $_2$ N(R) $_2$ 、-C(O)OH、-C(O)OR、-C(O)R ^{x} 、-S(O) $_2$ OH或-S(O) $_2$ R ^{y} ,或选自:



[0093]



[0094] R^x 选自-C(O)OR、-N(R)S(O) $_2$ CF $_3$ 、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R) $_2$ 或-N(R)S(O) $_2$ R;

[0095] R^y 选自-N(R)C(O)CF $_3$ 、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)N(R) $_2$;

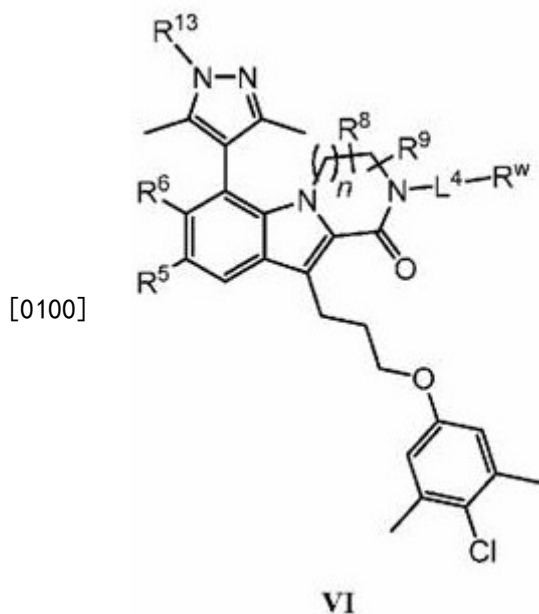
[0096] 各个R独立地选自氢,或选自 C_{1-12} 脂族基团或环的任选取代的基团,所述环选自3-10元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、6-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、

氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环；

[0097] R^7 选自氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{NR})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{NR})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 或 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ，或选自 C_{1-6} 脂族基团或环的任选取代的基团，所述环选自3-8元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、8-14元双环或多环的饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-14元双环或多环的饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-14元双环或多环的杂芳环；和

[0098] 任选 R^1 和 R^2 与它们的间插原子一起形成任选取代的环，所述环选自3-8元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环。

[0099] 在某些实施方案中，本发明提供式VI的化合物：



[0101] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0102] R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 和 R^{13} 各自独立地选自R、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 和 $-\text{N}(\text{R}')\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ ；

[0103] 各个 R' 独立地选自氢或任选取代的 C_{1-4} 烷基；

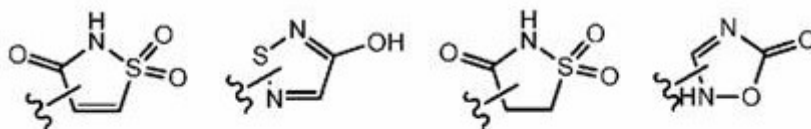
[0104] n 选自1或2；

[0105] L^4 独立地选自共价键或任选取代的二价直链或支链 C_{1-8} 烃链，其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-\text{Cy}'$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})-$ 代替；

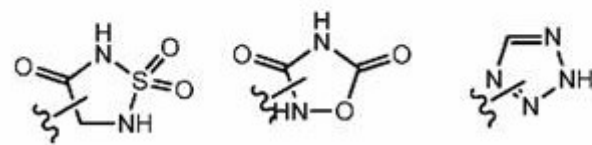
[0106] $-\text{Cy}'$ 是任选取代的二价环，独立地选自亚苯基、3-8元饱和或部分不饱和的亚碳

环基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元亚杂芳基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环亚芳基或亚杂芳基、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元饱和或部分不饱和的亚杂环基；

[0107] R^w 选自氢、R、-OR、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)₂N(R)₂、-N(R)₂、-C(O)N(R)₂、-C(O)R、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-N(R)S(O)₂N(R)₂、-C(O)OH、-C(O)OR、-C(O)R^x、-S(O)₂OH或-S(O)₂R^y，或选自：



[0108]

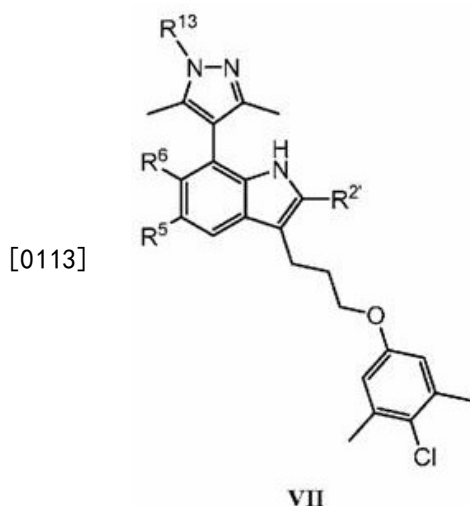


[0109] R^x 选自-C(O)OR、-N(R)S(O)₂CF₃、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂或-N(R)S(O)₂R；

[0110] R^y 选自-N(R)C(O)CF₃、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)N(R)₂；和

[0111] 各个R独立地选自氢，或选自C₁₋₁₂脂族基团或环的任选取代的基团，所述环选自3-10元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、6-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环。

[0112] 在某些实施方案中，本发明提供式VII的化合物：



[0114] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0115] R^5 、 R^6 和 R^{13} 各自独立地选自R、卤素、-CN、-NO₂、-C(O)OR'、-OR'、-SR'、-C(O)N(R')₂、-N(R')₂、-S(O)₂N(R')₂、-N(R')S(O)₂CF₃、-C(O)R'、-N(R')C(O)R'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-N(R')C(O)OR'和-N(R')S(O)₂R'；

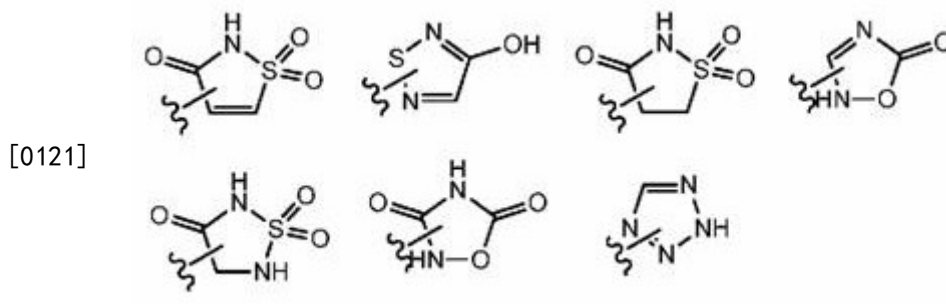
[0116] 各个R'独立地为氢或任选取代的C₁₋₄烷基；

[0117] R^{2'}选自-C(O)-L⁴-R^w、-C(O)N(R)-L⁴-R^w、-C(O)N(R)-C(R)₂-L⁴-R^w、-C(O)O-L⁴-R^w或-C(O)S-L⁴-R^w；

[0118] L⁴独立地选自共价键或任选取代的二价直链或支链C₁₋₈烃链，其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被-Cy'-、-O-、-S-、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)S(O)₂-、-C(O)-、-C(O)N(R)-、-S(O)-、-S(O)₂-或-S(O)₂N(R)-代替；

[0119] -Cy'-是任选取代的二价环，独立地选自亚苯基、3-8元饱和或部分不饱和的亚碳环基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元亚杂芳基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环亚芳基或亚杂芳基、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元饱和或部分不饱和的亚杂环基；

[0120] R^w选自氢、R、-OR、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)₂N(R)₂、-N(R)₂、-C(O)N(R)₂、-C(O)R、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-N(R)S(O)₂N(R)₂、-C(O)OH、-C(O)OR、-C(O)R^x、-S(O)₂OH或-S(O)₂R^y，或选自：



[0122] R^x选自-C(O)OR、-N(R)S(O)₂CF₃、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂或-N(R)S(O)₂R；和

[0123] R^y选自-N(R)C(O)CF₃、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)N(R)₂；和

[0124] 各个R独立地选自氢，或选自C₁₋₁₂脂族基团或环的任选取代的基团，所述环选自3-10元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、6-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环。

[0125] 2. 化合物与定义：

[0126] 本发明的化合物包括上面一般地描述的那些，并且通过本文中公开的类别、亚类和物类进一步描述。如本文中所用，除非另行说明，应采用下列定义。出于本发明的目的而言，根据元素周期表，CAS版本，Handbook of Chemistry and Physics，第75版确定化学元素。此外，有机化学的一般原理描述在“Organic Chemistry”，Thomas Sorrell，University Science Books，Sausalito：1999和“March's Advanced Organic Chemistry”，第5版，编辑：Smith，M.B.和March，J.，John Wiley & Sons，New York：2001中，其全部内容经此引用并入本文。

[0127] 本文中所用的术语“脂族”或“脂族基团”是指直链(即未支化)或支链的、取代或未

取代的完全饱和或含有一个或多个不饱和单元的烃链,或完全饱和或含有一个或多个不饱和单元的单环烃或双环或多环烃,但是其不是芳族的(本文中也称为“碳环”、“脂环族”或“环烷基”),其具有与分子其余部分的单一连接点。除非另行说明,脂族基团含有1-6个脂族碳原子。在一些实施方案中,脂族基团含有1-5个脂族碳原子。在其它实施方案中,脂族基团含有1-4个脂族碳原子。在再其它实施方案中,脂族基团含有1-3个脂族碳原子,并且在其它实施方案中,脂族基团含有1-2个脂族碳原子。在一些实施方案中,“脂环族”(或“碳环”或“环烷基”)指的是单环C₃-C₆烃,其是完全饱和或含有一个或多个不饱和单元,但是其不是芳族的,其具有与分子其余部分的单一连接点。合适的脂族基团包括但不限于直链或支链的、取代或未取代的烷基、烯基、炔基及其杂化物如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0128] 术语“低级烷基”指的是C₁-4直链或支链烷基基团。示例性低级烷基基团是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基。

[0129] 术语“低级卤代烷基”指的是被一个或多个卤素原子取代的C₁-4直链或支链烷基基团。

[0130] 术语“杂原子”指的是氧、硫、氮、磷或硅中的一种或多种(包括氮、硫、磷或硅的任何氧化形式;任何碱性氮的季铵化形式;或杂环的可取代氮,例如N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或NR⁺(如在N-取代的吡咯烷基中))。

[0131] 本文中所用的术语“不饱和”是指具有一个或多个不饱和单元的部分。

[0132] 本文中所用的术语“二价C₁-8(或C₁-6)饱和或不饱和的、直链或支链的烃链”是指如本文中所定义的直链或支链的二价亚烷基、亚烯基和亚炔基链。

[0133] 术语“亚烷基”是指二价烷基基团。“亚烷基链”是聚亚甲基基团,即-(CH₂)_n-,其中n是正整数,优选1至6、1至4、1至3、1至2、或2至3。取代的亚烷基链是其中一个或多个亚甲基氢原子被取代基替代的聚亚甲基基团。合适的取代基包括下文中对取代的脂族基团所描述的那些。

[0134] 术语“亚烯基”指的是二价烯基基团。取代的亚烯基链是其中一个或多个氢原子被取代基替代的含有至少一个双键的聚亚甲基基团。合适的取代基包括下文中对取代的脂族基团所描述的那些。

[0135] 术语“卤素”指的是F、Cl、Br或I。

[0136] 单独或如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中作为更大部分的一部分使用的术语“芳基”指的是具有总计5至14个环成员的单环或双环体系,其中该体系中的至少一个环是芳族的,并且其中该体系中的各个环含有3至7个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换使用。在本发明的某些实施方案中,“芳基”指的是芳族环体系,其包括但不限于苯基、萘基、蒽基等等,其可以任选被取代。如本文中所用,还包括在术语“芳基”的范围内的是其中芳族环稠合到一个或多个非芳族环上的基团,如茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘二甲酰亚胺基、菲啶基或四氢萘基等等。

[0137] 单独或作为更大部分,例如“杂芳烷基”或“杂芳烷氧基”的一部分使用的术语“杂芳基”和“杂芳-”指的是如下基团,其具有5至10个环原子、优选5、6或9个环原子;具有6、10或14个在环阵列中共享的 π 电子;并且除了碳原子之外具有一至五个杂原子。杂芳基基团包括但不限于噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻

二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、𠵼嗪基、嘌呤基、蔡啶基和蝶啶基。本文中所用的术语“杂芳基”和“杂芳-”还包括其中杂芳族环稠合到一个或多个芳基、脂环族或杂环基环的基团，其中所述基团或连接点在杂芳族环上。非限制性实例包括𠵼哌基、异𠵼哌基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、𠵼唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、4H-喹嗪基、𠵼唑基、𠵼啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩𨮒嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并[2,3-b]-1,4-𨮒嗪-3(4H)-酮。杂芳基基团可以是单环或双环的。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳环”、“杂芳基基团”或“杂芳族”互换使用，其中任何术语包括任选被取代的环。术语“杂芳烷基”指的是被杂芳基取代的烷基基团，其中所述烷基与杂芳基部分独立地任选被取代。

[0138] 本文中所述的术语“杂环(heterocycle)”、“杂环基”、“杂环基团”和“杂环(heterocyclic ring)”可互换使用,并且指的是稳定的5-至7-元单环或7-10元双环杂环部分,其可以是饱和或部分不饱和的,并且除了碳原子之外具有一个或多个、优选一个至四个杂原子。当用于指杂环的环原子时,术语“氮”包括取代的氮。作为实例,在饱和或部分不饱和的具有1-3个选自氧、硫或氮的杂原子的环中,该氮可以是N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或+NR(如在N-取代的吡咯烷基中)。

[0139] 杂环可以在产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接至其侧基,并且任意环原子可以任选被取代。这样的饱和或部分不饱和的杂环基团的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊环基、二氮杂苄基(diazepinyl)、氧氮杂苄基(oxazepinyl)、硫氮杂苄基(thiazepinyl)、吗啉基和奎宁环基。术语“杂环”、“杂环基”、“杂环基环”、“杂环基团(heterocyclic group)”、“杂环部分”和“杂环基团(heterocyclic radical)”在本文中可互换使用,并且还包括其中杂环基环稠合到一个或多个芳基、杂芳基或脂环族环上的基团,如吲哚基、3H-吲哚基、苯并二氢吡喃基、菲啶基或四氢喹啉基,其中所述基团或连接点在杂环基环上。杂环基基团可以是单环或双环的。术语“杂环基烷基”指的是被杂环基取代的烷基基团,其中所述芳基与杂环基部分独立地任选被取代。

[0140] 本文中所述的术语“部分不饱和的”指的是包括至少一个双键或三键的环部分。术语“部分不饱和的”意在涵盖具有多个不饱和位点的环,但是并非意在包括本文中所定义的芳基或杂芳基部分。

[0141] 如本文中所述,本发明的化合物可以含有“任选取代的”部分。通常,术语“取代的”,无论是否前面有“任选”,均是指指定部分的一个或多个氢被合适的取代基所代替。除非另行说明,“任选取代的”基团可以在该基团的各个可取代位置处具有合适的取代基,并且当任何给定结构中超过一个位置可以被超过一个选自指定基团的取代基取代时,该取代基在每一位置处可以相同或不同。本发明所设想的取代基的组合优选是导致形成稳定或化学上可行的化合物的那些。本文中所用的术语“稳定的”指的是当经受允许其生产、检测和在某些实施方案中允许其回收、纯化和用于本文中公开的一个或多个目的的条件时基本不发生变化的化合物。

[0142] 在“任选取代的”基团的可取代碳原子上的合适的一价取代基独立地为卤素； $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ ； $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}Ph$ ，其可以被 R° 取代； $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ ，其可以被 R° 取代； $-CH=CHPh$ ，其可

以被 R° 取代; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基, 其可以被 R° 取代; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-S(O)_2N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; $-SiR^\circ_3$; $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $O-N(R^\circ)_2$; 或 $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $C(O)O-N(R^\circ)_2$, 其中各 R° 可以如下文中所定义的那样被取代, 并且独立地为氢、 C_{1-6} 脂族基团、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-$ (5-6元杂芳环)或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6-元饱和、部分不饱和或芳基环, 或者, 尽管存在上文的定义, 两个独立存在的 R° 与它们的间插原子(一个或多个)一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12-元的饱和、部分不饱和或芳基单环或双环, 其可以如下文所定义的那样被取代。

[0143] 在 R° (或两个独立存在的 R° 与它们的间插原子一起构成的环)上的合适的一价取代基独立地为卤素、 $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ 、 $-(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$ 、 $O(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}S(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}S(O)_2R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^\bullet_3$ 、 $-OSiR^\bullet_3$ 、 $-C(O)SR^\bullet$ 、 $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $C(O)OR^\bullet$ 或 $-SSR^\bullet$, 其中各 $R^\bullet$ 是未取代的, 或当前面有“卤代”时仅被一个或多个卤素取代, 并且独立地选自 C_{1-4} 脂族基团、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6-元的饱和、部分不饱和或芳基环。在 R° 的饱和碳原子上的合适的二价取代基包括 $=O$ 和 $=S$ 。

[0144] 在“任选取代的”基团的合适的碳原子上的合适的二价取代基包括以下: $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2-3}O$ 或 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S$ -, 其中各独立存在的 R^* 选自氢、 C_{1-6} 脂族基团(其可以如下文所定义的那样是取代的)、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6-元饱和、部分不饱和或芳基环。键合到“任选取代的”基团的邻位可取代碳的合适的二价取代基包括: $-O(CR^*_2)_{2-3}O$ -, 其中各独立存在的 R^* 选自氢、 C_{1-6} 脂族基团(其可以如下文所定义的那样是取代的)、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6-元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0145] 在 R^* 的脂族基团上的合适的取代基包括卤素、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^\bullet$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-C(O)NR^\bullet_2$ 、 $-SR^\bullet$ 、 $-S(O)R^\bullet$ 、 $-S(O)_2R^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 或 $-NO_2$, 其中各 $R^\bullet$ 是未取代的, 或当前面有“卤代”时仅被一个或多个卤素取代, 并且独立地为 C_{1-4} 脂族基团、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6-元的饱和、部分不饱和或芳基环。

[0146] 在“任选取代的”基团的合适的氮上的合适的取代基包括 $-R^\dagger$ 、 $-NR^\dagger_2$ 、 $-C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)OR^\dagger$ 、 $-C(O)C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$ 、 $-S(O)_2R^\dagger$ 、 $-S(O)_2NR^\dagger_2$ 、 $-C(S)NR^\dagger_2$ 、 $-C(NH)NR^\dagger_2$ 、 $-C(NR^\dagger)NR^\dagger_2$ 或 $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; 其中各 $R^\dagger$ 独立地为氢、 C_{1-6} 脂族基团(其可以如下文所定义的那样是取代的)、未取代的 $-OPh$ 、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6-元饱

和、部分不饱和或芳基环,或者,尽管存在上文的定义,两个独立出现的 $R^{\dagger}$ 与它们的间插原子(一个或多个)一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的3-12-元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环。

[0147] 在 $R^{\dagger}$ 的脂族基团上的合适的取代基独立地为卤素、 $-R^{\bullet}$ 、 $-(\text{卤代}R^{\bullet})$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{\bullet}$ 、 $-O$ (卤代 $R^{\bullet}$)、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-C(O)NR^{\bullet}_2$ 、 $-SR^{\bullet}$ 、 $-S(O)R^{\bullet}$ 、 $-S(O)_2R^{\bullet}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{\bullet}$ 、 $-NR^{\bullet}_2$ 或 $-NO_2$,其中各 $R^{\bullet}$ 是未取代的,或当前面有“卤代”时仅被一个或多个卤素取代,并且独立地为 C_{1-4} 脂族基团、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6-元的饱和、部分不饱和或芳基环。

[0148] 本文中所述的术语“药学上可接受的盐”是指在合理医学判断的范围内适合与人和低级动物的组织接触使用而没有过度的毒性、刺激、过敏反应等并与合理的效益/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是本领域中公知的。例如, S. M. Berge等人在 *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19中详细描述了药学上可接受的盐,经此引用并入本文。本发明的化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机和有机酸与碱的那些。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是与无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸或与有机酸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸形成的氨基的盐,或通过使用本领域中所用的其它方法,如离子交换形成的盐。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。

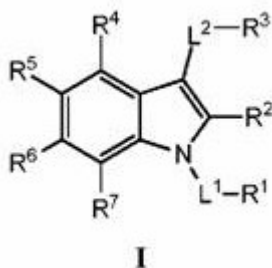
[0149] 衍生自适当的碱的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等等。其它药学上可接受的盐包括适当时使用抗衡离子如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。

[0150] 除非另行说明,本文中描述的结构还意味着包括该结构的所有异构(例如对映异构体、非对映异构体和几何异构体(或构象异构体))形式;例如,对各不对称中心的R和S构型、Z和E双键异构体、以及Z和E构象异构体。因此,本发明的化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体和几何异构体(或构象异构体)的混合物在本发明的范围内。除非另行说明,本发明的化合物的所有互变异构形式在本发明的范围内。此外,除非另行说明,本文中描述的结构还意味着包括仅存在一个或多个同位素富集原子上不同的化合物。例如,包括用氘或氚替代氢或用 ^{13}C -或 ^{14}C -富集碳替代碳的具有本发明结构的化合物在本发明的范围内。这样的化合物例如可用作分析工具、用作生物测定中的探针、或根据本发明用作治疗剂。

[0151] 3. 示例性实施方案的描述:

[0152] 在一些实施方案中,本发明提供式I的化合物:

[0153]



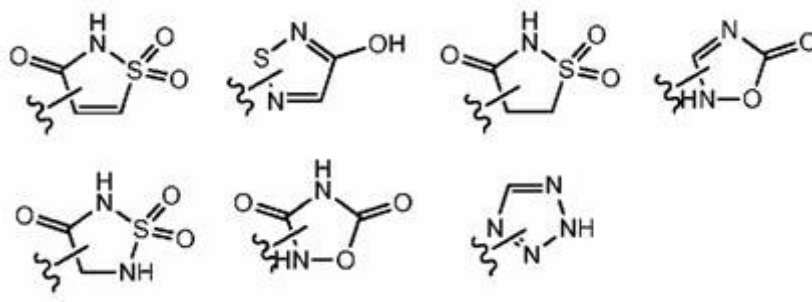
[0154] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0155] L^1 选自共价键或任选取代的二价直链或支链 C_{1-6} 烃链,其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被-Cy-代替;

[0156] -Cy-是任选取代的二价环,独立地选自亚苯基、3-8元饱和或部分不饱和的亚碳环基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元亚杂芳基、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基;

[0157] R^1 选自氢、卤素、R、-OR、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)₂N(R)₂、-N(R)₂、-C(O)N(R)₂、-C(O)R、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-N(R)S(O)₂N(R)₂、-C(O)OH、-C(O)R^x、-S(O)₂OH、-S(O)₂R^y或-S(O)₂R^y;[0158] R^2 选自-C(O)-L³-R^z、-C(O)N(R)-L³-R^z、-C(O)N(R)-C(R)₂-L³-R^z、-C(O)O-L³-R^z或-C(O)S-L³-R^z;[0159] L^3 独立地选自共价键或任选取代的二价直链或支链 C_{1-8} 烃链,其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被-Cy-、-O-、-S-、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)S(O)₂-、-C(O)-、-C(O)N(R)-、-S(O)-、-S(O)₂-或-S(O)₂N(R)-代替;[0160] R^z 选自氢、R、-OR、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)₂N(R)₂、-N(R)₂、-C(O)N(R)₂、-C(O)R、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-N(R)S(O)₂N(R)₂、-C(O)OH、-C(O)R^x、-S(O)₂OH或-S(O)₂R^y,或选自:

[0161]

[0162] R^x 选自-C(O)OR、-N(R)S(O)₂CF₃、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂或-N(R)S(O)₂R;[0163] R^y 选自-N(R)C(O)CF₃、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)N(R)₂;[0164] 各个R独立地选自氢,或选自 C_{1-12} 脂族基团或环的任选取代的基团,所述环选自3-10元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、6-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环;

[0165] L^2 是任选取代的二价直链或支链 C_{3-6} 烃链,其中 L^2 的一个或两个亚甲基单元任选和独立地被 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R')$ -代替,并且其中 L^2 的两个取代基任选一起形成任选取代的二价环,所述二价环选自3-8元饱和或部分不饱和的亚碳环基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基;

[0166] 各个 R' 独立地选自氢或任选取代的 C_{1-4} 烷基;

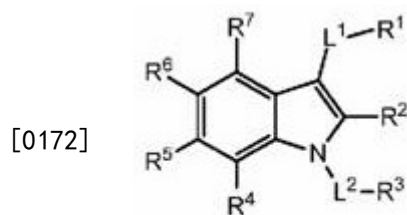
[0167] R^3 是任选取代的环,所述环选自3-8元饱和或部分不饱和的单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳族环;

[0168] R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自 R 、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-N(R')S(O)_2CF_3$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-N(R')C(O)R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-N(R')C(O)OR'$ 和 $-N(R')S(O)_2R'$;

[0169] R^7 选自氢、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)_2OR$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2CF_3$ 、 $-C(O)N(R)S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)C(O)OR$ 、 $-S(O)_2N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)S(O)_2CF_3$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-C(NR)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(NR)N(R)_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 或 $-N(R)S(O)_2R$,或选自 C_{1-6} 脂族基团或环的任选取代的基团,所述环选自3-8元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、8-14元双环或多环的饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-14元双环或多环的饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-14元双环或多环的杂芳环;和

[0170] 任选 R^1 和 R^2 、 R^1 和 R^7 、 R^4 和 R^5 、 R^5 和 R^6 和/或 R^6 和 R^7 与它们的间插原子一起形成任选取代的环,所述环选自3-8元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环。

[0171] 在一些实施方案中,本发明提供式II的化合物:



II

[0173] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0174] L^1 选自共价键或任选取代的二价直链或支链 C_{1-6} 烃链,其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-Cy-$ 代替;

[0175] $-Cy-$ 是任选取代的二价环,独立地选自亚苯基、3-8元饱和或部分不饱和的亚碳环基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元亚杂芳基、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基;

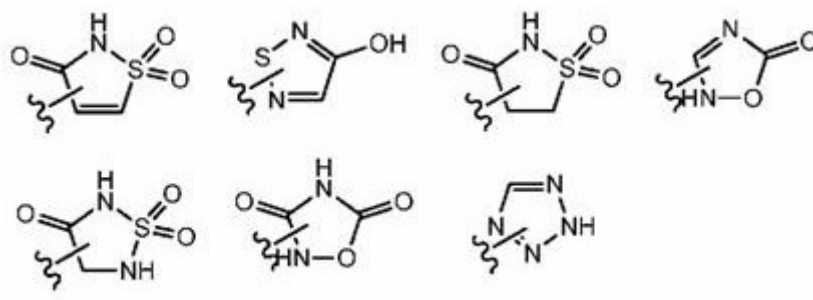
[0176] R^1 选自氢、卤素、 R 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C$

(O) R、-N(R) C(O) R、-N(R) C(O) OR、-N(R) C(O) N(R)₂、-N(R) S(O)₂R、-N(R) S(O)₂N(R)₂、-C(O) OH、-C(O) R^x、-S(O)₂OH、-S(O)₂R^y或-S(O)₂R^y;

[0177] R²选自-C(O)-L³-R^z、-C(O)N(R)-L³-R^z、-C(O)N(R)-C(R)₂-L³-R^z、-C(O)O-L³-R^z或-C(O)S-L³-R^z;

[0178] L³独立地选自共价键或任选取代的二价直链或支链C₁₋₈烃链, 其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被-Cy-、-O-、-S-、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)S(O)₂-、-C(O)-、-C(O)N(R)-、-S(O)-、-S(O)₂-或-S(O)₂N(R)-代替;

[0179] R^z选自氢、R、-OR、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)₂N(R)₂、-N(R)₂、-C(O)N(R)₂、-C(O)R、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-N(R)S(O)₂N(R)₂、-C(O)OH、-C(O)R^x、-S(O)₂OH或-S(O)₂R^y, 或选自:



[0180]

[0181] R^x选自-C(O)OR、-N(R)S(O)₂CF₃、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂或-N(R)S(O)₂R;

[0182] R^y选自-N(R)C(O)CF₃、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)N(R)₂;

[0183] 各个R独立地选自氢, 或选自C₁₋₁₂脂族基团或环的任选取代的基团, 所述环选自3-10元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、6-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环;

[0184] L²是任选取代的二价直链或支链C₃₋₆烃链, 其中L²的一个或两个亚甲基单元任选和独立地被-O-、-S-或-N(R')-代替, 并且其中L²的两个取代基任选一起形成任选取代的二价环, 所述二价环选自3-8元饱和或部分不饱和的亚碳环基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基;

[0185] 各个R'独立地选自氢或任选取代的C₁₋₄烷基;

[0186] R³是任选取代的环, 所述环选自3-8元饱和或部分不饱和的单环碳环, 苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳族环;

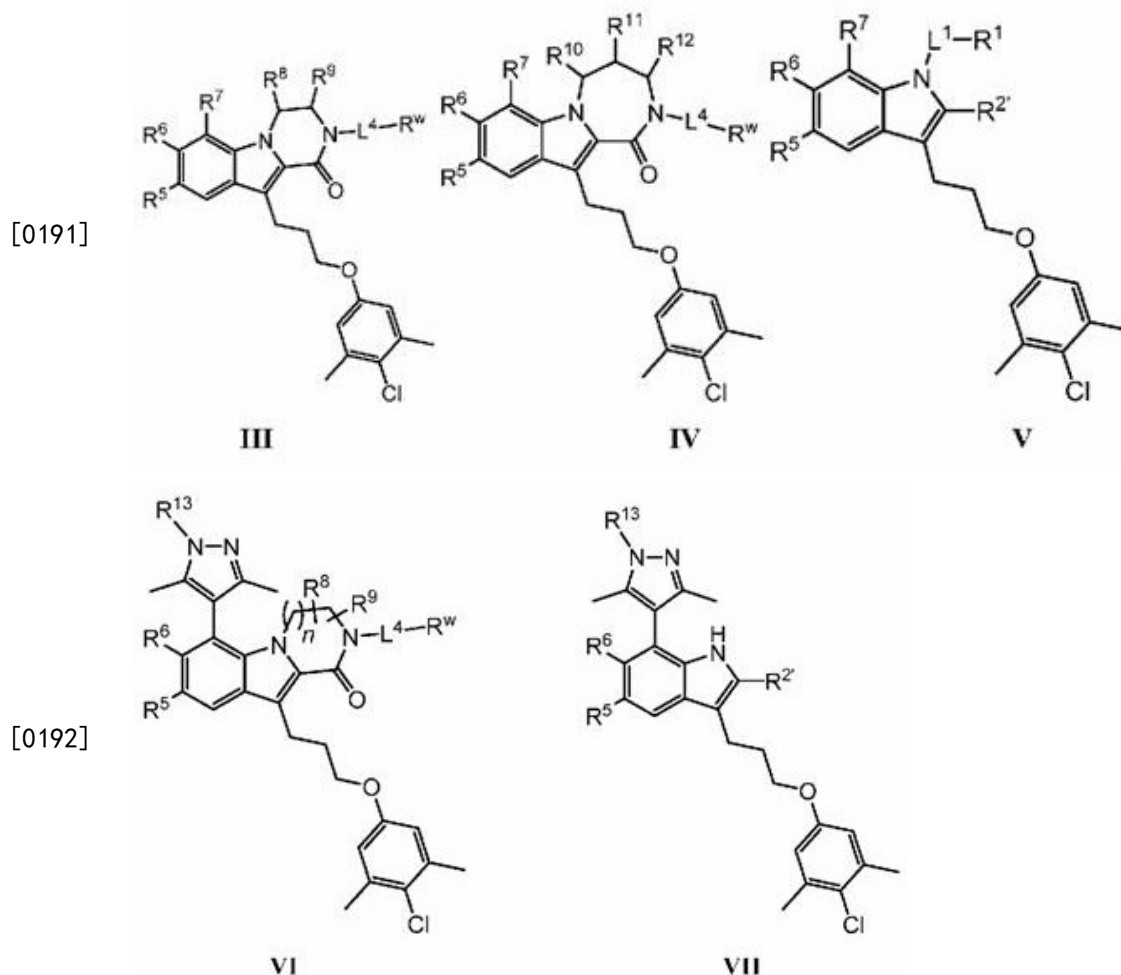
[0187] R⁴、R⁵和R⁶各自独立地选自R、卤素、-CN、-NO₂、-C(O)OR'、-OR'、-SR'、-C(O)N(R')₂、-N(R')₂、-S(O)₂N(R)₂、-N(R')S(O)₂CF₃、-C(O)R'、-N(R')C(O)R'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-N(R')C(O)OR'和-N(R')S(O)₂R';

[0188] R⁷选自氢、卤素、-CN、-NO₂、-C(O)OR、-OCF₃、-OR、-SR、-S(O)₂OR、-P(O)(OH)₂、-C(O)N

(R)₂、-N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂、-N(R)S(O)₂CF₃、-C(O)N(R)S(O)₂R、-S(O)₂N(R)C(O)OR、-S(O)₂N(R)C(O)N(R)₂、-C(O)R、-C(O)N(R)S(O)₂CF₃、-N(R)C(O)R、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-C(NR)N(R)₂、-N(R)C(NR)N(R)₂、-S(O)R、-S(O)₂R、-N(R)C(O)OR或-N(R)S(O)₂R,或选自C₁₋₆脂族基团或环的任选取代的基团,所述环选自3-8元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、8-14元双环或多环的饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-14元双环或多环的饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-14元双环或多环的杂芳环;和

[0189] 任选R¹和R²、R¹和R⁷、R⁴和R⁵、R⁵和R⁶和/或R⁶和R⁷与它们的间插原子一起形成任选取代的环,所述环选自3-8元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环。

[0190] 在一些实施方案中,本发明提供了式III、IV、V、VI和VII中的任一种的化合物或其药学上可接受的盐,其中各变量如上文所定义并如本文中所述。



[0193] 如上文中一般性定义的那样,式I、II或V的L¹选自共价键或任选取代的二价直链或支链C₁₋₆烃链,其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被-Cy-代替。在一些实施方案中,L¹是共价键。在一些实施方案中,L¹是任选取代的二价直链或支链C₁₋₆烃链,其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被-Cy-代替。在一些实施方案中,L¹是任选取代的二价直链

或支链C₁₋₆烃链。在一些实施方案中，L¹是任选取代的二价直链或支链C₁₋₆烃链，其中一个或多个亚甲基单元独立地被-Cy-代替。

[0194] 在一些实施方案中，L¹是任选取代的二价直链或支链C₁₋₆烃链。在一些实施方案中，L¹是任选取代的二价直链或支链C₂₋₆烃链。在一些实施方案中，L¹是任选取代的二价直链或支链C₃₋₆烃链。在一些实施方案中，L¹是任选取代的二价直链或支链C₄₋₆烃链。在一些实施方案中，L¹是任选取代的二价直链或支链C₅₋₆烃链。在一些实施方案中，L¹是任选取代的亚甲基基团。在一些实施方案中，L¹是任选取代的二价C₂烃链。在一些实施方案中，L¹是任选取代的二价直链或支链C₃烃链。在一些实施方案中，L¹是任选取代的二价直链或支链C₄烃链。在一些实施方案中，L¹是任选取代的二价直链或支链C₅烃链。在一些实施方案中，L¹是任选取代的二价直链或支链C₆烃链。

[0195] 在一些实施方案中，L¹是未取代的二价C₁₋₆烃链。在一些实施方案中，L¹是未取代的二价C₂₋₆烃链。在一些实施方案中，L¹是未取代的二价C₃₋₆烃链。在一些实施方案中，L¹是未取代的二价C₄₋₆烃链。在一些实施方案中，L¹是未取代的二价C₅₋₆烃链。在一些实施方案中，L¹是未取代的亚甲基基团。在一些实施方案中，L¹是未取代的二价C₂烃链。在一些实施方案中，L¹是未取代的二价C₃烃链。在一些实施方案中，L¹是未取代的二价C₄烃链。在一些实施方案中，L¹是未取代的二价C₅烃链。在一些实施方案中，L¹是未取代的二价C₆烃链。

[0196] 在一些实施方案中，L¹是取代的二价C₁₋₆烃链。在一些实施方案中，L¹是取代的二价C₂₋₆烃链。在一些实施方案中，L¹是取代的二价C₃₋₆烃链。在一些实施方案中，L¹是取代的二价C₄₋₆烃链。在一些实施方案中，L¹是取代的二价C₅₋₆烃链。在一些实施方案中，L¹是取代的亚甲基基团。在一些实施方案中，L¹是取代的二价C₂烃链。在一些实施方案中，L¹是取代的二价C₃烃链。在一些实施方案中，L¹是取代的二价C₄烃链。在一些实施方案中，L¹是取代的二价C₅烃链。在一些实施方案中，L¹是取代的二价C₆烃链。

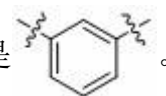
[0197] 在一些实施方案中，L¹是取代的二价C₁₋₆烃链，其中没有取代基是-N(R)₂或-N(R)C(O)R。在一些实施方案中，L¹是取代的二价C₁₋₆烃链，其中没有取代基是-N(R)₂或-NHC(O)R。

[0198] 在一些实施方案中，L¹是任选取代的亚甲基。在一些实施方案中，L¹是-CH₂-。在一些实施方案中，L¹是任选取代的-CH₂CH₂-。在一些实施方案中，L¹是-CH₂CH₂-。在一些实施方案中，L¹是-CH(CH₃)-。在一些实施方案中，L¹是-CH(CH₂CH₃)-。在一些实施方案中，L¹是-CH(Ph)-。在一些实施方案中，L¹是-CH(CH₃)CH₂-。在一些实施方案中，L¹是-CH(Ph)CH₂-。

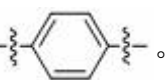
[0199] 在一些实施方案中，L¹是部分不饱和的。在一些实施方案中，L¹包含一个或多个双键。在一些实施方案中，L¹是-CH=CH-。在一些实施方案中，L¹包含一个或多个三键。

[0200] 如上文中一般性定义的那样，式I、II或V的-Cy-是任选取代的二价环，所述二价环独立地选自亚苯基、3-8元饱和或部分不饱和的亚碳环基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元亚杂芳基、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基。

[0201] 在一些实施方案中，-Cy-是任选取代的亚苯基。在一些实施方案中，-Cy-是取代的亚苯基。在一些实施方案中，-Cy-是未取代的亚苯基。在一些实施方案中，-Cy-是

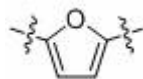


在一些实施方案中，-Cy-是



[0202] 在一些实施方案中，-Cy-是任选取代的二价3-8元饱和或部分不饱和的亚碳环基。在某些实施方案中，-Cy-是任选取代的二价3-8元饱和亚碳环基。在某些实施方案中，-Cy-是任选取代的二价3-6元饱和亚碳环基。在某些实施方案中，-Cy-是任选取代的二价3元饱和和亚碳环基。在某些实施方案中，-Cy-是任选取代的二价4元饱和亚碳环基。在某些实施方案中，-Cy-是任选取代的二价5元饱和亚碳环基。在某些实施方案中，-Cy-是任选取代的二价6元饱和亚碳环基。

[0203] 在一些实施方案中，-Cy-是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价5-6元亚杂芳基。在某些实施方案中，-Cy-是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价5元亚杂芳基。在某些实施方案中，-Cy-是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价5元亚杂芳基。在某些实施方案中，-Cy-是具有一个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价5元亚杂芳基。在一些实施方案中，-Cy-是



在某些实施方案中，-Cy-是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价6-元亚杂芳基。在某些实施方案中，-Cy-是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价6-元亚杂芳基。

[0204] 在一些实施方案中，-Cy-是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基。在某些实施方案中，-Cy-是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价3-8元饱和亚杂环基。在某些实施方案中，-Cy-是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价3-8元饱和亚杂环基。在某些实施方案中，-Cy-是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价5-6元饱和亚杂环基。在某些实施方案中，-Cy-是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价5-6元饱和亚杂环基。在某些实施方案中，-Cy-是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价5元饱和亚杂环基。在某些实施方案中，-Cy-是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价6元饱和亚杂环基。

[0205] 如上文一般性定义的那样，式I、II或V的 R^1 是氢、卤素、R、-OR、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)₂N(R)₂、-N(R)₂、-C(O)N(R)₂、-C(O)R、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-N(R)S(O)₂N(R)₂、-C(O)OH、-C(O)R^x、-S(O)₂OH、-S(O)₂R^y或-S(O)₂R^y。在一些实施方案中， R^1 是氢。在一些实施方案中， R^1 不是氢。在一些实施方案中， R^1 是卤素、R、-OR、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)₂N(R)₂、-N(R)₂、-C(O)N(R)₂、-C(O)R、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-N(R)S(O)₂N(R)₂、-C(O)OH、-C(O)R^x、-S(O)₂OH、-S(O)₂R^y或-S(O)₂R^y。

[0206] 在一些实施方案中， R^1 是卤素。在一些实施方案中， R^1 是-F。在一些实施方案中， R^1 是-Cl。在一些实施方案中， R^1 是-Br。在一些实施方案中， R^1 是-I。

[0207] 在一些实施方案中， R^1 是R。在一些实施方案中， R^1 是R，其中R不是氢。在一些实施方案中， R^1 是任选取代的C₁₋₁₂脂族基团。在一些实施方案中， R^1 是任选取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中， R^1 是甲基。

[0208] 在一些实施方案中， R^1 是-OR。在一些实施方案中， R^1 是-SR。在一些实施方案中， R^1 是-S(O)R。在一些实施方案中， R^1 是-S(O)₂R。在一些实施方案中， R^1 是-S(O)₂N(R)₂。在一些实施方案中， R^1 是-N(R)₂。在一些实施方案中， R^1 是-C(O)N(R)₂。在一些实施方案中， R^1 是-C(O)

R。在一些实施方案中， R^1 是 $-N(R)C(O)R$ 。在一些实施方案中， R^1 是 $-N(R)C(O)OR$ 。在一些实施方案中， R^1 是 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 。在一些实施方案中， R^1 是 $-N(R)S(O)_2R$ 。在一些实施方案中， R^1 是 $-N(R)S(O)_2N(R)_2$ 。在一些实施方案中， R^1 是 $-C(O)OH$ 。在一些实施方案中， R^1 是 $-C(O)R^x$ 。在一些实施方案中， R^1 是 $-C(O)N(R)S(O)_2R$ 。在一些实施方案中， R^1 是 $-C(O)NHS(O)_2R$ 。在一些实施方案中， R^1 是 $-C(O)NHS(O)_2Me$ 。在一些实施方案中， R^1 是 $-S(O)_2OH$ 。在一些实施方案中， R^1 是 $-S(O)R^y$ 。在一些实施方案中， R^1 是 $-S(O)_2R^y$ 。在一些实施方案中， R^1 是 $-S(O)_2N(R)C(O)R$ 。在一些实施方案中， R^1 是 $-S(O)_2NHC(O)R$ 。在一些实施方案中， R^1 是 $-S(O)_2NHC(O)Me$ 。

[0209] 在一些实施方案中， R^1 是R。在一些实施方案中， R^1 是苯基。在一些实施方案中， R^1 是吡啶基。在一些实施方案中， R^1 是2-吡啶基。在一些实施方案中， R^1 是3-吡啶基。在一些实施方案中， R^1 是4-吡啶基。在一些实施方案中， R^1 是吗啉基。

[0210] 如上文一般性定义的那样，式I、II、III、IV、V、VI或VII的 R^x 选自 $-C(O)OR$ 、 $-N(R)S(O)_2CF_3$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 或 $-N(R)S(O)_2R$ 。在一些实施方案中， R^x 是 $-C(O)OR$ 。在一些实施方案中， R^x 是 $-N(R)S(O)_2CF_3$ 。在一些实施方案中， R^x 是 $-N(R)C(O)R$ 。在一些实施方案中， R^x 是 $-NHC(O)R$ 。在一些实施方案中， R^x 是 $-NHC(O)R$ ，其中R不是氢。在一些实施方案中， R^x 是 $-N(R)C(O)OR$ 。在一些实施方案中， R^x 是 $-NHC(O)OR$ 。在一些实施方案中， R^x 是 $-NHC(O)OR$ ，其中R不是氢。在一些实施方案中， R^x 是 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 。在一些实施方案中， R^x 是 $-NHC(O)N(R)_2$ 。在一些实施方案中， R^x 是 $-NHC(O)N(R)_2$ ，其中至少一个R不是氢。在一些实施方案中， R^x 是 $-N(R)S(O)_2R$ 。在一些实施方案中， R^x 是 $-NHS(O)_2R$ 。在一些实施方案中， R^x 是 $-NHS(O)_2R$ ，其中R不是氢。

[0211] 如上文一般性定义的那样，式I、II、III、IV、V、VI或VII的 R^y 选自 $-N(R)C(O)CF_3$ 、 $-N(R)C(O)R$ 或 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 。在一些实施方案中， R^y 是 $-N(R)C(O)CF_3$ 。在一些实施方案中， R^y 是 $-NHC(O)CF_3$ 。在一些实施方案中， R^y 是 $-N(R)C(O)R$ 。在一些实施方案中， R^y 是 $-NHC(O)R$ 。在一些实施方案中， R^y 是 $-NHC(O)R$ ，其中R不是氢。在一些实施方案中， R^y 是 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 。在一些实施方案中， R^y 是 $-NHC(O)N(R)_2$ 。在一些实施方案中， R^y 是 $-NHC(O)N(R)_2$ ，其中至少一个R不是氢。

[0212] 如上文一般性定义的那样，式I、II、III、IV、V、VI或VII的各个R独立地选自氢，或选自 C_{1-12} 脂族基团或环的任选取代的基团，所述环选自3-10元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、6-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环。在一些实施方案中，各个R独立地选自氢，或选自 C_{1-6} 脂族基团或环的任选取代的基团，所述环选自3-10元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环。

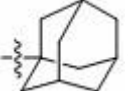
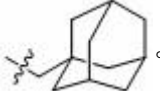
[0213] 在一些实施方案中，R是氢。

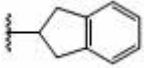
[0214] 在一些实施方案中，R是选自 C_{1-12} 脂族基团或环的任选取代的基团，所述环选自3-10元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、6-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环

饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环。在一些实施方案中,R是选自C₁₋₆脂族基团或环的任选取代的基团,所述环选自3-10元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环。

[0215] 在一些实施方案中,R是取代的。在一些实施方案中,R是未取代的。

[0216] 在一些实施方案中,R是任选取代的C₁₋₁₂脂族基团。在一些实施方案中,R是任选取代的C₁₋₁₀脂族基团。在一些实施方案中,R是任选取代的C₁₋₆脂族基团。在一些实施方案中,R是任选取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,R是任选取代的己基、戊基、丁基、丙基、乙基或甲基。在一些实施方案中,R是任选取代的己基。在一些实施方案中,R是任选取代的戊基。在一些实施方案中,R是任选取代的丁基。在一些实施方案中,R是任选取代的丙基。在一些实施方案中,R是任选取代的乙基。在一些实施方案中,R是任选取代的甲基。在一些实施方案中,R是己基。在一些实施方案中,R是戊基。在一些实施方案中,R是丁基。在一些实施方案中,R是丙基。在一些实施方案中,R是乙基。在一些实施方案中,R是甲基。在一些实施方案中,R是异丙基。在一些实施方案中,R是正丙基。在一些实施方案中,R是叔丁基。在一些实施方案中,R是仲丁基。在一些实施方案中,R是正丁基。在一些实施方案中,R是任选取代的金

刚烷基。在一些实施方案中,R是。在一些实施方案中,R是.

[0217] 在一些实施方案中,R是任选取代的3-10元饱和或部分不饱和的碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的3-10元饱和或部分不饱和的单环、双环或多环碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的3-10元饱和或部分不饱和的单环、双环或三环碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的3-10元饱和或部分不饱和的单环或双环碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的3-10元饱和或部分不饱和的单环碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的4-10元饱和或部分不饱和的双环碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的4-10元饱和或部分不饱和的多环碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的3-10元饱和或部分不饱和的三环碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的3元饱和或部分不饱和的单环碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的4元饱和或部分不饱和的单环碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的5元饱和或部分不饱和的单环碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的6元饱和或部分不饱和的单环碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的6元饱和或部分不饱和的双环碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的7元饱和或部分不饱和的单环碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的7元饱和或部分不饱和的双环碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的8元饱和或部分不饱和的单环碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的8元饱和或部分不饱和的双环碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的9元饱和或部分不饱和的单环碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的9元饱和或部分不饱和的双环碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的9元饱和或部分不饱和的三环碳环。在一些实施方案中,R是。在一些实施方案中,R是任选取代的10元饱和或部分不饱和的单环碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的10元饱和或部分不饱和的双环碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的10-元饱和或部分不饱和的三环碳环。

[0218] 在一些实施方案中,R是任选取代的3-8元饱和单环碳环。在一些实施方案中,R是

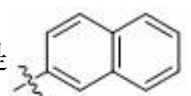
任选取代的环庚基。在一些实施方案中,R是任选取代的环己基。在一些实施方案中,R是任选取代的环戊基。在一些实施方案中,R是任选取代的环丁基。在一些实施方案中,R是任选取代的环丙基。

[0219] 在一些实施方案中,R是任选取代的3-8元不饱和单环碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的环庚烯基。在一些实施方案中,R是任选取代的环己烯基。在一些实施方案中,R是任选取代的环戊烯基。在一些实施方案中,R是任选取代的环丁烯基。在一些实施方案中,R是任选取代的环丙基。

[0220] 在一些实施方案中,R是 。

[0221] 在一些实施方案中,R是任选取代的苯基。在一些实施方案中,R是未取代的苯基。在一些实施方案中,R是取代的苯基。在一些实施方案中,R是4-溴苯基。在一些实施方案中,R是2-三氟甲基苯基。在一些实施方案中,R是4-三氟甲基苯基。在一些实施方案中,R是2-氰基苯基。在一些实施方案中,R是3-氰基苯基。在一些实施方案中,R是4-氰基苯基。在一些实施方案中,R是2-硝基苯基。在一些实施方案中,R是3-硝基苯基。在一些实施方案中,R是4-硝基苯基。

[0222] 在一些实施方案中,R是6-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环。在一些实施方案中,R是6-10元双环饱和环。在一些实施方案中,R是8-10元双环部分不饱和环。在一些实施方案中,R是8-10元双环芳基环。在一些实施方案中,R是任选取代的萘基。在一些实施方案中,R是

。

[0223] 在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的3-8元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的取代的3-8元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的3-8元饱和或部分不饱和的杂环。

[0224] 在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的3-8元饱和杂环。在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的取代的3-8元饱和杂环。在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的3-8元饱和杂环。

[0225] 在一些实施方案中,R是有一个选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的3元饱和杂环。示例性的R基团包括但不限于任选取代的吡丙啶基、硫杂丙环基(thiiranyl)或环氧乙烷基。在一些实施方案中,R是有一个选自氮、氧或硫的杂原子的取代的3元饱和杂环。在一些实施方案中,R是有一个选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的饱和3元杂环。

[0226] 在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的4元饱和杂环。示例性的R基团包括但不限于任选取代的氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、氧氮杂环丁烷基、硫氮杂环丁烷基或二氮杂环丁烷基。在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的取代的4元饱和杂环。在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的4元饱和杂环。

[0227] 在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5

元饱和杂环。示例性R基团包括但不限于任选取代的吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、噁唑烷基、二氧戊环基、氧硫杂环戊烷基、噻唑烷基、二硫戊环基、咪唑烷基、异噻唑烷基、吡唑烷基、异噁唑烷基或噻唑烷基。在一些实施方案中，R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的取代的5元饱和杂环。在一些实施方案中，R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5元饱和杂环。

[0228] 在一些实施方案中，R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6元饱和杂环。示例性R基团包括但不限于任选取代的哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、二噻烷基、二噁烷基和氧硫杂环己烷基。在一些实施方案中，R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的取代的6元饱和杂环。在一些实施方案中，R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的6元饱和杂环。

[0229] 在一些实施方案中，R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的7元饱和杂环。示例性R基团包括但不限于任选取代的氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、氧氮杂环庚烷基、硫氮杂环庚烷基、二氧杂环庚烷基、氧硫杂环庚烷基或二硫杂环庚烷基。在一些实施方案中，R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的取代的7元饱和杂环。在一些实施方案中，R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的7元饱和杂环。

[0230] 在一些实施方案中，R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的8元饱和杂环。在一些实施方案中，R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的取代的8元饱和杂环。在一些实施方案中，R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的8元饱和杂环。

[0231] 在一些实施方案中，R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的3-8元部分不饱和杂环。在某些实施方案中，R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-7元部分不饱和环。在某些实施方案中，R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元部分不饱和环。

[0232] 在某些实施方案中，R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5元部分不饱和环。示例性R基团包括但不限于任选取代的二氢咪唑基、二氢噻唑基、二氢噁唑基或噁唑啉基。

[0233] 在某些实施方案中，R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6元部分不饱和环。示例性R基团包括但不限于任选取代的二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、二氢吡嗪基、四氢吡嗪基、二氢二氧杂环己二烯基(dihydrodioxinyl)、二氢氧硫杂环己二烯基(dihydrooxathiinyl)、二氢噁嗪基、二氢二硫杂环己二烯基(dihydrodithiine)、二氢噻嗪、二氧杂环己二烯基(dioxinyl)、氧硫杂环己二烯基(oxathiinyl)、噁嗪基、二硫杂环己二烯基(dithiinyl)或噻嗪基。

[0234] 在某些实施方案中，R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的7元部分不饱和环。示例性R基团包括但不限于任选取代的氮杂萘基、氧杂萘基、硫杂萘基、二氮杂萘基、氧氮杂萘基、硫氮杂萘基、三氮杂萘基、氧杂二氮杂萘基、硫杂二氮杂萘基、二氢氮杂萘基、二氢氧杂萘基、二氢硫杂萘基、二氢二氮杂萘基、二氢氧氮杂萘基、二氢硫氮杂萘基、四氢氮杂萘基、四氢氧杂萘基、四氢硫杂萘基、四氢二氮杂萘基、四氢氧氮杂萘基或四氢硫氮杂萘基。

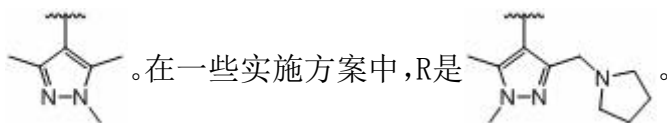
[0235] 在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的8元部分不饱和环。

[0236] 在一些实施方案中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。在一些实施方案中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的取代的5-6元杂芳环。在一些实施方案中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6元杂芳环。

[0237] 在一些实施方案中,R是具有1-4个选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5元杂芳环。在一些实施方案中,R是具有1-4个选自氮、氧或硫的杂原子的取代的5元杂芳环。在一些实施方案中,R是具有1-4个选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5元杂芳环。在一些实施方案中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6元杂芳环。在一些实施方案中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的取代的6元杂芳环。在一些实施方案中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的6元杂芳环。

[0238] 在一些实施方案中,R是有一个选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5元杂芳环。在一些实施方案中,R选自任选取代的吡咯基、呋喃基或噻吩基。在一些实施方案中,R是任选取代的吡咯基。在一些实施方案中,R是任选取代的呋喃基。在一些实施方案中,R是任选取代的噻吩基。

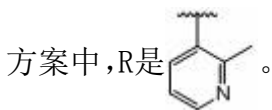
[0239] 在一些实施方案中,R是具有两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5元杂芳环。在某些实施方案中,R是有一个氮原子和选自硫或氧的附加杂原子的任选取代的5元杂芳环。示例性R基团包括但不限于任选取代的吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基或异噁唑基。在一些实施方案中,R是任选取代的吡唑基。在一些实施方案中,R是



[0240] 在一些实施方案中,R是具有三个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5元杂芳环。示例性R基团包括但不限于任选取代的三唑基、噁二唑基或噻二唑基。

[0241] 在一些实施方案中,R是具有四个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5元杂芳环。示例性R基团包括但不限于任选取代的四唑基、噁三唑基和噻三唑基。

[0242] 在一些实施方案中,R是具有1-4个氮原子的6元杂芳环。在一些实施方案中,R是具有1-3个氮原子的6元杂芳环。在其它实施方案中,R是具有1-2个氮原子的任选取代的6元杂芳环。在一些实施方案中,R是具有四个氮原子的任选取代的6元杂芳环。在一些实施方案中,R是具有三个氮原子的任选取代的6元杂芳环。在一些实施方案中,R是具有两个氮原子的任选取代的6元杂芳环。在某些实施方案中,R是有一个氮原子的任选取代的6元杂芳环。示例性R基团包括但不限于任选取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基或四嗪基。在一些实施方案中,R是任选取代的吡啶基。在一些实施方案中,R是吡啶基。在一些实施



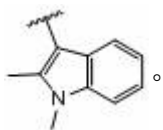
[0243] 在一些实施方案中,R是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中,R是任选取代的吡啶基。在一些实施方案中,R是任选取代的异吡啶基。在一些实施方案中,R是任选取代的1, 2, 3, 4-四氢喹啉

基。在一些实施方案中,R是任选取代的1, 2, 3, 4-四氢异喹啉基。在一些实施方案中,R是任选取代的氮杂双环[3.2.1]辛烷基。

[0244] 在一些实施方案中,R是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环。

[0245] 在一些实施方案中,R是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中,R是具有两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中,R是任选取代的1,4-二氢吡咯并[3,2-*b*]吡咯基、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]吡咯基、4*H*-噻吩并[3,2-*b*]吡咯基、呋喃并[3,2-*b*]呋喃基、噻吩并[3,2-*b*]呋喃基、噻吩并[3,2-*b*]噻吩基、1*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑基、吡咯并[2,1-*b*]噁唑基或吡咯并[2,1-*b*]噻唑基。在一些实施方案中,R是具有三个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中,R是任选取代的二氢吡咯并咪唑基、1*H*-呋喃并咪唑基、1*H*-噻吩并咪唑基、呋喃并噁唑基、呋喃并异噁唑基、4*H*-吡咯并噁唑基、4*H*-吡咯并异噁唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并异噁唑基、4*H*-吡咯并噻唑基、呋喃并噻唑基、噻吩并噻唑基、1*H*-咪唑并咪唑基、咪唑并噁唑基或咪唑并[5,1-*b*]噻唑基。在一些实施方案中,R是具有四个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中,R是具有五个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。

[0246] 在一些实施方案中,R是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在其它实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在某些实施方案中,R是具有一个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中,R是任选取代的吡啶基。在某些实施方案中,R是任选取代的苯并呋喃基。在某些实施方案中,R是任选取代的苯并[*b*]噻吩基。在某些实施方案中,R是具有两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中,R是任选取代的氮杂吡啶基。在某些实施方案中,R是任选取代的苯并咪唑基。在某些实施方案中,R是任选取代的苯并噻唑基。在某些实施方案中,R是任选取代的苯并噁唑基。在某些实施方案中,R是任选取代的吡啶基。在某些实施方案中,R是具有三个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在某些实施方案中,R是任选取代的噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基或咪唑并吡啶基。在某些实施方案中,R是具有四个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在某些实施方案中,R是任选取代的嘌呤基、噁唑并嘧啶基、噻唑并嘧啶基、噁唑并吡嗪基、噻唑并吡嗪基、咪唑并吡嗪基、噁唑并哒嗪基、噻唑并哒嗪基或咪唑并哒嗪基。在某些实施方案中,R是具有五个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在某些实施方案中,R是



[0247] 在某些实施方案中,R是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳环。在某些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选

取代的6,6-稠合杂芳环。在其它实施方案中,R是具有一个选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中,R是任选取代的喹啉基。在一些实施方案中,R是任选取代的异喹啉基。在一些实施方案中,R是具有两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中,R是任选取代的喹啉基、酞嗪基、喹喔啉基或茌啉基。在一些实施方案中,R是具有三个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中,R是任选取代的吡啶并嘧啶基、吡啶并哒嗪基、吡啶并吡嗪基或苯并三嗪基。在一些实施方案中,R是具有四个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中,R是任选取代的吡啶并三嗪基、蝶啶基、吡嗪并吡嗪基、吡嗪并哒嗪基、哒嗪并哒嗪基、嘧啶并哒嗪基或嘧啶并嘧啶基。在一些实施方案中,R是具有五个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳环。

[0248] 如上文一般性定义的那样,式I或II的 R^2 是 $-C(O)-L^3-R^z$ 、 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 、 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$ 、 $-C(O)O-L^3-R^z$ 或 $-C(O)S-L^3-R^z$ 。

[0249] 在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$,其中连接至氮原子的R基团与 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的4-8元饱和、部分不饱和或芳基环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$,其中连接至氮原子的R基团与 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的4-8元饱和、部分不饱和或芳基环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$,其中连接至氮原子的R基团与 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的4-8元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0250] 在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)-L^3-R^z$ 。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$ 。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)O-L^3-R^z$ 。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)S-L^3-R^z$ 。

[0251] 如上文一般性定义的那样,式I或II的 L^3 选自共价键或任选取代的二价直链或支链 C_{1-8} 烃链,其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R)-$ 代替。在一些实施方案中, L^3 选自共价键或任选取代的二价直链或支链 C_{1-8} 烃链,其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 或 $-S(O)-$ 代替。在一些实施方案中, L^3 选自共价键或任选取代的二价直链或支链 C_{1-8} 烃链,其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-C(O)N(R)-$ 代替。 L^3 选自共价键或任选取代的二价直链或支链 C_{1-8} 烃链,其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-Cy-$ 或 $-O-$ 代替。

[0252] 在一些实施方案中, L^3 是共价键。在一些实施方案中, L^3 是任选取代的二价直链或支链 C_{1-8} 烃链,其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R)-$ 代替。在一些实施方案中, L^3 是任选取代的亚甲基基团或 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R)-$ 。在一些实施方案中, L^3 是任选取代的二价直链或支链 C_{2-8} 烃链,其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R)-$ 代替。

在一些实施方案中, L^3 是任选取代的二价直链或支链 C_3 烃链, 其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-C_y-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R)-$ 代替。在一些实施方案中, L^3 是任选取代的二价直链或支链 C_4 烃链, 其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-C_y-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R)-$ 代替。在一些实施方案中, L^3 是任选取代的二价直链或支链 C_5 烃链, 其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-C_y-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R)-$ 代替。在一些实施方案中, L^3 是任选取代的二价直链或支链 C_6 烃链, 其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-C_y-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R)-$ 代替。在一些实施方案中, L^3 是任选取代的二价直链或支链 C_7 烃链, 其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-C_y-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R)-$ 代替。在一些实施方案中, L^3 是任选取代的二价直链或支链 C_8 烃链, 其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-C_y-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R)-$ 代替。

[0253] 在一些实施方案中, L^3 是任选取代的二价直链或支链 C_{1-8} 烃链, 其中一个或多个亚甲基单元独立地被 $-C_y-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R)-$ 代替。在一些实施方案中, L^3 是任选取代的二价直链或支链 C_{1-8} 烃链, 其中一个或多个亚甲基单元独立地被 $-C_y-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 或 $-S(O)-$ 代替。在一些实施方案中, L^3 是任选取代的二价直链或支链 C_{1-8} 烃链, 其中一个或多个亚甲基单元独立地被 $-C_y-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-C(O)N(R)-$ 代替。在一些实施方案中, L^3 是任选取代的二价直链或支链 C_{1-8} 烃链, 其中一个或多个亚甲基单元独立地被 $-C_y-$ 或 $-O-$ 代替。

[0254] 在一些实施方案中, L^3 是任选取代的二价直链或支链 C_{1-8} 烃链。在一些实施方案中, L^3 是二价直链或支链 C_{1-8} 烃链。在一些实施方案中, L^3 是二价直链 C_{1-8} 烃链。

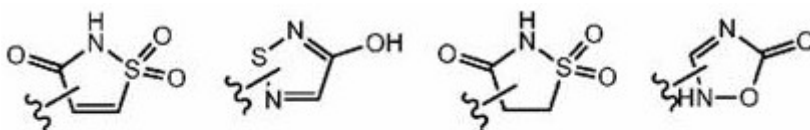
[0255] 在一些实施方案中, L^3 的一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-C_y-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 或 $-S(O)-$ 代替。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)-L^3-R^z$ 、 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 、 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$ 、 $-C(O)O-L^3-R^z$ 或 $-C(O)S-L^3-R^z$, 其中直接键合至所述 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-C(O)N(R)-C(R)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 或 $-C(O)S-$ 部分的 L^3 的亚甲基单元任选和独立地被 $-C_y-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 或 $-S(O)-$ 代替。在一些实施方案中, L^3 的一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-C_y-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-C(O)N(R)-$ 代替。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)-L^3-R^z$ 、 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 、 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$ 、 $-C(O)O-L^3-R^z$ 或 $-C(O)S-L^3-R^z$, 其中直接键合至所述 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-C(O)N(R)-C(R)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 或 $-C(O)S-$ 部分的 L^3 的亚甲基单元任选和独立地被 $-C_y-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-C(O)N(R)-$ 代替。在一些实施方案中, L^3 的一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-C_y-$ 或 $-O-$ 代替。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)-L^3-R^z$ 、 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 、 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$ 、 $-C(O)O-L^3-R^z$ 或 $-C(O)S-L^3-R^z$, 其中直接键合至所述 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-C(O)N(R)-C(R)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 或 $-C(O)S-$ 部分 L^3 的亚甲基单元任选和独立地被 $-C_y-$ 或 $-O-$ 代替。

[0256] 在一些实施方案中,一个或多个亚甲基单元独立地被-Cy-、-O-、-S-、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)S(O)₂-、-C(O)-、-C(O)N(R)-、-S(O)-、-S(O)₂-或-S(O)₂N(R)-代替。在一些实施方案中,一个或多个亚甲基单元被-Cy-代替。在一些实施方案中,一个或多个亚甲基单元被-O-代替。在一些实施方案中,一个或多个亚甲基单元被-S-代替。在一些实施方案中,一个或多个亚甲基单元被-N(R)-代替。在一些实施方案中,一个或多个亚甲基单元被-N(R)C(O)-代替。在一些实施方案中,一个或多个亚甲基单元被-N(R)S(O)₂-代替。在一些实施方案中,一个或多个亚甲基单元被-C(O)-代替。在一些实施方案中,一个或多个亚甲基单元被-C(O)N(R)-代替。在一些实施方案中,一个或多个亚甲基单元被-S(O)-代替。在一些实施方案中,一个或多个亚甲基单元被-S(O)₂-代替。在一些实施方案中,一个或多个亚甲基单元被-S(O)₂N(R)-代替。

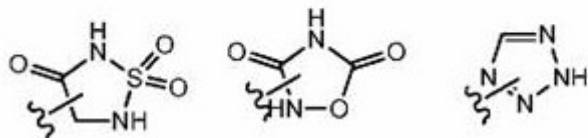
[0257] 在一些实施方案中,直接键合至R^z的L³的亚甲基单元任选被-Cy-代替。在一些实施方案中,直接键合至R^z的L³的亚甲基单元被-Cy-代替。在一些实施方案中,直接键合至R^z的L³的亚甲基单元被任选取代的亚苯基代替。在一些实施方案中,直接键合至R^z的L³的亚甲基单元被具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元亚杂芳基代替。

[0258] 在一些实施方案中,L³是-NRS(O)₂(CH₂)₂N(R)C(O)-。

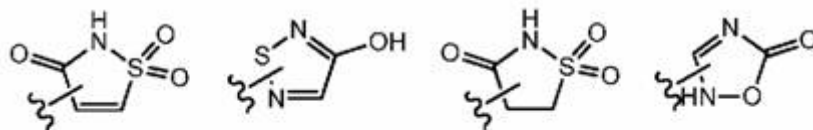
[0259] 如上文中一般性定义的那样,式I或II的R^z是氢、R、-OR、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)₂N(R)₂、-N(R)₂、-C(O)N(R)₂、-C(O)R、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-N(R)S(O)₂N(R)₂、-C(O)OH、-C(O)R^x、-S(O)₂OH或-S(O)₂R^y,或选自:



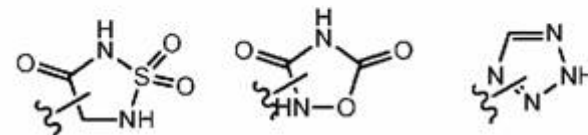
[0260]



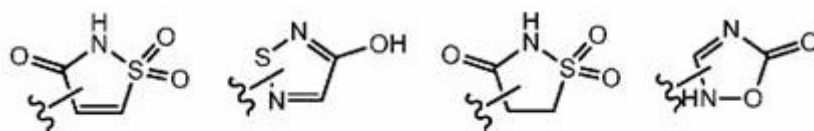
[0261] 在一些实施方案中,R^z是-OR、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)₂N(R)₂、-N(R)₂、-C(O)N(R)₂、-C(O)R、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-N(R)S(O)₂N(R)₂、-C(O)OH、-C(O)R^x、-S(O)₂OH或-S(O)₂R^y,或选自:



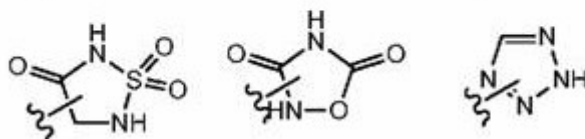
[0262]



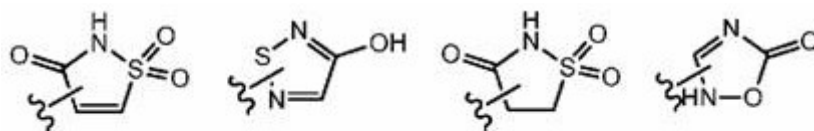
[0263] 在一些实施方案中,R^z是-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)₂N(R)₂、-N(R)₂、-C(O)N(R)₂、-C(O)R、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-N(R)S(O)₂N(R)₂、-C(O)OH、-C(O)R^x、-S(O)₂OH或-S(O)₂R^y,或选自:



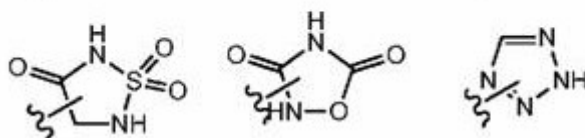
[0264]



[0265] 在一些实施方案中, R^z 是 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-S(O)_2OH$ 或 $-S(O)_2R^y$, 或选自:



[0266]



[0267] 在一些实施方案中, R^z 是 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-S(O)_2OH$ 或 $-S(O)_2R^y$ 。在一些实施方案中, R^z 是 $-COOH$ 、 $-C(O)N(R)SO_2R$ 或 $-SO_2N(R)C(O)R$ 。在一些实施方案中, R^z 是 $-COOH$ 、 $-C(O)NHSO_2R$ 或 $-SO_2NHC(O)R$ 。

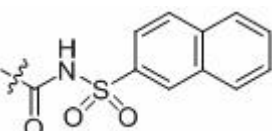
[0268] 在一些实施方案中, R^z 是氢。在一些实施方案中, R^z 不是氢。

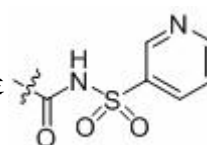
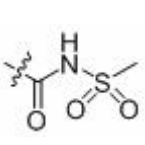
[0269] 在一些实施方案中, R^z 是 R 。在一些实施方案中, R^z 是 R , 其中 R 不是氢。

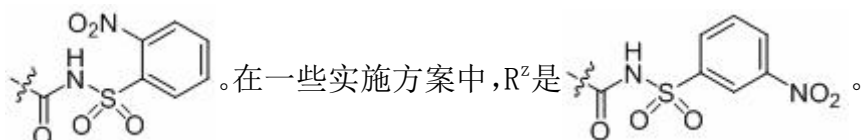
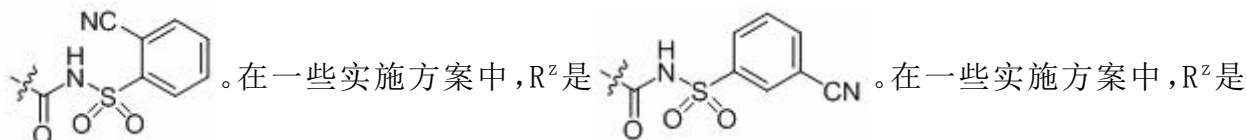
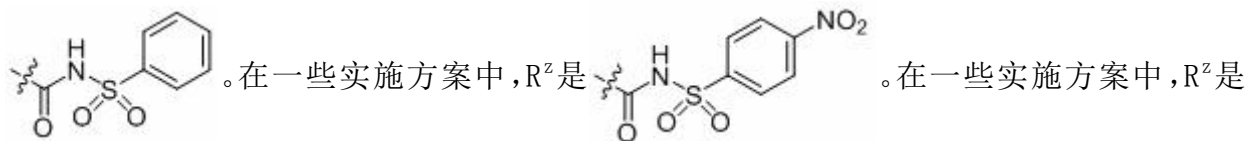
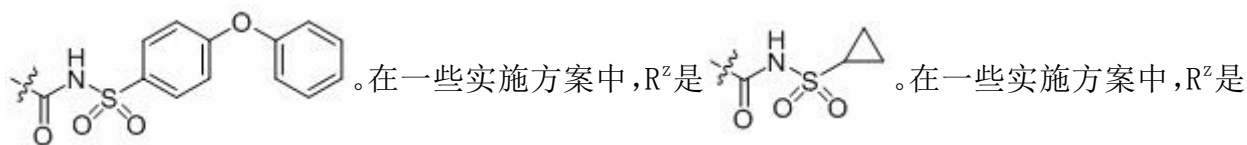
[0270] 在一些实施方案中, R^z 是 $-OR$ 。在一些实施方案中, R^z 是 $-SR$ 。在一些实施方案中, R^z 是 $-S(O)R$ 。在一些实施方案中, R^z 是 $-S(O)_2R$ 。在一些实施方案中, R^z 是 $-S(O)_2N(R)_2$ 。在一些实施方案中, R^z 是 $-N(R)_2$ 。在一些实施方案中, R^z 是 $-C(O)N(R)_2$ 。在一些实施方案中, R^z 是 $-C(O)R$ 。在一些实施方案中, R^z 是 $-N(R)C(O)R$ 。在一些实施方案中, R^z 是 $-N(R)C(O)OR$ 。在一些实施方案中, R^z 是 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 。在一些实施方案中, R^z 是 $-N(R)S(O)_2R$ 。在一些实施方案中, R^z 是 $-N(R)S(O)_2N(R)_2$ 。

[0271] 在一些实施方案中, R^z 是 $-C(O)OH$ 。

[0272] 在一些实施方案中, R^z 是 $-C(O)R^x$ 。在一些实施方案中, R^z 是 $-C(O)N(R)S(O)_2R$ 。在一些实施方案中, R^z 是 $-C(O)NHS(O)_2R$ 。在一些实施方案中, R^z 是 $-C(O)N(R)S(O)_2R$, 其中 R 不是氢。在一些实施方案中, R^z 是 $-C(O)NHS(O)_2R$, 其中 R 不是氢。在一些实施方案中, R^z 是 $-C(O)N(R)S(O)_2R$, 其中 R 是任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中, R^z 是 $-C(O)NHS(O)_2R$, 其中 R 是任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中, R^z 是 $-C(O)N(R)S(O)_2Me$ 。在一些实施方案

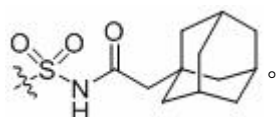
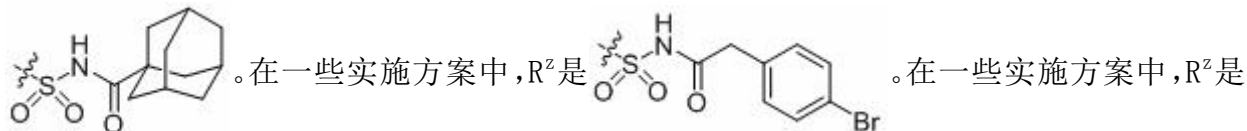
中, R^z 是 $-C(O)NHS(O)_2Me$ 。在一些实施方案中, R^z 是 。在一些实施方案

中, R^z 是 。在一些实施方案中, R^z 是 。在一些实施方案中, R^z 是

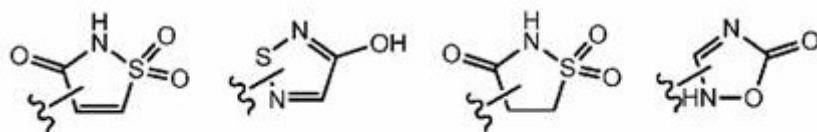


[0273] 在一些实施方案中, R^z 是 $-S(O)_2OH$ 。

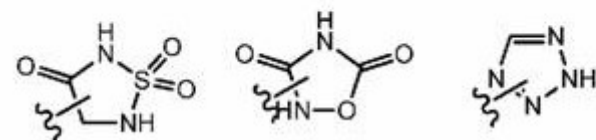
[0274] 在一些实施方案中, R^z 是 $-S(O)_2R^v$ 。在一些实施方案中, R^z 是 $-S(O)_2N(R)C(O)R$ 。在一些实施方案中, R^z 是 $-S(O)_2NHC(O)R$ 。在一些实施方案中, R^z 是 $-S(O)_2N(R)C(O)R$, 其中 R 不是氢。在一些实施方案中, R^z 是 $-S(O)_2NHC(O)R$, 其中 R 不是氢。在一些实施方案中, R^z 是 $-S(O)_2N(R)C(O)R$, 其中 R 是任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中, R^z 是 $-S(O)_2NHC(O)R$, 其中 R 是任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中, R^z 是 $-S(O)_2N(R)C(O)Me$ 。在一些实施方案中, R^z 是 $-S(O)_2NHC(O)Me$ 。在一些实施方案中, R^z 是



[0275] 在一些实施方案中, R^z 选自:



[0276]



[0277] 如上文中一般性定义的那样, 式V或VII的 $R^{2'}$ 是 $-C(O)-L^4-R^w$ 、 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 、 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$ 、 $-C(O)O-L^4-R^w$ 或 $-C(O)S-L^4-R^w$ 。

[0278] 在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的 R 基团与 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂

原子的任选取代的4-8元饱和、部分不饱和或芳基环。在一些实施方案中, R^{2*} 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的4-8元饱和、部分不饱和或芳基环。在一些实施方案中, R^{2*} 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的4-8元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0279] 在一些实施方案中, R^{2*} 是 $-C(O)-L^4-R^w$ 。在一些实施方案中, R^{2*} 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 。在一些实施方案中, R^{2*} 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$ 。在一些实施方案中, R^{2*} 是 $-C(O)O-L^4-R^w$ 。在一些实施方案中, R^{2*} 是 $-C(O)S-L^4-R^w$ 。

[0280] 如上文中一般性定义的那样, 式III、IV、V、VI或VII的 L^4 独立地选自共价键或任选取代的二价直链或支链 C_{1-8} 烃链, 其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-Cy'$ 、 $-O$ 、 $-S$ 、 $-N(R)$ 、 $-N(R)C(O)$ 、 $-N(R)S(O)_2$ 、 $-C(O)$ 、 $-C(O)N(R)$ 、 $-S(O)$ 、 $-S(O)_2$ 或 $-S(O)_2N(R)$ 代替。

[0281] 在一些实施方案中, L^4 选自共价键或任选取代的二价直链或支链 C_{1-8} 烃链, 其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-Cy'$ 、 $-O$ 、 $-S$ 、 $-N(R)$ 、 $-N(R)C(O)$ 、 $-C(O)$ 、 $-C(O)N(R)$ 或 $-S(O)$ 代替。在一些实施方案中, L^4 选自共价键或任选取代的二价直链或支链 C_{1-8} 烃链, 其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-Cy'$ 、 $-O$ 、 $-N(R)$ 、 $-N(R)C(O)$ 、 $-C(O)$ 或 $-C(O)N(R)$ 代替。 L^4 选自共价键或任选取代的二价直链或支链 C_{1-8} 烃链, 其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-Cy'$ 或 $-O$ 代替。

[0282] 在一些实施方案中, L^4 是共价键。在一些实施方案中, L^4 是任选取代的二价直链或支链 C_{1-8} 烃链, 其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-Cy'$ 、 $-O$ 、 $-S$ 、 $-N(R)$ 、 $-N(R)C(O)$ 、 $-N(R)S(O)_2$ 、 $-C(O)$ 、 $-C(O)N(R)$ 、 $-S(O)$ 、 $-S(O)_2$ 或 $-S(O)_2N(R)$ 代替。在一些实施方案中, L^4 是任选取代的亚甲基基团或 $-Cy'$ 、 $-O$ 、 $-S$ 、 $-N(R)$ 、 $-N(R)C(O)$ 、 $-N(R)S(O)_2$ 、 $-C(O)$ 、 $-C(O)N(R)$ 、 $-S(O)$ 、 $-S(O)_2$ 或 $-S(O)_2N(R)$ 。在一些实施方案中, L^4 是任选取代的二价直链或支链 C_2 烃链, 其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-Cy'$ 、 $-O$ 、 $-S$ 、 $-N(R)$ 、 $-N(R)C(O)$ 、 $-N(R)S(O)_2$ 、 $-C(O)$ 、 $-C(O)N(R)$ 、 $-S(O)$ 、 $-S(O)_2$ 或 $-S(O)_2N(R)$ 代替。在一些实施方案中, L^4 是任选取代的二价直链或支链 C_3 烃链, 其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-Cy'$ 、 $-O$ 、 $-S$ 、 $-N(R)$ 、 $-N(R)C(O)$ 、 $-N(R)S(O)_2$ 、 $-C(O)$ 、 $-C(O)N(R)$ 、 $-S(O)$ 、 $-S(O)_2$ 或 $-S(O)_2N(R)$ 代替。在一些实施方案中, L^4 是任选取代的二价直链或支链 C_4 烃链, 其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-Cy'$ 、 $-O$ 、 $-S$ 、 $-N(R)$ 、 $-N(R)C(O)$ 、 $-N(R)S(O)_2$ 、 $-C(O)$ 、 $-C(O)N(R)$ 、 $-S(O)$ 、 $-S(O)_2$ 或 $-S(O)_2N(R)$ 代替。在一些实施方案中, L^4 是任选取代的二价直链或支链 C_5 烃链, 其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-Cy'$ 、 $-O$ 、 $-S$ 、 $-N(R)$ 、 $-N(R)C(O)$ 、 $-N(R)S(O)_2$ 、 $-C(O)$ 、 $-C(O)N(R)$ 、 $-S(O)$ 、 $-S(O)_2$ 或 $-S(O)_2N(R)$ 代替。在一些实施方案中, L^4 是任选取代的二价直链或支链 C_6 烃链, 其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-Cy'$ 、 $-O$ 、 $-S$ 、 $-N(R)$ 、 $-N(R)C(O)$ 、 $-N(R)S(O)_2$ 、 $-C(O)$ 、 $-C(O)N(R)$ 、 $-S(O)$ 、 $-S(O)_2$ 或 $-S(O)_2N(R)$ 代替。在一些实施方案中, L^4 是任选取代的二价直链或支链 C_7 烃链, 其中一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-Cy'$ 、 $-O$ 、 $-S$ 、 $-N(R)$ 、 $-N(R)C(O)$ 、 $-N(R)S(O)_2$ 、 $-C(O)$ 、 $-C(O)N(R)$ 、 $-S(O)$ 、 $-S(O)_2$ 或 $-S(O)_2N(R)$ 代替。在一些实施方案中, L^4 是任选取代的二价直链或支链 C_8 烃链, 其中一个或多个亚甲基单元任

选和独立地被 $-Cy'$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R)-$ 代替。

[0283] 在一些实施方案中, L^4 是任选取代的二价直链或支链 C_{1-8} 烃链,其中一个或多个亚甲基单元独立地被 $-Cy'$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R)-$ 代替。在一些实施方案中, L^4 是任选取代的二价直链或支链 C_{1-8} 烃链,其中一个或多个亚甲基单元独立地被 $-Cy'$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 或 $-S(O)-$ 代替。在一些实施方案中, L^4 是任选取代的二价直链或支链 C_{1-8} 烃链,其中一个或多个亚甲基单元独立地被 $-Cy'$ 、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-C(O)N(R)-$ 代替。在一些实施方案中, L^4 是任选取代的二价直链或支链 C_{1-8} 烃链,其中一个或多个亚甲基单元独立地被 $-Cy'$ 或 $-O-$ 代替。

[0284] 在一些实施方案中, L^4 是任选取代的二价直链或支链 C_{1-8} 烃链。在一些实施方案中, L^4 是二价直链或支链 C_{1-8} 烃链。在一些实施方案中, L^4 是二价直链 C_{1-8} 烃链。

[0285] 在一些实施方案中, L^4 的一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-Cy'$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 或 $-S(O)-$ 代替。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)-L^4-R^w$ 、 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 、 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$ 、 $-C(O)O-L^4-R^w$ 或 $-C(O)S-L^4-R^w$,其中直接键合至所述 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-C(O)N(R)-C(R)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 或 $-C(O)S-$ 部分的 L^4 的亚甲基单元任选和独立地被 $-Cy'$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 或 $-S(O)-$ 代替。在一些实施方案中, L^4 的一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-Cy'$ 、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-C(O)N(R)-$ 代替。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)-L^4-R^w$ 、 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 、 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$ 、 $-C(O)O-L^4-R^w$ 或 $-C(O)S-L^4-R^w$,其中直接键合至所述 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-C(O)N(R)-C(R)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 或 $-C(O)S-$ 部分的 L^4 的亚甲基单元任选和独立地被 $-Cy'$ 、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-C(O)N(R)-$ 代替。在一些实施方案中, L^4 的一个或多个亚甲基单元任选和独立地被 $-Cy'$ 或 $-O-$ 代替。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)-L^4-R^w$ 、 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 、 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$ 、 $-C(O)O-L^4-R^w$ 或 $-C(O)S-L^4-R^w$,其中直接键合至所述 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-C(O)N(R)-C(R)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 或 $-C(O)S-$ 部分的 L^4 的亚甲基单元任选和独立地被 $-Cy'$ 或 $-O-$ 代替。

[0286] 在一些实施方案中,一个或多个亚甲基单元独立地被 $-Cy'$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R)-$ 代替。在一些实施方案中,一个或多个亚甲基单元被 $-Cy'$ 代替。在一些实施方案中,一个或多个亚甲基单元被 $-O-$ 代替。在一些实施方案中,一个或多个亚甲基单元被 $-S-$ 代替。在一些实施方案中,一个或多个亚甲基单元被 $-N(R)-$ 代替。在一些实施方案中,一个或多个亚甲基单元被 $-N(R)C(O)-$ 代替。在一些实施方案中,一个或多个亚甲基单元被 $-N(R)S(O)_2-$ 代替。在一些实施方案中,一个或多个亚甲基单元被 $-C(O)-$ 代替。在一些实施方案中,一个或多个亚甲基单元被 $-C(O)N(R)-$ 代替。在一些实施方案中,一个或多个亚甲基单元被 $-S(O)-$ 代替。在一些实施方案中,一个或多个亚甲基单元被 $-S(O)_2-$ 代替。在一些实施方案中,一个或多个亚甲基单元被 $-S(O)_2N(R)-$ 代替。

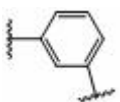
[0287] 在一些实施方案中,直接键合至 R^w 的 L^4 的亚甲基单元任选被 $-Cy'$ 代替。在一些实施方案中,直接键合至 R^w 的 L^4 的亚甲基单元被 $-Cy'$ 代替。在一些实施方案中,直接键合至 R^w 的 L^4 的亚甲基单元被任选取代的亚苯基代替。在一些实施方案中,直接键合至 R^w 的 L^4 的亚甲

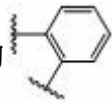
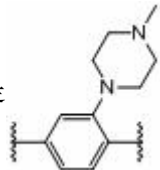
基单元被具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元亚杂芳基代替。在一些实施方案中,直接键合至 R^w 的 L^4 的亚甲基单元被具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基代替。在一些实施方案中,直接键合至 R^w 的 L^4 的亚甲基单元被具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的8-10元双环亚芳基或亚杂芳基代替。在一些实施方案中,直接键合至 R^w 的 L^4 的亚甲基单元被具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的8-10元饱和或部分不饱和的亚杂环基代替。

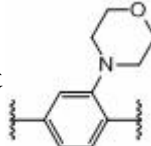
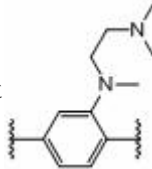
[0288] 在一些实施方案中, L^4 是 $-NRS(O)_2(CH_2)_2N(R)C(O)-$ 。

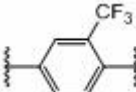
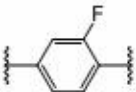
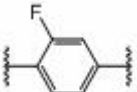
[0289] 如上文中一般性定义的那样,式III、IV、V、VI或VII的 $-Cy'$ 是任选取代的二价环,独立地选自亚苯基、3-8元饱和或部分不饱和的亚碳环基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元亚杂芳基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环亚芳基或亚杂芳基、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元饱和或部分不饱和的亚杂环基。

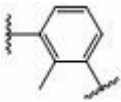
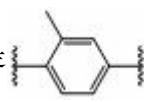
[0290] 在一些实施方案中, $-Cy'$ 是任选取代的亚苯基。在一些实施方案中, $-Cy'$ 是取代的亚苯基。在一些实施方案中, $-Cy'$ 是未取代的亚苯基。在一些实施方案中, $-Cy'$ 是任选取代的

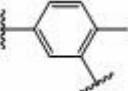
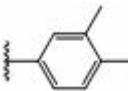
取代的。在一些实施方案中, $-Cy'$ 是任选取代的。在一些实施方案中, $-$

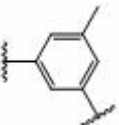
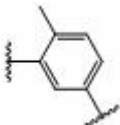
Cy' 是任选取代的。在一些实施方案中, $-Cy'$ 是。在一些实施方案中, $-$

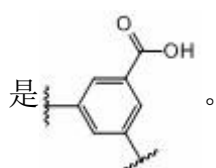
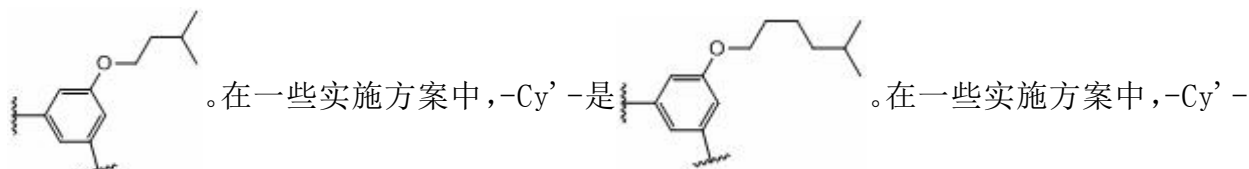
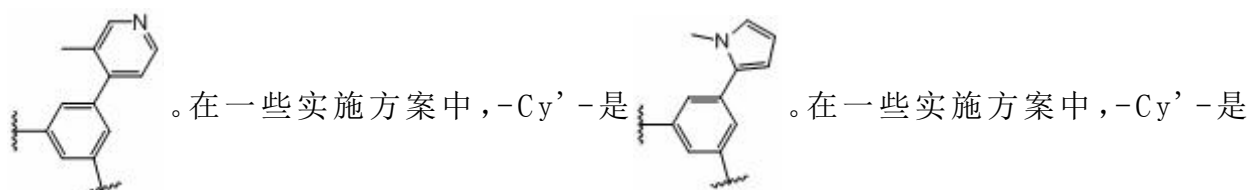
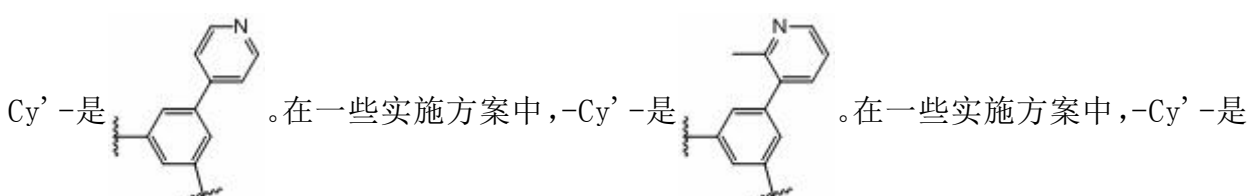
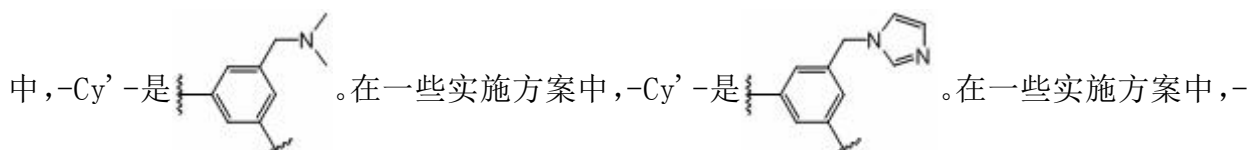
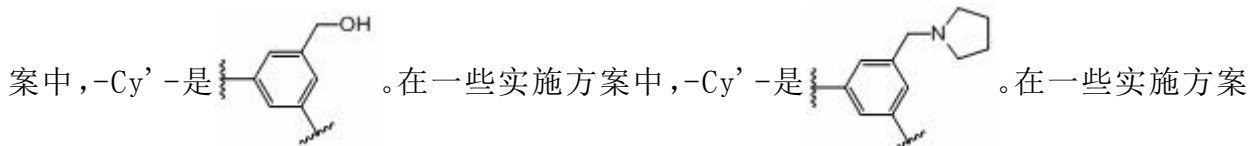
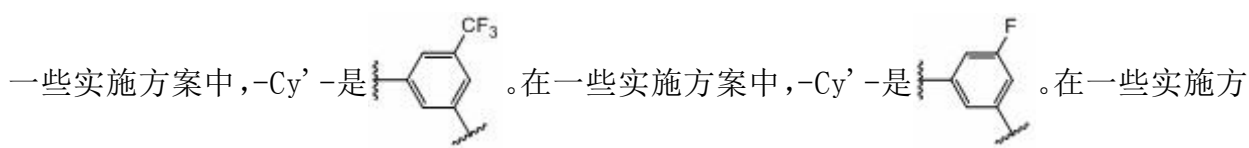
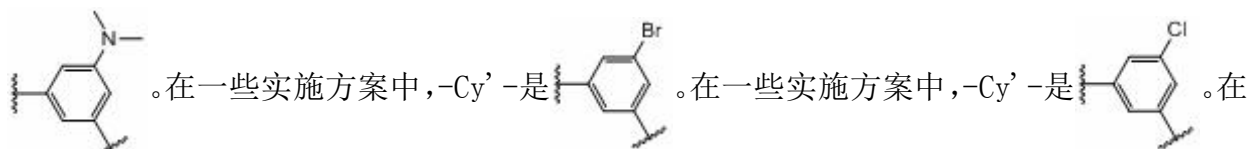
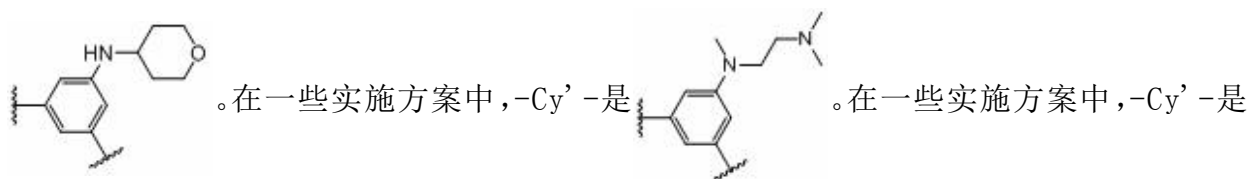
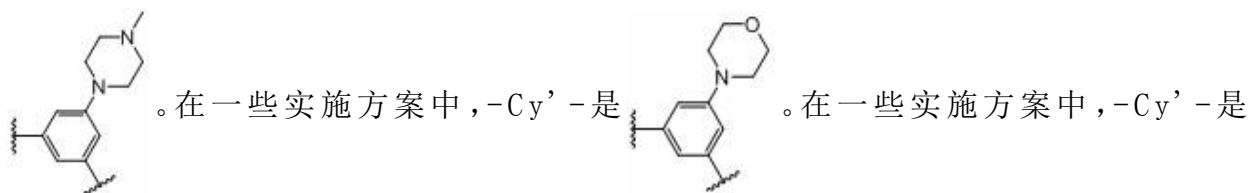
Cy' 是。在一些实施方案中, $-Cy'$ 是。在一些实施方案中, $-Cy'$ 是

。在一些实施方案中, $-Cy'$ 是。在一些实施方案中, $-Cy'$ 是。

在一些实施方案中, $-Cy'$ 是。在一些实施方案中, $-Cy'$ 是。在一些实施

方案中, $-Cy'$ 是。在一些实施方案中, $-Cy'$ 是。在一些实施方案中, $-$

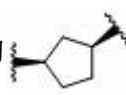
Cy' 是。在一些实施方案中, $-Cy'$ 是。在一些实施方案中, $-Cy'$ 是



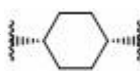
[0291] 在一些实施方案中, -Cy' - 是任选取代的二价3-8元饱和或部分不饱和的亚碳环基。在某些实施方案中, -Cy' - 是任选取代的二价3-8元饱和亚碳环基。在某些实施方案中, -Cy' - 是任选取代的二价3-6元饱和亚碳环基。在某些实施方案中, -Cy' - 是任选取代的二价4元饱和亚碳环基。在某些实施方案中, -Cy' - 是任选取代的二价5元饱和亚碳环基。在一些实施方案中, -Cy' - 是任选取代的



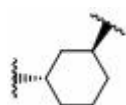
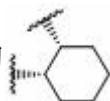
。在一些实施方案中, -Cy' - 是任选取代的



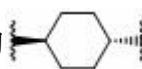
。在某些实施方案中, -Cy' - 是任选取代的二价6元饱和亚碳环基。在一些实施方案中, -Cy' - 是任选取代的



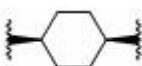
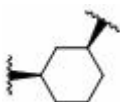
。在一些实施方案中, -Cy' - 是任选取代的



。在一些实施方案中, -Cy' - 是任选取代的

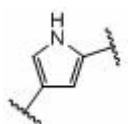


。在一些实施方案中, -Cy' - 是任选取代的

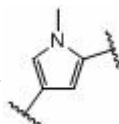


[0292] 在一些实施方案中, -Cy' - 是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价5-6元亚杂芳基。在某些实施方案中, -Cy' - 是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价5-元亚杂芳基。在某些实施方案中, -Cy' - 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价5-元亚杂芳基。在某些实施方案中, -Cy' - 是有一个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价5-元亚杂芳基。在一些实施方案

中, -Cy' - 是任选取代的

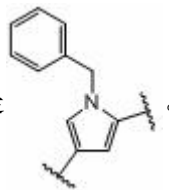


。在一些实施方案中, -Cy' - 是



。在一些实施方案

中, -Cy' - 是



。在一些实施方案中, -Cy' - 是任选取代的

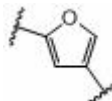


。在一些实施方案

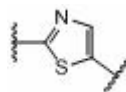
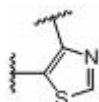
中, -Cy' - 是任选取代的



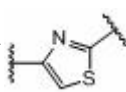
。在一些实施方案中, -Cy' - 是任选取代的



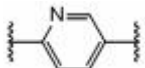
。在一些实施方案中, -Cy' - 是任选取代的

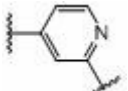


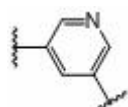
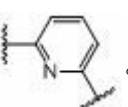
。在一些实施方案中, -Cy' - 是任选取代的

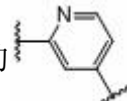
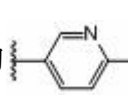


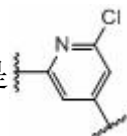
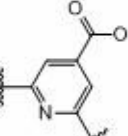
[0293] 在某些实施方案中, -Cy' - 是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价6-元亚杂芳基。在某些实施方案中, -Cy' - 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂

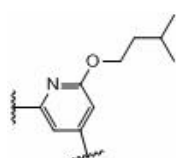
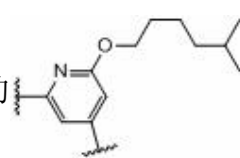
原子的任选取代的二价6-元亚杂芳基。在一些实施方案中, -Cy' -是任选取代的 .

