



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118434743 A

(43) 申请公布日 2024. 08. 02

(21) 申请号 202280085968.1

(22) 申请日 2022.10.26

(30) 优先权数据

21205456.3 2021.10.29 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.06.25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2022/079848 2022.10.26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/072974 EN 2023.05.04

(71) 申请人 默克专利股份公司

地址 德国达姆施塔特

申请人 癌症研究科技有限公司

(72) 发明人 T·海因里希 S·施莱西格

J·古内拉 C·彼得森

L·科茨纳 E·卡斯韦尔

A·温祖洛佩兹

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

专利代理师 王颖煜 张华

(51) Int.Cl.

C07D 495/22 (2006.01)

C07D 513/22 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

(54) 发明名称

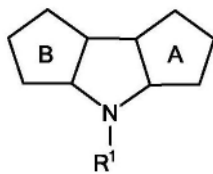
三环杂环类

(57) 摘要

本发明涉及三环杂环类。这些杂环化合物可用作TEAD结合剂和/或YAP-TEAD和TAZ-TEAD蛋白-蛋白相互作用或结合的抑制剂,以及用于预防和/或治疗几种医学病症,包括过度增殖障碍和疾病,特别是癌症。

权利要求书16页 说明书178页

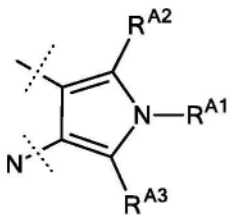
1. 式I的杂芳族化合物



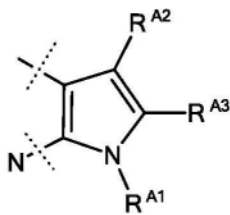
I

其中

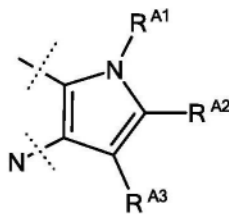
环A代表选自由以下环部分组成的组的5-元杂芳族环：



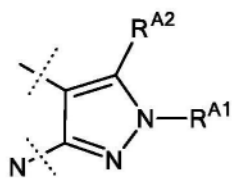
A-1



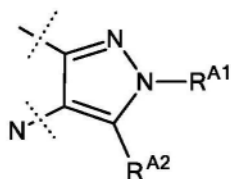
A-2



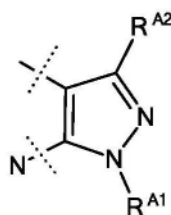
A-3



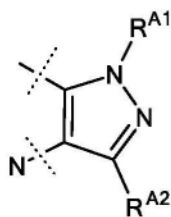
A-4



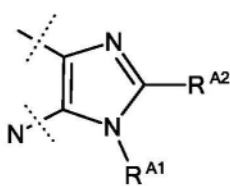
A-5



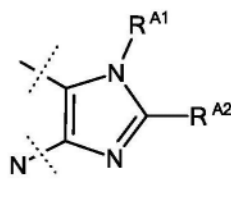
A-6



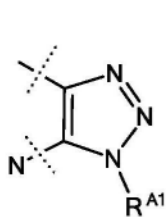
A-7



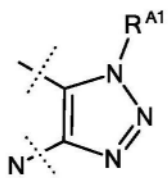
A-8



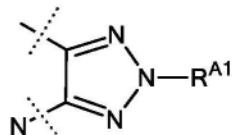
A-9



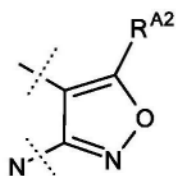
A-10



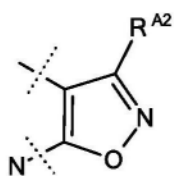
A-11



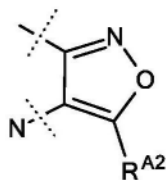
A-12



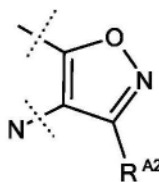
A-13



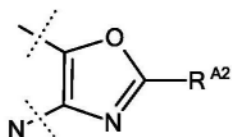
A-14



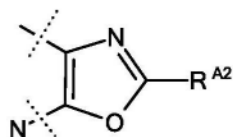
A-15



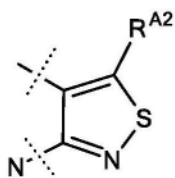
A-16



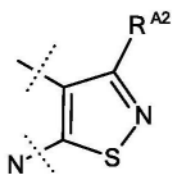
A-17



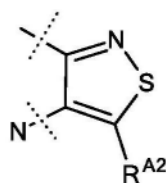
A-18



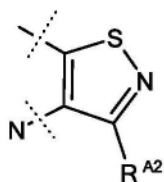
A-19



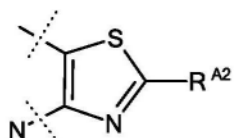
A-20



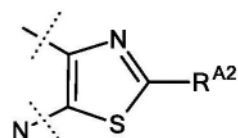
A-21



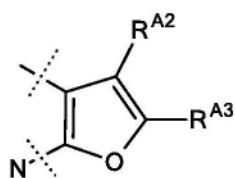
A-22



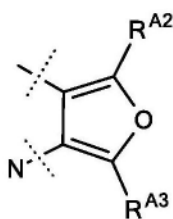
A-23



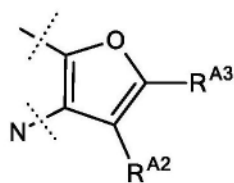
A-24



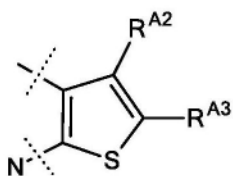
A-25



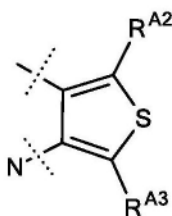
A-26



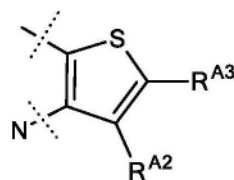
A-27



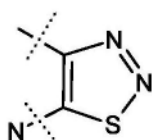
A-28



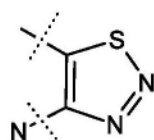
A-29



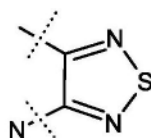
A-30



A-31

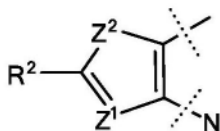


A-32

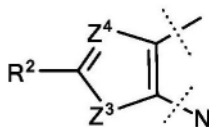


A-33

环B代表选自由以下环部分组成的组的5-元杂芳族环：



BA



BB

其中

Z^1 是 CR^{Z1} 或N；

Z^2 是O、S或 NR^{Z2} ；

Z^3 是O、S或 NR^{Z3} ；

Z^4 是 CR^{Z4} 或N；

R^1 代表H、 Ar^1 、 $Hetar^1$ 、 Cyc^1 、 $Hetcyc^1$ 、 L^1-Ar^1 、 $L^1-Hetar^1$ 、 L^2-Cyc^1 、 $L^2-Hetcyc^1$ 或未被取代的或被取代的 C_{1-8} -脂族基团；

R^2 代表 $-C(=O)-OR^{2a}$ 、 $-C(=O)-NR^{2b}R^{2c}$ 、 $-(CH_2)_w-C(=O)-NR^{2b}R^{2c}$ 、 $-(CH_2)_x-NR^{2d}-C(=O)-R^{2e}$ 、 $-S-R^{2f}$ 、 $-S(=O)-R^{2f}$ 、 $-S(=O)_2-R^{2g}$ 、 $-S(=O)_2-NR^{2h}R^{2i}