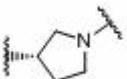
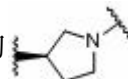
在一些实施方案中, -Cy' -是任选取代的 。在一些实施方案中, -Cy' -是任选取代的

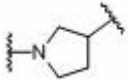
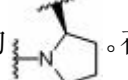
。在一些实施方案中, -Cy' -是任选取代的 。在一些实施方案中, -Cy' -是

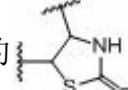
任选取代的 。在一些实施方案中, -Cy' -是任选取代的 。在一些实施方案

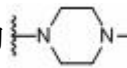
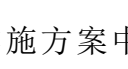
中, -Cy' -是 。在一些实施方案中, -Cy' -是 。在一些实施方案中, -Cy' -是

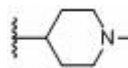
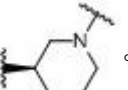
。在一些实施方案中, -Cy' -是任选取代的 。

[0294] 在一些实施方案中, -Cy' -是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基。在某些实施方案中, -Cy' -是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价3-8元饱和亚杂环基。在某些实施方案中, -Cy' -是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价3-8元饱和亚杂环基。在某些实施方案中, -Cy' -是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价5-6元饱和亚杂环基。在某些实施方案中, -Cy' -是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价5-6元饱和亚杂环基。在某些实施方案中, -Cy' -是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价5元饱和亚杂环基。在某些实施方案中, -Cy' -是任选取代的 。在某些实施方案中, -Cy' -是任选取代的 。在某些实施方案

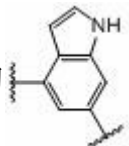
中, -Cy' -是任选取代的 。在某些实施方案中, -Cy' -是任选取代的 。在某些

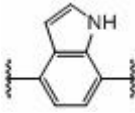
实施方案中, -Cy' -是任选取代的 。

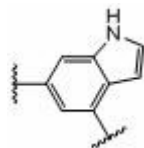
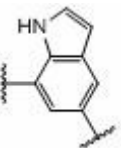
[0295] 在某些实施方案中, -Cy' -是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价6元饱和亚杂环基。在某些实施方案中, -Cy' -是任选取代的 。在某些实施方案中, -Cy' -是任选取代的 。在某些实施方案中, -Cy' -是任选取代的

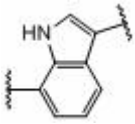
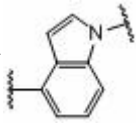
。在某些实施方案中, -Cy' -是任选取代的 。

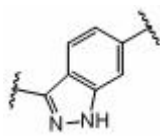
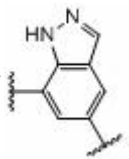
[0296] 在一些实施方案中, $-Cy'$ 是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价8-10元双环亚芳基或亚杂芳基。在某些实施方案中, $-Cy'$ 是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价8-10元双环亚芳基或亚杂芳基。在某些实施方案中, $-Cy'$ 是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价8元双环亚芳基或亚杂芳基。在某些实施方案中, $-Cy'$ 是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取

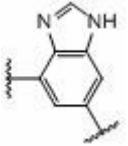
代的二价9元双环亚芳基或亚杂芳基。在某些实施方案中, $-Cy'$ 是任选取代的 。在

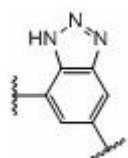
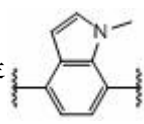
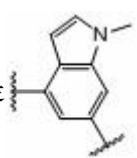
某些实施方案中, $-Cy'$ 是任选取代的 。在某些实施方案中, $-Cy'$ 是任选取代的

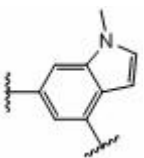
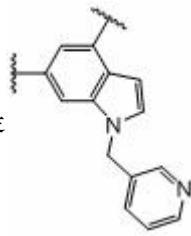
。在某些实施方案中, $-Cy'$ 是任选取代的 。在某些实施方案中, $-Cy'$ 是

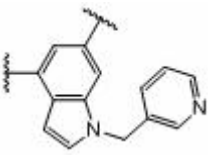
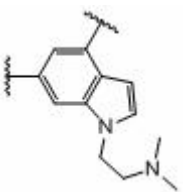
任选取代的 。在某些实施方案中, $-Cy'$ 是任选取代的 。在某些实施方案

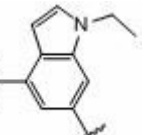
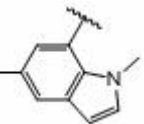
中, $-Cy'$ 是任选取代的 。在某些实施方案中, $-Cy'$ 是任选取代的 。在

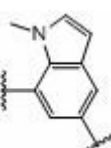
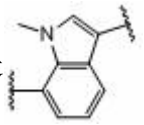
某些实施方案中, $-Cy'$ 是任选取代的 。在某些实施方案中, $-Cy'$ 是任选取代的

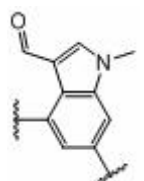
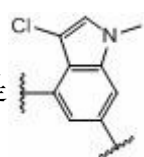
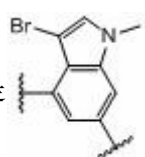
。在某些实施方案中, $-Cy'$ 是 。在某些实施方案中, $-Cy'$ 是 。

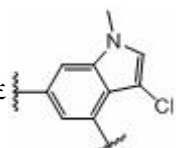
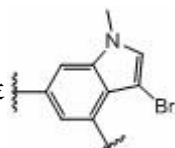
在某些实施方案中, $-Cy'$ 是 。在某些实施方案中, $-Cy'$ 是 。在某些

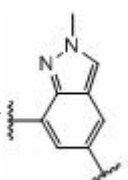
实施方案中, $-Cy'$ 是 。在某些实施方案中, $-Cy'$ 是 。在某些实

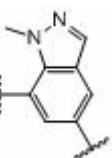
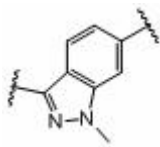
施方案中, -Cy' -是 。在某些实施方案中, -Cy' -是 。在某些实施方案

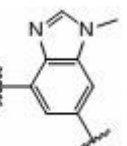
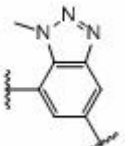
中, -Cy' -是 。在某些实施方案中, -Cy' -是 。在某些实施方案中, -Cy' -是

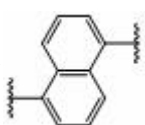
。在某些实施方案中, -Cy' -是 。在某些实施方案中, -Cy' -是 。

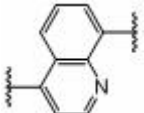
在某些实施方案中, -Cy' -是 。在某些实施方案中, -Cy' -是 。在某

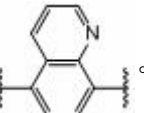
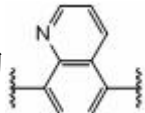
些实施方案中, -Cy' -是 。在某些实施方案中, -Cy' -是任选取代的。在某些实施方

案中, -Cy' -是 。在某些实施方案中, -Cy' -是 。在某些实施方案中, -

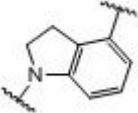
Cy' -是 。在某些实施方案中, -Cy' -是 。

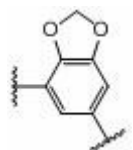
[0297] 在某些实施方案中, -Cy' -是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价10元双环亚芳基或亚杂芳基。在某些实施方案中, -Cy' -是任选取代的 。

在某些实施方案中, -Cy' -是任选取代的 。在某些实施方案中, -Cy' -是任选取代

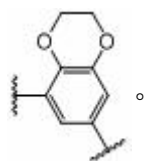
的 。在某些实施方案中, -Cy' -是任选取代的 。

[0298] 在一些实施方案中, -Cy' -是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价8-10元饱和或部分不饱和的亚杂环基。在某些实施方案中, -Cy' -是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价9元饱和或部分不饱和的亚杂环基。在某些

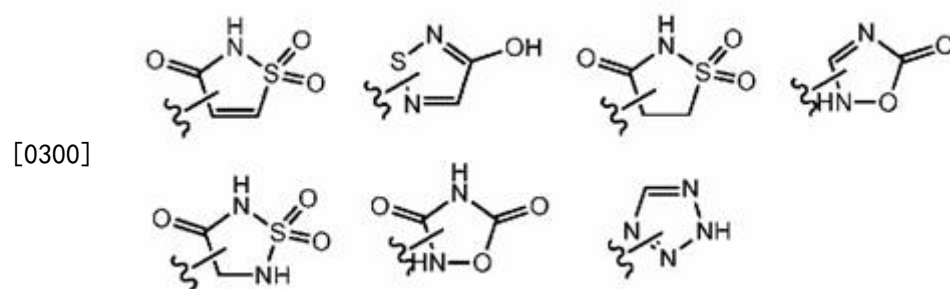
实施方案中, $-\text{Cy}'$ - 是任选取代的 。在某些实施方案中, $-\text{Cy}'$ - 是任选取代的



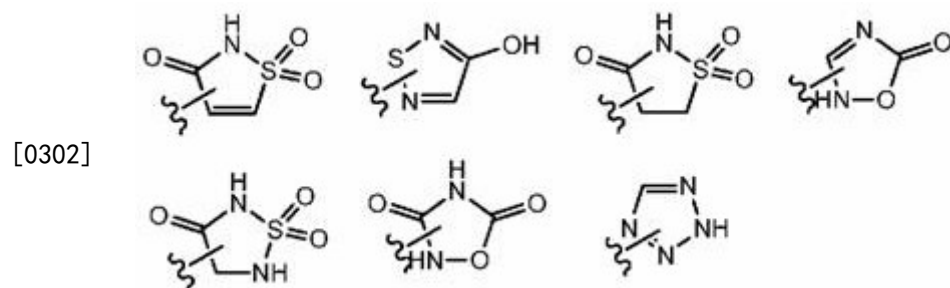
。在某些实施方案中, $-\text{Cy}'$ - 是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价10元饱和或部分不饱和的亚杂环基。在某些实施方案中, $-\text{Cy}'$ - 是任选取代的



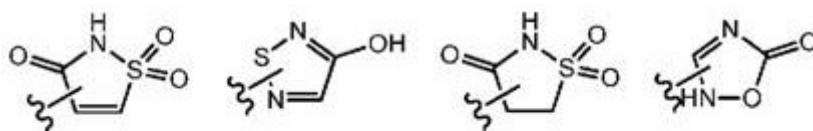
[0299] 如上文一般性定义的那样, 式III、IV、V、VI或VII的 R^w 是氢、R、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^x$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^y$, 或选自:



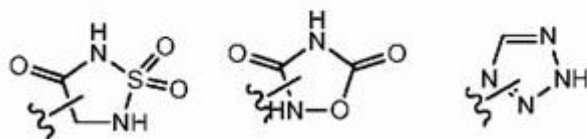
[0301] 在一些实施方案中, R^w 是 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^x$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^y$, 或选自:



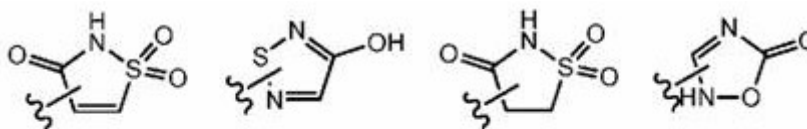
[0303] 在一些实施方案中, R^w 是 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^x$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^y$, 或选自:



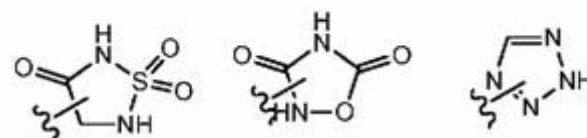
[0304]



[0305] 在一些实施方案中, R^w 是 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-S(O)_2OH$ 或 $-S(O)_2R^y$, 或选自:



[0306]



[0307] 在一些实施方案中, R^w 是 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-S(O)_2OH$ 或 $-S(O)_2R^y$ 。在一些实施方案中, R^w 是 $-COOH$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)SO_2R$ 或 $-SO_2N(R)C(O)R$ 。在一些实施方案中, R^w 是 $-COOH$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NHSO_2R$ 或 $-SO_2NHC(O)R$ 。

[0308] 在一些实施方案中, R^w 是氢。在一些实施方案中, R^w 不是氢。

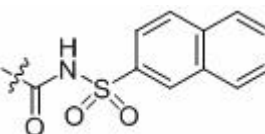
[0309] 在一些实施方案中, R^w 是 R 。在一些实施方案中, R^w 是 R , 其中 R 不是氢。

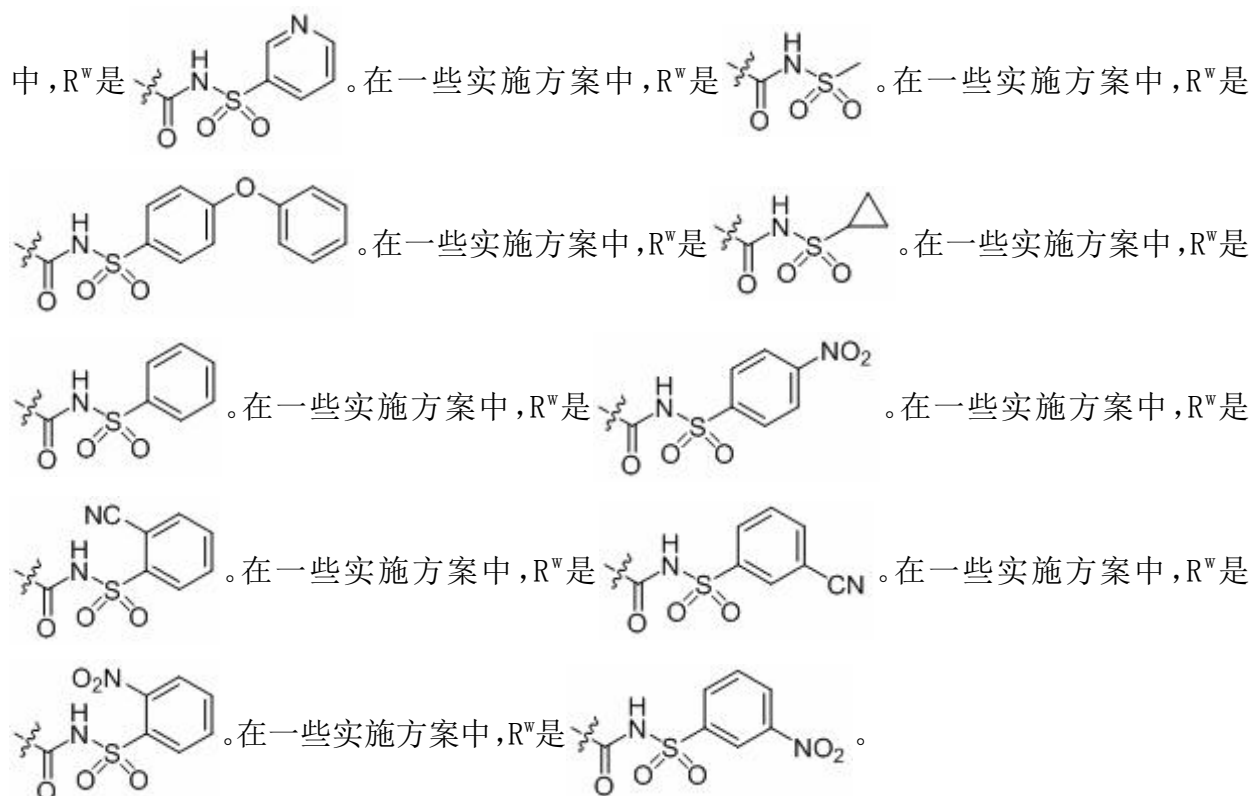
[0310] 在一些实施方案中, R^w 是 $-OR$ 。在一些实施方案中, R^w 是 $-SR$ 。在一些实施方案中, R^w 是 $-S(O)R$ 。在一些实施方案中, R^w 是 $-S(O)_2R$ 。在一些实施方案中, R^w 是 $-S(O)_2N(R)_2$ 。在一些实施方案中, R^w 是 $-N(R)_2$ 。在一些实施方案中, R^w 是 $-C(O)N(R)_2$ 。在一些实施方案中, R^w 是 $-C(O)R$ 。在一些实施方案中, R^w 是 $-N(R)C(O)R$ 。在一些实施方案中, R^w 是 $-N(R)C(O)OR$ 。在一些实施方案中, R^w 是 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 。在一些实施方案中, R^w 是 $-N(R)S(O)_2R$ 。在一些实施方案中, R^w 是 $-N(R)S(O)_2N(R)_2$ 。

[0311] 在一些实施方案中, R^w 是 $-C(O)OH$ 。在一些实施方案中, R^w 是 $-C(O)OR$ 。在一些实施方案中, R^w 是 $-C(O)OR$, 其中 R 是 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中, R^w 是 $-C(O)OR$, 其中 R 是甲基。在一些实施方案中, R^w 是 $-C(O)OR$, 其中 R 是乙基。

[0312] 在一些实施方案中, R^w 是 $-C(O)R^x$ 。在一些实施方案中, R^w 是 $-C(O)N(R)S(O)_2R$ 。在一些实施方案中, R^w 是 $-C(O)NHS(O)_2R$ 。在一些实施方案中, R^w 是 $-C(O)N(R)S(O)_2R$, 其中 R 不是氢。在一些实施方案中, R^w 是 $-C(O)NHS(O)_2R$, 其中 R 不是氢。在一些实施方案中, R^w 是 $-C(O)N(R)S(O)_2R$, 其中 R 是任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中, R^w 是 $-C(O)NHS(O)_2R$, 其中 R 是任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中, R^w 是 $-C(O)N(R)S(O)_2Me$ 。在一些实施方案

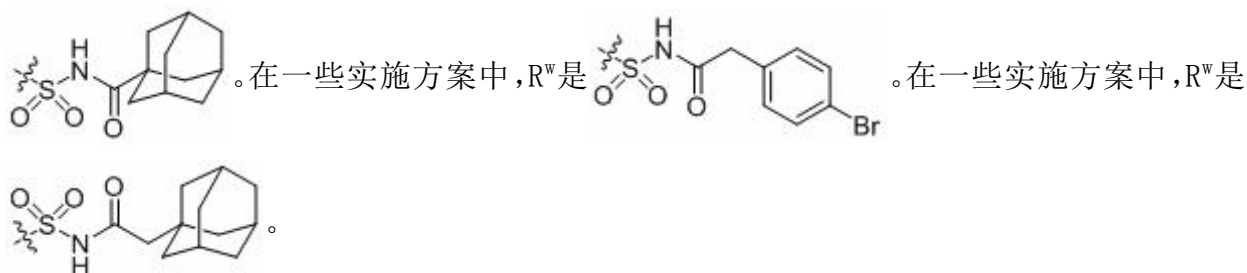
中, R^w 是 $-C(O)NHS(O)_2Me$ 。在一些实施方案中, R^w 是



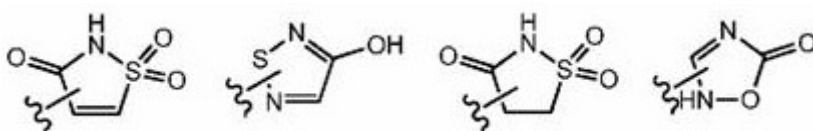


[0313] 在一些实施方案中, R^w 是 $-S(O)_2OH$ 。

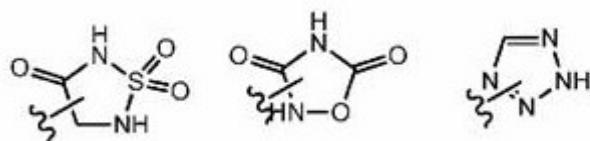
[0314] 在一些实施方案中, R^w 是 $-S(O)_2R^v$ 。在一些实施方案中, R^w 是 $-S(O)_2N(R)C(O)R$ 。在一些实施方案中, R^w 是 $-S(O)_2NHC(O)R$ 。在一些实施方案中, R^w 是 $-S(O)_2N(R)C(O)R$, 其中 R 不是氢。在一些实施方案中, R^w 是 $-S(O)_2NHC(O)R$, 其中 R 不是氢。在一些实施方案中, R^w 是 $-S(O)_2N(R)C(O)R$, 其中 R 是任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中, R^w 是 $-S(O)_2NHC(O)R$, 其中 R 是任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中, R^w 是 $-S(O)_2N(R)C(O)Me$ 。在一些实施方案中, R^w 是 $-S(O)_2NHC(O)Me$ 。在一些实施方案中, R^w 是



[0315] 在一些实施方案中, R^w 选自:



[0316]



[0317] 如上文中一般性定义的那样, 式 I 或 II 的 L^2 是任选取代的二价直链或支链 C_{3-6} 烃

链,其中 L^2 的一个或两个亚甲基单元任选和独立地被-O-、-S-或-N(R')-代替,并且其中 L^2 的两个取代基任选一起形成任选取代的二价环,所述二价环选自3-8元饱和或部分不饱和的亚碳环基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基。在一些实施方案中, L^2 是任选取代的二价直链或支链 C_{3-6} 烃链,其中 L^2 的一个或两个亚甲基单元任选和独立地被-O-、-S-或-N(R')-代替。在一些实施方案中, L^2 的两个取代基任选一起形成任选取代的二价环,所述二价环选自3-8元饱和或部分不饱和的亚碳环基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基。在一些实施方案中, L^2 的两个取代基任选一起形成任选取代的二价3-8元饱和或部分不饱和的亚碳环基。在一些实施方案中, L^2 的两个取代基任选一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基。

[0318] 在一些实施方案中, L^2 是取代的二价 C_{3-6} 烃链,其中 L^2 的一个或两个亚甲基单元任选和独立地被-O-、-S-或-N(R')-代替。在一些实施方案中, L^2 是未取代的二价 C_{3-6} 烃链,其中 L^2 的一个或两个亚甲基单元任选和独立地被-O-、-S-或-N(R')-代替。在一些实施方案中, L^2 是取代的二价 C_{3-6} 烃。在一些实施方案中, L^2 是未取代的二价 C_{3-6} 烃。在一些实施方案中, L^2 是任选取代的二价 C_{4-6} 烃链,其中 L^2 的一个或两个亚甲基单元任选和独立地被-O-、-S-或-N(R')-代替。在一些实施方案中, L^2 是取代的二价 C_{4-6} 烃链,其中 L^2 的一个或两个亚甲基单元任选和独立地被-O-、-S-或-N(R')-代替。在一些实施方案中, L^2 是未取代的二价 C_{4-6} 烃链,其中 L^2 的一个或两个亚甲基单元任选和独立地被-O-、-S-或-N(R')-代替。在一些实施方案中, L^2 是取代的二价 C_{4-6} 烃。在一些实施方案中, L^2 是未取代的二价 C_{4-6} 烃。在一些实施方案中, L^2 是任选取代的二价 C_{5-6} 烃链,其中 L^2 的一个或两个亚甲基单元任选和独立地被-O-、-S-或-N(R')-代替。在一些实施方案中, L^2 是取代的二价 C_{5-6} 烃链,其中 L^2 的一个或两个亚甲基单元任选和独立地被-O-、-S-或-N(R')-代替。在一些实施方案中, L^2 是未取代的二价 C_{5-6} 烃链,其中 L^2 的一个或两个亚甲基单元任选和独立地被-O-、-S-或-N(R')-代替。在一些实施方案中, L^2 是取代的二价 C_{5-6} 烃。在一些实施方案中, L^2 是未取代的二价 C_{5-6} 烃。

[0319] 在一些实施方案中, L^2 是任选取代的二价 C_3 烃链,其中 L^2 的一个或两个亚甲基单元任选和独立地被-O-、-S-或-N(R')-代替。在一些实施方案中, L^2 是取代的二价 C_3 烃链,其中 L^2 的一个或两个亚甲基单元任选和独立地被-O-、-S-或-N(R')-代替。在一些实施方案中, L^2 是未取代的二价 C_3 烃链,其中 L^2 的一个或两个亚甲基单元任选和独立地被-O-、-S-或-N(R')-代替。在一些实施方案中, L^2 是取代的二价 C_3 烃链。在一些实施方案中, L^2 是未取代的二价 C_3 烃链。

[0320] 在一些实施方案中, L^2 是任选取代的二价 C_4 烃链,其中 L^2 的一个或两个亚甲基单元任选和独立地被-O-、-S-或-N(R')-代替。在一些实施方案中, L^2 是取代的二价 C_4 烃链,其中 L^2 的一个或两个亚甲基单元任选和独立地被-O-、-S-或-N(R')-代替。在一些实施方案中, L^2 是未取代的二价 C_4 烃链,其中 L^2 的一个或两个亚甲基单元任选和独立地被-O-、-S-或-N(R')-代替。在一些实施方案中, L^2 是取代的二价 C_4 烃链。在一些实施方案中, L^2 是未取代的二价 C_4 烃链。

[0321] 在一些实施方案中, L^2 是任选取代的二价 C_5 烃链,其中 L^2 的一个或两个亚甲基单元任选和独立地被-O-、-S-或-N(R')-代替。在一些实施方案中, L^2 是取代的二价 C_5 烃链,其中 L^2 的一个或两个亚甲基单元任选和独立地被-O-、-S-或-N(R')-代替。在一些实施方案中, L^2

是未取代的二价C₅烃链,其中L²的一个或两个亚甲基单元任选和独立地被-O-、-S-或-N(R')-代替。在一些实施方案中,L²是取代的二价C₅烃链。在一些实施方案中,L²是未取代的二价C₅烃链。

[0322] 在一些实施方案中,L²是任选取代的二价C₆烃链,其中L²的一个或两个亚甲基单元任选和独立地被-O-、-S-或-N(R')-代替。在一些实施方案中,L²是取代的二价C₆烃链,其中L²的一个或两个亚甲基单元任选和独立地被-O-、-S-或-N(R')-代替。在一些实施方案中,L²是未取代的二价C₆烃链,其中L²的一个或两个亚甲基单元任选和独立地被-O-、-S-或-N(R')-代替。在一些实施方案中,L²是取代的二价C₆烃链。在一些实施方案中,L²是未取代的二价C₆烃链。

[0323] 在一些实施方案中,L²的两个取代基任选一起形成任选取代的二价3-8元饱和或部分不饱和的亚碳环基。在一些实施方案中,L²的两个取代基一起形成任选取代的二价3-8元饱和或部分不饱和的亚碳环基。在一些实施方案中,L²的两个取代基任选一起形成任选取代的二价3-8元饱和亚碳环基。在一些实施方案中,L²的两个取代基一起形成任选取代的二价3-8元饱和亚碳环基。在一些实施方案中,L²的两个取代基任选一起形成任选取代的二价3-8元部分不饱和亚碳环基。在一些实施方案中,L²的两个取代基一起形成任选取代的二价3-8元部分不饱和亚碳环基。

[0324] 在一些实施方案中,L²的两个取代基一起形成任选取代的二价3-元饱和或部分不饱和的亚碳环基。在一些实施方案中,L²的两个取代基一起形成任选取代的二价3-元饱和亚碳环基。在一些实施方案中,L²的两个取代基一起形成任选取代的二价3-元部分不饱和亚碳环基。在一些实施方案中,L²的两个取代基一起形成任选取代的二价4-元饱和或部分不饱和的亚碳环基。在一些实施方案中,L²的两个取代基一起形成任选取代的二价4-元饱和亚碳环基。在一些实施方案中,L²的两个取代基一起形成任选取代的二价4-元部分不饱和亚碳环基。在一些实施方案中,L²的两个取代基一起形成任选取代的二价5-元饱和或部分不饱和的亚碳环基。在一些实施方案中,L²的两个取代基一起形成任选取代的二价5-元饱和亚碳环基。在一些实施方案中,L²的两个取代基一起形成任选取代的二价5-元部分不饱和亚碳环基。在一些实施方案中,L²的两个取代基一起形成任选取代的二价6-元饱和或部分不饱和的亚碳环基。在一些实施方案中,L²的两个取代基一起形成任选取代的二价6-元饱和亚碳环基。在一些实施方案中,L²的两个取代基一起形成任选取代的二价6-元部分不饱和亚碳环基。在一些实施方案中,L²的两个取代基一起形成任选取代的二价7-元饱和或部分不饱和的亚碳环基。在一些实施方案中,L²的两个取代基一起形成任选取代的二价7-元饱和亚碳环基。在一些实施方案中,L²的两个取代基一起形成任选取代的二价7-元部分不饱和亚碳环基。在一些实施方案中,L²的两个取代基一起形成任选取代的二价8-元饱和或部分不饱和的亚碳环基。在一些实施方案中,L²的两个取代基一起形成任选取代的二价8-元饱和亚碳环基。在一些实施方案中,L²的两个取代基一起形成任选取代的二价8-元部分不饱和亚碳环基。

[0325] 在一些实施方案中,L²的两个取代基任选一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基。在一些实施方案中,L²的两个取代基一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基。在一些实施方案中,L²的两个取代基一起形成具有1-4个独

立地选自氮、氧或硫的杂原子任选取代的二价3-8元饱和亚杂环基。在一些实施方案中，L²的两个取代基一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价3-8元部分不饱和亚杂环基。

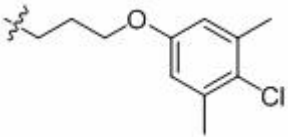
[illegible]

[0327] 在一些实施方案中, L^2 的两个取代基一起形成具有一个选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基。在一些实施方案中, L^2 的两个取代基一起形成具有两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基。在一些实施方案中, L^2 的两个取代基一起形成具有三个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基。在一些实施方案中, L^2 的两个取代基一起形成具有四个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的二价3-8元饱和或部分不饱和的亚杂环基。

[0328] 在一些实施方案中, L^2 的一个或两个亚甲基单元被-O-代替。在一些实施方案中, L^2

[0331] 在一些实施方案中, L^2 的各取代基是 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中, L^2 的各取代基是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, L^2 的各取代基是甲基。

[0332] 在一些实施方案中, L^2 是 $-CH_2CH_2O-$ 。在一些实施方案中, $-L^2-R^3$ 是 $-CH_2CH_2O-R^3$ 。在一些实施方案中, L^2 是 $-CH_2CH_2CH_2O-$ 。在一些实施方案中, $-L^2-R^3$ 是 $-CH_2CH_2CH_2O-R^3$ 。在一些实施

方案中, $-L^2-R^3$ 是 。在一些实施方案中, L^2 是 $-CH_2CH(CH_3)CH_2O-$ 。在一些

实施方案中, $-L^2-R^3$ 是 $-CH_2CH(CH_3)CH_2O-R^3$ 。

[0333] 如上文中一般性定义的那样, 式 I、II、III、IV、V、VI 或 VII 的各个 R' 独立地为氢或任选取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R' 是氢。在一些实施方案中, R' 是任选取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R' 是取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R' 是未取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R' 是任选取代的甲基。在一些实施方案中, R' 是取代的甲基。在一些实施方案中, R' 是甲基。在一些实施方案中, R' 是任选取代的乙基。在一些实施方案中, R' 是取代的乙基。在一些实施方案中, R' 是乙基。在一些实施方案中, R' 是任选取代的丙基。在一些实施方案中, R' 是任选取代的正丙基。在一些实施方案中, R' 是任选取代的异丙基。在一些实施方案中, R' 是取代的丙基。在一些实施方案中, R' 是取代的正丙基。在一些实施方案中, R' 是取代的异丙基。在一些实施方案中, R' 是丙基。在一些实施方案中, R' 是正丙基。在一些实施方案中, R' 是异丙基。在一些实施方案中, R' 是任选取代的丁基。在一些实施方案中, R' 是取代的丁基。在一些实施方案中, R' 是丁基。在一些实施方案中, R' 是任选取代的正丁基。在一些实施方案中, R' 是取代的正丁基。在一些实施方案中, R' 是正丁基。在一些实施方案中, R' 是任选取代的异丁基。在一些实施方案中, R' 是取代的异丁基。在一些实施方案中, R' 是异丁基。在一些实施方案中, R' 是任选取代的仲丁基。在一些实施方案中, R' 是取代的仲丁基。在一些实施方案中, R' 是仲丁基。在一些实施方案中, R' 是任选取代的叔丁基。在一些实施方案中, R' 是取代的叔丁基。在一些实施方案中, R' 是叔丁基。

[0334] 如上文中一般性定义的那样, 式 I 或 II 的 R^3 是任选取代的环, 选自 3-8 元饱和或部分不饱和的单环碳环、苯基、8-10 元双环芳族碳环、具有 1-2 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8 元饱和或部分不饱和的单环杂环、具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5-6 元单环杂芳族环、或具有 1-5 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 8-10 元双环杂芳族环。在一些实施方案中, R^3 是取代的。在一些实施方案中, R^3 是未取代的。

[0335] 在一些实施方案中, R^3 是任选取代的 3-8 元饱和或部分不饱和的单环碳环。在一些实施方案中, R^3 是任选取代的 3-元饱和或部分不饱和的单环碳环。在一些实施方案中, R^3 是任选取代的 4-元饱和或部分不饱和的单环碳环。在一些实施方案中, R^3 是任选取代的 5-元饱和或部分不饱和的单环碳环。在一些实施方案中, R^3 是任选取代的 6-元饱和或部分不饱和的单环碳环。在一些实施方案中, R^3 是任选取代的 7-元饱和或部分不饱和的单环碳环。在一些实施方案中, R^3 是任选取代的 8-元饱和或部分不饱和的单环碳环。

[0336] 在一些实施方案中, R^3 是任选取代的 3-8 元饱和单环碳环。在一些实施方案中, R^3 是任选取代的环庚基。在一些实施方案中, R^3 是任选取代的环己基。在一些实施方案中, R^3 是任选取代的环戊基。在一些实施方案中, R^3 是任选取代的环丁基。在一些实施方案中, R^3 是任选取代的环丙基。

[0337] 在一些实施方案中, R^3 是任选取代的3-8元不饱和单环碳环。在一些实施方案中, R^3 是任选取代的环庚烯基。在一些实施方案中, R^3 是任选取代的环己烯基。在一些实施方案中, R^3 是任选取代的环戊烯基。在一些实施方案中, R^3 是任选取代的环丁烯基。

[0338] 在一些实施方案中, R^3 是任选取代的苯基。在一些实施方案中, R^3 是取代的苯基。在一些实施方案中, R^3 是未取代的苯基。在一些实施方案中, R^3 是3,5-二甲基-4-氯苯基。

[0339] 在一些实施方案中, R^3 是任选取代的8-10元双环芳族碳环。在一些实施方案中, R^3 是取代的8-10元双环芳族碳环。在一些实施方案中, R^3 是未取代的8-10元双环芳族碳环。在一些实施方案中, R^3 是任选取代的10-元双环芳族碳环。在一些实施方案中, R^3 是取代的10-元双环芳族碳环。在一些实施方案中, R^3 是未取代的10-元双环芳族碳环。在一些实施方案中, R^3 是任选取代的萘基。在一些实施方案中, R^3 是取代的萘基。在一些实施方案中, R^3 是未取代的萘基。在一些实施方案中, R^3 是任选取代的1-萘基。在一些实施方案中, R^3 是1-萘基。在一些实施方案中, R^3 是任选取代的2-萘基。在一些实施方案中, R^3 是2-萘基。

[0340] 在一些实施方案中, R^3 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的3-8元饱和或部分不饱和的单环杂环。在一些实施方案中, R^3 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的4-8元饱和或部分不饱和的单环杂环。在一些实施方案中, R^3 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的取代的4-8元饱和或部分不饱和的单环杂环。在一些实施方案中, R^3 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的4-8元饱和或部分不饱和的单环杂环。

[0341] 在一些实施方案中, R^3 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的3-8元饱和杂环。在一些实施方案中, R^3 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的4-8元饱和杂环。在一些实施方案中, R^3 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的取代的4-8元饱和杂环。在一些实施方案中, R^3 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的4-8元饱和杂环。

[0342] 在一些实施方案中, R^3 是有一个选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的3-元饱和和杂环。示例性的 R^3 基团包括但不限于任选取代的吡丙啶基、硫杂丙环基或环氧乙烷基。在一些实施方案中, R^3 是有一个选自氮、氧或硫的杂原子的取代的3-元饱和杂环。在一些实施方案中, R^3 是有一个选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的3-元饱和杂环。

[0343] 在一些实施方案中, R^3 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的4-元饱和杂环。示例性的 R^3 基团包括但不限于任选取代的氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、氧氮杂环丁烷基、硫氮杂环丁烷基或二氮杂环丁烷基。

[0344] 在一些实施方案中, R^3 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-元饱和杂环。示例性的 R^3 基团包括但不限于任选取代的吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、噁唑烷基、二氧戊环基、氧硫杂环戊烷基、噻唑烷基、二硫戊环基、咪唑烷基、异噻唑烷基、吡唑烷基、异噁唑烷基或噻唑烷基。

[0345] 在一些实施方案中, R^3 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6-元饱和杂环。示例性的 R^3 基团包括但不限于任选取代的哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、二噻烷基、二噁烷基和氧硫杂环己烷基。

[0346] 在一些实施方案中, R^3 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的7-元饱和杂环。示例性的 R^3 基团包括但不限于任选取代的氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫

杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、氧氮杂环庚烷基、硫氮杂环庚烷基、二氧杂环庚烷基、氧硫杂环庚烷基或二硫杂环庚烷基。

[0347] 在一些实施方案中， R^3 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的8-元饱和杂环。

[0348] 在一些实施方案中， R^3 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的4-8元部分不饱和杂环。在某些实施方案中， R^3 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-7元部分不饱和环。在某些实施方案中， R^3 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元部分不饱和环。在某些实施方案中， R^3 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-元部分不饱和环。示例性的 R^3 基团包括但不限于任选取代的二氢咪唑基、二氢噻唑基、二氢噁唑基或噁唑啉基。在某些实施方案中， R^3 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6-元部分不饱和环。示例性的 R^3 基团包括但不限于任选取代的二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、二氢吡嗪基、四氢吡嗪基、二氢二氧杂环己二烯基、二氢氧硫杂环己二烯基、二氢噁嗪基、二氢二硫杂环己二烯基、二氢噻嗪基、二氧杂环己二烯基、氧硫杂环己二烯基、噁嗪基、二硫杂环己二烯基或噻嗪基。在某些实施方案中， R^3 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的7-元部分不饱和环。示例性的 R^3 基团包括但不限于任选取代的氮杂草基、氧杂草基、硫杂草基、二氮杂草基、氧氮杂草基、硫氮杂草基、三氮杂草基、氧杂二氮杂草基、硫杂二氮杂草基、二氢氮杂草基、二氢氧杂草基、二氢硫杂草基、二氢二氮杂草基、二氢氧氮杂草基、二氢硫氮杂草基、四氢氮杂草基、四氢氧杂草基、四氢硫杂草基、四氢二氮杂草基、四氢氧氮杂草基或四氢硫氮杂草基。在一些实施方案中， R^3 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的8-元部分不饱和环。

[0349] 在一些实施方案中， R^3 是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元单环杂芳族环。在一些实施方案中， R^3 是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元单环杂芳族环。在一些实施方案中， R^3 是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6元单环杂芳族环。

[0350] 在一些实施方案中， R^3 是具有1-4个选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5元单环杂芳族环。在一些实施方案中， R^3 是具有1-4个选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5元单环杂芳族环。在一些实施方案中， R^3 是具有1-4个选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5元单环杂芳族环。在一些实施方案中， R^3 是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6元单环杂芳族环。在一些实施方案中， R^3 是具有1-4个选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6元单环杂芳族环。在一些实施方案中， R^3 是具有1-4个选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的6元单环杂芳族环。

[0351] 在一些实施方案中， R^3 是有一个选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5元杂芳环。在一些实施方案中， R^3 选自任选取代的吡咯基、呋喃基或噻吩基。

[0352] 在一些实施方案中， R^3 是具有两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5元杂芳环。在某些实施方案中， R^3 是有一个氮原子和选自硫或氧的附加杂原子的任选取代的5元杂芳环。示例性的 R^3 基团包括但不限于任选取代的吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基或异噁唑基。

[0353] 在一些实施方案中， R^3 是具有三个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5

元杂芳环。示例性的 R^3 基团包括但不限于任选取代的三唑基、噁二唑基或噻二唑基。

[0354] 在一些实施方案中, R^3 是具有四个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5元杂芳环。示例性的 R^3 基团包括但不限于任选取代的四唑基、噁三唑基和噻三唑基。

[0355] 在一些实施方案中, R^3 是具有1-4个氮原子的6元杂芳环。在一些实施方案中, R^3 是具有1-3个氮原子的6元杂芳环。在其它实施方案中, R^3 是具有1-2个氮原子的任选取代的6元杂芳环。在一些实施方案中, R^3 是具有四个氮原子的任选取代的6元杂芳环。在一些实施方案中, R^3 是具有三个氮原子的任选取代的6元杂芳环。在一些实施方案中, R^3 是具有两个氮原子的任选取代的6元杂芳环。在某些实施方案中, R^3 是具有一氮原子的任选取代的6元杂芳环。示例性的 R^3 基团包括但不限于任选取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基或四嗪基。

[0356] 在一些实施方案中, R^3 是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的8-10元双环杂芳环。在一些实施方案中, R^3 是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的取代的8-10元双环杂芳环。在一些实施方案中, R^3 是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的8-10元双环杂芳环。在一些实施方案中, R^3 是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的8元双环杂芳环。在一些实施方案中, R^3 是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的取代的8元双环杂芳环。在一些实施方案中, R^3 是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的8元双环杂芳环。在一些实施方案中, R^3 是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的9元双环杂芳环。在一些实施方案中, R^3 是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的取代的9元双环杂芳环。在一些实施方案中, R^3 是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的9元双环杂芳环。在一些实施方案中, R^3 是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的10元双环杂芳环。在一些实施方案中, R^3 是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的取代的10元双环杂芳环。在一些实施方案中, R^3 是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的10元双环杂芳环。

[0357] 在一些实施方案中, R^3 是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中, R^3 是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中, R^3 是具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中, R^3 是具有两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中, R^3 是任选取代的1,4-二氢吡咯并[3,2-*b*]吡咯基、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]吡咯基、4*H*-噻吩并[3,2-*b*]吡咯基、呋喃并[3,2-*b*]呋喃基、噻吩并[3,2-*b*]呋喃基、噻吩并[3,2-*b*]噻吩基、1*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑基、吡咯并[2,1-*b*]噁唑基或吡咯并[2,1-*b*]噻唑基。在一些实施方案中, R^3 是具有三个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中, R^3 是任选取代的二氢吡咯并咪唑基、1*H*-呋喃并咪唑基、1*H*-噻吩并咪唑基、呋喃并噁唑基、呋喃并异噁唑基、4*H*-吡咯并噁唑基、4*H*-吡咯并异噁唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并异噁唑基、4*H*-吡咯并噻唑基、呋喃并噻唑基、噻吩并噻唑基、1*H*-咪唑并咪唑基、咪唑并噁唑基或咪唑并[5,1-*b*]噻唑基。在一些实施方案中, R^3 是具有四个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中, R^3 是具有五个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。

[0358] 在一些实施方案中, R^3 是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的

5,6-稠合杂芳环。在其它实施方案中, R^3 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在某些实施方案中, R^3 是具有一个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中, R^3 是任选取代的咪唑基。在一些实施方案中, R^3 是任选取代的苯并呋喃基。在某些实施方案中, R^3 是任选取代的苯并[b]噻吩基。在某些实施方案中, R^3 是具有两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在某些实施方案中, R^3 是任选取代的氮杂咪唑基。在某些实施方案中, R^3 是任选取代的苯并咪唑基。在某些实施方案中, R^3 是任选取代的苯并噻唑基。在某些实施方案中, R^3 是任选取代的苯并噁唑基。在某些实施方案中, R^3 是任选取代的咪唑基。在某些实施方案中, R^3 是具有三个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在某些实施方案中, R^3 是任选取代的噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基或咪唑并吡啶基。在某些实施方案中, R^3 是具有四个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在某些实施方案中, R^3 是任选取代的嘌呤基、噁唑并嘧啶基、噻唑并嘧啶基、噁唑并吡嗪基、噻唑并吡嗪基、咪唑并吡嗪基、噁唑并哒嗪基、噻唑并哒嗪基或咪唑并哒嗪基。在某些实施方案中, R^3 是具有五个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。

[0359] 在某些实施方案中, R^3 是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳环。在某些实施方案中, R^3 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳环。在其它实施方案中, R^3 是具有一个选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳环。在某些实施方案中, R^3 是任选取代的喹啉基。在某些实施方案中, R^3 是任选取代的异喹啉基。在某些实施方案中, R^3 是具有两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳环。在某些实施方案中, R^3 是任选取代的喹唑啉基、酞嗪基、喹喔啉基或蔡啶基。在某些实施方案中, R^3 是具有三个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳环。在某些实施方案中, R^3 是任选取代的吡啶并嘧啶基、吡啶并哒嗪基、吡啶并吡嗪基或苯并三嗪基。在某些实施方案中, R^3 是具有四个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳环。在某些实施方案中, R^3 是任选取代的吡啶并三嗪基、蝶啶基、吡嗪并吡嗪基、吡嗪并哒嗪基、哒嗪并哒嗪基、嘧啶并哒嗪基或嘧啶并嘧啶基。在某些实施方案中, R^3 是具有五个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳环。

[0360] 如上文中一般性定义的那样,式I或II的 R^4 选自R、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 和 $-\text{N}(\text{R}')\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 。

[0361] 在某些实施方案中, R^4 是R。在某些实施方案中, R^4 是氢。在某些实施方案中, R^4 是任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。在某些实施方案中, R^4 是 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^4 是甲基。

[0362] 在某些实施方案中, R^4 是卤素。在某些实施方案中, R^4 是-F。在某些实施方案中, R^4 是-Cl。在某些实施方案中, R^4 是-Br。在某些实施方案中, R^4 是-I。

[0363] 在某些实施方案中, R^4 是-CN。在某些实施方案中, R^4 是 $-\text{NO}_2$ 。在某些实施方案中, R^4 是 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 。在某些实施方案中, R^4 是 $-\text{OR}'$ 。在某些实施方案中, R^4 是 $-\text{SR}'$ 。在某些实施方案中, R^4 是 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 。在某些实施方案中, R^4 是 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 。在某些实施方案中, R^4 是 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 。在某些实施方案中, R^4 是 $-\text{N}(\text{R}')\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 。在某些实施方案中, R^4 是 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 。在某些实施方案中, R^4 是 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 。在某些实施方案中, R^4 是 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 。在某些实施方案中, R^4 是-S

(O)₂R'。在一些实施方案中,R⁴是-N(R')C(O)OR。在一些实施方案中,R⁴是-N(R')S(O)₂R'。

[0364] 如上文一般性定义的那样,式I、II、III、IV、V、VI或VII的R⁵选自R、卤素、-CN、-NO₂、-C(O)OR'、-OR'、-SR'、-C(O)N(R')₂、-N(R')₂、-S(O)₂N(R)₂、-N(R')S(O)₂CF₃、-C(O)R'、-N(R')C(O)R'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-N(R')C(O)OR'和-N(R')S(O)₂R'。

[0365] 在一些实施方案中,R⁵是R。在一些实施方案中,R⁵是氢。在一些实施方案中,R⁵是任选取代的C₁₋₆脂族基团。在一些实施方案中,R⁵是C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,R⁵是甲基。

[0366] 在一些实施方案中,R⁵是卤素。在一些实施方案中,R⁵是-F。在一些实施方案中,R⁵是-Cl。在一些实施方案中,R⁵是-Br。在一些实施方案中,R⁵是-I。

[0367] 在一些实施方案中,R⁵是-CN。在一些实施方案中,R⁵是-NO₂。在一些实施方案中,R⁵是-C(O)OR'。在一些实施方案中,R⁵是-OR'。在一些实施方案中,R⁵是-SR'。在一些实施方案中,R⁵是-C(O)N(R')₂。在一些实施方案中,R⁵是-N(R')₂。在一些实施方案中,R⁵是-S(O)₂N(R)₂。在一些实施方案中,R⁵是-N(R')S(O)₂CF₃。在一些实施方案中,R⁵是-C(O)R'。在一些实施方案中,R⁵是-N(R')C(O)R'。在一些实施方案中,R⁵是-S(O)R'。在一些实施方案中,R⁵是-S(O)₂R'。在一些实施方案中,R⁵是-N(R')C(O)OR。在一些实施方案中,R⁵是-N(R')S(O)₂R'。

[0368] 如上文一般性定义的那样,式I、II、III、IV、V、VI或VII的R⁶选自R、卤素、-CN、-NO₂、-C(O)OR'、-OR'、-SR'、-C(O)N(R')₂、-N(R')₂、-S(O)₂N(R)₂、-N(R')S(O)₂CF₃、-C(O)R'、-N(R')C(O)R'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-N(R')C(O)OR'和-N(R')S(O)₂R'。

[0369] 在一些实施方案中,R⁶是R。在一些实施方案中,R⁶是氢。在一些实施方案中,R⁶是任选取代的C₁₋₆脂族基团。在一些实施方案中,R⁶是任选取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,R⁶是取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,R⁶是未取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,R⁶是甲基。在一些实施方案中,R⁶是任选被一个或多个卤素取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,R⁶是C₁₋₆卤烷基。在一些实施方案中,R⁶是-CF₃。在一些实施方案中,R⁶是任选取代的C₃₋₆环烷基。在一些实施方案中,R⁶是取代的C₃₋₆环烷基。在一些实施方案中,R⁶是未取代的C₃₋₆环烷基。在一些实施方案中,R⁶是任选取代的环丙基。在一些实施方案中,R⁶是取代的环丙基。在一些实施方案中,R⁶是未取代的环丙基。在一些实施方案中,R⁶是任选取代的环丁基。在一些实施方案中,R⁶是取代的环丁基。在一些实施方案中,R⁶是未取代的环丁基。在一些实施方案中,R⁶是任选取代的环戊基。在一些实施方案中,R⁶是取代的环戊基。在一些实施方案中,R⁶是未取代的环戊基。在一些实施方案中,R⁶是任选取代的环己基。在一些实施方案中,R⁶是取代的环己基。在一些实施方案中,R⁶是未取代的环己基。

[0370] 在一些实施方案中,R⁶是卤素。在一些实施方案中,R⁶是-F。在一些实施方案中,R⁶是-Cl。在一些实施方案中,R⁶是-Br。在一些实施方案中,R⁶是-I。

[0371] 在一些实施方案中,R⁶是-CN。在一些实施方案中,R⁶是-NO₂。在一些实施方案中,R⁶是-C(O)OR'。在一些实施方案中,R⁶是-OR'。在一些实施方案中,R⁶是-SR'。在一些实施方案中,R⁶是-C(O)N(R')₂。在一些实施方案中,R⁶是-N(R')₂。在一些实施方案中,R⁶是-S(O)₂N(R)₂。在一些实施方案中,R⁶是-N(R')S(O)₂CF₃。在一些实施方案中,R⁶是-C(O)R'。在一些实施方案中,R⁶是-N(R')C(O)R'。在一些实施方案中,R⁶是-S(O)R'。在一些实施方案中,R⁶是-S(O)₂R'。在一些实施方案中,R⁶是-N(R')C(O)OR。在一些实施方案中,R⁶是-N(R')S(O)₂R'。

[0372] 如上文一般性定义的那样,式I、II、III、IV或V的R⁷是氢、卤素、-CN、-NO₂、-C(O)OR、-OCF₃、-OR、-SR、-S(O)₂OR、-P(O)(OH)₂、-C(O)N(R)₂、-N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂、-N(R)S(O)

$_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{NR})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{NR})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 或 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ，或选自 C_{1-6} 脂族基团或环的任选取代的基团，所述环选自3-8元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、8-14元双环或多环的饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-14元双环或多环的饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-14元双环或多环的杂芳环。

[0373] 在一些实施方案中， R^7 选自 R 、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{NR})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{NR})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 或 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 。

[0374] 在一些实施方案中， R^7 是选自 C_{1-6} 脂族基团或环的任选取代的基团，所述环选自3-8元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、8-14元双环或多环的饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-14元双环或多环的饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-14元双环或多环的杂芳环。

[0375] 在一些实施方案中， R^7 是任选取代的环，所述环选自3-8元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、8-14元双环或多环的饱和、部分不饱和或芳基环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-14元双环或多环的饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-14元双环或多环的杂芳环。

[0376] 在一些实施方案中， R^7 是任选取代的环，所述环选自苯基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、8-14元双环或多环的饱和、部分不饱和或芳基环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-14元双环或多环的杂芳环。

[0377] 在一些实施方案中， R^7 是 R 。在一些实施方案中， R^7 是氢。

[0378] 在一些实施方案中， R^7 是任选取代的 C_{1-12} 脂族基团。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的 C_{1-10} 脂族基团。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的 C_{1-8} 脂族基团。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中， R^7 是取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中， R^7 是未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的己基。在一些实施方案中， R^7 是取代的己基。在一些实施方案中， R^7 是未取代的己基。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的戊基。在一些实施方案中， R^7 是取代的戊基。在一些实施方案中， R^7 是未取代的戊基。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的丁基。在一些实施方案中， R^7 是取代的丁基。在一些实施方案中， R^7 是未取代的丁基。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的丙基。在一些实施方案中， R^7 是取代的丙基。在一些实施方案中， R^7 是未取代的丙基。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的乙基。在一些实施方案中， R^7 是取代的乙

基。在一些实施方案中， R^7 是未取代的乙基。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的甲基。在一些实施方案中， R^7 是取代的甲基。在一些实施方案中， R^7 是未取代的甲基。

[0379] 在一些实施方案中， R^7 是任选取代的 C_{3-6} 碳环基。在一些实施方案中， R^7 是取代的 C_{3-6} 碳环基。在一些实施方案中， R^7 是未取代的 C_{3-6} 碳环基。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的环己基。在一些实施方案中， R^7 是取代的环己基。在一些实施方案中， R^7 是未取代的环己基。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的环戊基。在一些实施方案中， R^7 是取代的环戊基。在一些实施方案中， R^7 是未取代的环戊基。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的环丁基。在一些实施方案中， R^7 是取代的环丁基。在一些实施方案中， R^7 是未取代的环丁基。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的环丙基。在一些实施方案中， R^7 是取代的环丙基。在一些实施方案中， R^7 是未取代的环丙基。

[0380] 在一些实施方案中， R^7 是卤素。在一些实施方案中， R^7 是-F。在一些实施方案中， R^7 是-Cl。在一些实施方案中， R^7 是-Br。在一些实施方案中， R^7 是-I。

[0381] 在一些实施方案中， R^7 是-CN。在一些实施方案中， R^7 是-NO₂。在一些实施方案中， R^7 是-C(O)OR。在一些实施方案中， R^7 是-OCF₃。在一些实施方案中， R^7 是-OR。在一些实施方案中， R^7 是-SR。在一些实施方案中， R^7 是-S(O)₂OR。在一些实施方案中， R^7 是-P(O)(OH)₂。在一些实施方案中， R^7 是-C(O)N(R)。在一些实施方案中， R^7 是-N(R)₂。在一些实施方案中， R^7 是-S(O)₂N(R)₂。在一些实施方案中， R^7 是-N(R)S(O)₂CF₃。在一些实施方案中， R^7 是-C(O)N(R)S(O)₂R。在一些实施方案中， R^7 是-S(O)₂N(R)C(O)OR。在一些实施方案中， R^7 是-S(O)₂N(R)C(O)N(R)₂。在一些实施方案中， R^7 是-C(O)R。在一些实施方案中， R^7 是-C(O)N(R)S(O)₂CF₃。在一些实施方案中， R^7 是-N(R)C(O)R。在一些实施方案中， R^7 是-OC(O)R。在一些实施方案中， R^7 是-OC(O)N(R)₂。在一些实施方案中， R^7 是-C(NR)N(R)₂。在一些实施方案中， R^7 是-N(R)C(NR)N(R)₂。在一些实施方案中， R^7 是-S(O)R。在一些实施方案中， R^7 是-S(O)₂R。在一些实施方案中， R^7 是-N(R)C(O)OR。在一些实施方案中， R^7 是-N(R)S(O)₂R。

[0382] 在一些实施方案中， R^7 是任选取代的3-8元饱和或部分不饱和的碳环。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的3元饱和或部分不饱和的碳环。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的4元饱和或部分不饱和的碳环。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的5元饱和或部分不饱和的碳环。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的6元饱和或部分不饱和的碳环。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的7元饱和或部分不饱和的碳环。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的8元饱和或部分不饱和的碳环。

[0383] 在一些实施方案中， R^7 是任选取代的3-8元饱和和单环碳环。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的环庚基。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的环己基。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的环戊基。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的环丁基。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的环丙基。

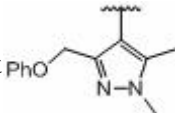
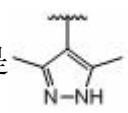
[0384] 在一些实施方案中， R^7 是任选取代的3-8元不饱和碳环。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的环庚烯基。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的环己烯基。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的环戊烯基。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的环丁烯基。

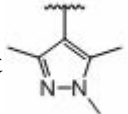
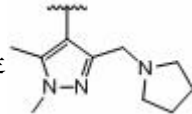
[0385] 在一些实施方案中， R^7 是任选取代的苯基。在一些实施方案中， R^7 是取代的苯基。在一些实施方案中， R^7 是2-甲基苯基。在一些实施方案中， R^7 是苯基。

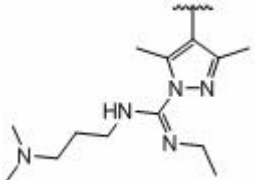
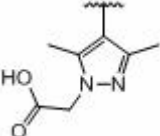
[0386] 在一些实施方案中， R^7 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的

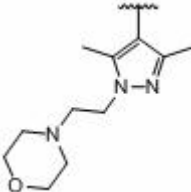
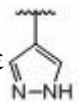
3-8元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^7 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的3-8元饱和杂环。在一些实施方案中, R^7 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的3-8元部分不饱和杂环。 R^7 的示例性的合适的实施方案包括但不限于对R描述的那些杂环实施方案。

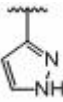
[0387] 在一些实施方案中, R^7 是具有1-4个选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。在一些实施方案中, R^7 是具有1-4个选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5元杂芳环。在一些实施方案中, R^7 是具有1-4个氮原子的任选取代的5元杂芳环。在一些实施方案中, R^7 是任选取代的吡咯基。在一些实施方案中, R^7 是取代的吡咯基。在一些实施方案中, R^7 是未取代的吡咯基。在一些实施方案中, R^7 是任选取代的吡唑基。在一些实施方案中, R^7 是取代的吡唑基。在一些实施方案中, R^7 是

代的吡唑基。在一些实施方案中, R^7 是 。在一些实施方案中, R^7 是 。在一

些实施方案中, R^7 是 。在一些实施方案中, R^7 是 。在一些实施方案中,

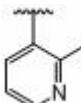
R^7 是 。在一些实施方案中, R^7 是 。在一些实施方案中, R^7 是

。在一些实施方案中, R^7 是吡唑基。在一些实施方案中, R^7 是 。在一些实施

方案中, R^7 是 。在一些实施方案中, R^7 是任选取代的异噁唑基。在一些实施方案中, R^7 是

取代的异噁唑基。在一些实施方案中, R^7 是未取代的异噁唑基。在一些实施方案中, R^7 是任选取代的异噁唑基。在一些实施方案中, R^7 是取代的异噁唑基。在一些实施方案中, R^7 是未取代的异噁唑基。在一些实施方案中, R^7 是任选取代的噻吩基。在一些实施方案中, R^7 是取代的噻吩基。在一些实施方案中, R^7 是未取代的噻吩基。在一些实施方案中, R^7 是任选取代的呋喃基。在一些实施方案中, R^7 是取代的呋喃基。在一些实施方案中, R^7 是未取代的呋喃基。其它示例性的合适的 R^7 实施方案包括但不限于对R描述的那些。

[0388] 在一些实施方案中, R^7 是具有1-4个选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6元杂芳环。在一些实施方案中, R^7 是具有1-4个氮原子的任选取代的6元杂芳环。在一些实施方案中, R^7 是任选取代的吡啶基。在一些实施方案中, R^7 是取代的吡啶基。在一些实施方案中, R^7 是

是 。在一些实施方案中, R^7 是吡啶基。在一些实施方案中, R^7 是3-吡啶基。在一些实施

方案中, R^7 是4-吡啶基。其它示例性的合适的 R^7 实施方案包括但不限于对R描述的那些。

[0389] 在一些实施方案中, R^7 是任选取代的8-14元双环或多环的饱和、部分不饱和或芳基环。在一些实施方案中, R^7 是任选取代的8-14元双环或多环的饱和环。在一些实施方案中, R^7 是任选取代的8-14元双环或多环的部分饱和环。在一些实施方案中, R^7 是任选取代的8-14元双环或多环的芳基环。在一些实施方案中, R^7 是任选取代的8-10元双环饱和、部分不饱和或芳基环。在一些实施方案中, R^7 是任选取代的8-10元双环饱和环。在一些实施方案中, R^7 是任选取代的8-10元双环部分不饱和环。在一些实施方案中, R^7 是任选取代的8-10元双环芳基环。在一些实施方案中, R^7 是任选取代的萘基。在一些实施方案中, R^7 是任选取代的蒽基。在一些实施方案中, R^7 是任选取代的9-蒽基。

[0390] 在一些实施方案中, R^7 是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的7-14元双环或多环的饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^7 是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^7 是任选取代的吡啶基。在一些实施方案中, R^7 是任选取代的异吡啶基。在一些实施方案中, R^7 是任选取代的1, 2, 3, 4-四氢喹啉基。在一些实施方案中, R^7 是任选取代的1, 2, 3, 4-四氢异喹啉基。在一些实施方案中, R^7 是任选取代的氮杂双环[3.2.1]辛烷基。

[0391] 在一些实施方案中, R^7 是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的8-14元双环或多环的杂芳环。在一些实施方案中, R^7 是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的8-14元双环或三环杂芳环。在一些实施方案中, R^7 是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的8-14元双环杂芳环。在一些实施方案中, R^7 是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环。

[0392] 在一些实施方案中, R^7 是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中, R^7 是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中, R^7 是具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中, R^7 是具有两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中, R^7 是任选取代的1,4-二氢吡咯并[3,2-*b*]吡咯基、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]吡咯基、4*H*-噻吩并[3,2-*b*]吡咯基、呋喃并[3,2-*b*]呋喃基、噻吩并[3,2-*b*]呋喃基、噻吩并[3,2-*b*]噻吩基、1*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑基、吡咯并[2,1-*b*]噁唑基或吡咯并[2,1-*b*]噻唑基。在一些实施方案中, R^7 是具有三个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中, R^7 是任选取代的二氢吡咯并咪唑基、1*H*-呋喃并咪唑基、1*H*-噻吩并咪唑基、呋喃并噁唑基、呋喃并异噁唑基、4*H*-吡咯并噁唑基、4*H*-吡咯并异噁唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并异噁唑基、4*H*-吡咯并噻唑基、呋喃并噻唑基、噻吩并噻唑基、1*H*-咪唑并咪唑基、咪唑并噁唑基或咪唑并[5,1-*b*]噻唑基。在一些实施方案中, R^7 是具有四个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中, R^7 是具有五个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。

[0393] 在一些实施方案中, R^7 是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在其它实施方案中, R^7 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在某些实施方案中, R^7 是有一个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中, R^7 是任选取代的吡啶基。在一些实施方案中, R^7 是任选取代的苯并呋喃基。在一些实施方案中, R^7 是任选取代的苯并[*b*]噻吩基。

在某些实施方案中， R^7 是具有两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的氮杂吡啶基。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的苯并咪唑基。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的苯并噻唑基。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的苯并噁唑基。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的吡啶基。在某些实施方案中， R^7 是具有三个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基或咪唑并吡啶基。在某些实施方案中， R^7 是具有四个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的嘌呤基、噁唑并嘧啶基、噻唑并嘧啶基、噁唑并吡嗪基、噻唑并吡嗪基、咪唑并吡嗪基、噁唑并哒嗪基、噻唑并哒嗪基或咪唑并哒嗪基。在某些实施方案中， R^7 是具有五个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5,6-稠合杂芳环。

[0394] 在某些实施方案中， R^7 是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中， R^7 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳环。在其它实施方案中， R^7 是具有一个选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的喹啉基。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的异喹啉基。在一些实施方案中， R^7 是具有两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的喹唑啉基、酞嗪基、喹喔啉基或萘啶基。在一些实施方案中， R^7 是具有三个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的吡啶并嘧啶基、吡啶并哒嗪基、吡啶并吡嗪基或苯并三嗪基。在一些实施方案中， R^7 是具有四个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳环。在一些实施方案中， R^7 是任选取代的吡啶并三嗪基、蝶啶基、吡嗪并吡嗪基、吡嗪并哒嗪基、哒嗪并哒嗪基、嘧啶并哒嗪基或嘧啶并嘧啶基。在一些实施方案中， R^7 是具有五个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6,6-稠合杂芳环。

[0395] 在一些实施方案中， R^4 、 R^5 和 R^6 各自是氢。在一些实施方案中， R^4 和 R^5 各自是氢，并且 R^6 是卤素。在一些实施方案中， R^4 和 R^5 各自是氢，并且 R^6 是-C1。在一些实施方案中， R^4 和 R^6 各自是氢，并且 R^5 是-C1。在一些实施方案中， R^4 、 R^5 和 R^6 各自是氢，并且 R^7 是任选取代的环，所述环选自苯基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、8-14元双环或多环的饱和、部分不饱和或芳基环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-14元双环或多环的杂芳环。在一些实施方案中， R^4 和 R^5 各自是氢， R^6 是卤素，并且 R^7 是任选取代的环，所述环选自苯基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、8-14元双环或多环的饱和、部分不饱和或芳基环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-14元双环或多环的杂芳环。在一些实施方案中， R^4 和 R^5 各自是氢， R^6 是-C1，并且 R^7 是任选取代的环，所述环选自苯基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、8-14元双环或多环的饱和、部分不饱和或芳基环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-14元双环或多环的杂芳环。在一些实施方案中， R^4 和 R^6 各自是氢， R^5 是卤素，并且 R^7 是任选取代的环，所述环选自苯基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、8-14元双环或多环的饱和、部分不饱和或芳基环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-14元双环或多环的杂芳环。在一些实施方案中， R^4 和 R^6 各自是氢， R^5 是-C1，并且 R^7 是任选取代的环，所述环选自苯基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、

8-14元双环或多环的饱和、部分不饱和或芳基环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-14元双环或多环的杂芳环。

[0396] 在一些实施方案中,式I、II、III、IV、V、VI或VII的 R^1 与 R^2 、 R^1 与 $R^{2'}$ 、 R^1 与 R^7 、 R^4 与 R^5 、 R^5 与 R^6 和/或 R^6 与 R^7 任选与它们的间插原子一起形成任选取代的环,所述环选自3-8元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环。在一些实施方案中,任选 R^4 与 R^5 、 R^5 与 R^6 、 R^6 与 R^7 、 R^7 与 R^1 、 R^1 与 $R^{2'}$ 或 R^2 与 R^1 中的一个与它们的间插原子一起形成任选取代的环,所述环选自3-8元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环。在一些实施方案中,任选 R^4 与 R^5 、 R^5 与 R^6 、 R^6 与 R^7 、 R^7 与 R^1 、 R^1 与 $R^{2'}$ 或 R^2 与 R^1 中的一个与它们的间插原子一起形成任选取代的3-8元饱和或部分不饱和的碳环。在一些实施方案中,任选 R^4 与 R^5 、 R^5 与 R^6 、 R^6 与 R^7 、 R^7 与 R^1 、 R^1 与 $R^{2'}$ 或 R^2 与 R^1 中的一个与它们的间插原子一起形成任选取代的苯基。在一些实施方案中,任选 R^4 与 R^5 、 R^5 与 R^6 、 R^6 与 R^7 、 R^7 与 R^1 、 R^1 与 $R^{2'}$ 或 R^2 与 R^1 中的一个与它们的间插原子一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧的杂原子的任选取代的3-8元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中,任选 R^4 与 R^5 、 R^5 与 R^6 、 R^6 与 R^7 、 R^7 与 R^1 、 R^1 与 $R^{2'}$ 或 R^2 与 R^1 中的一个与它们的间插原子一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。

[0397] 在一些实施方案中, R^4 与 R^5 与它们的间插原子一起形成任选取代的环,所述环选自3-8元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环。

[0398] 在一些实施方案中, R^5 与 R^6 与它们的间插原子一起形成任选取代的环,所述环选自3-8元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环。在一些实施方案中, R^6 与 R^7 与它们的间插原子一起形成任选取代的环,所述环选自3-8元饱和或部分不饱和的碳环、苯基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环。

[0399] 在一些实施方案中, R^7 与 R^1 与它们的间插原子一起形成任选取代的环,所述环选自具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环。

[0400] 在一些实施方案中, R^1 与 R^2 与它们的间插原子一起形成任选取代的环,所述环选自具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环。在一些实施方案中, R^1 与 R^2 与它们的间插原子一起形成任选取代的环,所述环选自具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环。

[0401] 在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$,其中一个R基团和 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$,其中一个R基团和 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的

杂原子的任选取代的4-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中一个R基团和 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的4-8元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中一个R基团和 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-8元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中一个R基团和 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6-8元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中一个R基团和 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6-7元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中一个R基团和 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中一个R基团和 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的7元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中一个R基团和 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的8元饱和或部分不饱和的杂环。

[0402] 在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的4-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的4-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6-7元饱和或部分不饱和的杂环、或具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。

[0403] 在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中连接至

氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的4-8元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$,其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-8元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$,其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6-8元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$,其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6-7元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$,其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的4-元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$,其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$,其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$,其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的7元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$,其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的8元饱和或部分不饱和的杂环。

[0404] 在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$,其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。

[0405] 在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$,其中 R^1 与R基团任选与它们的间插原子一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$,其中 R^1 与R基团任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的4-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$,其中 R^1 与R基团任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$,其中 R^1 与R基团任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$,其中 R^1 与R基团任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6-7元饱和或部分不饱和的杂环、或具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。

[0406] 在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$, 其中 R^1 与 R 基团任选与它们的间插原子一起形成具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 4-8 元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$, 其中 R^1 与 R 基团任选与它们的间插原子一起形成具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 5-8 元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$, 其中 R^1 与 R 基团任选与它们的间插原子一起形成具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 6-8 元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$, 其中 R^1 与 R 基团任选与它们的间插原子一起形成具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 6-7 元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$, 其中 R^1 与 R 基团任选与它们的间插原子一起形成具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 4 元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$, 其中 R^1 与 R 基团任选与它们的间插原子一起形成具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 5 元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$, 其中 R^1 与 R 基团任选与它们的间插原子一起形成具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 6 元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$, 其中 R^1 与 R 基团任选与它们的间插原子一起形成具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 7 元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$, 其中 R^1 与 R 基团任选与它们的间插原子一起形成具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 8 元饱和或部分不饱和的杂环。

[0407] 在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-L^3-R^z$, 其中 R^1 与 R 基团任选与它们的间插原子一起形成具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 5-6 元杂芳环。

[0408] 在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中 R^1 和 R 基团中的一个任选与它们的间插原子一起形成具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 3-8 元饱和或部分不饱和的杂环、或具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 5-6 元杂芳环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中连接至氮原子的 R 基团与 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 3-8 元饱和或部分不饱和的杂环、或具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 5-6 元杂芳环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中连接至氮原子的 R 基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 3-8 元饱和或部分不饱和的杂环、或具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 5-6 元杂芳环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中连接至氮原子的 R 基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 4-8 元饱和或部分不饱和的杂环、或具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 5-6 元杂芳环。

[0409] 在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中连接至氮原子的 R 基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 4-8 元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中连接至氮原子的 R 基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 5-8 元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-$

R^z , 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6-8元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的7-8元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6-7元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的4-元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的7元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的8元饱和或部分不饱和的杂环。

[0410] 在一些实施方案中, R^2 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。

[0411] 在一些实施方案中, R^1 与 R^2 与它们的间插原子一起形成任选取代的环, 所述环选自具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环。在一些实施方案中, R^1 与 R^2 与它们的间插原子一起形成任选取代的环, 所述环选自具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环。

[0412] 在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中一个R基团和 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中一个R基团和 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的4-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中一个R基团和 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的4-8元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中一个R基团和 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-8元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中一个R基团和 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的

任选取代的6-8元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中一个R基团和 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6-7元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中一个R基团和 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中一个R基团和 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的7元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中一个R基团和 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的8元饱和或部分不饱和的杂环。

[0413] 在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的4-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的4-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6-7元饱和或部分不饱和的杂环、或具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。

[0414] 在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的4-8元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-8元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6-8元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独

立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6-7元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的4-元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的7元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的8元饱和或部分不饱和的杂环。

[0415] 在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$ 或 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。

[0416] 在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$, 其中 R^1 与R基团任选与它们的间插原子一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的3-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$, 其中 R^1 与R基团任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的4-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$, 其中 R^1 与R基团任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$, 其中 R^1 与R基团任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6-8元饱和或部分不饱和的杂环、或具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$, 其中 R^1 与R基团任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6-7元饱和或部分不饱和的杂环、或具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。

[0417] 在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$, 其中 R^1 与R基团任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的4-8元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$, 其中 R^1 与R基团任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-8元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$, 其中 R^1 与R基团任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6-8元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$, 其中 R^1 与R基团任选与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6-7元饱和或部分不饱和

的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$, 其中 R^1 与 R 基团任选与它们的间插原子一起形成具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 4-元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$, 其中 R^1 与 R 基团任选与它们的间插原子一起形成具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 5-元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$, 其中 R^1 与 R 基团任选与它们的间插原子一起形成具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 6 元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$, 其中 R^1 与 R 基团任选与它们的间插原子一起形成具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 7 元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$, 其中 R^1 与 R 基团任选与它们的间插原子一起形成具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 8 元饱和或部分不饱和的杂环。

[0418] 在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-L^4-R^w$, 其中 R^1 与 R 基团任选与它们的间插原子一起形成具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 5-6 元杂芳环。

[0419] 在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中 R^1 和 R 基团中的一个任选与它们的间插原子一起形成具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 3-8 元饱和或部分不饱和的杂环、或具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 5-6 元杂芳环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的 R 基团与 R^1 任选与它们的间插原子一起形成具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 3-8 元饱和或部分不饱和的杂环、或具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 5-6 元杂芳环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的 R 基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 3-8 元饱和或部分不饱和的杂环、或具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 5-6 元杂芳环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的 R 基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 4-8 元饱和或部分不饱和的杂环、或具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 5-6 元杂芳环。

[0420] 在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的 R 基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 4-8 元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的 R 基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 5-8 元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的 R 基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 6-8 元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的 R 基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 7-8 元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的 R 基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 6-7 元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的 R 基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有 2-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代

的4元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的7元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的8元饱和或部分不饱和的杂环。

[0421] 在一些实施方案中, $R^{2'}$ 是 $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^4-R^w$, 其中连接至氮原子的R基团与 R^1 与它们的间插原子一起形成具有2-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的5-6元杂芳环。

[0422] 如上文中一般性定义的那样, 式III或VI的各个 R^8 独立地选自R、卤素、-CN、-NO₂、-C(O)OR'、-OR'、-SR'、-C(O)N(R')₂、-N(R')₂、-S(O)₂N(R)₂、-N(R')S(O)₂CF₃、-C(O)R'、-N(R')C(O)R'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-N(R')C(O)OR' 和-N(R')S(O)₂R'。

[0423] 在一些实施方案中, R^8 选自R、卤素、-CN、-NO₂、-C(O)OR'、-OR'、-SR'、-C(O)N(R')₂、-N(R')₂、-S(O)₂N(R)₂、-N(R')S(O)₂CF₃、-C(O)R'、-N(R')C(O)R'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-N(R')C(O)OR' 和-N(R')S(O)₂R'。在一些实施方案中, R^8 是R。在一些实施方案中, R^8 是氢。在一些实施方案中, R^8 是C₁₋₁₂脂族基团。在一些实施方案中, R^8 是C₁₋₆脂族基团。在一些实施方案中, R^8 是C₁₋₃脂族基团。在一些实施方案中, R^8 是甲基。

[0424] 如上文中一般性定义的那样, 式III的各个 R^9 独立地选自R、卤素、-CN、-NO₂、-C(O)OR'、-OR'、-SR'、-C(O)N(R')₂、-N(R')₂、-S(O)₂N(R)₂、-N(R')S(O)₂CF₃、-C(O)R'、-N(R')C(O)R'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-N(R')C(O)OR' 和-N(R')S(O)₂R'。

[0425] 在一些实施方案中, R^9 选自R、卤素、-CN、-NO₂、-C(O)OR'、-OR'、-SR'、-C(O)N(R')₂、-N(R')₂、-S(O)₂N(R)₂、-N(R')S(O)₂CF₃、-C(O)R'、-N(R')C(O)R'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-N(R')C(O)OR' 和-N(R')S(O)₂R'。在一些实施方案中, R^9 是R。在一些实施方案中, R^9 是氢。在一些实施方案中, R^9 是C₁₋₁₂脂族基团。在一些实施方案中, R^9 是C₁₋₆脂族基团。在一些实施方案中, R^9 是C₁₋₃脂族基团。在一些实施方案中, R^9 是甲基。

[0426] 如上文中一般性定义的那样, 式IV的各个 R^{10} 独立地选自R、卤素、-CN、-NO₂、-C(O)OR'、-OR'、-SR'、-C(O)N(R')₂、-N(R')₂、-S(O)₂N(R)₂、-N(R')S(O)₂CF₃、-C(O)R'、-N(R')C(O)R'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-N(R')C(O)OR' 和-N(R')S(O)₂R'。

[0427] 在一些实施方案中, R^{10} 选自R、卤素、-CN、-NO₂、-C(O)OR'、-OR'、-SR'、-C(O)N(R')₂、-N(R')₂、-S(O)₂N(R)₂、-N(R')S(O)₂CF₃、-C(O)R'、-N(R')C(O)R'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-N(R')C(O)OR' 和-N(R')S(O)₂R'。在一些实施方案中, R^{10} 是R。在一些实施方案中, R^{10} 是氢。在一些实施方案中, R^{10} 是C₁₋₁₂脂族基团。在一些实施方案中, R^{10} 是C₁₋₆脂族基团。在一些实施方案中, R^{10} 是C₁₋₃脂族基团。在一些实施方案中, R^{10} 是甲基。

[0428] 如上文中一般性定义的那样, 式IV的各个 R^{11} 独立地选自R、卤素、-CN、-NO₂、-C(O)OR'、-OR'、-SR'、-C(O)N(R')₂、-N(R')₂、-S(O)₂N(R)₂、-N(R')S(O)₂CF₃、-C(O)R'、-N(R')C(O)R'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-N(R')C(O)OR' 和-N(R')S(O)₂R'。

R' 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-N(R')C(O)OR'$ 和 $-N(R')S(O)_2R'$ 。

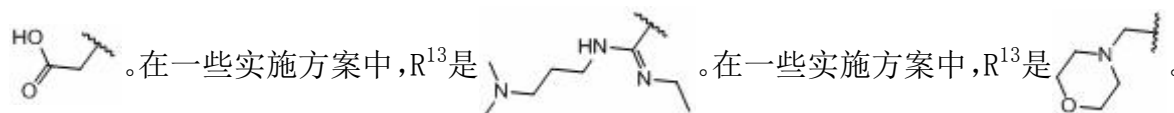
[0429] 在一些实施方案中, R^{11} 选自 R 、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-N(R')S(O)_2CF_3$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-N(R')C(O)R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-N(R')C(O)OR'$ 和 $-N(R')S(O)_2R'$ 。在一些实施方案中, R^{11} 是 R 。在一些实施方案中, R^{11} 是氢。在一些实施方案中, R^{11} 是 C_{1-12} 脂族基团。在一些实施方案中, R^{11} 是 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中, R^{11} 是 C_{1-3} 脂族基团。在一些实施方案中, R^{11} 是甲基。

[0430] 如上文中一般性定义的那样, 式IV的各个 R^{12} 独立地选自 R 、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-N(R')S(O)_2CF_3$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-N(R')C(O)R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-N(R')C(O)OR'$ 和 $-N(R')S(O)_2R'$ 。

[0431] 在一些实施方案中, R^{12} 选自 R 、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-N(R')S(O)_2CF_3$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-N(R')C(O)R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-N(R')C(O)OR'$ 和 $-N(R')S(O)_2R'$ 。在一些实施方案中, R^{12} 是 R 。在一些实施方案中, R^{12} 是氢。在一些实施方案中, R^{12} 是 C_{1-12} 脂族基团。在一些实施方案中, R^{12} 是 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中, R^{12} 是 C_{1-3} 脂族基团。在一些实施方案中, R^{12} 是甲基。

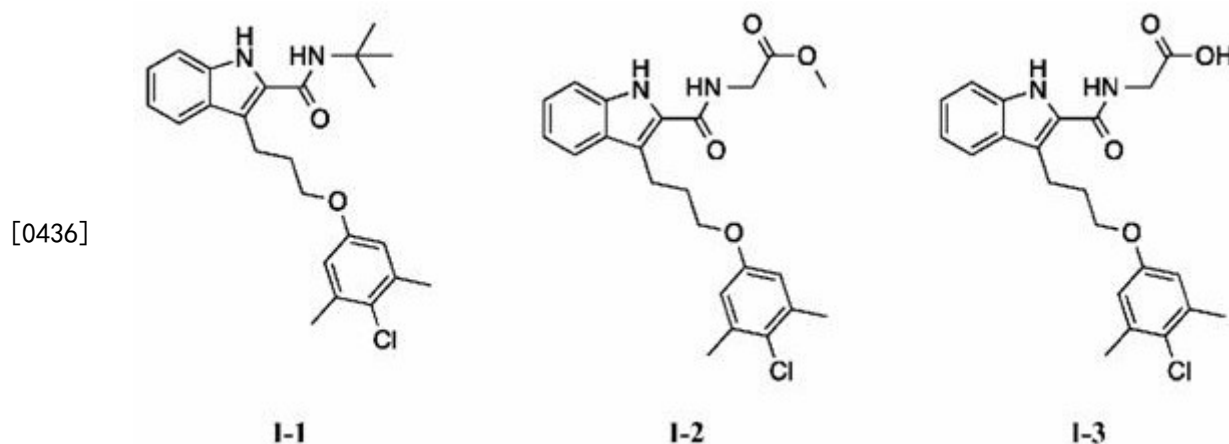
[0432] 如上文中一般性定义的那样, 式VI或VII的各个 R^{13} 独立地选自 R 、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-N(R')S(O)_2CF_3$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-N(R')C(O)R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-N(R')C(O)OR'$ 和 $-N(R')S(O)_2R'$ 。

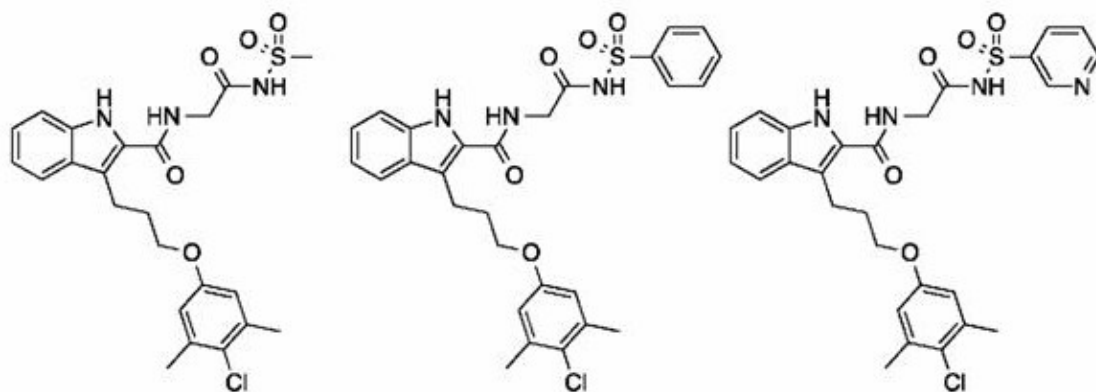
[0433] 在一些实施方案中, R^{13} 选自 R 、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-N(R')S(O)_2CF_3$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-N(R')C(O)R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-N(R')C(O)OR'$ 和 $-N(R')S(O)_2R'$ 。在一些实施方案中, R^{13} 是 R 。在一些实施方案中, R^{13} 是氢。在一些实施方案中, R^{13} 是 C_{1-12} 脂族基团。在一些实施方案中, R^{13} 是 C_{1-6} 脂族基团。在一些实施方案中, R^{13} 是 C_{1-3} 脂族基团。在一些实施方案中, R^{13} 是甲基。在一些实施方案中, R^{13} 是



[0434] 示例性的化合物描述在下表1中:

[0435] 表1. 示例性化合物

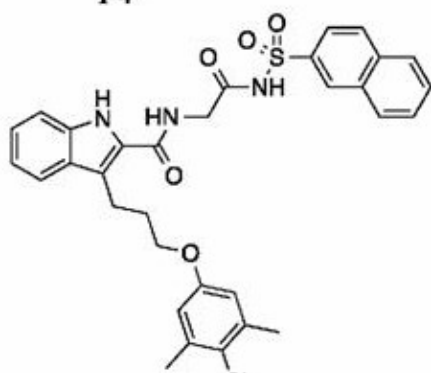




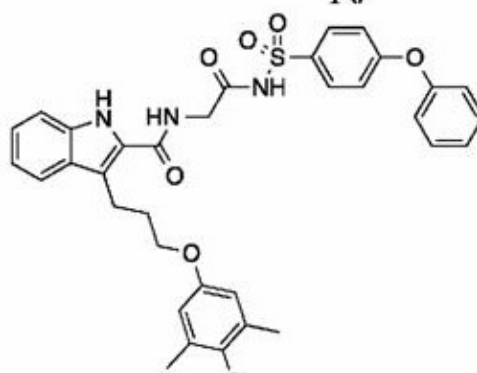
I-4

I-5

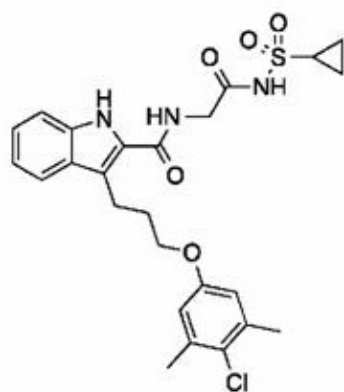
I-6



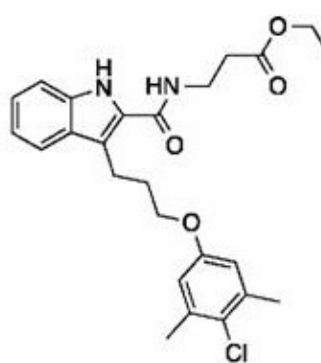
I-7



I-8

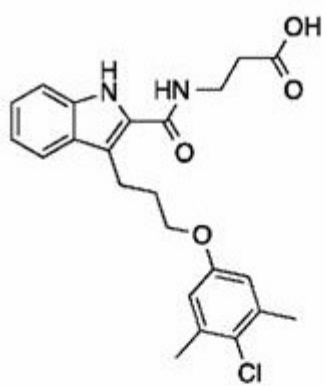


I-9

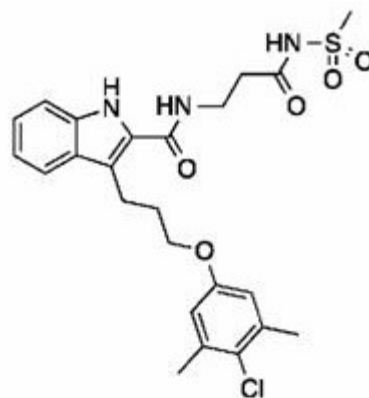


I-10

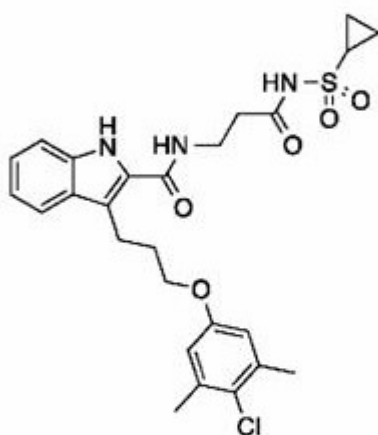
[0437]



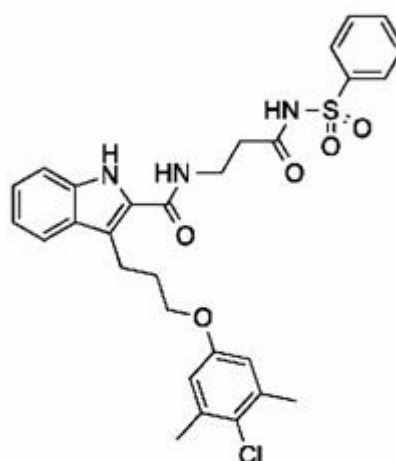
I-11



I-12

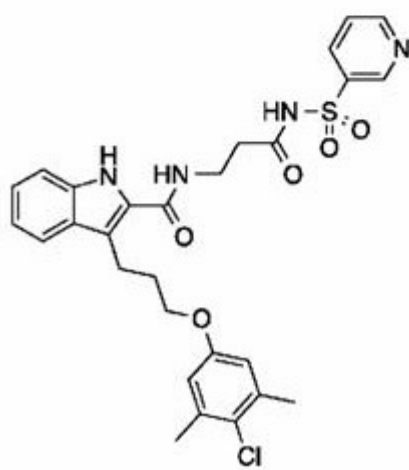


I-13

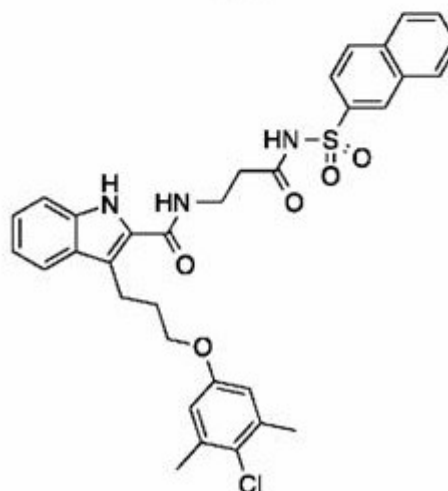


I-14

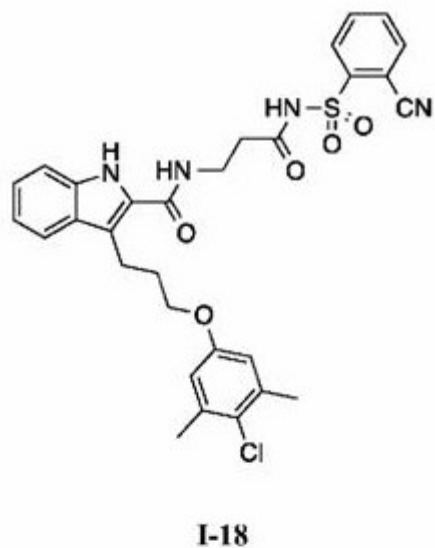
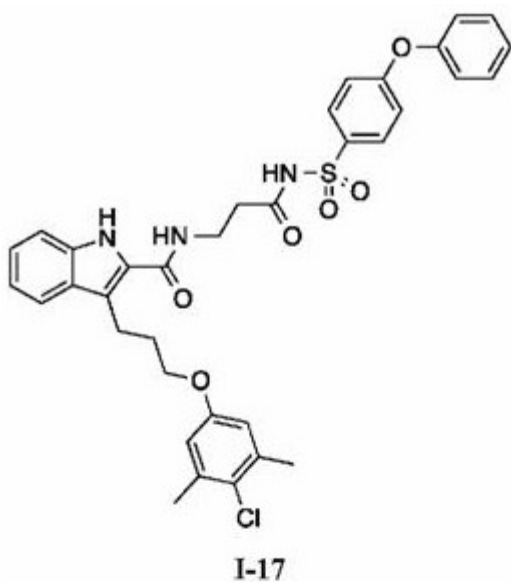
[0438]



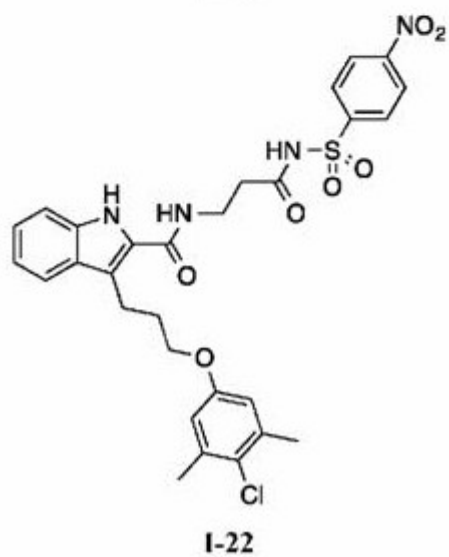
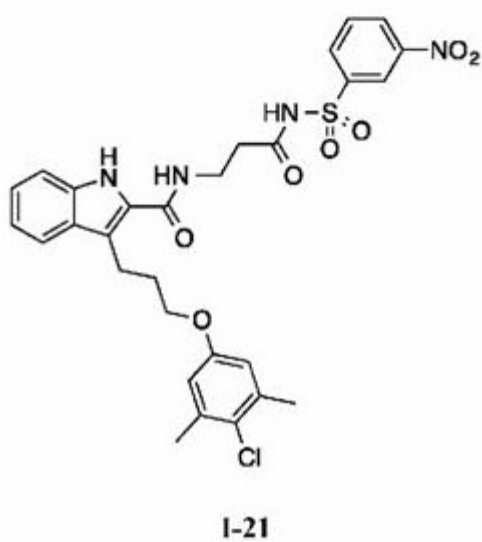
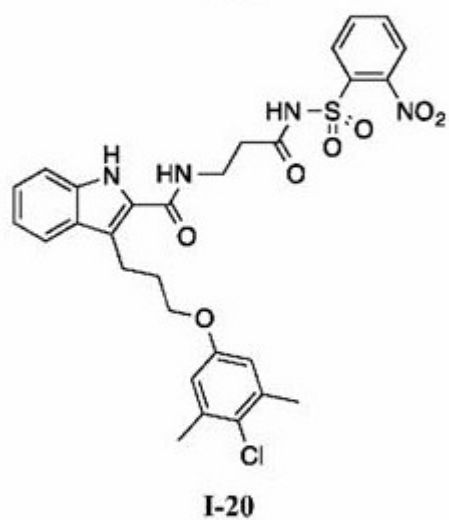
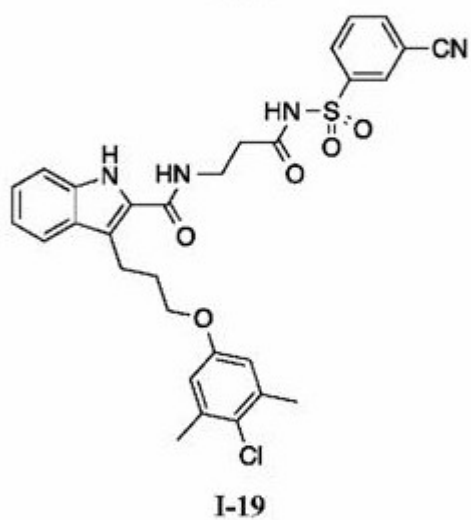
I-15

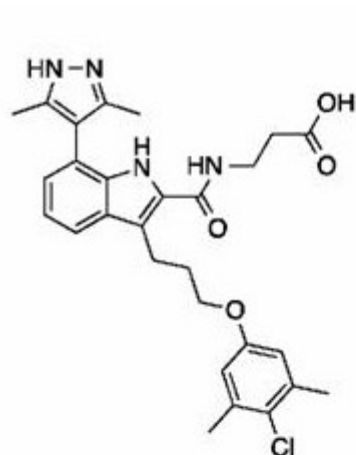


I-16

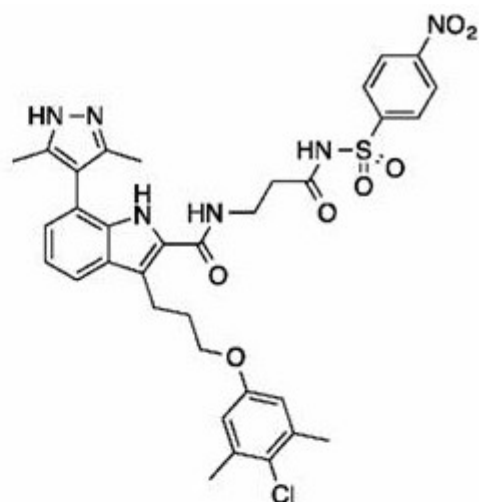


[0439]

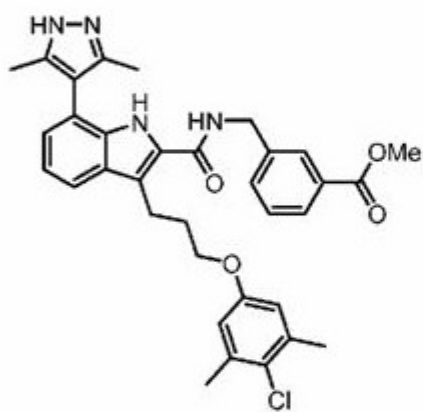




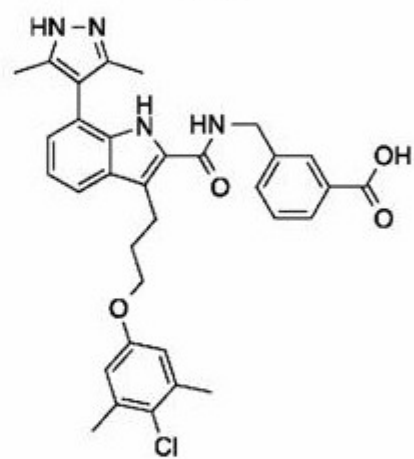
I-23



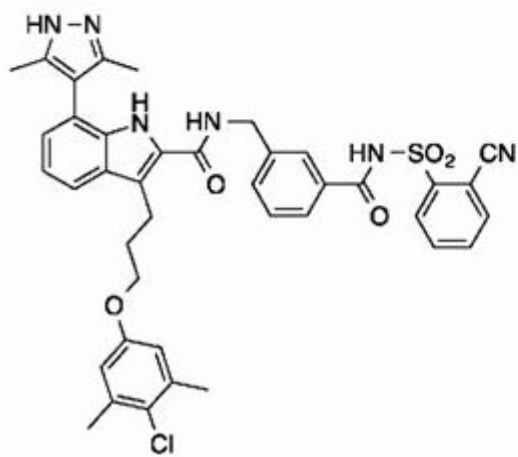
I-24



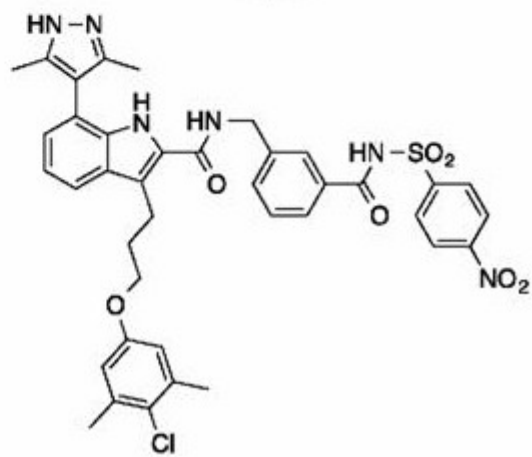
I-25



I-25a

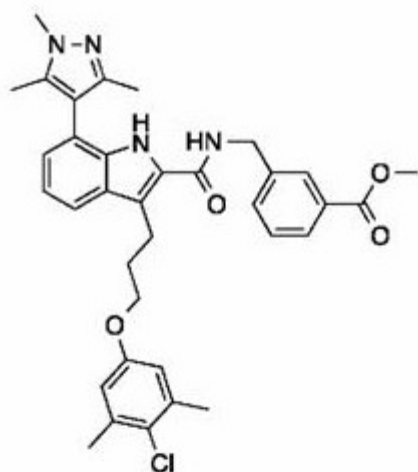


I-26

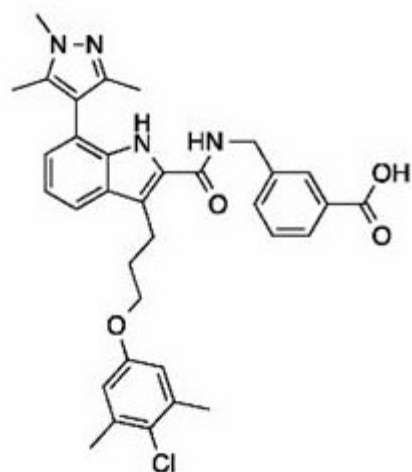


I-27

[0440]

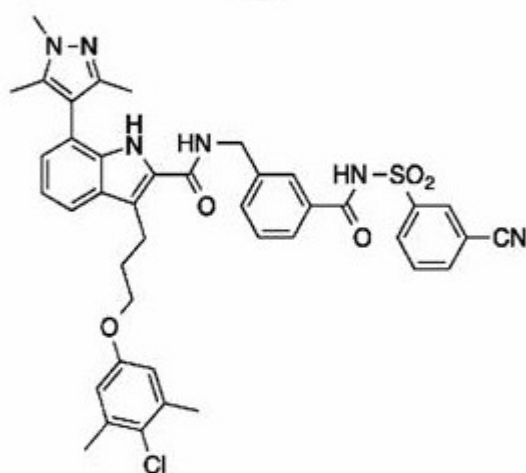


I-28

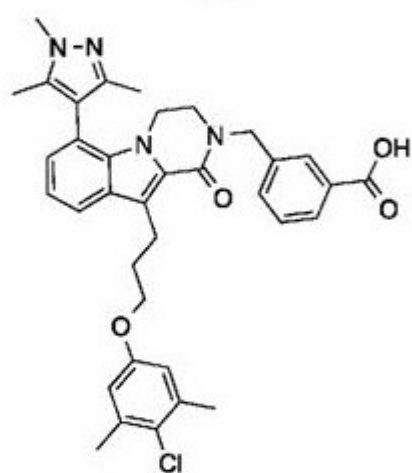


I-29

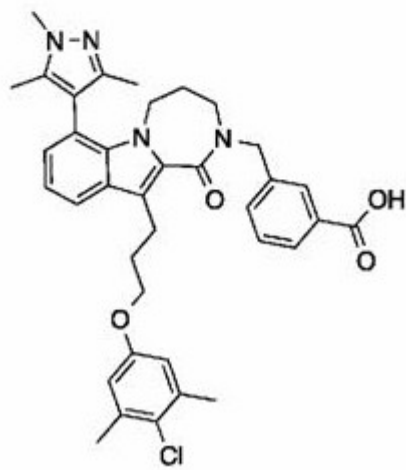
[0441]



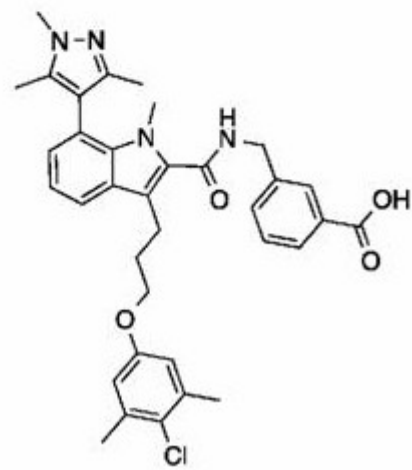
I-30



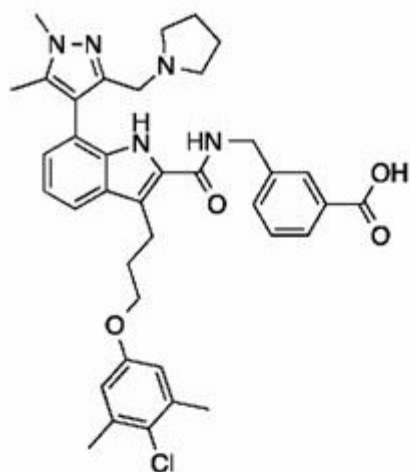
I-31



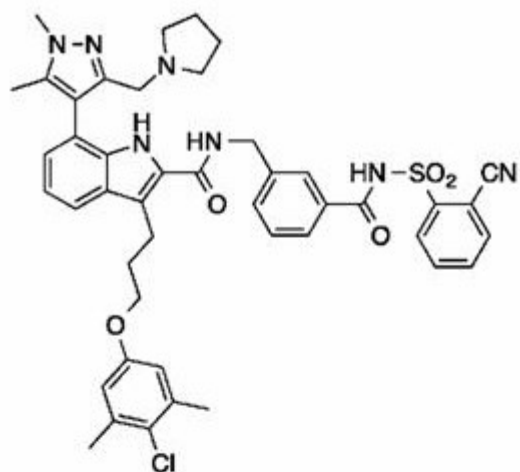
I-32



I-33

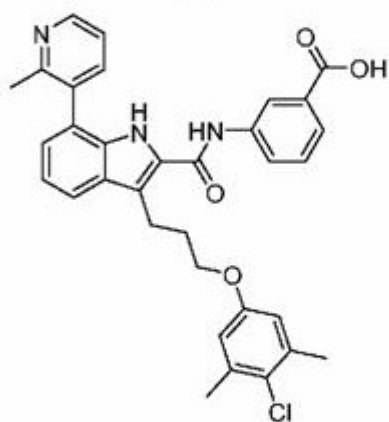


I-34

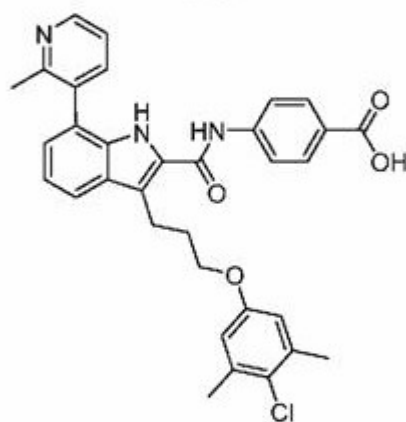


I-35

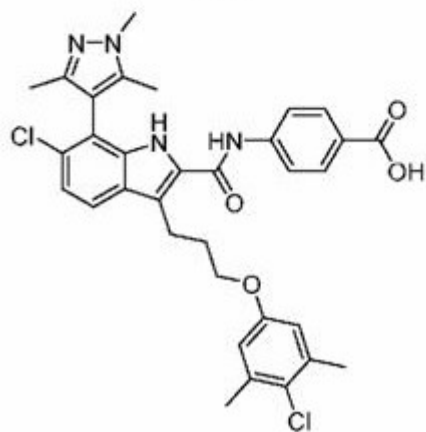
[0442]



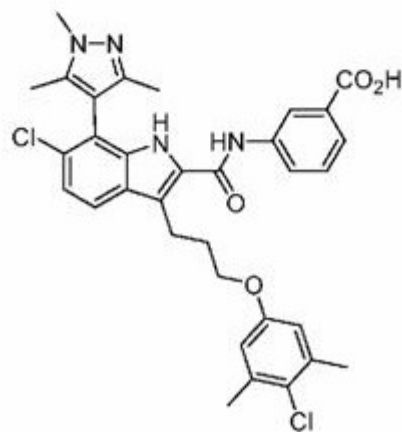
I-36



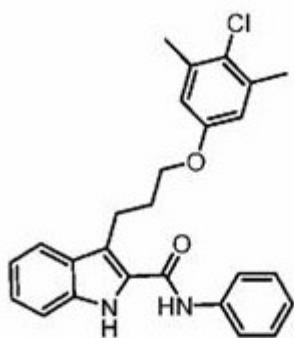
I-37



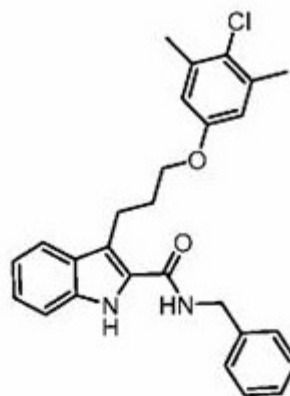
I-38



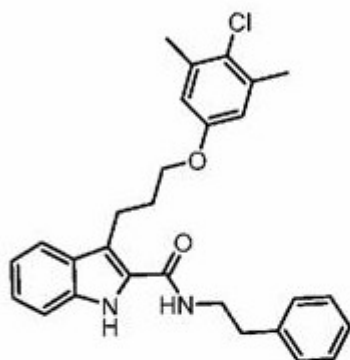
I-39



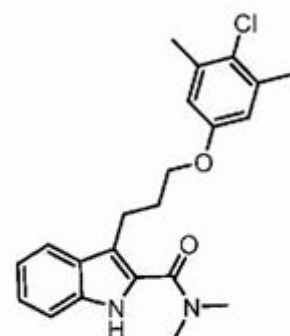
I-40



I-41

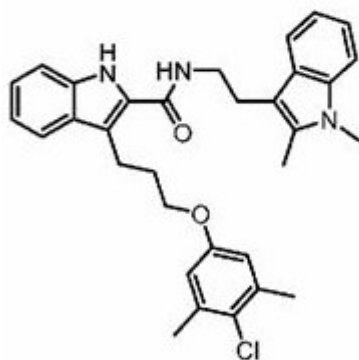


I-42

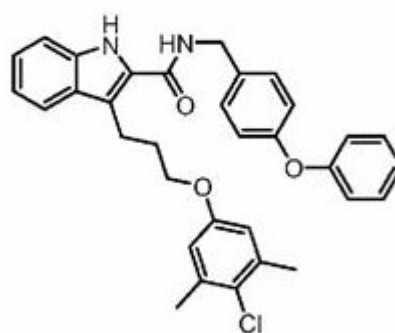


I-43

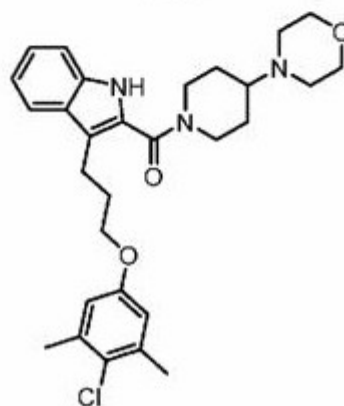
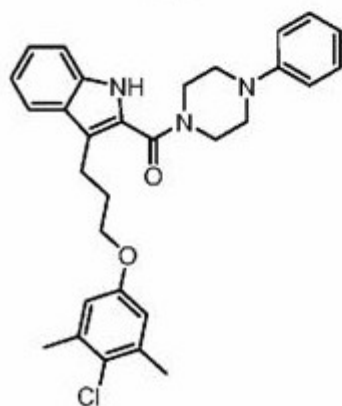
[0443]



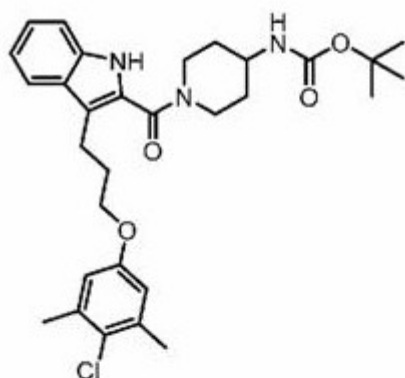
I-44



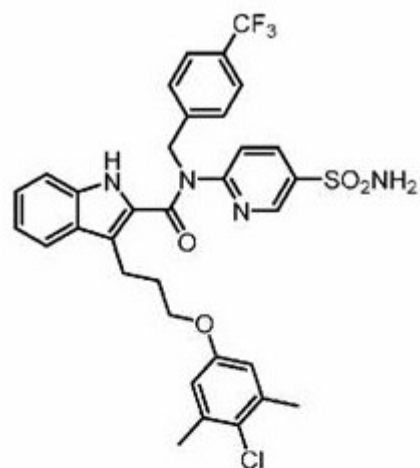
I-45



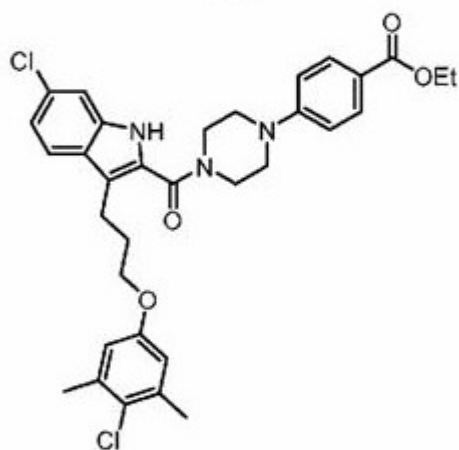
I-46



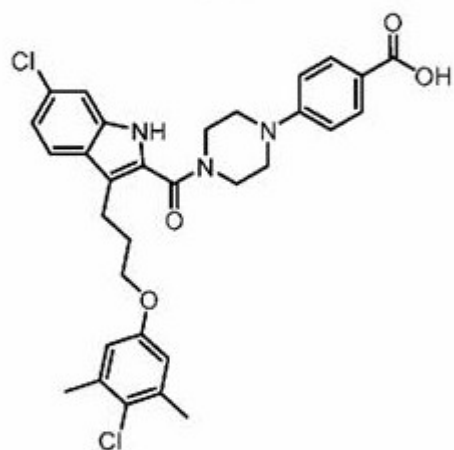
I-47



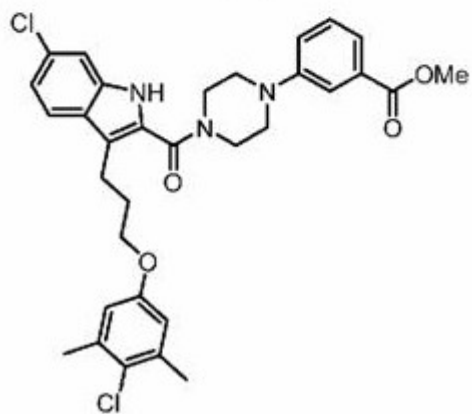
I-48



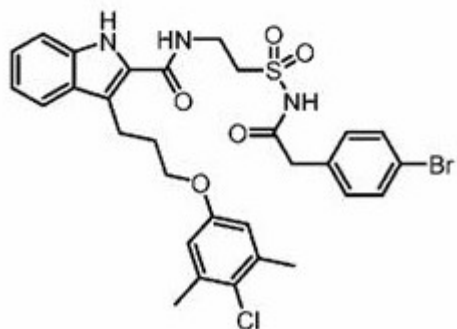
I-49



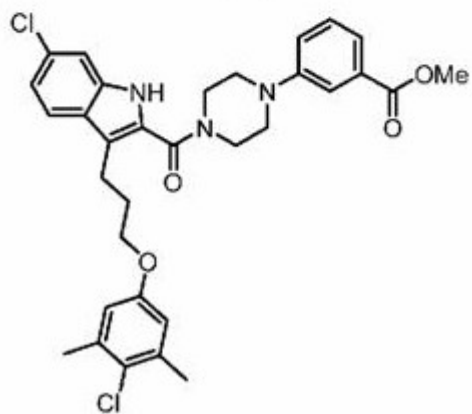
I-50



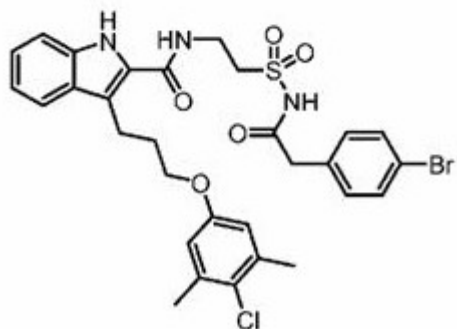
I-51



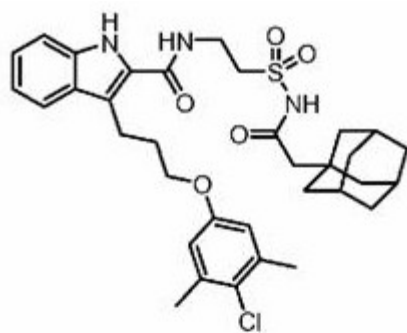
I-52



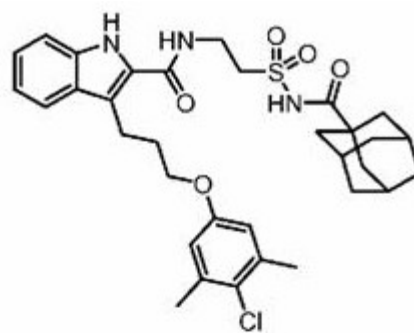
I-53



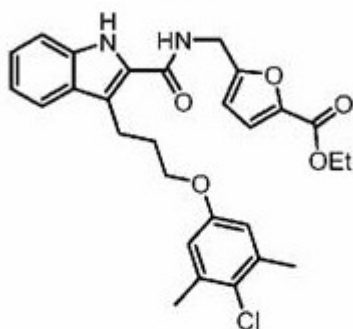
[0444]



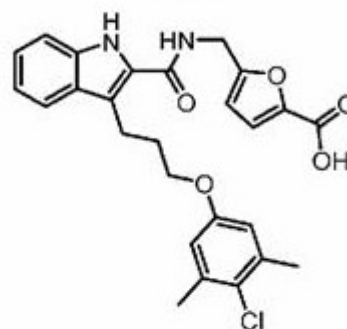
I-54



I-55

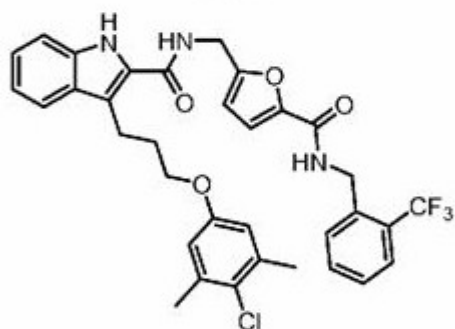


I-56

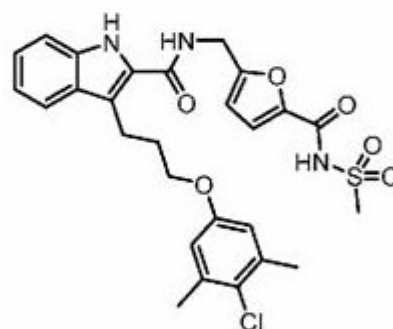


I-57

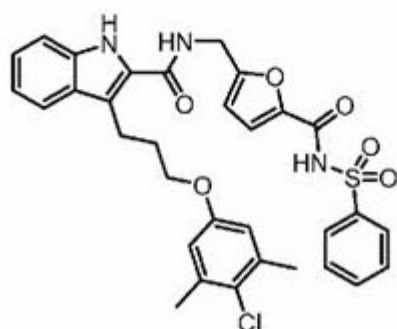
[0445]



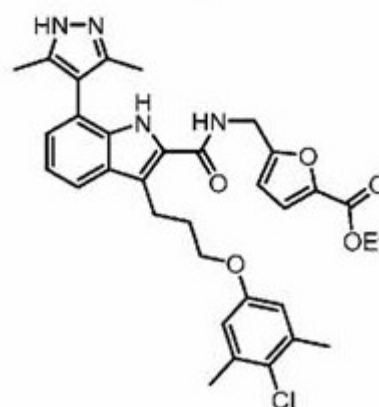
I-58



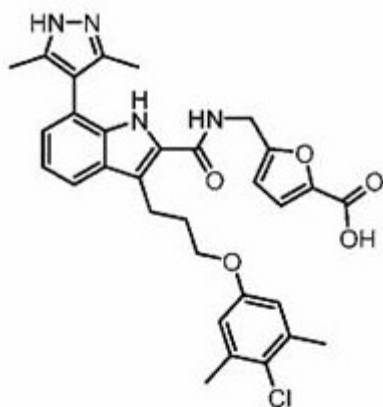
I-59



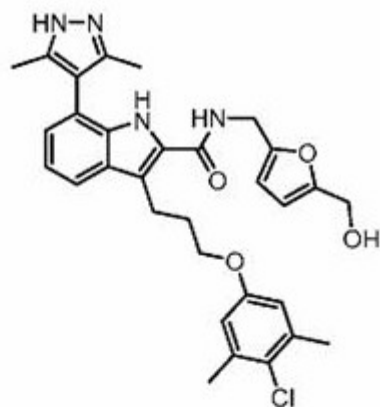
I-60



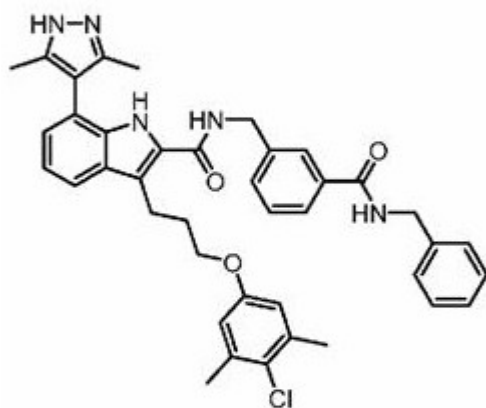
I-61



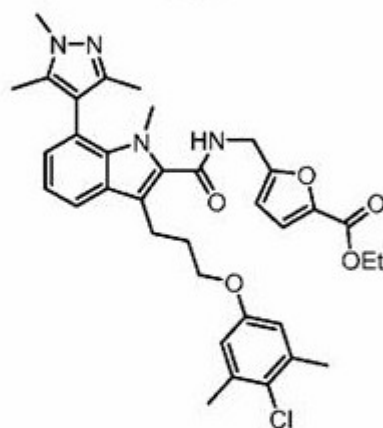
I-62



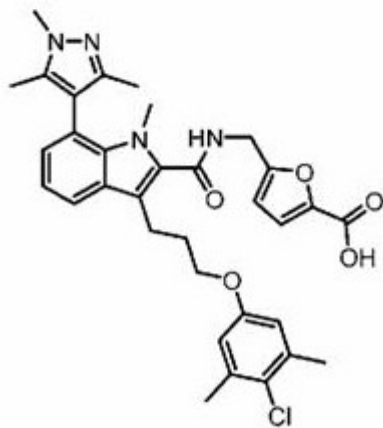
I-63



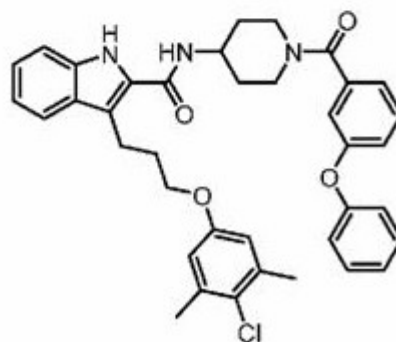
I-64



I-65

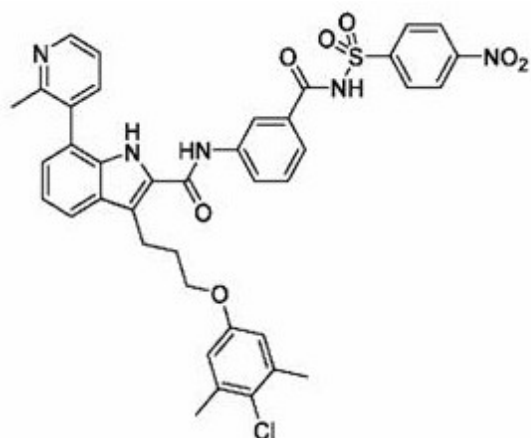


I-66

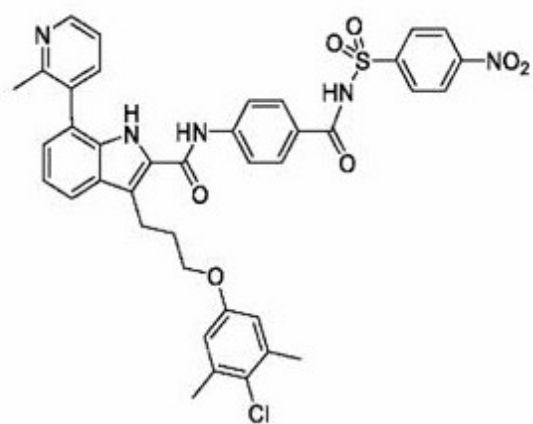


I-67

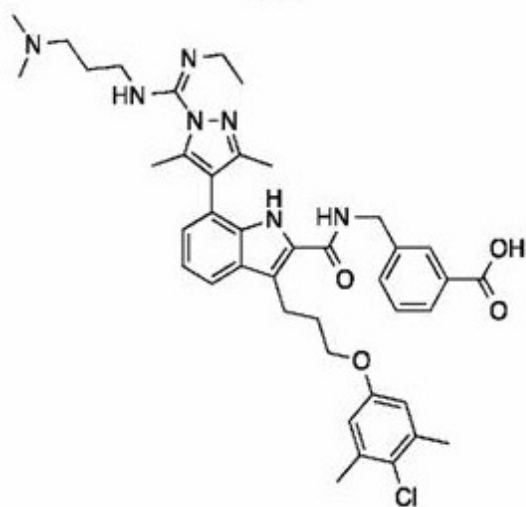
[0446]



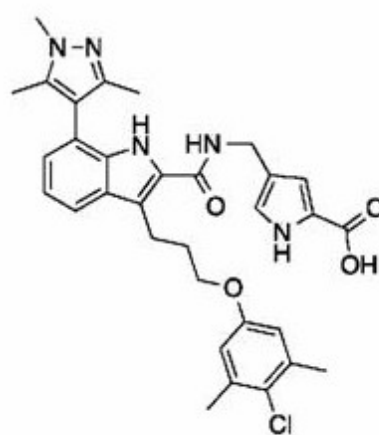
I-68



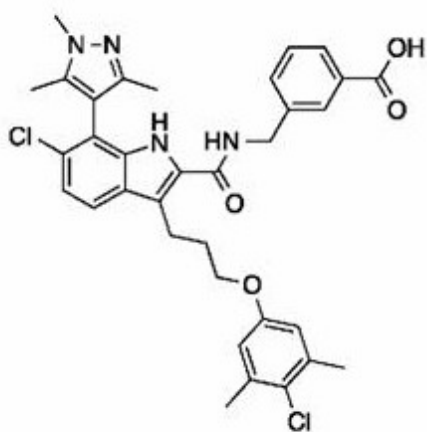
I-69



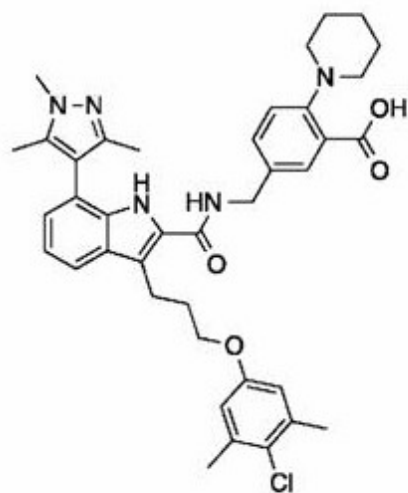
I-70



I-71

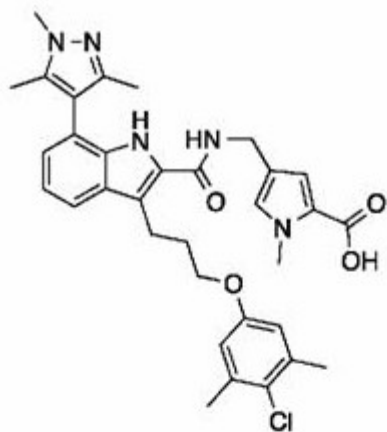


I-72

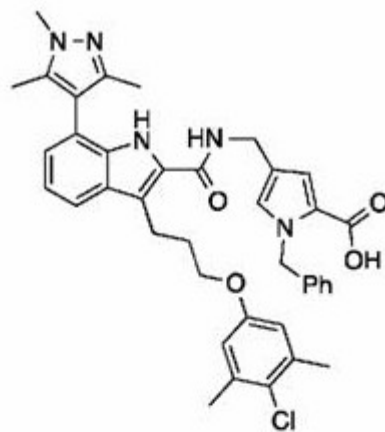


I-73

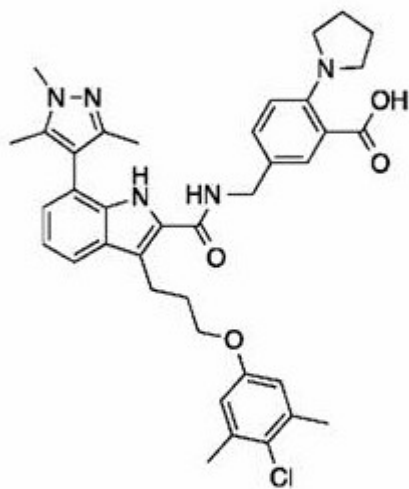
[0447]



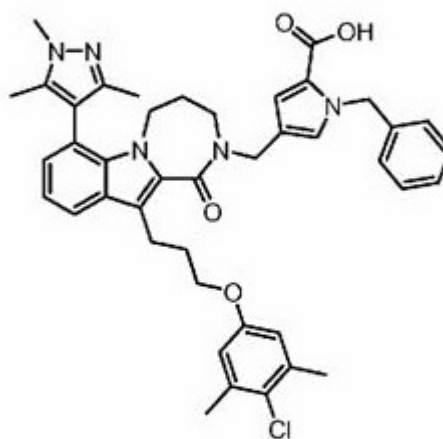
I-74



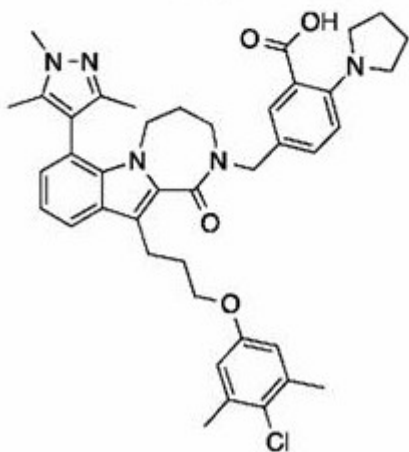
I-75



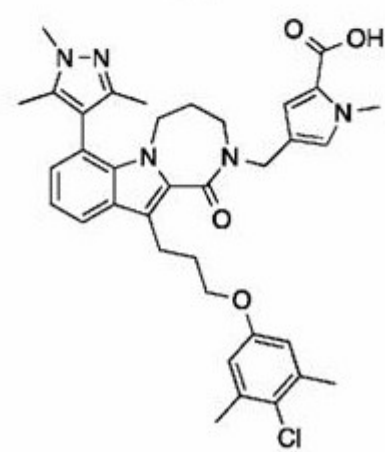
I-76



I-77

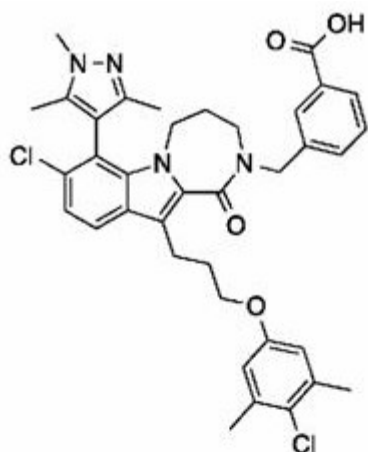


I-78

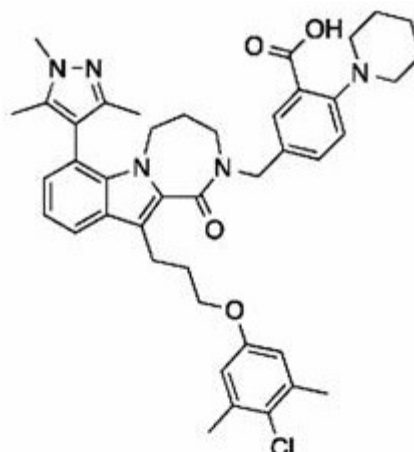


I-79

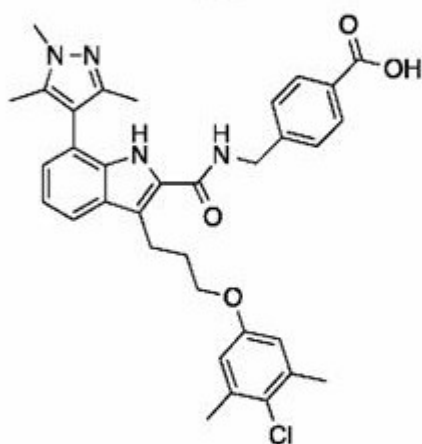
[0448]



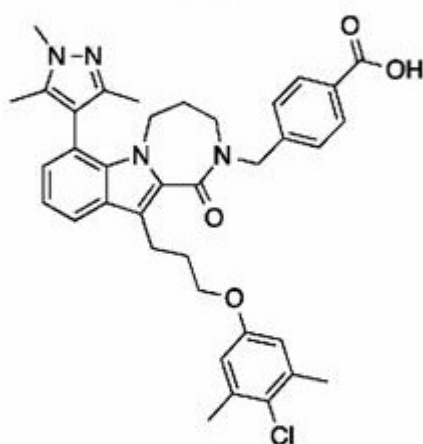
I-80



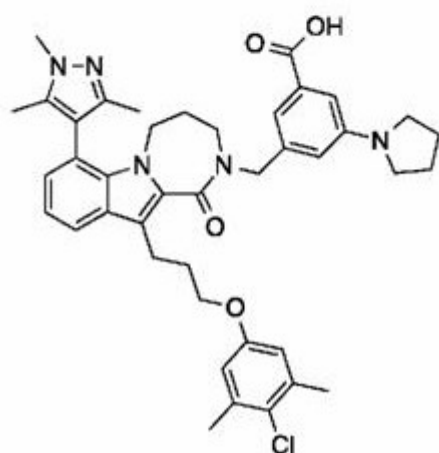
I-81



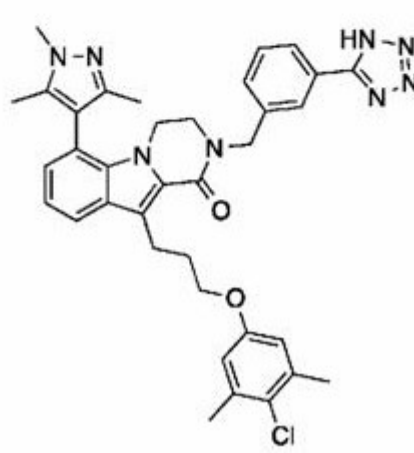
I-82



I-83

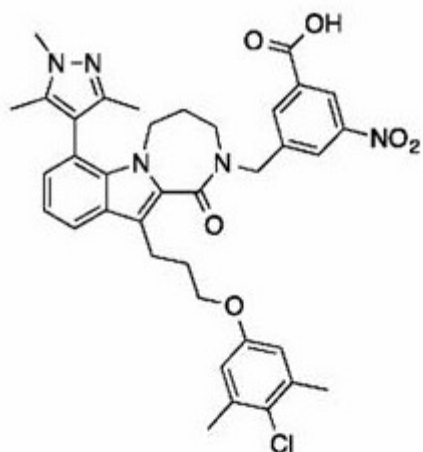


I-84

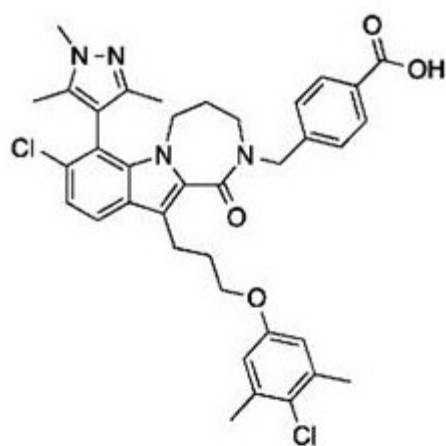


I-85

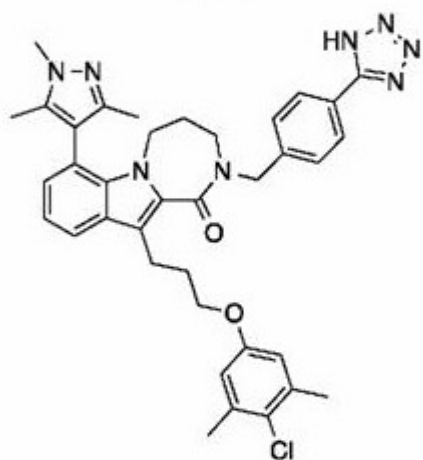
[0449]



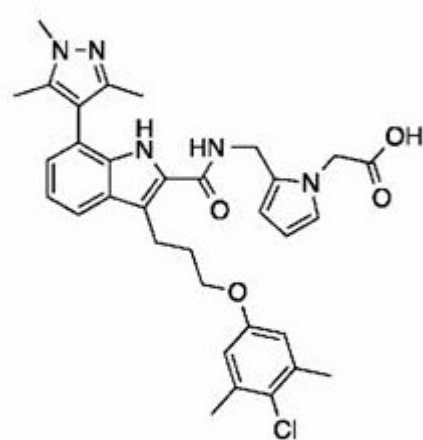
I-86



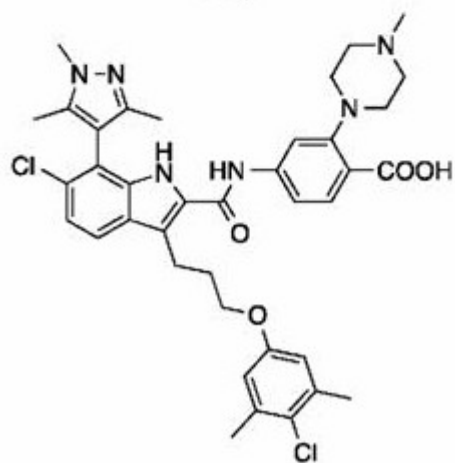
I-87



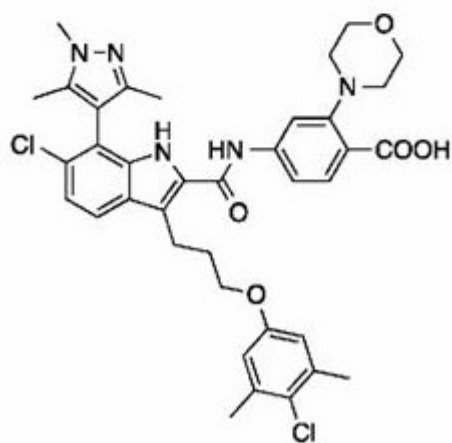
I-88



I-89

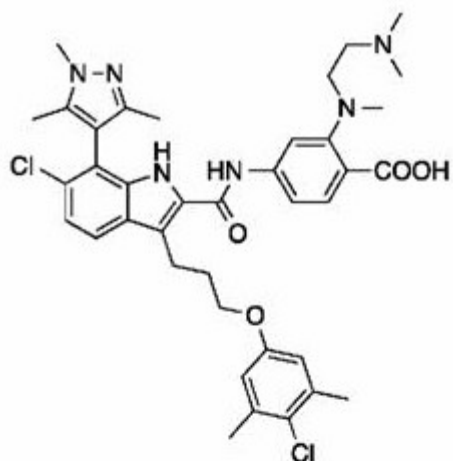


I-90

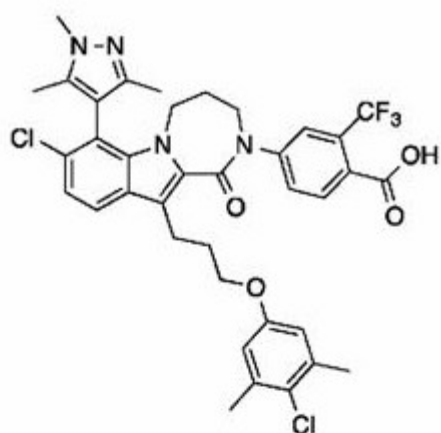


I-91

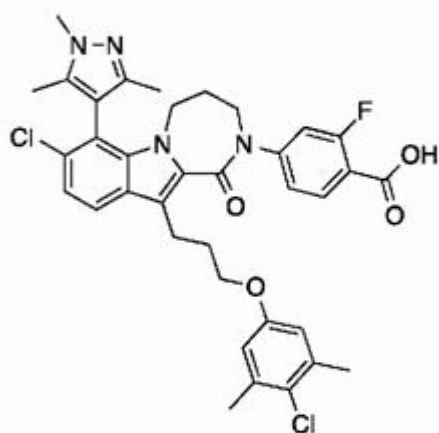
[0450]



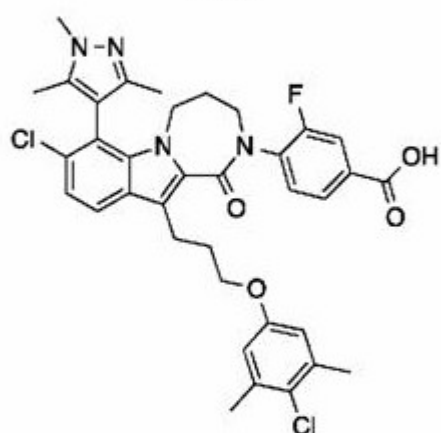
I-92



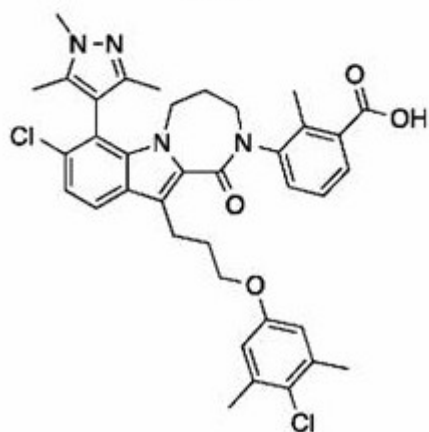
I-93



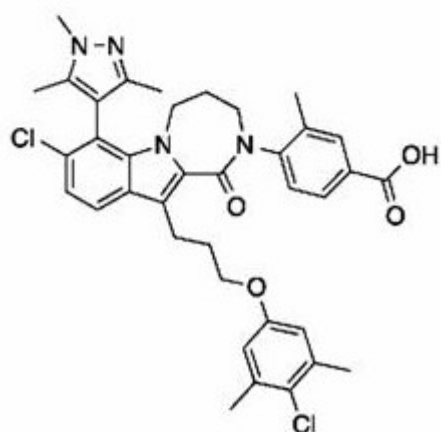
I-94



I-95

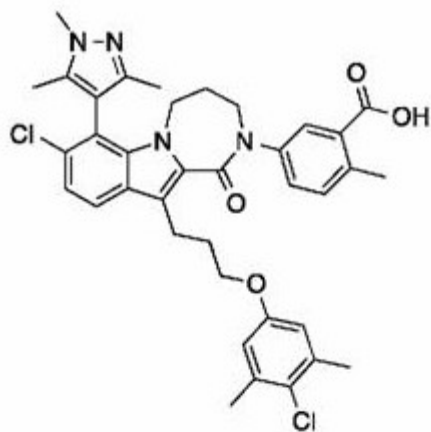


I-96

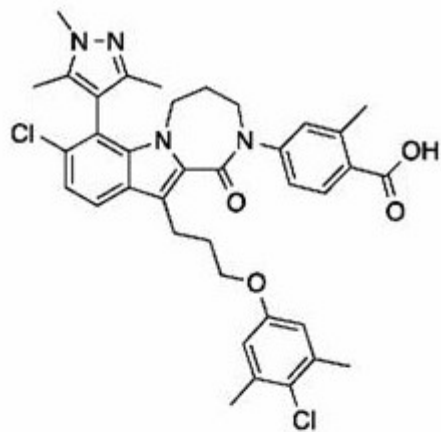


I-97

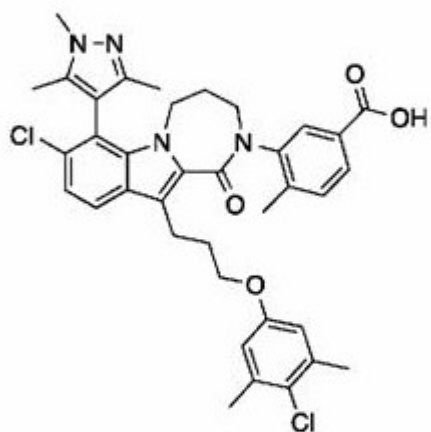
[0451]



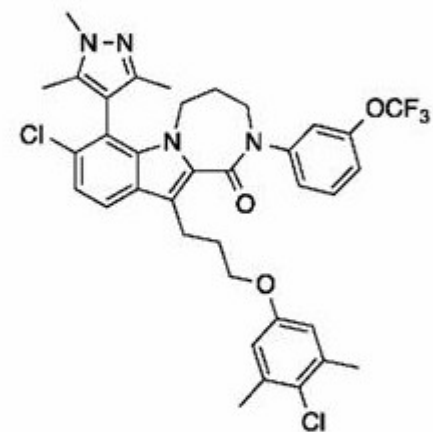
I-98



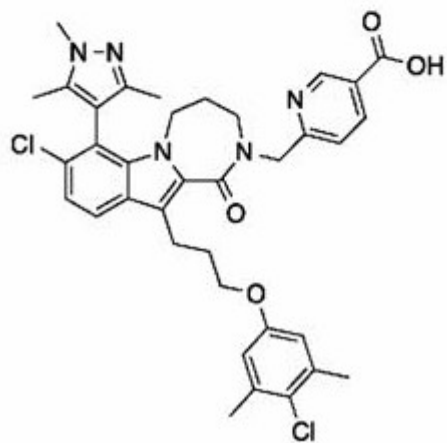
I-99



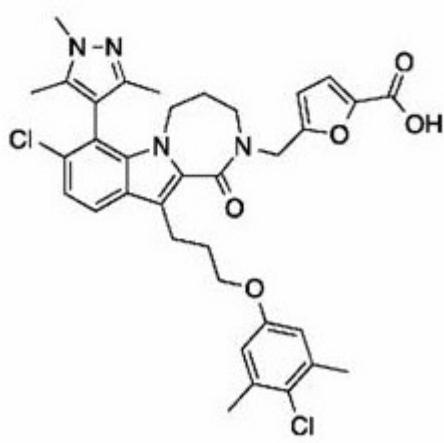
I-100



I-101

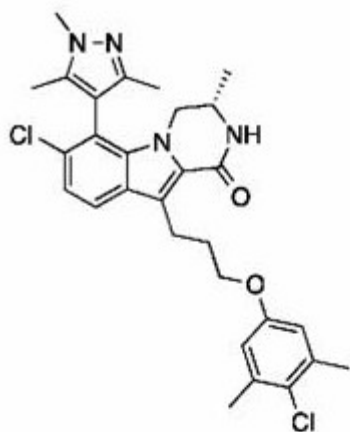


I-102

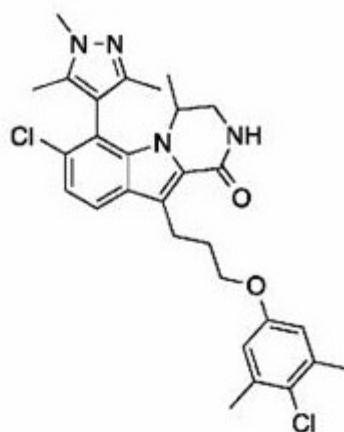


I-103

[0452]

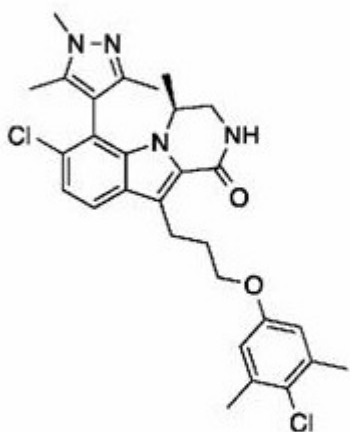


I-110

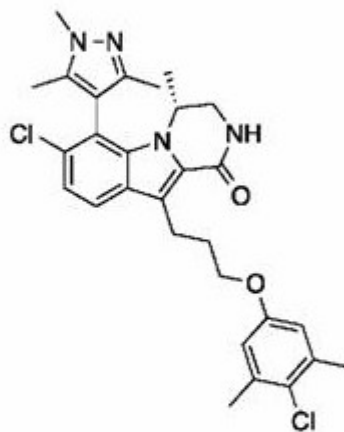


I-111

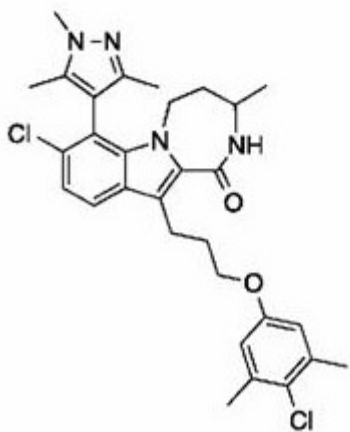
[0454]



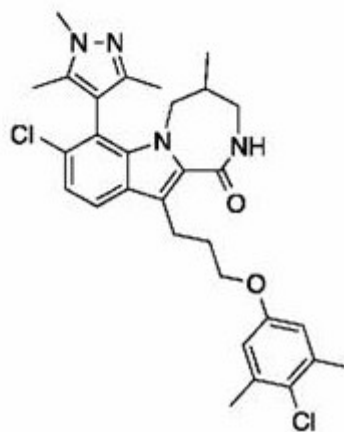
I-112



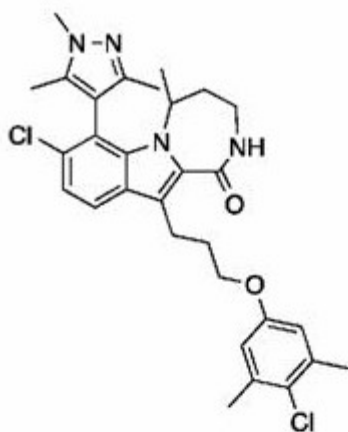
I-113



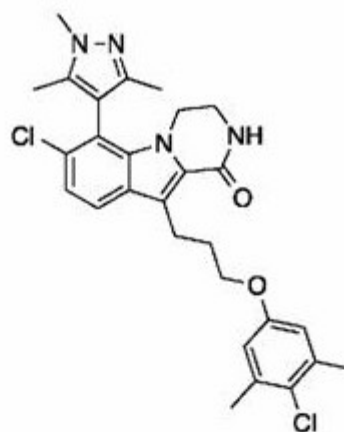
I-114



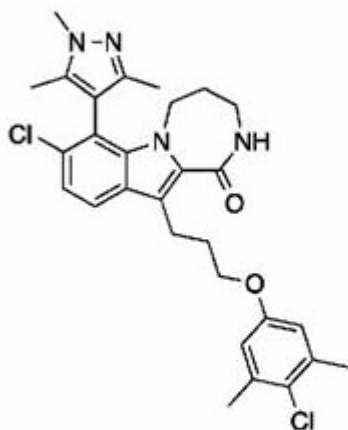
I-115



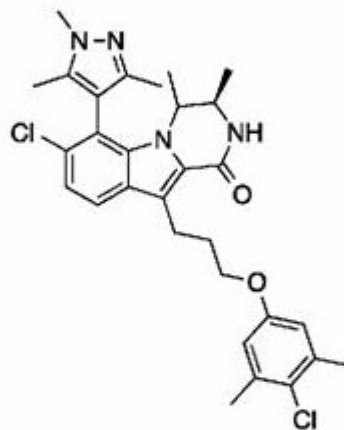
I-116



I-117

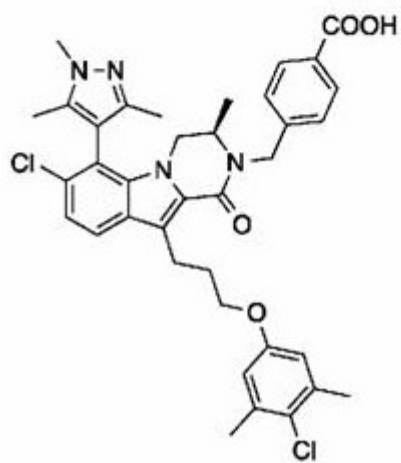


I-118

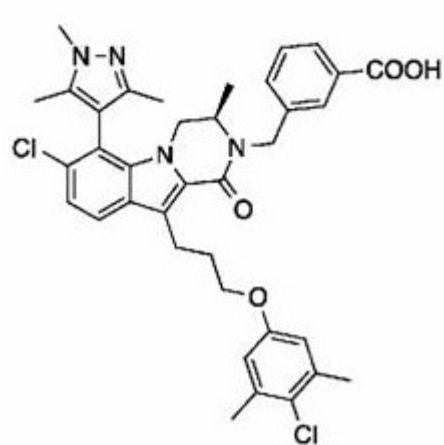


I-119

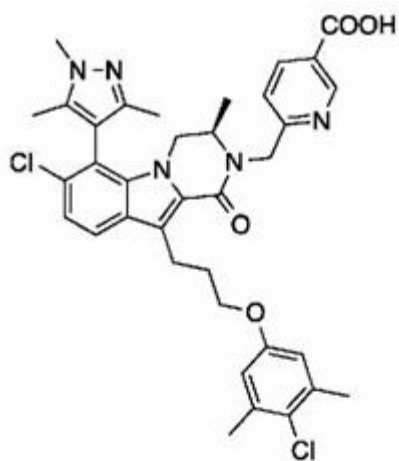
[0455]



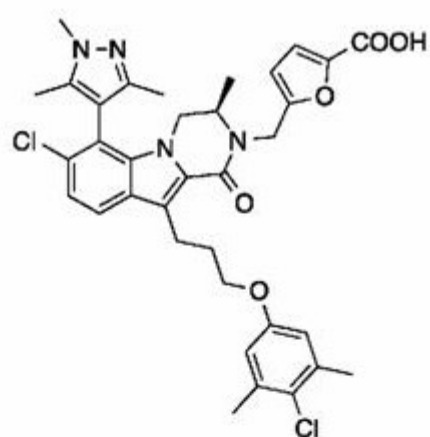
I-120



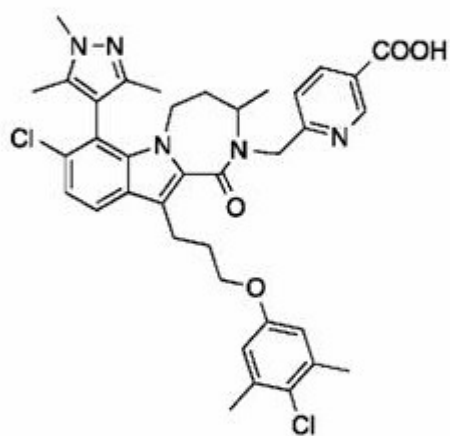
I-121



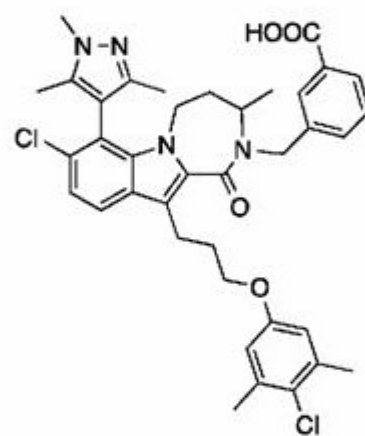
I-122



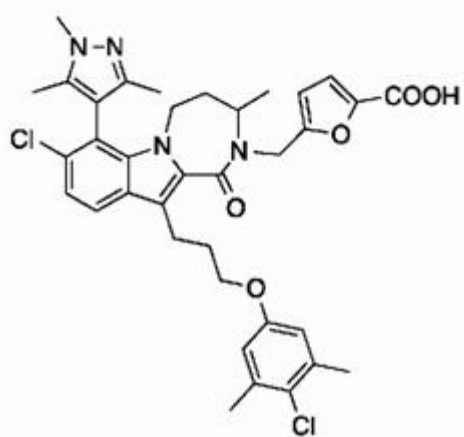
I-123



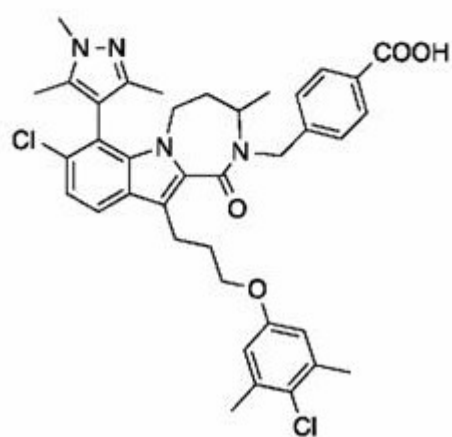
I-124



I-125

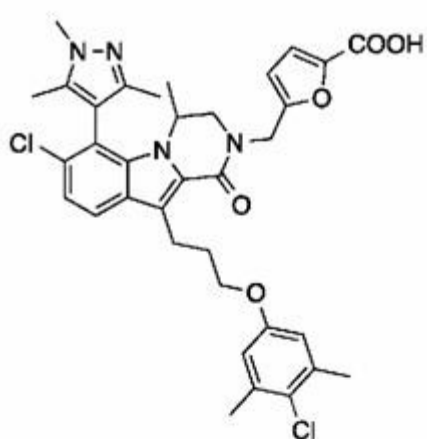


I-126

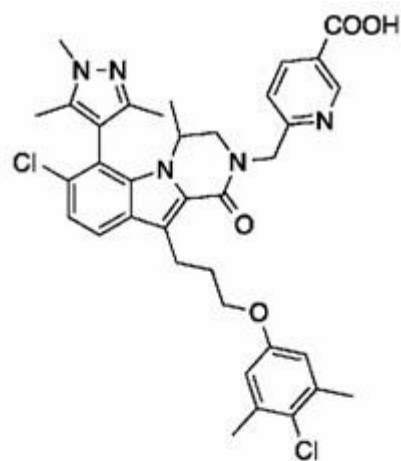


I-127

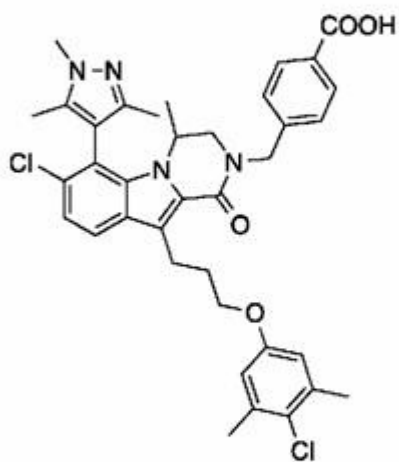
[0456]



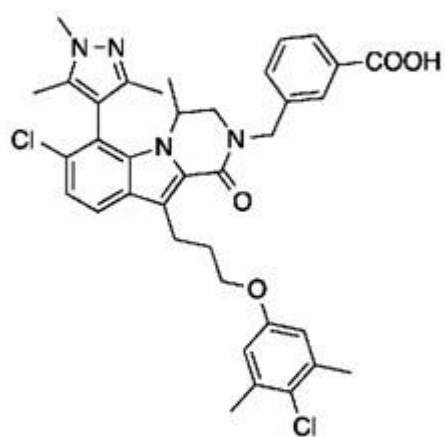
I-128



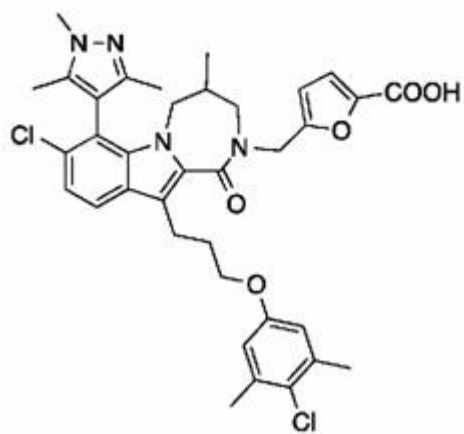
I-129



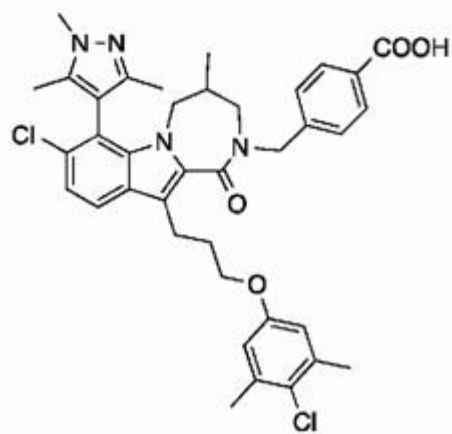
I-130



I-131

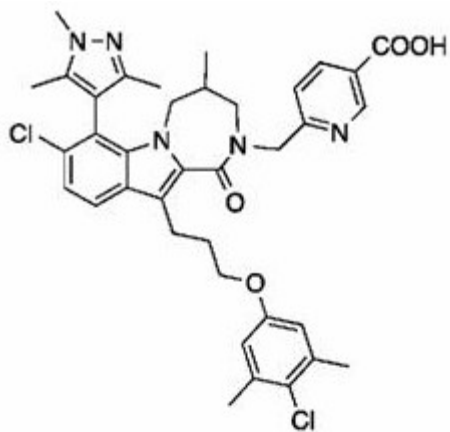


I-132

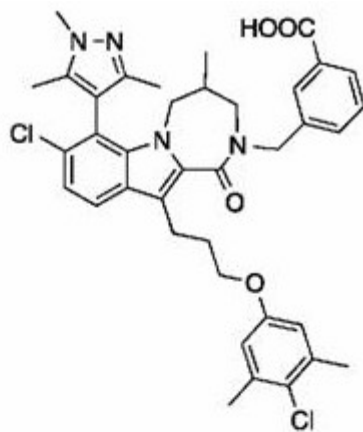


I-133

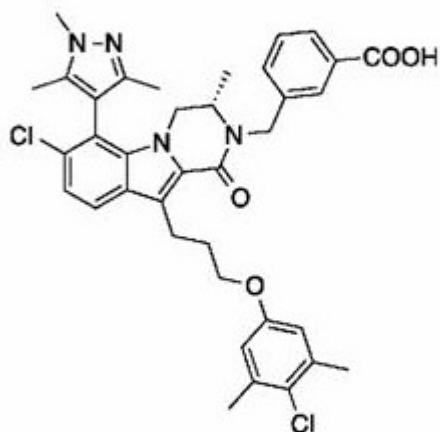
[0457]



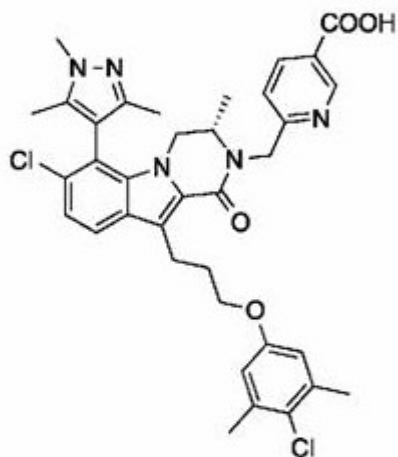
I-134



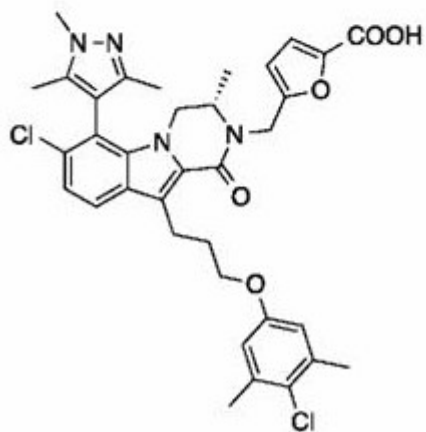
I-135



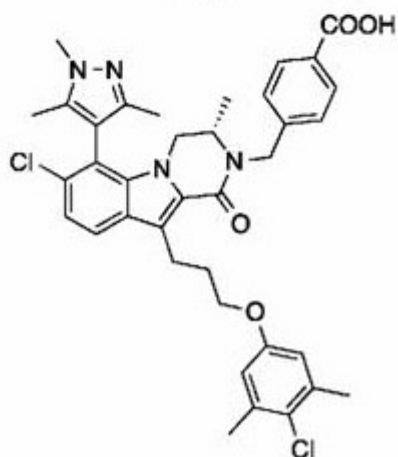
I-136



I-137

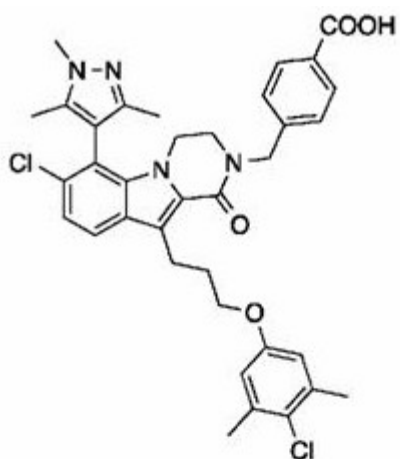


I-138

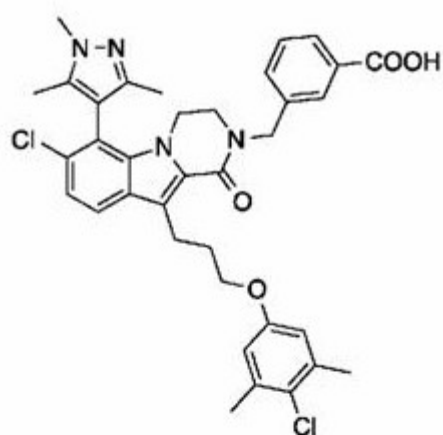


I-139

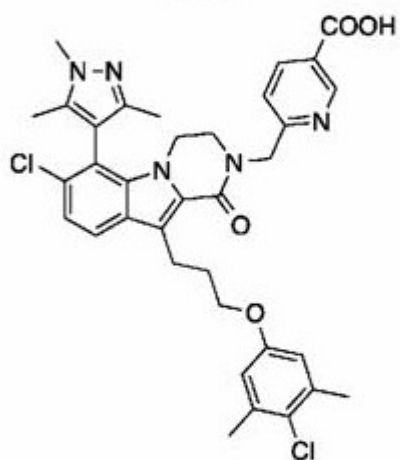
[0458]



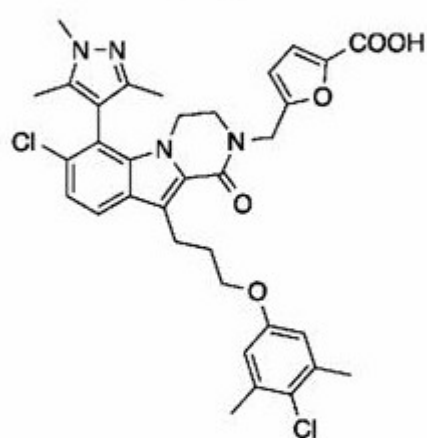
I-140



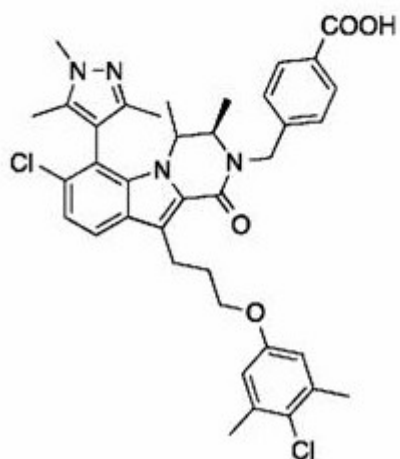
I-141



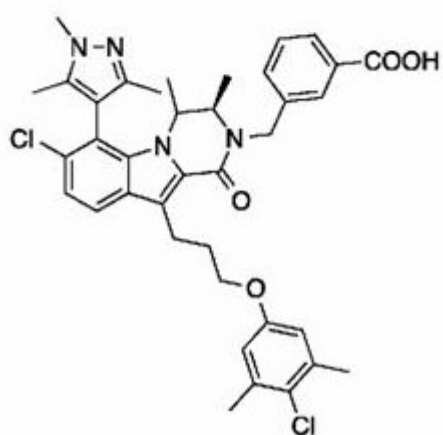
I-142



I-143

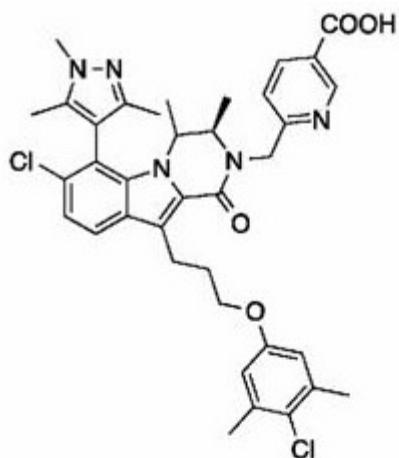


I-144

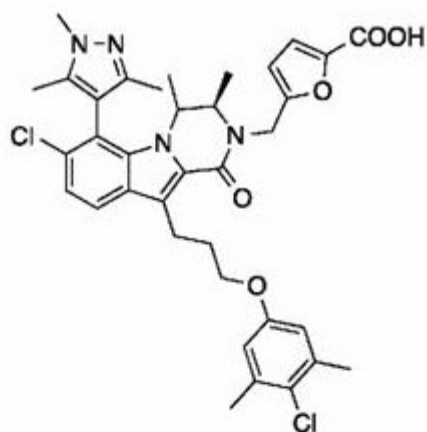


I-145

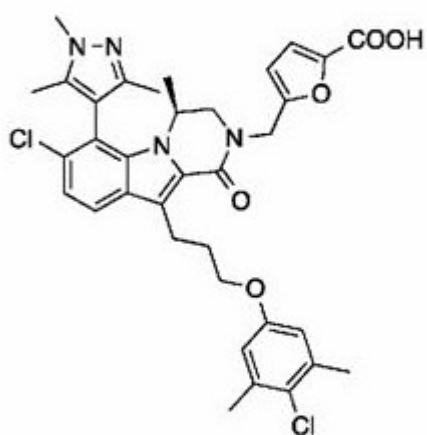
[0459]



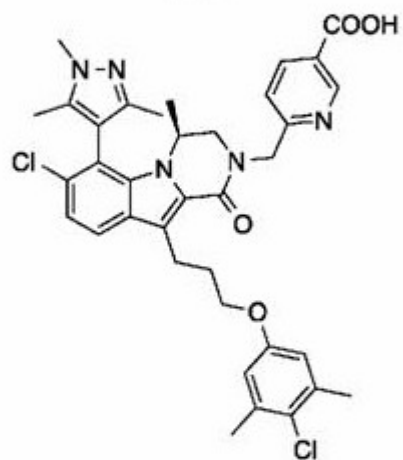
I-146



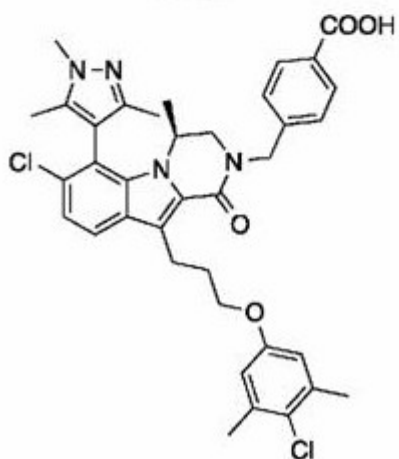
I-147



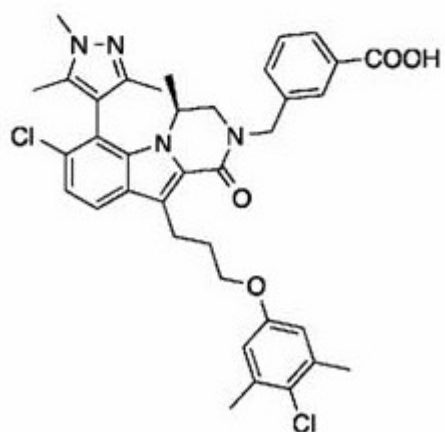
I-148



I-149

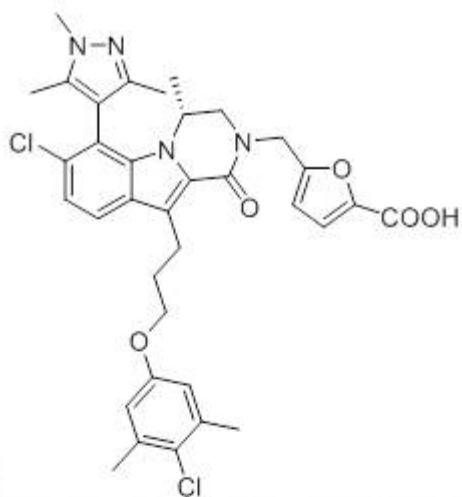


I-150

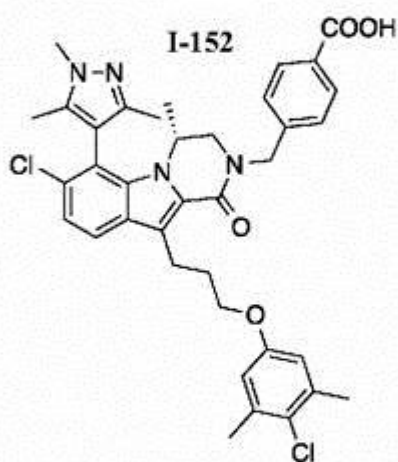
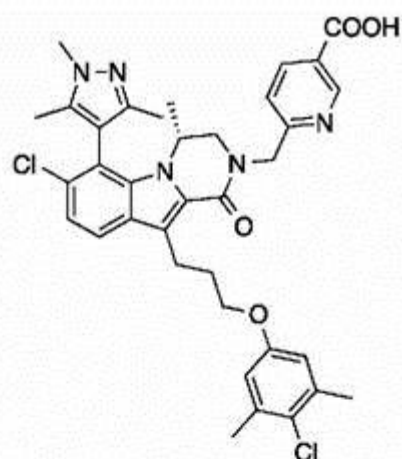


I-151

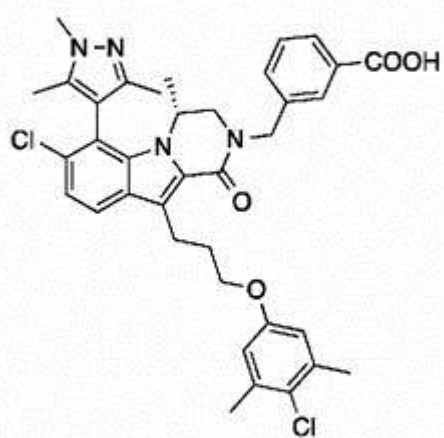
[0460]



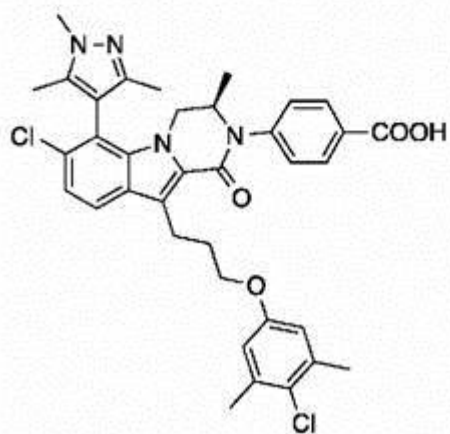
I-153



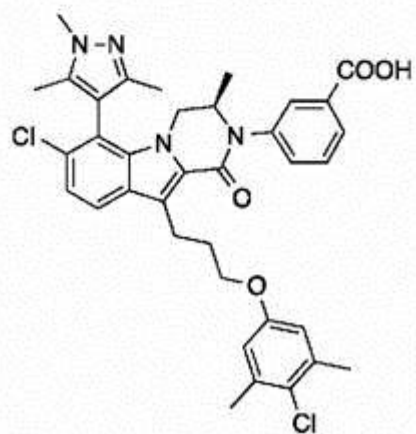
I-154



I-155

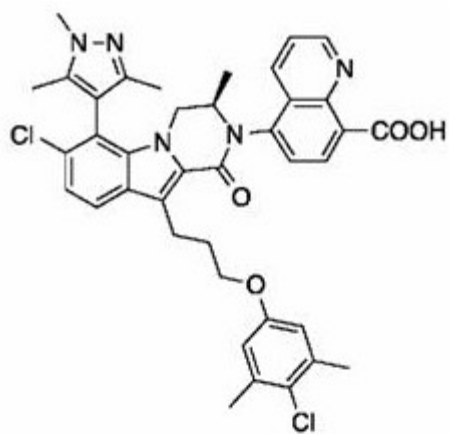


I-156

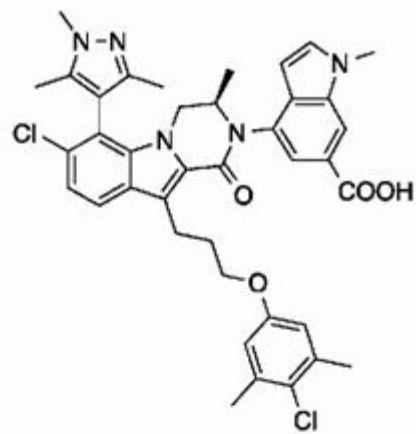


I-157

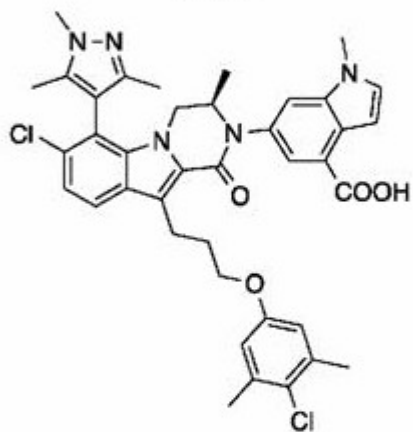
[0461]



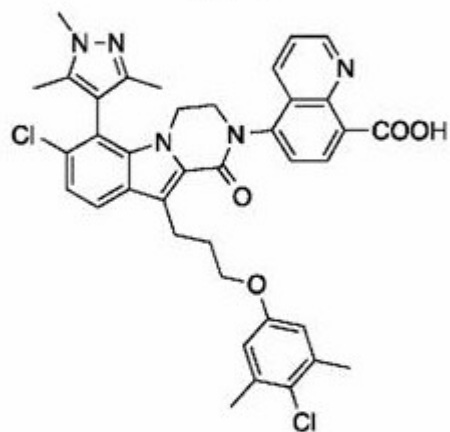
I-158



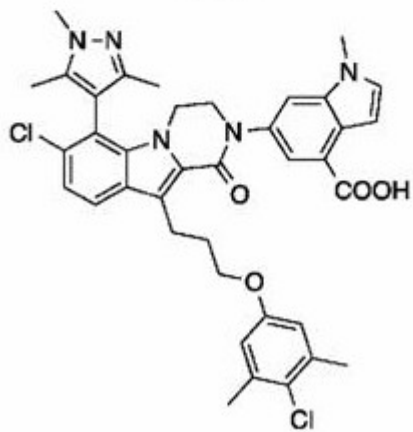
I-159



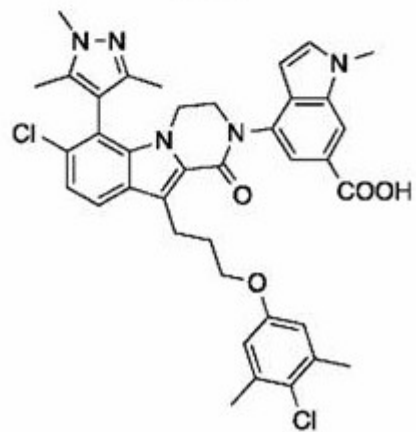
I-160



I-161

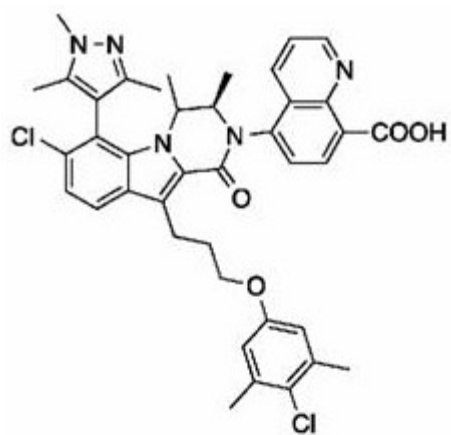


I-162

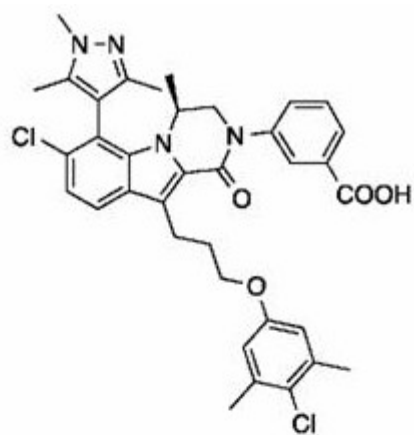


I-163

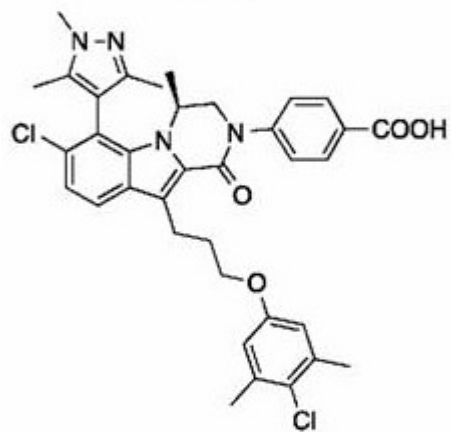
[0462]



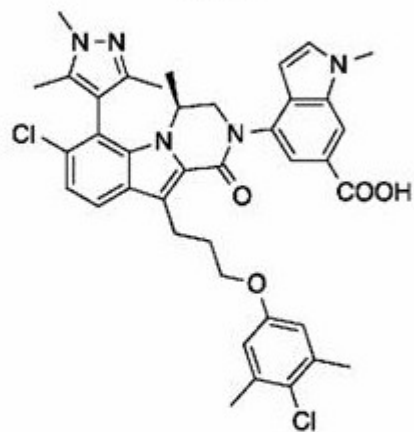
I-164



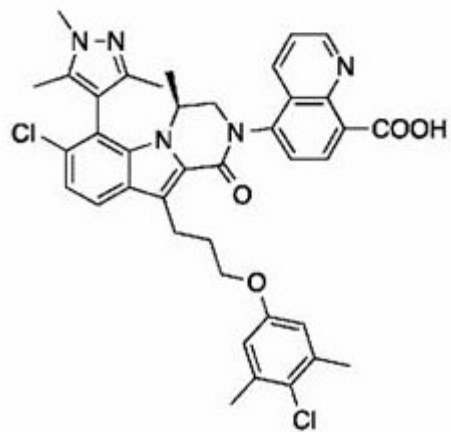
I-165



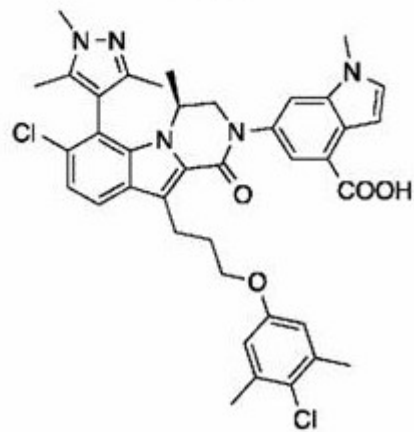
I-166



I-167

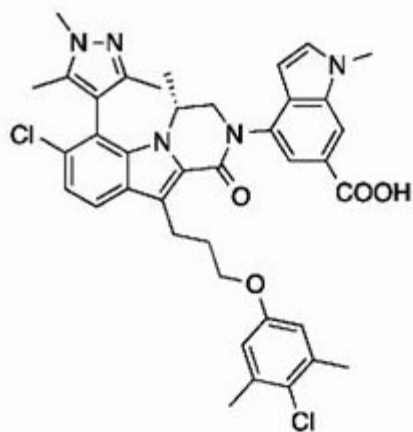


I-168

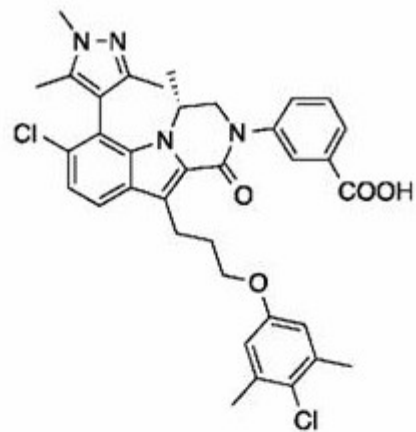


I-169

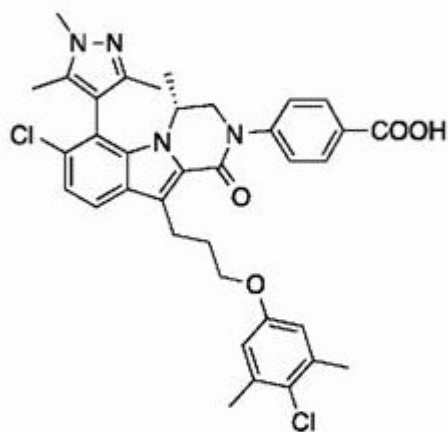
[0463]



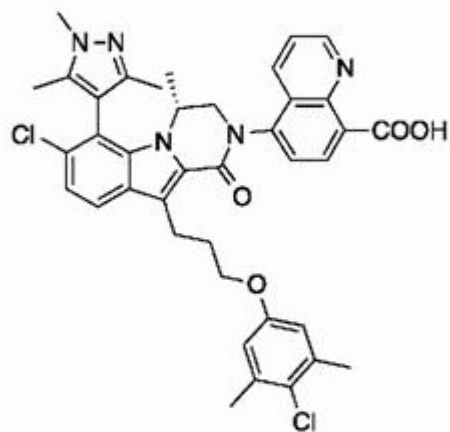
I-170



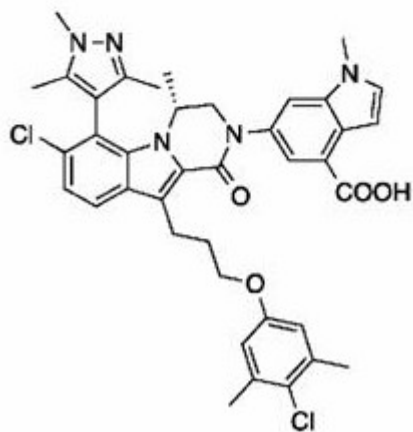
I-171



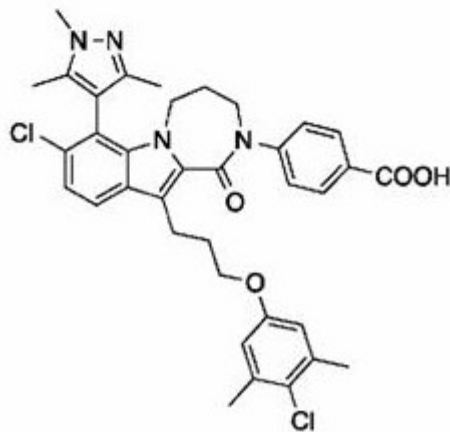
I-172



I-173

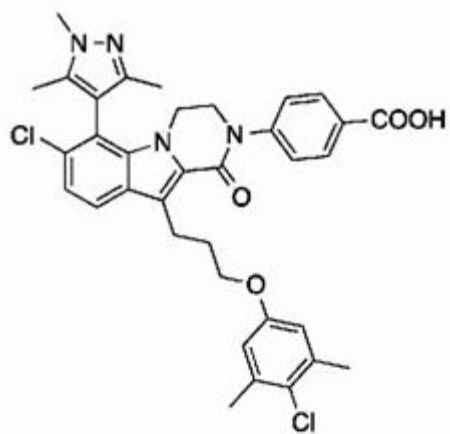


I-174

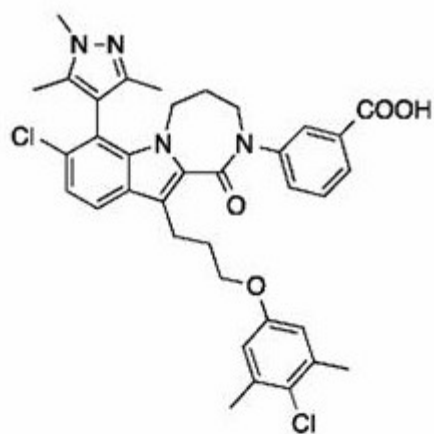


I-175

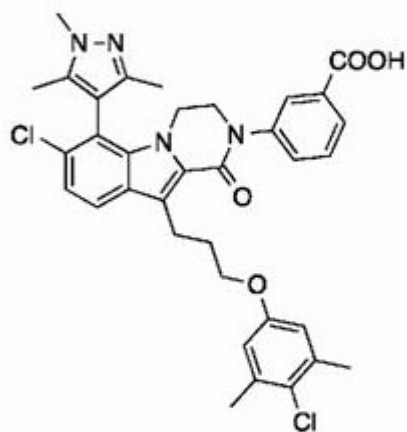
[0464]



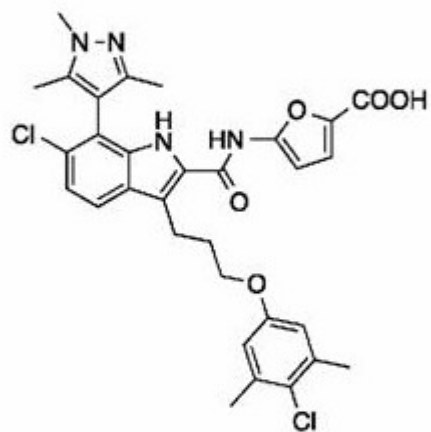
I-176



I-177

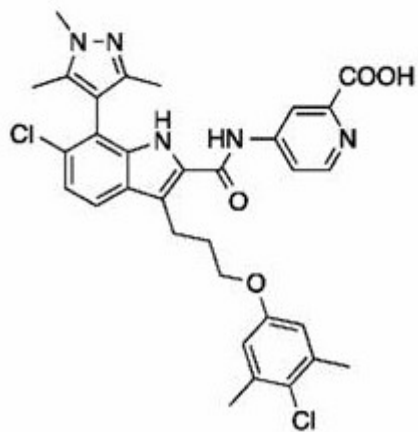


I-178

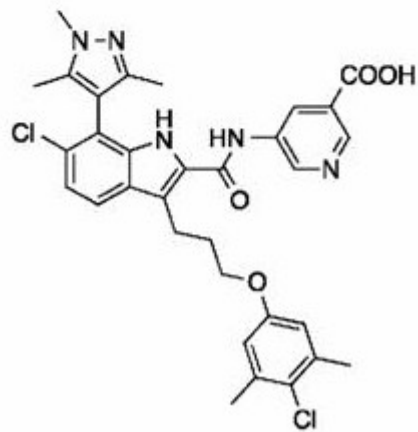


I-179

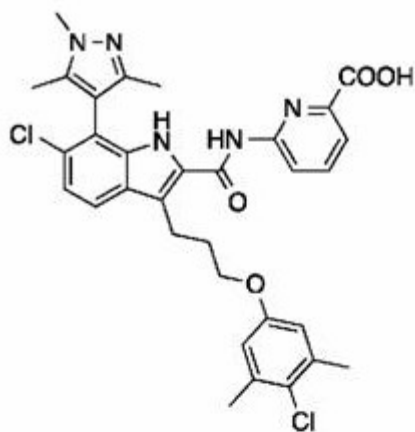
[0465]



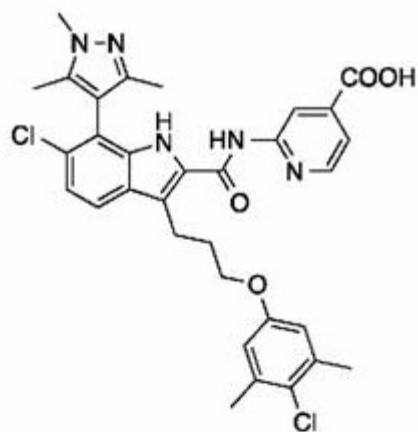
I-180



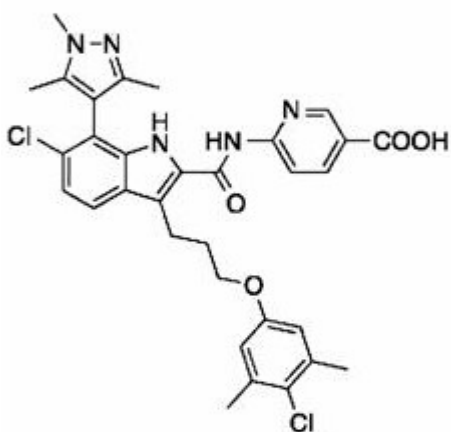
I-181



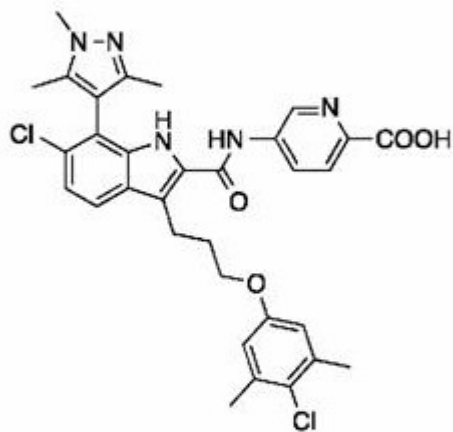
I-182



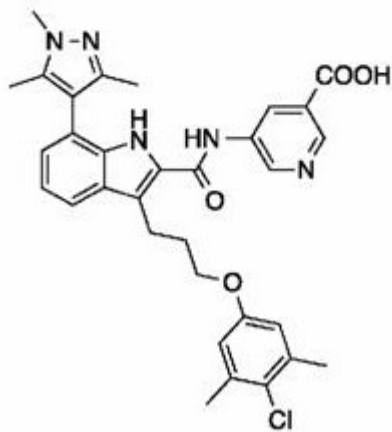
I-183



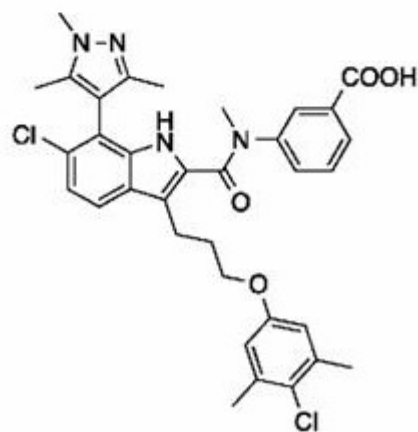
I-184



I-185

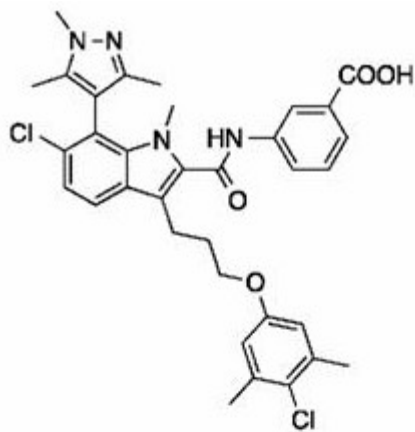


I-186

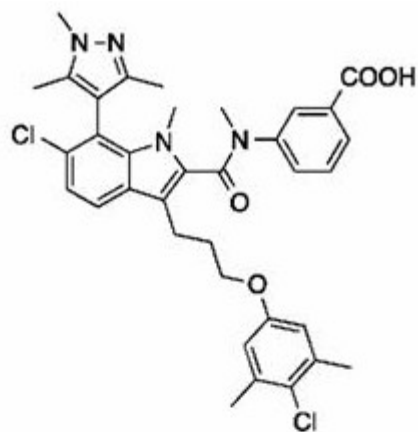


I-187

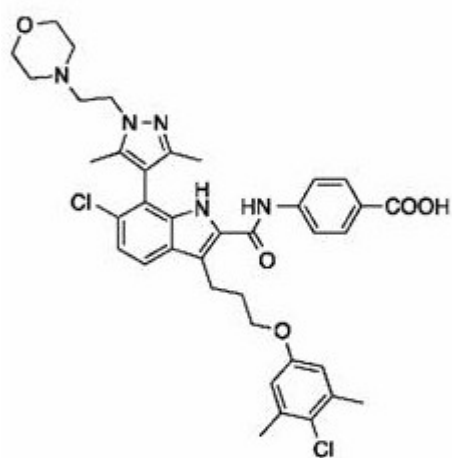
[0466]



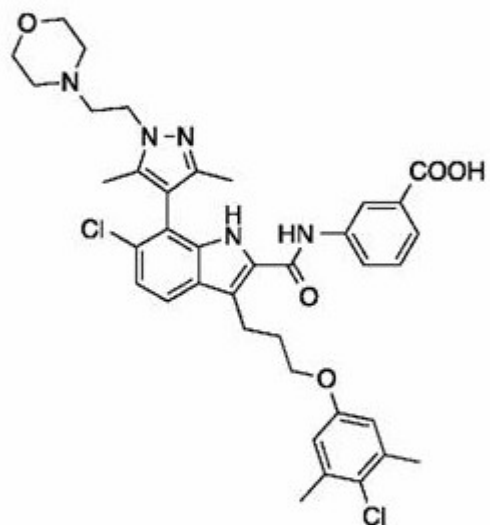
I-188



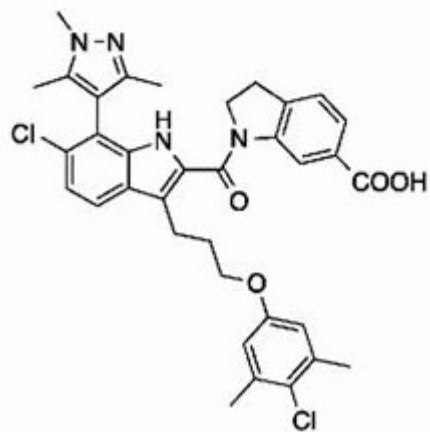
I-189



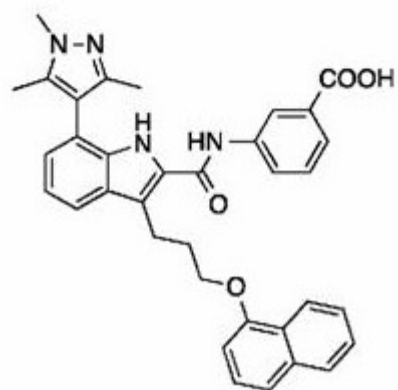
I-190



I-191

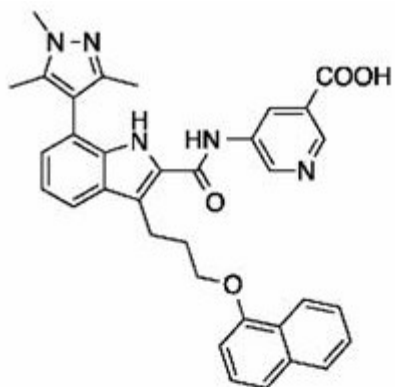


I-192

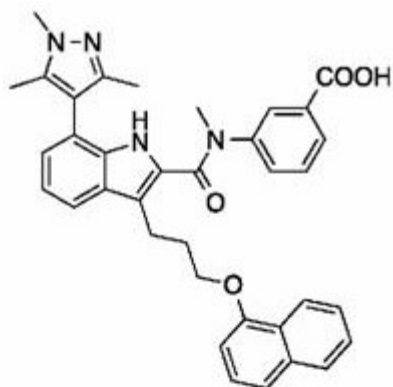


I-193

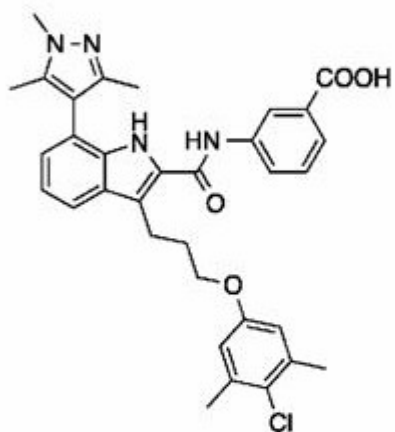
[0467]



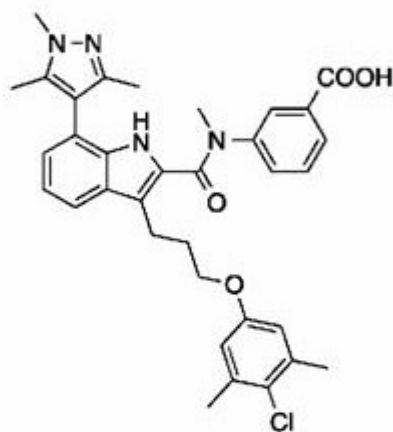
I-194



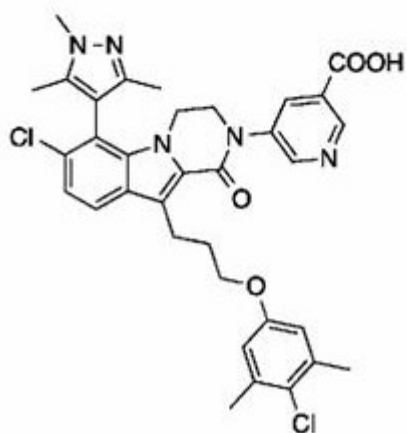
I-195



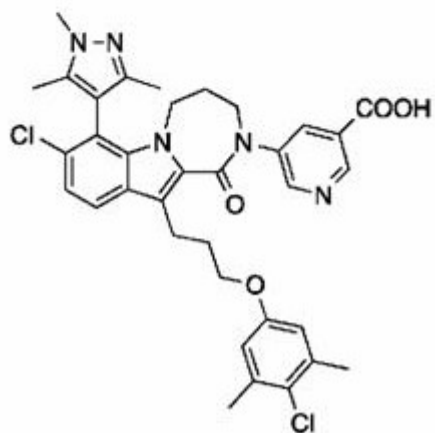
I-196



I-197

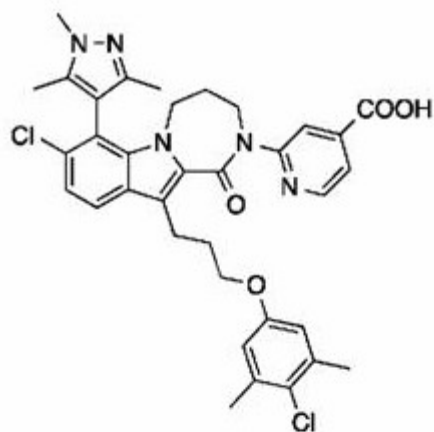


I-198

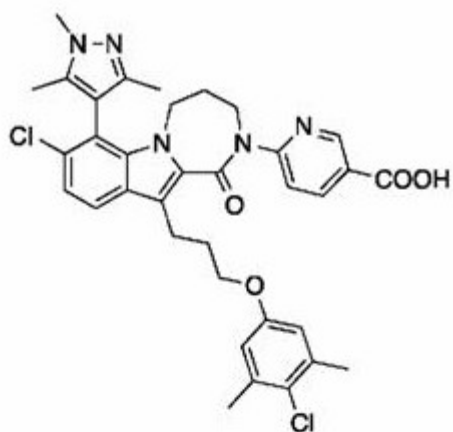


I-199

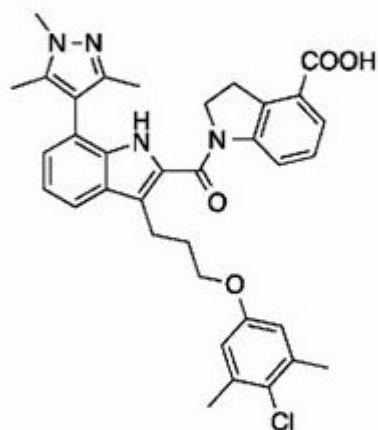
[0468]



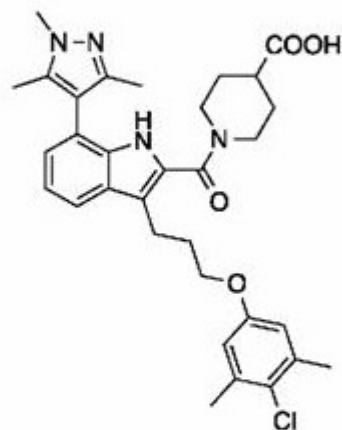
I-200



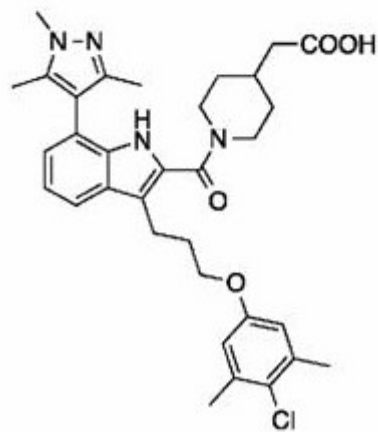
I-201



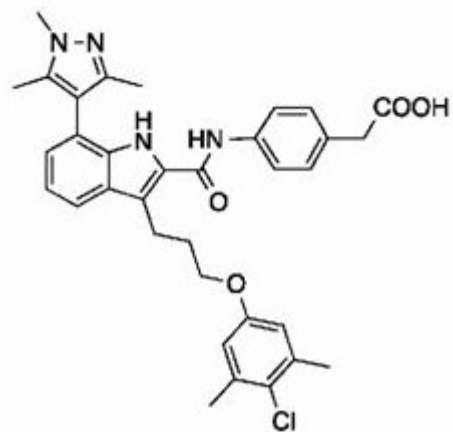
I-202



I-203

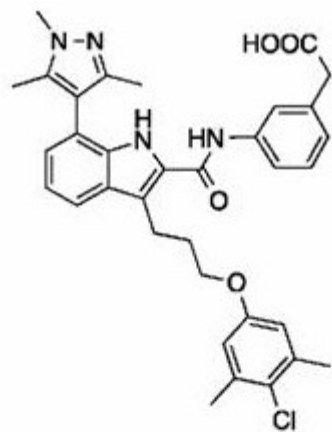


I-204

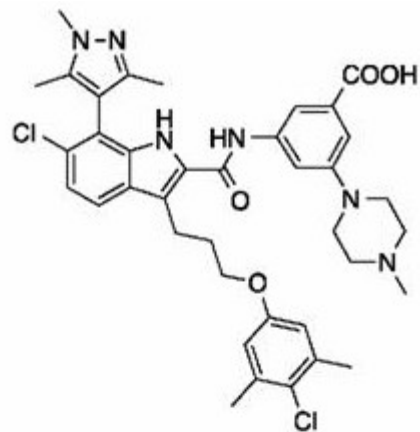


I-205

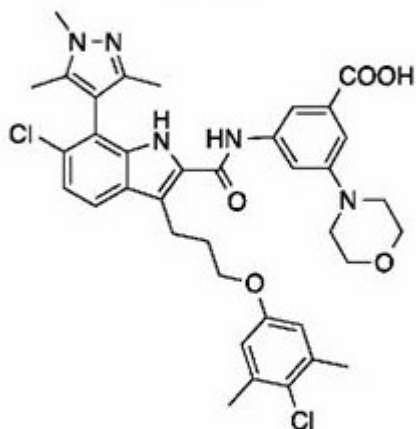
[0469]



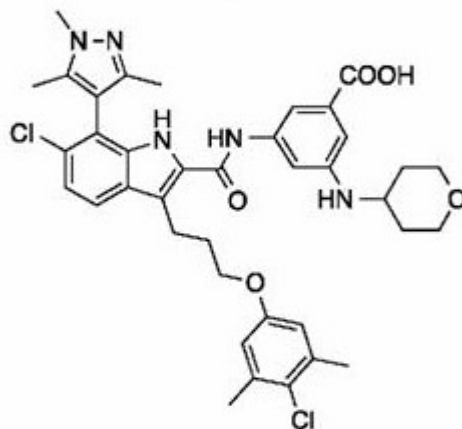
I-206



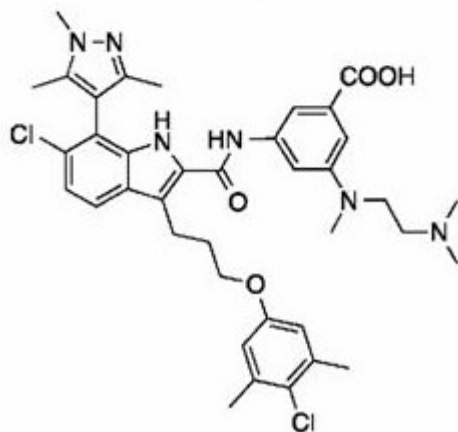
I-207



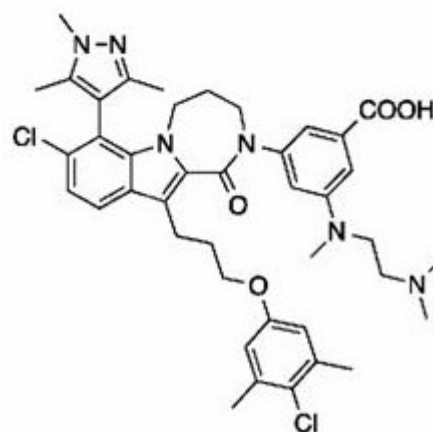
I-208



I-209

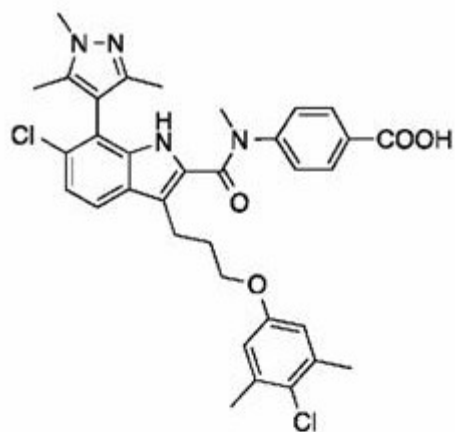


I-210

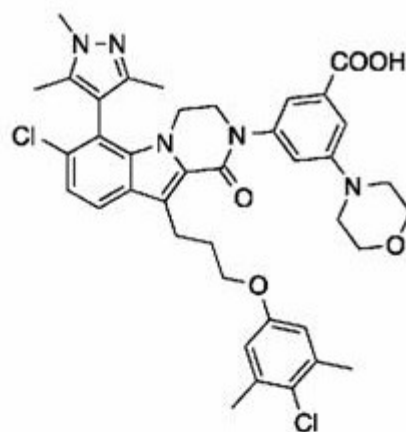


I-211

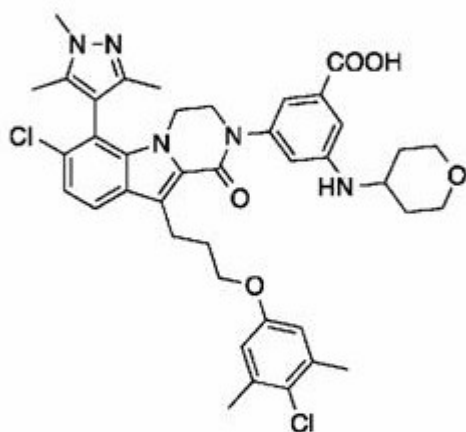
[0470]



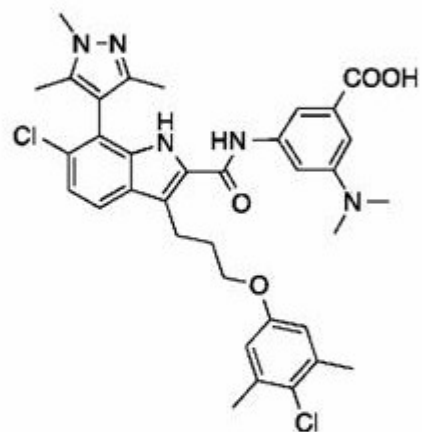
I-212



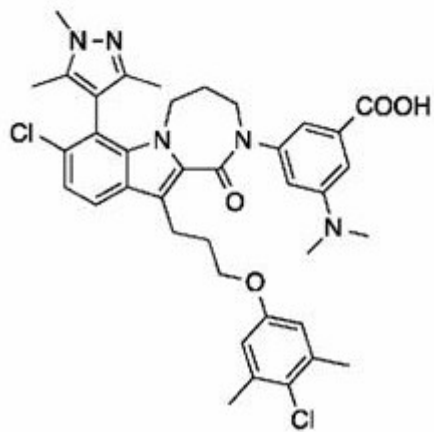
I-213



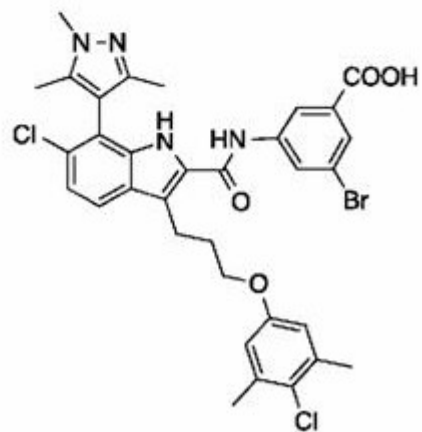
I-214



I-215

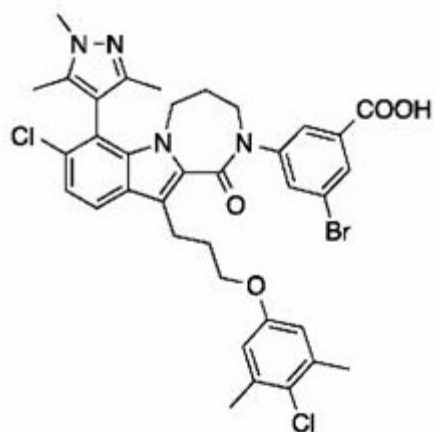


I-216

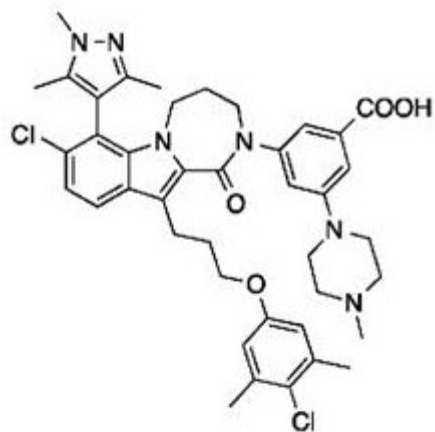


I-217

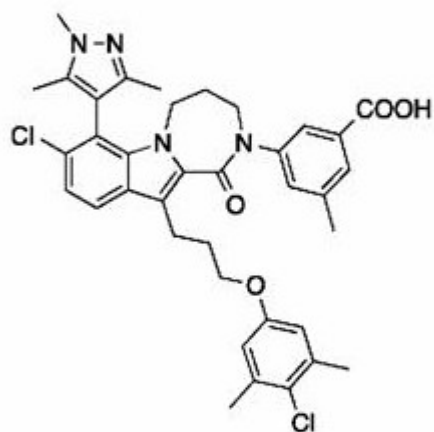
[0471]



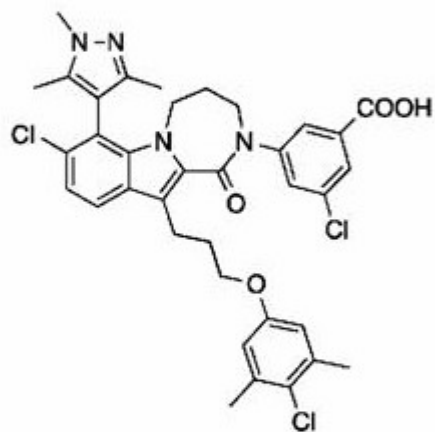
I-218



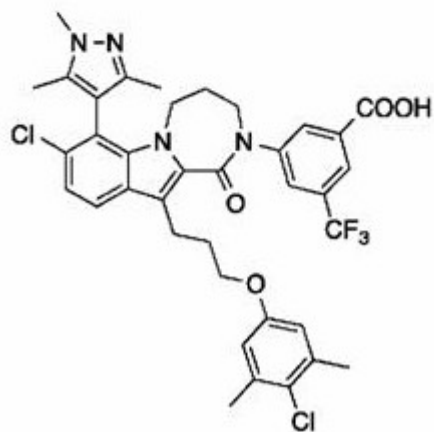
I-219



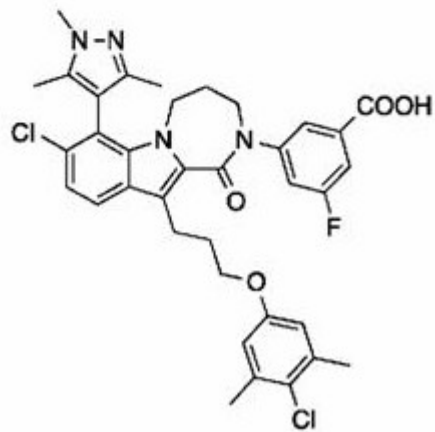
I-220



I-221

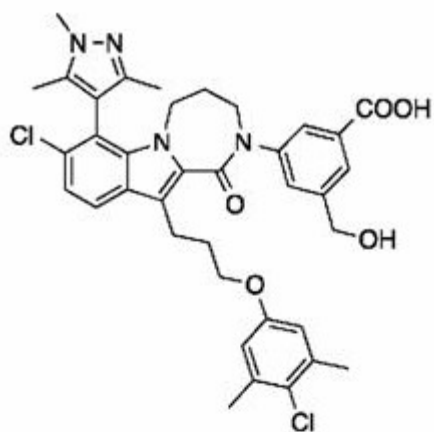


I-222

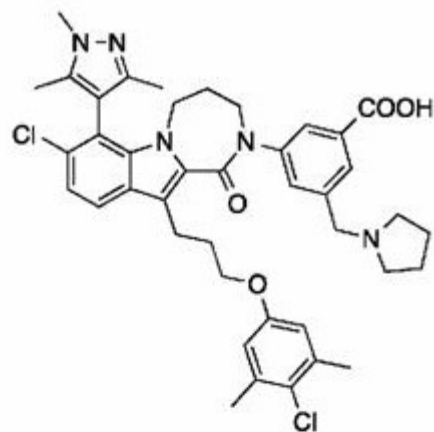


I-223

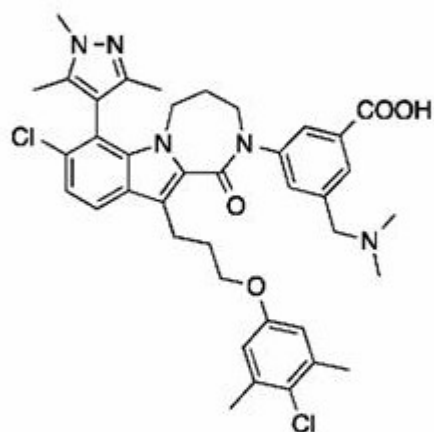
[0472]



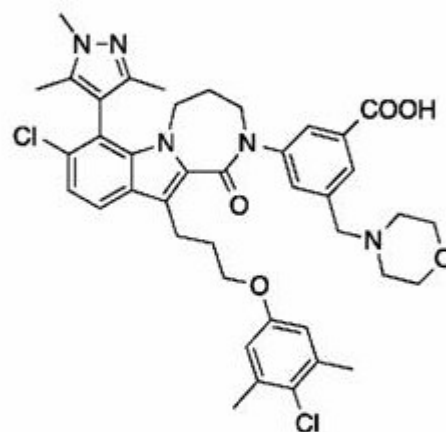
I-224



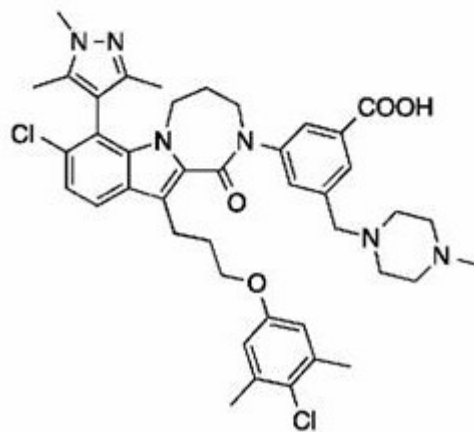
I-225



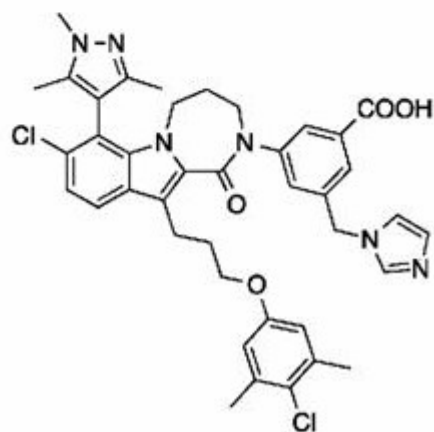
I-226



I-227

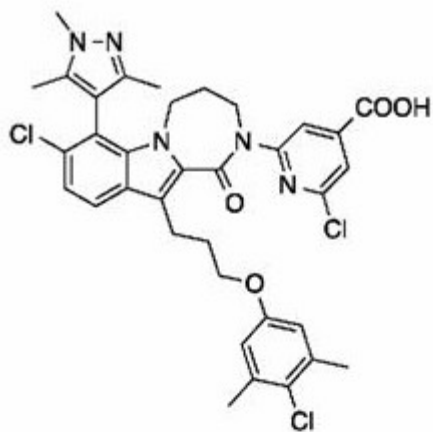


I-228

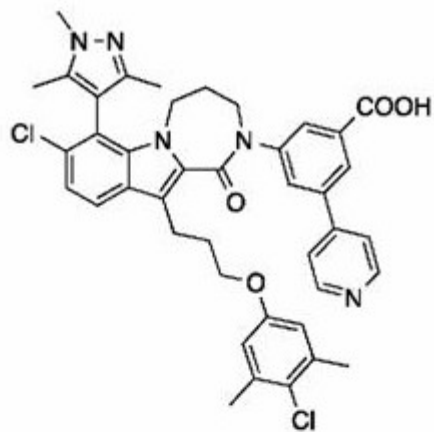


I-229

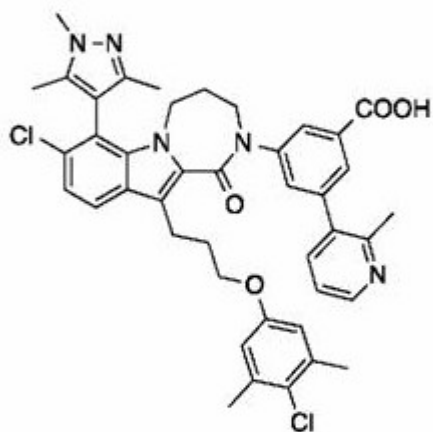
[0473]



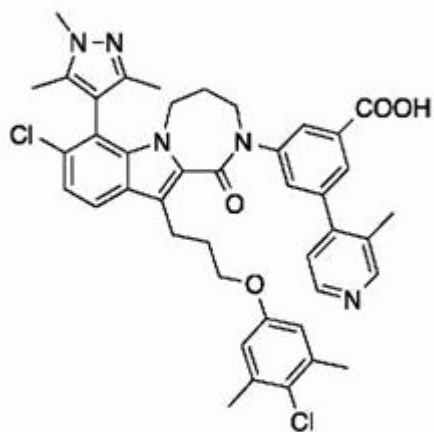
I-230



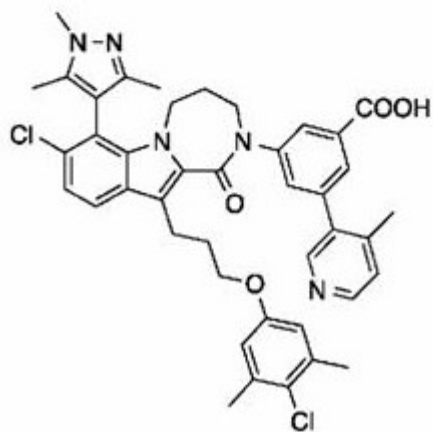
I-231



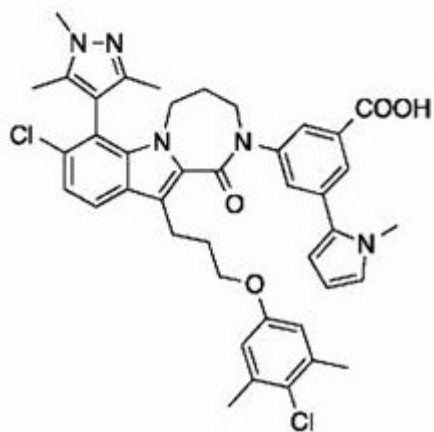
I-232



I-233

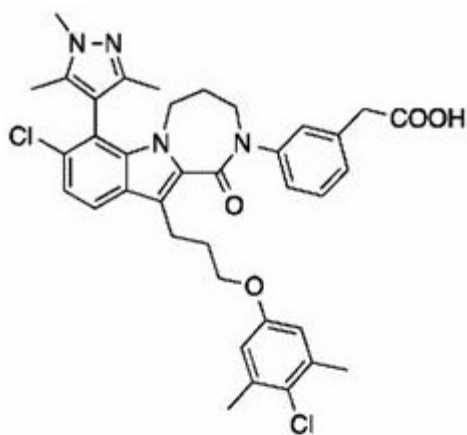


I-234

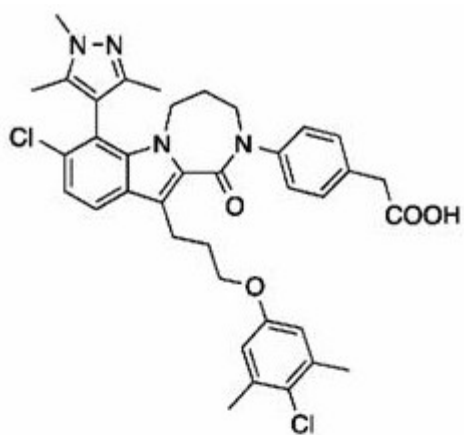


I-235

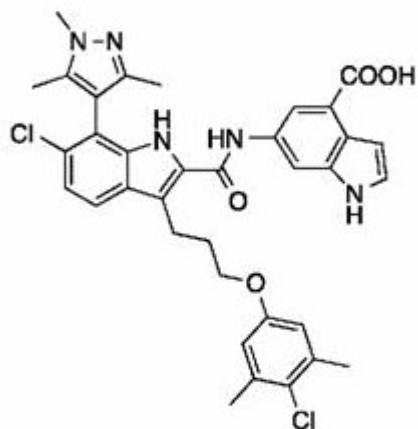
[0474]



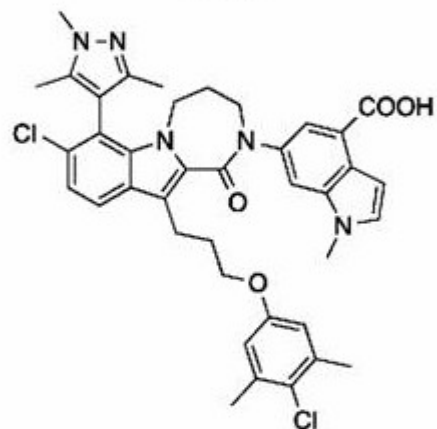
I-236



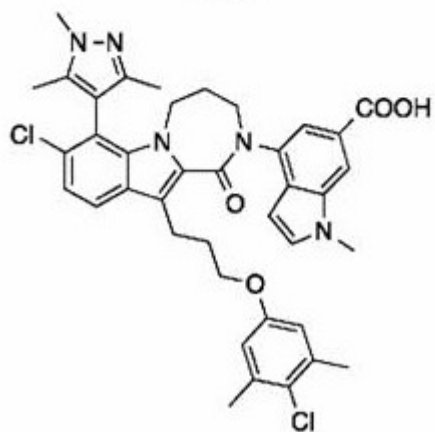
I-237



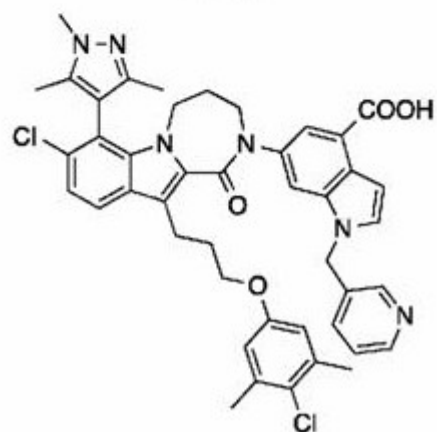
I-238



I-239

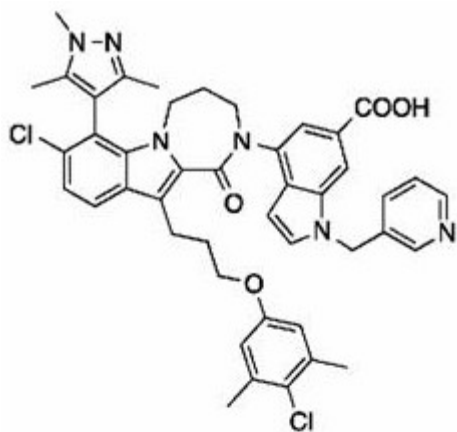


I-240

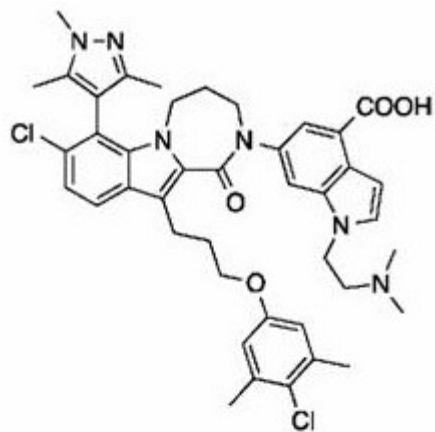


I-241

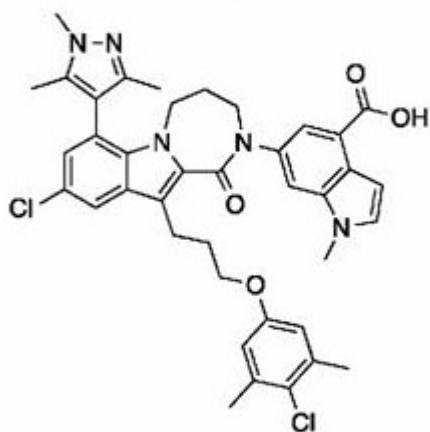
[0475]



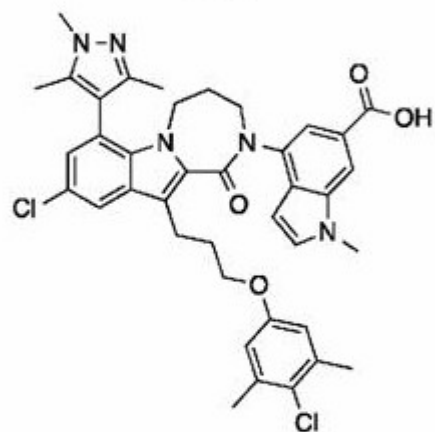
I-242



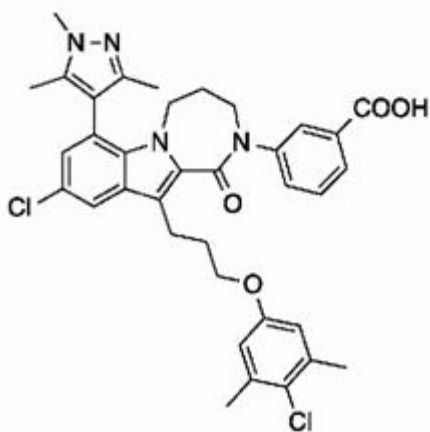
I-243



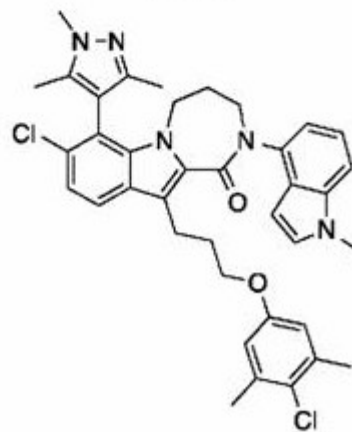
I-244



I-245

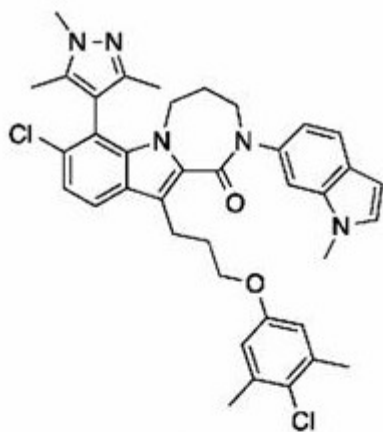


I-246

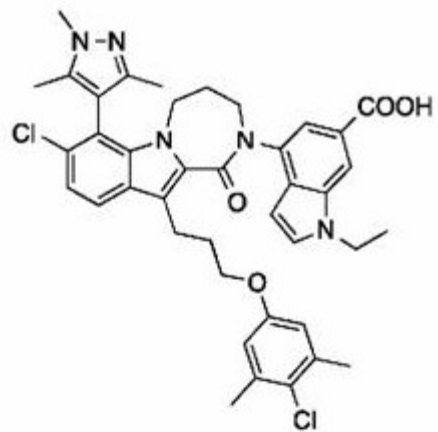


I-247

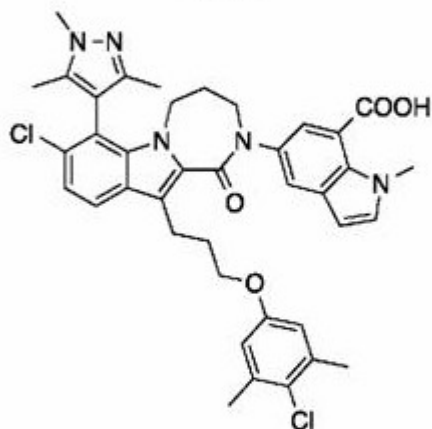
[0476]



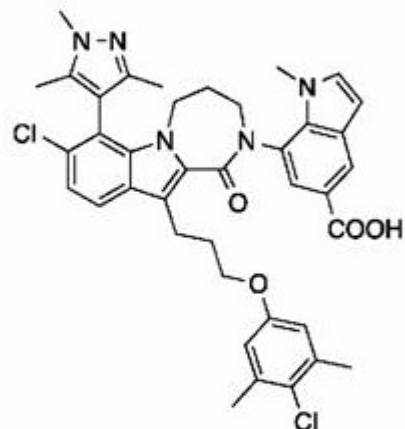
I-248



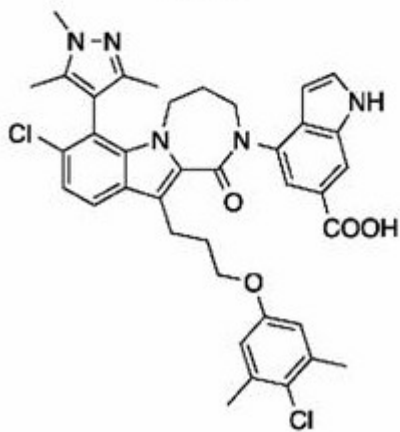
I-249



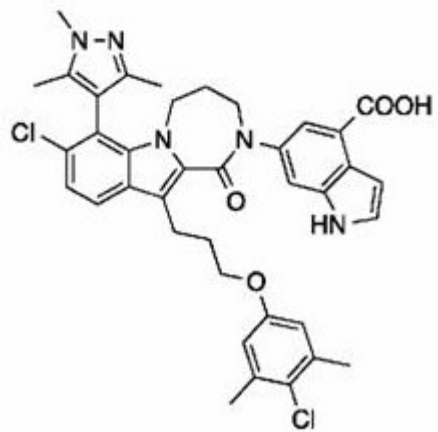
I-250



I-251

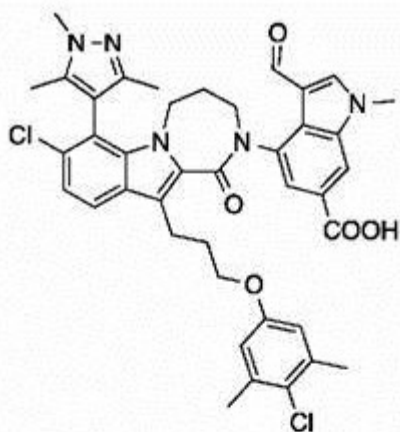


I-252

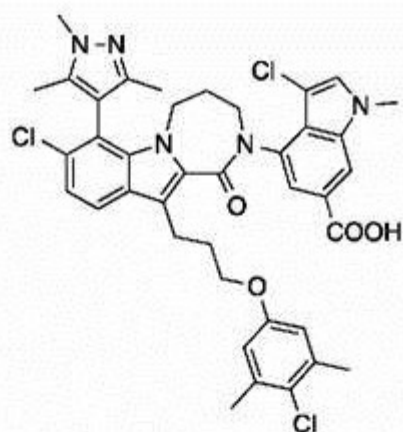


I-253

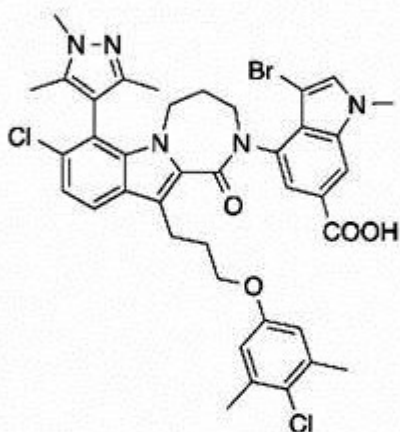
[0477]



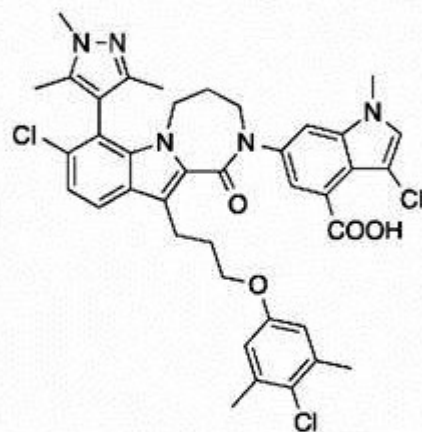
I-254



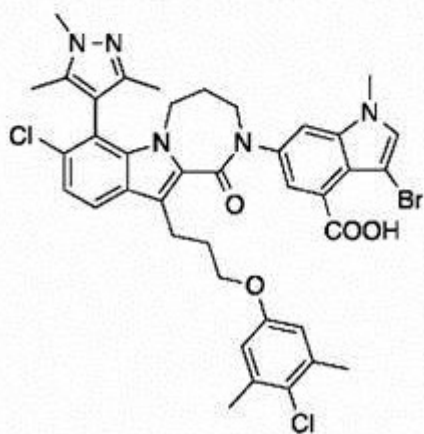
I-255



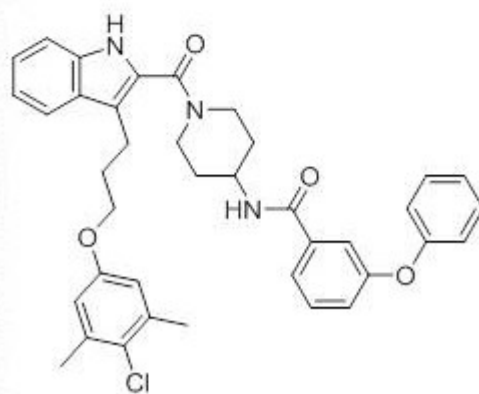
I-256



I-257

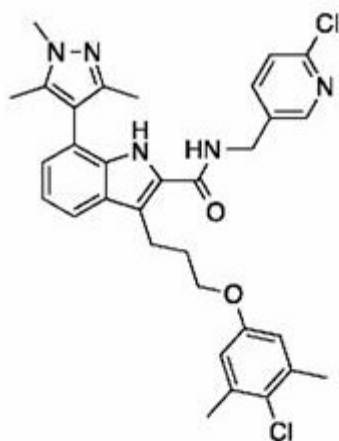


I-258

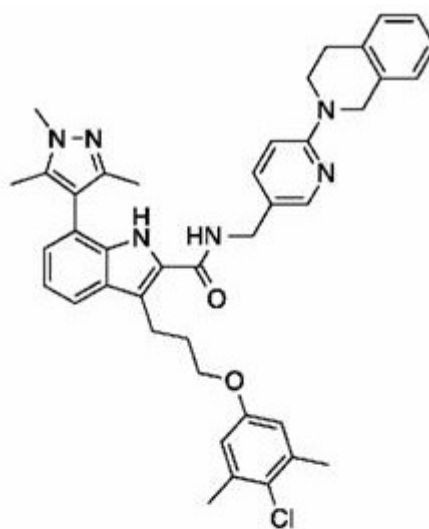


I-259

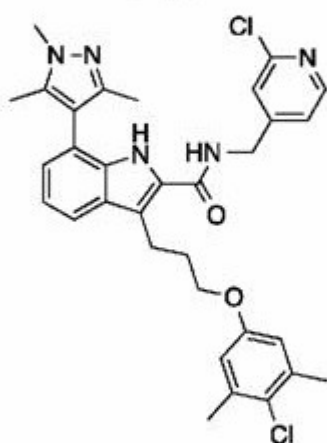
[0478]



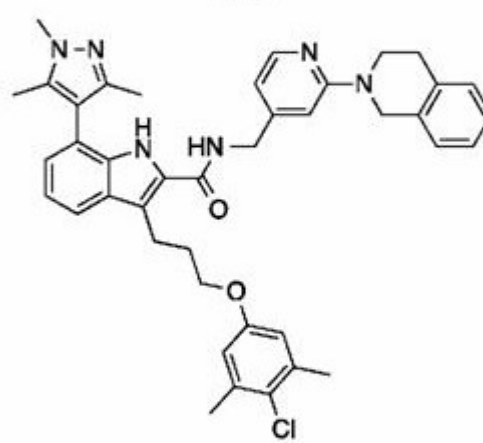
I-260



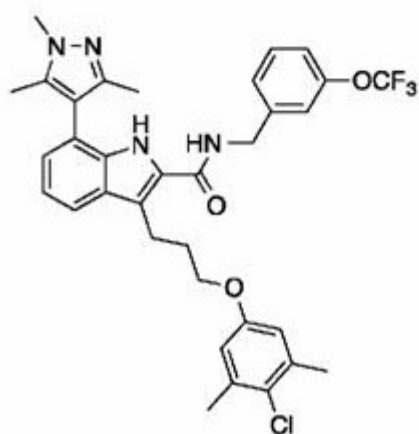
I-261



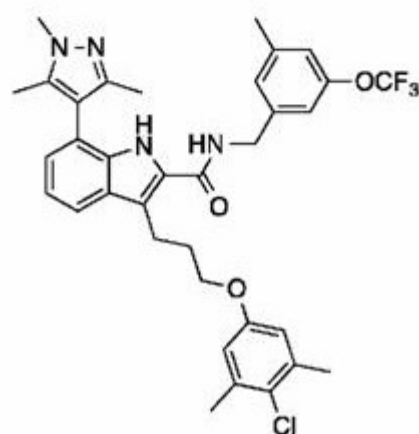
I-262



I-263

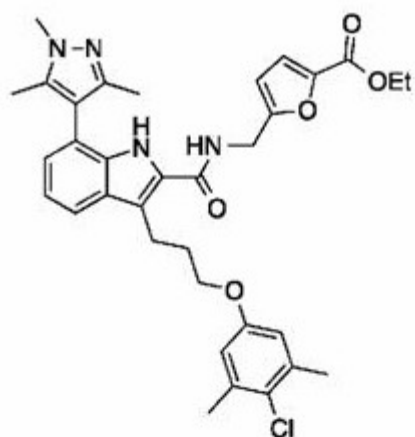


I-264

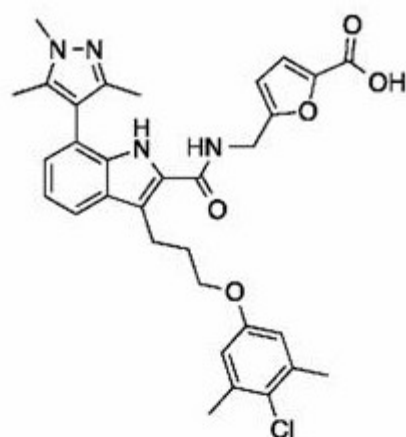


I-265

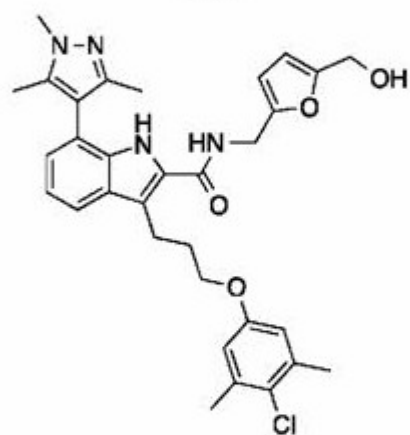
[0479]



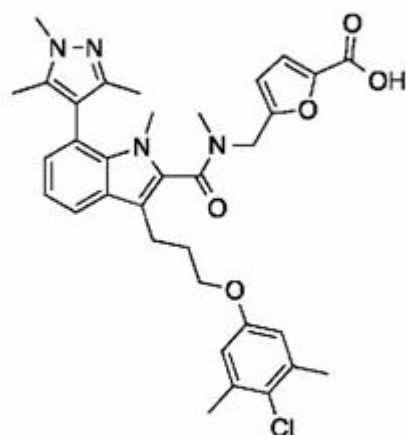
I-266



I-267

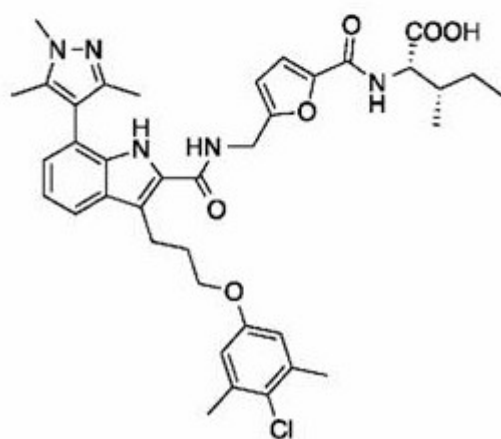


I-268

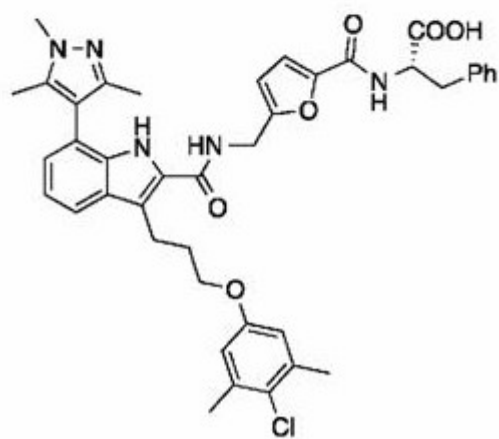


I-269

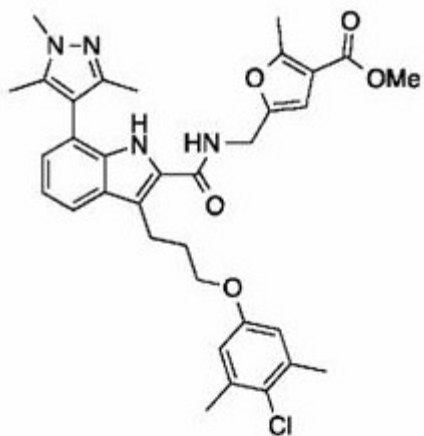
[0480]



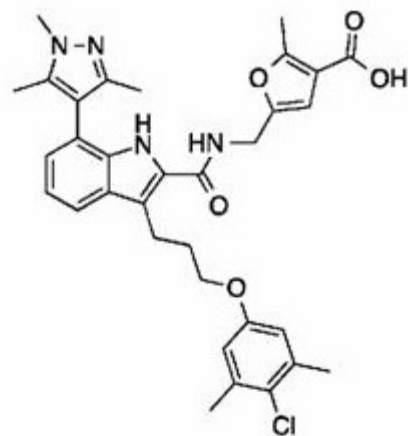
I-270



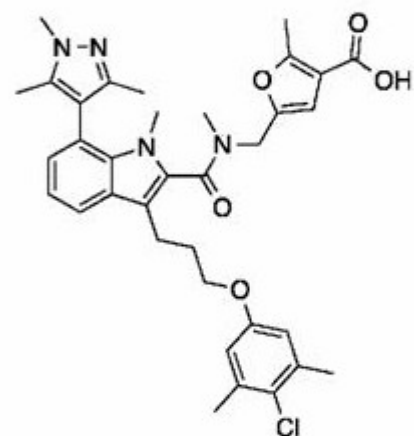
I-271



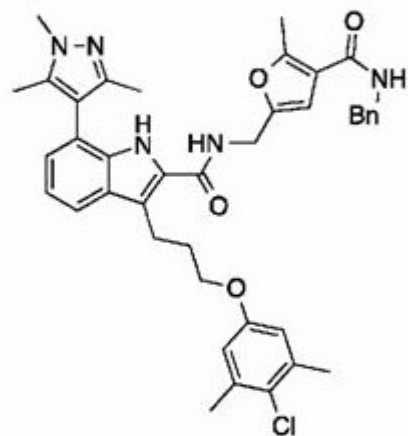
I-272



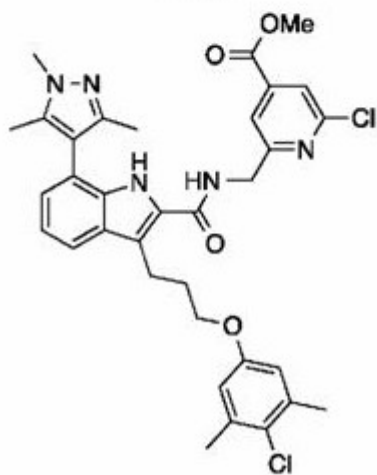
I-273



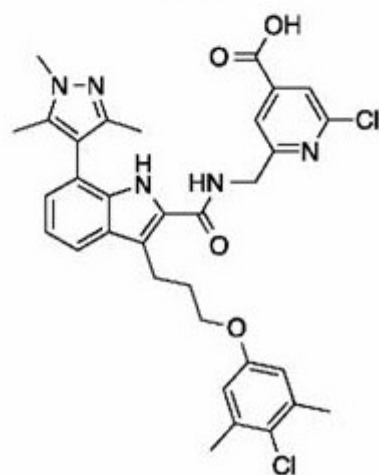
1-274



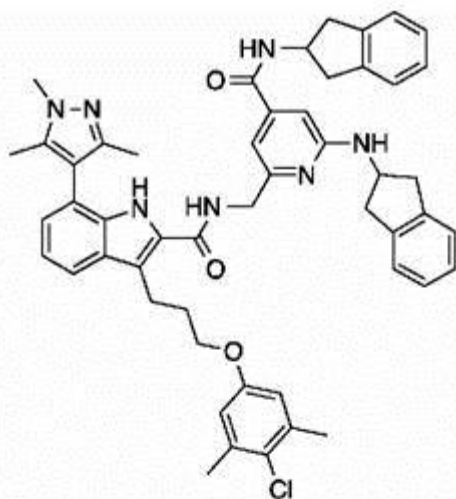
1-275



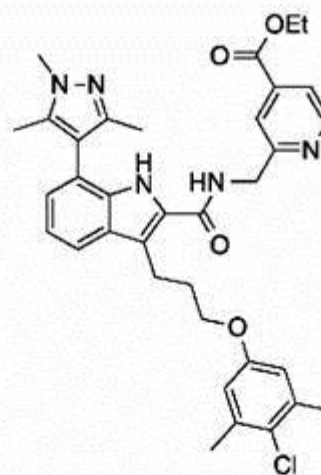
I-276



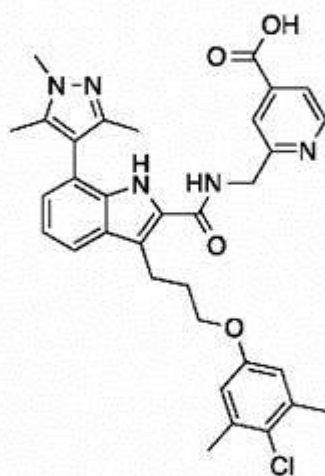
I-277



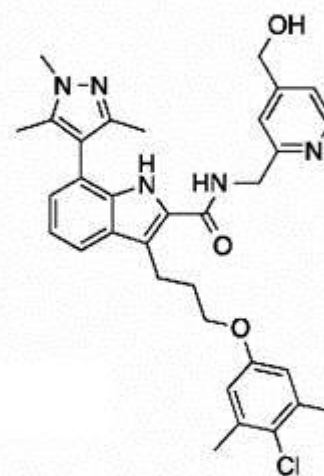
1-278



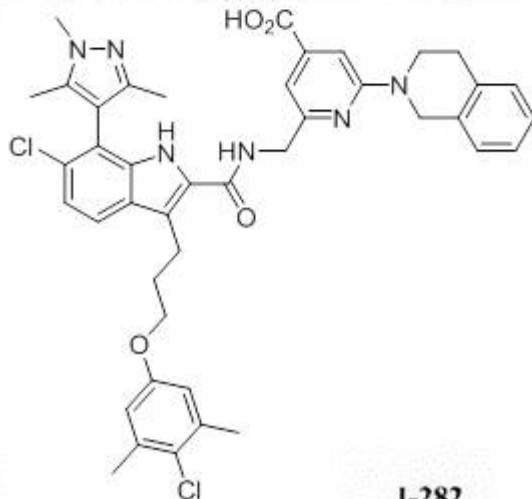
1-279



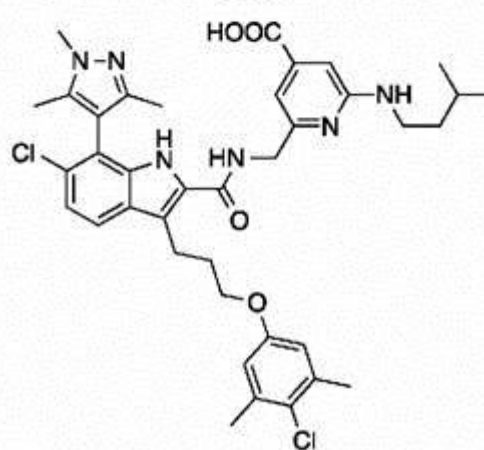
1-280



1-281

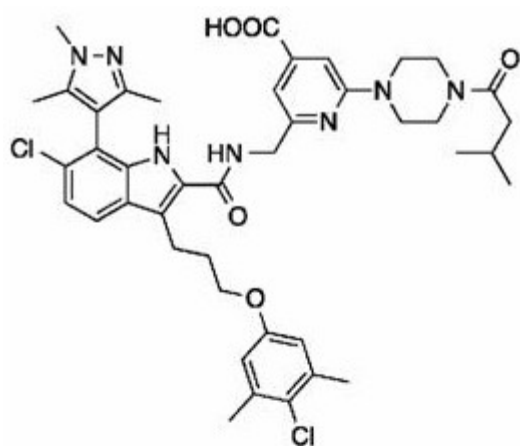


1-282

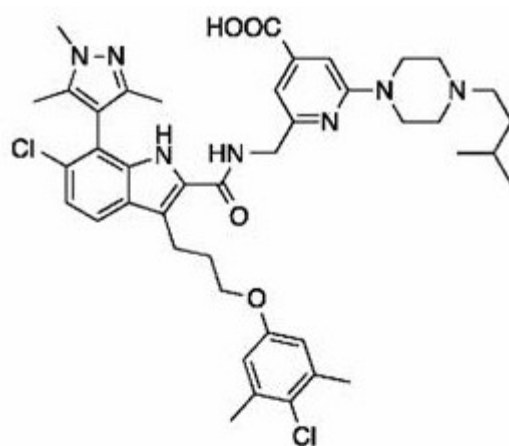


1-283

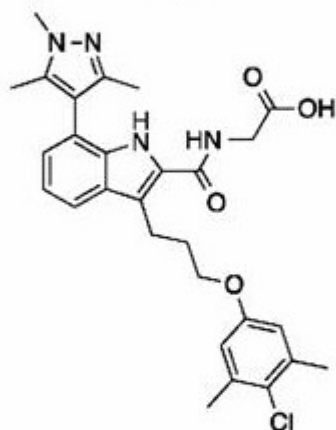
[0482]



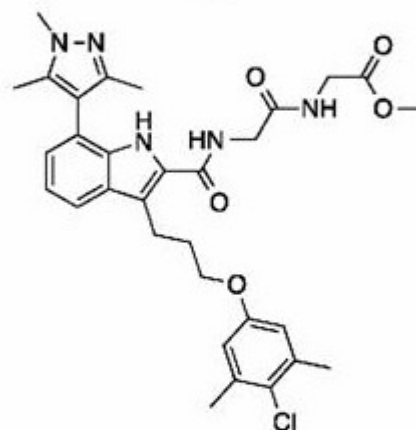
I-284



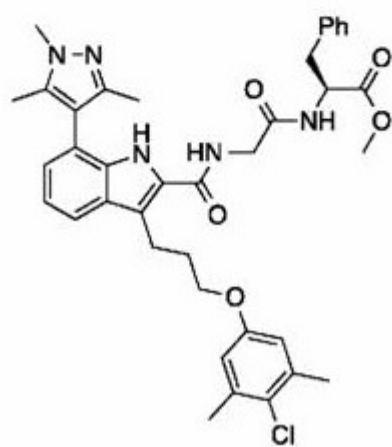
I-285



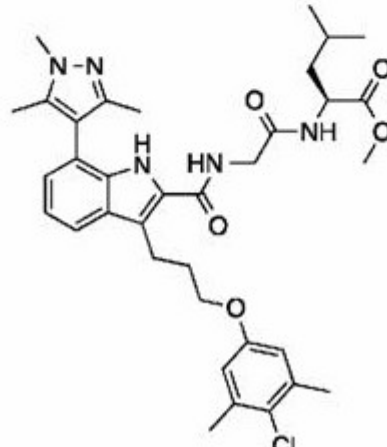
I-286



I-287

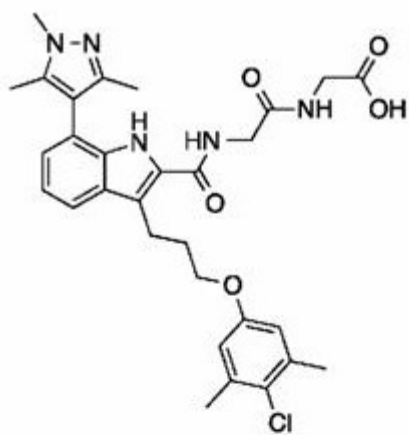


I-288

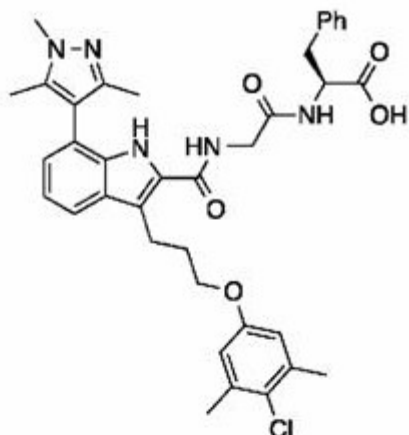


I-289

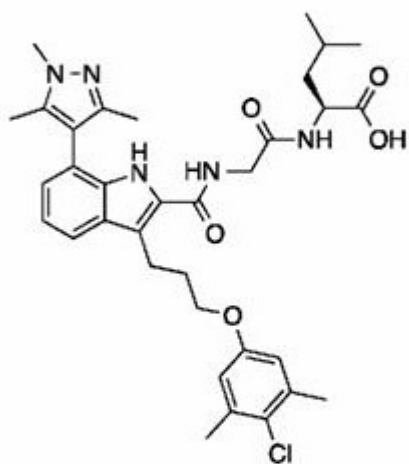
[0483]



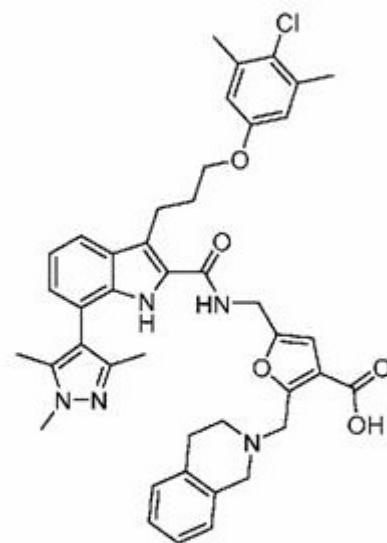
I-290



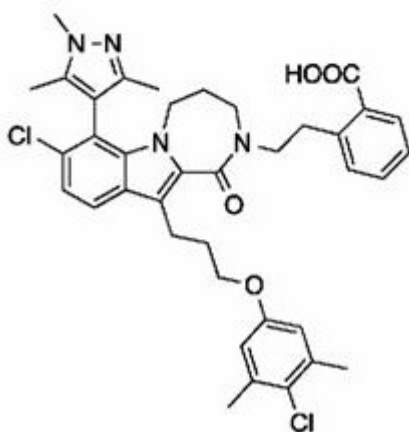
I-291



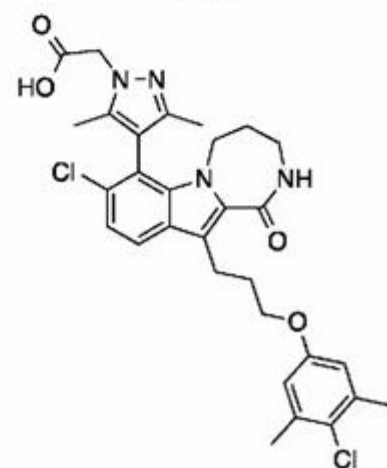
I-292



I-293

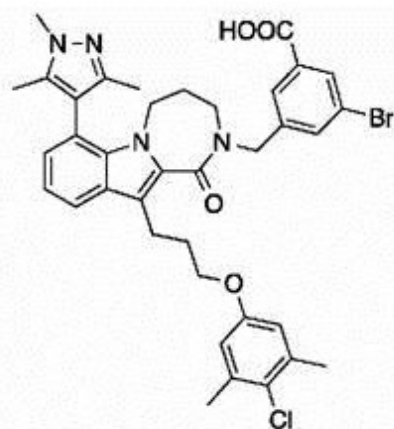


I-294

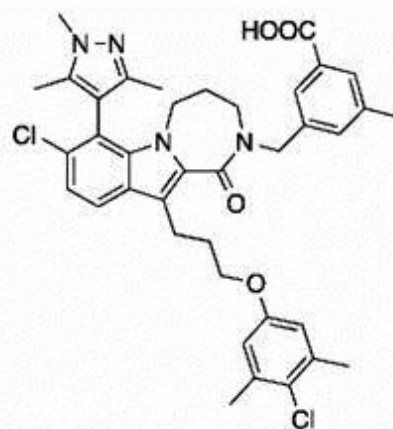


I-295

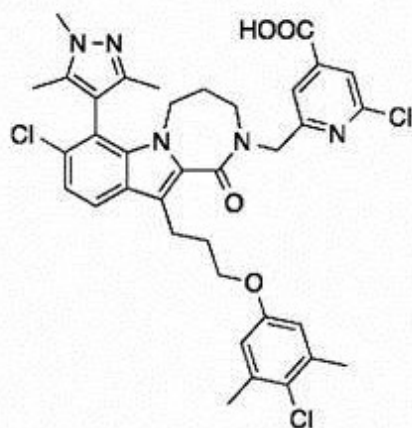
[0484]



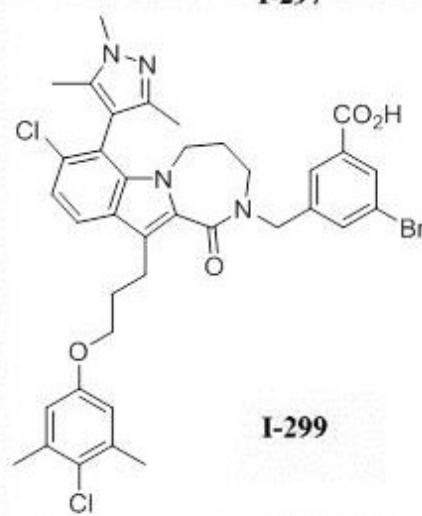
I-296



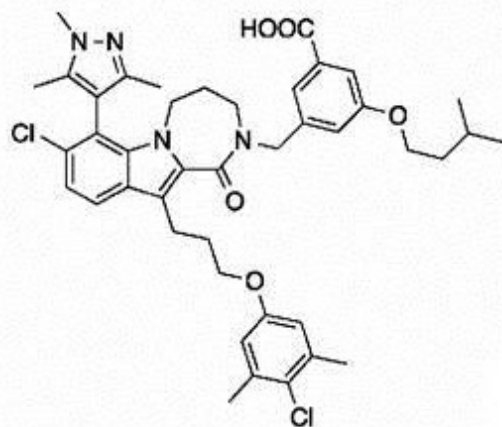
I-297



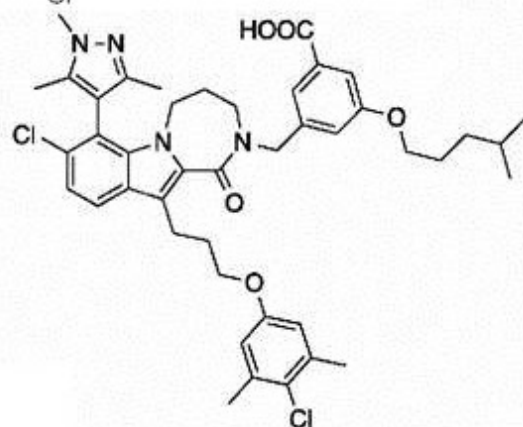
I-298



I-299

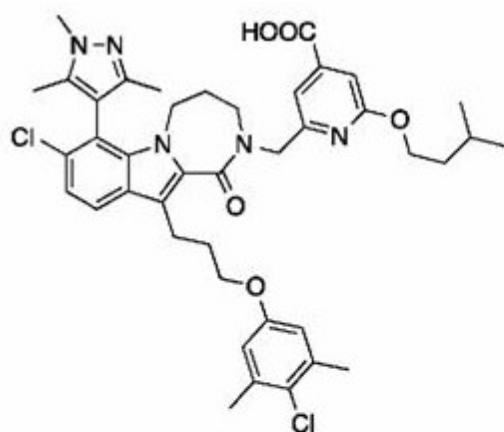


I-300

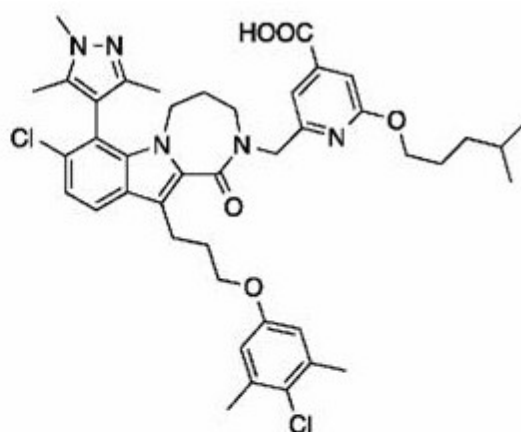


I-301

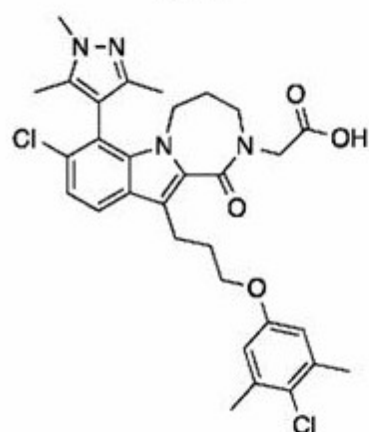
[0485]



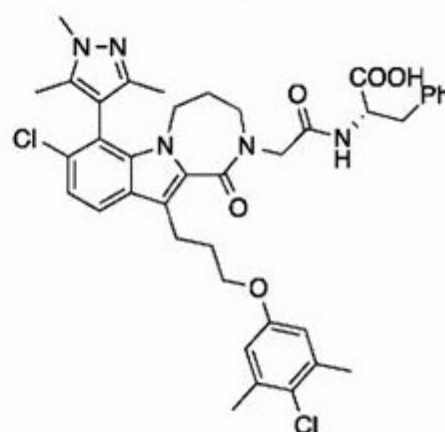
I-302



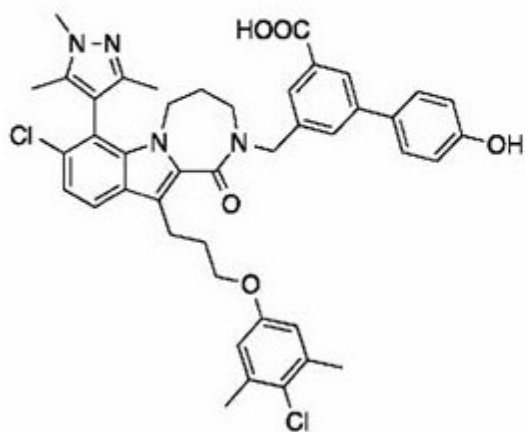
I-303



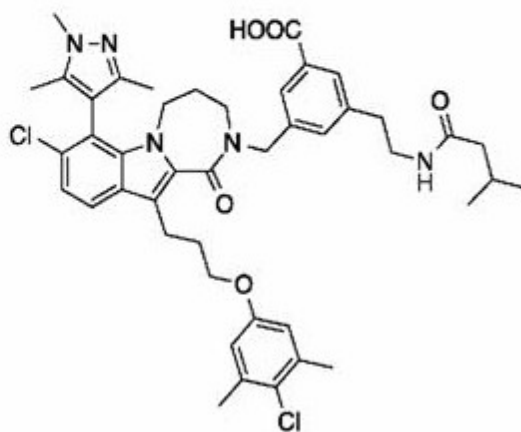
I-304



I-305

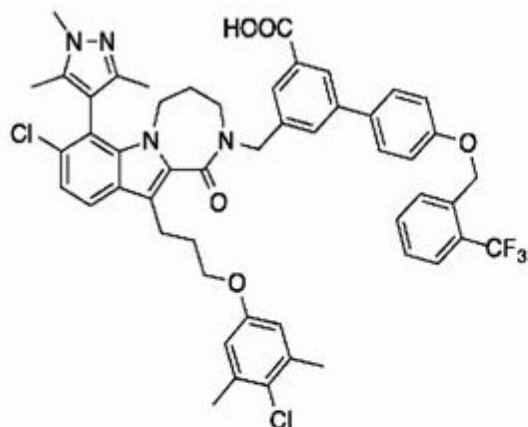


I-306

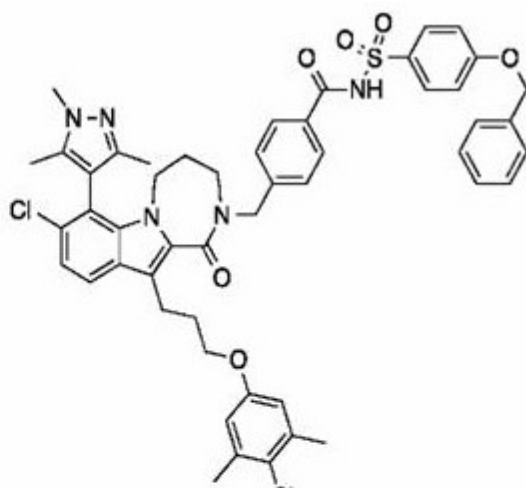


I-307

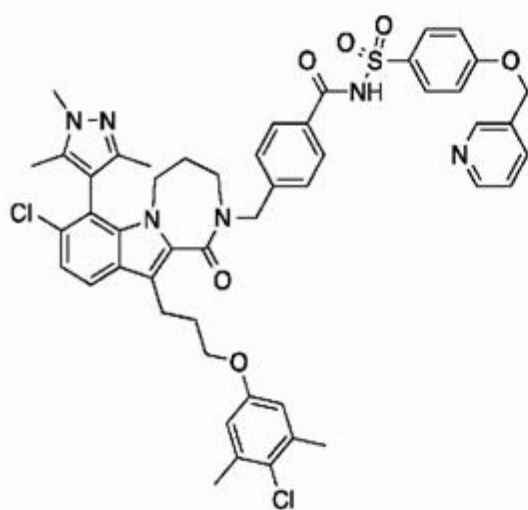
[0486]



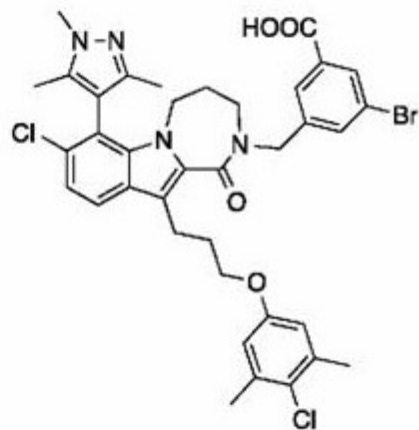
I-308



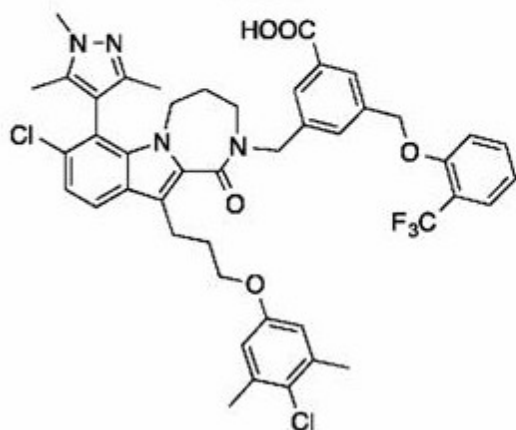
I-309



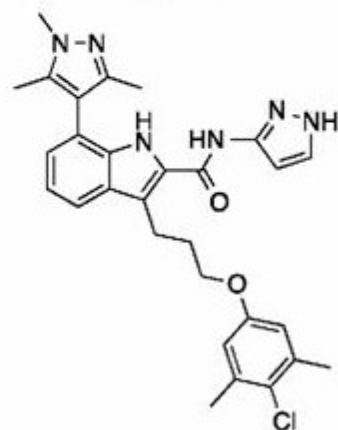
I-310



I-311

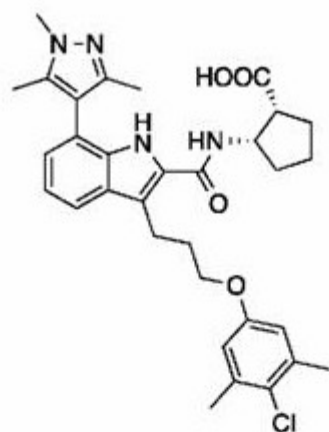


I-312

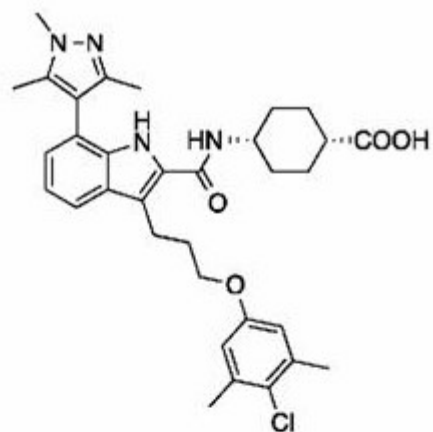


I-313

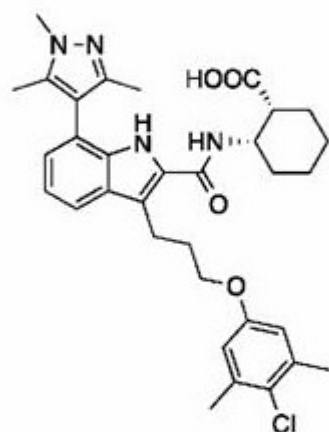
[0487]



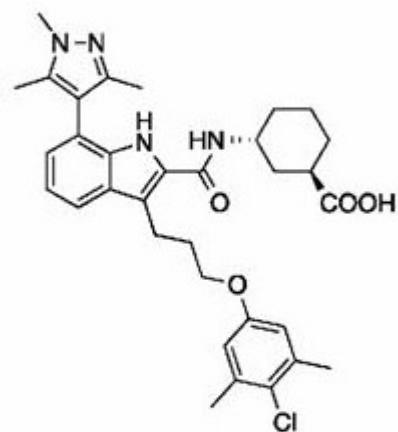
I-314



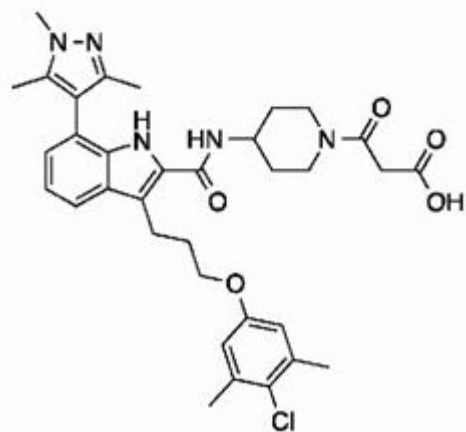
I-315



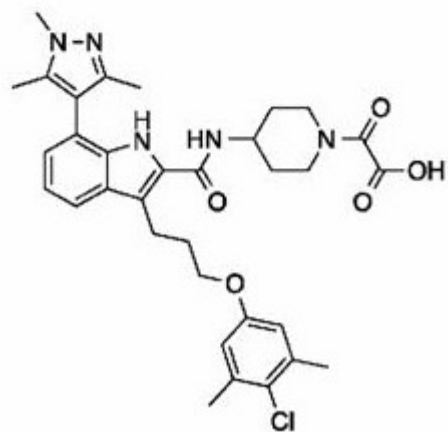
I-316



I-317

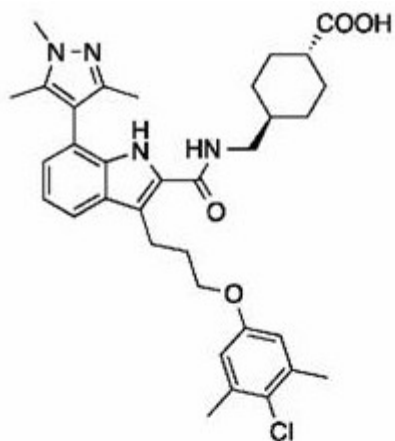


I-318

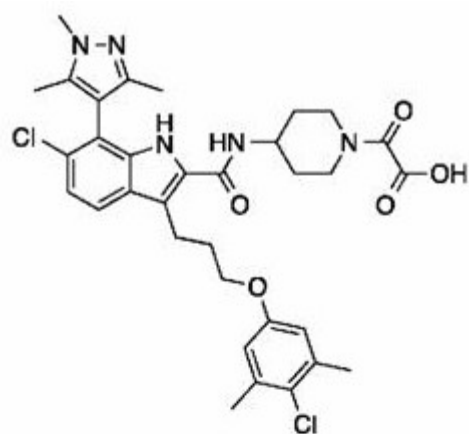


I-319

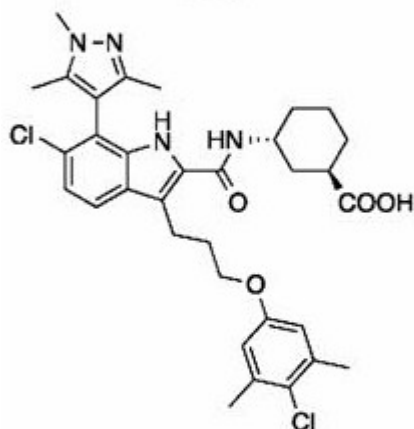
[0488]



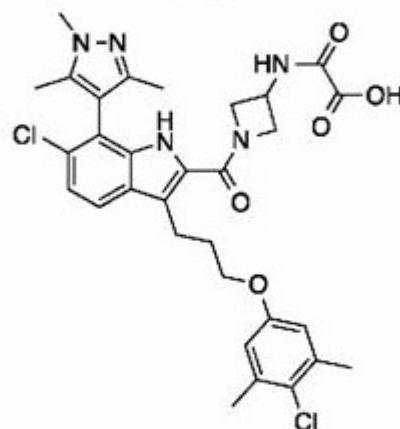
I-320



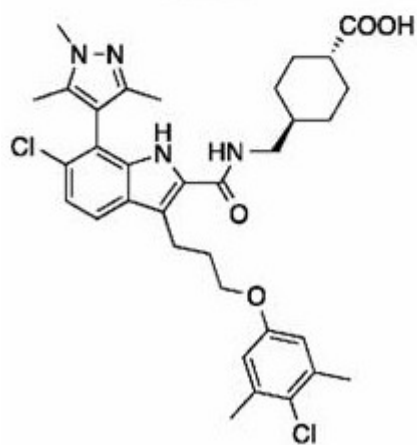
I-321



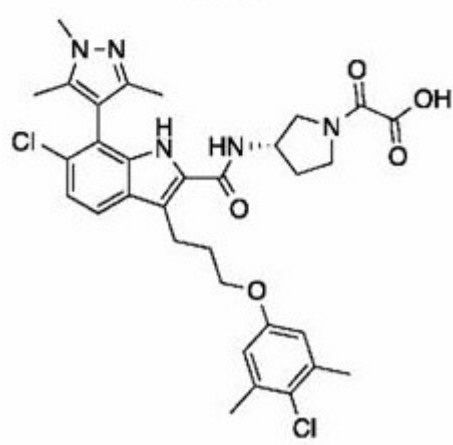
I-322



I-323

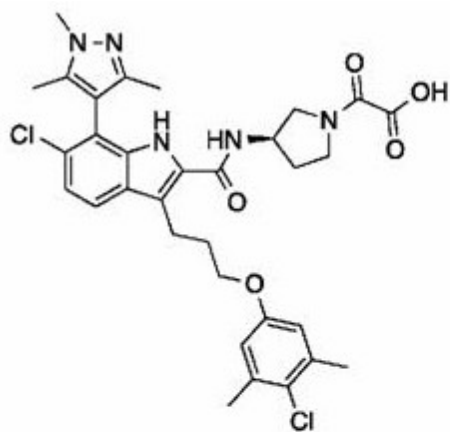


I-324

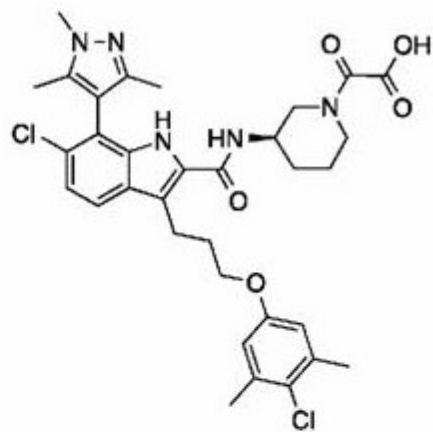


I-325

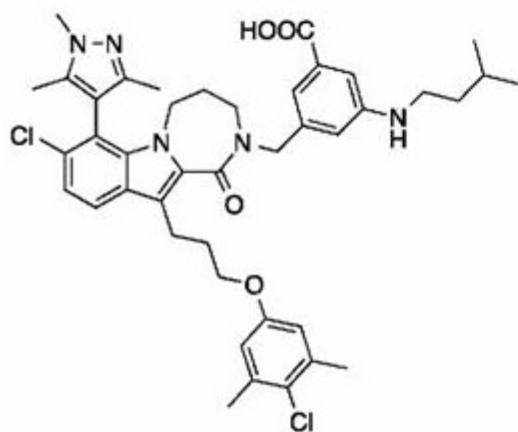
[0489]



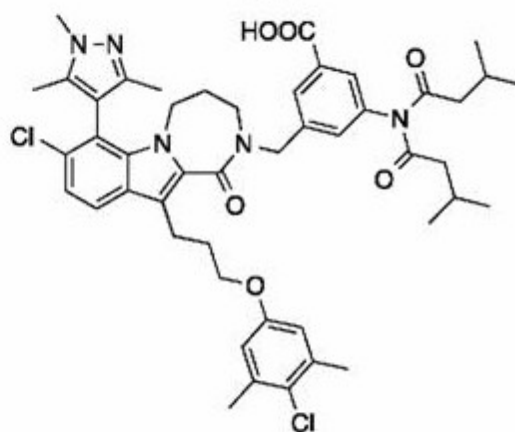
I-326



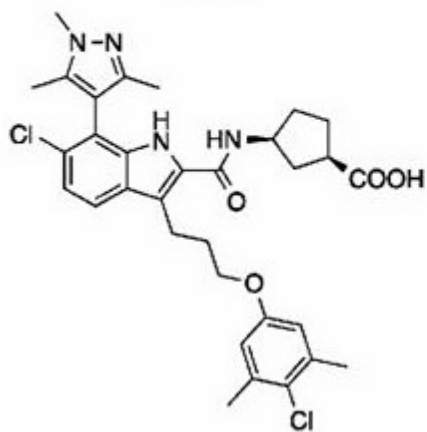
I-327



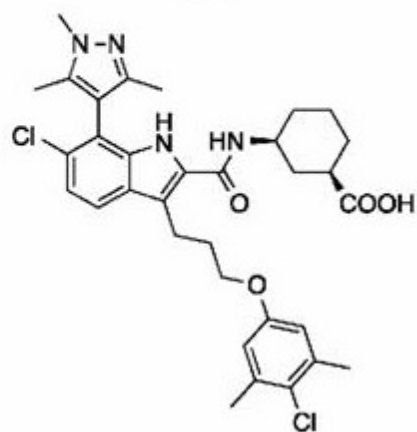
I-328



I-329

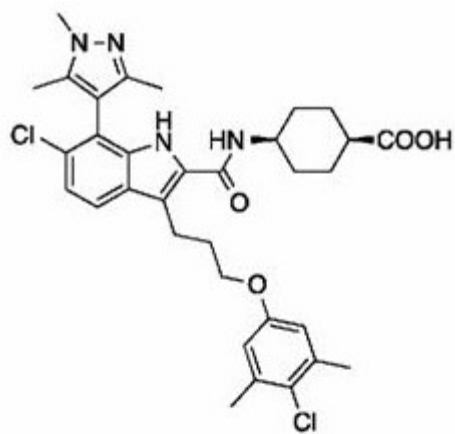


I-330

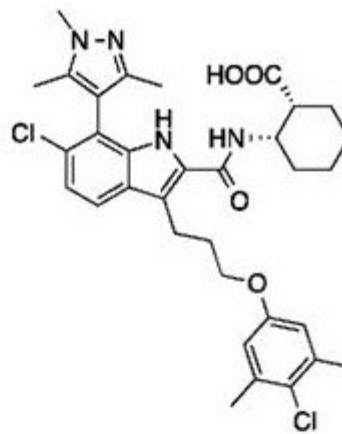


I-331

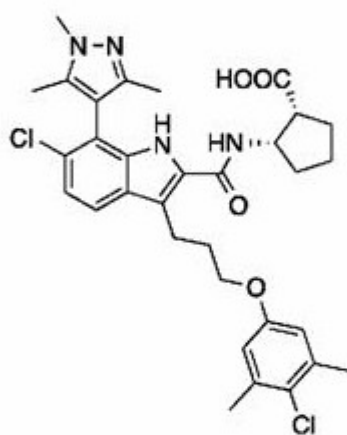
[0490]



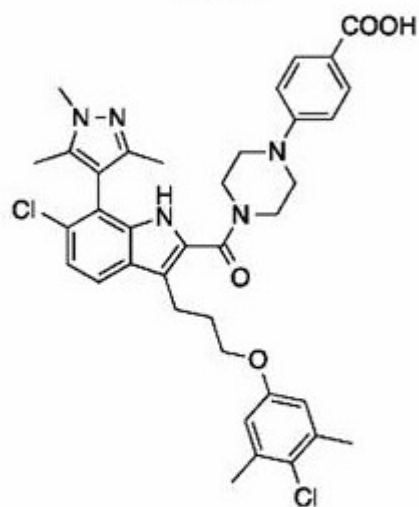
I-332



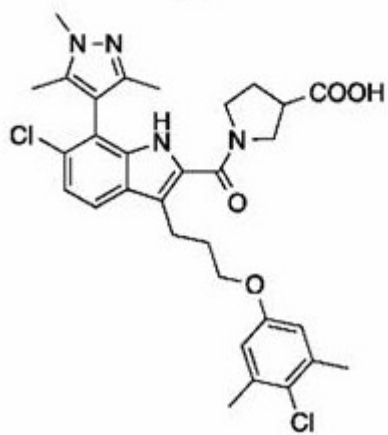
I-333



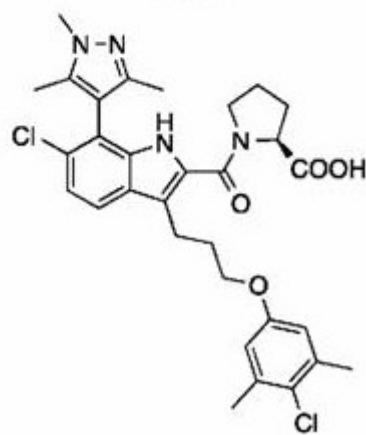
I-334



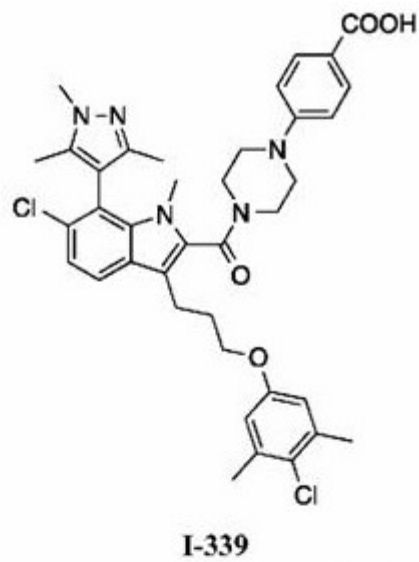
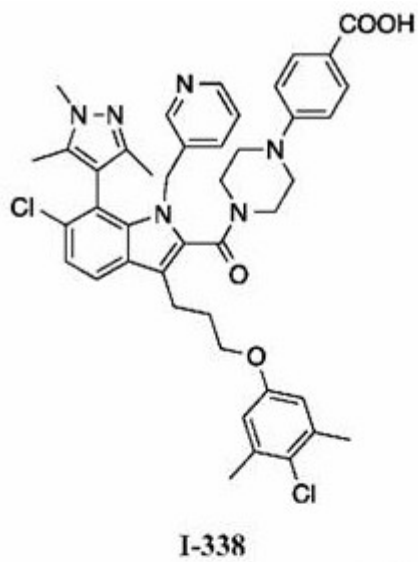
I-335



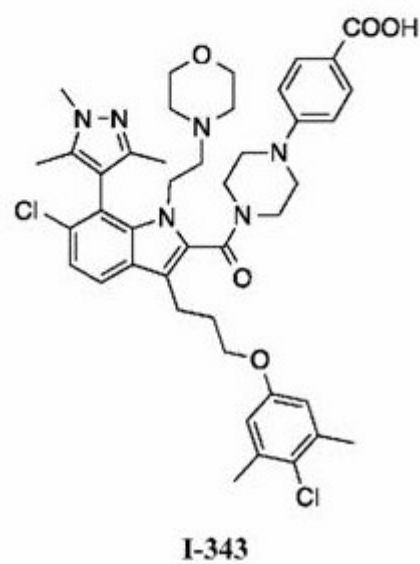
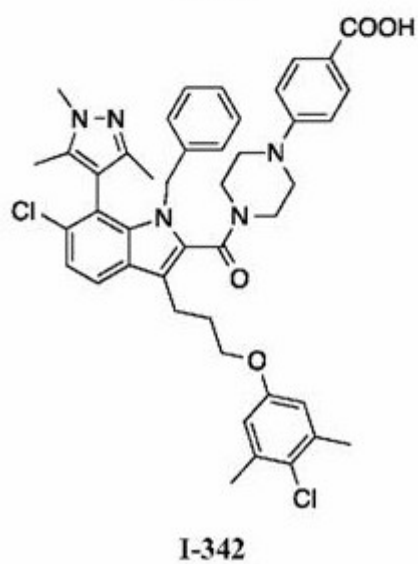
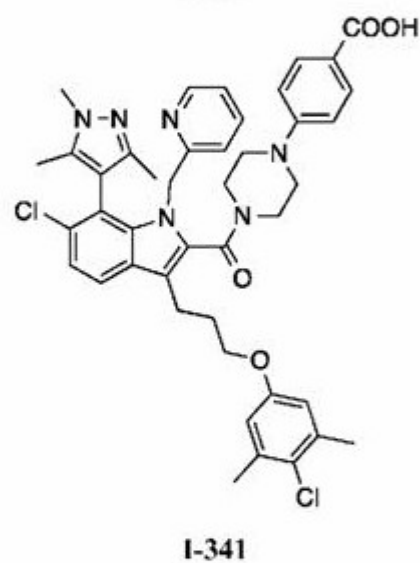
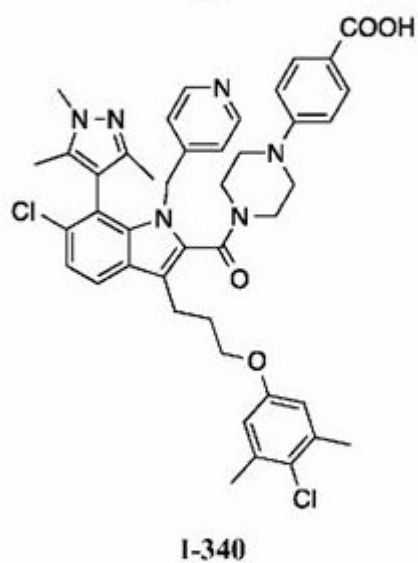
I-336

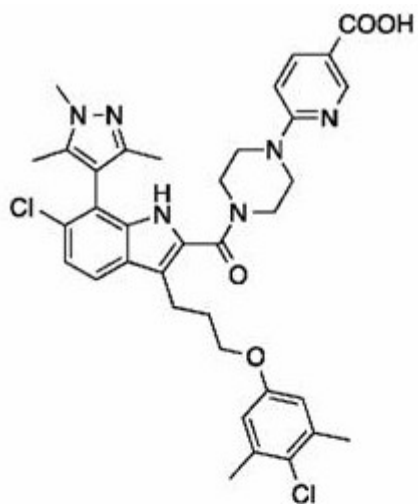


I-337

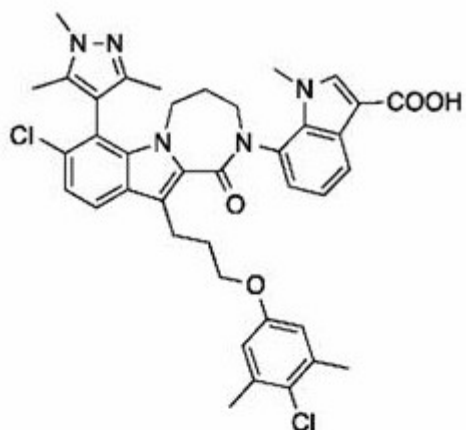


[0492]

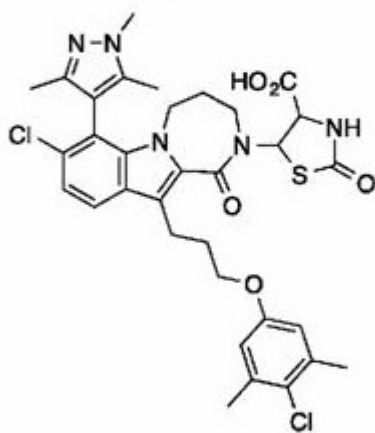




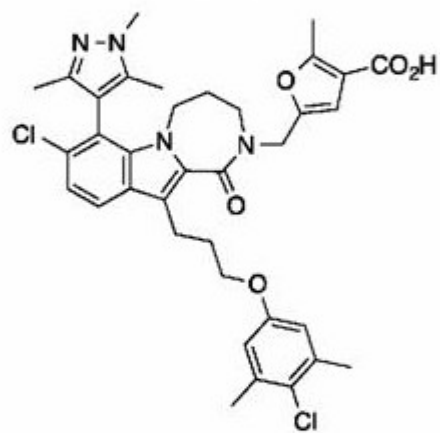
I-344



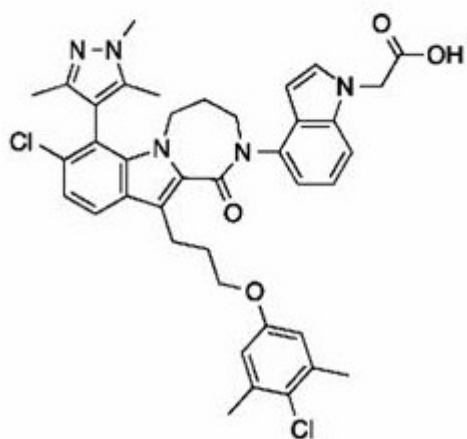
I-345



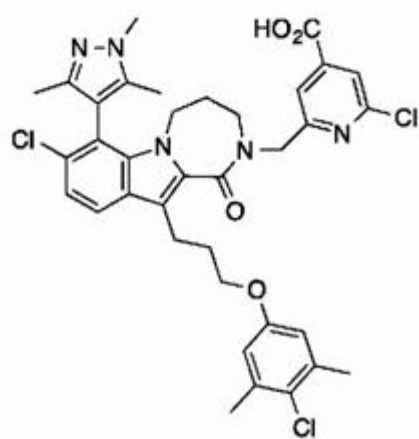
I-346



I-347

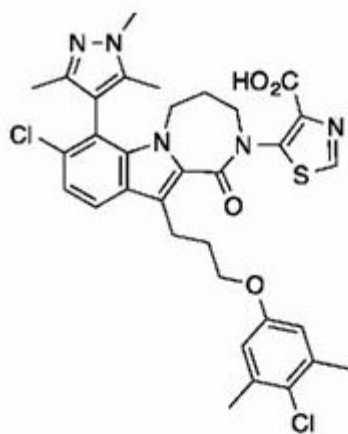


I-348

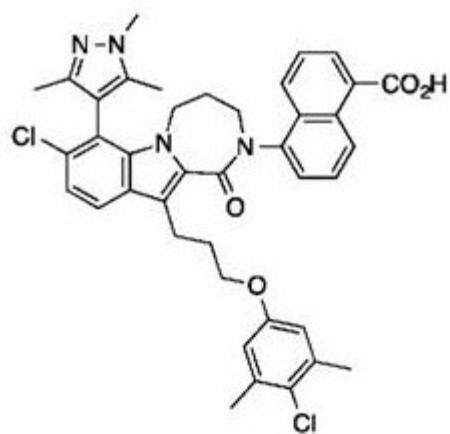


I-349

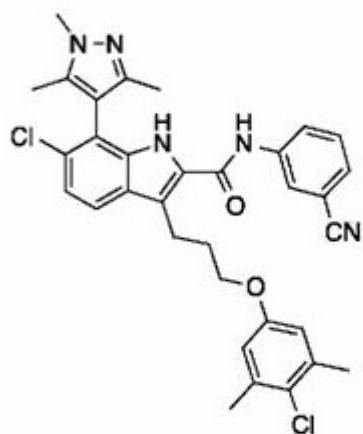
[0493]



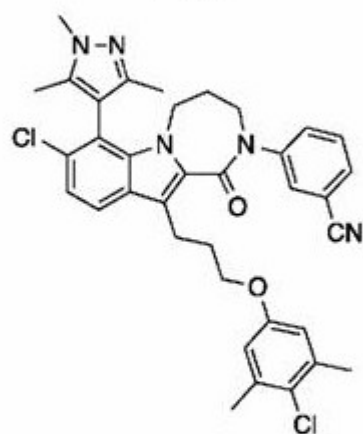
I-350



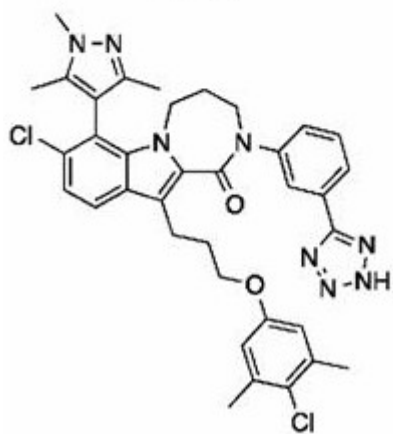
I-351



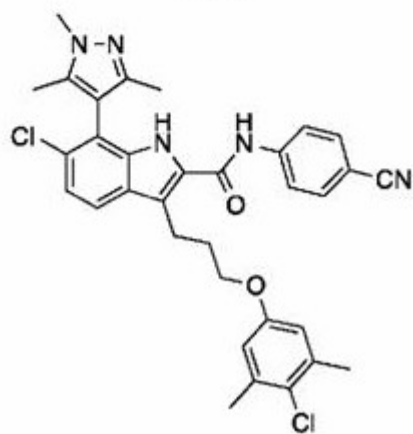
I-352



I-353



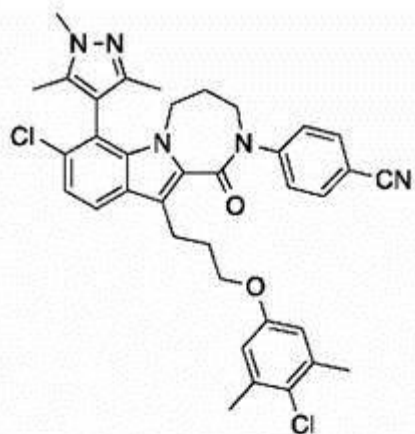
I-354



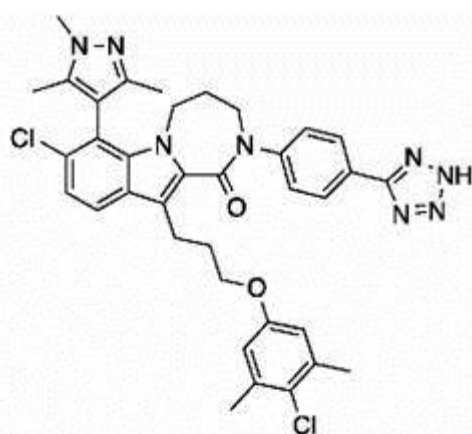
I-355

[0494]

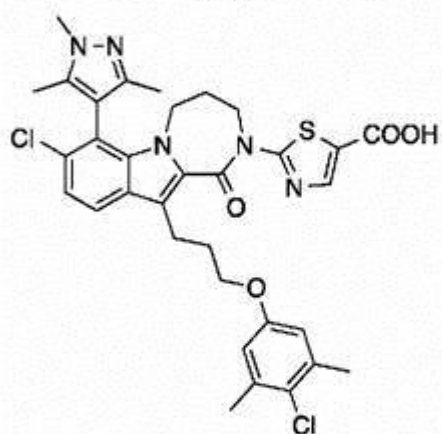
[0495]



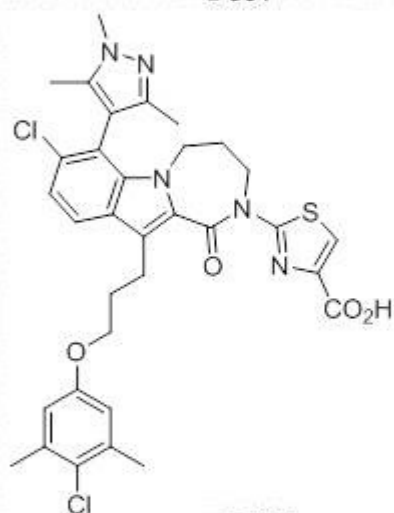
I-356



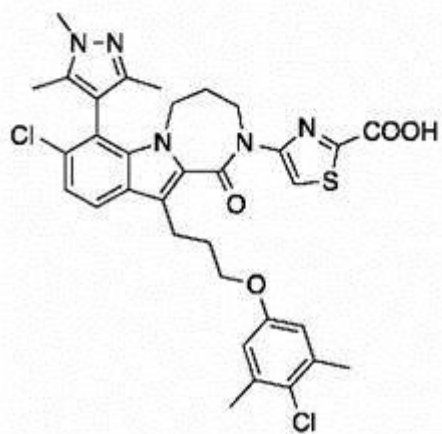
I-357



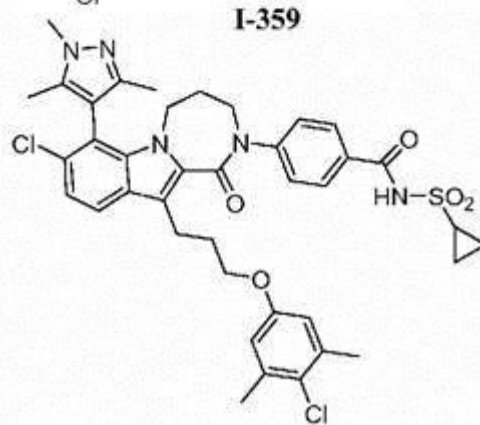
I-358



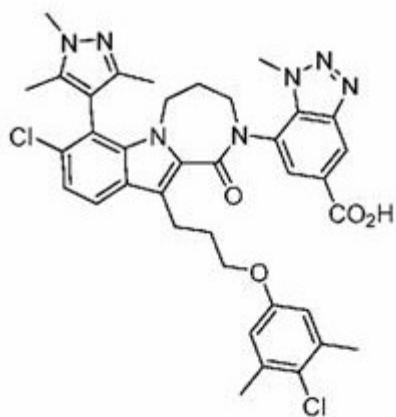
I-359



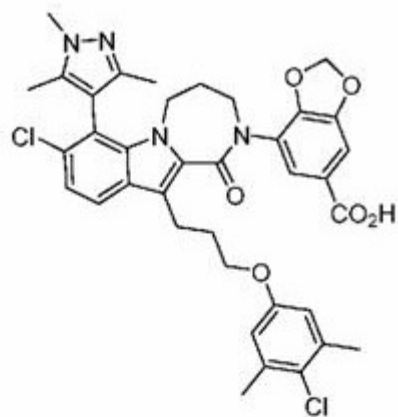
I-360



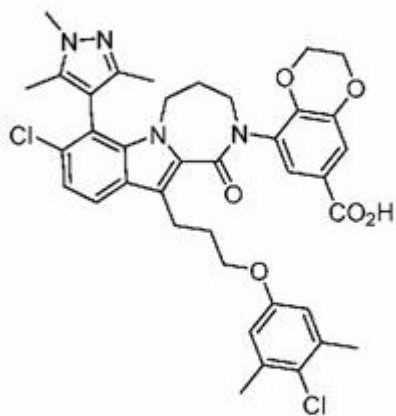
I-361



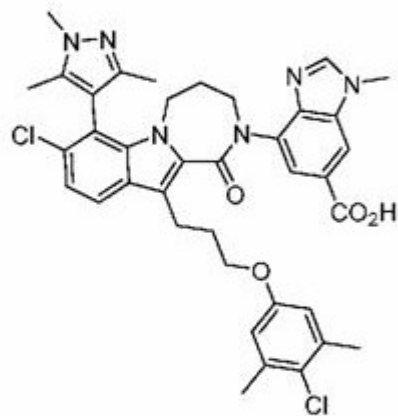
I-362



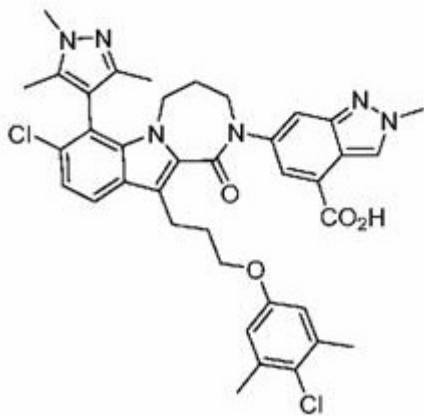
I-363



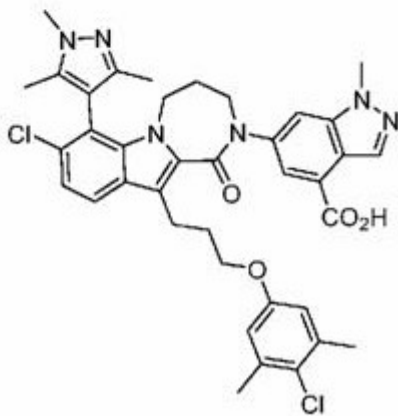
I-364



I-365

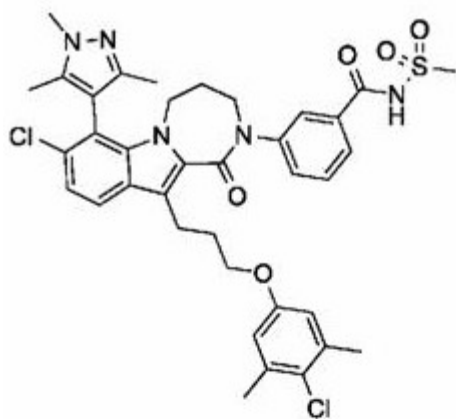


I-366

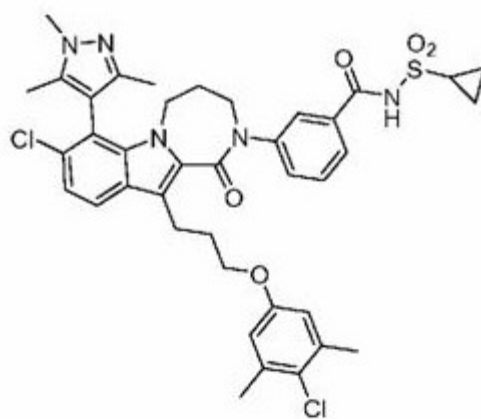


I-367

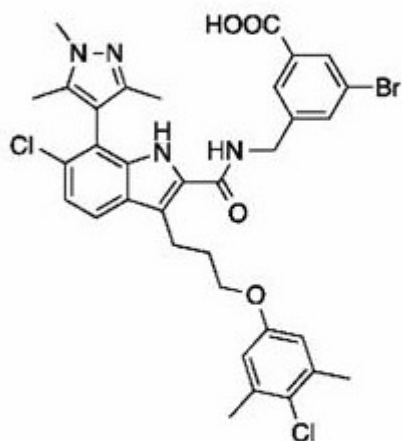
[0496]



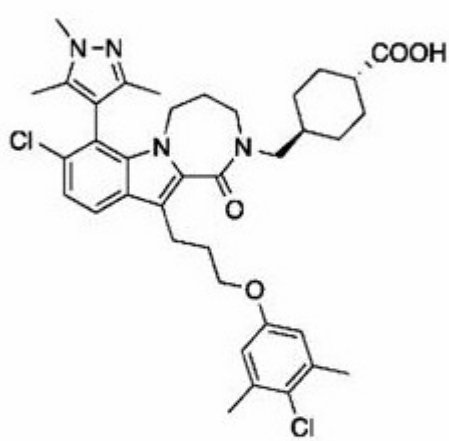
I-368



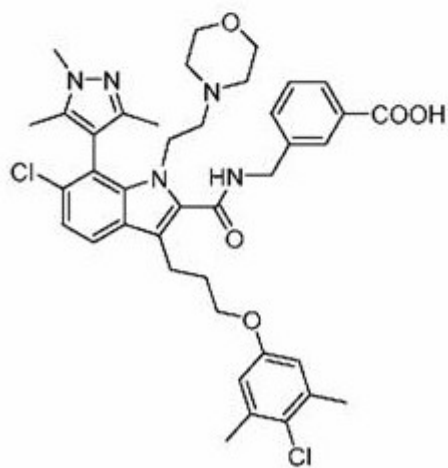
I-369



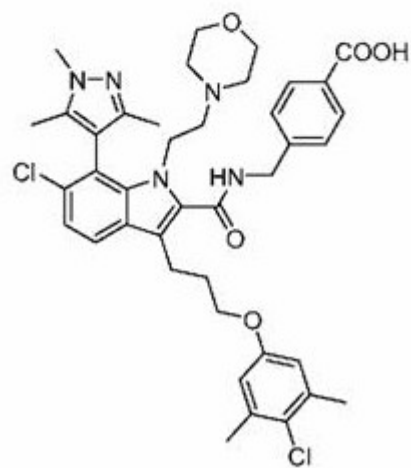
I-370



I-371

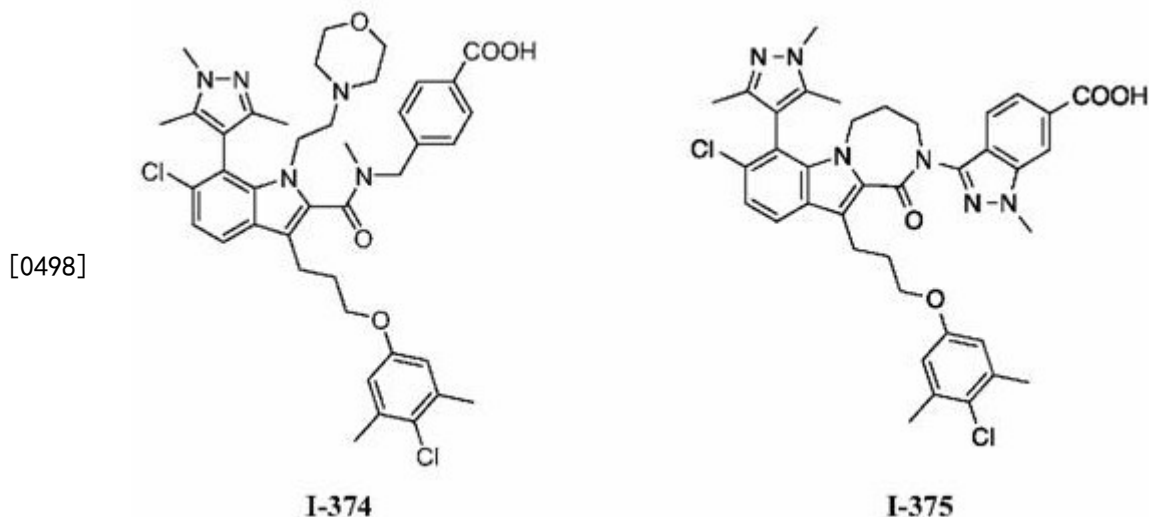


I-372



I-373

[0497]



[0499] 在某些实施方案中,本发明提供选自上表1中描述的那些的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0500] 在一些实施方案中,提供的化合物对于抑制Mc1-1具有小于大约0.011 μM 的 K_i 值。在一些实施方案中,提供的化合物对于抑制Mc1-1具有小于大约0.1 μM 的 K_i 值。在一些实施方案中,提供的化合物对于抑制Mc1-1具有小于大约0.2 μM 的 K_i 值。在一些实施方案中,提供的化合物对于抑制Mc1-1具有小于大约0.3 μM 的 K_i 值。在一些实施方案中,提供的化合物对于抑制Mc1-1具有小于大约0.4 μM 的 K_i 值。在一些实施方案中,提供的化合物对于抑制Mc1-1具有小于大约0.5 μM 的 K_i 值。在一些实施方案中,提供的化合物对于抑制Mc1-1具有小于大约0.6 μM 的 K_i 值。在一些实施方案中,提供的化合物对于抑制Mc1-1具有小于大约0.7 μM 的 K_i 值。在一些实施方案中,提供的化合物对于抑制Mc1-1具有小于大约0.8 μM 的 K_i 值。在一些实施方案中,提供的化合物对于抑制Mc1-1具有小于大约0.9 μM 的 K_i 值。在一些实施方案中,提供的化合物对于抑制Mc1-1具有小于大约1 μM 的 K_i 值。在一些实施方案中,提供的化合物对于抑制Mc1-1具有小于大约2 μM 的 K_i 值。在一些实施方案中,提供的化合物对于抑制Mc1-1具有小于大约3 μM 的 K_i 值。在一些实施方案中,提供的化合物对于抑制Mc1-1具有小于大约4 μM 的 K_i 值。在一些实施方案中,提供的化合物对于抑制Mc1-1具有小于大约5 μM 的 K_i 值。用于测量抑制Mc1-1的 K_i 值的示例性测定方法在本领域中广为人知,包括但不限于本文实施例中描述的那些。在一些实施方案中,测量抑制Mc1-1的 K_i 值的测定方法描述在实施例377中。

[0501] 4. 用途、制剂和给药以及药学上可接受的组合物

[0502] 根据另一实施方案,本发明提供包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯或酯的盐以及药学上可接受的载体、佐剂或赋形剂的组合物。本发明的组合物中化合物的量使得有效地在生物样品中或在患者中可测量地抑制Mc1-1。在某些实施方案中,本发明的组合物中化合物的量使得有效地在生物样品中或在患者中可测量地抑制Mc1-1。在某些实施方案中,配制本发明的组合物以便给药至需要这样的组合物的患者。在一些实施方案中,配制本发明的组合物以便口服给药至患者。

[0503] 本文中所用的术语“生物样品”包括但不限于细胞培养物或其提取物;获自哺乳动物的活检材料或其提取物;以及血液、唾液、尿液、粪便、精液、眼泪或其它体液或其提取物。

[0504] 抑制生物样品中Mc1-1或其突变体的活性可用于本领域技术人员已知的多种目的。这样的目的的实例包括但不限于输血、器官移植、生物样品储存和生物测定。

[0505] 本文中所述的术语“患者”指的是动物,优选哺乳动物,最优选人类。

[0506] 术语“药学上可接受的载体、佐剂或赋形剂”指的是不会破坏用其配制的化合物的药理学活性的无毒的载体、佐剂或赋形剂。可用于本发明的组合物的药学上可接受的载体、佐剂或赋形剂包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白)、磷酸氢二钠、磷酸氢钠、氯化钠、锌盐、胶态二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯基吡咯烷酮、纤维素基物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0507] “药学上可接受的衍生物”指的是本发明的化合物的任何无毒的盐、酯、酯盐或其它衍生物,其在给药至受体时能够直接或间接地提供本发明的化合物或其在抑制活性上的代谢物或残余物。

[0508] 本发明的组合物可以经口、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、直肠、经鼻、经颊、经阴道或经由植入型药盒来给药。本文中所述的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。优选地,该组合物经口、腹膜内或静脉内给药。本发明的组合物的无菌可注射形式可以是水性或油性的悬浮液。这些悬浮液可以根据本领域已知的技术使用合适的分散剂或润湿剂以及悬浮剂来配制。该无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的赋形剂和溶剂中,可以使用的是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。

[0509] 为此,可以使用任何温和的不挥发油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸如油酸及其甘油酯衍生物可用于制备注射剂,如同天然药学上可接受的油如橄榄油或蓖麻油那样(尤其为它们的聚氧乙烯化形式)。这些油溶液或悬浮液还可以含有长链醇稀释剂或分散剂,如通常用于配制包括乳剂和混悬剂的药学上可接受的剂型的羧甲基纤维素或类似分散剂。其它常用表面活性剂如Tweens、Spans和通常用于制造药学上可接受的固体、液体或其它剂型的其它乳化剂或生物利用度增强剂也可用于配制目的。

[0510] 本发明的药学上可接受的组合物可以任何口服可接受的剂型口服给药,所述剂型包括但不限于胶囊剂、片剂、水性混悬剂或溶液。在口服片剂的情况下,通常使用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常还添加润滑剂如硬脂酸镁。为了以胶囊剂形式口服,可用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当需要水性混悬剂用于口服用途时,活性成分与乳化剂和悬浮剂结合。如果需要的话,还可以添加某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0511] 或者,本发明的药学上可接受的组合物可以用于直肠给药的栓剂形式来给药。这些可以通过将该药剂与合适的非刺激性赋形剂混合来制备,所述赋形剂在室温下为固体,但是在直肠温度下为液体,并因此将在直肠中熔融以释放该药物。这样的材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0512] 本发明的药学上可接受的组合物也可以局部给药,尤其是当治疗目标包括通过局部施用容易接近的区域或器官时,包括眼睛、皮肤或下肠道的疾病。容易对这些区域或器官各自制备合适的局部制剂。

[0513] 用于下肠道的局部施用可以直肠栓剂(参见上文)或以合适的灌肠剂来起作用。也可以使用局部透皮贴剂。

[0514] 对于局部施用,提供的药学上可接受的组合物可以合适的软膏剂配制,所述软膏剂含有悬浮或溶解在一种或多种载体中的活性组分。用于本发明的化合物的局部给药的载体包括但不限于矿物油、液体石蜡、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。或者,提供的药学上可接受的组合物可以合适的洗剂或霜剂形式配制,所述洗剂或霜剂含有悬浮或溶解在一种或多种药学上可接受的载体中的该活性组分。合适的载体包括但不限于矿物油、失水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苧醇和水。

[0515] 对于眼科用途,提供的药学上可接受的组合物可以配制成在等渗的pH调节的无菌盐水中的微粉化悬浮液,或者优选配制成在等渗的pH调节的无菌盐水中的溶液,含有或不含有防腐剂,如苯扎氯铵(benzylalkonium chloride)。或者,对于眼科用途,该药学上可接受的组合物可以在软膏剂如凡士林中配制。

[0516] 本发明的药学上可接受的组合物还可以通过鼻气雾剂或吸入来给药。这样的组合物根据药物制剂领域公知的技术来制备,并且可以制备成在盐水中的溶液,使用苧醇或其它合适的防腐剂、增强生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其它常规的增溶剂或分散剂。

[0517] 最优选地,本发明的药学上可接受的组合物配制用于口服给药。这样的制剂可以与食物一起或不与食物一起给药。在一些实施方案中,本发明的药学上可接受的组合物在没有食物的情况下给药。在其它实施方案中,本发明的药学上可接受的组合物与食物一起给药。

[0518] 可以与载体材料组合以制造单一剂型形式的组合物的本发明的化合物的量将根据治疗的宿主、给药的特定模式而不同。优选地,应当配制提供的组合物以使得可以将0.01-100毫克/千克体重/天的该抑制剂的剂量给药至接受这些组合物的患者。

[0519] 还应当理解,对任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括所使用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、排泄速率、药物组合和治疗医师的判断以及所治疗的特定疾病的严重性。本发明的化合物在该组合物中的量还将取决于该组合物中的特定化合物。

[0520] 化合物和药学上可接受的组合物的用途

[0521] 在另一方面,本公开提供治疗与抗凋亡Bcl-2家族蛋白质成员的表达或过度表达相关的疾病或障碍(在某些实施方案中,特征在于Mc1-1蛋白质的表达或过度表达的那些疾病)的方法,包括向哺乳动物患者给药治疗有效量的式I、II、III、IV、V、VI或VII的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂合物或药学上可接受的载体。

[0522] 此外,按照本发明,提供了用于预防、调节或治疗如上下文定义的与蛋白质的Bcl-2家族,尤其是Mc1-1蛋白的上调活性相关的疾病或障碍的进展或发作的方法,其中向需要治疗的哺乳动物(即人类)患者给药治疗有效量的式I、II、III、IV、V、VI或VII的化合物。

[0523] 本发明的另一实施方案涉及在患者体内抑制蛋白激酶活性的方法,包括向所述患者给药本发明的化合物、或包含所述化合物的组合物的步骤。

[0524] 根据另一实施方案,本发明涉及在患者中抑制Mc1-1或其突变体的活性的方法,包

括向所述患者给药本发明的化合物或包含所述化合物的组合物的步骤。在其它实施方案中,本发明提供了在需要其的患者体内治疗由Mc1-1或其突变体介导的障碍的方法,包括向所述患者给药本发明的化合物或其药学上可接受的组合物的步骤。在本文中详细描述了这样的障碍。

[0525] 本发明的化合物调节蛋白质的Bcl-2家族的活性。优选地,本发明的化合物抑制蛋白质的抗凋亡Bcl-2家族的一种类型或亚类(例如Mc1-1、Bcl-2、Bcl-xL和Bcl-w蛋白质)的活性。因此,本发明的化合物可用于治疗异常细胞生长和/或失调的凋亡的多种疾病或病症,如癌症、自身免疫性疾病和前血栓症状。可以根据本发明预防、调节或治疗的与下调的凋亡相关联的疾病或障碍的实例包括但不限于听神经瘤、急性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病(单核细胞的、成髓细胞的、腺癌、肾上腺皮质癌、血管肉瘤、星形细胞瘤、粒单核细胞的和早幼粒细胞的)、急性T细胞性白血病、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑癌、脑干胶质瘤、乳腺癌、支气管癌、子宫颈癌、胆管细胞癌、软骨肉瘤、脊索瘤、绒毛膜癌、慢性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞性(粒细胞)白血病、慢性髓细胞性白血病、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、胰腺癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、十二指肠癌、增生性变化(发育异常和化生)、胚胎性癌、子宫内膜癌、内皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、红白血病、食管癌、雌激素受体阳性乳腺癌、原发性血小板增多症、尤因氏瘤、输卵管癌、纤维肉瘤、滤泡性淋巴瘤、胃癌、生殖细胞睾丸癌、妊娠性滋养层细胞病、胶质母细胞瘤、胆囊癌、头颈癌、重链病、成血管细胞瘤、肝癌、肝细胞癌、激素不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、肺癌(小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、淋巴管内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、成淋巴细胞性白血病、淋巴瘤(包括弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤和非霍奇金氏淋巴瘤)、膀胱、乳腺、结肠、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮肤和子宫的恶性肿瘤和过度增生性疾病、T细胞或B细胞来源的淋巴系统恶性肿瘤、白血病、淋巴瘤、髓样癌、成神经管细胞瘤、黑素瘤(皮肤或眼内)、脑脊膜瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、髓细胞性白血病、骨髓瘤、粘液肉瘤、成神经细胞瘤、少突神经胶质瘤、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状腺癌、乳头状癌、甲状旁腺癌、外周T细胞淋巴瘤、松果体瘤、垂体腺瘤、真性红细胞增多症、包括激素不敏感(顽固性)前列腺癌的前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、成视网膜细胞瘤、横纹肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原细胞瘤、皮肤癌、小肠癌、实体瘤(癌和肉瘤)、小细胞肺癌、脊椎轴肿瘤、脾癌、胃癌、鳞状细胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、睾丸癌(包括生殖细胞睾丸癌)、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、睾丸肿瘤、阴道癌、外阴癌、肾母细胞瘤等等。

[0526] 本发明的化合物具有作为Bcl-2家族蛋白质,特别是Mc1-1蛋白质的抑制剂的活性,并因此可用于治疗与蛋白质的抗凋亡Bcl-2家族相关的疾病。通过抑制抗凋亡Bcl-2家族蛋白质的活性,本发明的化合物可以优选用于释放促凋亡因子并促进凋亡。

[0527] 因此,本发明的化合物可以给药至哺乳动物(优选人类)以便治疗多种病症和障碍,包括但不限于治疗、预防或减缓各种血液肿瘤和实体肿瘤类型以及相关病症的进展、与化疗相关的抗性的发展。因此,据信,本发明的化合物可用于预防、抑制或治疗听神经瘤、急性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病(单核细胞的、成髓细胞的、腺癌、肾上腺皮质癌、血管肉瘤、星形细胞瘤、粒单核细胞的和早幼粒细胞的)、急性T细胞性白血病、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑癌、脑干胶质瘤、乳腺癌、支气管癌、子宫颈癌、胆管细胞癌、软骨肉瘤、脊索瘤、绒毛膜癌、慢性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞

性(粒细胞)白血病、慢性髓细胞性白血病、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、胰腺癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、十二指肠癌、增生性变化(发育异常和化生)、胚胎性癌、子宫内膜癌、内皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、红白血病、食管癌、雌激素受体阳性乳腺癌、原发性血小板增多症、尤因氏瘤、输卵管癌、纤维肉瘤、滤泡性淋巴瘤、胃癌、生殖细胞睾丸癌、妊娠性滋养层细胞病、胶质母细胞瘤、胆囊癌、头颈癌、重链病、成血管细胞瘤、肝癌、肝细胞癌、激素不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、肺癌(小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、淋巴管内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、成淋巴细胞性白血病、淋巴瘤(包括弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤和非霍奇金氏淋巴瘤)、膀胱、乳腺、结肠、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮肤和子宫的恶性肿瘤和过度增生性疾病、T细胞或B细胞来源的淋巴系统恶性肿瘤、白血病、淋巴瘤、髓样癌、成神经管细胞瘤、黑素瘤(皮肤或眼内)、脑脊膜瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、髓细胞性白血病、骨髓瘤、粘液肉瘤、成神经细胞瘤、少突神经胶质瘤、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状腺癌、乳头状癌、甲状旁腺癌、外周T细胞淋巴瘤、松果体瘤、垂体腺瘤、真性红细胞增多症、包括激素不敏感(顽固性)前列腺癌的前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、成视网膜细胞瘤、横纹肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原细胞瘤、皮肤癌、小肠癌、实体瘤(癌和肉瘤)、小细胞肺癌、脊椎轴肿瘤、脾癌、胃癌、鳞状细胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、睾丸癌(包括生殖细胞睾丸癌)、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、睾丸肿瘤、阴道癌、外阴癌、肾母细胞瘤及其它。

[0528] 还预期本发明的化合物可用于预防、抑制或治疗儿科癌症或肿瘤,包括胚胎性横纹肌肉瘤、小儿急性成淋巴细胞性白血病、小儿急性骨髓性白血病、小儿肺泡横纹肌肉瘤、小儿间变性室管膜瘤、小儿间变性大细胞淋巴瘤、小儿间变性成神经管细胞瘤、中枢神经系统的小儿非典型畸胎瘤样/横纹肌样瘤、小儿急性双表型白血病、小儿伯基特淋巴瘤、尤因氏肿瘤家族的小儿癌症如原始神经外胚层肿瘤、小儿弥漫性间变性肾母细胞瘤、小儿良好组织学肾母细胞瘤、小儿胶质母细胞瘤、小儿成神经管细胞瘤、小儿成神经细胞瘤、小儿神经母细胞瘤衍生的骨髓细胞瘤、小儿前B细胞癌(如白血病)、小儿骨肉瘤、小儿横纹肌样肾肿瘤、小儿横纹肌肉瘤和小儿T细胞癌症如淋巴瘤和皮肤癌等等(共同拥有的美国申请序列号10/988,338;Cancer Res., 2000, 60, 6101-10);以及自身免疫性疾病,包括获得性免疫缺陷疾病综合征、自身免疫性淋巴细胞增生综合征、溶血性贫血、炎症性疾病、血小板减少等等(Current Allergy and Asthma Reports 2003,3:378-384;Bf. 1. Haematol. 2000 Sep; 110(3): 584-90; Blood 2000 Feb 15;95(4):1283-92;和New England Journal of Medicine 2004 Sep; 351(14): 1409-1418)。

[0529] 在Blood (1998) 91, 991-1000中报道了Mc1-1涉及急性成淋巴细胞性白血病。

[0530] 在Cancer Chemotherapeutic Pharmacology (2008) 62,1055-1064中报道了Mc1-1涉及胰腺癌。

[0531] 在Anticancer Research (2004) 24,473-482中报道了Mc1-1涉及乳腺癌。

[0532] 在Nature (2010) 463, 899-905中还报道了Mc1-1涉及乳腺癌和非小细胞肺癌。

[0533] 在Oncogene (2011) 30,1963-1968中也报道了Mc1-1涉及非小细胞肺癌。

[0534] 在Blood (1998) 91, 991-1000中报道了Mc1-1涉及急性骨髓性白血病。

[0535] 在Cancer Letters (Shannon, Ireland) (2002) 180, 63-68中报道了Mc1-1涉及子宫颈癌。

- [0536] 在*Medical Oncology* (2011) 3, 673-677中也报道了Mc1-1涉及子宫颈癌。
- [0537] 在*Journal of the National Cancer Institute* (2004) 96, 673-682 and *Immunology* (2005) 114, 441-449中报道了Mc1-1涉及慢性淋巴细胞性白血病。
- [0538] 在*Annals of oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* (2001) 12, 779-785中报道了Mc1-1涉及结肠直肠癌。
- [0539] 在*Gastric Cancer* (2004) 7, 78-84中报道了Mc1-1涉及胃癌。
- [0540] 在*Cancer* (2005) 103, 268-276中报道了Mc1-1涉及妊娠性滋养层细胞病。
- [0541] 在*Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* (1999) 67, 763-768中报道了Mc1-1涉及胶质母细胞瘤。
- [0542] 在*Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* (1999) 125, 417-422中报道了Mc1-1涉及头颈癌。
- [0543] 在*Pathology Oncology Research: POR* (1999) 5, 179-186中报道了Mc1-1涉及肺癌。
- [0544] 在*Cancer Biology and Therapy* (2005) 4, 267-276中也报道了Mc1-1涉及肺癌。
- [0545] 在*Clinical Cancer Research* (1999) 5, 3508-3515中报道了Mc1-1涉及间皮瘤。
- [0546] 在*Carcinogenesis* (2010) 6, 984-993中也报道了Mc1-1涉及间皮瘤。
- [0547] 在*European Journal of Immunology* (2004) 34, 3156-3164中报道了Mc1-1涉及多发性骨髓瘤。
- [0548] 在*British Journal of Haematology* (2002) 116, 158-161中报道了Mc1-1涉及非何杰金氏淋巴瘤。
- [0549] 在*Cancer* (1999) 86, 1832-1839中报道了Mc1-1涉及间胶质瘤。
- [0550] 在*Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* (2000) 18, 3775-3781中报道了Mc1-1涉及卵巢癌。
- [0551] 在*Molecular Genetics, Gastrointestinal Carcinoma and Ovarian Carcinoma* (2005) 4, 479-486中也报道了Mc1-1涉及卵巢癌。
- [0552] 在*Oncology* (2002) 62, 354-362中报道了Mc1-1涉及胰腺癌。
- [0553] 在*Journal of Pathology* (2003) 200, 240-248中报道了Mc1-1涉及外周T细胞淋巴瘤。
- [0554] Bcl-2家族蛋白质成员的过度表达与对化疗的抗性相关,并在各种血液肿瘤与实体肿瘤中与临床结果、疾病进展、总体预后或其组合相关。可以根据本发明预防、调节或治疗的与蛋白质的Bcl-2家族,特别是Mc1-1的过度活跃相关联的疾病或障碍的实例包括但不限于听神经瘤、急性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病(单核细胞的、髓细胞的、腺癌、肾上腺皮质癌、血管肉瘤、星形细胞瘤、粒单核细胞的和早幼粒细胞的)、急性T细胞性白血病、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑癌、脑干胶质瘤、乳腺癌、支气管癌、子宫颈癌、胆管细胞癌、软骨肉瘤、脊索瘤、绒毛膜癌、慢性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞性(粒细胞)白血病、慢性髓细胞性白血病、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、囊腺癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、十二指肠癌、增生性变化(发育异常和化生)、胚胎性癌、子

宫内膜癌、内皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、红白血病、食管癌、雌激素受体阳性乳腺癌、原发性血小板增多症、尤因氏瘤、输卵管癌、纤维肉瘤、滤泡性淋巴瘤、胃癌、生殖细胞睾丸癌、妊娠性滋养层细胞病、胶质母细胞瘤、胆囊癌、头颈癌、重链病、成血管细胞瘤、肝癌、肝细胞癌、激素不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、肺癌（小细胞肺癌和非小细胞肺癌）、淋巴管内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、成淋巴细胞性白血病、淋巴瘤（包括弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤和非霍奇金氏淋巴瘤）、膀胱、乳腺、结肠、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮肤和子宫的恶性肿瘤和过度增生性疾病、T细胞或B细胞来源的淋巴系统恶性肿瘤、白血病、淋巴瘤、髓样癌、成神经管细胞瘤、黑素瘤（皮肤或眼内）、脑脊膜瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、髓细胞性白血病、骨髓瘤、粘液肉瘤、成神经细胞瘤、少突神经胶质瘤、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状腺癌、乳头状癌、甲状旁腺癌、外周T细胞淋巴瘤、松果体瘤、垂体腺瘤、真性红细胞增多症、包括激素不敏感（顽固性）前列腺癌的前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、成视网膜细胞瘤、横纹肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原细胞瘤、皮肤癌、小肠癌、实体瘤（癌和肉瘤）、小细胞肺癌、脊椎轴肿瘤、脾癌、胃癌、鳞状细胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、睾丸癌（包括生殖细胞睾丸癌）、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、睾丸肿瘤、阴道癌、外阴癌、肾母细胞瘤等等。

[0555] 还预期具有式I、II、III、IV、V、VI或VII的化合物将抑制源于儿科癌症或肿瘤的细胞的生长，所述儿科癌症或肿瘤包括胚胎性横纹肌肉瘤、小儿急性成淋巴细胞性白血病、小儿急性骨髓性白血病、小儿肺泡横纹肌肉瘤、小儿间变性室管膜瘤、小儿间变性大细胞淋巴瘤、小儿间变性成神经管细胞瘤、中枢神经系统的小儿非典型畸胎瘤样/横纹肌样瘤、小儿急性双表型白血病、小儿伯基特淋巴瘤、尤因氏肿瘤家族的小儿癌症如原始神经外胚层肿瘤、小儿弥漫性间变性肾母细胞瘤、小儿良好组织学肾母细胞瘤、小儿胶质母细胞瘤、小儿成神经管细胞瘤、小儿成神经细胞瘤、小儿神经母细胞瘤衍生的骨髓细胞瘤、小儿前B细胞癌（如白血病）、小儿骨肉瘤、小儿横纹肌样肾肿瘤、小儿横纹肌肉瘤和小儿T细胞癌症如淋巴瘤和皮肤癌等等。

[0556] 在一个实施方案中，本发明的化合物（例如式I、II、III、IV、V、VI或VII的化合物）或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂合物、代谢物或药学上可接受的盐、前药用作抗癌剂或在联合疗法中用作治疗癌症的辅助剂。本领域普通技术人员能够容易地确定候选化合物是否能够对任何特定细胞类型单独或组合地治疗癌性疾病。在该实施方案的特定方面中，本发明的化合物与其它疗法（包括常规手术、放疗和化疗）结合用于治疗癌症。

[0557] 在另一实施方案中，本发明提供了在患者体内治疗疾病的组合物，抗凋亡Bcl-2家族蛋白质在所述疾病过程中表达或过度表达，所述组合物包含赋形剂和治疗有效量的式I、II、III、IV、V、VI或VII任一种的化合物和治疗有效量的一种附加治疗剂或超过一种附加治疗剂。

[0558] 本发明的化合物可以单独使用、与本发明的其它化合物组合使用、或与一种或多种其它药剂组合使用。

[0559] 此外，本发明提供了预防、调节或治疗如上文和下文中限定的疾病的方法，其中向需要治疗的哺乳动物（例如人类）患者给药治疗有效量的式I、II、III、IV、V、VI或VII的化合物和另一种式I、II、III、IV、V、VI或VII的化合物和/或至少一种其它类型的治疗剂的组合。

[0560] 本发明在其范围内包括药物组合物，其作为活性成分包含单独或与药物载体或稀

释剂组合的治疗有效量的式I、II、III、IV、V、VI或VII的至少一种化合物。任选地,本发明的化合物可以单独使用、与本发明的其它化合物组合使用、或与一种或多种其它治疗剂(例如抗癌剂)或其它药物活性材料组合使用。

[0561] 取决于待治疗的特定病症或疾病,附加治疗剂(通常给药以治疗该病症)任选存在于本发明的组合物中。如本文中所示,通常给药以治疗特定疾病或病症的附加治疗剂称为“适于所治疗的疾病或病症”。

[0562] 例如,本发明的化合物或其药学上可接受的组合物与化疗剂结合给药以治疗增生性疾病和癌症。已知的化疗剂的实例尤其包括但不限于阿霉素、地塞米松、长春新碱、环磷酰胺、氟尿嘧啶、托泊替康、紫杉酚、干扰素、铂衍生物、紫杉烷(例如紫杉醇)、长春花生物碱(例如长春花碱)、葱环类药物(例如多柔比星)、表鬼臼毒素类(例如依托泊苷)、顺铂、mTOR抑制剂(例如雷帕霉素)、甲氨喋呤、放线菌素D、多拉司他汀10、秋水仙碱、吐根碱、曲美沙特、氯苯氨啶、环孢霉素、道诺红菌素、替尼泊忒、两性霉素、烷化剂(例如瘤可宁)、5-氟尿嘧啶、喜树碱、顺铂、甲硝唑和Gleevec[™]。在其它实施方案中,本发明的化合物与生物制剂如阿瓦斯丁或维克替比组合给药。

[0563] 在某些实施方案中,本发明的化合物或其药学上可接受的组合物与抗增殖剂或化疗剂组合给药,所述抗增殖剂或化疗剂选自以下的任意一种或多种:阿巴瑞克、阿地白介素、阿仑单抗、阿利维A酸、别嘌呤醇、六甲蜜胺、阿米斯丁、阿纳托唑、三氧化砷、天冬酰胺酶、阿扎胞苷、卡介苗活、贝伐单抗、氟尿嘧啶、贝沙罗汀、博来霉素、硼替佐米、白消安、卡鲁唑酮、卡培他滨、喜树碱、卡铂、卡莫司汀、塞来考昔、西妥昔单抗、瘤可宁、克拉屈滨、氯法拉滨、环磷酰胺、阿糖胞苷、放线菌素、阿法达贝泊汀、道诺红菌素、地尼白介素、右丙亚胺、多西他奇、多柔比星(中性)、盐酸多柔比星、丙酸屈他雄酮、表柔比星、阿法依泊汀、埃罗替尼、雌莫司汀、磷酸依托泊苷、依托泊苷、依西美坦、非格司亭、氟尿苷、氟达拉滨、氟维司群、吉非替尼、吉西他滨、吉姆单抗、醋酸戈舍瑞林、醋酸组氨瑞林、羟基脲、替伊莫单抗、去甲氧基柔红霉素、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、伊立替康、来那度胺、来曲唑、亚叶酸、醋酸亮丙瑞林、左旋咪唑、罗莫司汀、醋酸甲地孕酮、美法仑、巯基嘌呤、6-MP、美司钠、甲氨喋呤、甲氧沙林、丝裂霉素C、米托坦、米托蒽醌、诺龙、奈拉滨、诺非单抗、奥普瑞白介素、奥沙利铂、紫杉醇、帕利夫明、帕米麟酸二钠、培加酶、培门冬酶、培非格司亭、培美曲塞二钠、喷司他丁、哌双溴丙酰、光辉霉素、吡吩姆钠、甲基苄肼、唑吡因、拉布立酶、利妥昔单抗、沙莫司亭、索拉非尼、链脲菌素、苹果酸舒尼替尼、滑石、它莫西芬、替莫唑胺、替尼泊忒、VM-26、鞣内酯、硫鸟嘌呤、6-TG、噻替哌、托泊替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲妥珠单抗、维生素A酸、ATRA、乌拉莫司汀、戊柔比星、长春花碱、长春新碱、长春瑞滨、唑来膦酸盐或唑来膦酸。

[0564] 还与本发明的抑制剂结合的药剂的其它实例包括但不限于:治疗阿尔茨海默病,如盐酸多奈培齐(Aricept[®])和利凡斯的明(Exelon[®]);治疗帕金森病,如L-DOPA/卡比多巴、恩他卡朋、罗毗尼洛、普拉克索、溴麦角环肽、培高利特、trihexphenidyl和金刚烷胺;治疗多发性硬化(MS)的药物如 β 干扰素(例如Avonex[®]和Rebif[®])、乙酸格拉默(Copaxone[®])和米托蒽醌;治疗哮喘,如沙丁胺醇和孟鲁司特(Singulair[®]);治疗精神分裂症的药物如再普乐、维思通、思瑞康和氟派啶醇;抗炎药如皮质激素、TNF阻断剂、IL-1 RA、硫唑嘌呤、环磷酰胺和柳氮磺胺吡啶;免疫调节剂和免疫抑制剂如环孢霉素、他克莫司、雷帕霉素、麦考酚酸

莫酯、干扰素、皮质激素、环磷酰胺、硫唑嘌呤和柳氮磺吡啶；神经营养因子如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO抑制剂、干扰素、抗惊厥剂、离子通道阻滞剂、利鲁唑和抗帕金森剂；用于治疗心血管病的药剂如 β -阻滞剂、ACE抑制剂、利尿剂、硝酸酯、钙通道阻滞剂和他汀类药物；用于治疗肝病的药剂如皮质激素、消胆胺、干扰素和抗病毒剂；用于治疗血液病症的药剂如皮质激素、抗白血病剂和生长因子；以及用于治疗免疫缺陷病症的药剂如 γ 球蛋白。

[0565] 在某些实施方案中，本发明的化合物或其药学上可接受的组合物与单克隆抗体或siRNA治疗剂组合给药。

[0566] 那些附加药剂任选作为多剂量方案的一部分与含有本发明的化合物的组合物分开给药。或者，那些药剂任选是单一剂型的一部分，在单一组合物中与本发明的化合物一起混合。如果作为多剂量方案的一部分给药，两种活性药剂同时、顺序或彼此间隔一段时间（通常彼此在五小时内）给予。

[0567] 本文中所用的术语“组合”、“组合的”和相关术语指的是同时或顺序给药本发明的治疗剂。例如，本发明的化合物与另一种治疗剂同时或顺序以分开的单位剂型或一起以单一的单位剂型给药。因此，本发明提供包含提供的化合物、附加治疗剂和药学上可接受的载体、佐剂或赋形剂的单一单位剂型。

[0568] 与载体材料结合以制造单一剂型的本发明的化合物与附加治疗剂（在如上所述包含附加治疗剂的那些组合物中）二者的量将依据治疗的宿主和给药的特定模式而不同。优选地，应配制本发明的组合物以使得可以给药0.01-100毫克/千克体重/天的本发明的化合物。

[0569] 在包含附加治疗剂的那些组合物中，附加治疗剂和本发明的化合物协同作用。因此，在这样的组合物中的附加治疗剂的量将小于仅使用该治疗剂的单一疗法中所需的量。在这样的组合物中，可以给药0.01-1,000微克/千克体重/天的附加治疗剂的剂量。

[0570] 存在于本发明的组合物中的附加治疗剂的量将不超过在包含该治疗剂作为唯一活性剂的组合物中通常给药的量。优选地，在本发明中公开的组合物中附加治疗剂的量将是通常存在于包含该试剂作为唯一治疗活性剂的组合物中的量的大约50%至100%。

[0571] 本发明的化合物，或其药物组合物，任选掺入用于涂覆可植入医疗设备的组合物中，所述医疗设备如假体、人工瓣膜、血管移植物、支架和导管。例如血管支架已经用于克服再狭窄（损伤后血管壁的再狭窄）。但是，使用支架或其它可植入设备的患者承受血块形成或血小板激活的风险。通过用包含激酶抑制剂的药学上可接受的组合物预涂覆该设备来预防或减轻这些不期望的效应。涂有本发明的化合物的可植入设备是本发明的另一实施方案。

[0572] 为了治疗癌症，本发明的化合物可以与其它疗法结合使用，包括常规手术、放疗和化疗。

[0573] 这样的疗法可以包括下列类别的抗癌剂的一种或多种：烷化剂、血管生成抑制剂、抗体、抗代谢物、抗有丝分裂剂、抗增殖剂、极光激酶抑制剂、Bcl-2家族蛋白（例如Bcl-xL、Bcl-2、Bcl-w）抑制剂、Bcr-Abl激酶抑制剂、生物反应调节剂、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂、细胞周期抑制剂、环加氧酶-2抑制剂、白血病病毒癌基因同源物（ErbB2）受体抑制剂、生长因子抑制剂、热休克蛋白（HSP）-90抑制剂、组蛋白去乙酰化酶（HDAC）抑制剂、激素治疗药、凋亡蛋白质（IAPs）的抑制剂、免疫药、插层抗生素、激酶抑制剂、雷帕霉素的哺乳动物靶

标抑制剂、丝裂原激活的细胞外信号调节激酶抑制剂、microRNA's、小抑制核糖核酸(siRNAs)、非类固醇抗炎药(NSAIDs)、聚ADP(二磷酸腺苷)-核糖聚合酶(PARP)抑制剂、铂化疗药物、polo-样激酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂、嘌呤类似物、嘧啶类似物、受体酪氨酸激酶抑制剂、类视色素/deltoids植物生物碱、拓扑异构酶抑制剂等等。

[0574] 合适的烷化剂的实例包括六甲蜜胺、AMD-473、AP-5280、阿帕齐醌(apaziquone)、苯达莫司汀、brotallicin、白消安、卡波醌、卡莫司汀(BCNU)、瘤可宁、Cloretazine™(VNP 40101 M)、环磷酰胺、氮烯咪胺(decarbazine)、雌莫司汀、福莫司汀、葡磷酰胺、异环磷酰胺、KW-2170、罗莫司丁(CCNU)、马磷酰胺、美法仑、二溴甘露醇、二溴卫矛醇、尼莫司汀、氮芥N-氧化物、雷莫司汀、替莫唑胺、噻替哌、TREANDA®(苯达莫司汀)、苏消安、三芥环磷酸(rofosfamide)等。

[0575] 合适的血管生成抑制剂的实例包括内皮特异性受体酪氨酸激酶(Tie-2)抑制剂、表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂、胰岛素生长因子-2受体(IGFR-2)抑制剂、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)抑制剂、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)抑制剂、血小板源生长因子受体(PDGFR)抑制剂、血小板反应蛋白类似物、血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶(VEGFR)抑制剂等。

[0576] 合适的极光激酶抑制剂的实例包括AZD-1152、MLN-8054、VX-680等。

[0577] 合适的抗代谢物的实例包括ALIMTA®(培美曲塞二钠, L Y231514, MTA)、5-阿扎胞苷、XELODA®(卡培他滨)、卡莫氟、LEUSTAT®(克拉屈滨)、氯法拉滨、阿糖胞苷、阿糖胞苷十八烷基磷酸盐、胞嘧啶阿拉伯糖苷、地西他滨、去铁胺、去氧氟尿苷、依氟鸟氨酸、EICAR(5-乙炔基-1-β-D-呋喃核糖基咪唑-4-甲酰胺)、依诺他滨、乙炔基胞苷(ethynylcytidine)、氟达拉滨、单独或与亚叶酸结合的5-氟尿嘧啶、GEMZAR®(吉西他滨)、羟基脲、ALKERAN®(美法仑)、巯基嘌呤、6-巯基嘌呤核糖苷、甲氨蝶呤、霉酚酸、奈拉滨、诺拉曲塞、ocfosfate、pelitrexol、喷司他丁、雷替曲塞、利巴韦林、Triapine、曲美沙特、S-I、噻唑呋林、替加氟、TS-1、阿糖腺苷、UFT等。

[0578] 合适的Bcl蛋白质家族成员抑制剂的实例包括AT-101((-) 棉酚)、GENASENSE®(G3139或oblimersen (Bcl-2-靶向反义寡核苷酸))、IPI-194、IPI-565、N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲基氨基)-1-((苯基硫烷基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺)(ABT-737)、N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫烷基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺)(ABT-263)、N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲基氨基)-1-((苯基硫烷基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺)(ABT-737)、ABT-199、GX-070(obatoclax)等。

[0579] 合适的Bcr-Abl激酶抑制剂的实例包括DASATINIB®(BMS-354825)、GLEEVEC®(伊马替尼)等。

[0580] 合适的CDK抑制剂的实例包括AZD-5438、BMI-1040、BMS-032、BMS-387、CVT-2584、flavopyridol、GPC-286199、MCS-5A、PD0332991、PHA-690509、seliciclib(CYC-202、R-roscovitine)、ZK-304709等。

[0581] 合适的COX-2抑制剂的实例包括ARCOXIA®(依托考昔)、BEXTRA®(伐地考昔)、BMS347070、CELEBREX®(塞来昔布)、COX-189(罗美昔布)、CT-3、DERAMAXX®(地拉考昔)、JTE-522、4-甲基-2-(3,4-二甲基苯基)-1-(4-氨磺酰基苯基-1H-吡咯)、MK-663(依托考昔)、NS-

398、帕瑞昔布、RS-57067、SC-58125、SD-8381、SVT-2016、S-2474、T-614、VIOXX[®] (罗非昔布) 等。

[0582] 合适的EGFR抑制剂的实例包括ABX-EGF、抗-EGFR免疫脂质体、EGF-疫苗、EMD-7200、ERBITUX[®] (西妥昔单抗)、HR3、IgA抗体、IRESSA[®] (吉非替尼)、TARCEVA[®] (埃罗替尼或OSI-774)、TP-38、EGFR融合蛋白、TYKERB[®] (拉帕替尼) 等。

[0583] 合适的ErbB2受体抑制剂的实例包括CP-724-714、CI-1033 (卡奈替尼)、HERCEPTIN[®] (曲妥珠单抗)、TYKERB[®] (拉帕替尼)、OMNITARG[®] (2C4, 帕妥珠单抗 (petuzumab))、TAK-165、GW-572016 (ionafarnib)、GW-282974、EKB-569、PI-166、dHER2 (HER2疫苗)、APC-8024 (HER-2疫苗)、抗-HER/2neu双特异性抗体、B7.her2IgG3、AS HER2三官能双特异性抗体、mAB AR-209、mAB 2B-1等。

[0584] 合适的组蛋白脱乙酰酶抑制剂的实例包括缩酚酸肽、LAQ-824、MS-275、trapoxin、辛二酰苯胺异羟肟酸 (SAHA)、TSA、丙戊酸等。

[0585] 合适的HSP-90抑制剂的实例包括17-AAG-nab、17-AAG、CNF-101、CNF-1010、CNF-2024、17-DMAG、格尔德霉素、IPI-504、KOS-953、MYCOGRAB[®] (对HSP-90的人重组抗体)、NCS-683664、PU24FC1、PU-3、根赤壳菌素、SNX-2112、STA-9090 VER49009等。

[0586] 合适的MEK抑制剂的实例包括ARRY-142886、ARRY-438162、PD-325901、PD-98059等。

[0587] 合适的死亡受体途径活化剂的实例包括TRAIL、靶向死亡受体 (例如DR4和DR5) 的抗体或其它试剂, 如Apomab、conatumumab、ETR2-ST01、GDC0145、来沙木单抗、HGS-1029、LBY-135、PRO-1762和曲妥珠单抗。

[0588] 合适的mTOR抑制剂的实例包括AP-23573、CC1-779、依维莫司、RAD-001、雷帕霉素、西罗莫司等。

[0589] 合适的非类固醇抗炎药的实例包括AMIGESIC[®] (双水杨酸酯)、DOLOBID[®] (二氟尼柳)、MOTRIN[®] (布洛芬)、ORUDIS[®] (酮洛芬)、RELAFEN[®] (萘丁美酮)、FELDENE[®] (吡罗昔康)、布洛芬乳膏、ALEVE[®] 和NAPROSYN[®] (萘普生)、VOLTAREN[®] (双氯芬酸)、INDOCIN[®] (消炎痛)、CLINORIL[®] (舒林酸)、TOLECTIN[®] (托美丁)、LODINE[®] (依托度酸)、TORADOL[®] (酮咯酸)、DAYPRO[®] (奥沙普秦) 等。

[0590] 合适的铂化疗药物的实例包括顺铂、ELOXATIN[®] (奥沙利铂)、依铂、洛铂、奈达铂、PARAPLATIN[®] (卡铂)、赛特铂等。

[0591] 合适的polo-样激酶抑制剂的实例包括B1-2536等。

[0592] 合适的凝血酶敏感蛋白类似物的实例包括TSP-1等。

[0593] 合适的VEGFR抑制剂的实例包括AVASTIN[®] (贝伐单抗)、AEE-788、ANGIOZYME[™]、阿西替尼 (AG-13736)、AZD-2171、CP-547,632、IM-862、MACUGEN (pegaptamib)、NEXAVAR[®] (索拉非尼、BAY43-9006)、帕唑帕尼 (GW-786034)、瓦他拉尼 (PTK-787、ZK-222584)、SUTENT[®] (舒尼替尼、SU-11248)、VEGF trap、瓦他拉尼、ZACTIMA (凡德他尼、ZD-6474) 等。

[0594] 合适的抗生素的实例包括插层抗生素阿柔比星、放线菌素D、氨柔比星、蒽环霉素 (annamycin)、阿霉素、BLENOXANE[®] (博来霉素)、道诺红菌素、CAELYX[®] 或MYOCET[®] (多柔比星)、依沙芦星、表柔比星、glarbuicin、ZAVEDOS[®] (去甲氧基柔红霉素)、丝裂霉素C、奈莫柔比星、新制癌菌素、培洛霉素、吡柔比星、蝴蝶霉素、stimalamer、链脲菌素、VALSTAR[®] (戊柔

比星)、净司他丁等。

[0595] 合适的拓扑异构酶抑制剂的实例包括阿柔比星、9-氨基喜树碱、氨蔡非特、BN-80915、CAMPTOSAR[®] (伊立替康盐酸盐)、喜树碱、CARDIOXANE[®] (右旋丙亚胺)、二氟替康、edotecarin、ELLENC[®] 或 PHARMORUBICIN[®] (表柔比星)、依托泊苷、依喜替康、10-羟基喜树碱、吉马替康、勒托替康、米托蒽醌、orathecin、吡柔比星 (pirarubicin)、匹杉琼 (pixantrone)、鲁比替康、索布佐生、SN-38、tafluposide、托泊替康等。

[0596] 合适的抗体的实例包括 AVASTIN[®] (贝伐单抗)、CD40-特异性抗体、chTNT-1/B、地诺单抗、ERBITUX[®] (西妥昔单抗)、HUMAX-CD4[®] (扎木单抗 (zanolimumab))、IGF1R-特异性抗体、林妥珠单抗、PANOREX[®] (依决洛单抗)、RENCAREX[®] (WX G250)、RITUXAN[®] (利妥昔单抗)、ticilimumab、曲妥珠单抗等。

[0597] 合适的激素治疗药的实例包括 ARIMIDEX[®] (阿纳托唑)、AROMASIN[®] (依西美坦)、阿佐昔芬、CASODEX[®] (比卡鲁胺)、CETROTIDE[®] (西曲瑞克)、地加瑞克、地洛瑞林、DESOPAN[®] (曲洛司坦)、地塞米松、DROGENIL[®] (氟他米特)、EVISTA[®] (雷洛昔芬)、法倔唑、FARESTON[®] (托瑞米芬)、FASLODEX[®] (氟维司群)、FEMARA[®] (来曲唑)、福美斯坦、糖皮质激素、HECTOROL[®] 或 RENAGEL[®] (度骨化醇)、拉索昔芬、醋酸亮丙瑞林、MEGACE[®] (甲地孕酮)、MIFEPREX[®] (米非司酮)、NILANDRON[™] (尼鲁米特)、NOLVADEX[®] (柠檬酸三苯氧胺)、PLENAXIS[™] (阿巴瑞克)、强的松、PROPECIA[®] (非那雄胺)、rilostane、SUPREFACT[®] (布舍瑞林)、TRELSTAR[®] (促黄体素释放激素 (LHRH))、vantas、VETORYL[®] (曲洛司坦或 modrastane)、ZOLADEX[®] (fosrelin、戈舍瑞林) 等。

[0598] 合适的 deltoids 和类视色素的实例包括西奥骨化醇 (EB1089、CB1093)、来沙骨化醇 (KH1060)、维甲酰酚胺 (fenretinide)、PANRETIN[®] (阿利维A酸)、ATRAGEN[®] (脂质体维甲酸)、TARGRETIN[®] (贝沙罗汀)、LGD-1550 等。

[0599] 合适的植物生物碱的实例包括但不限于长春新碱、长春碱、长春地辛、长春瑞滨等。

[0600] 合适的 PARP 抑制剂的实例包括 olaparib、KU-59436、ABT-888、AZD-2281、AG-014699、BSI-201、BGP-15、INO-1001、ONO-2231 等。

[0601] 合适的蛋白酶体抑制剂的实例包括 VELCADE[®] (硼替佐米)、MG132、NPI-0052、PR-171 等。

[0602] 合适的免疫药的实例包括干扰素和其它免疫增强剂。干扰素包括干扰素 α 、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 β 、干扰素 γ -1a、ACTIMUNE[®] (干扰素 γ -1b) 或干扰素 γ -n1、它们的组合等。其它试剂包括 ALFAFERONE[®]、BAM-002、BEROMUN[®] (他索纳明)、BEXXAR[®] (托西莫单抗)、CAMPATH[®] (阿仑单抗)、CTLA4 (细胞毒性淋巴细胞抗原4)、达卡巴嗪、地尼白介素、依帕珠单抗、GRANOCYTE[®] (来格司亭)、香菇多糖、白细胞 α 干扰素、咪喹莫特、MDX-010、黑素瘤疫苗、米妥莫单抗、莫拉司亭、MYLOTARG[™] (吉妥单抗奥佐米星)、NEUPOGEN[®] (非格司亭)、OncoVAC-CL、OVAREX[®] (oregovomab)、pemtumomab (Y-muHMF1)、PROVENGE[®]、沙格司亭 (sargaramostim)、裂裯多糖、替西白介素、TheraCys[®]、乌苯美司、VIRULIZIN[®]、Z-100、WF-10、PROLEUKIN[®] (阿地白介素)、ZADAXIN[®] (胸腺法新)、ZENAPAX[®] (赛尼哌)、ZEVALIN[®] (90Y-替伊莫单抗) 等。

[0603] 生物反应调节剂是改变活生物体的防卫机制或生物反应,如组织细胞的存活、生

长或分化以使它们具有抗肿瘤活性的试剂,并包括云芝多糖、香菇多糖、西佐糖、溶链菌PF-3512676(CpG-8954)、乌苯美司等。

[0604] 嘧啶类似物包括阿糖胞苷(ara C或阿糖胞苷C)、胞嘧啶阿拉伯糖苷、去氧氟尿苷、FLUDARA[®](氟达拉滨)、5-FU(5-氟尿嘧啶)、氟尿苷、GEMZAR[®](吉西他滨)、TOMUDEX[®](雷替曲塞)、TROXATYL[™](三乙酰基尿苷曲沙他滨)等。

[0605] 合适的嘌呤类似物的实例包括LANVIS[®](硫鸟嘌呤)和PURI-NETHOL[®](巯基嘌呤)。

[0606] 合适的抗有丝分裂剂的实例包括巴他布林、埃博霉素D(KOS-862)、N-(2-((4-羟基氨基)吡啶-3-基)-4-甲氧基苯磺酰胺、伊沙匹隆(BMS 247550)、紫杉醇、TAXOTERE[®](多西他奇)、PNUI00940(109881)、帕士匹龙、XRP-9881(拉落他塞(larotaxel))、长春氟宁、ZK-EPO等。

[0607] 本发明的化合物还可用作增强放射疗法的效力的放射致敏剂。放射疗法的实例包括外放射治疗、远距放射疗法、近距放射疗法和密封、非密封源放射疗法等。

[0608] 此外,具有式I或II的化合物可以与其它化疗剂结合,如ABRAXANE[™](ABI-007)、ADVEXIN[®]、ALTOCOR[®]或MEVACOR[®](洛伐他汀)、AMPLIGEN[®](聚I:聚C12U,合成RNA)、APTOSYN[®](依昔舒林)、AREDIA[®](帕米膦酸)、arglabin、L-天冬酰胺酶、阿他美坦(1-甲基-3,17-二酮-雄甾-1,4-二烯)、AVAGE[®](他扎罗汀)、AVE-8062、BEC2(米妥莫单抗)、恶病质素或cachexin(肿瘤坏死因子)、canvaxin(疫苗)、CeaVac[™](癌症疫苗)、CELEUK[®](西莫白介素)、CEPLENE[®](组胺二盐酸盐)、CERVARIX[®](人乳头瘤病毒疫苗)、CHOP[®](C:CYTOXAN[®](环磷酰胺);H:ADRIAMYCIN[®](羟基多柔比星);O:长春新碱(ONCOVIN[®]);P:强的松)、CyPat[™]、combrestatin A4P、DAB(389)EGF或TransMID-I07R[™](白喉毒素)、达卡巴嗪、放线菌素、5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸(DMXAA)、恩尿嘧啶、EVIZON[™](乳酸角鲨胺)、DIMERICINE[®](T4N5脂质体乳液)、discodermolide、DX-8951f(依沙替康甲磺酸盐)、恩扎妥林(enzastaurin)、EP0906、GARDASIL[®](四价人乳头瘤病毒(6、11、16、18类型)重组疫苗)、gastrimmune、genasense、GMK(神经节苷脂结合疫苗)、GVAX[®](前列腺癌疫苗)、常山酮、组氨瑞林(histerelin)、羟基尿素、伊班膦酸、IGN-101、IL-13-PE38、IL-13-PE38QQR(cintredekin besudotox)、IL-13-假单胞菌外毒素、干扰素- α 、干扰素- γ 、JUNOVAN[™]或MEPACT[™](米伐木肽)、洛那法尼、5,10-亚甲基四氢叶酸、米替福新(十六烷基磷酸胆碱)、NEOVASTAT[®](AE-941)、NEUTREXIN[®](葡糖醛酸曲美沙特)、NIPENT[®](喷司他丁)、ONCONASE[®](核糖核酸酶)、ONCOPHAGE[®](黑素瘤疫苗治疗)、ONCOVAX[®](IL-2疫苗)、ORATHECIN[™](鲁比替康)、OSIDEM[®](抗体基细胞药物)、OVAREX[®] MAb(鼠单克隆抗体)、紫杉醇、PANDIMEX[™](包含20(S)-原人参萜二醇(aPPD)和20(S)-原人参萜三醇(aPPT)的来自人参的糖苷配基皂素)、帕尼单抗、PANVAC[®]-VF(研究中的癌症疫苗)、培门冬酶、PEG干扰素A、苯妥帝尔、甲基苄肼、瑞马司他、REMOVAB[®](卡妥索单抗)、REVLIMID[®](来那度胺)、RSR13(乙丙昔罗)、SOMATULINE[®] LA(兰瑞肽)、SORIATANE[®](阿曲汀)、十字孢碱(链霉菌星状孢子)、talabostat(PT100)、TARGRETIN[®](贝沙罗汀)、TAXOPREXIN[®](DHA-紫杉醇)、TELCYTA[™](TLK286)、temilifene、TEMODAR[®](替莫唑胺)、替米利芬、沙利度胺、THERATOPE[®](STn-KLH)、thymitaq(2-氨基-3,4-二氢-6-甲基-4-氧代-5-(4-吡啶基硫代)喹唑啉二盐酸盐)、TNFERADE[™](腺病毒载体:含有肿瘤坏死因子- α 的基因的DNA载体)、TRACLEER[®]或ZAVESCA[®](波生坦)、维甲酸(Retin-A)、粉防己碱、TRISENOX[®](三氧化砷)、VIRULIZIN[®]、ukrain(来自白屈菜植物的生物碱衍生物)、vitaxin

(抗- $\alpha\text{v}\beta 3$ 抗体)、XCYTRIN[®](莫特沙芬钆)、XINLAY[™](阿曲生坦)、XYOTAX[™](聚谷氨酸紫杉醇)、YONDELIS[®](曲贝替定)、ZD-6126、ZINECARD[®](右丙亚胺)、ZOMETA[®](唑来膦酸(zolendronic acid))、佐柔比星等。

[0609] 联合治疗可以同时或顺序的方案给药。当顺序给药时,该组合可以两次或更多次给药。组合给药包括使用单独的制剂或单一药物制剂的共同给药,以及以任一顺序连续给药,其中优选存在一段两种(或所有)活性剂同时发挥其生物活性的时间。

[0610] 上述其它治疗剂当与本发明的化合物组合使用时可以例如如上述专利中那样以 Physicians' Desk Reference 中所指示的量使用,或者如本领域普通技术人员所确定的那样由于新识别的药剂与其它治疗剂或治疗的组合作用(协同作用)而降低。

[0611] 组合疗法可以提供“协同作用”并证实“协同性”,即当一起使用活性成分时实现的效果大于单独使用该化合物所得效果之和。当活性成分:(1)共同配制并在组合的单位剂量制剂中同时给药或递送;(2)作为单独的制剂交替或平行递送;(3)通过某些其它方案时,可以获得协同效应。当在交替疗法中递送时,当化合物顺序给药或递送(例如通过在单独的注射器中的不同注射、单独的丸剂或胶囊剂,或在单独的输注中)时,可以获得协同效应。通常,在交替疗法过程中,有效剂量的各活性成分顺序(即连续地)给药,而在组合疗法中,有效剂量的两种或多种活性成分一起给药。

[0612] 式I、II、III、IV、V、VI或VII的化合物可以通过任何合适的方式,例如口服,如以片剂、胶囊剂、颗粒或粉末的形式;舌下;经颊;胃肠外,如通过皮下、静脉内、肌肉内或胸骨内注射,或输注技术(例如作为无菌可注射水性或非水性溶液或悬浮液);经鼻,包括给药至鼻粘膜,如通过吸入喷雾;局部,如以霜剂或油膏剂的形式;或经直肠,如以栓剂的形式;以含有无毒药理学上可接受的赋形剂或稀释剂的剂量单位制剂给药用于本文中所述的任何用途。

[0613] 在实施本发明的方法用于治疗癌症和相关疾病中,将使用药物组合物,所述药物组合物含有与药物赋形剂或稀释剂结合的式I、II、III、IV、V、VI或VII的化合物,含有或不含有其它抗癌剂(一种或多种)和/或其它类型治疗剂。该药物组合物可以使用适于所需给药模式的类型的常规固体或液体赋形剂或稀释剂与药物添加剂来配制,如药理学上可接受的载体、赋形剂、粘结剂等等。该化合物可以通过口服途径,例如以片剂、胶囊剂、珠粒、颗粒或粉末的形式给药至哺乳动物患者,包括人类、猴子、狗等等。用于成人的剂量优选为1至2,000毫克/天,其可以单一剂量或以每天1-4次的个别剂量形式给药。

[0614] 用于口服给药的典型胶囊剂含有式I、II、III、IV、V、VI或VII的化合物(250毫克)、乳糖(75毫克)和硬脂酸镁(15毫克)。该混合物通过60目筛并包装到1号明胶胶囊中。

[0615] 典型的可注射制剂通过将250毫克式I、II、III、IV、V、VI或VII的化合物无菌地放置到小瓶中、无菌地冷冻干燥并密封来制造。为了使用,将小瓶的内容物与2毫升生理盐水混合以制造可注射制剂。

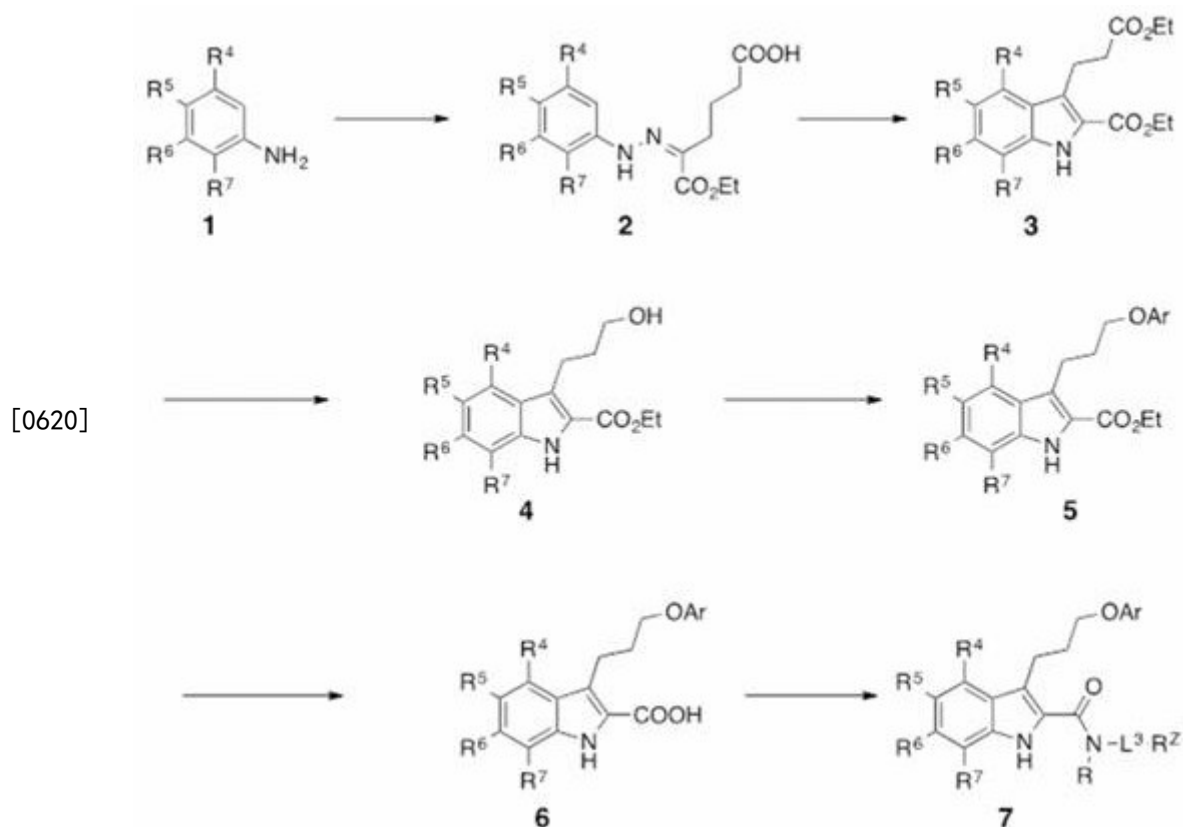
[0616] 合成

[0617] 本发明的化合物可以有有机合成领域技术人员公知的多种方式来制备。本发明的化合物可以使用下述方法以及合成有机化学领域中已知的合成方法或本领域技术人员所理解的其变体来合成。优选的方法包括但不限于下述那些。至于本文中引用的主题,本文引用的所有参考文献经此引用整体并入。

[0618] 本发明的化合物可以使用本节中描述的示例性的反应和技术来制备。反应在适于

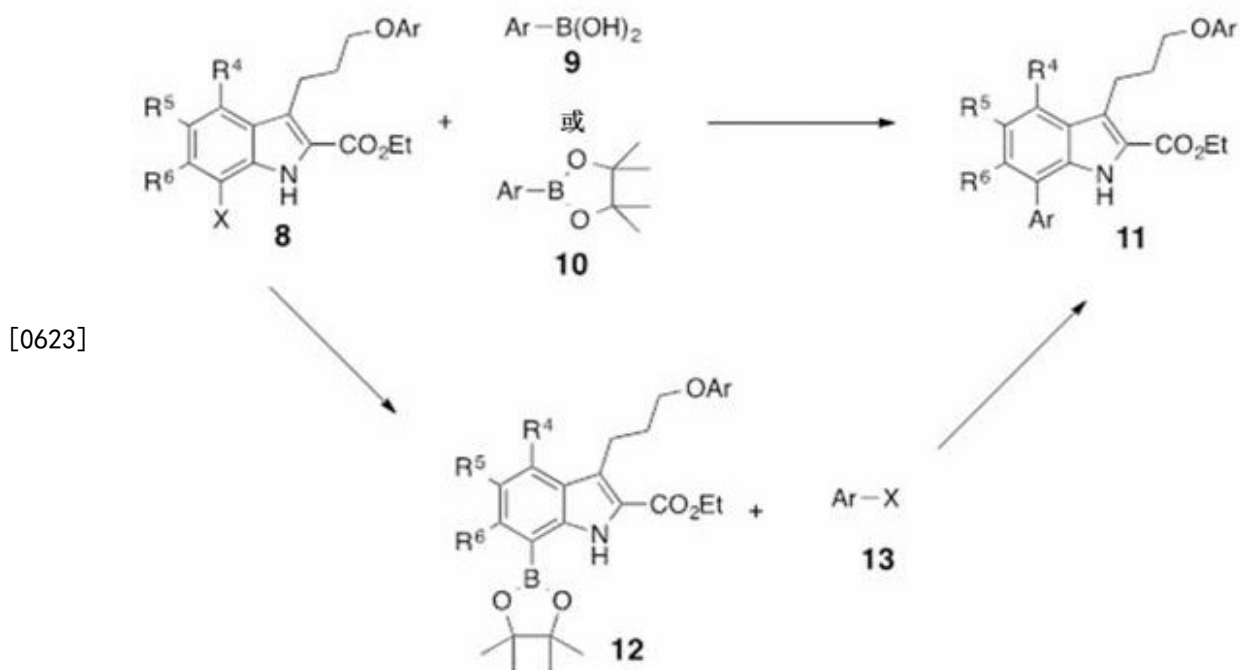
所用试剂和材料的溶剂中进行,并且适于有效的转化。同样,在下面描述的合成方法的说明中,应当理解,选择所有提出的反应条件,包括溶剂、反应气氛、反应温度、实验的持续时间和后处理程序作为该反应的标准条件,其应当容易地被本领域技术人员识别。本领域普通技术人员可以调整本文中所述的一种或多种条件。有机合成领域的技术人员理解,存在于公开的分子的各个部分上的官能团必须与提出的试剂和反应相容。并非落入给定类别的所有本发明的化合物均可以与所述的一些方法中所需的一些反应条件相容。与该反应条件相容的取代基的这样的限制对于本领域技术人员将是容易明确的,并且可以使用替代方法。

[0619] 方案1



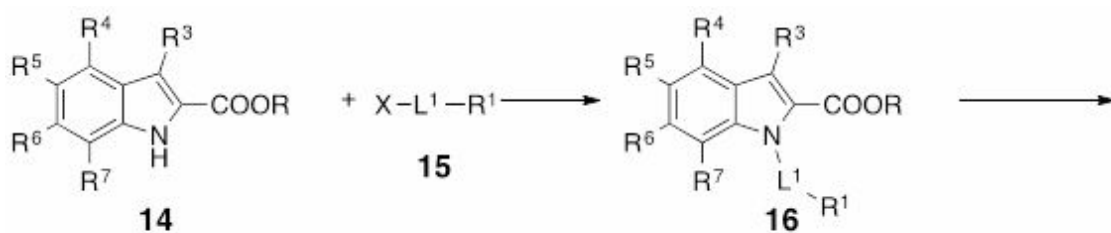
[0621] 在一些实施方案中,提供的本发明的化合物可以如方案1中所示的那样制备。吲哚3可以通过使用如下由(但不限于)F. G. Salituro,等人 *J. Med. Chem.* (1990) 33, 2944-2946描述的Japp-Klingemann反应来组装。将苯胺1转化成相应的重氮苯中间体,接着与2-氧代环戊烷甲酸乙酯缩合以获得脘2。遵循中间体2的分子内Fisher吲哚环化以获得吲哚3。在吲哚3的柔性接头处的乙基酯官能团可以用过量的BH₃选择性还原,所得醇4可以使用但不限于DEAD或Dt-BuAD经由Mitsunobu反应与酚或羟基-杂环缩合以获得醚5。吲哚酸6可以通过对有机合成领域的技术人员而言常规的许多条件下用合适的碱如Cs₂CO₃、K₂CO₃、LiOH或NaOH使化合物5皂化来产生。吲哚酰胺7可以通过对有机合成领域的技术人员而言常规的许多条件下使用偶联剂使化合物6与合适的胺偶联来制造,所述偶联剂包括但不限于PyBOP、DCC、EDC、HBTU或TBTU。

[0622] 方案2



[0624] 在一些实施方案中,含有Ar或杂芳基取代基作为R⁷基团的式II的化合物可以通过方案2中所示的程序合成。式8的化合物,其中X = Cl、Br、I、三氟甲磺酸酯或重氮衍生物,可以如先前方案1中所述的那样制备。多种硼酸9或硼酸酯10(其是市售的或可以制备)可以与中间体8经由例如Suzuki偶联方案偶联以得到联芳基加合物11(Miyaura, N., Suzuki, A., *Chem. Rev.* (1995), 2457)。在一些实施方案中,一种示例性的这样的程序需要用芳基硼酸在催化性Pd物类如Pd(PPh₃)₄、Pd(PPh₃)₂Cl₂、Pd(OAc)₂、Pd₂(dba)₃和合适的配体如PPh₃、AsPh₃等等,或其它这样的Pd催化剂和碱如Na₂CO₃、Cs₂CO₃、K₂CO₃、Ba(OH)₂或Et₃N的存在下处理该芳基溴或芳基碘8。或者,联芳基加合物11可以由频哪醇硼酸酯12制备,所述频哪醇硼酸酯12可以由化合物8经由Pd,如Pd(PPh₃)₄、Pd(PPh₃)₂Cl₂、Pd(OAc)₂、Pd₂(dba)₃催化的联硼酸频哪醇酯的偶联来制备。中间体12可以与多种芳基卤化物或杂芳基卤化物13使用上述Suzuki偶联方案来偶联以获得化合物11。在一些实施方案中,提供的方法能够在吲哚硼酸或硼酸酯与市售卤代芳族衍生物的后继偶联中获得巨大的多样性。

[0625] 方案3

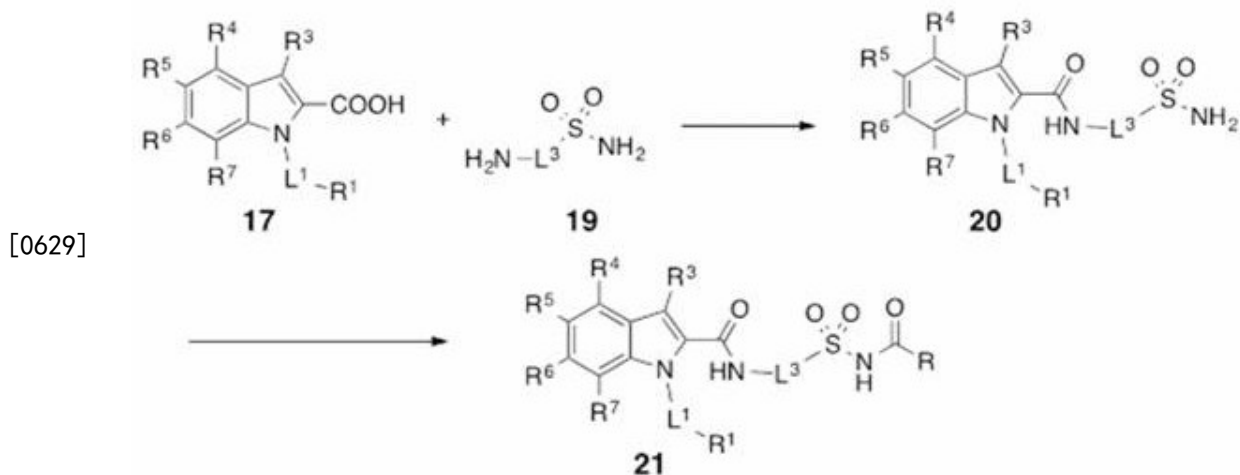


[0626]



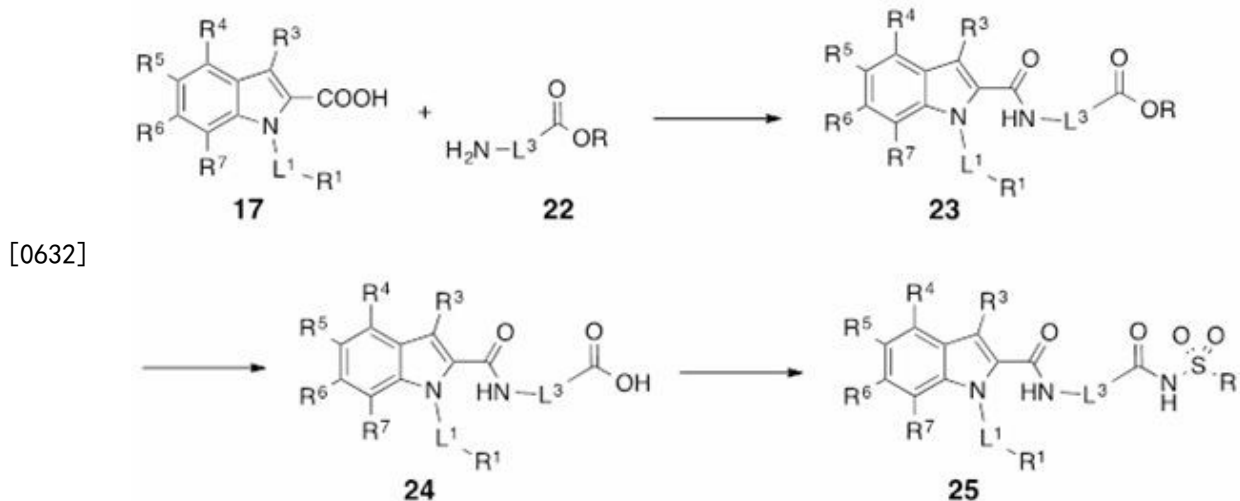
[0627] 在一些实施方案中,提供的式18的化合物可以通过方案3中概括的程序来制备。式14的化合物可以与式15的化合物(其中X为Cl、Br、I、OMs或OTs)与碱如NaH、K₂CO₃、Cs₂CO₃、Et₃N或DIPEA在合适的溶剂如DMF、THF、乙醚、DME等等中反应以获得式16的化合物。应用与方案1中所述相同的反应顺序,式16的化合物可以进行皂化,随后进行偶联反应以获得式18的化合物。

[0628] 方案4



[0630] 在一些实施方案中,式21的化合物可以通过方案4中描述的程序经由选择性顺序偶联反应以一锅法来合成。化合物19的氨基基团可以如方案1中所示与式17的化合物偶联以获得中间体20。在同一锅中,合适的羧酸可以使用偶联试剂(包括但不限于PyBOP、DCC、EDC、HBTU或TBTU)在对于有机合成领域技术人员而言常规的许多条件下偶联至式20的化合物的磺酰胺基团以获得式21的酰基磺酰胺。

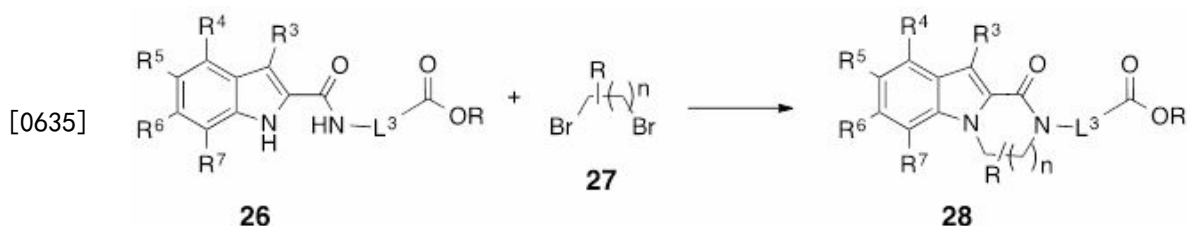
[0631] 方案5



[0633] 或者,式25的化合物可以通过方案5中描述的程序通过类似的顺序偶联反应来制备。式17的化合物可以如方案1中所示与化合物22的胺官能团发生偶联反应以获得中间体23。式23的酯基团可以使用水性碱如Cs₂CO₃、K₂CO₃、LiOH或NaOH在对于有机合成领域技术人员而言常规的许多条件下皂化以生成式24的化合物。酸24与合适的磺酰胺使用偶联试剂在对于有机合成领域技术人员而言常规的许多条件下的后继偶联反应获得式25的反向酰基

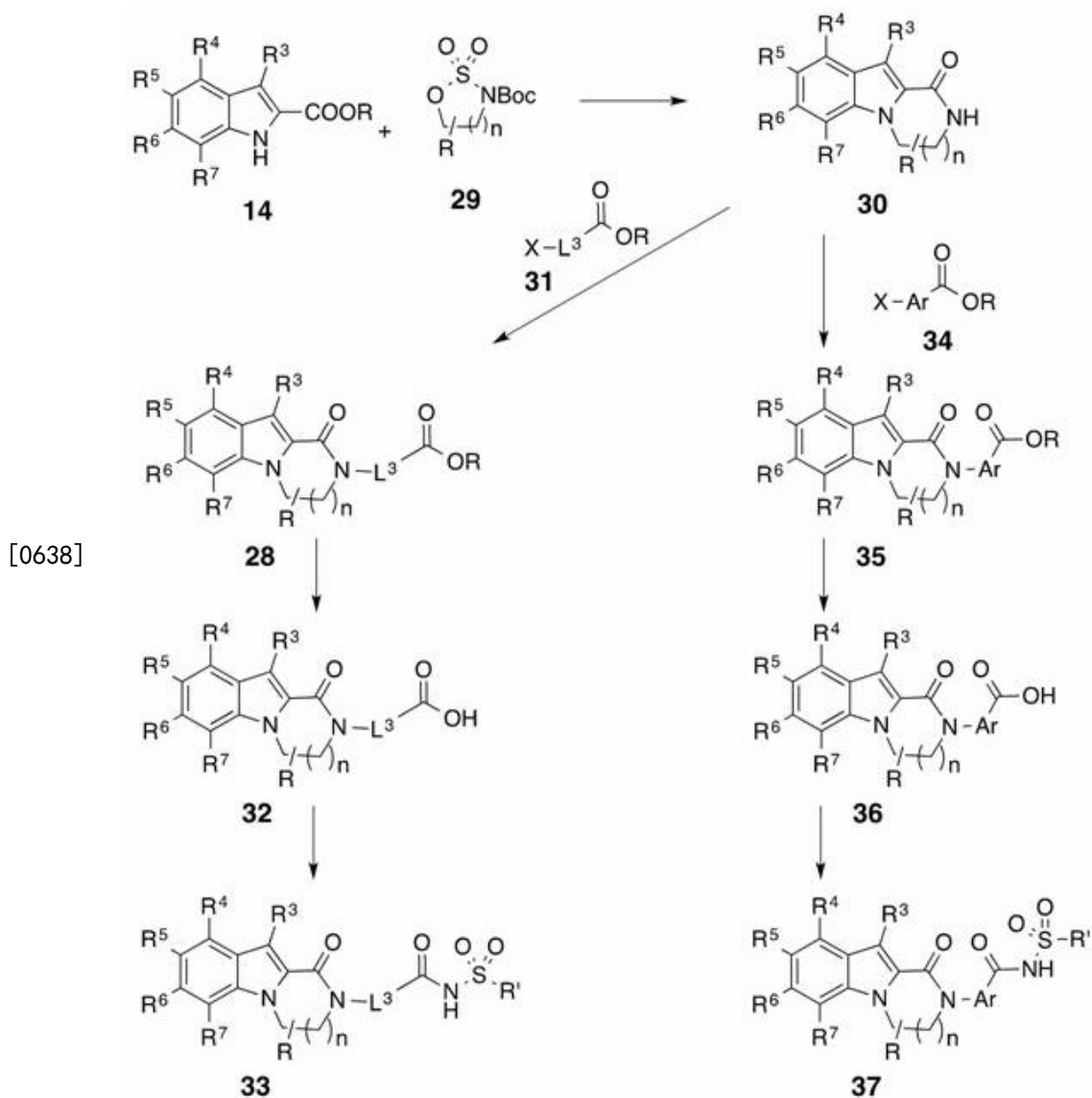
磺酰胺。

[0634] 方案6



[0636] 制备其中吲哚的N1位置与酰胺NH意在形成环的式28的化合物的示例性方法描述在方案6中并由式26的化合物进行。任选取代的二溴烷烃27可用于与吲哚酰胺26反应。环化可以用多种碱,例如但不限于DBU、Et₃N、DIPEA、Cs₂CO₃、K₂CO₃、NaH或*t*-BuONa在合适的溶剂如DMF、甲苯、THF、DME、CH₃CN、1,4-二氧杂环己烷等等中在对于有机合成领域技术人员而言常规的许多条件下来完成以获得式28的化合物。式28的化合物可用于上面的方案中所描述的后继反应。

[0637] 方案7



[0639] 获得取代的三环吡啶酰胺的替代路线显示在方案7中并描述在本文中。式30的三环酰胺中间体可以通过酯14的吡啶NH与任选取代的环状磺酰胺酯(sulfamidate) 29的烷基化反应和随后在除去Boc保护基团时的环化反应来制备(参见例如Richter H. G. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 5713)。新形成的环酰胺的尺寸和立体化学可以通过试剂29的尺寸和预设的立体构型来控制。式30的NH基团可以与式31的化合物(其中X是Cl、Br、I、OMs或OTs)与碱如NaH、K₂CO₃、Cs₂CO₃、Et₃N或DIPEA在合适的溶剂如DMF、THF、乙醚、DME等等中发生烷基化反应以获得式28的化合物。式32和33的相应化合物可以如方案5所述由酯28通过磺酰胺对化合物32的羧酸官能团的皂化和偶联来制备。或者,式34的多种芳基或杂芳基卤化物(其中X是Br、I或OTf)可以在催化性Pd物类如Pd(OAc)₂、Pd₂(dba)₃和合适的配体如Xantphos与碱如Na₂CO₃、Cs₂CO₃或K₂CO₃的存在下与式30的NH基团偶联以产生式35的化合物。上述的磺酰胺偶联方案的相同皂化和偶联也可以用于制备式36和37的相应化合物。

[0640] 方案8



[0642] 在一些实施方案中,含有四唑部分的式39的化合物可以通过方案8中所示的程序产生。化合物38的腈基团可以在盐如NH₃Cl、Et₃N·HCl或催化量的I₂、AlCl₃或TMSCl的存在下在合适的溶剂如DMF、PhNO₂或NMP中在对于有机合成领域技术人员而言常规的大量条件下与NaN₃进行环化反应以获得式39的四唑。

[0643] 缩写

[0644] 下列缩写用在实施例中和本文中的其它地方:

[0645] Dt-BuAD = 偶氮二甲酸二叔丁酯

[0646] DCM = 二氯甲烷

[0647] EDC = 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺

[0648] TEA = 三乙胺

[0649] DMAP = 二甲氨基吡啶

[0650] HOBT = 羟基苯并三唑

[0651] DBU = 1,8-二氮杂双环十一碳-7-烯

[0652] DMF = 二甲基甲酰胺

[0653] DMSO = 二甲亚砜

[0654] THF = 四氢呋喃

[0655] K₂CO₃ = 碳酸钾

[0656] Cs₂CO₃ = 碳酸铯

[0657] DME = 1,2-二甲氧基乙烷

[0658] *t*-BuONa = 叔丁醇钠

[0659] LDA = 二异丙基氨基锂

- [0660] NaHMDS = 六甲基二硅基氨基钠
[0661] LiHMDS = 六甲基二硅基氨基锂
[0662] n-BuLi = 正丁基锂
[0663] ether = 二乙醚
[0664] NaOH = 氢氧化钠
[0665] KOH = 氢氧化钾
[0666] EtOAc = 乙酸乙酯
[0667] Na₂CO₃ = 碳酸钠
[0668] Na₂SO₄ = 硫酸钠
[0669] MgSO₄ = 硫酸镁
[0670] SiO₂ = 二氧化硅
[0671] CH₂Cl₂ = 二氯甲烷
[0672] MeOH = 甲醇
[0673] EtOH = 乙醇
[0674] Hex = 己烷
[0675] HCl = 盐酸
[0676] Pd(dppf)Cl₂ = [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
[0677] Pd₂(dba)₃ = 三(二亚苄基丙酮)二钯(0)
[0678] Pd(PPh₃)₄ = 四(三苯基膦)钯(0)
[0679] TFA = 三氟乙酸
[0680] Et₃N = 三乙胺
[0681] DIPEA = N,N-二异丙基乙胺
[0682] SnCl₂ = 氯化锡(II)
[0683] DEAD = 偶氮二甲酸二乙酯
[0684] TBAD = 偶氮二甲酸二叔丁酯
[0685] min = 分钟(s)
[0686] h或hr = 小时(s)
[0687] mL或ml = 毫升
[0688] g = 克(s)
[0689] mg = 毫克(s)
[0690] mmol = 毫摩尔(s)
[0691] LRMS = 低分辨率质谱法
[0692] NMR = 核磁共振。

实施例

[0693] 提供以下实施例作为本发明的部分范围和特定实施方案的说明,而不意在限制本发明的范围。除非另行说明,缩写和化学符号具有其通常和习惯的含义。除非另有说明,本文所述的化合物已使用本文公开的方案和其它方法制备、分离和表征,或可使用其来制备。

[0694] 实施例1

[0695] 制备*N*-(叔丁基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0696] I-1

[0697] 步骤A. 制备3-(1*H*-吡啶-3-基)丙酸

[0698] 向吡啶(1.35克, 12毫摩尔)和丙烯酸(1.81毫升, 26.4毫摩尔)在乙酸(12毫升)中的溶液中添加乙酸酐(2.3毫升, 24毫摩尔)。该反应混合物在80℃下加热7天。该反应通过LCMS进行监控,并在第3天和第5天添加附加的丙烯酸(0.9毫升, 12毫摩尔)。该反应混合物在真空中浓缩,残余物通过快速色谱法(Combi-flash Rf Hex/EtOAc 70%梯度)纯化以获得1.8克(9.5毫摩尔)的标题化合物。MS (ES) 190.1 (M+H)。

[0699] 步骤B. 制备3-(1*H*-吡啶-3-基)丙-1-醇

[0700] 在0℃下向3-(1*H*-吡啶-3-基)丙酸(1.5克, 7.9毫摩尔)在THF(20毫升)中的溶液中添加在THF中的1 M BH₃(9毫升, 9毫摩尔)。该反应混合物在0℃下搅拌1小时,并通过添加MeOH淬灭,随后在真空中浓缩。残余物通过快速色谱法(Combi-flash Rf Hexane/EtOAc梯度0-25%)纯化以获得1.2克(7.1毫摩尔)白色固体形式的标题化合物。MS (ES) 176.1 (M+H)。

[0701] 步骤C. 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶

[0702] 在20℃下向3-(1*H*-吡啶-3-基)丙-1-醇(2.54克, 14.5毫摩尔)、PPh₃(6.45克, 24.6毫摩尔)和3,5-二甲基-4-氯苯酚(4.0克, 25.4毫摩尔)在THF(160毫升)中的溶液中添加Dt-BuAD(5.66克, 24.6毫摩尔)。该反应混合物在20℃下搅拌15小时,随后在真空中浓缩。残余物通过快速色谱法(Combi-flash Rf Hexane/EtOAc梯度0-10%)纯化以获得4.5克(14.3毫摩尔)无色油状的所需化合物。MS (ES) 314.1 (M+H)。

[0703] 步骤D. 实施例1

[0704] 在20℃下向3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶(115毫克, 0.37毫摩尔)和异氰酸叔丁酯(130微升, 1.1毫摩尔)在CH₂Cl₂(0.6毫升)中的溶液中添加BF₃·OEt₂(180微升, 1.5毫摩尔)。将该反应混合物升温至35℃并搅拌15小时。该反应通过添加NaOAc水溶液来淬灭。将有机层分离并浓缩。残余物溶解在CH₂Cl₂(1.8毫升)中并在20℃下添加TFA(200微升)。该反应混合物搅拌15小时,随后浓缩。残余物通过快速色谱法(Combi-flash Rf Hexane/EtOAc梯度0-10%)直接纯化以获得110毫克(0.27毫摩尔)黄色固体形式的标题化合物。MS (ES) 413.2 (M+H)。

[0705] 实施例2

[0706] 制备(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-羰基)甘氨酸甲酯:

[0707] I-2

[0708] 步骤A. 制备6-乙氧基-6-氧代-5-(2-苯基亚胍基)己酸

[0709] 在0℃下向苯胺(1.8毫升, 20毫摩尔)在1M HCl(25毫升)和水(5毫升)中的搅拌混合物中顺序添加在水(20毫升)中的NaNO₂(1.38克, 20毫摩尔)、在水(25毫升)中的NaCH₃COOH(9.23克, 112毫摩尔)和2-氧代环戊烷甲酸乙酯(3.0毫升, 20毫摩尔)。将该反应混合物在0℃下搅拌15分钟,随后经2小时升温至20℃,并用CH₂Cl₂萃取,在MgSO₄上干燥,过滤并在真空中浓缩以获得5.2克红色油状的标题化合物(90%粗产物)。

[0710] 步骤B. 制备3-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯

[0711] 向6-乙氧基-6-氧代-5-(2-苯基亚胍基)己酸(5.2克, 18毫摩尔)在EtOH(30毫升)

中的溶液中缓慢地添加浓H₂SO₄ (7.5毫升)。该反应混合物回流1.5小时。该反应通过倒入冰中来淬灭,随后用CH₂Cl₂萃取。合并的有机层用饱和NaHCO₃、水、盐水洗涤,在MgSO₄上干燥,过滤并在真空中浓缩。残余物通过快速色谱法(Combi-flash Rf Hex/EtOAc 25%梯度)纯化以获得3.1克(10.7毫摩尔)灰白色固体形式的标题化合物。MS (ES) 290.1 (M+H)。

[0712] 步骤C. 制备3-(3-(3-羟基丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯

[0713] 在20℃下向3-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯(1.4克,4.8毫摩尔)在THF (20毫摩尔)中的溶液中添加在THF中的BH₃ (20毫升,20毫摩尔)。该反应混合物在20℃下搅拌15小时并通过添加MeOH来淬灭,随后在真空中浓缩。残余物通过快速色谱法(Combi-flash Rf Hexane/EtOAc梯度0-50%)纯化以获得940毫克(3.8毫摩尔)白色固体形式的标题化合物。MS (ES) 248.1 (M+H)。

[0714] 步骤D. 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯

[0715] 在20℃下向3-(3-羟基丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯(70毫克,0.28毫摩尔)、PPh₃ (110毫克,0.51毫摩尔)和3,5-二甲基-4-氯-苯酚(81毫克,0.52毫摩尔)在THF (3.5毫升)中的溶液中添加Dt-BuAD (99毫克,0.51毫摩尔)。该反应混合物在20℃下搅拌15小时,随后在真空中浓缩。残余物通过快速色谱法(Combi-flash Rf Hexane/EtOAc梯度0-10%)纯化以获得无色油状的标题化合物(81毫克,0.21毫摩尔)。MS (ES) 385.2 (M+H)。

[0716] 步骤E. 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸

[0717] 在20℃下向3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯(70毫克,0.18毫摩尔)在EtOH (2.0毫升)中的溶液中添加50% NaOH H₂O溶液(100微升)。该反应混合物在20℃下搅拌3小时,随后用1 N HCl溶液酸化。该混合物用EtOAc萃取,在MgSO₄上干燥,过滤并在真空中浓缩。粗产物通过反相制备HPLC (Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN 梯度至95% CH₃CN 0.5% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物(60毫克,0.17毫摩尔)。MS (ES) 358.1 (M+H)。

[0718] 步骤F. 实施例2

[0719] 在20℃下向3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(100毫克,0.28毫摩尔)和H-Gly-OMe HCl (53毫克,0.42毫摩尔)在CH₂Cl₂ (3.0毫升)中的溶液中添加EDC.HCl (87毫克,0.56毫摩尔),接着添加DMAP (120毫克,0.98毫摩尔)。该反应混合物在20℃下搅拌15小时,随后通过添加0.5 N HCl来淬灭。淬灭的反应混合物用CH₂Cl₂萃取,用盐水洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。残余物通过快速色谱法(Combi-flash Rf Hexane/EtOAc梯度0-20%)纯化以获得白色固体形式的标题化合物(95毫克,0.22毫摩尔)。MS (ES) 429.2 (M+H)。

[0720] 实施例3

[0721] 制备(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-羧基)甘氨酸:

[0722] I-3

[0723] 向(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-羧基)甘氨酸甲酯(90毫克,0.21毫摩尔)在EtOH (1.5毫升)中的溶液中添加10% LiOH水溶液(150微升,0.63毫摩尔)。该反应混合物在20℃下搅拌15小时,随后通过添加1 M HCl来淬灭。该反应混合物用CH₂Cl₂萃取并在真空中浓缩。该粗产物通过反相制备HPLC (Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN 40-95% 0.01% TFA)纯化以获得75毫克(0.18毫摩尔)白色固体形式的标题化合物。

MS (ES) 415.1 (M+H)。

[0724] 实施例4

[0725] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-(2-(甲基磺酰胺基)-2-氧代乙基)-1H-吡啶-2-甲酰胺:

[0726] I-4

[0727] 在20℃下向(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羰基)甘氨酸(15毫克,0.035毫摩尔)和甲磺酰胺(6.6毫摩尔,0.070毫摩尔)在CH₂Cl₂(1.0毫升)中的溶液中添加EDC HCl(11毫克,0.070毫摩尔),接着添加DMAP(13毫克,0.11毫摩尔)。该反应混合物在20℃下搅拌15小时,随后在真空中浓缩。残余物通过反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN 30-95% 0.01% TFA)纯化以获得15毫克(0.030毫摩尔)白色固体形式的标题化合物。MS (ES) 492.1 (M+H)。

[0728] 实施例5

[0729] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-(2-氧代-2-(苯基磺酰胺基)乙基)-1H-吡啶-2-甲酰胺:

[0730] I-5

[0731] 根据实施例4中所述程序,使用(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羰基)甘氨酸(15毫克,0.035毫摩尔)并用苯磺酰胺(9.0毫克,0.070毫摩尔)取代甲磺酰胺制备白色固体形式的标题化合物(16毫克,0.029毫摩尔)。MS (ES) 554.2 (M+H)。

[0732] 实施例6

[0733] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-(2-氧代-2-(吡啶-3-磺酰胺基)乙基)-1H-吡啶-2-甲酰胺:

[0734] I-6

[0735] 根据实施例4中所述程序,使用(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羰基)甘氨酸(15毫克,0.035毫摩尔)并用吡啶-3-磺酰胺(9.0毫克,0.070毫摩尔)取代甲磺酰胺制备灰白色固体TFA盐形式的标题化合物(18毫克,0.028毫摩尔)。MS (ES) 555.1 (M+H)。

[0736] 实施例7

[0737] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-(2-(萘-2-磺酰胺基)-2-氧代乙基)-1H-吡啶-2-甲酰胺:

[0738] I-7

[0739] 根据实施例4中所述程序,使用(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羰基)甘氨酸(15毫克,0.035毫摩尔)并用萘-2-磺酰胺(15.0毫克,0.070毫摩尔)取代甲磺酰胺制备白色固体形式的标题化合物(16毫克,0.026毫摩尔)。MS (ES) 604.2 (M+H)。

[0740] 实施例8

[0741] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-(2-氧代-2-((4-苯氧基苯基)磺酰胺基)乙基)-1H-吡啶-2-甲酰胺:

[0742] I-8

[0743] 根据实施例4中所述程序,使用(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羰基)甘氨酸(15毫克,0.035毫摩尔)并用4-苯氧基苯磺酰胺(18.0毫克,0.070毫摩尔)取

代甲磺酰胺制备白色固体形式的标题化合物(20毫克,0.031毫摩尔)。MS (ES) 646.2 (M+H)。

[0744] 实施例9

[0745] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-(2-(环丙烷磺酰胺基)-2-氧代乙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0746] I-9

[0747] 根据实施例4中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-羰基)甘氨酸(15毫克,0.035毫摩尔)并用环丙烷磺酰胺(9.0毫克,0.70毫摩尔)取代甲磺酰胺制备白色固体形式的标题化合物(16毫克,0.031毫摩尔)。MS (ES) 518.1 (M+H)。

[0748] 实施例10

[0749] 制备3-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)丙酸乙酯:

[0750] I-10

[0751] 根据实施例2步骤F中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(100毫克,0.28毫摩尔)并用3-氨基丙酸乙酯盐酸盐(65毫克,0.42毫摩尔)取代H-Gly-OMe HCl制备白色固体形式的标题化合物(112毫克,0.24毫摩尔)。MS (ES) 457.2 (M+H)。

[0752] 实施例11

[0753] 制备3-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)丙酸:

[0754] I-11

[0755] 根据实施例3中所述程序,使用3-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)丙酸乙酯(100毫克,0.22毫摩尔)制备白色固体形式的标题化合物(90毫克,0.21毫摩尔)。MS (ES) 429.2 (M+H)。

[0756] 实施例12

[0757] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-(3-(甲基磺酰胺基)-3-氧代丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0758] I-12

[0759] 根据实施例4中所述程序,使用3-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)丙酸(15毫克,0.035毫摩尔)制备白色固体形式的标题化合物(12毫克,0.024毫摩尔)。MS (ES) 505.1 (M+H)。

[0760] 实施例13

[0761] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-3-氧代丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0762] I-13

[0763] 根据实施例9中所述程序,使用3-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)丙酸(15毫克,0.035毫摩尔)制备白色固体形式的标题化合物(17毫克,0.031毫摩尔)。MS (ES) 532.2 (M+H)。

[0764] 实施例14

[0765] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-(3-氧代-3-(苯基磺酰胺基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0766] I-14

[0767] 根据实施例5中所述程序,使用3-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)丙酸(15毫克,0.035毫摩尔)制备白色固体形式的标题化合物(19毫克,0.033毫摩尔)。MS (ES) 568.2 (M+H)。

[0768] 实施例15

[0769] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-*N*-(3-氧代-3-(吡啶-3-磺酰胺基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0770] I-15

[0771] 根据实施例6中所述程序,使用3-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)丙酸(15毫克,0.035毫摩尔)制备灰白色固体TFA盐形式的标题化合物(20毫克,0.030毫摩尔)。MS (ES) 569.2 (M+H)。

[0772] 实施例16

[0773] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-*N*-(3-(萘-2-磺酰胺基)-3-氧代丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0774] I-16

[0775] 根据实施例7中所述程序,使用3-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)丙酸(15毫克,0.035毫摩尔)制备白色固体形式的标题化合物(21毫克,0.034毫摩尔)。MS (ES) 618.2 (M+H)。

[0776] 实施例17

[0777] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-*N*-(3-氧代-3-((4-苯氧基苯基)磺酰胺基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0778] I-17

[0779] 根据实施例8中所述程序,使用3-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)丙酸(15毫克,0.035毫摩尔)制备白色固体形式的标题化合物(19毫克,0.029毫摩尔)。MS (ES) 660.2 (M+H)。

[0780] 实施例18

[0781] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-*N*-(3-((2-氰基苯基)磺酰胺基)-3-氧代丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0782] I-18

[0783] 根据实施例4中所述程序,使用3-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)丙酸(15毫克,0.035毫摩尔)并用2-氰基苯磺酰胺(13毫克,0.035毫摩尔)取代甲磺酰胺制备白色固体形式的标题化合物(17毫克,0.029毫摩尔)。MS (ES) 593.2 (M+H)。

[0784] 实施例19

[0785] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-*N*-(3-((3-氰基苯基)磺酰胺基)-3-氧代丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0786] I-19

[0787] 根据实施例4中所述程序,使用3-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)丙酸(15毫克,0.035毫摩尔)并用3-氰基苯磺酰胺(13毫克,0.035毫摩尔)

取代甲磺酰胺制备白色固体形式的标题化合物(19毫克,0.032毫摩尔)。MS (ES) 593.2 (M+H)。

[0788] 实施例20

[0789] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-(3-((2-硝基苯基)磺酰胺基)-3-氧代丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0790] I-20

[0791] 根据实施例4中所述程序,使用3-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)丙酸(15毫克,0.035毫摩尔)并用2-硝基苯磺酰胺(14毫克,0.035毫摩尔)取代甲磺酰胺制备白色固体形式的标题化合物(18毫克,0.029毫摩尔)。MS (ES) 613.2 (M+H)。

[0792] 实施例21

[0793] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-(3-((3-硝基苯基)磺酰胺基)-3-氧代丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0794] I-21

[0795] 根据实施例4中所述程序,使用3-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)丙酸(15毫克,0.035毫摩尔)并用3-硝基苯磺酰胺(14毫克,0.035毫摩尔)取代甲磺酰胺制备白色固体形式的标题化合物(19毫克,0.030毫摩尔)。MS (ES) 613.2 (M+H)。

[0796] 实施例22

[0797] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-(3-((4-硝基苯基)磺酰胺基)-3-氧代丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0798] I-22

[0799] 根据实施例4中所述程序,使用3-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)丙酸(15毫克,0.035毫摩尔)并用4-硝基苯磺酰胺(14毫克,0.035毫摩尔)取代甲磺酰胺制备白色固体形式的标题化合物(17毫克,0.028毫摩尔)。MS (ES) 613.2 (M+H)。

[0800] 实施例23

[0801] 制备3-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)丙酸:

[0802] I-23

[0803] 步骤A.制备5-(2-(2-溴苯基)亚肼基)-6-乙氧基-6-氧代己酸

[0804] 根据实施例2步骤A中所述程序,使用2-溴苯胺和2-氧代环戊烷甲酸乙酯制备红色油状的标题化合物。MS (ES) 368.0 (M+H)。

[0805] 步骤B.制备7-溴-3-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯

[0806] 根据实施例2步骤B中所述程序,使用5-(2-(2-溴苯基)亚肼基)-6-乙氧基-6-氧代己酸制备标题化合物。MS (ES) 324.1 (M+H)。

[0807] 步骤C.制备7-溴-3-(3-羟基丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯

[0808] 根据实施例2步骤C中所述程序,使用7-溴-3-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ES) 326.0 (M+H)。

[0809] 步骤D. 制备7-溴-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯

[0810] 根据实施例2步骤D中所述程序,使用7-溴-3-(3-羟基丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯和4-氯-3,5-二甲苯酚制备标题化合物。MS (ES) 464.1 (M+H)。

[0811] 步骤E. 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸

[0812] 在20℃下向7-溴-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯(50毫克)在DME(837微升)、水(359微升)和乙醇(239微升)中的溶液中添加3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-吡啶(28.7毫克)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(7.55毫克)和Na₂CO₃(114毫克,1.076毫摩尔)。该混合物随后在Biotage Initiator中加热至150℃下30分钟。在加热后,将LiOH(269微升)添加到该混合物中,混合物在Biotage Initiator中在100℃下加热10分钟。将混合物冷却,酸化(6M HCl),用EtOAc萃取,干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物通过反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物。MS (ES) 452.2 (M+H)。

[0813] 步骤F. 制备3-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)丙酸乙酯

[0814] 根据实施例10中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(64毫克,0.14毫摩尔)和3-氨基丙酸乙酯盐酸盐(26毫克,0.17毫摩尔)制备白色固体形式的标题化合物(51毫克,0.091毫摩尔)。MS (ES) 551.2 (M+H)。

[0815] 步骤G. 实施例23.

[0816] 根据实施例11中所述程序,使用3-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)丙酸乙酯(48毫克,0.087毫摩尔)制备白色固体形式的标题化合物(40毫克,0.076毫摩尔)。MS (ES) 523.2 (M+H)。

[0817] 实施例24

[0818] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(3-((4-硝基苯基)磺酰胺基)-3-氧代丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0819] I-24

[0820] 根据实施例4中所述程序,使用3-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)丙酸(10毫克,0.019毫摩尔)和4-硝基苯磺酰胺(4.7毫克,0.038毫摩尔)制备白色固体形式的标题化合物(7毫克,0.010毫摩尔)。MS (ES) 707.2 (M+H)。

[0821] 实施例25

[0822] 制备3-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯:

[0823] I-25

[0824] 向EDC(0.243毫摩尔)、HOBT(0.022毫摩尔)、3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(0.221毫摩尔)和TEA(0.664毫摩尔)在DCM(0.1M)中的搅拌溶液中添加3-(氨基)苯甲酸甲酯盐酸盐(0.221毫摩尔)。该反应混合物搅拌15小时,随后在真空中浓缩。残余物在1毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中制浆并过

滤。滤液通过反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至5-95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物。MS (ES) 599.2 (M+H)。

[0825] 实施例25a

[0826] 制备3-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸:

[0827] I-25a

[0828] 向3-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(0.2毫摩尔)在THF(2毫升)中的搅拌溶液中添加一滴MeOH,接着添加2M LiOH的水溶液(0.7毫升)。该反应随后在50℃下加热5小时,随后冷却至室温。反应混合物用3M HCl酸化至pH 2并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,在MgSO₄上干燥,过滤并在真空中浓缩。所得固体溶解在1毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中。将该浆料过滤,滤液通过反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至5-95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物(0.18毫摩尔)。MS (ES) 585.2 (M+H)。

[0829] 实施例26

[0830] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-(3-(((2-氰基苯基)磺酰基)氨基甲酰基)苄基)-7-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0831] I-26

[0832] 根据实施例4中所述程序,使用3-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸(10毫克,0.017毫摩尔)并用2-氰基苯磺酰胺(3.8毫克,0.021毫摩尔)取代甲磺酰胺制备白色固体形式的标题化合物(11毫克,0.014毫摩尔)。MS (ES) 748.9 (M+H)。

[0833] 实施例27

[0834] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-N-(3-(((4-硝基苯基)磺酰基)氨基甲酰基)苄基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0835] I-27

[0836] 根据实施例4中所述程序,使用3-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸(10毫克,0.017毫摩尔)并用4-硝基苯磺酰胺(4.2毫克,0.021毫摩尔)取代甲磺酰胺制备白色固体形式的标题化合物(11毫克,0.014毫摩尔)。MS (ES) 769.0 (M+H)。

[0837] 实施例28

[0838] 制备3-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯:

[0839] I-28

[0840] 步骤A. 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯

[0841] 在20℃下向7-溴-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯(300毫克,0.64毫摩尔)在二氧杂环己烷(3.0毫升)和水(2.0毫升)中的溶液中添加1,3,5-三甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-吡唑(168毫克,0.71毫摩尔)、Pd(PPh₃)₄(37毫克,0.032毫摩尔)和K₂CO₃(267毫克,1.94毫摩尔)。将该混合物脱气,随

后在Biotage Initiator中加热至125℃经40分钟。该反应通过添加水来淬灭,用EtOAc萃取,在MgSO₄上干燥,过滤并在真空中浓缩。残余物通过快速色谱法(Combi-flash Rf Hexane/EtOAc梯度0-15%)纯化以获得白色固体形式的标题化合物(175毫克,0.35毫摩尔)。MS (ES) 494.2 (M+H)。

[0842] 步骤B. 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸

[0843] 向3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯(175毫克,0.35毫摩尔)在EtOH(1.6毫升)和THF(0.4毫升)中的溶液中添加LiOH的2*N*水溶液(1.0毫升),随后该混合物在40℃下搅拌24小时。该反应混合物在真空中浓缩,残余物重新溶解在水(1.0毫升)中。将该溶液酸化(6*M* HCl),将白色固体过滤以获得标题化合物(160毫克,0.34毫摩尔)。MS (ES) 466.2 (M+H)。

[0844] 步骤C. 实施例28.

[0845] 3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(0.055克,0.118毫摩尔)、3-(氨甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐(0.024克,0.118毫摩尔)、1-(3-二甲基氨丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.024克,0.124毫摩尔)和DMAP(0.016克,0.130毫摩尔)在THF(1.18毫升)中的混合物在室温下搅拌。在90分钟后,混合物在真空中浓缩。残余物经由反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至40-95% MeCN 0.1% TFA)纯化以获得该标题化合物。MS (ES) 613.0 (M+H)。

[0846] 实施例29

[0847] 制备3-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸:

[0848] I-29

[0849] 3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(0.055克,0.118毫摩尔)、3-(氨甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐(0.024克,0.118毫摩尔)、1-(3-二甲基氨丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.024克,0.124毫摩尔)和DMAP(0.016克,0.130毫摩尔)在THF(1.18毫升)中的混合物在室温下搅拌。在15小时后,添加LiOH(2*M*, 1.0毫升)和EtOH(0.5毫升),并将混合物升温至60℃。在3小时后,将混合物酸化(1*M* HCl),用EtOAc萃取,干燥,过滤并在真空中浓缩。残余物经由反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至40-95% MeCN 0.1% TFA)纯化以获得该标题化合物。MS (ES) 599.1 (M+H)。

[0850] 实施例30

[0851] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-*N*-(3-(((3-氰基苯基)磺酰基)氨基甲酰基)苄基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0852] I-30

[0853] 3-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸(0.025克,0.042毫摩尔)、3-氰基苯磺酰胺(0.011克,0.063毫摩尔)、1-(3-二甲基氨丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.012克,0.063毫摩尔)和DMAP(7.65毫克,0.063毫摩尔)在二氯甲烷(0.835毫升)中的混合物在室温下搅拌。在90分钟后,该混合物在真空中浓缩。残余物经由反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/

CH₃CN梯度至50-95% MeCN 0.1% TFA)纯化以获得该标题化合物。MS (ES) 763.0. (M+H)。

[0854] 实施例31

[0855] 制备3-((10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-2(1H)-基)甲基)苯甲酸:

[0856] I-31

[0857] 3-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(0.035克,0.057毫摩尔)、1,2-二溴乙烷(0.017毫升,0.200毫摩尔)和碳酸铯(0.074克,0.228毫摩尔)在DMF(0.571毫升)中的混合物在100℃下搅拌。在48小时后,该混合物在真空中浓缩。中间体酯与LiOH(2M,0.285毫升)在THF(0.3毫升)与EtOH(0.15毫升)中的混合物在50℃下搅拌。在15小时后,将混合物酸化(1M HCl),用EtOAc萃取,干燥,过滤并在真空中浓缩。残余物经由反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至50-80 % MeCN 0.1% TFA)纯化以获得该标题化合物。MS (ES) 625.0 (M+H)。

[0858] 实施例32

[0859] 制备3-((11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-4,5-二氢-1H-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吡啶-2(3H)-基)甲基)苯甲酸:

[0860] I-32

[0861] 根据实施例31中所述程序,使用3-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸酯(0.01克,0.016毫摩尔),并用1,3-二溴丙烷(8.28微升,0.082毫摩尔)取代1,2-二溴乙烷制备白色固体形式的标题化合物(18毫克,0.013毫摩尔)。MS (ES) 639.1 (M+H)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 8.04 (m, 2H), 7.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.02 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.89 (m, 5H), 3.25 (m, 4), 2.35 (s, 6H), 2.26 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.53 (m, 2)。

[0862] 实施例33

[0863] 制备3-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸:

[0864] I-33

[0865] 步骤A. 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-甲酸

[0866] 在室温下向3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-甲酸乙酯(0.081克,0.164毫摩尔)在DMF中(1.09毫升)的溶液中添加氢氧化钠(0.016克,0.394毫摩尔)。在15分钟后,向该混合物中添加硫酸二甲酯(0.047毫升,0.492毫摩尔)。在5小时后,该混合物在真空中浓缩。粗酯与LiOH(2M,0.820毫升)在EtOH(0.547毫升)和THF(1.09毫升)中的混合物在60℃下搅拌。在6小时后,将混合物酸化(1M HCl),用EtOAc萃取,干燥,过滤并在真空中浓缩。残余物经由反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至40-95 % MeCN 0.1% TFA)纯化以获得该标题化合物。MS (ES) 480.1 (M+H)。

[0867] 步骤B. 实施例33.

[0868] 3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(0.010克,0.021毫摩尔)、3-(氨基)苯甲酸甲酯盐酸盐(4.62毫克,0.023毫摩尔)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(4.39毫克,0.023毫摩尔)和DMAP(2.80毫克,0.023毫摩尔)在THF(0.208毫升)中的混合物在室温下搅拌。在5小时后,该混合物在真空中浓缩。中间体酯与LiOH(2M,0.177毫升)在THF(0.208毫升)和EtOH(0.100毫升)中的混合物在60℃下搅拌。在3小时后,将混合物酸化(1M HCl),用EtOAc萃取,干燥,过滤并在真空中浓缩。残余物经由反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至40-80 % MeCN 0.1% TFA)纯化以获得该标题化合物。MS (ES) 613.0 (M+H)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 7.99 (m, 2H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 4.68 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.91 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.27 (m, 8H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。

[0869] 实施例34

[0870] 制备3-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,5-二甲基-3-(吡咯烷-1-基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸:

[0871] I-34

[0872] 步骤A. 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯

[0873] 向7-溴-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯(0.84克)在DMF(9.0毫升)中的溶液中添加联硼酸频哪醇酯(0.551克)、乙酸钾(0.82克)和Pd(dppf)Cl₂(66毫克)。将混合物升温至60℃。在15小时后,该混合物在真空中浓缩。残余物吸收在CH₂Cl₂中,用H₂O洗涤,过滤并在真空中浓缩。粗残余物通过快速柱色谱法(Combi-flash Rf, Hex/EtOAc 0-10%梯度)纯化以获得标题化合物。MS (ES) 512.2 (M+H)。

[0874] 步骤B. 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3-(羟甲基)-1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯

[0875] 向3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯(0.79克)在DME(5.8毫升)和乙醇(2.9毫升)中的溶液中添加(4-溴-1,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲醇(0.348克)、Pd(PPh₃)₄(89毫克)和氟化铯(0.703克)。该混合物在Biotage Initiator中加热至120℃下45分钟。粗残余物通过快速柱色谱法(Combi-flash Rf, CH₂Cl₂/MeOH 0-10%梯度)纯化以获得标题化合物。MS (ES) 510.3 (M+H)。

[0876] 步骤C. 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,5-二甲基-3-(吡咯烷-1-基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸

[0877] 在0℃下向3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3-(羟甲基)-1,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯(0.23克,0.451毫摩尔)和N,N-二异丙基乙胺(0.236毫升,1.353毫摩尔)在二氯甲烷(3.39毫升)中的溶液中添加甲磺酰氯(0.070毫升,0.902毫摩尔)。在30分钟后,向该混合物中添加吡咯烷(0.186毫升,2.255毫摩尔)。随后将该混合

物升温至室温。在室温下15小时后,该反应混合物用二氯甲烷稀释。合并的有机物用H₂O洗涤,过滤并在真空中浓缩。粗酯中间体与LiOH(2N,2.2毫升,4.51毫摩尔)在THF(2.0毫升)和EtOH(1.0毫升)中的混合物在60℃下搅拌。在3小时后,将混合物酸化(1M HCl),用EtOAc萃取,干燥,过滤并在真空中浓缩。残余物经由反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至40-80 % MeCN 0.1% NH₄OH)纯化以获得该标题化合物。MS (ES) 535.2 (M+H)。

[0878] 步骤C. 实施例34.

[0879] 3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,5-二甲基-3-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酸(0.028克,0.052毫摩尔)、3-(氨甲基)苯甲酸甲酯(0.011克,0.068毫摩尔)、1-(3-二甲基氨丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(10.53毫克,0.055毫摩尔)和DMAP(7.03毫克,0.058毫摩尔)在THF(0.52毫升)中的混合物在室温下搅拌。在15小时后,向该混合物中添加LiOH(0.445毫升,0.890毫摩尔)。随后将该混合物升温至60℃。在3小时后,将混合物酸化(1M HCl),用EtOAc萃取,干燥,过滤并在真空中浓缩。残余物经由反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至30-70 % MeCN 0.1% NH₄OH)纯化以获得该标题化合物。MS (ES) 668.1 (M+H)。

[0880] 实施例35

[0881] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-(3-(((2-氰基苯基)磺酰基)氨基甲酰基)苄基)-7-(1,5-二甲基-3-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺:

[0882] I-35

[0883] 3-(((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,5-二甲基-3-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸(0.013克,0.019毫摩尔)、2-氰基苯磺酰胺(5.32毫克,0.029毫摩尔)、1-(3-二甲基氨丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(5.59毫克,0.029毫摩尔)和DMAP(3.57毫克,0.029毫摩尔)在二氯甲烷(0.389毫升)中的混合物在室温下搅拌。在15小时后,该混合物在真空中浓缩。残余物经由反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至20-80 % MeCN 0.1% NH₄OH)纯化以获得该标题化合物。MS (ES) 832.0 (M+H)。

[0884] 实施例36

[0885] 制备3-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)苯甲酸:

[0886] I-36

[0887] 步骤A: 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-2-甲酸乙酯

[0888] 7-溴-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1H-吡啶-2-甲酸乙酯(60毫克,0.129毫摩尔)、(2-甲基吡啶-3-基)硼酸(20毫克,0.15毫摩尔)、Pd(PPh₃)₄(7.46毫克,6.45微摩尔)和CsF(58.8毫克,0.387毫摩尔)在乙醇(0.22毫升)和DME(0.44毫升)中的溶液在氩气下脱气10分钟。该混合物随后在Biotage Initiator中加热至120℃下25分钟。该反应混合物在真空下浓缩,残余物通过快速色谱法(Combi-flash Rf 己烷/EtOAc梯度0-15%)纯化以获得标题化合物(59毫克)。MS (ES) 477.3 (M+H)。

[0889] 步骤B: 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡

噪-2-甲酸

[0890] 将3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡噪-2-甲酸乙酯(38毫克,0.080毫摩尔)和LiOH(2*N*, 200微升,0.4毫摩尔)在EtOH(400微升)和THF(100微升)中的溶液加热至40℃下16小时。该反应混合物在真空中浓缩,残余物通过反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物(32毫克,0.071毫摩尔)。MS (ES) 449.2 (M+H)。

[0891] 步骤C:实施例36

[0892] 3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡噪-2-甲酸(20 毫克,0.045毫摩尔)、3-氨基苯甲酸甲酯(7.4毫克,0.049毫摩尔)、EDC(9.4毫克,0.049毫摩尔)和DMAP(1.1毫克,8.91微摩尔)在CH₂Cl₂(890微升)中的溶液在室温下搅拌15小时。除去溶剂,残余物溶解在LiOH(2*N*, 0.1毫升,0.2毫摩尔)、EtOH(0.4毫升)和THF(0.1毫升)的混合物中。该反应混合物在40℃下搅拌16小时。该反应混合物冷却至室温并在真空中浓缩。残余物通过反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至30-80% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物(12.6毫克)。MS (ES) 568.0 (M+H)。

[0893] 实施例37

[0894] 制备4-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡噪-2-甲酰胺基)苯甲酸:

[0895] I-37

[0896] 根据实施例36步骤A和B中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(2-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡噪-2-甲酸(30 毫克,0.067毫摩尔),并用4-氨基苯甲酸甲酯(11毫克,0.074毫摩尔)取代3-氨基苯甲酸甲酯制备标题化合物(22毫克,0.039毫摩尔)。MS (ES) 568.0 (M+H)。

[0897] 实施例38

[0898] 制备4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡噪-2-甲酰胺基)苯甲酸:

[0899] I-38

[0900] 步骤A.制备7-溴-6-氯-3-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-1*H*-吡噪-2-甲酸乙酯

[0901] 根据实施例2步骤A和B中所述程序,使用2-溴-3-氯苯胺制备标题化合物。MS (ES) 402.0 (M+H)。

[0902] 步骤B.制备7-溴-6-氯-3-(3-羟基丙基)-1*H*-吡噪-2-甲酸乙酯

[0903] 根据实施例2步骤C中的程序,使用7-溴-6-氯-3-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-1*H*-吡噪-2-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ES) 360.1 (M+H)。

[0904] 步骤C.制备7-溴-6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡噪-2-甲酸乙酯

[0905] 根据实施例2步骤D中所述程序,使用7-溴-6-氯-3-(3-羟基丙基)-1*H*-吡噪-2-甲酸酯制备无色油状的标题化合物。MS (ES) 498.0 (M+H)。

[0906] 步骤D.制备6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡噪-2-甲酸乙酯

[0907] 根据实施例28步骤A中所述程序,使用7-溴-6-氯-3-(3-羟基丙基)-1*H*-吡噪-2-甲

酸酯制备无色油状的标题化合物。MS (ES) 528.2 (M+H)。

[0908] 步骤E. 制备6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸

[0909] 根据实施例28步骤B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯制备无色油状的标题化合物。MS (ES) 500.2 (M+H)。

[0910] 步骤F. 实施例38.

[0911] 根据实施例36步骤A和B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(40毫克,0.080毫摩尔)和4-氨基苯甲酸甲酯(13.29毫克,0.088毫摩尔)制备标题化合物(15毫克,0.024毫摩尔)。MS (ES) 619.0 (M+H)。

[0912] 实施例39

[0913] 制备3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)苯甲酸:

[0914] I-39

[0915] 根据实施例36步骤A和B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(20毫克,0.040毫摩尔)和3-氨基苯甲酸甲酯(6.65毫克,0.044毫摩尔)制备标题化合物(16毫克,0.026毫摩尔)。MS (ES) 619.2 (M+H)。

[0916] 实施例40

[0917] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-*N*-苄基-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0918] I-40

[0919] 向EDC(0.088毫摩尔)、HOBT(0.014毫摩尔)、3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(0.07毫摩尔)在DCM(0.1M)和TEA(0.28毫摩尔)中的搅拌溶液中添加苄胺(0.077毫摩尔)。将该反应混合物搅拌15小时。在完成时,经由旋转蒸发除去挥发物,残留材料在1毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中制浆。将该浆料过滤,滤液通过反相制备HPLC (Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至5-95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25°C): 9.10 (br s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.17 (2, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.56 (s, 2H), 4.01 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.34-2.25 (m, 2H), 2.25 (s, 6H); MS (ES) 433.2 (M+H)。

[0920] 实施例41

[0921] 制备*N*-苄基-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0922] I-41

[0923] 根据实施例40中所用的程序,使用必要的胺制备标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25°C): 9.06 (br s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 5H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.44 (s, 2H), 4.57 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.88 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.24-2.18 (m, 2H); MS (ES) 447.3 (M+H)。MS (ES) 447.2 (M+H)。

[0924] 实施例42

[0925] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-苯乙基-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0926] I-42

[0927] 根据实施例40中所用的程序,使用必要的胺制备标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25°C): 9.02 (br s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 3H), 7.24-7.10 (m, 4H), 6.71 (br t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 3.81 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.60 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.12-2.05 (m, 2H); MS (ES) 461.2 (M+H)。

[0928] 实施例43

[0929] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N,N-二甲基-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0930] I-43

[0931] 根据实施例40中所用的程序,使用必要的胺制备标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25°C): 8.41 (br s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 3.89 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.08 (s, 6H), 3.00 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.18-2.11 (m, 2H); MS (ES) 385.2 (M+H)。

[0932] 实施例44

[0933] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-(2-(1,2-二甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0934] I-44

[0935] 根据实施例40中所用的程序,使用必要的胺制备标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25°C): 9.11 (br s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.17-7.09 (m, 2H), 7.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.72 (br t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 3.68-3.60 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 1.95-1.90 (m, 2H); MS (ES) 528.3 (M+H)。

[0936] 实施例45

[0937] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-(4-苯氧基苄基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0938] I-45

[0939] 根据实施例40中所用的程序,使用必要的胺制备标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25°C): 9.13 (br s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.22-7.08 (m, 5H), 6.99 (d, *J* = 4.0 Hz 2H), 6.93 (d, *J* = 12.0 Hz 2H), 6.48 (s, 2H), 4.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.25-2.18 (m, 2H); MS (ES) 539.2 (M+H)。

[0940] 实施例46

[0941] 制备(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-基)(4-苯基哌嗪-1-基)

甲酮:

[0942] I-46

[0943] 根据实施例40中所用的程序,使用必要的胺制备标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25°C): 8.42 (br s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 3H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96-6.93 (m, 3H), 6.59 (s, 2H), 3.90 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (br t, *J* = 4.0 Hz, 4H), 3.21 (br t, *J* = 4.0 Hz, 4H), 3.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.19-2.12 (m, 2H); MS (ES) 502.2 (M+H)。

[0944] 实施例47

[0945] 制备(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-基)(4-吗啉代哌啶-1-基)甲酮:

[0946] I-47

[0947] 根据实施例40中所用的程序,使用必要的胺制备标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25°C): 9.12 (br s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 4.42 (br t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.97-3.84 (m, 6H), 3.44-3.31 (m, 3H), 2.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.97-2.79 (m, 4H), 2.32 (s, 6H), 2.14-2.01 (m, 4H), 1.84-1.75 (m, 2H); MS (ES) 510.3 (M+H)。

[0948] 实施例48

[0949] 制备(1-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-羰基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯:

[0950] I-48

[0951] 向EDC(0.175毫摩尔)、HOBT(0.028毫摩尔)、3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(0.07毫摩尔)在DCM(0.1M)和TEA(0.559毫摩尔)中的搅拌溶液中添加哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(0.153毫摩尔)。使该反应混合物搅拌15小时。在完成时,经由旋转蒸发除去挥发物,残留材料吸附到硅胶上。该材料经由硅胶色谱法使用DCM中最高10%甲醇的梯度分离以获得黄色泡沫形式的标题化合物。MS (ES) 540.3 (M+H)。

[0952] 实施例49

[0953] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-*N*-(5-氨基磺酰基吡啶-2-基)-*N*-(4-(三氟甲基)苄基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0954] I-49

[0955] 步骤A. 制备6-氯吡啶-3-磺酰胺

[0956] 向具有嵌入式隔膜帽的20毫升闪烁瓶中添加搅拌棒、6-氯吡啶-3-磺酰氯(2毫摩尔)和8毫升乙腈(0.25 M)。将溶液冷却至-78°C,将氨气鼓泡通过该溶液10秒。随后将该反应升温至室温,此时用注射器针头排出反应物,并搅拌两小时。随后将所得白色浆料过滤,滤液在真空中浓缩以获得白色固体形式的标题化合物。

[0957] 步骤B. 制备6-((4-(三氟甲基)苄基)氨基)吡啶-3-磺酰胺

[0958] 在微波相容性容器中向6-氯吡啶-3-磺酰胺在乙醇(0.3 M)中的悬浮液中添加(4-(三氟甲基)苄基)胺。该反应混合物在Biotage Initiator中在150°C下加热1小时。该反

应混合物通过添加H₂O来淬灭,用EtOAc萃取,在MgSO₄上干燥,过滤并在真空中浓缩以获得灰白色固体形式的标题化合物。

[0959] 步骤C. 实施例49.

[0960] 根据实施例40中所用的程序,使用6-((4-(三氟甲基)苄基)氨基)吡啶-3-磺酰胺制备标题化合物。MS (ES) 671.2 (M+H)。

[0961] 实施例50

[0962] 制备4-(4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯:

[0963] I-50

[0964] 向EDC(0.153毫摩尔)、DMAP(0.153毫摩尔)、3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(0.076毫摩尔)在DCM(0.1M)和TEA(0.28毫摩尔)中的搅拌溶液中添加4-(哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯(0.077毫摩尔)。将该反应混合物搅拌15小时。在完成时,经由旋转蒸发除去挥发物,残留材料在1毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中制浆。将该浆料过滤,滤液通过反相制备HPLC(H₂O/CH₃CN梯度至95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25°C): 8.92 (br s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 6.55 (s, 2H), 4.35 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.87 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.81 (br t, *J* = 4.0 Hz, 4H), 3.00 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.13-2.09 (m, 2H); MS (ES) 608.2 (M+H)。

[0965] 实施例51

[0966] 制备4-(4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-基)苯甲酸:

[0967] I-51

[0968] 向4-(4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯(0.123毫摩尔)在THF(0.075M)中的搅拌溶液中添加一滴MeOH和2M LiOH水溶液(1毫升)。该反应随后在50°C下加热15小时,随后将其冷却至室温,用3M HCl酸化至pH 2并用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,在MgSO₄上干燥,过滤并在真空中浓缩。所得固体溶解在1毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中。将该浆料过滤,滤液通过反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至5-95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物。¹H NMR (d₆-DMSO 400 MHz, 25°C): 11.48 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.96 (br d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.69 (s, 2H), 3.91 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.62 (br s, 4H), 2.90 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.04-1.88 (m, 2H); MS (ES) 580.0 (M+H)。MS (ES)。

[0969] 实施例52

[0970] 制备3-(4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯:

[0971] I-52

[0972] 根据实施例50中所用的程序,使用必要的胺和6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基

基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸制备标题化合物。¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz, 25°C): 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.69 (s, 2H), 3.92 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (br s, 4H), 3.21 (br s, 4H), 2.90 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.04-1.96 (m, 2H); MS (ES) 594.1 (M+H)。

[0973] 实施例53

[0974] 制备*N*-(2-(*N*-(2-(4-溴苯基)乙酰基)氨磺酰基)乙基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0975] I-53

[0976] 在0°C下向3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(0.062毫摩尔)、EDC(0.068毫摩尔)、HOBT(0.006毫摩尔)和TEA(0.187毫摩尔)在DCM(0.1M)中的搅拌溶液中添加2-氨基乙磺酰胺盐酸盐。随后将该反应混合物缓慢升温至室温并搅拌15小时。在规定的时间内,向该反应中添加EDC(0.125毫摩尔)、DMAP(0.187毫摩尔)和2-(4-溴苯基)乙酸(0.062毫摩尔),并将其再搅拌15小时。该反应混合物随后在真空中浓缩,残留材料在1毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中制浆。将该浆料过滤,滤液通过反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至5-95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物。MS (ES) 660.1 (M+H)。

[0977] 实施例54

[0978] 制备*N*-(2-(*N*-(2-((3*r*,5*r*,7*r*)-金刚烷-1-基)乙酰基)氨磺酰基)乙基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0979] I-54

[0980] 根据实施例53中所用的程序,通过用2-((3*r*,5*r*,7*r*)-金刚烷-1-基)乙酸取代2-(4-溴苯基)乙酸制备标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25°C): 9.18 (br s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 3.93 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.57 (br t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.23-2.16 (m, 2H), 1.96-1.83 (br m, 7H), 1.70-1.55 (br m, 6H); MS (ES) 640.2 (M+H)。

[0981] 实施例55

[0982] 制备*N*-(2-(*N*-(2-((3*r*,5*r*,7*r*)-金刚烷-1-基)氨磺酰基)乙基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0983] I-55

[0984] 根据实施例53中所用的程序,通过用(3*r*,5*r*,7*r*)-金刚烷-1-甲酸取代2-(4-溴苯基)乙酸制备标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25°C): 9.13 (br s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 3.93 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.55 (br t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.24-2.19 (m, 2H), 2.02 (br m, 4H), 1.83 (br m, 6H), 1.73-1.60 (br m, 6H); MS (ES) 626.2 (M+H)。

[0985] 实施例56

[0986] 制备5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸乙酯:

[0987] I-56

[0988] 向EDC(0.553毫摩尔)、HOBt(0.05毫摩尔)、3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(0.503毫摩尔)和TEA(1.51毫摩尔)在DCM(0.1M)中的搅拌溶液中添加5-(氨甲基)呋喃-2-甲酸乙酯(0.503毫摩尔)。将该反应混合物搅拌15小时。该反应混合物在真空中浓缩,残余物在1毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中制浆。将该浆料过滤,滤液通过反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至5-95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物。MS (ES) 509.2 (M+H)。

[0989] 实施例57

[0990] 制备5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸:

[0991] I-57

[0992] 向5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸乙酯(0.295毫摩尔)在THF(0.1M)中的搅拌溶液中添加一滴MeOH,并添加2M LiOH水溶液(1毫升)。该反应随后在50℃下加热15小时,随后将其冷却至室温,用3M HCl酸化至pH 2并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,在MgSO₄上干燥,过滤并在真空中浓缩。所得固体溶解在1毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中。将该浆料过滤,滤液通过反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至5-95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物。¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz, 25℃): 8.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.51 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.92 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.04-1.96 (m, 2H), MS (ES) 481.2 (M+H)。

[0993] 实施例58

[0994] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-*N*-((5-((2-(三氟甲基)苄基)氨基甲酰基)呋喃-2-基)甲基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0995] I-58

[0996] 向EDC(0.125毫摩尔)、HOBt(0.01毫摩尔)、5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸(0.062毫摩尔)和TEA(0.187毫摩尔)在DCM(0.1M)中的搅拌溶液中添加(2-(三氟甲基)苄基)甲胺(0.075毫摩尔)。该反应混合物搅拌15小时,随后在真空中浓缩。残余物在1毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中制浆并过滤。滤液通过反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至5-95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物。¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz, 25℃): 11.25 (s, 1H), 8.91 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.50-7.39 (m, 3H), 7.21 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.52 (m, 1H), 4.59 (m, 3H), 3.92 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.04-1.96 (m, 2H), MS (ES) 638.2 (M+

H)。

[0997] 实施例59

[0998] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-((5-((甲基磺酰基)氨基甲酰基)呋喃-2-基)甲基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[0999] I-59

[1000] 向EDC(0.125毫摩尔)、DMAP(0.187毫摩尔)、5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸(0.062毫摩尔)和TEA(0.187毫摩尔)在DCM(0.1M)中的搅拌溶液中添加甲磺酰胺(0.187毫摩尔)。将该反应混合物搅拌15小时。该反应混合物搅拌15小时,随后在真空中浓缩。残余物在1毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中制浆并过滤。滤液通过反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至5-95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物。MS (ES) 558.1 (M+H)。

[1001] 实施例60

[1002] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-((5-((苯基磺酰基)氨基甲酰基)呋喃-2-基)甲基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[1003] I-60

[1004] 根据实施例59中所用的程序,使用必要的磺酰胺制备标题化合物。MS (ES) 620.2 (M+H)。

[1005] 实施例61

[1006] 制备5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸乙酯:

[1007] I-61

[1008] 根据实施例56中所用的程序,通过用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸取代3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸制备标题化合物。¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz, 25°C): 10.55 (s, 1H), 8.93 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.51 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.26 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.97 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.09 (s, 6H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), MS (ES) 603.2 (M+H)。

[1009] 实施例62

[1010] 制备5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸:

[1011] I-62

[1012] 根据实施例57中所用的程序,通过用5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸乙酯取代5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ES) 575.2 (M+H)。

[1013] 实施例63

[1014] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)-N-

(5-(羟甲基)呋喃-2-基)甲基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[1015] I-63

[1016] 在0℃下向5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸乙酯(0.05毫摩尔)在THF(0.1M)中的搅拌溶液中逐滴添加在THF中的2M硼氢化锂溶液(0.497毫摩尔)。将该反应缓慢升温至室温,并搅拌额外的15小时。该混合物随后冷却至0℃并用3N HCl水溶液酸化至pH 6。该混合物用乙酸乙酯萃取,有机层用盐水洗涤,在Na₂SO₄上干燥,过滤并在真空中浓缩。该固体随后溶解在1毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中并通过反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至5-95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物。MS (ES) 561.2 (M+H)。

[1017] 实施例64

[1018] 制备*N*-(3-(苄基氨基甲酰基)苄基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[1019] I-64

[1020] 向EDC(0.055毫摩尔)、HOBT(0.003毫摩尔)、3-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸(0.062毫摩尔)和TEA(0.109毫摩尔)在DCM(0.1M)中的搅拌溶液中添加苄胺(0.055毫摩尔)。该反应混合物搅拌15小时,随后在真空中浓缩。残余物溶解在1毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中并过滤。滤液通过反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至5-95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物。MS (ES) 674.1 (M+H)。

[1021] 实施例65

[1022] 制备5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸乙酯:

[1023] I-65

[1024] 根据实施例56中所用的程序,通过用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸取代3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸制备标题化合物。MS (ES) 631.3 (M+H)。

[1025] 实施例66

[1026] 制备5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸:

[1027] I-66

[1028] 根据实施例57中所用的程序,通过用5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸乙酯取代5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ES) 603.1 (M+H)。

[1029] 实施例67

[1030] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-*N*-(1-(3-苯氧基苯甲酰基)哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺:

[1031] I-67

[1032] 步骤A. 制备 (1-(3-苯氧基苯甲酰基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[1033] 向EDC (0.292毫摩尔)、HOBT (0.0474毫摩尔)、3-苯氧基苯甲酸 (0.233毫摩尔) 在DCM (0.1M) 和TEA (0.934毫摩尔) 中的搅拌溶液中添加哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯 (0.257毫摩尔)。该反应混合物搅拌15小时,随后在真空中浓缩。残余物通过快速柱色谱法 (Combi-flash Rf, Hex/EtOAc 0-70%梯度) 纯化,获得白色固体形式的标题化合物。

[1034] 步骤B. 制备 (4-氨基哌啶-1-基) (3-苯氧基苯基) 甲酮2,2,2-三氟乙酸酯

[1035] 向 (1-(3-苯氧基苯甲酰基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.214毫摩尔) 在DCM (0.2 M) 中的搅拌溶液中添加TFA (0.2毫升)。将该反应搅拌2小时,随后浓缩以获得该标题化合物。其直接用于后继步骤而不进行进一步纯化。

[1036] 步骤C. 实施例67

[1037] 根据实施例40中所用的程序,使用 (4-氨基哌啶-1-基) (3-苯氧基苯基) 甲酮2,2,2-三氟乙酸酯制备标题化合物。MS (ES) 636.3 (M+H)。

[1038] 实施例68

[1039] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(2-甲基吡啶-3-基)-N-(3-((4-硝基苯基)磺酰基)氨基甲酰基)苯基)-1H-吡啶-2-甲酰胺

[1040] I-68

[1041] 3-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)苯甲酸 (12.6毫克,0.022毫摩尔)、4-硝基苯磺酰胺 (5.38毫克,0.027毫摩尔)、EDC (4.68毫克,0.024毫摩尔) 和DMAP (5.42毫克,0.044毫摩尔) 在DCM (444微升) 中的溶液在室温下搅拌5小时。该反应混合物在真空中浓缩,残余物通过反相制备HPLC (Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至40-85% CH₃CN 0.1% TFA) 纯化以获得黄色固体形式的标题化合物 (8.1毫克)。MS (ES) 751.90 (M+H)。MS (ES) 751.90 (M+H)。

[1042] 实施例69

[1043] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(2-甲基吡啶-3-基)-N-(4-((4-硝基苯基)磺酰基)氨基甲酰基)苯基)-1H-吡啶-2-甲酰胺

[1044] I-69

[1045] 根据实施例70中所述程序,使用在DCM中 (775微升) 的4-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)苯甲酸 (22毫克,0.039毫摩尔)、4-硝基苯磺酰胺 (9.40毫克,0.046毫摩尔)、EDC (8.17毫克,0.043毫摩尔) 和DMAP (9.46毫克,0.077毫摩尔) 制备标题化合物 (11.6毫克,0.015毫摩尔)。MS (ES) 751.90 (M+H)。

[1046] 实施例70

[1047] 制备3-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1-(N-(3-(二甲基氨基)丙基)-N'-乙基甲脒基)-3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸

[1048] I-70

[1049] 在室温下向3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-甲酸 (50毫克,0.111毫摩尔) 在CH₂Cl₂ (2.2毫升) 中的溶液中添加3-(氨基)苯甲酸甲酯盐酸盐 (0.027克,0.133毫摩尔)、EDC (32毫克,0.166毫摩尔) 和DMAP (20毫克,0.166毫摩尔)。该反应在室温下搅拌1.5小时,随后向该混合物中添加HCl水溶液 (1 M)。

该混合物用CH₂Cl₂萃取,并在真空中浓缩。粗酯溶解在THF(1.0毫升)/EtOH(0.5毫升)和2M LiOH(1.0毫升)的混合物中并在室温下搅拌15小时。将该反应混合物浓缩,残余物通过反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至30-65% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得实施例25a和作为副产物的标题化合物(5.1毫克)。MS (ES) 740.1 (M+H)。

[1050] 实施例71

[1051] 制备4-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡咯-2-甲酰胺基)甲基)-1*H*-吡咯-2-甲酸

[1052] I-71

[1053] 3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡咯-2-甲酸(55毫克,0.118毫摩尔)、4-(氨甲基)-1*H*-吡咯-2-甲酸甲酯盐酸盐(25毫克,0.130毫摩尔)、EDC(24毫克,0.124毫摩尔)和DMAP(16毫克,0.130毫摩尔)在THF(1.2毫升)中的混合物在室温下搅拌15小时,随后向该混合物中添加HCl水溶液(1 M)。该混合物用CH₂Cl₂萃取并在真空中浓缩。残余物溶解在THF(0.4毫升)、EtOH(0.2毫升)和2M LiOH(0.33毫升)的混合物中,并在室温下搅拌45小时。该混合物用1M HCl酸化,用EtOAc萃取,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩。残余物通过反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至30-90% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得灰白色固体形式的标题化合物(40毫克)。MS (ES) 588.1 (M+H)。

[1054] 实施例72

[1055] 制备3-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡咯-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸

[1056] I-72

[1057] 步骤A.制备3-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡咯-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯

[1058] 6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡咯-2-甲酸(100毫克,0.20毫摩尔)、3-(氨甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐(42毫克,0.21毫摩尔)、EDC(57毫克,0.30毫摩尔)和DMAP(37毫克,0.30毫摩尔)在THF(2.0毫升)中的混合物在室温下搅拌15小时,随后在真空中浓缩。残余物通过反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至50-95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物(55毫克)。MS (ES) 647.1 (M+H)。

[1059] 步骤B.实施例72

[1060] 3-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡咯-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(40毫克,0.062毫摩尔)和2 M LiOH水溶液(0.31毫升,0.62毫摩尔)在THF(0.41毫升)和乙醇(0.21毫升)中的混合物在室温下搅拌40小时。该反应混合物用1M HCl酸化,用EtOAc萃取,在MgSO₄上干燥,过滤并在真空中浓缩。残余物通过反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至30-95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物(31毫克)。MS (ES) 633.2 (M+H)。

[1061] 实施例73

[1062] 制备5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡咯-2-甲酰胺基)甲基)-2-(哌啶-1-基)苯甲酸

[1063] I-73

[1064] 步骤A. 制备5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-2-(哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

[1065] 根据实施例72 A中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(82毫克,0.176毫摩尔)和5-(氨甲基)-2-(哌啶-1-基)苯甲酸甲酯2,2,2-三氟乙酸酯(96毫克,0.264毫摩尔)制备标题化合物(60毫克)。MS (ES) 696.3 (M+H)。

[1066] 步骤B. 实施例73

[1067] 根据实施例72 B中所述程序,使用5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-2-(哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(13毫克,0.019毫摩尔)制备标题化合物(8.1毫克)。MS (ES) 682.2 (M+H)。

[1068] 实施例74

[1069] 制备4-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-1-甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸

[1070] I-74

[1071] 步骤A. 制备4-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-1-甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸甲酯

[1072] 根据实施例72 A中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(20毫克,0.044毫摩尔)和4-(氨甲基)-1-甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸甲酯盐酸盐(9毫克,0.044毫摩尔)制备标题化合物(22毫克)。

[1073] 步骤B. 实施例74

[1074] 根据实施例72 B中所述程序,使用4-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-1-甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸甲酯(6毫克,9.74微摩尔)制备标题化合物(4.5毫克)。MS (ES) 602.2 (M+H)。

[1075] 实施例75

[1076] 制备1-苄基-4-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-1*H*-吡咯-2-甲酸

[1077] I-75

[1078] 步骤A. 制备1-苄基-4-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-1*H*-吡咯-2-甲酸甲酯

[1079] 根据实施例72 A中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(61毫克,0.132毫摩尔)和4-(氨甲基)-1-苄基-1*H*-吡咯-2-甲酸甲酯盐酸盐(37毫克,0.132毫摩尔)制备标题化合物(81毫克)。MS (ES) 692.3 (M+H)。

[1080] 步骤B. 实施例75

[1081] 根据实施例72 B中所述程序,使用1-苄基-4-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-1*H*-吡咯-2-甲酸甲酯(10毫克,0.014毫摩尔)制备标题化合物(8.5毫克)。MS (ES) 678.2 (M+H)。

[1082] 实施例76

[1083] 制备5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-2-(吡咯烷-1-基)苯甲酸

[1084] I-76

[1085] 步骤A. 制备5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-2-(吡咯烷-1-基)苯甲酸甲酯

[1086] 根据实施例72 A中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(61毫克,0.132毫摩尔)和5-(氨基)-2-(吡咯烷-1-基)苯甲酸甲酯(31毫克,0.132毫摩尔)制备标题化合物(56毫克)。MS (ES) 682.3 (M+H)。

[1087] 步骤B. 实施例76

[1088] 根据实施例72 B中所述程序,使用5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-2-(吡咯烷-1-基)苯甲酸甲酯(10毫克,0.015毫摩尔)制备标题化合物(7.5毫克)。MS (ES) 668.2 (M+H)。

[1089] 实施例77

[1090] 制备1-苄基-4-((11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)-1*H*-吡咯-2-甲酸

[1091] I-77

[1092] 1-苄基-4-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-1*H*-吡咯-2-甲酸甲酯(45毫克,0.065毫摩尔)、1,3-二溴丙烷(33微升,0.325毫摩尔)和Cs₂CO₃(212毫克,0.650毫摩尔)在DMF(0.650毫升)中的混合物在100℃下搅拌40小时。反应用10% Na₂S₂O₃淬灭。该混合物用EtOAc萃取,并在真空中浓缩。粗酯溶解在EtOH(2.6毫升)中并添加KOH(365毫克,0.65毫摩尔)。该反应混合物在60℃下搅拌15小时,随后在真空中浓缩。残余物通过反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至40-80% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物(20毫克)。MS (ES) 718.3 (M+H)。

[1093] 实施例78

[1094] 制备5-((11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)-2-(吡咯烷-1-基)苯甲酸

[1095] I-78

[1096] 根据实施例77中所述程序,使用5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-2-(吡咯烷-1-基)苯甲酸甲酯(40毫克,0.059毫摩尔)制备标题化合物(16毫克)。MS (ES) 708.3 (M+H)。

[1097] 实施例79

[1098] 制备4-((11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)-1-甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸

[1099] I-79

[1100] 根据实施例77中所述程序,使用4-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-1-甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸甲酯(10毫克,0.016毫摩尔)和1,3-二溴丙烷(8.24微升,0.081毫摩尔)制备标题化合物(5.6毫克)。MS (ES) 642.3 (M+H)。

[1101] 实施例80

[1102] 制备3-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)苯甲酸

[1103] I-80

[1104] 根据实施例77中所述程序,使用3-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(68毫克,0.105毫摩尔)和1,3-二溴丙烷(53微升,0.525毫摩尔)制备标题化合物(49毫克)。MS (ES) 673.2 (M+H)。

[1105] 实施例81

[1106] 制备5-((11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)-2-(哌啶-1-基)苯甲酸

[1107] I-81

[1108] 根据实施例77中所述程序,使用5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-2-(哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(24毫克,0.034毫摩尔)和1,3-二溴丙烷(17微升,0.17毫摩尔)制备标题化合物(15毫克)。MS (ES) 722.3 (M+H)。

[1109] 实施例82

[1110] 制备4-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸

[1111] I-82

[1112] 步骤A.制备4-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯

[1113] 根据实施例72 A中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(116毫克,0.25毫摩尔)和4-(氨甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐(50毫克,0.25毫摩尔)制备标题化合物(150毫克)。MS (ES) 613.2 (M+H)。

[1114] 步骤B.实施例82

[1115] 根据实施例72 B中所述程序,使用4-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(30克,0.049毫摩尔)制备标题化合物(22毫克)。MS (ES) 599.2 (M+H)。

[1116] 实施例83

[1117] 制备4-((11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)苯甲酸

[1118] I-83

[1119] 根据实施例77中所述程序,使用4-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-

(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸甲酯(120毫克,0.20毫摩尔)和1,3-二溴丙烷(99微升,0.98毫摩尔)制备标题化合物(75毫克)。MS (ES) 639.3 (M+H)。

[1120] 实施例84

[1121] 制备3-((11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)-5-(吡咯烷-1-基)苯甲酸

[1122] I-84

[1123] 步骤A.制备3-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-5-(吡咯烷-1-基)苯甲酸甲酯

[1124] 根据实施例72 A中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(74毫克,0.159毫摩尔)和3-(氨甲基)-5-(吡咯烷-1-基)苯甲酸甲酯盐酸盐(56毫克,0.207毫摩尔)制备标题化合物(50毫克)。

[1125] 步骤B.实施例84

[1126] 根据实施例77中所述程序,使用3-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-5-(吡咯烷-1-基)苯甲酸甲酯(15毫克,0.022毫摩尔)和(11微升,0.11毫摩尔)制备标题化合物(8毫克)。MS (ES) 708.3 (M+H)。

[1127] 实施例85

[1128] 制备2-(3-(1*H*-四唑-5-基)苄基)-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮

[1129] I-85

[1130] 步骤A.制备1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯

[1131] 在室温下向3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯(60毫克,0.121毫摩尔)和1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(33毫克,0.146毫摩尔)在DMF(0.4毫升)中的溶液中添加NaH(4.37毫克,0.182毫摩尔)。该反应混合物在室温下搅拌15小时,通过添加H₂O来淬灭,用EtOAc萃取。合并的有机层用H₂O洗涤,随后用盐水洗涤,在MgSO₄上干燥,过滤并在真空中浓缩。粗产物直接用于下一步骤而不进行进一步纯化。MS (ES) 637.2 (M+H)。

[1132] 步骤B.制备10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮

[1133] 1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯(64毫克,0.101毫摩尔)和TFA(0.2毫升,2.53毫摩尔)在CH₂Cl₂(0.45毫升)中的混合物在室温下搅拌30分钟,随后在真空中浓缩。残余物溶解在MeOH(0.4毫升)中,并在室温下添加K₂CO₃(49毫克,0.35毫摩尔)。该反应混合物在50℃下搅拌90小时。该反应混合物经疏水性玻璃料过滤并浓缩。残余物通过反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至40-80% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物(35毫克)。MS (ES) 491.1 (M+H)。

[1134] 步骤C. 制备3-((10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苄腈

[1135] 10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮(21毫克,0.043毫摩尔)和NaH(2.1毫克,0.086毫摩尔)在DMF(0.43毫升)中的混合物在0℃下搅拌。在30分钟后,向该混合物中添加3-(溴甲基)苄腈(17毫克,0.086毫摩尔)。随后将该混合物升温至室温,并搅拌附加的1小时。该混合物用饱和NH₄Cl水溶液淬灭,用Et₂O萃取,在Na₂SO₄上干燥,过滤并在真空中浓缩以获得标题化合物,其直接使用而不进行进一步纯化。MS (ES) 606.1 (M+H)。

[1136] 步骤D. 实施例85

[1137] 3-((10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苄腈(26毫克,0.043毫摩尔)、叠氮化钠(17毫克,0.26毫摩尔)和NH₄Cl(14毫克,0.26毫摩尔)在DMF(0.15毫升)中的混合物在120℃下搅拌15小时。将冷却的反应混合物过滤并通过反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至40-80% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物(15毫克)。MS (ES) 649.3 (M+H)。

[1138] 实施例86

[1139] 制备3-((11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)-5-硝基苯甲酸

[1140] I-86

[1141] 步骤A. 制备3-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-5-硝基苯甲酸甲酯

[1142] 根据实施例72 A中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(100毫克,0.22毫摩尔)和3-(氨甲基)-5-硝基苯甲酸甲酯2,2,2-三氟乙酸酯(104毫克,0.322毫摩尔)制备标题化合物(119毫克)。MS (ES) 658.2 (M+H)。

[1143] 步骤B. 实施例86

[1144] 根据实施例77中所述程序,使用3-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-5-硝基苯甲酸甲酯(59毫克,0.090毫摩尔)和1,3-二溴丙烷(45微升,0.045毫摩尔)制备标题化合物(18毫克)。MS (ES) 684.2 (M+H)。

[1145] 实施例87

[1146] 制备4-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)苯甲酸

[1147] I-87

[1148] 步骤A. 制备4-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯

[1149] 根据实施例72 A中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(75毫克,0.15毫摩尔)和4-(氨甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐(32毫克,0.16毫摩尔)制备标题化合物。MS (ES) 647.2 (M+H)。

[1150] 步骤B. 实施例87

[1151] 根据实施例77中所述程序,使用4-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(0.15毫摩尔)和1,3-二溴丙烷(76微升,0.75毫摩尔)制备标题化合物(55毫克)。MS (ES) 673.2 (M+H)。

[1152] 实施例88

[1153] 制备2-(4-(1*H*-四唑-5-基)苄基)-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮

[1154] I-88

[1155] 步骤A. 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-*N*-(4-氰基苄基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺

[1156] 根据实施例72 A中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺(75毫克,0.161毫摩尔)和4-(氨基苄基)苄腈盐酸盐(28毫克,0.169毫摩尔)制备标题化合物。MS (ES) 580.2 (M+H)。

[1157] 步骤B. 制备4-((11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)苄腈

[1158] 根据实施例77中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-*N*-(4-氰基苄基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺(0.093克,0.161毫摩尔)和1,3-二溴丙烷(82微升,0.81毫摩尔)制备标题化合物。MS (ES) 620.2 (M+H)。

[1159] 步骤B. 实施例88

[1160] 根据实施例85步骤D中所述程序,使用4-((11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)苄腈(100毫克,0.16毫摩尔)、叠氮化钠(63毫克,0.97毫摩尔)和氯化铵(52毫克,0.97毫摩尔)制备标题化合物(45毫克)。MS (ES) 663.3 (M+H)。

[1161] 实施例89

[1162] 制备2-(2-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)乙酸

[1163] I-89

[1164] 步骤A. 制备2-(2-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)乙酸甲酯

[1165] 根据实施例72 A中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺(58毫克,0.13毫摩尔)和2-(2-(氨基苄基)-1*H*-吡咯-1-基)乙酸甲酯(0.034克,0.20毫摩尔)制备标题化合物(74毫克)。MS (ES) 616.3 (M+H)。

[1166] 步骤B. 实施例89

[1167] 根据实施例72 B中所述程序,使用2-(2-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-1*H*-吡咯-1-基)乙酸甲酯(74毫克,0.12毫摩尔)制备标题化合物(65毫克)。MS (ES) 602.2 (M+H)。

[1168] 实施例90

[1169] 制备4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酸

[1170] I-90

[1171] 步骤A. 制备6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基氯

[1172] 在室温下向6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(275毫克,0.550毫摩尔)在CH₂Cl₂(11毫升)中的溶液中添加草酰氯(0.2毫升,2.2毫摩尔)和DMF(2.1微升,0.028毫摩尔)。该反应混合物在室温下搅拌3小时,随后在真空中浓缩以获得粗标题化合物,其用于后继反应而不进行进一步纯化。

[1173] 步骤B. 制备4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

[1174] 6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基氯(83毫克,0.16毫摩尔)、4-氨基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(40毫克,0.16毫摩尔)和DIPEA(84微升,0.481毫摩尔)在CH₂Cl₂(3.2毫升)中的混合物在室温下搅拌4小时,随后在真空中浓缩。残余物通过反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至30-95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物(55毫克)。MS (ES) 731.3 (M+H)。

[1175] 步骤C. 实施例90

[1176] 4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(55毫克,0.075毫摩尔)和2M LiOH(400微升,0.80毫摩尔)在THF(2.0毫升)中的混合物在50℃下搅拌3小时。该反应混合物用1M HCl酸化,用EtOAc萃取,在MgSO₄上干燥,过滤并在真空中浓缩。残余物通过反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至15-95% CH₃CN 0.1% NH₄OH)纯化以获得白色固体形式的标题化合物(35毫克)。MS (ES) 717.3 (M+H)。

[1177] 实施例91

[1178] 制备4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-2-吗啉代苯甲酸

[1179] I-91

[1180] 步骤A. 制备4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-2-吗啉代苯甲酸甲酯

[1181] 根据实施例90 B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基氯(35毫克,0.068毫摩尔)和4-氨基-2-吗啉代苯甲酸甲酯(16毫克,0.068毫摩尔)制备标题化合物(24毫克)。MS (ES) 718.2 (M+H)。

[1182] 步骤B. 实施例91

[1183] 根据实施例90 C中所述程序,使用4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-2-吗啉代苯甲酸甲酯(24毫克,0.033毫摩尔)制备标题化合物(18毫克)。MS (ES) 704.2 (M+H)。

[1184] 实施例92

[1185] 制备4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)苯甲酸

[1186] I-92

[1187] 步骤A. 制备4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)苯甲酸甲酯

[1188] 根据实施例90 B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基氯(51毫克,0.099毫摩尔)和4-氨基-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)苯甲酸甲酯(25毫克,0.099毫摩尔)制备标题化合物(50毫克)。MS (ES) 733.3 (M+H)。

[1189] 步骤B. 实施例92

[1190] 根据实施例90 C中所述程序,使用4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)苯甲酸甲酯(45毫克,0.061毫摩尔)制备标题化合物(41毫克)。MS (ES) 719.3 (M+H)。

[1191] 实施例93

[1192] 制备4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-2-(三氟甲基)苯甲酸

[1193] I-93

[1194] 步骤A. 制备4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

[1195] 根据实施例90 B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基氯(52毫克,0.10毫摩尔)和4-氨基-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(22毫克,0.10毫摩尔)制备标题化合物(49毫克)。MS (ES) 700.2 (M+H)。

[1196] 步骤B. 实施例93

[1197] 4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(20毫克,0.029毫摩尔)、1,3-二溴丙烷(7.2微升,0.071毫摩尔)和Cs₂CO₃(46毫克,0.14毫摩尔)在DMF(0.57毫升)中的混合物在80℃下搅拌15小时。该反应用10% Na₂S₂O₃淬灭。该混合物用EtOAc萃取并在真空中浓缩。该粗酯溶解在THF(0.30毫升)中并添加2M LiOH水溶液(73微升,0.15毫摩尔)。该反应混合物在50℃下搅拌3小时,随后在真空中浓缩。残余物通过反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至45-95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物(8毫克)。MS (ES) 727.2 (M+H)。

[1198] 实施例94

[1199] 制备4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-2-氟苯甲酸

[1200] I-94

[1201] 步骤A. 制备4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-2-氟苯甲酸甲酯

[1202] 根据实施例90 B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基氯(52毫克,0.10毫摩尔)和4-氨基-2-氟苯甲酸甲酯(17毫克,0.10毫摩尔)制备标题化合物(45毫克)。MS (ES) 651.2 (M+H)。

[1203] 步骤B. 实施例94

[1204] 根据实施例93 B中所述程序,使用4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-2-氟苯甲酸甲酯(25毫克,0.038毫摩尔)和1,3-二溴丙烷(9.7微升,0.096毫摩尔)制备标题化合物(14毫克)。MS (ES) 677.2 (M+H)。

[1205] 实施例95

[1206] 制备4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-3-氟苯甲酸

[1207] I-95

[1208] 步骤A. 制备4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-3-氟苯甲酸甲酯

[1209] 根据实施例90 B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基氯(52毫克,0.10毫摩尔)和4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯(17毫克,0.10毫摩尔)制备标题化合物(35毫克)。MS (ES) 651.2 (M+H)。

[1210] 步骤B. 实施例95

[1211] 根据实施例93 B中所述程序,使用4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-3-氟苯甲酸甲酯(25毫克,0.038毫摩尔)和1,3-二溴丙烷(9.7微升,0.096毫摩尔)制备标题化合物(17毫克)。MS (ES) 677.2 (M+H)。

[1212] 实施例96

[1213] 制备3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-2-甲基苯甲酸

[1214] I-96

[1215] 步骤A. 制备3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-2-甲基苯甲酸甲酯

[1216] 根据实施例90 B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基氯(52毫克,0.10毫摩尔)和3-氨基-4-甲基苯甲酸甲酯(18毫克,0.11毫摩尔)制备标题化合物(60毫克)。MS (ES) 647.2 (M+H)。

[1217] 步骤B. 实施例96

[1218] 根据实施例93 B中所述程序,使用3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-2-甲基苯甲酸甲酯(60毫克,0.092毫摩尔)和1,3-二溴丙烷(25.4微升,0.250毫摩尔)制备标题化合物(31毫克)。MS (ES) 673.2 (M+H)。

[1219] 实施例97

[1220] 制备4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-3-甲基苯甲酸

[1221] I-97

[1222] 步骤A.制备4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-3-甲基苯甲酸甲酯

[1223] 根据实施例90 B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基氯(52毫克,0.10毫摩尔)和4-氨基-3-甲基苯甲酸甲酯(18毫克,0.11毫摩尔)制备标题化合物(55毫克)。MS (ES) 647.2 (M+H)。

[1224] 步骤B.实施例97

[1225] 根据实施例93 B中所述程序,使用3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-2-甲基苯甲酸甲酯(55毫克,0.092毫摩尔)和1,3-二溴丙烷(25微升,0.25毫摩尔)制备标题化合物(27毫克)。MS (ES) 673.2 (M+H)。

[1226] 实施例98

[1227] 制备5-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-2-甲基苯甲酸

[1228] I-98

[1229] 步骤A.制备5-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-2-甲基苯甲酸甲酯

[1230] 根据实施例90 B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基氯(50毫克,0.10毫摩尔)和5-氨基-2-甲基苯甲酸甲酯(18毫克,0.11毫摩尔)制备标题化合物。MS (ES) 647.2 (M+H)。

[1231] 步骤B.实施例98

[1232] 根据实施例93 B中所述程序,使用5-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-2-甲基苯甲酸甲酯(64毫克,0.10毫摩尔)和1,3-二溴丙烷(25微升,0.25毫摩尔)制备标题化合物(33毫克)。MS (ES) 673.2 (M+H)。

[1233] 实施例99

[1234] 制备4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-2-甲基苯甲酸

[1235] I-99

[1236] 步骤A.制备4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-2-甲基苯甲酸甲酯

[1237] 根据实施例90 B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基氯(52毫克,0.10毫摩尔)和4-氨基-2-

甲基苯甲酸甲酯(18毫克,0.11毫摩尔)制备标题化合物。MS (ES) 647.2 (M+H)。

[1238] 步骤B. 实施例99

[1239] 根据实施例93 B中所述程序,使用4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-2-甲基苯甲酸甲酯(64毫克,0.10毫摩尔)和1,3-二溴丙烷(25微升,0.25毫摩尔)制备标题化合物(29毫克)。MS (ES) 673.2 (M+H)。

[1240] 实施例100

[1241] 制备3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-4-甲基苯甲酸

[1242] I-100

[1243] 步骤A. 制备3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-4-甲基苯甲酸甲酯

[1244] 根据实施例90 B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基氯(52毫克,0.10毫摩尔)和3-氨基-4-甲基苯甲酸甲酯(18毫克,0.11毫摩尔)制备标题化合物。MS (ES) 647.2 (M+H)。

[1245] 步骤B. 实施例100

[1246] 根据实施例93 B中所述程序,使用3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-4-甲基苯甲酸甲酯(64毫克,0.10毫摩尔)和1,3-二溴丙烷(25微升,0.25毫摩尔)制备标题化合物(39毫克)。MS (ES) 673.2 (M+H)。

[1247] 实施例101

[1248] 制备8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮

[1249] I-101

[1250] 步骤A. 制备6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-*N*-(3-(三氟甲氧基)苯基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺

[1251] 根据实施例72 A中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(50毫克,0.10毫摩尔)和3-(三氟甲氧基)苯胺(16微升,0.12毫摩尔)制备标题化合物。MS (ES) 659.2 (M+H)。

[1252] 步骤B. 实施例101

[1253] 根据实施例93 B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-*N*-(3-(三氟甲氧基)苯基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺(66毫克,0.10毫摩尔)和1,3-二溴丙烷(25微升,0.25毫摩尔)制备标题化合物(46毫克)。MS (ES) 673.2 (M+H)。

[1254] 实施例102

[1255] 制备6-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)烟酸

[1256] I-102

[1257] 步骤A. 制备8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮

[1258] 根据实施例85 A和B中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯,并用1,2,3-氧杂噻嗪-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物取代1,2,3-氧杂噻嗪烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物以75%的产率制备标题化合物。

[1259] 步骤B. 制备6-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)烟酸甲酯

[1260] 在0℃下向8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮(20毫克,0.037毫摩尔)在DMF(1毫升)中的溶液中添加NaH(1.8毫克,0.045毫摩尔)和催化量的TBAI的混合物,接着添加6-(溴甲基)烟酸甲酯(14毫克,0.063毫摩尔)。该反应混合物在室温下搅拌2小时,并用EtOAc(5毫升)稀释,随后用水(3毫升)淬灭。有机层用水(3×5毫升)洗涤、在MgSO₄上干燥并在真空中浓缩以获得粗标题产物,其用于下一步骤而不进行附加的纯化。

[1261] 步骤C. 实施例102

[1262] 向6-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)烟酸甲酯(粗,0.037毫摩尔)在MeOH与二氧杂环己烷(1毫升/2毫升)的混合物中的溶液中添加氢氧化钠(0.2毫升,2*M*溶液)。该反应混合物在室温下搅拌3小时,用1 *N* HCl(2毫升)酸化,随后在真空中浓缩。残余物通过使用DCM/MeOH的柱色谱法(Combi-flash Rf, 0至30% MeOH梯度)纯化以获得黄色固体形式的标题化合物(14毫克,57%)。¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 9.06 (s, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 4.82 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.93 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.16 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.75-1.63 (m, 2H); LCMS (ES) *t*R: 0.776分钟(>99%, ELSD), 674.2 [M+1]。

[1263] 实施例103

[1264] 制备5-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)呋喃-2-甲酸

[1265] I-103

[1266] 根据实施例102 B和C中所述程序,使用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮和5-(氯甲基)呋喃-2-甲酸甲酯制备标题化合物。¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 7.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 6.44 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.90 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.82-3.80 (m, 2H), 3.29 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.17-2.13 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.95 (s, 3H),

1.58-1.53 (m, 2H); LCMS (ES) tR: 0.796分钟(>99%, ELSD), 663.2 [M+1]。

[1267] 实施例104

[1268] 制备4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1H-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吡啶-2(3H)-基)喹啉-8-甲酸

[1269] I-104

[1270] 步骤A.制备4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1H-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吡啶-2(3H)-基)喹啉-8-甲酸甲酯

[1271] 向火焰干燥的烧瓶中装入Pd₂(dba)₃(1毫克,0.5摩尔%)、Xantphos(2毫克,1摩尔%)、碳酸铯(27毫克,0.084毫摩尔)、8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吡啶-1-酮(30毫克,0.056毫摩尔)、4-溴喹啉-8-甲酸甲酯(18毫克,0.067毫摩尔)和1,4-二氧杂环己烷(1毫升)。该反应混合物在氩气下脱气10分钟并在110℃下搅拌16小时,随后溶剂在真空中浓缩。残余物通过硅藻土垫用MeOH过滤,随后在真空中除去溶剂以获得粗标题化合物,其用于下一反应而不进行进一步纯化。

[1272] 步骤B.实施例104

[1273] 向4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1H-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吡啶-2(3H)-基)喹啉-8-甲酸甲酯(粗品,0.056毫摩尔)在甲醇和二氧杂环己烷(1毫升/2毫升)的混合物中的溶液中添加氢氧化钠(0.2毫升,2M溶液)。该反应混合物在室温下搅拌3小时并随后在真空中浓缩。残余物通过反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至45-95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得黄色固体形式的标题化合物(22毫克,58%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm) 9.17 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 12.8, 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 4.20 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.75-3.50 (m, 2H), 3.04 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.20-2.05 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.87-1.73 (m, 2H); LCMS (ES) tR: 1.392分钟(>99%, ELSD), 711.2 [M+1]。

[1274] 实施例105

[1275] 制备4-(11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1H-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吡啶-2(3H)-基)喹啉-8-甲酸

[1276] I-105

[1277] 根据实施例104步骤A和B中所述程序,使用11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吡啶-1-酮和4-溴喹啉-8-甲酸酯制备标题化合物;¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ (ppm) 9.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 12.4, 7.6 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 4.29 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.06 (t, J = 7.2 Hz,

2H), 2.26 (s, 6H), 2.15-2.01 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.88-1.78 (m, 2H); LCMS (ES) tR: 1.318分钟(>99%, ELSD), m/z: 677.1 [M+1]。

[1278] 实施例106

[1279] 制备4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-7-甲酸

[1280] I-106

[1281] 根据实施例104 A和B中所述程序,使用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮和4-溴-1-甲基-3*a*,7*a*-二氢-1*H*-吡啶-7-甲酸甲酯制备标题化合物;¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ (ppm) 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.09-2.03 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.79-1.70 (m, 2H); LCMS (ES) tR: 1.515分钟(>99%, ELSD), m/z: 713.2 [M+1]。

[1282] 实施例107

[1283] 制备5-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)喹啉-8-甲酸

[1284] I-107

[1285] 根据实施例104 A和B中所述程序,使用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮和5-溴喹啉-8-甲酸甲酯制备标题化合物;¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ (ppm) 9.15 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80-7.72 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 4.20 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.75-3.50 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.12-2.05 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.89-1.69 (m, 2H); LCMS (ES) tR: 1.377分钟(>99%, ELSD), m/z: 711.1 [M+1]。

[1286] 实施例108

[1287] 制备8-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)喹啉-5-甲酸

[1288] I-108

[1289] 根据实施例104 A和B中所述程序,使用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮和8-溴喹啉-5-甲酸甲酯制备标题化合物;¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ (ppm) 9.32 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 8.90 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.8, 3.6 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.33 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.94 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.02 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.22

(s, 6H), 2.06 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.80–1.68 (m, 2H); LCMS (ES) tR: 1.380分钟(>99%, ELSD), m/z: 711.1 [M+1]。

[1290] 实施例109

[1291] 制备(R)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-1(2H)-酮

[1292] I-109

[1293] 步骤A.制备(R)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酸乙酯

[1294] 向装有磁力搅拌棒的火焰干燥的圆底烧瓶(50毫升)中添加6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酸乙酯(360毫克,0.683摩尔)和无水DMF(2毫升),将该溶液在冰浴中在氮气氛围下搅拌。添加氢化钠(60%)(25毫克,0.62摩尔),在3分钟后添加(R)-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物。将该反应混合物在冰浴中搅拌20分钟,并随后在室温下搅拌整夜。该反应混合物用乙酸乙酯(50毫升)稀释并用盐水洗涤(2×30毫升),用无水MgSO₄干燥,过滤并使用旋转蒸发仪浓缩。残余物通过快速色谱法(Combi-flash Rf, 己烷/丙酮80/20)纯化以获得标题化合物(305毫克,65%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.66 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.32 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6.65 (s, 2H), 4.30 (q, 2H, $J = 8$ Hz), 4.20 (m, 2H), 4.03 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 3.87 (s, 3H), 3.39–3.30 (m, 4H), 3.09 (m, 2H), 2.35 (两个s, 6H), 2.09–2.00 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.29–1.18 (多d, 共3H), 0.99 (tr, 3H, $J = 8$ Hz)。MS (ES) 686.3 (M+H)。

[1295] 步骤B.实施例109

[1296] 将(R)-1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酸乙酯(218毫克,0.32摩尔)在无CH₂Cl₂中的溶液在0℃下在冰浴中冷却。逐滴添加TFA(1.5毫升),该反应混合物在室温下搅拌2小时。在真空中除去溶剂,添加无水乙醇(10毫升),随后添加无水K₂CO₃(829毫克,1.92毫摩尔)。该反应混合物在室温下搅拌整夜。该反应混合物用乙酸乙酯(60毫升)稀释并用盐水洗涤(2×30毫升)。有机层用无水MgSO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。残余物通过快速色谱法(Combi-flash Rf, CH₂Cl₂/甲醇 = 0–10%梯度)纯化以获得标题化合物(150毫克,87%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.64 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.31 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6.65 (s, 2H), 5.63 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 4.03 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 3.87 (s, 3H), 3.85–3.73 (m, 2H), 3.39–3.30 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.25 (tr, 2H, $J = 8$ Hz), 2.07–2.05 (s, 6H), 1.18 (m, 3H)。MS (ES) 539.5 (M+H)。

[1297] 实施例110

[1298] 制备(S)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-1(2H)-酮

[1299] I-110

[1300] 根据实施例109 A和B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酸乙酯和(S)-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物制备标题化合物。MS (ES) 539.2 (M+H)。

[1301] 实施例111

[1302] 制备7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮

[1303] I-111

[1304] 根据实施例109 A和B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯和5-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物制备标题化合物。MS (ES) 539.2 (M+H)。

[1305] 实施例112

[1306] 制备(S)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮

[1307] I-112

[1308] 根据实施例109 A和B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯和(R)-5-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物制备标题化合物。MS (ES) 539.2 (M+H)。

[1309] 实施例113

[1310] 制备(R)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮

[1311] I-113

[1312] 根据实施例109 A和B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯和(S)-5-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物制备标题化合物。MS (ES) 539.2 (M+H)。

[1313] 实施例114

[1314] 制备8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮

[1315] I-114

[1316] 根据实施例109 A和B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯和4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物制备标题化合物。MS (ES) 553.2 (M+H)。

[1317] 实施例115

[1318] 制备8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮

[1319] I-115

[1320] 根据实施例109 A和B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯和5-甲基-1,2,3-氧杂噻唑-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物制备标题化合物。MS (ES) 553.2 (M+H)。

[1321] 实施例116

[1322] 制备8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-5-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮

[1323] I-116

[1324] 根据实施例109 A和B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯和6-甲基-1,2,3-氧杂噻嗪-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物制备标题化合物。MS (ES) 553.2 (M+H)。

[1325] 实施例117

[1326] 制备7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮

[1327] I-117

[1328] 根据实施例109 A和B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯和1,2,3-氧杂噻嗪烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物制备标题化合物。MS (ES) 525.2 (M+H)。

[1329] 实施例118

[1330] 制备8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮

[1331] I-118

[1332] 根据实施例109 A和B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯和1,2,3-氧杂噻嗪-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物制备标题化合物。MS (ES) 539.2 (M+H)。

[1333] 实施例119

[1334] 制备(3*R*)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3,4-二甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮

[1335] I-119

[1336] 根据实施例109 A和B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯和(4*R*)-4,5-二甲基-1,2,3-氧杂噻嗪烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物制备标题化合物。MS (ES) 553.2 (M+H)。

[1337] 实施例120

[1338] 制备(*R*)-4-((7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯甲酸

[1339] I-120

[1340] 向装有磁力搅拌棒的火焰干燥的圆底烧瓶(25毫升)中添加(*R*)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮(25毫克,46.3毫摩尔)和无水 DMF(2毫升),溶液在冰浴中在氮气气氛下搅拌。向该反应混合物中添加氢化钠(60%)(5.5毫克,78.7毫摩尔)并搅拌10分钟。向该反应混合物中添加4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(1.7当量),随后在冰浴中搅拌10分钟。将该反应混合物升温至室温,再搅拌1小时,随后用乙酸乙酯(20毫升)稀释。该有机溶液用盐水(2×10毫升)洗涤,在无水的MgSO₄上干燥,过滤并在真空中浓缩。残余物溶解在THF和MeOH(4毫升,1:1)的混合物中,并添加NaOH(2*M*,1毫升)水溶液。该反应在室温下搅拌,同时通过LCMS监控进展直到完成。该反应混合物用HCl(1.2 *M*)酸化,浓缩至其初始体积的1/2,用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。有机层在真空中浓缩。残余物通过反相制备HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度至50-95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得黄色固体形式的标题化合物

(22毫克, 58%)。使用旋转蒸发仪浓缩并溶解在DMSO与MEOH的混合物中并通过HPLC (Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度50-95% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物(81%产率)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.04 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.59 (tr, 1H, J = 16 Hz), 4.04-4.00 (m, 4H), 3.93和3.89 (s, 3H), 3.64-3.37 (m, 4H), 2.35 (s, 6H), 2.25 (m, 2H), 2.07-2.05 (s, 6H), 1.13和1.08 (d, 3H, J = 8Hz)。MS (ES) 673.2 (M+H)。

[1341] 实施例121

[1342] 制备(R)-3-((7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯甲酸

[1343] I-121

[1344] 根据实施例120中所述程序,使用(R)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和3-(溴甲基)苯甲酸甲酯制备标题化合物(68%产率)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.02 (m, 2H), 7.68 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.59 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.55 (m, 1H), 4.04 (m, 4H), 3.99和3.89 (s, 3H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.25 (m, 2H), 2.07-2.05 (多s, 6H), 1.12和1.08 (d, 3H, J = 8Hz)。MS (ES) 673.2 (M+H)。

[1345] 实施例122

[1346] 制备(R)-6-((7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)烟酸

[1347] I-122

[1348] 根据实施例120中所述程序,使用(R)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和6-(溴甲基)烟酸甲酯制备标题化合物(78%产率)。¹H NMR (CDCl₃) δ 9.10 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.29 (m, 1H), 7.58 (d, 1H, J = 8Hz), 7.48 (tr, 1H, J = 8 Hz), 7.27 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.56 (s, 2H), 5.58和5.48 (dd, 1H, J₁ = 24 Hz, J₂ = 64 Hz), 4.28和4.17 (dd, 1H, J₁ = 24 Hz, J₂ = 64 Hz), 4.04-3.73 (m, 7H), 3.73-3.547 (m, 2H), 3.35-3.24 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.18-2.10 (m, 2H), 2.07-2.05 (多s, 6H), 1.08和1.03 (d, 3H, J = 8Hz)。MS (ES) 674.2 (M+H)。

[1349] 实施例123

[1350] 制备(R)-5-((7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)呋喃-2-甲酸

[1351] I-123

[1352] 根据实施例120中所述程序,使用(R)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和5-(溴甲基)呋喃-2-甲酸甲酯制备标题化合物(78%产率)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.67 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.27-7.15 (m, 2H), 6.56 (s, 2H), 6.49 (d, 1H, J = 3 Hz), 5.43和5.26 (dd, 1H, J₁ = 16 Hz, J₂ = 60 Hz), 4.31和4.15 (dd, 1H, J₁ = 16 Hz, J₂ = 60 Hz), 4.04-3.73 (m, 7H), 3.73-3.54 (m, 2H), 3.35-3.24 (m, 2H), 2.25 (s, 6H),

2.18-2.10 (m, 2H), 2.07-2.05 (多s, 3H), 1.08和1.03 (d, 3H, J = 8 Hz)。MS (ES) 663.2 (M+H)。

[1353] 实施例124-155以平行方式制备,产率为47-88%。

[1354] 实施例124

[1355] 制备6-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)烟酸

[1356] I-124

[1357] 根据实施例120中所述程序,使用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮和6-(溴甲基)烟酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 688.2 (M+H)。

[1358] 实施例125

[1359] 制备3-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)苯甲酸

[1360] I-125

[1361] 根据实施例120中所述程序,使用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮和3-(溴甲基)苯甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 687.2 (M+H)。

[1362] 实施例126

[1363] 制备5-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)呋喃-2-甲酸

[1364] I-126

[1365] 根据实施例120中所述程序,使用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮和5-(溴甲基)呋喃-2-甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 677.2 (M+H)。

[1366] 实施例127

[1367] 制备4-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)苯甲酸

[1368] I-127

[1369] 根据实施例120中所述程序,使用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮和4-(溴甲基)苯甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 687.2 (M+H)。

[1370] 实施例128

[1371] 制备5-((7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)呋喃-2-甲酸

[1372] I-128

[1373] 根据实施例120中所述程序,使用7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和5-(溴甲基)呋喃-2-甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 663.2 (M+H)。

[1374] 实施例129

[1375] 制备6-((7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)烟酸

[1376] I-129

[1377] 根据实施例120中所述程序,使用7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和6-(溴甲基)烟酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 674.2 (M+H)。

[1378] 实施例130

[1379] 制备4-((7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯甲酸

[1380] I-130

[1381] 根据实施例120中所述程序,使用7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和4-(溴甲基)苯甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 673.2 (M+H)。

[1382] 实施例131

[1383] 制备3-((7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯甲酸

[1384] I-131

[1385] 根据实施例120中所述程序,使用7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和3-(溴甲基)苯甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 673.2 (M+H)。

[1386] 实施例132

[1387] 制备5-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)呋喃-2-甲酸

[1388] I-132

[1389] 根据实施例120中所述程序,使用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮和5-(溴甲基)呋喃-2-甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 677.2 (M+H)。

[1390] 实施例133

[1391] 制备4-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)苯甲酸

[1392] I-133

[1393] 根据实施例120中所述程序,使用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡

噪-1-酮和4-(溴甲基)苯甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 687.2 (M+H)。

[1394] 实施例134

[1395] 制备6-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)烟酸

[1396] I-134

[1397] 根据实施例120中所述程序,使用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮和6-(溴甲基)烟酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 688.2 (M+H)。

[1398] 实施例135

[1399] 制备3-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)苯甲酸

[1400] I-135

[1401] 根据实施例120中所述程序,使用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮和3-(溴甲基)苯甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 687.2 (M+H)。

[1402] 实施例136

[1403] 制备(S)-3-((7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯甲酸

[1404] I-136

[1405] 根据实施例120中所述程序,使用(S)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和3-(溴甲基)苯甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 673.2 (M+H)。

[1406] 实施例137

[1407] 制备(S)-6-((7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)烟酸

[1408] I-137

[1409] 根据实施例120中所述程序,使用(S)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和6-(溴甲基)烟酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 674.2 (M+H)。

[1410] 实施例138

[1411] 制备(S)-5-((7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)呋喃-2-甲酸

[1412] I-138

[1413] 根据实施例120中所述程序,使用(S)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和5-(溴甲基)呋喃-2-甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 663.2 (M+H)。

[1414] 实施例139

[1415] 制备(S)-4-((7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯甲酸

[1416] I-139

[1417] 根据实施例120中所述程序,使用(S)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和4-(溴甲基)苯甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 673.2 (M+H)。

[1418] 实施例140

[1419] 制备4-((7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯甲酸

[1420] I-140

[1421] 根据实施例120中所述程序,使用7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和4-(溴甲基)苯甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 659.2 (M+H)。

[1422] 实施例141

[1423] 制备3-((7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯甲酸

[1424] I-141

[1425] 根据实施例120中所述程序,使用7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和3-(溴甲基)苯甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 659.2 (M+H)。

[1426] 实施例142

[1427] 制备6-((7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)烟酸

[1428] I-142

[1429] 根据实施例120中所述程序,使用7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和6-(溴甲基)烟酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 660.2 (M+H)。

[1430] 实施例143

[1431] 制备5-((7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)呋喃-2-甲酸

[1432] I-143

[1433] 根据实施例120中所述程序,使用7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和5-(溴甲基)呋喃-2-甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 649.2 (M+H)。

[1434] 实施例144

[1435] 制备4-(((3*R*)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3,4-二甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯甲酸

[1436] I-144

[1437] 根据实施例120中所述程序,使用(3*R*)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙

基)-3,4-二甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和4-(溴甲基)苯甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 687.2 (M+H)。

[1438] 实施例145

[1439] 制备3-(((3*R*)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3,4-二甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯甲酸

[1440] I-145

[1441] 根据实施例120中所述程序,使用(3*R*)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3,4-二甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和3-(溴甲基)苯甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 687.2 (M+H)。

[1442] 实施例146

[1443] 制备6-(((3*R*)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3,4-二甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)烟酸

[1444] I-146

[1445] 根据实施例120中所述程序,使用(3*R*)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3,4-二甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和6-(溴甲基)烟酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 688.2 (M+H)。

[1446] 实施例147

[1447] 制备5-(((3*R*)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3,4-二甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)呋喃-2-甲酸

[1448] I-147

[1449] 根据实施例120中所述程序,使用(3*R*)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3,4-二甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和5-(溴甲基)呋喃-2-甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 677.2 (M+H)。

[1450] 实施例148

[1451] 制备(S)-5-((7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)呋喃-2-甲酸

[1452] I-148

[1453] 根据实施例120中所述程序,使用(S)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和5-(溴甲基)呋喃-2-甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 663.2 (M+H)。

[1454] 实施例149

[1455] 制备(S)-6-((7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)烟酸

[1456] I-149

[1457] 根据实施例120中所述程序,使用(S)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和6-(溴甲基)烟酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 674.2 (M+H)。

[1458] 实施例150

[1459] 制备(S)-4-((7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯甲酸

[1460] I-150

[1461] 根据实施例120中所述程序,使用(R)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和4-(溴甲基)苯甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 673.2 (M+H)。

[1462] 实施例151

[1463] 制备(S)-3-((7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯甲酸

[1464] I-151

[1465] 根据实施例120中所述程序,使用(S)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和3-(溴甲基)苯甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 673.2 (M+H)。

[1466] 实施例152

[1467] 制备(R)-5-((7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)呋喃-2-甲酸

[1468] I-152

[1469] 根据实施例120中所述程序,使用(R)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和5-(溴甲基)呋喃-2-甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 663.2 (M+H)。

[1470] 实施例153

[1471] 制备(R)-6-((7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)烟酸

[1472] I-153

[1473] 根据实施例120中所述程序,使用(R)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和6-(溴甲基)烟酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 674.2 (M+H)。

[1474] 实施例154

[1475] 制备(R)-4-((7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯甲酸

[1476] I-154

[1477] 根据实施例120中所述程序,使用(S)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和4-(溴甲基)苯甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 673.2 (M+H)。

[1478] 实施例155

[1479] 制备(R)-3-((7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯甲酸

[1480] I-155

[1481] 根据实施例120中所述程序,使用(R)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙

基)-4-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和3-(溴甲基)苯甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 673.2 (M+H)。

[1482] 实施例156

[1483] 制备(R)-4-(7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)苯甲酸

[1484] I-156

[1485] 向装有磁力搅拌棒的火焰干燥的圆底烧瓶(25毫升)中添加(R)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮(25毫克,46.3毫摩尔)和无水1,4-二氧杂环己烷(2毫升)。顺序添加Cs₂CO₃(28毫克,83.7毫摩尔)、Pd₂(dba)₃(1毫克,1.1毫摩尔)、Xanthpos(2毫克,3.3毫摩尔)和4-溴苯甲酸甲酯(1.2当量)。该反应混合物在120℃下搅拌整夜。该反应混合物在真空中浓缩,残余物通过快速色谱法(Combi-flash Rf, DCM/甲醇 = 0-10%梯度)纯化以获得酯中间体,其溶解在THF与MeOH(4毫升,1:1)的混合物中,接着添加NaOH(2M, 1毫升)水溶液。该反应在室温下搅拌直到皂化完全,同时通过LCMS监控进展。该反应混合物用HCl(1.2M)酸化,浓缩至其初始体积的1/2,并用乙酸乙酯稀释。所得溶液用水洗涤,在MgSO₄上干燥并在真空中浓缩。残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由50-95% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物(65%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.14 (m, 2H), 7.69 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.14 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 6.64 (s, 2H), 4.09-4.06 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.40-3.36 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.25 (m, 2H), 2.07-2.05 (s, 6H), 1.13和1.08 (d, 3H, J = 8Hz)。MS (ES) 659.2 (M+H)。

[1486] 实施例157

[1487] 制备(R)-3-(7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)苯甲酸

[1488] I-157

[1489] 根据实施例156中所述程序,使用(R)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和3-溴苯甲酸甲酯制备标题化合物(55%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.04 (m, 2H), 7.68 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.60 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.67 (s, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.01-3.99 (m, 2H), 3.92和3.90 (s, 3H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.40-3.36 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.25 (m, 2H), 2.07-2.05 (多s, 6H), 1.24和1.17 (d, 3H, J = 8Hz)。MS (ES) 659.2 (M+H)。

[1490] 实施例158

[1491] 制备(R)-5-(7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)喹啉-8-甲酸

[1492] I-158

[1493] 根据实施例156中所述程序,使用(R)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和5-溴喹啉-8-甲酸甲酯制备标题化合物(44%)。¹H NMR (MeOH-d₄) δ 9.14 (m, 1H), 8.82

(dd, 1H, $J_1 = 8\text{Hz}$, $J_2 = 16\text{Hz}$), 8.81和8.79 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.58 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7.81和7.68 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.31和6.31 (s, 2H), 4.49-4.24 (m, 1H), 4.22-3.95 (m, 3H), 3.98-3.85 (多s, 3H), 2.31 (多s, 6H), 2.18-2.05 (m, 8H), 1.31和1.13 (多s, 3H)。MS (ES) 710.2 (M+H)。

[1494] 实施例159

[1495] 制备(R)-4-(7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酸

[1496] I-159

[1497] 根据实施例156中所述程序,使用(R)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和4-溴-1-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酸甲酯制备标题化合物(35%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7.58 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7.54 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7.32-7.01 (m, 3H), 6.64 (s, 2H), 4.29-4.22 (m, 3H), 4.16-4.13 (m, 2H), 4.08-3.75 (多s, 6H), 3.73-3.38 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.18-2.05 (m, 2H), 2.12-2.19 (多s, 6H), 1.26和1.20 (d, 3H, $J = 8\text{Hz}$)。MS (ES) 712.3 (M+H)。

[1498] 实施例160

[1499] 制备(R)-6-(7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲酸

[1500] I-160

[1501] 根据实施例156中所述程序,使用(R)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和6-溴-1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲酸甲酯制备标题化合物(55%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.17 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7.81 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7.72 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7.32 (m, 2H), 6.31 (s, 2H), 6.34 (tr, 1H, $J = 4\text{Hz}$), 4.29-4.22 (m, 3H), 4.19-4.16 (m, 2H), 4.02-3.90 (多s, 3H), 3.84-3.78 (多s, 3H), 3.39 (m, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.18-2.05 (m, 2H), 2.15-2.12 (多s, 6H), 1.24和1.16 (d, 3H, $J = 8\text{Hz}$)。MS (ES) 712.2 (M+H)。

[1502] 实施例161

[1503] 制备5-(7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)喹啉-8-甲酸

[1504] I-161

[1505] 根据实施例156中所述程序,使用7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和5-溴喹啉-8-甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 696.2 (M+H)。

[1506] 实施例162

[1507] 制备6-(7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲酸

[1508] I-162

[1509] 根据实施例156中所述程序,使用7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和6-溴-1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 698.2 (M+H)。

[1510] 实施例163

[1511] 制备4-(7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酸

[1512] I-163

[1513] 根据实施例156中所述程序,使用7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和4-溴-1-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 698.2 (M+H)。

[1514] 实施例164

[1515] 制备5-((3*R*)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3,4-二甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)喹啉-8-甲酸

[1516] I-164

[1517] 根据实施例156中所述程序,使用(3*R*)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3,4-二甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和5-溴喹啉-8-甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 724.2 (M+H)。

[1518] 实施例165

[1519] 制备(S)-3-(7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)苯甲酸

[1520] I-165

[1521] 根据实施例156中所述程序,使用(S)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和3-溴苯甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 659.2 (M+H)。

[1522] 实施例166

[1523] 制备(S)-4-(7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)苯甲酸

[1524] I-166

[1525] 根据实施例156中所述程序,使用(S)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和4-溴苯甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 659.2 (M+H)。

[1526] 实施例167

[1527] 制备(S)-4-(7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酸

[1528] I-167

[1529] 根据实施例156中所述程序,使用(S)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和

4-溴-1-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 712.2 (M+H)。

[1530] 实施例168

[1531] 制备(S)-5-(7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)喹啉-8-甲酸

[1532] I-168

[1533] 根据实施例156中所述程序,使用(S)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和5-溴喹啉-8-甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 710.2 (M+H)。

[1534] 实施例169

[1535] 制备(S)-6-(7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲酸

[1536] I-169

[1537] 根据实施例156中所述程序,使用(S)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和6-溴-1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 712.2 (M+H)。

[1538] 实施例170

[1539] 制备(R)-4-(7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酸

[1540] I-170

[1541] 根据实施例156中所述程序,使用(R)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和4-溴-1-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 712.2 (M+H)。

[1542] 实施例171

[1543] 制备(R)-3-(7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)苯甲酸

[1544] I-171

[1545] 根据实施例156中所述程序,使用(R)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和3-溴苯甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 659.2 (M+H)。

[1546] 实施例172

[1547] 制备(R)-4-(7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)苯甲酸

[1548] I-172

[1549] 根据实施例156中所述程序,使用(R)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和4-溴苯甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 659.2 (M+H)。

[1550] 实施例173

[1551] 制备(R)-5-(7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)喹啉-8-甲酸

[1552] I-173

[1553] 根据实施例156中所述程序,使用(R)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和5-溴喹啉-8-甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 659.2 (M+H)。

[1554] 实施例174

[1555] 制备(R)-6-(7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲酸

[1556] I-174

[1557] 根据实施例156中所述程序,使用(R)-7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-4-甲基-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-1(2*H*)-酮和6-溴-1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 712.2 (M+H)。

[1558] 实施例175

[1559] 制备4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)苯甲酸

[1560] I-175

[1561] 4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯(38毫克,0.060毫摩尔)、1,3-二溴丙烷(30.4微升,0.300毫摩尔)、Cs₂CO₃(195毫克,0.600毫摩尔)在DMF(1.200毫升)中的溶液在100℃下搅拌20小时。过滤该Cs₂CO₃,将溶液浓缩。残余物溶解在EtOH(0.6毫升)/THF(0.15毫升)的混合物中,并添加2 M LiOH(150微升,0.30毫摩尔)水溶液。该反应混合物在室温下搅拌48小时,随后在真空中浓缩。残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由40-95% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物(16毫克)。MS (ES) 659.0 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.94 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 3.98 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.09-2.06 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.80-1.77 (m, 2H)。

[1562] 实施例176

[1563] 制备4-(7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)苯甲酸

[1564] I-176

[1565] 根据实施例175中所述程序,使用4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯(40毫克,0.063毫摩尔)、1,2-二溴乙烷(27.2微升,0.316毫摩尔)、Cs₂CO₃(206毫克,0.631毫摩尔)制备标题化合物(21毫克,0.033毫摩尔)。MS (ES) 645.0 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.97 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz,

1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.06-3.98 (comp, 4H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.26 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.09-2.06 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。

[1566] 实施例177

[1567] 制备3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1H-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酸

[1568] I-177

[1569] 根据实施例175中所述程序,使用3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯(50毫克,0.079毫摩尔)、1,3-二溴丙烷(40.1微升,0.395毫摩尔)、Cs₂CO₃(257毫克,0.789毫摩尔)制备标题化合物(18.1毫克,0.027毫摩尔)。MS (ES) 659.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.93 (s, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54-7.49 (comp, 2H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.00 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.59 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.08-2.05 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.80-1.75 (m, 2H)。

[1570] 实施例178

[1571] 制备3-(7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-a]吡啶-2(1H)-基)苯甲酸

[1572] I-178

[1573] 根据实施例175中所述程序,使用3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯(50毫克,0.079毫摩尔)、1,2-二溴乙烷(34微升,0.395毫摩尔)制备标题化合物(11.3毫克,0.018毫摩尔)。MS (ES) 645.0 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.97 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.81 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.05-3.97 (comp, 4H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.10-2.06 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.92 (s, 3H)。

[1574] 实施例179

[1575] 制备5-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)呋喃-2-甲酸

[1576] I-179

[1577] 步骤A. 制备6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羧基氯

[1578] 在室温下向6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酸(100毫克,0.200毫摩尔)在DCM(4.0毫升)和DMF(1滴)中的搅拌溶液中添加草酰氯(70.0微升,0.80毫摩尔)。该反应混合物搅拌2小时,随后浓缩以获得黄色固体形式的粗标题化合物,其用于下一步骤而不进行进一步的纯化。

[1579] 步骤B. 实施例179

[1580] 6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基氯(30毫克,0.058毫摩尔)、5-氨基呋喃-2-甲酸甲酯(12.24毫克,0.087毫摩尔)、吡啶(23.4微升,0.29毫摩尔)在DCM(1.2毫升)中的溶液在室温下搅拌16小时。该反应混合物在真空中浓缩。残余物溶解在EtOH(0.6毫升)/THF(0.15毫升)的混合物中,并添加2 M LiOH水溶液(0.1毫升)。该反应混合物在室温下搅拌20小时,随后用HCl(水溶液)(40微升,6 N)酸化。将该反应混合物浓缩,残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由40-85% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物(9.7毫克,0.016毫摩尔)。MS (ES) 609.0 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.88 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 6.53 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.27 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.07-2.03 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。

[1581] 实施例180

[1582] 制备4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)吡啶甲酸

[1583] I-180

[1584] 根据实施例179 A和B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基氯(30毫克,0.058毫摩尔)、4-氨基吡啶甲酸甲酯(9.68毫克,0.064毫摩尔)和吡啶(0.023毫升,0.289毫摩尔)制备标题化合物(5.3毫克,0.009毫摩尔)。MS (ES) 620.0 (M+H)。

[1585] 实施例181

[1586] 制备5-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)烟酸

[1587] I-181

[1588] 根据实施例179 A和B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基氯(30毫克,0.058毫摩尔)、5-氨基烟酸甲酯(9.68毫克,0.064毫摩尔)、吡啶(9.35微升,0.116毫摩尔)制备标题化合物(15.9毫克,0.026毫摩尔)。MS (ES) 620.1 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.87 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 9.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.60 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 3.97 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.25 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.08-2.03 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。

[1589] 实施例182

[1590] 制备6-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)吡啶甲酸

[1591] I-182

[1592] 根据实施例179 A和B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基氯(30毫克,0.058毫摩尔)、6-氨基吡啶甲酸甲酯(9.68毫克,0.064毫摩尔)、吡啶(9.35微升,0.116毫摩尔)制备标题化合物(7.9毫克,0.013毫摩尔)。MS (ES) 620.0 (M+H)。

[1593] 实施例183

[1594] 制备2-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)异烟酸

[1595] I-183

[1596] 根据实施例179 A和B中所述程序,使用在DCM(1.5毫升)中的6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基氯(40毫克,0.077毫摩尔)和DMAP(19毫克,0.154毫摩尔)、吡啶(6.24微升,0.077毫摩尔)制备标题化合物(34毫克,0.055毫摩尔)。MS (ES) 620.1 (M+H)。

[1597] 实施例184

[1598] 制备6-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)烟酸

[1599] I-184

[1600] 根据实施例179 A和B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基氯(30毫克,0.058毫摩尔)、6-氨基烟酸甲酯(18毫克,0.116毫摩尔)、吡啶(4.68微升,0.058毫摩尔)和DMAP(14毫克,0.116毫摩尔)制备标题化合物(14.5毫克,0.023毫摩尔)。MS (ES) 620.0 (M+H)。

[1601] 实施例185

[1602] 制备5-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)吡啶甲酸

[1603] I-185

[1604] 根据实施例179 A和B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基氯(30毫克,0.058毫摩尔)、5-氨基吡啶甲酸甲酯(13毫克,0.087毫摩尔)、吡啶(9.35微升,0.116毫摩尔)制备标题化合物(9.7毫克,0.016毫摩尔)。MS (ES) 620.1 (M+H)。

[1605] 实施例186

[1606] 制备5-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)烟酸

[1607] I-186

[1608] 根据实施例36中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(40毫克,0.086毫摩尔)、5-氨基烟酸甲酯(26毫克,0.172毫摩尔)、DMAP(21毫克,0.172毫摩尔)和EDC(33毫克,0.172毫摩尔)制备标题化合物(18毫克,0.031毫摩尔)。MS (ES) 586.0 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.77 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.64 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 3.99 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.10-2.07 (m, 2H), 2.06 (s, 3H)。

[1609] 实施例187

[1610] 制备3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-甲基-7-(1,3,5-三甲基-

1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基) 苯甲酸

[1611] I-187

[1612] 根据实施例36中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(20毫克,0.040毫摩尔)、3-(甲基氨基)苯甲酸甲酯(13毫克,0.080毫摩尔)、DMAP(9.77毫克,0.080毫摩尔)和EDC(11.5毫克,0.060毫摩尔)制备标题化合物(6.9毫克,0.011毫摩尔)。MS (ES) 633.0 (M+H)。

[1613] 实施例188

[1614] 制备3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基) 苯甲酸

[1615] I-188

[1616] 根据实施例36中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(36毫克,0.070毫摩尔)、3-氨基苯甲酸甲酯(12.7毫克,0.084毫摩尔)、DMAP(17毫克,0.140毫摩尔)和EDC(20毫克,0.105毫摩尔)制备标题化合物(5.5毫克,0.001毫摩尔)。MS (ES) 633.0 (M+H)。

[1617] 实施例189

[1618] 制备3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-*N*,1-二甲基-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基) 苯甲酸

[1619] I-189

[1620] 向3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基) 苯甲酸甲酯(46毫克,0.073毫摩尔)和MeI(9.1微升,0.145毫摩尔)在THF(1.5毫升)中的搅拌溶液中添加NaH(1.7毫克,0.073毫摩尔)。所得混合物在室温下搅拌整夜。在16小时后,将该反应混合物浓缩,残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-90% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物(18毫克,0.028毫摩尔)。MS (ES) 647.1 (M+H)。

[1621] 实施例190

[1622] 制备4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1-(2-吗啉代乙基)-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基) 苯甲酸

[1623] I-190

[1624] 步骤A.制备6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1-(2-吗啉代乙基)-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯

[1625] 7-溴-6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯(200毫克,0.40毫摩尔)、4-(2-(3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙基)吗啉(148毫克,0.44毫摩尔)、Pd(PPh₃)₄(23毫克,0.020毫摩尔)和K₂CO₃(0.60毫升,2*N*,1.2毫摩尔)在1,4-二氧杂环己烷(1毫升)和水(0.5毫升)中的溶液在氩气下脱气10分钟。该混合物随后在Biotage Initiator中在微波下在120℃下加热90分钟。该反应混合物冷却至室温,随后在真空中浓缩。残余物通过快速色谱法(0-70% EtOAc/己烷梯度)纯化以获得标题化合物(150毫克,0.24毫摩尔)。MS (ES) 627.1 (M+H)。

[1626] 步骤B.制备6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1-(2-吗啉代乙基)-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸

[1627] 向6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1-(2-吗啉代乙基)-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯(150毫克,0.24毫摩尔)在EtOH(2.0毫升)和THF(0.5毫升)的混合物中的溶液中添加LiOH(水溶液,1.0毫升,2*N*,2.0毫摩尔)。所得混合物在40℃下搅拌20小时,随后冷却至室温。该反应混合物在真空中浓缩,残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-80% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得无色油状的标题化合物(125毫克,0.21毫摩尔)。MS (ES) 599.1 (M+H)。

[1628] 步骤C. 实施例190

[1629] 6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1-(2-吗啉代乙基)-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(20毫克,0.033毫摩尔)、4-氨基苯甲酸甲酯(5.6毫克,0.037毫摩尔)、DMAP(8.2毫克,0.067毫摩尔)和EDC(9.6毫克,0.05毫摩尔)在DCM(0.7毫升)中的溶液在室温下搅拌16小时。粗产物在EtOH(0.6毫升)、THF(0.15毫升)和LiOH(0.1毫升)中的溶液在40℃下搅拌16小时。将该反应混合物浓缩,残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-80% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物(4.4毫克,0.006毫摩尔)。MS (ES) 718.0 (M+H)。

[1630] 实施例191

[1631] 制备3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1-(2-吗啉代乙基)-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)苯甲酸

[1632] I-191

[1633] 6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(3,5-二甲基-1-(2-吗啉代乙基)-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(20毫克,0.033毫摩尔)、3-氨基苯甲酸甲酯(5.6毫克,0.037毫摩尔)、DMAP(8.2毫克,0.067毫摩尔)和EDC(9.6毫克,0.05毫摩尔)在DCM(0.7毫升)中的溶液在室温下搅拌16小时。向该反应溶液中添加EtOH(0.6毫升)、THF(0.15毫升)和LiOH(0.1毫升),所得混合物在室温下搅拌20小时。将该反应混合物浓缩,残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-80% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物(9.0毫克,0.013毫摩尔)。MS (ES) 718.0 (M+H)。

[1634] 实施例192

[1635] 制备1-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)吡啶-6-甲酸

[1636] I-192

[1637] 根据实施例36中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(40毫克,0.080毫摩尔)、吡啶-6-甲酸甲酯(21毫克,0.120毫摩尔)、DMAP(20毫克,0.160毫摩尔)和EDC(23毫克,0.120毫摩尔)制备标题化合物(8毫克,0.012毫摩尔)。MS (ES) 645.0 (M+H)。

[1638] 实施例193

[1639] 制备3-(3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)苯甲酸

[1640] I-193

[1641] 根据实施例36中所述程序,使用3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(30毫克,0.066毫摩尔)、3-氨基苯甲酸甲酯(15毫克,

0.099毫摩尔)、DMAP(16毫克,0.132毫摩尔)和EDC(19毫克,0.099毫摩尔)制备标题化合物(25毫克,0.044毫摩尔)。MS (ES) 573.1 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.81 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.32 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.30-8.27 (m, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.69-7.65 (comp, 2H), 7.54-7.43 (comp, 4H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.44 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

[1642] 实施例194

[1643] 制备5-(3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)烟酸

[1644] I-194

[1645] 根据实施例36中所述程序,使用3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(30毫克,0.066毫摩尔)、5-氨基烟酸甲酯(15毫克,0.099毫摩尔)、DMAP(16毫克,0.132毫摩尔)和EDC(19毫克,0.099毫摩尔)制备标题化合物(17毫克,0.030毫摩尔)。MS (ES) 574.0 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.79 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.68 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.54-7.46 (comp, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.45 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

[1646] 实施例195

[1647] 制备3-(N-甲基-3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)苯甲酸

[1648] I-195

[1649] 根据实施例36中所述程序,使用3-(3-(萘-1-基氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(30毫克,0.066毫摩尔)、3-(甲基氨基)苯甲酸甲酯(16毫克,0.099毫摩尔)、DMAP(16毫克,0.13毫摩尔)和EDC(19毫克,0.099毫摩尔)制备标题化合物(19毫克,0.032毫摩尔)。MS (ES) 587.1 (M+H)。

[1650] 实施例196

[1651] 制备3-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)苯甲酸

[1652] I-196

[1653] 根据实施例36中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(40毫克,0.086毫摩尔)、3-氨基苯甲酸甲酯(26毫克,0.172毫摩尔)、DMAP(21毫克,0.172毫摩尔)和EDC(33毫克,0.172毫摩尔)制备标题化合物(29毫克,0.050毫摩尔)。MS (ES) 585.1 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.79 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.28 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (ddd, J = 8.2, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H),

7.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 7.1, 1.1$ Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.00 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.10–2.07 (m, 2 H), 2.05 (s, 3H)。

[1654] 实施例197

[1655] 制备3-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)苯甲酸

[1656] I-197

[1657] 根据实施例1中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(40毫克,0.086毫摩尔)、3-(甲基氨基)苯甲酸甲酯(28毫克,0.172毫摩尔)、DMAP(21毫克,0.172毫摩尔)和EDC(33毫克,0.172毫摩尔)制备标题化合物(13毫克,0.022毫摩尔)。MS (ES) 599.1 (M+H)。

[1658] 实施例198

[1659] 制备5-(7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)烟酸

[1660] I-198

[1661] 根据实施例175中所述程序,使用5-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)烟酸甲酯(38毫克,0.060毫摩尔)、1,2-二溴乙烷(26微升,0.299毫摩尔)、 Cs_2CO_3 (195毫克,0.60毫摩尔)制备标题化合物(20毫克,0.031毫摩尔)。MS (ES) 646.0 (M+H)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.93 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.09–4.06 (m, 2H), 4.00 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.89–3.85 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.08–2.05 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。

[1662] 实施例199

[1663] 制备5-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)烟酸

[1664] I-199

[1665] 根据实施例175中所述程序,使用5-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)烟酸甲酯(32毫克,0.050毫摩尔)、1,3-二溴丙烷(26微升,0.25毫摩尔)、 Cs_2CO_3 (164毫克,0.50毫摩尔)制备标题化合物(5.7毫克,0.009毫摩尔)。MS (ES) 660.0 (M+H)。

[1666] 实施例200

[1667] 制备2-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)异烟酸

[1668] I-200

[1669] 根据实施例175中所述程序,使用2-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)异烟酸甲酯(60毫克,0.095毫摩尔)、1,3-二溴丙烷(48微升,0.47毫摩尔)、 Cs_2CO_3 (308毫克,0.95毫摩尔)制备标题化合物(6毫克,0.009毫摩尔)。MS (ES) 660.0 (M+H)。

[1670] 实施例201

[1671] 制备6-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)烟酸

[1672] I-201

[1673] 根据实施例175中所述程序,使用6-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)烟酸甲酯(40毫克,0.063毫摩尔)、1,3-二溴丙烷(32微升,0.315毫摩尔)、Cs₂CO₃(205毫克,0.63毫摩尔)制备标题化合物(5.6毫克)。MS (ES) 660.0 (M+H)。

[1674] 实施例202

[1675] 制备1-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)吡啶-4-甲酸

[1676] I-202

[1677] 根据实施例36中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(40毫克,0.086毫摩尔)、吡啶-4-甲酸甲酯(30毫克,0.17毫摩尔)、DMAP(21毫克,0.17毫摩尔)和EDC(33毫克,0.17毫摩尔)制备标题化合物(36毫克,0.059毫摩尔)。MS (ES) 611.1 (M+H)。

[1678] 实施例203

[1679] 制备1-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)哌啶-4-甲酸

[1680] I-203

[1681] 根据实施例36中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(40毫克,0.086毫摩尔)、哌啶-4-甲酸甲酯(25毫克,0.172毫摩尔)、DMAP(21毫克,0.172毫摩尔)和EDC(33毫克,0.172毫摩尔)制备标题化合物(38毫克,0.066毫摩尔)。MS (ES) 577.1 (M+H)。

[1682] 实施例204

[1683] 制备2-(1-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)哌啶-4-基)乙酸

[1684] I-204

[1685] 根据实施例36中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(40毫克,0.086毫摩尔)、2-(哌啶-4-基)乙酸乙酯(29毫克,0.172毫摩尔)、DMAP(21毫克,0.172毫摩尔)和EDC(33毫克,0.172毫摩尔)制备标题化合物(26毫克,0.044毫摩尔)。MS (ES) 591.1 (M+H)。

[1686] 实施例205

[1687] 制备2-(4-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸

[1688] I-205

[1689] 根据实施例36中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(40毫克,0.086毫摩尔)、2-(4-氨基苯基)乙酸甲酯(28毫克,0.17毫摩尔)、DMAP(21毫克,0.17毫摩尔)和EDC(33毫克,0.17毫摩尔)制备标

题化合物(37毫克,0.063毫摩尔)。MS (ES) 599.1 (M+H)。

[1690] 实施例206

[1691] 制备2-(3-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸

[1692] I-206

[1693] 根据实施例36中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(40毫克,0.086毫摩尔)、2-(3-氨基苯基)乙酸甲酯(28毫克,0.17毫摩尔)、DMAP(21毫克,0.172毫摩尔)和EDC(33毫克,0.17毫摩尔)制备标题化合物(45毫克,0.075毫摩尔)。MS (ES) 599.1 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.82 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.65-7.62 (comp, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.00 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.10-2.07 (m, 2H), 2.06 (s, 3H)。

[1694] 实施例207

[1695] 制备3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酸

[1696] I-207

[1697] 根据实施例36中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(99毫克,0.20毫摩尔)、3-氨基-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(54毫克,0.22毫摩尔)、DMAP(48毫克,0.39毫摩尔)和EDC(75毫克,0.39毫摩尔)制备标题化合物(9.1毫克,0.013毫摩尔)。MS (ES) 717.1 (M+H)。

[1698] 实施例208

[1699] 制备3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-5-吗啉代苯甲酸

[1700] I-208

[1701] 根据实施例36中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(68毫克,0.136毫摩尔)、3-氨基-5-吗啉代苯甲酸甲酯(35.3毫克,0.149毫摩尔)、DMAP(33.2毫克,0.272毫摩尔)和EDC(52.1毫克,0.272毫摩尔)制备标题化合物(23毫克,0.032毫摩尔)。MS (ES) 704.1 (M+H)。

[1702] 实施例209

[1703] 制备3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-5-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸

[1704] I-209

[1705] 根据实施例36中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(73毫克,0.15毫摩尔)、3-氨基-5-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(40毫克,0.16毫摩尔)、DMAP(36毫克,0.29毫摩尔)和EDC(56毫克,0.29毫摩尔)制备标题化合物(13毫克,0.019毫摩尔)。MS (ES) 718.0 (M+H)。

[1706] 实施例210

[1707] 制备3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-5-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)苯甲酸

[1708] I-210

[1709] 根据实施例36中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(116毫克,0.23毫摩尔)、3-氨基-5-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)苯甲酸甲酯(70毫克,0.28毫摩尔)、DMAP(57毫克,0.46毫摩尔)和EDC(89毫克,0.46毫摩尔)制备标题化合物(19毫克,0.026毫摩尔)。MS (ES) 719.1 (M+H)。

[1710] 实施例211

[1711] 制备3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-5-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)苯甲酸

[1712] I-211

[1713] 根据实施例175中所述程序,使用3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-5-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)苯甲酸甲酯(60毫克,0.082毫摩尔)、1,3-二溴丙烷(42微升,0.41毫摩尔)、Cs₂CO₃(266毫克,0.82毫摩尔)制备标题化合物(6.3毫克,0.008毫摩尔)。MS (ES) 759.1 (M+H)。

[1714] 实施例212

[1715] 制备4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-*N*-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)苯甲酸

[1716] I-212

[1717] 根据实施例179 A和B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基氯(40毫克,0.077毫摩尔)、4-(甲基氨基)苯甲酸甲酯(26毫克,0.15毫摩尔)、DMAP(19毫克,0.15毫摩尔)和吡啶(6.2微升,0.077毫摩尔)制备标题化合物(12毫克,0.019毫摩尔)。MS (ES) 619.9 (M+H)。

[1718] 实施例213

[1719] 制备3-(7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)-5-吗啉代苯甲酸

[1720] I-213

[1721] 根据实施例179 A和B中所述程序,使用3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-5-吗啉代苯甲酸甲酯(42毫克,0.058毫摩尔)、1,2-二溴乙烷(25微升,0.29毫摩尔)和Cs₂CO₃(190毫克,0.58毫摩尔)制备标题化合物(10毫克,0.014毫摩尔)。MS (ES) 730.0 (M+H)。

[1722] 实施例214

[1723] 制备3-(7-氯-10-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)-5-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸

[1724] I-214

[1725] 根据实施例179 A和B中所述程序,使用3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-5-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(43毫克,0.059毫摩尔)、1,2-二溴乙烷(25微升,0.29毫摩尔)和Cs₂CO₃(191毫克,0.59毫摩尔)制备标题化合物(11毫克,0.015毫摩尔)。MS (ES) 744.1 (M+H)。

[1726] 实施例215

[1727] 制备3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-5-(二甲基氨基)苯甲酸

[1728] I-215

[1729] 根据实施例36中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(100毫克,0.20毫摩尔)、3-氨基-5-(二甲基氨基)苯甲酸甲酯(43毫克,0.22毫摩尔)、DMAP(49毫克,0.40毫摩尔)和EDC(77毫克,0.40毫摩尔)制备标题化合物(7毫克,0.011毫摩尔)。MS (ES) 662.1 (M+H)。

[1730] 实施例216

[1731] 制备3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-5-(二甲基氨基)苯甲酸

[1732] I-216

[1733] 根据实施例179 A和B中所述程序,使用3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-5-(二甲基氨基)苯甲酸甲酯(42毫克,0.062毫摩尔)、1,3-二溴丙烷(32微升,0.31毫摩尔)和Cs₂CO₃(202毫克,0.62毫摩尔)制备标题化合物(16毫克,0.023毫摩尔)。MS (ES) 702.0 (M+H)。

[1734] 实施例217

[1735] 制备3-溴-5-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)苯甲酸

[1736] I-217

[1737] 步骤A.制备3-溴-5-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯

[1738] 6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(200毫克,0.40毫摩尔)、3-氨基-5-溴苯甲酸甲酯(101毫克,0.44毫摩尔)、DMAP(98毫克,0.80毫摩尔)和EDC(153毫克,0.80毫摩尔)在DCM(8.0毫升)中的溶液在室温下搅拌16小时。该反应混合物在真空中浓缩,残余物通过硅胶快速色谱法(ISC0, 0-70% EtOAc/己烷梯度)纯化以获得标题化合物(255毫克,0.36毫摩尔)。MS (ES) 712.9 (M+H)。

[1739] 步骤B.实施例217

[1740] 在室温下向3-溴-5-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯(25毫克,0.035摩尔)在EtOH(0.6毫升)、THF(0.15毫升)的混合物中的溶液中添加LiOH(水溶液,0.1毫升,2*N*,0.20毫摩尔)。该反应混合物在室温下搅拌20小时,随后在真空中浓缩。残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-90% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物(16.7毫克,0.024毫摩尔)。MS (ES) 698.8 (M+H)。

[1741] 实施例218

[1742] 制备3-溴-5-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)苯甲酸

[1743] I-218

[1744] 步骤A.制备3-溴-5-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)苯甲酸甲酯

[1745] 3-溴-5-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯(230毫克,0.323毫摩尔)、1,3-二溴丙烷(164微升,1.6毫摩尔)、Cs₂CO₃(1.05克,3.2毫摩尔)在DMF(6.5毫升)中的溶液在100℃下搅拌16小时。将Cs₂CO₃过滤,滤液在真空中浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法(ISCO 0-70% EtOAc/己烷梯度)纯化以获得标题化合物(110毫克,0.15毫摩尔)。MS (ES) 752.9 (M+H)。

[1746] 步骤B.实施例218

[1747] 在室温下向3-溴-5-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)苯甲酸甲酯(20毫克,0.027毫摩尔)在THF(266微升)中的溶液中添加LiOH(水溶液,2*N*,66.4微升,0.133毫摩尔)。该反应混合物在室温下搅拌20小时,随后浓缩。残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由40-95% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物(10毫克,0.014毫摩尔)。MS (ES) 738.9 (M+H)。

[1748] 实施例219

[1749] 制备3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酸

[1750] I-219

[1751] 步骤A.制备3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

[1752] 3-溴-5-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)苯甲酸甲酯(37毫克,0.049毫摩尔)、1-甲基哌嗪(7.39毫克,0.074毫摩尔)、BINAP(3.06毫克,4.92微摩尔)和Cs₂CO₃(48.1毫克,0.148毫摩尔)在甲苯(500微升)中的溶液在氩气下脱气10分钟。添加乙酸钡(II)(1.1毫克,4.9微摩尔),所得混合物随后加热至100℃下16小时。将该反应混合物过滤,滤液通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-80% CH₃CN, 0.1% NH₄OH)纯化以获得棕色固体形式的标题化合物(5毫克)。MS (ES) 771.1 (M+H)。

[1753] 步骤B.实施例219

[1754] 向3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(5毫克,0.006毫摩尔)在EtOH(100微升)和THF(50微升)的混合物中的溶液中添加LiOH(水溶液,30微升,2*N*)。该反应混合物在40℃下搅拌15小时,通过添加TFA酸化

并浓缩。残余物通过反相HPLC (Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-80% CH₃CN, 0.1% NH₄OH) 纯化以获得标题化合物(3毫克)。MS (ES) 757.0 (M+H)。

[1755] 实施例220

[1756] 制备3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1H-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吡啶-2(3H)-基)-5-甲基苯甲酸

[1757] I-220

[1758] 步骤A. 制备3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)-5-甲基苯甲酸甲酯

[1759] 6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酸(100毫克,0.200毫摩尔)、3-氨基-5-甲基苯甲酸甲酯(36毫克,0.220毫摩尔)、DMAP(49毫克,0.400毫摩尔)和EDC(77毫克,0.400毫摩尔)在DCM(4毫升)中的溶液在室温下搅拌16小时。该反应混合物在真空中浓缩,残余物通过硅胶快速色谱法(ISCO, 0-60% EtOAc/己烷梯度)纯化以获得标题化合物(48毫克,0.074毫摩尔)。MS (ES) 647.1 (M+H)。

[1760] 步骤B. 制备3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1H-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吡啶-2(3H)-基)-5-甲基苯甲酸甲酯

[1761] 3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)-5-甲基苯甲酸甲酯(48毫克,0.074毫摩尔)、1,3-二溴丙烷(38微升,0.371毫摩尔)、Cs₂CO₃(241毫克,0.74毫摩尔)在DMF(15毫升)中的溶液在100℃下搅拌16小时。该反应混合物冷却至室温,过滤,将滤液浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法(ISCO, 0-70% EtOAc/己烷梯度)纯化以获得标题化合物(24毫克,0.035毫摩尔)。MS (ES) 687.0 (M+H)。

[1762] 步骤C. 实施例220

[1763] 向3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1H-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吡啶-2(3H)-基)-5-甲基苯甲酸甲酯(24毫克,0.035毫摩尔)在THF(350微升)中的溶液中添加LiOH(水溶液,2N,87微升,0.175毫摩尔)。该反应混合物在室温下搅拌20小时,随后浓缩。残余物通过反相HPLC (Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由40-90% CH₃CN, 0.1% TFA) 纯化以获得标题化合物(8.2毫克,0.012毫摩尔)。MS (ES) 673.0 (M+H)。

[1764] 实施例221

[1765] 制备3-氯-5-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1H-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吡啶-2(3H)-基)苯甲酸

[1766] I-221

[1767] 步骤A. 制备3-氯-5-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯

[1768] 根据实施例220步骤A中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酸(80毫克,0.160毫摩尔)、3-氨基-5-氯苯甲酸甲酯(32.6毫克,0.176毫摩尔)、DMAP(39.1毫克,0.320毫摩尔)和EDC(61.3毫

克,0.320毫摩尔)制备标题化合物(73毫克,0.109毫摩尔)。MS (ES) 667.0 (M+H)。

[1769] 步骤B. 实施例221

[1770] 3-氯-5-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯(73 毫克,0.109毫摩尔)、1,3-二溴丙烷(0.033毫升,0.328毫摩尔)、Cs₂CO₃(178毫克,0.546毫摩尔)在DMF(1毫升)中的溶液在60℃下搅拌2小时。将该反应混合物过滤,将该滤液浓缩。残余物溶解在THF(0.5毫升)和LiOH(水溶液,0.3毫升,2N)中。该反应混合物在40℃下搅拌15小时,随后浓缩。残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由40-90% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物(17毫克,0.024毫摩尔)。MS (ES) 693.0 (M+H), ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.88 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.73-7.71 (comp, 2H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 4.01 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.09-2.06 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.77 (t, 2H)。

[1771] 实施例222

[1772] 制备3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-5-(三氟甲基)苯甲酸

[1773] I-222

[1774] 步骤A. 制备3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

[1775] 根据实施例220步骤A中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(80毫克,0.16毫摩尔)、3-氨基-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(38毫克,0.18毫摩尔)、DMAP(39毫克,0.32毫摩尔)和EDC(61毫克,0.32毫摩尔)制备标题化合物(72毫克,0.10毫摩尔)。MS (ES) 700.9 (M+H)。

[1776] 步骤B. 实施例222

[1777] 3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(72 毫克,0.10毫摩尔)、1,3-二溴丙烷(0.031毫升,0.31毫摩尔)、Cs₂CO₃(167毫克,0.51毫摩尔)在DMF(1毫升)中的溶液在60℃下搅拌2小时。将该反应混合物过滤,并将该滤液浓缩。残余物溶解在THF(0.5毫升)和LiOH(水溶液,2N,0.3毫升,0.6毫摩尔)中。该反应混合物在40℃下搅拌15小时,随后浓缩。残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由40-90% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物(15毫克,0.021毫摩尔)。MS (ES) 727.0 (M+H), ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.16 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 4.04 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.09-2.06 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.80-1.76 (m, 2H)。

[1778] 实施例223

[1779] 制备3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲

基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-5-氟苯甲酸
[1780] I-223

[1781] 步骤A. 制备3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-5-氟苯甲酸甲酯

[1782] 根据实施例220步骤A中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(80毫克,0.16毫摩尔)、3-氨基-5-氟苯甲酸甲酯(41毫克,0.24毫摩尔)、DMAP(39毫克,0.32毫摩尔)和EDC(61毫克,0.32毫摩尔)制备标题化合物(75毫克,0.115毫摩尔)。MS (ES) 651.0 (M+H)。

[1783] 步骤B. 实施例223

[1784] 3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-5-氟苯甲酸甲酯(75 毫克,0.11毫摩尔)、1,3-二溴丙烷(0.035毫升,0.34毫摩尔)、Cs₂CO₃(188毫克,0.58毫摩尔)在DMF(2毫升)中的溶液在60℃下搅拌2小时。将该反应混合物过滤,并将该滤液浓缩。残余物溶解在THF(0.5毫升)中,添加LiOH(水溶液,2*N*,0.3毫升,0.6毫摩尔)。该反应混合物在40℃下搅拌15小时,随后浓缩。残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-85% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物(28毫克,0.041毫摩尔)。MS (ES) 677.0 (M+H)。

[1785] 实施例224

[1786] 制备3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-5-(羟甲基)苯甲酸

[1787] I-224

[1788] 步骤A. 制备3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯

[1789] 根据实施例220步骤A中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(230毫克,0.46毫摩尔)、3-氨基-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯甲酸甲酯(149毫克,0.51毫摩尔)、DMAP(112毫克,0.92毫摩尔)和EDC(176毫克,0.92毫摩尔)制备标题化合物(75毫克,0.12毫摩尔)。MS (ES) 777.1 (M+H)。

[1790] 步骤B. 制备3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-5-(羟甲基)苯甲酸甲酯

[1791] 3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯(240 毫克,0.31毫摩尔)、1,3-二溴丙烷(0.157毫升,1.54毫摩尔)、Cs₂CO₃(503毫克,1.54毫摩尔)在DMF(4毫升)中的溶液在60℃下搅拌2小时。将该反应混合物过滤,并将该滤液浓缩。残余物溶解在THF(5毫升)中,并添加TBAF(1毫升,1.0毫摩尔,1*M*在THF中)。该反应混合物在室温下搅拌1小时,随后浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法(ISCO 0-15% MeOH/DCM梯度)纯化以获得标题化合物(214毫克,0.30毫摩尔)。MS (ES) 703.0 (M+H)。

[1792] 步骤C. 实施例224

[1793] 向3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-5-(羟甲基)苯甲酸甲酯(40毫克,0.057毫摩尔)在THF(0.6毫升)中的溶液中添加LiOH(水溶液,2*N*,140微升,0.28毫摩尔)。该反应混合物在室温下搅拌20小时,随后浓缩。残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-80% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物(28毫克,0.041毫摩尔)。MS (ES) 689.1 (M+H), ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 2.51 (s, 2H), 4.02-3.94 (comp, *J* = 4H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.08-2.06 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.80-1.76 (m, 2H)。

[1794] 实施例225

[1795] 制备3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-5-(吡咯烷-1-基甲基)苯甲酸

[1796] I-225

[1797] 3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-5-(羟甲基)苯甲酸甲酯(30毫克,0.043毫摩尔)、DIPEA(15微升,0.085毫摩尔)和MsCl(6.6微升,0.085毫摩尔)在DCM(400微升)中的溶液在0℃下搅拌1小时,随后添加吡咯烷(35微升,0.43毫摩尔)。将所得混合物升温至室温,搅拌附加的1小时,随后浓缩。残余物溶解在THF(0.2毫升)中,并添加LiOH(水溶液,2*N*,0.1毫升,0.2毫摩尔)。该混合物在40℃下搅拌15小时,随后浓缩。残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-80% CH₃CN, 0.1% NH₄OH)纯化以获得标题化合物(8.5毫克,0.011毫摩尔)。MS (ES) 742.0 (M+H)。

[1798] 实施例226

[1799] 制备3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-5-((二甲基氨基)甲基)苯甲酸

[1800] I-226

[1801] 根据实施例225中所述程序,使用3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-5-(羟甲基)苯甲酸甲酯(20毫克,0.028毫摩尔)、DIPEA(15微升,0.085毫摩尔)和MsCl(4.4微升,0.057毫摩尔)和二甲胺(1*M*,85微升,0.085毫摩尔)制备标题化合物(9毫克,0.013毫摩尔)。MS (ES) 716.1 (M+H), ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.10 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 4.36 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.02-3.94 (comp, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.07 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 2.08-2.06 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.85-1.80 (m, 2H)。

[1802] 实施例227

[1803] 制备3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-5-(吗啉代甲基)苯甲酸

[1804] I-227

[1805] 根据实施例225中所述程序,使用3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-5-(羟甲基)苯甲酸甲酯(30毫克,0.043毫摩尔)、DIPEA(15微升,0.085毫摩尔)和MsCl(6.6微升,0.085毫摩尔)和吗啉(19微升,0.21毫摩尔)制备标题化合物(20毫克,0.026毫摩尔)。MS (ES) 758.1 (M+H), ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.02-3.95 (comp, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.70-3.64 (comp, 4H), 3.33-3.29 (m, 2H), 3.17-3.14 (m, 2H), 3.06 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.10-2.07 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.85-1.80 (m, 2H)。

[1806] 实施例228

[1807] 制备3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酸

[1808] I-228

[1809] 根据实施例225中所述程序,使用3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-5-(羟甲基)苯甲酸甲酯(30毫克,0.043毫摩尔)、DIPEA(15微升,0.085毫摩尔)和MsCl(6.6微升,0.085毫摩尔)和1-甲基哌嗪(24微升,0.21毫摩尔)制备标题化合物(17毫克,0.021毫摩尔)。MS (ES) 771.1 (M+H), ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.91 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 4.01 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.79-3.75 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.09-3.05 (comp, 6H), 2.80 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.09-2.05 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.82-1.77 (m, 2H)。

[1810] 实施例229

[1811] 制备3-((1*H*-咪唑并[1-*b*]-基)甲基)-5-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)苯甲酸

[1812] I-229

[1813] 根据实施例225中所述程序,使用3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-5-(羟甲基)苯甲酸甲酯(30毫克,0.043毫摩尔)、DIPEA(15微升,0.085毫摩尔)和MsCl(6.6微升,0.085毫摩尔)和咪唑(14毫克,0.21毫摩尔)制备标题化合物(13毫克,

0.021毫摩尔)。MS (ES) 739.0 (M+H)。

[1814] 实施例230

[1815] 制备2-氯-6-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)异烟酸

[1816] I-230

[1817] 步骤A.制备2-氯-6-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)异烟酸甲酯

[1818] 6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基氯(100毫克,0.19毫摩尔)、DMAP(47毫克,0.39毫摩尔)、吡啶(31微升,0.39毫摩尔)在DCM(3.8毫升)中的溶液在室温下搅拌10分钟,添加2-氨基-6-氯异烟酸甲酯(40毫克,0.21毫摩尔)。所得混合物在室温下搅拌15小时,随后浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法(ISCO, 0-60% EtOAc/己烷梯度)纯化以获得标题化合物(100毫克,0.149毫摩尔)。MS (ES) 667.9 (M+H)。

[1819] 步骤B.实施例230

[1820] 2-氯-6-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)异烟酸甲酯(100 毫克,0.149毫摩尔)、1,3-二溴丙烷(46微升,0.448毫摩尔)、Cs₂CO₃(244毫克,0.747毫摩尔)在DMF(2.1毫升)中的溶液在60℃下搅拌2小时。将该反应混合物过滤,并将该滤液浓缩。残余物溶解在THF(0.3毫升)和LiOH(水溶液,2*N*,0.1毫升,0.2毫摩尔)中。该反应混合物在40℃下搅拌15小时,随后浓缩。残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-90% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物(5毫克,0.007毫摩尔)。MS (ES) 696.0 (M+H)。

[1821] 实施例231

[1822] 制备3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-5-(吡啶-4-基)苯甲酸

[1823] I-231

[1824] 3-溴-5-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)苯甲酸甲酯(30毫克,0.040毫摩尔)、吡啶-4-基硼酸(6.0毫克,0.048毫摩尔)、Pd(PPh₃)₄(2.3毫克,2.0微摩尔)和CsF(18.17毫克,0.120毫摩尔)在乙醇(100微升)和DME(200微升)中的溶液在氩气下脱气10分钟。该混合物随后在微波下在120℃下(Biotage Initiator)加热25分钟。该反应混合物冷却至室温,随后添加LiOH(水溶液,2*N*,0.3毫升)。所得混合物在微波下在100℃下(Biotage Initiator)再加热20分钟。将该反应混合物浓缩,残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-75% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物(12毫克,0.016毫摩尔)。MS (ES) 736.0 (M+H)。

[1825] 实施例232

[1826] 制备3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-5-(2-甲基吡啶-3-基)苯甲酸

[1827] I-232

[1828] 根据实施例231中所述程序,使用3-溴-5-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)苯甲酸酯(40毫克,0.053毫摩尔)、(2-甲基吡啶-3-基)硼酸(8.74毫克,0.064毫摩尔)、Pd(PPh₃)₄(3.07毫克,2.66微摩尔)和CsF(24.22毫克,0.159毫摩尔)制备标题化合物(30毫克,0.021毫摩尔)。MS (ES) 750.0 (M+H), ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.77 (s, 1H), 8.31-8.28 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.02 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.12-2.06 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.83-1.78 (m, 2H)。

[1829] 实施例233

[1830] 制备3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-5-(3-甲基吡啶-4-基)苯甲酸

[1831] I-233

[1832] 根据实施例231中所述程序,使用3-溴-5-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)苯甲酸酯(40毫克,0.053毫摩尔)、(3-甲基吡啶-4-基)硼酸(9.0毫克,0.064毫摩尔)、Pd(PPh₃)₄(3.1毫克,2.7微摩尔)和CsF(24毫克,0.16毫摩尔)制备标题化合物(12毫克,0.016毫摩尔)。MS (ES) 750.0 (M+H), ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.79 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74-7.72 (comp, 3 H), 7.27 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.06-4.04 (m, 2H), 3.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.09-2.05 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.83-1.78 (m, 2H)。

[1833] 实施例234

[1834] 制备3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-5-(4-甲基吡啶-3-基)苯甲酸

[1835] I-234

[1836] 根据实施例231中所述程序,使用3-溴-5-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)苯甲酸酯(40毫克,0.053毫摩尔)、(4-甲基吡啶-3-基)硼酸(8.7毫克,0.064毫摩尔)、Pd(PPh₃)₄(3.1毫克,2.7微摩尔)和CsF(24毫克,0.16毫摩尔)制备标题化合物(14毫克,0.019毫摩尔)。MS (ES) 750.0 (M+H)。

[1837] 实施例235

[1838] 制备3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-5-(1-甲基-

1*H*-吡咯-2-基) 苯甲酸

[1839] I-235

[1840] 根据实施例231中所述程序,使用3-溴-5-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡咯-2(3*H*)-基)苯甲酸酯(40毫克,0.053毫摩尔)、1-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-吡咯(13毫克,0.064毫摩尔)、Pd(PPh₃)₄(3.1毫克,2.7微摩尔)和CsF(24毫克,0.16毫摩尔)制备标题化合物(11毫克,0.015毫摩尔)。MS (ES) 738.0 (M+H)。

[1841] 实施例236

[1842] 制备2-(3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡咯-2(3*H*)-基)苯基)乙酸

[1843] I-236

[1844] 步骤A.制备2-(3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡咯-2-甲酰胺基)苯基)乙酸甲酯

[1845] 6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡咯-2-甲酸(50毫克,0.100毫摩尔)、2-(3-氨基苯基)乙酸甲酯(33毫克,0.20毫摩尔)、DMAP(24毫克,0.20毫摩尔)和EDC(38毫克,0.20毫摩尔)在DCM(2毫升)中的溶液在室温下搅拌16小时。将该反应混合物浓缩,残余物通过硅胶快速色谱法(ISCO 0-10% MeOH/DCM梯度)纯化以获得标题化合物(40毫克,0.062毫摩尔)。MS (ES) 647.0 (M+H)。

[1846] 步骤B.实施例236

[1847] 2-(3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡咯-2-甲酰胺基)苯基)乙酸甲酯(40毫克,0.062毫摩尔)、1,3-二溴丙烷(0.019毫升,0.19毫摩尔)、Cs₂CO₃(101毫克,0.31毫摩尔)在DMF(2毫升)中的溶液在60℃下搅拌2小时。将该反应混合物过滤,并将该滤液浓缩。残余物溶解在THF中(0.5毫升)并添加LiOH(水溶液,2*N*,0.3毫升,0.6毫摩尔)。该反应混合物在40℃下搅拌15小时,随后浓缩。残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-80% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物(15毫克,0.022毫摩尔)。MS (ES) 673.0 (M+H)。

[1848] 实施例237

[1849] 制备2-(4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡咯-2(3*H*)-基)苯基)乙酸

[1850] I-237

[1851] 根据实施例236步骤A和B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡咯-2-甲酸(50毫克,0.10毫摩尔)、2-(4-氨基苯基)乙酸甲酯(33毫克,0.20毫摩尔)、DMAP(24毫克,0.20毫摩尔)和EDC(38毫克,0.20毫摩尔)制备标题化合物(10毫克,0.015毫摩尔)。MS (ES) 673.0 (M+H)。

[1852] 实施例238

[1853] 制备6-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡咯-2-甲酰胺基)-1*H*-吡咯-4-甲酸

[1854] I-238

[1855] 步骤A. 制备6-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑-2-甲酰胺基)-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯

[1856] 6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑-2-甲酸(50毫克,0.10毫摩尔)、6-氨基-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯(23毫克,0.12毫摩尔)、DMAP(24毫克,0.20毫摩尔)和EDC(38毫克,0.20毫摩尔)在DCM(2毫升)中的溶液在室温下搅拌16小时。将该反应混合物浓缩,残余物通过硅胶快速色谱法(ISCO 0-70% EtOAc/己烷梯度)纯化以获得标题化合物(35毫克,0.052毫摩尔)。MS (ES) 672.0 (M+H)。

[1857] 步骤B. 实施例238

[1858] 6-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑-2-甲酰胺基)-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯(35毫克,0.052毫摩尔)、LiOH(水溶液,2N,130微升,0.26毫摩尔)在THF(500微升)中的混合物在室温下搅拌15小时。将该反应混合物浓缩,残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-80% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物(13毫克,0.020毫摩尔)。MS (ES) 658.0 (M+H)。

[1859] 实施例239

[1860] 制备6-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡唑-2(3*H*)-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸

[1861] I-239

[1862] 步骤A. 制备6-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑-2-甲酰胺基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯

[1863] 6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑-2-甲酸(100毫克,0.20毫摩尔)、6-氨基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯(49毫克,0.240毫摩尔)、DMAP(49毫克,0.40毫摩尔)和EDC(77毫克,0.40毫摩尔)在DCM(4毫升)中的溶液在室温下搅拌16小时。将该反应混合物浓缩,残余物通过硅胶快速色谱法(ISCO 0-10% MeOH/DCM梯度)纯化以获得标题化合物(80毫克,0.117毫摩尔)。MS (ES) 686.0 (M+H)。

[1864] 步骤B. 实施例239

[1865] 6-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑-2-甲酰胺基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯(80毫克,0.117毫摩尔)、1,3-二溴丙烷(36微升,0.35毫摩尔)、Cs₂CO₃(190毫克,0.58毫摩尔)在DMF(1.5毫升)中的混合物在60℃下搅拌2小时。将该反应混合物过滤,并将该滤液浓缩。残余物溶解在THF(0.5毫升)和LiOH(水溶液,2N,0.3毫升,0.6毫摩尔)的混合物中并在60℃下搅拌15小时。将该反应混合物浓缩,残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由35-85% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物(36毫克,0.051毫摩尔)。MS (ES) 712.0 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.74-7.68 (comp, 3H), 7.53 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.794 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 2 H), 4.08 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.09-2.06 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.76-1.72 (m, 2H)。

[1866] 实施例240

[1867] 制备4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酸

[1868] I-240

[1869] 根据实施例239步骤A和B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(100毫克,0.20毫摩尔)、4-氨基-1-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酸甲酯(49毫克,0.24毫摩尔)、DMAP(49毫克,0.40毫摩尔)和EDC(77毫克,0.40毫摩尔)制备标题化合物(40毫克,0.056毫摩尔)。MS (ES) 712.0 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.07 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.55 (comp, 2H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.36 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.09-2.06 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.76-1.72 (m, 2H)。

[1870] 实施例241

[1871] 制备6-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-1-(吡啶-3-基甲基)-1*H*-吡啶-4-甲酸

[1872] I-241

[1873] 根据实施例239步骤A和B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(70毫克,0.14毫摩尔)、6-氨基-1-(吡啶-3-基甲基)-1*H*-吡啶-4-甲酸甲酯(47毫克,0.168毫摩尔)、DMAP(34毫克,0.28毫摩尔)和EDC(54毫克,0.28毫摩尔)制备标题化合物(50毫克,0.063毫摩尔)。MS (ES) 789.0 (M+H)。

[1874] 实施例242

[1875] 制备4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-1-(吡啶-3-基甲基)-1*H*-吡啶-6-甲酸

[1876] I-242

[1877] 根据实施例239步骤A和B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(70毫克,0.14毫摩尔)、4-氨基-1-(吡啶-3-基甲基)-1*H*-吡啶-6-甲酸甲酯(47毫克,0.17毫摩尔)、DMAP(34毫克,0.28毫摩尔)和EDC(54毫克,0.28毫摩尔)制备标题化合物(35毫克,0.044毫摩尔)。MS (ES) 789.0 (M+H)。

[1878] 实施例243

[1879] 制备6-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1*H*-吡啶-4-甲酸

[1880] I-243

[1881] 步骤A. 制备6-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-

1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑-2-甲酰胺基)-1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯
[1882] 6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑-2-甲酸(70毫克,0.14毫摩尔)、6-氨基-1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯(40毫克,0.154毫摩尔)、DMAP(34毫克,0.28毫摩尔)和EDC(54毫克,0.28毫摩尔)在DCM(2毫升)中的溶液在室温下搅拌16小时。将该反应混合物浓缩,残余物通过硅胶快速色谱法(ISCO 0-10% MeOH/DCM梯度)纯化以获得标题化合物(36毫克,0.048毫摩尔)。MS (ES) 743.1 (M+H)。

[1883] 步骤B. 实施例243

[1884] 6-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑-2-甲酰胺基)-1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯(36毫克,0.048毫摩尔)、1,3-二溴丙烷(15微升,0.15毫摩尔)、Cs₂CO₃(79毫克,0.24毫摩尔)在DMF(1.5毫升)中的溶液在60℃下搅拌2小时。将该反应混合物过滤,并将该滤液浓缩。残余物溶解在THF(1.5毫升)和LiOH(水溶液,2*N*,0.3毫升,0.6毫摩尔)的混合物中并在40℃下搅拌15小时。将该反应混合物浓缩,残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-80% CH₃CN, 0.1% NH₄OH)纯化以获得标题化合物(5毫克,0.007毫摩尔)。MS (ES) 769.0 (M+H)。

[1885] 实施例244

[1886] 制备6-(9-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡唑-2(3*H*)-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸

[1887] I-244

[1888] 步骤A. 制备7-溴-5-氯-3-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-1*H*-吡唑-2-甲酸乙酯

[1889] 根据实施例2步骤A和B中所述程序,使用2-溴-4-氯苯胺制备标题化合物。MS (ES) 402.0 (M+H)。

[1890] 步骤B. 制备7-溴-5-氯-3-(3-羟基丙基)-1*H*-吡唑-2-甲酸乙酯

[1891] 根据实施例2步骤C中的程序,使用7-溴-5-氯-3-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-1*H*-吡唑-2-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ES) 360.1 (M+H)。

[1892] 步骤C. 制备7-溴-5-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡唑-2-甲酸乙酯

[1893] 根据实施例2步骤D中所述程序,使用7-溴-5-氯-3-(3-羟基丙基)-1*H*-吡唑-2-甲酸酯制备无色油状的标题化合物。MS (ES) 498.0 (M+H)。

[1894] 步骤D. 制备5-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑-2-甲酸乙酯

[1895] 根据实施例28步骤A中所述程序,使用7-溴-5-氯-3-(3-羟基丙基)-1*H*-吡唑-2-甲酸酯制备无色油状的标题化合物。MS (ES) 528.2 (M+H)。

[1896] 步骤E. 制备5-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑-2-甲酸

[1897] 根据实施例28步骤B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑-2-甲酸乙酯制备无色油状的标题化合物。

MS (ES) 500.2 (M+H)。

[1898] 步骤F. 制备6-(5-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲酸甲酯

[1899] 5-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(50毫克,0.100毫摩尔)、6-氨基-1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲酸甲酯(25毫克,0.12毫摩尔)、DMAP(24毫克,0.20毫摩尔)和EDC(38毫克,0.20毫摩尔)在DCM(2毫升)中的溶液在室温下搅拌16小时。将该反应混合物浓缩,残余物通过硅胶快速色谱法(ISCO 0-10% MeOH/DCM梯度)纯化以获得标题化合物(50毫克,0.073毫摩尔)。MS (ES) 686.0 (M+H)。

[1900] 步骤G. 实施例244

[1901] 6-(5-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)-1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲酸甲酯(50毫克,0.073毫摩尔)、1,3-二溴丙烷(22微升,0.22毫摩尔)、Cs₂CO₃(119毫克,0.36毫摩尔)在DMF(1.5毫升)中的溶液在60℃下搅拌2小时。将该反应混合物过滤,并将该滤液浓缩。残余物溶解在THF(0.5毫升)和LiOH(水溶液,2*N*,0.3毫升,0.6毫摩尔)中并在60℃下搅拌15小时。将该反应混合物浓缩,残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由35-90% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物(10毫克,0.014毫摩尔)。MS (ES) 712.0 (M+H)。

[1902] 实施例245

[1903] 制备4-(9-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酸

[1904] I-245

[1905] 根据实施例244步骤F和G中所述程序,使用5-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(50毫克,0.10毫摩尔)和4-氨基-1-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酸甲酯(24毫克,0.12毫摩尔)制备标题化合物(10毫克,0.014毫摩尔)。MS (ES) 712.0 (M+H)。

[1906] 实施例246

[1907] 制备3-(9-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)苯甲酸

[1908] I-246

[1909] 根据实施例244步骤F和G中所述程序,使用5-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(50毫克,0.10毫摩尔)和3-氨基-苯甲酸甲酯(18毫克,0.12毫摩尔)制备标题化合物(25毫克,0.038毫摩尔)。MS (ES) 659.2 (M+H)。

[1910] 实施例247

[1911] 制备8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-2-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮

[1912] I-247

[1913] 根据实施例239步骤A和B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(50毫克,0.100毫摩尔)和1-甲

基-1*H*-吡啶-4-胺(18毫克,0.12毫摩尔)制备标题化合物(27毫克,0.040毫摩尔)。MS (ES) 668.1 (M+H)。

[1914] 实施例248

[1915] 制备8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-2-(1-甲基-1*H*-吡啶-6-基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮

[1916] I-248

[1917] 根据实施例239步骤A和B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(50毫克,0.100毫摩尔)和1-甲基-1*H*-吡啶-6-胺(16毫克,0.11毫摩尔)制备标题化合物(14毫克,0.021毫摩尔)。MS (ES) 668.1 (M+H), ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.45 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.07 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.59 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.06 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.09-2.06 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.82-1.77 (m, 2H)。

[1918] 实施例249

[1919] 制备4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-1-乙基-1*H*-吡啶-6-甲酸

[1920] I-249

[1921] 根据实施例239步骤A和B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(60毫克,0.12毫摩尔)和4-氨基-1-乙基-1*H*-吡啶-6-甲酸甲酯(31.4毫克,0.144毫摩尔)制备标题化合物(30毫克,0.041毫摩尔)。MS (ES) 726.1 (M+H)。

[1922] 实施例250

[1923] 制备5-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-7-甲酸

[1924] I-250

[1925] 根据实施例239步骤A和B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(80毫克,0.160毫摩尔)和5-氨基-1-甲基-1*H*-吡啶-7-甲酸甲酯(45毫克,0.220毫摩尔)制备标题化合物(55毫克,0.077毫摩尔)。MS (ES) 712.1 (M+H)。

[1926] 实施例251

[1927] 制备7-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-甲酸

[1928] I-251

[1929] 根据实施例239步骤A和B中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)

丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑-2-甲酸(100毫克,0.20毫摩尔)和7-氨基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯(40.8毫克,0.20毫摩尔)制备标题化合物(8.5毫克,0.012毫摩尔)。MS (ES) 712.1 (M+H)。

[1930] 实施例252

[1931] 制备4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡唑-2(3*H*)-基)-1*H*-吡唑-6-甲酸

[1932] I-252

[1933] 步骤A.制备4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡唑-2(3*H*)-基)-1*H*-吡唑-6-甲酸甲酯

[1934] 8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡唑-1-酮(40毫克,0.074毫摩尔)、1-(叔丁基) 6-甲基 4-溴-1*H*-吡唑-1,6-二甲酸酯(32毫克,0.089毫摩尔)、Xantphos(2.6毫克,4.5微摩尔)、Pd2(dba)₃(1.4毫克,1.5微摩尔)和Cs₂CO₃(36毫克,0.11毫摩尔)的混合物在氩气下脱气10分钟。添加1,4-二氧杂环己烷(74.1微升),所得混合物加热至110℃下16小时。该反应混合物冷却至室温,添加TFA(100微升)。所得反应混合物在60℃下搅拌2小时,随后浓缩。残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由40-90% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物(12毫克,0.017毫摩尔)。MS (ES) 712.0 (M+H)。

[1935] 步骤B.实施例252

[1936] 4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡唑-2(3*H*)-基)-1*H*-吡唑-6-甲酸甲酯(12毫克,0.017毫摩尔)在THF(0.1毫升)和LiOH(水溶液,2*N*,0.05毫升,0.1毫摩尔)中的溶液在40℃下加热2天。将该反应混合物浓缩,残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-80% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物(5毫克,0.007毫摩尔)。MS (ES) 698.1 (M+H)。

[1937] 实施例253

[1938] 制备6-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡唑-2(3*H*)-基)-1*H*-吡唑-4-甲酸

[1939] I-253

[1940] 根据实施例252步骤A和B中所述程序,使用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡唑-1-酮(51毫克,0.094毫摩尔)和1-(叔丁基) 4-甲基 6-溴-1*H*-吡唑-1,4-二甲酸酯(40毫克,0.11毫摩尔)制备标题化合物(5.2毫克,0.007毫摩尔)。MS (ES) 698.1 (M+H)。

[1941] 实施例254

[1942] 制备4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡唑-2(3*H*)-基)-3-甲酰基-1-甲基-1*H*-吡唑-6-甲酸

[1943] I-254

[1944] 步骤A. 制备4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-3-甲酰基-1-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酸甲酯

[1945] 在0℃下将磷酸氯(7.70微升,0.083毫摩尔)添加到DMF(100微升,1.29毫摩尔)中,所得混合物搅拌15分钟。在0℃下添加4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酸甲酯(40毫克,0.055毫摩尔)在DMF(0.2毫升)中的溶液。将所得混合物升温至50℃下1小时。添加H₂O(0.1毫升)以淬灭该反应。将溶液浓缩,残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由50-90% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物(38毫克,0.050毫摩尔)。MS (ES) 754.0 (M+H)。

[1946] 步骤B 实施例254

[1947] 4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-3-甲酰基-1-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酸甲酯(38毫克,0.050毫摩尔)溶解在THF(0.2毫升)和LiOH(水溶液,2*N*,0.13毫升,0.26毫摩尔)中并在60℃下搅拌15小时。将该反应混合物浓缩,残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-80% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物(25毫克,0.034毫摩尔)。MS (ES) 740.1 (M+H)。

[1948] 实施例255

[1949] 制备3-氯-4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酸

[1950] I-255

[1951] 向4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酸甲酯(40毫克,0.055毫摩尔)的搅拌溶液中添加NCS(7.7毫克,0.058毫摩尔),所得混合物在室温下搅拌15小时。添加LiOH(水溶液,2*N*,0.14毫升,0.28毫摩尔),该混合物加热至70℃下6小时。将该反应混合物浓缩,残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由40-90% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物(15毫克,0.020毫摩尔)。MS (ES) 746.2 (M+H)。

[1952] 实施例256

[1953] 制备3-溴-4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酸

[1954] I-256

[1955] 向4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酸甲酯(40毫克,0.055毫摩尔)的搅拌溶液中添加NBS(12毫克,0.066毫摩尔),所得混合物在室温下搅拌15小时。添加LiOH(水溶液,2*N*,0.14毫升,0.28毫摩尔),该混合物加热

至70℃下6小时。将该反应混合物浓缩,残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由40-90% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物(18毫克,0.023毫摩尔)。MS (ES) 792.1 (M+H)。

[1956] 实施例257

[1957] 制备3-氯-6-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1H-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吡啶-2(3H)-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸

[1958] I-257

[1959] 根据实施例225中所述程序,使用6-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1H-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吡啶-2(3H)-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(40毫克,0.055毫摩尔)、NCS (7.35毫克,0.055毫摩尔)制备标题化合物(18毫克,0.024毫摩尔)。MS (ES) 748.2 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.73-7.69 (comp, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.09-4.06 (m, 2H), 3.98 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.10-2.06 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.82-1.76 (m, 2H)。

[1960] 实施例258

[1961] 制备3-溴-6-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1H-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吡啶-2(3H)-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸

[1962] I-258

[1963] 根据实施例226中所述程序,使用6-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1H-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吡啶-2(3H)-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(40毫克,0.055毫摩尔)、NBS(10毫克,0.058毫摩尔)制备标题化合物(5毫克,0.006毫摩尔)。MS (ES) 792.1 (M+H)。

[1964] 实施例259

[1965] 制备N-(1-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羰基)哌啶-4-基)-3-苯氧基苯甲酰胺

[1966] I-259

[1967] 步骤A.制备(4-氨基哌啶-1-基)(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1H-吡啶-2-基)甲酮 2,2,2-三氟乙酸酯

[1968] 向(1-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1H-吡啶-2-羰基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.037毫摩尔)在DCM(1毫升)中的搅拌溶液中添加TFA(0.2毫升)。该反应搅拌2小时,随后在真空中除去挥发物以获得粗标题产物,该产物直接用于后继步骤而不进行进一步纯化。

[1969] 步骤B.实施例259

[1970] 根据实施例40中所用的程序,通过用(4-氨基哌啶-1-基)(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1H-吡啶-2-基)甲酮2,2,2-三氟乙酸酯取代苯胺制备标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25℃): 8.41 (br s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41-7.33

(m, 6H), 7.29 (m, 1H), 7.27 (t, $J = 8.0$ Hz 1H), 7.14 (m, 3H), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.61 (s, 2H), 5.92 (m, 1H), 4.33-4.18 (m, 3H), 3.90 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.55 (br t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.24-2.19 (m, 2H), 2.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.18-2.09 (m, 4H), 1.53-1.43 (m, 2H); MS (ES) 636.3 (M+H)。

[1971] 实施例260

[1972] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺

[1973] I-260

[1974] 根据实施例40中所用的程序,使用必要的胺制备标题化合物。MS (ES) 636.3 (M+H)。

[1975] 实施例261

[1976] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-((6-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺

[1977] I-261

[1978] 向微波反应瓶中添加碳酸铯(0.068毫摩尔)、3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺(0.034毫摩尔)、乙酸铍(0.0034毫摩尔)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(0.0042毫摩尔)和搅拌棒。该混合物悬浮在二氧杂环己烷(0.05 M)中以便添加1,2,3,4-四氢异喹啉(0.037毫摩尔)。随后将该微波瓶压接,并立即转移至微波反应器以便在100℃下加热35分钟。通过硅藻土将该反应物过滤,在真空中除去挥发物。残余物随后溶解在1毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中并通过反相制备HPLC(H₂O/CH₃CN梯度至95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物。MS (ES) 687.1 (M+H)。

[1979] 实施例262

[1980] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-((2-氯吡啶-4-基)甲基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺

[1981] I-262

[1982] 根据实施例40中所用的程序,使用必要的胺制备标题化合物。MS (ES) 636.3 (M+H)。

[1983] 实施例263

[1984] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-((2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶-4-基)甲基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺

[1985] I-263

[1986] 根据实施例261中所用的程序,通过用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-((2-氯吡啶-4-基)甲基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺取代3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺制备标题化合物。MS (ES) 687.1 (M+H)。

[1987] 实施例264

[1988] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-7-(1,3,

5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑-2-甲酰胺

[1989] I-264

[1990] 根据实施例48中所用的程序,通过用(3-(三氟甲氧基)苯基)甲胺取代哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物。MS (ES) 639.0 (M+H)。

[1991] 实施例265

[1992] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-*N*-(3-甲基-5-(三氟甲氧基)苄基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑-2-甲酰胺

[1993] I-265

[1994] 根据实施例48中所用的程序,通过用(3-甲基-5-(三氟甲氧基)苯基)甲胺取代哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物。MS (ES) 653.1 (M+H)。

[1995] 实施例266

[1996] 制备5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸乙酯

[1997] I-266

[1998] 向EDC(0.502毫摩尔)、HOBT(0.033毫摩尔)、3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑-2-甲酸(0.335毫摩尔)在DCM(0.1M)和TEA(1.34毫摩尔)中的搅拌溶液中添加5-(氨甲基)呋喃-2-甲酸乙酯盐酸盐(0.368毫摩尔)。将该反应混合物搅拌15小时。在完成时,经由旋转蒸发除去挥发物,残留材料在1毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中制浆。将该浆料过滤,滤液通过反相制备HPLC(H₂O/CH₃CN梯度至95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物。MS (ES) 617.1 (M+H)。

[1999] 实施例267

[2000] 制备5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸

[2001] I-267

[2002] 根据实施例57中所用的程序,通过用5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸乙酯取代5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡唑-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸乙酯制备标题化合物。¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz, 25°C): 10.56 (s, 1H), 8.88 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.15-7.00 (m, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.48 (m, 1H), 4.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.25 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.06-2.01 (m, 5H), MS (ES) 589.0 (M+H)。

[2003] 实施例268

[2004] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-*N*-((5-(羟甲基)呋喃-2-基)甲基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑-2-甲酰胺

[2005] I-268

[2006] 向5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸乙酯(0.032毫摩尔)在THF(0.1M)中的搅拌溶液中添加在THF中的2M硼氢化锂溶液(0.096毫摩尔)。将该反应缓慢升温至室温并再搅拌15

小时。该混合物随后冷却至0℃,用3N HCl水溶液酸化至pH 6。该混合物用乙酸乙酯萃取,有机层用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥,可以经由旋转蒸发浓缩。该固体随后溶解在1毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中,并通过反相制备HPLC (H₂O/CH₃CN梯度至95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物。MS (ES) 575.1 (M+H)。

[2007] 实施例269

[2008] 制备5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N,1-二甲基-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸

[2009] I-269

[2010] 在0℃下向5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸乙酯(0.043毫摩尔)在THF中的搅拌溶液中添加氢化钠(0.43毫摩尔)。在添加后,将该混合物在室温下搅拌30分钟,随后添加碘甲烷(0.43毫摩尔)。在一小时后,该反应反向淬灭到3M HCl与DCM的混合物中。水相用DCM萃取,用盐水洗涤,在硫酸镁上干燥并经由旋转蒸发浓缩。该残余物随后溶解在1毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中通过反相制备HPLC (H₂O/CH₃CN梯度至95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物。MS (ES) 617.1 (M+H)。

[2011] 实施例270

[2012] 制备(5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-羧基)-L-异亮氨酸

[2013] I-270

[2014] 步骤A.制备(5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-羧基)-L-异亮氨酸甲酯

[2015] 向EDC(0.043毫摩尔)、HOBT(0.003毫摩尔)、5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸(0.028毫摩尔)在DCM(0.1M)和TEA(0.115毫摩尔)中的搅拌溶液中添加L-异亮氨酸甲酯盐酸盐(0.032毫摩尔)。将该反应混合物搅拌15小时。在完成时,经由旋转蒸发除去挥发物,残留材料吸附到硅胶上。该材料经由硅胶色谱法使用最高在DCM中5%甲醇的梯度分离以获得泡沫形式的标题化合物。MS (ES) 716.1 (M+H)。

[2016] 步骤B.实施例270

[2017] 根据实施例57中所用的程序,通过用(5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-羧基)-L-异亮氨酸甲酯取代5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ES) 702.1 (M+H)。

[2018] 实施例271

[2019] 制备(5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-羧基)-L-苯基丙氨酸

[2020] I-271

[2021] 步骤A.制备(5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-羧基)-L-苯基丙氨酸甲酯

[2022] 根据实施例270步骤A中所用的程序,通过用L-苯基丙氨酸甲酯盐酸盐取代L-异亮

氨酸甲酯盐酸盐制备标题化合物。MS (ES) 750.1 (M+H)。

[2023] 步骤B. 实施例271

[2024] 根据实施例270步骤B中所用的程序,通过用5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)咪唑-2-羰基)-*L*-苯基丙氨酸甲酯取代5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)咪唑-2-羰基)-*L*-异亮氨酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 736.0 (M+H)。

[2025] 实施例272

[2026] 制备5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-2-甲基咪唑-3-甲酸甲酯

[2027] I-272

[2028] 根据实施例266中所用的程序,通过用5-(氨甲基)-2-甲基咪唑-3-甲酸甲酯盐酸盐取代5-(氨甲基)咪唑-2-甲酸乙酯盐酸盐制备标题化合物。MS (ES) 617.1 (M+H)。

[2029] 实施例273

[2030] 制备5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-2-甲基咪唑-3-甲酸

[2031] I-273

[2032] 根据实施例57中所用的程序,通过用5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-2-甲基咪唑-3-甲酸甲酯取代5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)咪唑-2-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ES) 603.0 (M+H)。

[2033] 实施例274

[2034] 制备5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-*N*,1-二甲基-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-2-甲基咪唑-3-甲酸

[2035] I-274

[2036] 根据实施例269中所用的程序,通过用5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-2-甲基咪唑-3-甲酸甲酯取代5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)咪唑-2-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ES) 617.1 (M+H)。

[2037] 实施例275

[2038] 制备*N*-((4-(苄基氨基甲酰基)-5-甲基咪唑-2-基)甲基)-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺

[2039] I-275

[2040] 向EDC(0.082毫摩尔)、HOBT(0.005毫摩尔)、5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-2-甲基咪唑-3-甲酸(0.055毫摩尔)在DCM(0.1M)和TEA(0.219毫摩尔)中的搅拌溶液中添加苄胺(0.060毫摩尔)。将该反应混合物搅拌15小时。在完成时,经由旋转蒸发除去挥发物,该残余物随后溶解在1毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中并通过反相制备HPLC(H₂O/CH₃CN梯度至95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物。MS (ES) 692.1 (M+H)。

[2041] 实施例276

[2042] 制备2-氯-6-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)异烟酸甲酯

[2043] I-276

[2044] 根据实施例266中所用的程序,通过用2-(氨甲基)-6-氯异烟酸甲酯取代5-(氨甲基)呋喃-2-甲酸乙酯盐酸盐制备标题化合物。MS (ES) 648.0 (M+H)。

[2045] 实施例277

[2046] 制备2-氯-6-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)异烟酸

[2047] I-277

[2048] 根据实施例57中所用的程序,通过用2-氯-6-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)异烟酸取代5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ES) 633.2 (M+H)。

[2049] 实施例278

[2050] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-((6-((2,3-二氢-1*H*-茚-2-基)氨基)-4-((2,3-二氢-1*H*-茚-2-基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)甲基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺

[2051] I-278

[2052] 向含有2-氯-6-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)异烟酸甲酯(0.055毫摩尔)和搅拌棒的微波相容容器中添加2,3-二氢-1*H*-茚-2-胺(0.139毫摩尔)。将该容器密封,并放置在微波炉中在225℃下1小时。在完成时,将该反应物在1毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中制浆。将该浆料过滤,滤液通过反相制备HPLC(H₂O/CH₃CN梯度至95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得油状的标题化合物。MS (ES) 846.1 (M+H)。

[2053] 实施例279

[2054] 制备2-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)异烟酸乙酯

[2055] I-279

[2056] 根据实施例266中所用的程序,通过用2-(氨甲基)异烟酸乙酯盐酸盐取代5-(氨甲基)呋喃-2-甲酸乙酯盐酸盐制备标题化合物。MS (ES) 628.0 (M+H)。

[2057] 实施例280

[2058] 制备2-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)异烟酸

[2059] I-280

[2060] 根据实施例57中所用的程序,通过用2-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)异烟酸乙酯取代5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ES) 600.1 (M+H)。

[2061] 实施例281

[2062] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-((4-(羟甲基)吡啶-2-基)甲基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺

[2063] I-281

[2064] 根据实施例268中所用的程序,通过用2-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)异烟酸乙酯取代5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸乙酯制备标题化合物。¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz, 25°C): 10.60 (s, 1H), 9.07 (m, 1H), 8.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68-7.57 (m, 3H), 7.12-7.02 (m, 2H), 6.76 (s, 2H), 4.72 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.06-1.98 (m, 5H); MS (ES) 586.0 (M+H)。

[2065] 实施例282

[2066] 制备2-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-6-(3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-基)异烟酸

[2067] I-282

[2068] 步骤A. 制备2-(3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-基)-6-((1,3-二氧代异吡啶啉-2-基)甲基)异烟酸甲酯

[2069] 向微波反应瓶中添加碳酸铯(0.151毫摩尔)、2-氯-6-((1,3-二氧代异吡啶啉-2-基)甲基)异烟酸甲酯(0.076毫摩尔)、乙酸钡(0.0076毫摩尔)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(0.0095毫摩尔)和搅拌棒。该混合物悬浮在二氧杂环己烷(0.05 M)中以便添加1,2,3,4-四氢异喹啉(0.083毫摩尔)。随后将该微波瓶压接,并立即转移到微波反应器中以便在110°C下加热90分钟,在完成时,该反应物通过硅藻土过滤,并在真空中除去挥发物。该残余物随后吸附到硅胶上。该材料经由硅胶色谱法使用最高在己烷中50%的乙酸乙酯的梯度分离以获得白色固体形式的标题化合物。MS (ES) 428.1 (M+H)。

[2070] 步骤B. 制备2-(氨甲基)-6-(3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-基)异烟酸甲酯。

[2071] 在室温下向2-(3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-基)-6-((1,3-二氧代异吡啶啉-2-基)甲基)异烟酸甲酯(0.035毫摩尔)在甲醇(0.05 M)中的搅拌溶液中添加水合肼(0.070毫摩尔)。在完成时,在真空中除去该挥发物,该残余物在1毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中制浆。将该浆料过滤,滤液通过反相制备HPLC(H₂O/CH₃CN梯度至95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得黄色玻璃状标题化合物。MS (ES) 298.2 (M+H)。

[2072] 步骤C. 制备2-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-6-(3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-基)异烟酸甲酯。

[2073] 向EDC(0.015毫摩尔)、HOBT(0.001毫摩尔)、6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(0.01毫摩尔)在DCM(0.1M)和TEA(0.04毫摩尔)中的搅拌溶液中添加2-(氨甲基)-6-(3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-基)异烟酸甲酯。将该反应混合物搅拌15小时。在完成时,经由旋转蒸发除去挥发物,该残余物随后吸附到硅胶上。该材料经由硅胶色谱法使用最高在DCM中10%的甲醇的梯度分离以获得2-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡

噪-2-甲酰胺基)甲基)-6-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)异烟酸甲酯。MS (ES) 779.1 (M+H)。

[2074] 步骤D. 实施例282

[2075] 根据实施例57中所用的程序,通过用2-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-6-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)异烟酸甲酯取代5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ES) 765.0 (M+H)。

[2076] 实施例283

[2077] 制备2-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-6-(异戊基氨基)异烟酸

[2078] I-283

[2079] 步骤A. 制备2-((1,3-二氧代异吡啶-2-基)甲基)-6-(异戊基氨基)异烟酸甲酯

[2080] 根据实施例282步骤A中所用的程序,通过用3-甲基丁-1-胺取代1,2,3,4-四氢异喹啉制备标题化合物。MS (ES) 382.2 (M+H)。

[2081] 步骤B. 制备2-(氨甲基)-6-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)异烟酸甲酯

[2082] 根据实施例282步骤B中所用的程序,通过用2-((1,3-二氧代异吡啶-2-基)甲基)-6-(异戊基氨基)异烟酸甲酯取代2-(氨甲基)-6-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)异烟酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 252.3 (M+H)。

[2083] 步骤C. 制备2-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-6-(异戊基氨基)异烟酸甲酯

[2084] 根据实施例282步骤C中所用的程序,通过用2-(氨甲基)-6-(异戊基氨基)异烟酸甲酯取代2-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-6-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)异烟酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 733.0 (M+H)。

[2085] 步骤D. 实施例283

[2086] 根据实施例57中所用的程序,通过用2-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-6-(异戊基氨基)异烟酸甲酯取代5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ES) 719.1 (M+H)。

[2087] 实施例284

[2088] 制备2-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-6-(4-(3-甲基丁酰基)哌嗪-1-基)异烟酸

[2089] I-284

[2090] 步骤A. 制备2-((1,3-二氧代异吡啶-2-基)甲基)-6-(哌嗪-1-基)异烟酸甲酯

[2091] 根据实施例282步骤A中所用的程序,通过用哌嗪取代1,2,3,4-四氢异喹啉制备标题化合物。MS (ES) 381.1 (M+H)。

[2092] 步骤B. 制备2-((1,3-二氧代异吡啶-2-基)甲基)-6-(4-(3-甲基丁酰基)哌嗪-1-基)异烟酸甲酯。

[2093] 向2-((1,3-二氧代异吡啶-2-基)甲基)-6-(哌嗪-1-基)异烟酸甲酯(0.050毫摩

尔)在DCM(0.1M)和TEA(0.152毫摩尔)中的搅拌溶液中添加异戊酰氯(0.10毫摩尔)。将该反应混合物在室温下搅拌15小时。在完成时,经由旋转蒸发除去挥发物,该材料用于下一步骤而不进行进一步纯化。MS (ES) 465.1 (M+H)。

[2094] 步骤C.制备2-(氨甲基)-6-(4-(3-甲基丁酰基)哌嗪-1-基)异烟酸甲酯

[2095] 在室温下向2-((1,3-二氧代异吡啶啉-2-基)甲基)-6-(4-(3-甲基丁酰基)哌嗪-1-基)异烟酸甲酯(0.035毫摩尔)在甲醇(0.05 M)中的搅拌溶液中添加水合肼(0.070毫摩尔)。在完成时,在真空中除去该挥发物,该残余物在DCM和饱和碳酸氢钠中分配。水相用DCM萃取,用盐水洗涤,在硫酸镁上干燥并经由旋转蒸发来浓缩。该材料用于下一步骤而不进行进一步纯化。MS (ES) 335.2 (M+H)。

[2096] 步骤D.制备2-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-6-(4-(3-甲基丁酰基)哌嗪-1-基)异烟酸甲酯。

[2097] 根据实施例282步骤C中所用的程序,通过用2-(氨甲基)-6-(4-(3-甲基丁酰基)哌嗪-1-基)异烟酸甲酯取代2-(氨甲基)-6-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)异烟酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 816.3 (M+H)。

[2098] 步骤E.实施例284

[2099] 根据实施例57中所用的程序,通过用2-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-6-(4-(3-甲基丁酰基)哌嗪-1-基)异烟酸甲酯取代5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ES) 802.0 (M+H)。

[2100] 实施例285

[2101] 制备2-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-6-(4-异戊基哌嗪-1-基)异烟酸

[2102] I-285

[2103] 步骤A.制备2-((1,3-二氧代异吡啶啉-2-基)甲基)-6-(哌嗪-1-基)异烟酸甲酯

[2104] 根据实施例282步骤A中所用的程序,通过用哌嗪取代1,2,3,4-四氢异喹啉制备标题化合物。MS (ES) 381.1 (M+H)。

[2105] 步骤B.制备2-((1,3-二氧代异吡啶啉-2-基)甲基)-6-(4-异戊基哌嗪-1-基)异烟酸甲酯

[2106] 向来自步骤A的产物(0.050毫摩尔)在DCM(0.1M)和TEA(0.152毫摩尔)中的搅拌溶液中添加异戊醛(0.101毫摩尔)。将该反应混合物在室温下搅拌30分钟,随后添加三乙酰氧基硼氢化钠。在完成时,该反应用饱和碳酸氢钠淬灭,水相用DCM萃取,用盐水洗涤,在硫酸镁上干燥并经由旋转蒸发浓缩。该材料用于下一步骤而不进行进一步纯化。MS (ES) 451.2 (M+H)。

[2107] 步骤C.制备2-(氨甲基)-6-(4-(3-甲基丁酰基)哌嗪-1-基)异烟酸甲酯

[2108] 在室温下向2-((1,3-二氧代异吡啶啉-2-基)甲基)-6-(4-异戊基哌嗪-1-基)异烟酸甲酯(0.035毫摩尔)在甲醇(0.05 M)中的搅拌溶液中添加水合肼(0.070毫摩尔)。在完成时,在真空中除去该挥发物,该残余物在DCM和饱和碳酸氢钠中分配。水相用DCM萃取,用盐水洗涤,在硫酸镁上干燥并经由旋转蒸发浓缩。该材料用于下一步骤而不进行进一步纯化。

MS (ES) 321.2 (M+H)。

[2109] 步骤D. 制备2-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-6-(4-(3-甲基丁酰基)哌嗪-1-基)异烟酸甲酯

[2110] 根据实施例282步骤C中所用的程序,通过用2-(氨甲基)-6-(4-异戊基哌嗪-1-基)异烟酸甲酯取代2-(氨甲基)-6-(3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-基)异烟酸甲酯制备标题化合物。

MS (ES) 802.3 (M+H)。

[2111] 步骤E. 实施例285

[2112] 根据实施例57中所用的程序,通过用2-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-6-(4-(3-甲基丁酰基)哌嗪-1-基)异烟酸甲酯取代5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ES) 802.0 (M+H)。

[2113] 实施例286

[2114] 制备(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)甘氨酸

[2115] I-286

[2116] 步骤A. 制备(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)甘氨酸甲酯

[2117] 根据实施例40中所用的程序,使用甘氨酸甲酯盐酸盐取代苯胺制备标题化合物。

MS (ES) 537.3 (M+H)。

[2118] 步骤B. 实施例286

[2119] 根据实施例57中所用的程序,通过用(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)甘氨酸甲酯取代5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ES) 523.0 (M+H)。

[2120] 实施例287

[2121] 制备(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)甘氨酸基甘氨酸甲酯

[2122] I-287

[2123] 向EDC(0.072毫摩尔)、HOBT(0.005毫摩尔)、(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)甘氨酸(0.048毫摩尔)在DCM(0.1M)和TEA(0.191毫摩尔)中的搅拌溶液中添加甘氨酸甲酯盐酸盐(0.057毫摩尔)。将该反应混合物搅拌15小时。在完成时,经由旋转蒸发除去挥发物,残留材料吸附到硅胶上。该材料经由硅胶色谱法使用最高在DCM中10%的甲醇的梯度分离以获得泡沫状的标题化合物。

MS (ES) 594.3 (M+H)。

[2124] 实施例288

[2125] 制备(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)甘氨酸基-L-苯基丙氨酸甲酯

[2126] I-288

[2127] 根据实施例328中所用的程序,通过用L-苯基丙氨酸甲酯盐酸盐取代甘氨酸甲酯盐酸盐制备标题化合物。MS (ES) 684.1 (M+H)。

[2128] 实施例289

[2129] 制备(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)甘氨酸基-L-亮氨酸甲酯

[2130] I-289

[2131] 根据实施例328中所用的程序,通过用L-亮氨酸甲酯盐酸盐取代甘氨酸甲酯盐酸盐制备标题化合物。MS (ES) 650.1 (M+H)。

[2132] 实施例290

[2133] 制备(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)甘氨酸基甘氨酸

[2134] I-290

[2135] 根据实施例57中所用的程序,通过用(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)甘氨酸基甘氨酸甲酯取代5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)咪唑-2-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ES) 580.0 (M+H)。

[2136] 实施例291

[2137] 制备(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)甘氨酸基-L-苯基丙氨酸

[2138] I-291

[2139] 根据实施例57中所用的程序,通过用(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)甘氨酸基-L-苯基丙氨酸甲酯取代5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)咪唑-2-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ES) 670.1 (M+H)。

[2140] 实施例292

[2141] 制备(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)甘氨酸基-L-亮氨酸

[2142] I-292

[2143] 根据实施例57中所用的程序,通过用(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)甘氨酸基-L-亮氨酸甲酯取代5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)咪唑-2-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ES) 636.1 (M+H)。

[2144] 实施例293

[2145] 制备5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)-2-((3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-基)甲基)咪唑-3-甲酸

[2146] I-293

[2147] 步骤A.制备5-((1,3-二氧代异吡啶啉-2-基)甲基)-2-甲基咪唑-3-甲酸甲酯

[2148] 向含有5-(氨甲基)-2-甲基咪唑-3-甲酸甲酯盐酸盐(1.2毫摩尔)和搅拌棒的微波相容容器中添加异苯并咪唑-1,3-二酮(1.2毫摩尔)。将该容器密封并放置在微波炉中在

150℃下30分钟。在完成时,该材料在DCM和饱和碳酸氢钠中分配。水相用DCM萃取,用盐水洗涤,在硫酸镁上干燥并经由旋转蒸发浓缩。该材料用于下一步骤而不进行进一步纯化。MS (ES) 300.1 (M+H)。

[2149] 步骤B.制备2-(溴甲基)-5-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)呋喃-3-甲酸甲酯

[2150] 向5-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)-2-甲基呋喃-3-甲酸甲酯(0.84毫摩尔)在氯苯(0.1M)中的溶液中添加NBS(0.92毫摩尔)和AIBN(0.17毫摩尔)。将该反应混合物在90℃下搅拌15小时。在完成时,经由旋转蒸发除去挥发物,该残余物在DCM和饱和碳酸氢钠中分配。水相用DCM萃取,用盐水洗涤,在硫酸镁上干燥并吸附到硅胶上。该材料经由硅胶色谱法使用最高在己烷中25%的乙酸乙酯的梯度分离以获得标题化合物。MS (ES) 399.9 (M+Na)。

[2151] 步骤C.制备2-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-5-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)呋喃-3-甲酸甲酯

[2152] 在室温下向2-(溴甲基)-5-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)呋喃-3-甲酸甲酯(0.20毫摩尔)在DCM(0.2 M)和TEA(0.60毫摩尔)中的搅拌溶液中添加1,2,3,4-四氢异喹啉(0.25毫摩尔)。在1小时后,该反应物吸附到硅胶上。该材料经由硅胶色谱法使用最高在DCM中5%的甲醇的梯度分离以获得标题化合物。MS (ES) 431.1 (M+H)。

[2153] 步骤D.制备5-(氨甲基)-2-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)呋喃-3-甲酸甲酯

[2154] 在室温下向2-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-5-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)呋喃-3-甲酸甲酯(0.070毫摩尔)在甲醇(0.05 M)中的搅拌溶液中添加水合肼(0.077毫摩尔)。在2小时后,在真空中除去该挥发物,该残余物在1毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中制浆。将该浆料过滤,滤液通过反相制备HPLC(H₂O/CH₃CN梯度至25% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物。MS (ES) 301.2 (M+H)。

[2155] 步骤E.制备5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-甲酰胺基)甲基)-2-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)呋喃-3-甲酸甲酯

[2156] 根据实施例266中所用的程序,通过用5-(氨甲基)-2-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)呋喃-3-甲酸甲酯取代5-(氨甲基)呋喃-2-甲酸乙酯盐酸盐制备标题化合物。MS (ES) 748.3 (M+H)。

[2157] 步骤E.实施例293

[2158] 根据实施例57中所用的程序,通过用5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-甲酰胺基)甲基)-2-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)呋喃-3-甲酸甲酯取代5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1H-吲哚-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ES) 734.1 (M+H)。

[2159] 实施例294

[2160] 制备2-(2-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1H-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吲哚-2(3H)-基)乙基)苯甲酸

[2161] I-294

[2162] 步骤A.制备2-(2-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲

基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑-2-甲酰胺基)乙基)苯甲酸甲酯

[2163] 向EDC(0.096毫摩尔)、HOBT(0.007毫摩尔)、6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑-2-甲酸(0.064毫摩尔)在DCM(0.1M)和TEA(0.255毫摩尔)中的搅拌溶液中添加2-(2-氨基乙基)苯甲酸甲酯。将该反应混合物搅拌15小时。在完成时,经由旋转蒸发除去挥发物,该残余物随后吸附到硅胶上。该材料经由硅胶色谱法使用最高在DCM中10%的甲醇的梯度分离以获得标题化合物。MS (ES) 661.0 (M+H)。

[2164] 步骤B.制备2-(2-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡唑-2(3*H*)-基)乙基)苯甲酸甲酯

[2165] 在室温下向2-(2-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑-2-甲酰胺基)乙基)苯甲酸甲酯(0.038毫摩尔)在DMF(0.1 M)中的搅拌溶液中添加碳酸铯(0.19毫摩尔),接着添加1,2-二溴丙烷。在15分钟后,将该反应加热60℃下15小时。将该反应混合物过滤,并在乙酸乙酯与水之间分配。该水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机物用己烷稀释,用水洗涤,接着用盐水洗涤,在硫酸镁上干燥并经由旋转蒸发浓缩以获得粗标题产物,其用于下一步骤而不进行进一步纯化。MS (ES) 701.1 (M+H)。

[2166] 步骤C.实施例294

[2167] 根据实施例57中所用的程序,通过用2-(2-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡唑-2(3*H*)-基)乙基)苯甲酸甲酯取代5-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡唑-2-甲酰胺基)甲基)呋喃-2-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ES) 687.1 (M+H)。

[2168] 实施例295

[2169] 制备2-(4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡唑-7-基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)乙酸

[2170] I-295

[2171] 步骤A.制备7-(1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡唑-2-甲酸乙酯

[2172] 向微波反应瓶中添加2-(3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙酸叔丁酯(0.446毫摩尔)、7-溴-6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡唑-2-甲酸乙酯(0.491毫摩尔)、二氧杂环己烷(0.6 M)和2N碳酸钾水溶液(0.3 M)以及搅拌棒。在即将将该容器放置在微波炉中之前,添加四(三苯基膦)钯(0.026毫摩尔),将该容器压接以便在115℃下加热60分钟。该反应随后中和至7的pH以使用乙酸乙酯萃取。合并的有机物随后用盐水洗涤,在硫酸镁上干燥,过滤并在真空中除去挥发物。该材料随后吸附到硅胶上以便经由硅胶色谱法使用最高在己烷中50%的乙酸乙酯的梯度进行分离以获得白色泡沫形式的标题化合物。¹H NMR (d₆-DMSO 400 MHz, 25℃): 10.67 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.2 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.29 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.04 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.30 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.08 (s,

6H); MS (ES) 628.0 (M+H)。

[2173] 步骤B. 制备7-(1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯

[2174] 在室温下向7-(1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯(0.13毫摩尔)和1,2,3-氧杂噻嗪-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(0.19毫摩尔)在DMF(0.1 M)中的搅拌溶液中添加在矿物油中60%分散体形式的NaH(0.377毫摩尔)。将该反应搅拌 15小时,随后用10%的柠檬酸溶液淬灭。在1小时后,添加乙酸乙酯并将层分离。水相用乙酸乙酯萃取两遍。合并的有机物用己烷稀释直到略微混浊,随后用水洗涤两次,随后用盐水洗涤。有机物随后在硫酸镁上干燥,过滤并在真空中除去挥发物。分离的粗标题化合物用于下一步骤而不进行进一步纯化。MS (ES) 785.1 (M+H)。

[2175] 步骤C. 制备2-(4-(1-(3-氨丙基)-6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-2-(乙氧基羰基)-1*H*-吡啶-7-基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)乙酸

[2176] 向7-(1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)-6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯(0.13毫摩尔)在THF(0.1 M)中的搅拌溶液中添加4*M* HCl在二氧杂环己烷中的溶液(0.8毫摩尔),将该反应搅拌15小时,随后经由旋转蒸发除去挥发物。该残余物随后在DCM和饱和碳酸氢钠(水溶液)的混合物中分配,该水相用DCM萃取两遍。合并的有机物用盐水洗涤,在硫酸镁上干燥,过滤并蒸发至干燥。粗标题化合物用于下一步骤而不进行进一步纯化。MS (ES) 685.1 (M+H)。

[2177] 步骤D. 实施例295

[2178] 向2-(4-(1-(3-氨丙基)-6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-2-(乙氧基羰基)-1*H*-吡啶-7-基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)乙酸(0.073毫摩尔)在甲醇(0.05 M)中的搅拌溶液中添加碳酸钾(0.182毫摩尔)。该反应随后作为密封体系加热至60℃下14小时。经由旋转蒸发除去溶剂,粗材料在DCM与水之间分配。水相用1*M* HCl的水溶液中和至7的pH。将层分离,水层用DCM萃取三遍,合并的有机物用盐水洗涤,在硫酸镁上干燥,过滤并蒸发至干燥。粗材料随后在1毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中制浆。将该浆料过滤,滤液通过反相制备HPLC(H₂O/CH₃CN梯度由40%至95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物。MS (ES) 583.0 (M+H)。

[2179] 实施例296

[2180] 制备3-溴-5-((11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)苯甲酸

[2181] I-296

[2182] 在室温下向11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮(0.065毫摩尔)在DMF(0.1 M)中的搅拌溶液中添加矿物油中60%的分散体形式的氢化钠(0.196毫摩尔),将该反应搅拌30分钟。在规定的时间内,在室温下添加3-溴-5-(溴甲基)苯甲酸甲酯,将该反应搅拌15小时。该反应随后用3*M* HCl水溶液淬灭,随后添加乙酸乙酯。将层分离,水层用乙酸乙酯萃取

三遍,合并的有机物用盐水洗涤,在硫酸镁上干燥,过滤并蒸发至干燥。粗材料随后在1毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中制浆。将该浆料过滤,滤液通过反相制备HPLC (H₂O/CH₃CN梯度由50%至95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物。MS (ES) 718.9 (M+H)。

[2183] 实施例297

[2184] 制备3-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)-5-甲基苯甲酸

[2185] I-297

[2186] 根据实施例296中所用的程序,通过分别用3-(溴甲基)-5-甲基苯甲酸甲酯和8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮取代3-溴-5-(溴甲基)苯甲酸甲酯和11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮制备标题化合物。MS (ES) 687.0 (M+H)。

[2187] 实施例298

[2188] 制备2-氯-6-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)异烟酸

[2189] I-298

[2190] 根据实施例296中所用的程序,通过分别用2-(溴甲基)-6-氯异烟酸甲酯和8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮取代3-溴-5-(溴甲基)苯甲酸甲酯和11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮制备标题化合物。MS (ES) 708.2 (M+H)。

[2191] 实施例299

[2192] 制备3-溴-5-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)苯甲酸

[2193] I-299

[2194] 根据实施例296中所用的程序,通过分别用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮取代11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮制备标题化合物。MS (ES) 752.9 (M+H)。

[2195] 实施例300

[2196] 制备3-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)-5-(异戊基氧基)苯甲酸

[2197] I-300

[2198] 根据实施例296中所用的程序,通过分别用3-(溴甲基)-5-(异戊基氧基)苯甲酸甲

酯和8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮取代3-溴-5-(溴甲基)苯甲酸甲酯和11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮制备标题化合物。MS (ES) 759.1 (M+H)。

[2199] 实施例301

[2200] 制备3-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)-5-((4-甲基戊基)氧基)苯甲酸

[2201] I-301

[2202] 根据实施例296中所用的程序,通过分别用3-(溴甲基)-5-((4-甲基戊基)氧基)苯甲酸甲酯和8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮取代3-溴-5-(溴甲基)苯甲酸甲酯和11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮制备标题化合物。MS (ES) 773.1 (M+H)。

[2203] 实施例302

[2204] 制备2-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)-6-(异戊基氧基)异烟酸

[2205] I-302

[2206] 根据实施例296中所用的程序,通过分别用2-(溴甲基)-6-(异戊基氧基)异烟酸甲酯和8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮取代3-溴-5-(溴甲基)苯甲酸甲酯和11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮制备标题化合物。MS (ES) 760.1 (M+H)。

[2207] 实施例303

[2208] 制备2-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)-6-((4-甲基戊基)氧基)异烟酸

[2209] I-303

[2210] 根据实施例296中所用的程序,通过分别用2-(溴甲基)-6-((4-甲基戊基)氧基)异烟酸甲酯和8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮取代3-溴-5-(溴甲基)苯甲酸甲酯和11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮制备标题化合物。MS (ES) 774.1 (M+H)。

[2211] 实施例304

[2212] 制备2-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)乙酸

[2213] I-304

[2214] 根据实施例296中所用的程序,通过分别用2-溴乙酸叔丁酯和8-氯-11-(3-(4-氯-

3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮取代3-溴-5-(溴甲基)苯甲酸甲酯和11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮制备标题化合物。MS (ES) 597.1 (M+H)。

[2215] 实施例305

[2216] 制备(2-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)乙酰基)-*L*-苯基丙氨酸

[2217] I-305

[2218] 向EDC(0.018毫摩尔)、HOBT(0.001毫摩尔)、2-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)乙酸(0.012毫摩尔)在DCM(0.1M)和TEA(0.047毫摩尔)中的搅拌溶液中添加*L*-苯基丙氨酸甲酯盐酸盐(0.013毫摩尔)。将该反应混合物搅拌20小时。在完成时,经由旋转蒸发除去挥发物,该材料溶解在THF中(0.5毫升),并用2M LiOH水溶液(0.2毫升)处理。该反应随后用3M HCl水溶液淬灭,接着添加乙酸乙酯。将层分离,水层用乙酸乙酯萃取三遍,合并的有机物用盐水洗涤,在硫酸镁上干燥,过滤并蒸发至干燥。该粗材料随后在0.5毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中制浆。将该浆料过滤,滤液通过反相制备HPLC(H₂O/CH₃CN梯度由50%至95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物。MS (ES) 744.0 (M+H)。

[2219] 实施例306

[2220] 制备5-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)-4'-羟基-[1,1'-联苯]-3-甲酸

[2221] I-306

[2222] 向微波反应瓶中添加3-溴-5-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)苯甲酸(0.041毫摩尔)、(4-羟基苯基)硼酸(0.049毫摩尔)、二氧杂环己烷(0.1M)和2N碳酸钾水溶液(0.1 M)以及搅拌棒。在即将将该容器放置到微波炉中之前,添加四(三苯基膦)钯(0.026毫摩尔),将该瓶压接以便在125℃下加热60分钟。该反应物随后用1M HCl(水溶液)酸化至7的pH以使用乙酸乙酯萃取。该水相萃取三遍。合并的有机物随后用盐水洗涤,在硫酸镁上干燥,过滤,并在真空中除去挥发物。粗材料随后在0.5毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中制浆。将该浆料过滤,滤液通过反相制备HPLC(H₂O/CH₃CN梯度由50%至95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物。MS (ES) 765.0 (M+H)。

[2223] 实施例307

[2224] 制备3-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)-5-(2-(3-甲基丁酰胺基)乙基)苯甲酸

[2225] I-307

[2226] 步骤A.制备3-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-5-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂

草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)苯甲酸

[2227] 根据实施例306中所用的程序,通过用(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)三氟硼酸钾取代(4-羟基苯基)硼酸制备标题化合物。MS (ES) 816.0 (M+H)。

[2228] 步骤B. 制备3-(2-氨基乙基)-5-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)苯甲酸

[2229] 向3-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-5-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)苯甲酸(0.055毫摩尔)在THF(0.1 M)中的搅拌溶液中添加4M HCl在二氧杂环己烷中的溶液(0.5毫摩尔),将该反应搅拌12小时,随后经由旋转蒸发除去挥发物。该残余物随后在0.5毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中制浆。将该浆料过滤,滤液通过反相制备HPLC(H₂O/CH₃CN梯度由5至95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物。MS (ES) 716.1 (M+H)。

[2230] 步骤C. 实施例307

[2231] 向3-(2-氨基乙基)-5-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)苯甲酸(0.006毫摩尔)在DCM(0.05M)和TEA(0.015毫摩尔)中的搅拌溶液中添加异戊酰氯(0.017毫摩尔)。将该反应混合物在室温下搅拌15小时。在完成时,经由旋转蒸发除去挥发物,该残余物随后在0.5毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中制浆。将该浆料过滤,滤液通过反相制备HPLC(H₂O/CH₃CN梯度由5至95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物。MS (ES) 800.1 (M+H)。

[2232] 实施例308

[2233] 制备5-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)-4'-((2-(三氟甲基)苄基)氧基)-[1,1'-联苯]-3-甲酸

[2234] I-308

[2235] 在室温下向5-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)-4'-羟基-[1,1'-联苯]-3-甲酸(0.033毫摩尔)在DCM(0.1 M)和0.25毫升50% NaOH(水溶液)中的搅拌溶液中添加1-(溴甲基)-2-(三氟甲基)苯(0.198毫摩尔)。该反应搅拌3天,随后用3M HCl(水溶液)酸化至2的pH以使用乙酸乙酯萃取。该水相萃取三遍。合并的有机物随后用盐水洗涤,在硫酸镁上干燥,过滤并在真空中除去挥发物。该粗材料随后在0.5毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中制浆。将该浆料过滤,滤液通过反相制备HPLC(H₂O/CH₃CN梯度由50%至95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物。MS (ES) 923.0 (M+H)。

[2236] 实施例309

[2237] 制备N-((4-(苄基氧基)苯基)磺酰基)-4-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)苯甲酰胺

[2238] I-309

[2239] 向EDC(0.148毫摩尔)、DMAP(0.223毫摩尔)、4-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)苯甲酸(0.074毫摩尔)在DCM(0.1M)和TEA(0.223毫摩尔)中的搅拌溶液中添加4-(苄基氧基)苯磺酰胺(0.089毫摩尔)。将该反应混合物搅拌15小时。在完成时,经由旋转蒸发除去挥发物,残留材料在1毫升乙腈与甲醇的1:1混合物中制浆。将该浆料过滤,滤液通过反相制备HPLC(H₂O/CH₃CN梯度由50-95% CH₃CN 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物。MS (ES) 918.0 (M+H)。

[2240] 实施例310

[2241] 制备4-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)-*N*-((4-(吡啶-3-基甲氧基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺

[2242] I-310

[2243] 根据实施例309中所用的程序,通过用4-(吡啶-3-基甲氧基)苯磺酰胺取代4-(苄基氧基)苯磺酰胺制备标题化合物。MS (ES) 919.0 (M+H)。

[2244] 实施例311

[2245] 制备3-溴-5-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)苯甲酸

[2246] I-311

[2247] 根据实施例296中所用的程序,通过分别用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮取代11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮制备标题化合物。MS (ES) 751.1 (M+H)。

[2248] 实施例312

[2249] 制备3-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)-5-((2-(三氟甲基)苯氧基)甲基)苯甲酸

[2250] I-312

[2251] 根据实施例296中所用的程序,通过分别用3-(溴甲基)-5-((2-(三氟甲基)苯氧基)甲基)苯甲酸和8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮取代3-溴-5-(溴甲基)苯甲酸甲酯和11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮制备标题化合物。MS (ES) 847.2 (M+H)。

[2252] 实施例313

[2253] 制备3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-*N*-(1*H*-吡唑-3-基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺

[2254] I-313

[2255] 向3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-

吡啶-2-甲酸(20毫克,0.043毫摩尔)在CH₂Cl₂(1毫升)中的溶液中添加1*H*-吡啶-3-胺(4微升,0.086毫摩尔)、EDCI(17毫克,0.086毫摩尔,2当量)、DMAP(11毫克,0.086毫摩尔,2当量),该混合物在室温下搅拌16小时,此时LC分析显示起始材料完全消耗。该反应混合物在CH₂Cl₂(3×15毫升)中萃取,干燥(无水Na₂SO₄),蒸发并最终通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-90% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得无色固体形式的标题化合物(19毫克,83%);MS (ES) 531.1 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) δ 8.26 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.60 (m, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.03 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 6.20 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.12 - 1.97 (m, 4H)。

[2256] 实施例314

[2257] 制备(1*R*,2*S*)-2-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)环戊烷-1-甲酸

[2258] I-314

[2259] 向3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(20毫克,0.043毫摩尔)在DMF(1毫升)中的溶液中添加(1*R*,2*S*)-2-氨基环戊烷-1-甲酸乙酯(43毫克,0.086毫摩尔)、HBTU(60毫克,0.158毫摩尔)、三乙胺(48微升,0.344毫摩尔),该混合物在室温下搅拌24小时,此时LC分析显示起始材料完全消耗。向该混合物中添加氢氧化锂水溶液(2 M,1毫升),搅拌再持续24小时。在旋转蒸发仪中从该混合物中蒸发挥发物,接着用4M HCl酸化至pH 7。该反应混合物在乙酸乙酯(3×15毫升)中萃取,干燥(无水Na₂SO₄),蒸发并最终通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-75% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得无色固体形式的标题化合物(23毫克,91%);MS (ES) 577.0 (M+H)。

[2260] 实施例315

[2261] 制备(1*s*,4*s*)-4-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)环己烷-1-甲酸

[2262] I-315

[2263] 根据实施例314中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(64毫克,0.139毫摩尔)、(1*s*,4*s*)-4-氨基环己烷-1-甲酸乙酯(39毫克,0.279毫摩尔)、HBTU(60毫克,0.158毫摩尔)、三乙胺(48微升,0.344毫摩尔)和DMF(1毫升)制备标题化合物(67.4毫克,0.114毫摩尔,82%);MS (ES) 599.10 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) δ 10.54 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 3.96 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.23 (t, *J* = .3 Hz, 2H), 2.55 - 2.47 (m, 6H), 2.27 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.62 - 1.41 (m, 4H)。

[2264] 实施例316

[2265] 制备(1*R*,2*S*)-2-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)环己烷-1-甲酸

[2266] I-316

[2267] 根据实施例314中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(20毫克,0.043毫摩尔)、(1*R*,2*S*)-2-氨基环己烷-1-甲酸乙酯(39毫克,0.279毫摩尔)、HBTU(60毫克,0.158毫摩尔)、三乙胺(48微升,0.344毫摩尔)和DMF(1毫升)制备标题化合物(20毫克,0.034毫摩尔,79%);MS (ES) 599.1 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 10.73 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.31 - 4.15 (m, 1H), 3.98 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.30 - 3.12 (m, 2H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 3H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.72 - 1.53 (m, 3H), 1.51 - 1.31 (m, 3H)。

[2268] 实施例317

[2269] 制备(1*R*,3*R*)-3-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)环己烷-1-甲酸

[2270] I-317

[2271] 根据实施例314中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(20毫克,0.043毫摩尔)、(1*R*,3*R*)-3-氨基环己烷-1-甲酸乙酯(38毫克,0.221毫摩尔)、HBTU(60毫克,0.158毫摩尔)、三乙胺(48微升,0.344毫摩尔)和DMF(1毫升)制备标题化合物(22毫克,0.037毫摩尔,86%);MS (ES) 599.1 (M+H)。

[2272] 实施例318

[2273] 制备3-(4-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)哌啶-1-基)-3-氧代丙酸

[2274] I-318

[2275] 步骤A.合成3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-*N*-(哌啶-4-基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺

[2276] 向3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(20毫克,0.043毫摩尔)在DMF(1毫升)中的溶液中添加4-氨基哌啶-1-甲酸苄酯(12毫克,0.047毫摩尔)、HBTU(60毫克,0.158毫摩尔)、三乙胺(48微升,0.344毫摩尔),该混合物在室温下搅拌12小时,此时LC分析显示起始材料完全消耗。该反应混合物在CH₂Cl₂(3×15毫升)中萃取,干燥(无水Na₂SO₄),蒸发。粗品吸收在MeOH(1毫升)中并添加Pd/C(5毫克,0.05毫摩尔,10摩尔%),混合物用H₂气球氢化12小时。将该反应混合物通过硅藻土过滤,在CH₂Cl₂(3×15毫升)中萃取,干燥(无水Na₂SO₄),蒸发并通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-75% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得无色固体形式的标题化合物(22毫克,92%);MS (ES) 548.1 (M+H)。

[2277] 步骤B.3-(4-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)哌啶-1-基)-3-氧代丙酸

[2278] 根据实施例314中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-*N*-(哌啶-4-基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺(22毫克,0.04毫摩尔)、丙二酸单乙酯(12微升,0.086毫摩尔)、HBTU(60毫克,0.158毫摩尔)、三乙胺(48微升,0.344毫

摩尔)和DMF(1毫升)制备标题化合物(13.5毫克,0.021毫摩尔,53%);MS (ES) 634.1 (M+H)。

[2279] 实施例319

[2280] 制备2-(4-(3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)哌啶-1-基)-2-氧代乙酸

[2281] I-319

[2282] 在0℃下向3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-*N*-(哌啶-4-基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺(24毫克,0.043毫摩尔) in CH₂Cl₂(1毫升)中的溶液中添加三乙胺(24微升,0.172毫摩尔),该混合物在该温度下搅拌10分钟。乙基乙二酰氯酯(6微升,0.0473毫摩尔,1.1当量)随后添加到该混合物中,该混合物在室温下搅拌12小时,此时LC分析显示起始材料完全消耗。该反应混合物在CH₂Cl₂(3×15毫升)中萃取,干燥(无水Na₂SO₄),蒸发。粗品吸收在THF中(1毫升)并添加氢氧化锂水溶液(2M,1毫升)。该混合物在室温下搅拌6小时。在旋转蒸发仪中从该混合物中蒸发挥发物,接着用4M HCl酸化至pH 7。该反应混合物在乙酸乙酯(3×15毫升)中萃取,干燥(无水Na₂SO₄),蒸发并最终通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-70% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物(24毫克,89%);MS (ES) 620.1 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.8 & 7.2 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.75 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.30 - 3.18 (m, 4H), 2.88 (dt, *J* = 10.5 & 1.5 Hz, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.06 - 2.03 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.99 - 1.89 (m, 2H), 1.28 - 1.17 (m, 4H)。

[2283] 实施例320

[2284] 制备(1*R*,4*R*)-4-((3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)环己烷-1-甲酸

[2285] I-320

[2286] 根据实施例314中所述程序,使用3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(20毫克,0.043毫摩尔)、(1*R*,4*R*)-4-(氨甲基)环己烷-1-甲酸乙酯(46毫克,0.248毫摩尔)、HBTU(60毫克,0.158毫摩尔)、三乙胺(48微升,0.344毫摩尔)和DMF(1毫升)制备标题化合物(17毫克,0.028毫摩尔,66%);MS (ES) 605.2 (M+H)。

[2287] 实施例321

[2288] 制备2-(4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)哌啶-1-基)-2-氧代乙酸

[2289] I-321

[2290] 根据实施例318中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(22毫克,0.043毫摩尔)、4-氨基哌啶-1-甲酸苄酯(12毫克,0.047毫摩尔,1.1当量)制备标题化合物(9毫克,0.013毫摩尔,31%);MS (ES) 654.0 (M+H)。

[2291] 实施例322

[2292] 制备(1*R*,3*R*)-3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲

基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)环己烷-1-甲酸

[2293] I-322

[2294] 根据实施例314中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(12毫克,0.023毫摩尔)、(1*S*,3*S*)-3-氨基环己烷-1-甲酸乙酯(14毫克,0.079毫摩尔)、HBTU(60毫克,0.158毫摩尔)、三乙胺(48微升,0.344毫摩尔)和DMF(1毫升)制备标题化合物(8.4毫克,0.013毫摩尔,58%);MS (ES) 625.0 (M+H)。

[2295] 实施例323

[2296] 制备2-((1-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)吡啶-3-基)氨基)-2-氧代乙酸

[2297] I-323

[2298] 向6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(20毫克,0.04毫摩尔)在DMF(1毫升)中的溶液中添加吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(9毫克,0.04毫摩尔)、HBTU(60毫克,0.158毫摩尔)、三乙胺(48微升,0.344毫摩尔),该混合物在室温下搅拌12小时,此时LC分析显示起始材料完全消耗。该反应混合物在CH₂Cl₂(3×15毫升)中萃取,干燥(无水Na₂SO₄),蒸发。粗品吸收在二氧杂环己烷(1毫升)中并添加6*N* HCl(1毫升),该混合物加热至50℃下2小时。添加NaHCO₃水溶液(3毫升),该反应混合物在CH₂Cl₂(3×15毫升)中萃取,干燥(无水Na₂SO₄),蒸发。粗品吸收在CH₂Cl₂(1毫升)中,并在0℃下向该混合物中添加三乙胺(24微升,0.172毫摩尔)。该混合物在该温度下搅拌10分钟。随后向该混合物中添加乙基乙二酰氯酯(6微升,0.0473毫摩尔,1.1当量),该混合物在室温下搅拌12小时,此时LC分析显示起始材料完全消耗。该反应混合物在CH₂Cl₂(3×15毫升)中萃取,干燥(无水Na₂SO₄),蒸发。粗品吸收在THF(1毫升)中并添加氢氧化锂水溶液(2*M*,1毫升)。该混合物在室温下搅拌6小时。在旋转蒸发器中从该混合物中蒸发挥发物,接着用4*M* HCl酸化至pH 7。该反应混合物在乙酸乙酯(3×15毫升)中萃取,干燥(无水Na₂SO₄),蒸发并最终通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-70% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得无色固体形式的标题化合物(3毫克,11%);MS (ES) 626.0 (M+H)。

[2299] 实施例324

[2300] 制备(1*r*,4*r*)-4-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)环己烷-1-甲酸

[2301] I-324

[2302] 根据实施例314中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(9毫克,0.018毫摩尔)、(1*r*,4*r*)-4-(氨基)环己烷-1-甲酸乙酯(11毫克,0.057毫摩尔)、HBTU(25毫克,0.066毫摩尔)、三乙胺(20微升,0.144毫摩尔)和DMF(1毫升)制备标题化合物(8毫克,0.013毫摩尔,69%);MS (ES) 639.1 (M+H)。

[2303] 实施例325

[2304] 制备(*S*)-2-(3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙酸

[2305] I-325

[2306] 根据实施例318中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(30毫克,0.06毫摩尔)、(*S*)-1-苄基吡咯烷-3-胺(22微升,0.125毫摩尔)制备标题化合物(21毫克,0.033毫摩尔,56%);MS (ES) 640.0 (M+H)。

[2307] 实施例326

[2308] 制备(R)-2-(3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙酸

[2309] I-326

[2310] 根据实施例318中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(30毫克,0.06毫摩尔)、(*R*)-1-苄基吡咯烷-3-胺(22微升,0.125毫摩尔)制备标题化合物(24毫克,0.037毫摩尔,64%);MS (ES) 640.0 (M+H)。

[2311] 实施例327

[2312] 制备(R)-2-(3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)哌啶-1-基)-2-氧代乙酸

[2313] I-327

[2314] 根据实施例318中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(30毫克,0.06毫摩尔)、(*R*)-1-苄基哌啶-3-胺(23微升,0.125毫摩尔)制备标题化合物(20毫克,0.031毫摩尔,51%);MS (ES) 654.0 (M+H)。

[2315] 实施例328

[2316] 制备3-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)-5-(异戊基氨基)苯甲酸

[2317] I-328

[2318] 步骤A.合成3-氨基-5-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)苯甲酸

[2319] 向3-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)-5-硝基苯甲酸(42毫克,0.058毫摩尔)在MeOH(2毫升)中的溶液中添加Pd/C(5.8毫克,0.058毫摩尔),该混合物用H₂气球氢化12小时。将该反应混合物通过硅藻土过滤,在CH₂Cl₂(3×15毫升)中萃取,干燥(无水Na₂SO₄),蒸发并通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-70% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物(36毫克,91%);MS (ES) 688.1 (M+H)。

[2320] 步骤B.实施例328

[2321] 向3-氨基-5-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)苯甲酸(10毫克,0.015毫摩尔)在MeOH(0.5毫升)中的甲醇溶液中添加异戊醛(10微升,0.086

毫摩尔),该反应混合物在室温下搅拌30分钟。向该混合物中添加硼氢化钠(2毫克,0.043,1.5当量),并再持续搅拌4小时。将该反应混合物通过硅藻土过滤,在CH₂Cl₂(3×5毫升)中萃取,干燥(无水Na₂SO₄),蒸发并通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-70% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物(8毫克,70%);MS (ES) 758.1 (M+H)。

[2322] 实施例329

[2323] 制备3-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1H-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吡啶-2(3H)-基)甲基)-5-(3-甲基-N-(3-甲基丁酰基)丁酰胺基)苯甲酸

[2324] I-329

[2325] 向3-氨基-5-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1H-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吡啶-2(3H)-基)甲基)苯甲酸(10毫克,0.015毫摩尔)在CH₂Cl₂(1毫升)中的溶液中添加DMAP(7毫克,0.06毫摩尔)和异戊酰氯(20微升,0.136毫摩尔),该混合物在室温下搅拌3小时,此时LC分析显示起始材料完全消耗。该反应混合物在CH₂Cl₂(3×15毫升)中萃取,干燥(无水Na₂SO₄),蒸发并最终通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-70% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物(7.2毫克,56%);MS (ES) 856.1 (M+H)。

[2326] 实施例330

[2327] 制备(1R,3S)-3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)环戊烷-1-甲酸

[2328] I-330

[2329] 根据实施例314中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酸(35毫克,0.018毫摩尔)、(1R,3S)-3-氨基环戊烷-1-甲酸乙酯(11毫克,0.069毫摩尔)、HBTU(25毫克,0.067毫摩尔)、三乙胺(20微升,0.144毫摩尔)和DMF(1毫升)制备标题化合物(18.5毫克,0.03毫摩尔,44%);MS (ES) 611.1 (M+H)。

[2330] 实施例331

[2331] 制备(1R,3S)-3-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)环己烷-1-甲酸

[2332] I-331

[2333] 根据实施例314中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酸(50毫克,0.1毫摩尔)、(1R,3S)-3-氨基环己烷-1-甲酸乙酯(19毫克,0.1毫摩尔)、HBTU(140毫克,0.37毫摩尔)、三乙胺(112微升,0.8毫摩尔)和DMF(1毫升)制备标题化合物(42.5毫克,0.068毫摩尔,68%);MS (ES) 625.0 (M+H)。

[2334] 实施例332

[2335] 制备(1s,4s)-4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)环己烷-1-甲酸

[2336] I-332

[2337] 根据实施例314中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酸(20毫克,0.04毫摩尔)、(1s,4s)-4-氨基

环己烷-1-甲酸乙酯(11毫克,0.06毫摩尔)、HBTU(56毫克,0.148毫摩尔)、三乙胺(45微升,0.32毫摩尔)和DMF(1毫升)制备标题化合物(11毫克,0.017毫摩尔,44%);MS (ES) 625.0 (M+H)。

[2338] 实施例333

[2339] 制备(1R,2S)-2-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)环己烷-1-甲酸

[2340] I-333

[2341] 根据实施例314中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酸(20毫克,0.04毫摩尔)、(1R,2S)-2-氨基环己烷-1-甲酸乙酯(11毫克,0.06毫摩尔)、HBTU(56毫克,0.148毫摩尔)、三乙胺(45微升,0.32毫摩尔)和DMF(1毫升)制备标题化合物(13毫克,0.021毫摩尔,52%);MS (ES) 625.0 (M+H)。

[2342] 实施例334

[2343] 制备(1R,2S)-2-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺基)环戊烷-1-甲酸

[2344] I-334

[2345] 根据实施例314中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酸(20毫克,0.04毫摩尔)、(1R,2S)-2-氨基环戊烷-1-甲酸乙酯(8毫克,0.06毫摩尔)、HBTU(56毫克,0.148毫摩尔)、三乙胺(45微升,0.32毫摩尔)和DMF(1毫升)制备标题化合物(14.3毫克,0.023毫摩尔,59%);MS (ES) 611.1 (M+H)。

[2346] 实施例335

[2347] 制备4-(4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[2348] I-335

[2349] 根据实施例314中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酸(150毫克,0.299毫摩尔)、4-(哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯(71毫克,0.299毫摩尔)、HBTU(420毫克,1.106毫摩尔)、三乙胺(334微升,2.392毫摩尔)和DMF(20毫升)制备标题化合物(156毫克,0.226毫摩尔,76%);MS (ES) 688.0 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.93 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.71 (s, 2H), 3.95 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.35 - 3.24 (m, 4H), 2.86 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.29 - 2.25 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.05 - 2.02 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.98 - 1.97 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.95 - 1.93 (m, 1H)。

[2350] 实施例336

[2351] 制备1-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-羰基)吡咯烷-3-甲酸

[2352] I-336

[2353] 根据实施例314中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-

(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(40毫克,0.079毫摩尔)、吡咯烷-3-甲酸甲酯(10.2毫克,0.079毫摩尔)、HBTU(111毫克,0.292毫摩尔)、三乙胺(88微升,0.632毫摩尔)和DMF(1毫升)制备标题化合物(26毫克,0.043毫摩尔,55%);MS (ES) 597.0 (M+H)。

[2354] 实施例337

[2355] 制备(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)-L-脯氨酸

[2356] I-337

[2357] 根据实施例314中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(40毫克,0.079毫摩尔)、L-脯氨酸甲酯(13毫克,0.079毫摩尔)、HBTU(111毫克,0.292毫摩尔)、三乙胺(88微升,0.632毫摩尔)和DMF(1毫升)制备标题化合物(18毫克,0.03毫摩尔,38%);MS (ES) 597.0 (M+H)。

[2358] 实施例338

[2359] 制备4-(4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(吡啶-3-基甲基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[2360] I-338

[2361] 在室温下向6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(25毫克,0.05毫摩尔)在DMF(1毫升)中的溶液中添加4-(哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(11毫克,0.05毫摩尔)、HBTU(70毫克,0.185毫摩尔)、三乙胺(56微升,0.4毫摩尔),该混合物在室温下搅拌10小时,此时LC显示起始羧酸完全消失。向该混合物中添加水(5毫升),其在CH₂Cl₂(3×5毫升)中萃取。将有机层干燥(无水Na₂SO₄)并蒸发。粗品在室温下吸收在DMF(1毫升)和NaH(6毫克,0.15毫摩尔)中,该混合物在环境温度下搅拌30分钟。将3-(溴甲基)吡啶氢溴酸盐(15毫克,0.06毫摩尔)在DMF(1毫升)中的溶液在室温下逐滴添加到该反应混合物中,并再持续搅拌2小时。该混合物用水(4毫升)稀释并再CH₂Cl₂(3×5毫升)中萃取。将有机层干燥(无水Na₂SO₄)并蒸发。在室温下向粗酯在THF(2毫升)中的溶液中添加2M LiOH(1毫升),该混合物在环境温度下搅拌10小时。将该反应混合物蒸发,用4M HCl酸化至pH 7,在EtOAc中萃取。将有机层干燥,蒸发并最终通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-70% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物(37毫克,95%);MS (ES) 779.1 (M+H)。

[2362] 实施例339

[2363] 制备4-(4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-甲基-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[2364] I-339

[2365] 根据实施例338中所述程序,使用4-(4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(20毫克,0.029毫摩尔)、甲基碘(8微升,0.116毫摩尔)、NaH(4.6毫克,0.116毫摩尔)和DMF(1毫升)制备标题化合物(17毫克,0.024毫摩尔,83%);MS (ES) 702.1 (M+H)。

[2366] 实施例340

[2367] 制备4-(4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(吡啶-4-基甲基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[2368] I-340

[2369] 根据实施例338中所述程序,使用4-(4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(20毫克,0.029毫摩尔)、4-(溴甲基)吡啶氢溴酸盐(15毫克,0.06毫摩尔)、NaH(4.6毫克,0.116毫摩尔)和DMF(1毫升)制备标题化合物(37毫克,0.048毫摩尔,95%);MS (ES) 779.1 (M+H)。

[2370] 实施例341

[2371] 制备4-(4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(吡啶-2-基甲基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[2372] I-341

[2373] 根据实施例338中所述程序,使用4-(4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(20毫克,0.029毫摩尔)、2-(溴甲基)吡啶氢溴酸盐(15毫克,0.06毫摩尔)、NaH(4.6毫克,0.116毫摩尔)和DMF(1毫升)制备标题化合物(35毫克,0.046毫摩尔,91%);MS (ES) 779.1 (M+H)。

[2374] 实施例342

[2375] 制备4-(4-(1-苄基-6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[2376] I-342

[2377] 根据实施例338中所述程序,使用4-(4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(20毫克,0.029毫摩尔)、苄基溴(8微升,0.06毫摩尔)、NaH(4.6毫克,0.116毫摩尔)和DMF(1毫升)制备标题化合物(35毫克,0.045毫摩尔,90%);MS (ES) 778.0 (M+H)。

[2378] 实施例343

[2379] 制备4-(4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-吗啉代乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[2380] I-343

[2381] 根据实施例338中所述程序,使用4-(4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(20毫克,0.029毫摩尔)、4-(2-溴乙基)吗啉(12毫克,0.06毫摩尔)、NaH(4.6毫克,0.116毫摩尔)和DMF(1毫升)制备标题化合物(29毫克,0.036毫摩尔,72%);MS (ES) 802.0 (M+H)。

[2382] 实施例344

[2383] 制备6-(4-(6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-基)烟酸

[2384] I-344

[2385] 步骤A.合成6-(哌嗪-1-基)烟酸甲酯

[2386] 在室温下向6-氯烟酸甲酯(343毫克,2毫摩尔)在MeOH(6毫升)中的溶液中添加哌嗪(860毫克,10毫摩尔),将该混合物加热至60℃下6小时。将该混合物蒸发,粗品通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-70% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得无色固体形式的标题化合物(422毫克,95%);MS (ES) 222.20 (M+H)。

[2387] 步骤B.实施例344

[2388] 根据实施例314中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(25毫克,0.05毫摩尔)、6-(哌嗪-1-基)烟酸甲酯(13毫克,0.079毫摩尔)、HBTU(70毫克,0.185毫摩尔)、三乙胺(56微升,0.4毫摩尔)和DMF(1毫升)制备标题化合物(31毫克,0.036毫摩尔,90%);MS (ES) 689.1 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 10.92 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 9.0 & 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 3.95 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.68 - 3.56 (m, 6H), 2.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.06 - 2.03 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.00 - 1.98 (m, 1H), 1.95 (s, 3H)。

[2389] 实施例345

[2390] 制备7-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酸

[2391] I-345

[2392] 步骤A.合成8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮

[2393] 在室温下向6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯(102毫克,0.193毫摩尔)在DMF(1毫升)中的溶液中添加1,2,3-氧噻嗪-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(55毫克,0.23毫摩尔),该混合物在室温下搅拌10分钟。向该混合物中添加NaH(6毫克,0.249毫摩尔,1.3当量)并再持续搅拌2小时。该混合物用NH₄Cl(4毫升)稀释并在DCM(3×5毫升)中萃取。将有机层干燥(无水Na₂SO₄)并蒸发。向粗品在二氧杂环己烷(2毫升)中的溶液中添加4M HCl,该混合物在50℃下搅拌整夜。向该混合物中添加饱和NaHCO₃水溶液(4毫升),其在DCM(3×5毫升)中萃取。将有机层蒸发,粗品吸收在MeOH(2毫升)中,接着添加碳酸钾(111毫克,0.806毫摩尔),该混合物在50℃下加热整夜。用4M HCl将该混合物酸化至pH 7,在DCM(3×5毫升)中萃取。将有机层干燥,蒸发并在Gilson(30 - 70% 乙腈在水中)最终纯化以获得无色固体形式的标题化合物(96毫克,93%);MS (ES) 539.1 (M+H)。

[2394] 步骤B.制备7-溴-1-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯

[2395] 向7-溴-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯(330毫克,1.29毫摩尔)在DMF(2毫升)中的溶液中添加碳酸二甲酯(1.086毫升,12.9毫摩尔),接着添加DABCO(15毫克,0.13毫摩尔,10摩尔%),该混合物在100℃下加热10小时。该混合物用NH₄Cl(4毫升)稀释并在DCM(3×5毫升)中萃取。将有机层干燥(无水Na₂SO₄),蒸发并最终通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-70% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物(259毫克,75%);MS (ES) 268.0 (M+2)。

[2396] 步骤C.实施例345

[2397] 向8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮(54毫克,0.1毫摩尔)在二氧杂环己烷(2毫升)中的溶液中添加7-溴-1-甲基-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯(32毫克,0.12毫摩尔)、Xantphos(3.5毫克,0.006毫摩尔,6摩尔%)、Pd₂(dba)₃(2毫克,0.002毫摩尔,2摩尔%)、碳酸

铯(49毫克,0.15毫摩尔),该混合物用Ar吹扫30分钟。该混合物在110℃下加热16小时。该混合物用NH₄Cl(4毫升)稀释并在DCM(3×5毫升)中萃取。将有机层干燥(无水Na₂SO₄),蒸发。在室温下向粗酯在THF(2毫升)中的溶液中添加2M LiOH(1毫升),该混合物在环境温度下搅拌10小时。将该反应混合物蒸发,用4M HCl酸化至pH 7,在EtOAc中萃取。将有机层干燥,蒸发并通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-70% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物(58毫克,81%);MS (ES) 712.0 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 7.9 & 7.7 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.25 - 3.90 (m, 7H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.21 - 3.08 (m, 1H), 3.07 - 2.90 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.97 - 1.94 (m, 1H), 1.93 - 1.86 (m, 1H)。

[2398] 实施例346

[2399] 制备5-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-2-氧代噻唑烷-4-甲酸

[2400] I-346

[2401] 根据实施例345步骤C中所述程序,使用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮(54毫克,0.1毫摩尔)、5-溴噻唑-4-甲酸乙酯(28毫克,0.12毫摩尔)、Xantphos(3.5毫克,0.006毫摩尔,6摩尔%)、Pd₂(dba)₃(2毫克,0.002毫摩尔,2摩尔%)、碳酸铯(49毫克,0.15毫摩尔)和二氧化杂环己烷(2毫升)制备标题化合物(52毫克,0.076毫摩尔,76%);MS (ES) 684.1 (M+H)。

[2402] 实施例347

[2403] 制备5-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)-2-甲基呋喃-3-甲酸

[2404] I-347

[2405] 向6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(100毫克,0.2毫摩尔)在DMF(2毫升)中的溶液中添加5-(氨甲基)-2-甲基呋喃-3-甲酸甲酯(41毫克,0.2毫摩尔)、HBTU(76毫克,0.2毫摩尔)、三乙胺(84微升,0.3毫摩尔),该混合物在室温下搅拌10小时,此时LC分析显示起始材料完全消耗。向该混合物中添加水(5毫升),并且其在CH₂Cl₂(3×5毫升)中萃取。将有机层干燥(无水Na₂SO₄)并蒸发。向粗品在DMF(3毫升)中的溶液中添加1,3-二溴丙烷(31微升,0.3毫摩尔)、Cs₂CO₃(130毫克,0.4毫摩尔),该混合物在40℃下搅拌6小时。将该混合物过滤,用水(5毫升)稀释并在CH₂Cl₂(3×5毫升)中萃取。将有机层干燥(无水Na₂SO₄)并蒸发。在室温下向粗酯在THF(2毫升)中的溶液中添加2M LiOH(1毫升),该混合物在环境温度下搅拌10小时。将该反应混合物蒸发,用4M HCl酸化至pH 7,在EtOAc中萃取。将有机层干燥,蒸发并最终通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度由30-70% CH₃CN, 0.1% TFA)纯化以获得无色固体形式的标题化合物(116毫克,86%);MS (ES) 677.2 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 7.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.65 – 4.49 (m, 2H), 3.92 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.73 – 3.65 (m, 2H), 3.21 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.05 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.86 (s, 3H)。

[2406] 实施例348

[2407] 制备2-(4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-1*H*-吡啶-1-基)乙酸

[2408] I-348

[2409] 步骤A. 制备4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-1*H*-吡啶-1-甲酸叔丁酯

[2410] 根据实施例345步骤C中所述程序,使用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮(54毫克,0.1毫摩尔)、4-溴-1*H*-吡啶-1-甲酸叔丁酯(36毫克,0.12毫摩尔)、Xantphos(3.5毫克,0.006毫摩尔,6摩尔%)、Pd₂(dba)₃(2毫克,0.002毫摩尔,2摩尔%)、碳酸铯(49毫克,0.15毫摩尔)和二氧化环己烷(2毫升)制备标题化合物(71毫克,0.094毫摩尔,94%);MS (ES) 754.3 (M+H)。

[2411] 步骤B. 合成2-(4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-1*H*-吡啶-1-基)乙酸

[2412] 向4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-1*H*-吡啶-1-甲酸叔丁酯(71毫克,0.094毫摩尔)在DCM(2毫升)中的溶液中添加TFA(2毫升),该混合物在室温下搅拌6小时。向该混合物中添加饱和NaHCO₃水溶液(8毫升),并且其在DCM(3×5毫升)中萃取。将有机层干燥(无水Na₂SO₄),蒸发。向粗品在DMF(1毫升)中的溶液中添加NaH(5毫克,0.12毫摩尔,1.2当量),该混合物在室温下搅拌10分钟。向该混合物中添加溴乙酸乙酯(14微升,0.12毫摩尔,1.2当量),并且其在环境温度下搅拌2小时。该混合物用水(5毫升)稀释,并在CH₂Cl₂(3×5毫升)中萃取。将有机层干燥(无水Na₂SO₄)并蒸发。在室温下向粗酯在THF(2毫升)中的溶液中添加2M LiOH(1毫升),该混合物在环境温度下搅拌10小时。将该反应混合物蒸发,用4M HCl酸化至pH 7,在EtOAc中萃取。将有机层干燥,蒸发并最终在Gilson(30–70% 乙腈在水中)中纯化以获得棕色固体形式的标题化合物(48毫克,72%);MS (ES) 712.2 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.29 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.11 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.97 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 – 3.61 (m, 4H), 3.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.14 – 2.05 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.81 – 1.67 (m, 2H)。

[2413] 实施例349

[2414] 制备2-氯-6-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)异烟酸

[2415] I-349

[2416] 向8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮(54毫克,0.1毫摩尔)在DMF(2毫升)中的溶液中添加NaH(5毫克,0.12毫摩尔),该混合物在室温下搅拌10分钟。向该混合物中添加2-(溴甲基)-6-氯异烟酸甲酯(32毫克,0.12毫摩尔),接着添加TBAI(37毫克,0.1毫摩尔)并再持续搅拌2小时。该混合物用水(5毫升)稀释并在CH₂Cl₂(3×5毫升)中萃取。将有机层干燥(无水Na₂SO₄)并蒸发。在室温下向粗酯在THF(1毫升)中的溶液中添加2*M* LiOH(1毫升),该混合物在环境温度下搅拌5小时。将该反应混合物蒸发,用4*M* HCl酸化至pH 7,在EtOAc中萃取。将有机层干燥,蒸发并最终在Gilson(30-70% 乙腈在水中)中纯化以获得白色固体形式的标题化合物(62毫克,87%);MS (ES) 708.1 (M+H)。

[2417] 实施例350

[2418] 制备5-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)噻唑-4-甲酸

[2419] I-350

[2420] 根据实施例345步骤C中所述程序,使用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮(54毫克,0.1毫摩尔)、5-溴噻唑-4-甲酸乙酯(28毫克,0.12毫摩尔)、Xantphos(3.5毫克,0.006毫摩尔,6摩尔%)、Pd₂(dba)₃(2毫克,0.002毫摩尔,2摩尔%)、碳酸铯(49毫克,0.15毫摩尔)和二氧化杂环己烷(2毫升)制备标题化合物(55毫克,0.082毫摩尔,83%);MS (ES) 666.1 (M+H)。

[2421] 实施例351

[2422] 制备5-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-1-萘甲酸

[2423] I-351

[2424] 根据实施例345步骤C中所述程序,使用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮(54毫克,0.1毫摩尔)、5-溴-1-萘甲酸甲酯(32毫克,0.12毫摩尔)、Xantphos(3.5毫克,0.006毫摩尔,6摩尔%)、Pd₂(dba)₃(2毫克,0.002毫摩尔,2摩尔%)、碳酸铯(49毫克,0.15毫摩尔)和二氧化杂环己烷(2毫升)制备标题化合物(62毫克,0.087毫摩尔,87%);MS (ES) 709.2 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 8.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.7 & 7.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 3.99 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.81 - 3.76 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.59 - 3.45 (m, 1H), 3.14 - 2.94 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.13 - 2.07 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.83 - 1.63 (m, 1H)。

[2425] 实施例352

[2426] 制备6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-(3-氰基苯基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺

[2427] I-352

[2428] 在装有搅拌棒的20毫升闪烁瓶中装入6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(45毫克,0.090毫摩尔)、EDC(35毫克,0.29毫摩尔)和DMAP(25毫克,0.16毫摩尔)并溶解在DCM(3毫升)中。将该反应在环境温度下搅拌10分钟,接着添加在1毫升DCM中的3-氨基苄腈(20毫克,0.157毫摩尔)。将该反应在环境温度下搅拌6小时,此后通过LCMS测定该反应完全。该反应混合物稀释到DCM/H₂O(1:1,20毫升)中。将有机层分离,水层用DCM(2×10毫升)萃取。合并的有机萃取物用分相器干燥并在真空中浓缩。粗材料通过硅胶快速柱色谱法(ISCO 己烷/EtOAc 0-100%梯度)纯化以获得24毫克(0.040毫摩尔)的标题化合物。MS (ES) 600.0 (M+H)。

[2429] 实施例353

[2430] 制备3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)苄腈

[2431] I-353

[2432] 在装有搅拌棒的20毫升闪烁瓶中装入6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-(3-氰基苯基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺(24毫克,0.40毫摩尔)并溶解在DMF(2毫升)中。添加碳酸铯(50毫克,0.154毫摩尔),接着添加1,3-二溴丙烷(30毫克,0.149毫摩尔)。该反应混合物在60℃下搅拌4小时,此后通过LCMS测定该反应完全。将该反应混合物冷却至环境温度并稀释到DCM/H₂O(1:1,20毫升)中。将有机层分离,水层用DCM(2×10毫升)萃取。合并的有机萃取物在分相器上干燥,并在真空中浓缩。粗材料溶解在DMSO(1毫升)中并通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN 30-95% 0.1% TFA)纯化以获得无色油状的标题化合物(16毫克,0.025毫摩尔)。MS (ES) 640.0 (M+H)。

[2433] 实施例354

[2434] 制备2-(3-(2*H*-四唑-5-基)苯基)-8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮

[2435] I-354

[2436] 在装有搅拌棒的2打兰的瓶中装入3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)苄腈(25毫克,0.039毫摩尔)并溶解在DMF中(3毫升)。添加叠氮化钠(15毫克,0.231毫摩尔)和氯化铵(15毫克,0.28毫摩尔),将该反应在120℃下搅拌36小时,此后LCMS证实存在所需产物和未反应的起始材料。将该反应冷却至环境温度,稀释到DCM/H₂O(1:1,20毫升)中,将有机层分离。水层用DCM(2×10毫升)萃取,合并的有机层用分相器干燥并在真空中浓缩。粗产物溶解在DMSO(1毫升)中并通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN 30-95% 0.1% TFA)纯化以获得7毫克(0.010毫摩尔)的白色固体形式的标题化合物。MS (ES) 683.1 (M+H); ¹H NMR (500 MHz in CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 6.52 (s, 2H), 4.20-4.14 (m, 2H), 3.95-3.90 (m, 3H), 3.73-3.67 (m, 2H), 3.50

(s, 3H), 3.23 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.24-2.21 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.10 (3H), 1.94-1.86 (m, 2H)。

[2437] 实施例355

[2438] 制备6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-(4-氰基苯基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺

[2439] I-355

[2440] 根据实施例352中描述的程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸,并用4-氨基苄腈取代3-氨基苄腈制备标题化合物。MS (ES) 683.1 (M+H)。MS (ES) 600.0 (M+H)。

[2441] 实施例356

[2442] 制备4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)苄腈

[2443] I-356

[2444] 根据实施例353中描述的程序,用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-(4-氰基苯基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺取代6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-(3-氰基苯基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺制备标题化合物。MS (ES) 640.0 (M+H)。

[2445] 实施例357

[2446] 制备2-(4-(2*H*-四唑-5-基)苯基)-8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮

[2447] I-357

[2448] 根据实施例354中描述的程序,用4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)苄腈(20毫克,0.157毫摩尔)取代3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)苄腈制备白色固体形式的标题化合物(8毫克,0.012毫摩尔)。MS (ES) 683.1 (M+H)。

[2449] 实施例358

[2450] 制备2-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)噻唑-5-甲酸

[2451] I-358

[2452] 在装有搅拌棒的2打兰的瓶中集合8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮(30毫克,0.056毫摩尔)、2-溴噻唑-5-甲酸甲酯(25毫克,0.113毫摩尔)、Pd₂(dba)₃(5毫克,0.005毫摩尔)、Xantphos(7毫克,0.012毫摩尔)和碳酸铯(40毫克,0.123毫摩尔)。该小瓶用氩气吹扫,随后添加1,4-二氧杂环己烷(1毫升)。该反应加热至110℃下16小时,此后,通过LCMS确定该反应完全。将该反应混合物冷却至环境温度并稀释到DCM/H₂O(1:1, 20毫升)中。将有机层分离,水层用DCM(2×10毫升)萃取。合并的有机萃取物用分相器干燥并随后在真空中浓缩。该粗酯溶解在DMSO(1毫升)中并通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18,

H₂O/CH₃CN 30-95% 0.1% TFA)纯化。将含有产物的部分浓缩,所得残余物溶解在THF/MeOH/H₂O(2:1:1, 3毫升)中。添加氢氧化锂(10毫克,0.417毫摩尔),该反应加热至40℃下3小时,此后,通过LCMS确定该反应完全。将该反应冷却至环境温度并在真空中浓缩。粗残余物溶解在DMSO(1毫升)中并通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN 30-95% 0.1% TFA)纯化以获得1.3毫克(0.0019毫摩尔)无色油状的标题化合物。MS (ES) 666.0 (M+H)。

[2453] 实施例359

[2454] 制备2-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1H-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吡啶-2(3H)-基)噻唑-4-甲酸

[2455] I-359

[2456] 根据实施例358中所述程序,使用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吡啶-1-酮(30毫克,0.056毫摩尔,1.00当量),并用2-溴噻唑-4-甲酸甲酯(25毫克,0.113毫摩尔)取代2-溴噻唑-5-甲酸甲酯制备标题化合物(2.3毫克,0.0035毫摩尔)。MS (ES) 666.1 (M+H)。

[2457] 实施例360

[2458] 制备4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1H-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吡啶-2(3H)-基)噻唑-2-甲酸

[2459] I-360

[2460] 根据实施例358中所述程序,使用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吡啶-1-酮(30毫克,0.056毫摩尔),并用4-溴噻唑-2-甲酸甲酯(25毫克,0.113毫摩尔)取代2-溴噻唑-5-甲酸甲酯制备标题化合物(11.5毫克,0.017毫摩尔)。MS (ES) 666.1 (M+H); ¹H NMR: (500 MHz in DMSO-d₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 4.10-3.95 (m, 2H), 3.80-3.76 (m, 7H), 3.17 (*J* = 6.5 Hz, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.08 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.85-1.78 (m, 2H)。

[2461] 实施例361

[2462] 制备4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1H-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吡啶-2(3H)-基)-N-(环丙基磺酰基)苯甲酰胺

[2463] I-361

[2464] 步骤A. 制备4-溴-N-(环丙基磺酰基)苯甲酰胺

[2465] 在闪烁瓶中添加溶解在DCM(3毫升)中的4-溴苯甲酸(75毫克,0.373毫摩尔)。添加EDC盐酸盐(100毫克,0.523毫摩尔)和DMAP(30毫克,0.245毫摩尔),将该反应搅拌5分钟。添加环丙烷磺酰胺(100毫克,0.826毫摩尔),将该反应在室温下搅拌16小时,此后通过LCMS确定该反应完全。将该反应稀释到DCM/H₂O(30毫升,1:1)中。将有机层分离,水层用DCM(2×20毫升)萃取。合并的有机萃取物在MgSO₄上干燥,过滤并随后在真空中浓缩。粗材料通过快速柱色谱法(ISCO, 己烷/EtOAc 0-100%梯度)纯化以获得96毫克(0.316毫摩尔,85%产率)白色固体形式的标题化合物。MS (ES) 338.2 (M+H)。

[2466] 步骤B. 实施例361

[2467] 根据实施例358中所述程序,使用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮(35毫克,0.065毫摩尔),并用4-溴-*N*-(环丙基磺酰基)苯甲酰胺(30毫克,0.099毫摩尔)取代2-溴噻唑-5-甲酸甲酯制备标题化合物(6毫克,0.0079毫摩尔)。MS (ES) 762.2 (M+H)。

[2468] 实施例362

[2469] 制备7-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-1-甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲酸

[2470] I-362

[2471] 根据实施例358中所述程序,使用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮(35毫克,0.065毫摩尔),并用7-溴-1-甲基-1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲酸甲酯(25毫克,0.094毫摩尔)取代2-溴噻唑-5-甲酸甲酯制备标题化合物(6.3毫克,0.0088毫摩尔)。MS (ES) 714.3 (M+H)。

[2472] 实施例363

[2473] 制备7-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酸

[2474] I-363

[2475] 根据实施例358中所述程序,使用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮(35毫克,0.065毫摩尔),并用7-溴苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酸甲酯(25毫克,0.097毫摩尔)取代2-溴噻唑-5-甲酸甲酯制备标题化合物(4.1毫克,0.00058毫摩尔)。MS (ES) 703.2 (M+H)。

[2476] 实施例364

[2477] 制备8-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-甲酸

[2478] I-364

[2479] 根据实施例358中所述程序,使用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮(30毫克,0.056毫摩尔),并用8-溴-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-甲酸甲酯(20毫克,0.073毫摩尔)取代2-溴噻唑-5-甲酸甲酯制备标题化合物(2毫克,0.0028毫摩尔)。MS (ES) 717.3 (M+H); ¹H NMR (500 MHz in DMSO-*d*₆) δ 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 15, 2.0 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.30 (q, *J* = 3.6 Hz, 4H), 4.08-4.04 (m, 2H), 3.97 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H) 3.78 (s, 3H), 3.52 (t, *J* = 5.8, 2H), 3.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.10-2.04 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.73-1.71 (m, 2H)。

[2480] 实施例365

[2481] 制备4-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-1-甲基-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸

[2482] I-365

[2483] 根据实施例358中所述程序,使用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮(25毫克,0.046毫摩尔),并用4-溴-1-甲基-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(20毫克,0.075毫摩尔)取代2-溴噻唑-5-甲酸甲酯制备标题化合物(2毫克,0.0028毫摩尔)。MS (ES) 713 (M+H)。

[2484] 实施例366

[2485] 制备6-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-2-甲基-2*H*-吡唑-4-甲酸

[2486] I-366

[2487] 步骤A. 制备6-溴-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯和6-溴-2-甲基-2*H*-吡唑-4-甲酸甲酯

[2488] 在装有搅拌棒的20毫升闪烁瓶中添加溶解在DMF(5毫升)中的6-溴-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯(100毫克,0.392毫摩尔)。添加氢化钠(30毫克,0.75毫摩尔),将该反应在环境温度下搅拌1小时。添加甲基碘(100毫克,0.704毫摩尔),将该反应搅拌2小时,此后通过LCMS确定该反应完全。将该反应冷却至0℃并用MeOH(0.1毫升)淬灭。将该反应稀释到DCM/H₂O(1:1,20毫升)中并将有机层分离。水层用DCM(2×20毫升)萃取,合并的有机层在分相器上干燥并在真空中浓缩。粗残余物溶解在DMSO(2毫升)中并通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN 30-95% 0.1% TFA)纯化以获得6-溴-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯(A,32毫克,0.12毫摩尔,LCMS: RT = 1.418分钟,MS (ES) 269.1 (M+H), 通过2D NMR确定结构)和6-溴-2-甲基-2*H*-吡唑-4-甲酸甲酯(B,15毫克,0.056毫摩尔)、LCMS: RT = 1.341, MS (ES) 269.1 (M+H), 通过2D NMR确定结构)。

[2489] 步骤B. 实施例366

[2490] 根据实施例358中所述程序,使用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮(25毫克,0.046毫摩尔),并用6-溴-2-甲基-2*H*-吡唑-4-甲酸甲酯(15毫克,0.056毫摩尔)取代2-溴噻唑-5-甲酸甲酯制备标题化合物(3毫克,0.0042毫摩尔)。MS (ES) 713.2 (M+H); ¹H NMR (500 MHz in DMSO-*d*₆) δ 8.60 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.95 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.63-3.61 (m, 2H), 3.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.08 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.79-1.74 (m, 2H)。

[2491] 实施例367

[2492] 制备6-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-1-甲基-1*H*-

吡啶-4-甲酸

[2493] I-367

[2494] 根据实施例358中所述程序,使用8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-1-酮(25毫克,0.046毫摩尔),并用6-溴-1-甲基-1*H*-吡啶-4-甲酸甲酯(15毫克,0.056毫摩尔)取代2-溴噻唑-5-甲酸甲酯制备标题化合物(4.2毫克,0.0059毫摩尔)。MS (ES) 713.2 (M+H); ¹H NMR (500 MHz in DMSO-*d*₆) δ 8.32 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.07-4.05 (m, 5H), 3.96 (t, *J* = 6.5, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.83-1.78 (m, 2H)。

[2495] 实施例368

[2496] 制备3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-*N*-(甲磺酰基)苯甲酰胺

[2497] I-368

[2498] 在闪烁瓶中集合3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)苯甲酸(15毫克,0.023毫摩尔)、EDC盐酸盐(10毫克,0.052毫摩尔)和DMAP(3毫克,0.025毫摩尔)并溶解在DCM(2毫升)中。在5分钟后,添加甲磺酰胺(10毫克,0.11毫摩尔,4.6当量),将该反应搅拌48小时,此后通过LCMS分析确定该反应完全。将该反应稀释到DCM/H₂O(20毫升,1:1)中。将有机层分离,水层用DCM(2×5毫升)萃取。合并的有机萃取物用分相器干燥并在真空中浓缩。粗产物溶解在DMSO(1毫升)中并通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN 30-95% 0.1% TFA)纯化以获得2.0毫克(0.0019毫摩尔)无色油状的标题化合物。MS (ES) 736.2 (M+H)。

[2499] 实施例369

[2500] 制备3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)-*N*-(环丙基磺酰基)苯甲酰胺

[2501] I-369

[2502] 根据实施例367中所述程序,使用3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)苯甲酸(15毫克,0.023毫摩尔,1.0当量),并用环丙基磺酰胺(10毫克,0.083毫摩尔,2.3当量)取代甲磺酰胺制备标题化合物(1.8毫克,0.0023毫摩尔)。MS (ES) 762.2 (M+H)。

[2503] 实施例370

[2504] 制备3-溴-5-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸

[2505] I-370

[2506] 根据实施例314中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(6.8毫克,0.013毫摩尔)、3-(氨甲基)-5-溴苯甲酸乙酯盐酸盐(5毫克,0.017毫摩尔)、HBTU(18毫克,0.048毫摩尔)、三乙胺(15微升,0.104毫摩尔)和DMF(1毫升)制备标题化合物(8.1毫克,0.011毫摩尔,83%);MS (ES) 711.1 (M+1)。

[2507] 实施例371

[2508] 制备(1*r*,4*r*)-4-((8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1*H*-[1,4]二氮杂草并[1,2-*a*]吡啶-2(3*H*)-基)甲基)环己烷-1-甲酸

[2509] I-371

[2510] 向(1*r*,4*r*)-4-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)环己烷-1-甲酸乙酯(16.5毫克,0.025毫摩尔)在DMF(0.5毫升)中的溶液中添加1,3-二溴丙烷(25微升,0.125毫摩尔)、Cs₂CO₃(81.5毫克,0.25毫摩尔),该混合物在80℃下搅拌3小时。将该混合物过滤,用水(5毫升)稀释并在CH₂Cl₂(3×5毫升)中萃取。将有机层干燥(无水Na₂SO₄)并蒸发。在室温下向粗酯在THF(1毫升)中的溶液中添加2M LiOH(1毫升),该混合物在环境温度下搅拌5小时。将该反应混合物蒸发,用4M HCl酸化至pH 7,在EtOAc中萃取。将有机层干燥,蒸发并最终通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN 30-70% 0.1% TFA)纯化以获得白色固体形式的标题化合物(3.2毫克,9%);MS (ES) 679.1 (M+H)。

[2511] 实施例372

[2512] 制备3-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-吗啉代乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸

[2513] I-372

[2514] 根据实施例373中所述程序,使用6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-吗啉代乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(12毫克,0.020毫摩尔),并在步骤C中用3-(氨甲基)苯甲酸甲酯(10毫克,0.061毫摩尔)取代4-(氨甲基)苯甲酸甲酯制备标题化合物。MS (ES) 746.3 (M+H)。

[2515] 实施例373

[2516] 制备4-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-吗啉代乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸

[2517] I-373

[2518] 步骤A.制备6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-吗啉代乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯

[2519] 在装有搅拌棒的20毫升闪烁瓶中,将6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯(30毫克,0.057毫摩尔)溶解在DMF(3毫升)中,接着添加氢化钠(5毫克,0.125毫摩尔)。将该反应在环境温度下搅拌30分钟,接着添加4-(2-溴乙基)吗啉氢溴酸盐(30毫克,0.11毫摩尔)。将该反应在环境温度下搅拌3小时,此后通过LCMS测定该反应完全。将该反应混合物稀释到DCM/H₂O(1:1, 20毫升)中。将有机层分离,水层用DCM(2×10毫升)萃取。合并的有机萃取物用分相器干燥,并在真

空中浓缩。粗材料用于下一步骤而不进行进一步纯化。MS (ES) 641.2 (M+H)。

[2520] 步骤B. 制备6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-吗啉代乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸

[2521] 在装有搅拌棒的20毫升闪烁瓶中,将6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-吗啉代乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯(36毫克,0.057毫摩尔)溶解在THF/H₂O/MeOH(4:1:1, 6毫升)中,接着添加氢氧化锂(10毫克,0.42毫摩尔)。将该反应加热至50℃下2小时,此后通过LCMS测定该反应完全。该反应混合物在真空中浓缩,随后用DCM/H₂O(1:1,40毫升)稀释。水层用1M HCl酸化,将层分离。水层用DCM(2×20毫升)萃取,合并的有机萃取物在MgSO₄上干燥,过滤,并在真空中浓缩以获得标题化合物(32毫克,0.52毫摩尔)。MS (ES) 613.2 (M+H)。

[2522] 步骤C. 制备4-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-吗啉代乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯

[2523] 在装有搅拌棒的2打兰的瓶中集合6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-吗啉代乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸(12毫克,0.020毫摩尔)、HATU(10毫克,0.026毫摩尔)和DIPEA(10毫克,0.078毫摩尔)并溶解在DMF(2毫升)中。将该反应搅拌10分钟,接着添加4-(氨甲基)苯甲酸甲酯(10毫克,0.061毫摩尔)。将该反应搅拌48小时,此后通过LCMS测定该反应完全。该反应稀释到DCM/H₂O(20毫升,1:1)中,将有机层分离。水层用DCM(2×10毫升)萃取,合并的有机层用分相器干燥并随后在真空中浓缩。粗材料溶解在DMSO(1毫升)中并通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN 30-95% 0.1% TFA)纯化以获得标题化合物(10毫克,0.013毫摩尔)。MS (ES) 760.3 (M+H)。

[2524] 步骤D. 实施例373

[2525] 在装有搅拌棒的2打兰的瓶中,将4-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-吗啉代乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(3毫克,0.0039毫摩尔)溶解在THF/H₂O/MeOH(4:1:1, 3毫升)中。添加氢氧化锂(2毫克,0.083毫摩尔),该反应加热至50℃下4小时,此后通过LCMS测定该反应完全。该反应在真空中浓缩,随后稀释到DCM/H₂O(1:1,10毫升)中。水层用1M HCl酸化,将有机层分离。水层用DCM(2×10毫升)萃取,合并的有机萃取物用分相器干燥,并在真空中浓缩以获得无色油状的标题化合物(2毫克,0.0027毫摩尔)。MS (ES) 746.2 (M+H)。

[2526] 实施例374

[2527] 制备4-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-*N*-甲基-1-(2-吗啉代乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸

[2528] I-374

[2529] 步骤A. 制备4-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-*N*-甲基-1-(2-吗啉代乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯

[2530] 在装有搅拌棒的2打兰的瓶中,将4-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-(2-吗啉代乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(7毫克,0.0092毫摩尔)溶解在DMF(2毫升)中。添加氢化钠(3毫克,0.075毫摩尔),将该反应在环境温度下搅拌1小时。添加甲基碘(5毫克,0.035毫摩尔),将该反应在环境温度下搅拌1小时。通过LCMS测定该反应完全,随后冷却至0℃,并用MeOH(0.1毫升)淬灭。该反

应随后稀释到DCM/H₂O (1:1, 20毫升)中,将有机层分离,水层用DCM (2×10毫升)萃取。合并的有机萃取物用分相器干燥并在真空中浓缩。粗材料继续使用而不进行进一步纯化。MS (ES) 774.3 (M+H)。

[2531] 步骤B. 实施例374

[2532] 在装有搅拌棒的2打兰的瓶中,将4-((6-氯-3-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-N-甲基-1-(2-吗啉代乙基)-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(7毫克,0.0092毫摩尔)溶解在THF/H₂O/MeOH(4:1:1,3毫升)中。添加氢氧化锂(2毫克,0.083毫摩尔),并将该反应加热至50℃下2小时,此后通过LCMS测定该反应完全。将该反应浓缩,粗残余物溶解在DMSO(1毫升)中并通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN 30-95% 0.1% TFA)纯化以获得无色油状的标题化合物(2毫克,0.0026毫摩尔)。MS (ES) 760.3 (M+H)。

[2533] 实施例375

[2534] 制备3-(8-氯-11-(3-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-1-氧代-7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-4,5-二氢-1H-[1,4]二氮杂草并[1,2-a]吡唑-2(3H)-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-甲酸

[2535] I-375

[2536] 根据实施例104步骤A和B中描述的程序,使用VU0659697使用3-溴-1-甲基-3a,7a-二氢-1H-吡唑-7-甲酸甲酯合成该化合物;¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 8.28 (s, 1H), 7.81-7.75 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.23-2.20 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.93-1.88 (m, 2H); LCMS (ES) tR: 0.909分钟(>99%, ELSD), m/z: 713.0 [M+1]。

[2537] 实施例377.

[2538] Bcl-2家族蛋白活性的测定

[2539] 如下测定Bcl-2家族蛋白的体外调节。

[2540] Bak肽结合测定

[2541] 一般

[2542] 提供的本发明的化合物可以证实与衍生自相关BH3结构域的荧光标记肽竞争结合。在一些实施方案中,提供的化合物对Mcl-1表现出超越Bcl-xL和Bcl-2的选择性。

[2543] 测定

[2544] 使用荧光偏振各向异性竞争测定来测量化合物亲和力。在384孔、黑色、平底板(Greiner Bio-one, Monroe, NC, USA)中进行各向异性测量。使用衍生自Bak的荧光素异硫氰酸酯标记的BH3肽(FITC-AHx-GQVGRQLAIIGDDINR-NH₂)或衍生自Bim的荧光素异硫氰酸酯标记的BH3肽(FITC-AHx-EARIAQELRRIGDEFNETYTR-NH₂)进行该测定,其以>95%的纯度购自GenScript(Piscataway, NJ)并且在不进行进一步纯化的情况下使用。将10 nM FITC-Bak肽和15 nM重组Mcl-1(残基172-327)添加到测定缓冲液(3 mM二硫苏糖醇,50 mM NaCl, 20 mM Tris,pH 7.5)中。基于Bim的测定用添加到测定缓冲液(20 mM TRIS,pH 7.5,50 mM NaCl,3 mM DTT,0.01% CHAPS)的1 nM FITC-Bim肽和1.5 nM重组Mcl-1(残基172-327)进

行。对于选择性测定,将40 nM Bcl-2(残基1-207^{A96T,G110R}, Δ 35-91,用Bcl-xL₃₅₋₅₀替代)或4 nM Bcl-xL(残基1-209,环45-86缺失)与10 nM FITC-Bak在测定缓冲液中温育。

[2545] 以10点、3倍连续稀释方案在DMSO中稀释化合物。对于FITC-BAK测定,将2.5微升化合物添加到47.5微升含有FITC-Bak和蛋白质的测定缓冲液中,最终DMSO浓度为5%,最高浓度为20 μM。在各测定板上包括单独的FITC-Bak肽(100%抑制)和肽+蛋白(0%抑制)对照物。对于FITC-Bim测定,将化合物添加到40微升含有蛋白质的测定缓冲液中,在15分钟后添加10微升的FITC-Bim肽,最终DMSO浓度为0.165%,最高浓度为200 nM。在各测定板上包括单独的FITC-Bim肽(100%抑制)和肽+蛋白(0%抑制)对照物。将该板混合并在室温下温育90分钟。使用EnVision多标签板阅读器(PerkinElmer, Wellesley, MA, USA)或BioTek Cytation 3(BioTek, Winooski, VT, USA)在激发波长480纳米和发射波长535纳米下测量各向异性。通过使用XLFit软件(Guildford, Surrey, UK)将数据拟合至4参数逻辑模型,将荧光各向异性对化合物浓度绘图以产生IC₅₀(50%的结合肽被置换时的抑制剂浓度)。根据Wang Z. FEBS Lett (1996) 3, 245的公式将IC₅₀转化为结合解离常数(K_i值)。

[2546] $K_i = [I]_{50} / ([L]_{50}/K_d + [P]_0/K_d + 1)$

[2547] 其中[I]₅₀是50%抑制下游离抑制剂的浓度,[L]₅₀是50%抑制下游离标记配体的浓度,[P]₀是0%抑制下游离蛋白质的浓度,K_d代表FITC肽探针的解离常数。代表性化合物的结果显示在表2和3中。

[2548] 表2.用于抑制Mcl-1的示例化合物的K_i

实施例	K _i
I-10, I-41, I-42, I-45, I-47, I-50, I-61, I-64, I-66, I-266, I-276, I-289	10 μM - 50 μM
I-1, I-2, I-40, I-43, I-44, I-46, I-48, I-51, I-56, I-259, I-260, I-261, I-264, I-265, I-272, I-275, I-278, I-288	1 μM - 9.99 μM
I-3, I-9, I-11, I-12, I-52, I-54, I-67, I-262, I-313	501 nM - 999nM
I-6, I-13, I-18, I-25, I-28, I-53, I-55, I-65, I-73, I-101, I-263, I-268, I-279	301 nM - 500 nM
I-4, I-5, I-7, I-8, I-15, I-16, I-17, I-19, I-20, I-21, I-22, I-24, I-49, I-58, I-59, I-60, I-63, I-69, I-78, I-84, I-119, I-203, I-244, I-245, I-246, I-269, I-274, I-281, I-287	101 nM - 299 nM
I-14, I-33, I-57, I-68, I-70, I-75, I-76, I-77, I-79, I-81, I-110, I-112, I-164, I-194, I-202, I-204, I-296, I-297, I-308, I-312, I-314, I-340, I-342, I-352, I-353, I-355, I-356	51 nM - 100 nM

I-23, I-25a, I-26, I-27, I-29, I-30, I-31, I-32, I-34, I-35, I-36, I-37, I-38, I-39, I-62, I-66, I-71, I-72, I-74, I-80, I-82, I-83, I-85, I-86, I-87, I-88, I-89, I-90, I-91, I-92, I-93, I-94, I-95, I-96, I-97, I-98, I-99, I-100, I-102, I-103, I-104, I-105, I-106, I-107, I-108, I-109, I-111, I-113, I-114, I-115, I-116, I-117, I-118, I-120, I-121, I-122, I-123, I-124, I-125, I-126, I-127, I-128, I-129, I-130, I-131, I-132, I-133, I-134, I-135, I-136, I-137, I-138, I-139, I-140, I-141, I-142, I-143, I-144, I-145, I-146, I-147, I-148, I-149, I-150, I-151, I-152, I-153, I-154, I-155, I-156, I-157, I-158, I-159, I-160, I-161, I-162, I-163, I-165, I-166, I-167, I-168, I-169, I-170, I-171, I-172, I-173, I-174, I-175, I-176, I-177, I-178, I-179, I-180, I-181, I-182, I-183, I-184, I-185, I-186, I-187, I-188, I-189, I-190, I-191, I-192, I-193, I-195, I-196, I-197, I-198, I-199, I-200, I-201, I-205, I-206, I-207, I-208, I-209, I-210, I-211, I-212, I-213, I-214, I-215, I-216, I-217, I-218, I-219, I-220, I-221, I-222, I-223, I-224, I-225, I-226, I-227, I-228, I-229, I-230, I-231, I-232, I-233, I-234, I-235, I-236, I-237, I-238, I-239, I-240, I-241, I-242, I-243, I-247, I-248, I-249, I-250, I-251, I-252, I-253, I-254, I-255, I-256, I-257, I-258, I-267, I-270, I-271, I-273, I-277, I-280, I-282, I-283, I-284, I-285, I-286, I-290, I-291, I-292, I-293, I-294, I-295, I-298, I-299, I-300, I-301, I-302, I-303, I-304, I-305, I-306, I-307, I-309, I-310, I-311, I-315, I-316, I-317, I-318, I-319, I-320, I-321, I-322, I-323, I-324, I-325, I-326, I-327, I-328, I-329, I-330, I-331, I-332, I-333, I-334, I-335, I-336, I-337, I-338, I-339, I-341, I-343, I-344, I-345, I-346, I-347, I-348, I-349, I-350, I-351, I-354, I-357, I-358, I-359, I-360, I-361, I-362, I-363, I-364, I-365, I-366, I-367, I-368, I-369, I-370, I-371, I-372, I-373, I-374, I-375	<50 nM

[2549] 表3. 对于代表性化合物, 超越Bcl-xL和Bcl-2的Mcl-1选择性

实施例	Mcl-1 K_i (nM)	Bcl-xL K_i (nM)	Bcl-2 K_i (nM)
I-31	<7	6443	2200
I-32	<7	13430	3820
I-39	7.2	4590	1540
I-71	10	13850	5950
I-74	24	>100000	3540
I-80	<7	6750	2340

I-177	<7	8890	1900
I-181	<7	61500	3200
I-183	<7	14400	2900
I-188	<7	15600	5300
I-189	<7	4630	1370
I-190	<7	45600	1640
I-280	<7	27000	7900

[2550] 其中,这些数据证实了代表性化合物作为Mcl-1蛋白结合来自相关BH3结构域的肽的活性的选择性抑制剂的效用。

[2551] 人肿瘤细胞系的细胞存活率

[2552] 在用10%胎牛血清(FBS)补充的培养基中培养人类癌细胞系ALMC-1、ALMC-2、K562、H929和OPM-2。为了评价化合物对细胞增殖的影响,将细胞以1,000个细胞/孔在96孔组织培养板中在总体积为90微升的用10%FBS(Sigma, Saint Louis, MO)补充的培养基中铺板。24小时后,10微升化合物(以2倍系列稀释)添加到该细胞中,最高浓度为50 μM ,最终DMSO浓度< 1%。在72小时后,将50微升的Cell TiterGlo(Promega, Madison, Wisconsin, USA)试剂添加到各个孔中,该板在室温下在黑暗中温育30分钟。在BioTek Cytation 3上测量发光。将发光值输入XLFit(Guildford, Surrey, UK)中的模板,该模板使用四参数拟合以便产生该板上各化合物稀释系列的IC₅₀值。

[2553] 表4.代表性化合物对人类癌细胞系的细胞增殖的IC₅₀ (μM)

化合物	ALMC-1	ALMC-2	H929	OPM-2	K562
I-29	12.1	16.6	14	40	28.6
I-31	13.1	33.9	15	16.3	40
I-32	14.2	29.7	11.6	17.5	40
I-38	4.2	7.6	3.2	4.9	8.7
I-177	12.0	20.8	6.3		23.2
I-178	6.1	8.7	8.7	11.7	11.8
I-220			4.9		14.8
I-236	6.9	12.2	7.3	7.2	25.0
I-239	1.5	3.2	1.8	1.5	11.1
I-240	1.7	3.4	2.2	1.7	12.3

[2554] 凋亡测定方案(Caspase 3/7 Glo)

[2555] 通过使用市售Caspase-Glo试剂(Promega, Madison, Wisconsin, USA)量化半胱天冬酶3/7活性来测量凋亡的诱导。该测定依赖于通过活化的半胱天冬酶裂解促发光底物(proluminescent substrate),其随后在BioTek Cytation 3上进行检测。将90微升培养基(+5% FBS)中的5000个细胞在白色96孔板的各个孔中铺板,并在组织培养箱中在37℃下温育过夜。第二天,将化合物以10点、2倍系列稀释方案稀释,最终最高浓度为50 μM 。将10微升化合物直接添加该细胞测定板中,最终体积为100微升。将柱11和12保留用于DMSO的处理以便充当对照孔。将板温育3小时。向各个孔中添加100微升Caspase-Glo试剂,将板在室温下在黑暗中温育30分钟。在Cytation 3上测量发光。将发光值输入XLFit(Guildford,

Surrey, UK) 中的模板,该模板使用四参数拟合以便产生该板上各化合物稀释系列的IC₅₀值。

[2556] 表5.代表性化合物对细胞半胱天冬酶3/7活化Mc1-1敏感性人类癌细胞系的EC₅₀(μM)

化合物	H929
I-80	3.1
I-175	2.3
I-177	2.3
I-178	3.1
I-184	10.0
I-201	1.6
I-239	0.75
I-240	0.76
I-320	2.3

[2557] 其中,这些数据证实了代表性化合物经由Mc1-1敏感性人类癌细胞系中的半胱天冬酶3和7活化作为人类癌细胞系的细胞增殖抑制剂和凋亡抑制剂的效用。

[2558] 尽管已经在本文中描述和举例说明了本发明的多个实施方案,但是本领域普通技术人员将容易设想用于实施本文中所述的功能和/或获得本文中所述的结果和/或一个或多个优点的多种其它手段和/或结构,并且这样的变化和/或修改各自被视为在本发明的范围内。更一般地,本领域技术人员将容易理解,本文描述的所有参数、尺寸、材料和配置意在为示例性的,并且实际参数、尺寸、材料和/或配置将取决于其中采用本发明的教导的特定一种或多种应用。本领域技术人员将认识到或能够采用不超出常规实验确定本文所述的本发明的具体实施方案的许多等同物。因此,要理解的是,前述实施方案仅以实例的方式呈现,并且在所附权利要求及其等同物的范围内,本发明可以不同于具体描述和要求保护的方式实施。本发明涉及本文中描述的各个单独的特征、体系、制品、材料、试剂盒和/或方法。此外,如果这样的特征、体系、制品、材料、试剂盒和/或方法不相互矛盾,那么两种或多种这样的特征、体系、制品、材料、试剂盒和/或方法的任意组合包含在本发明的范围内。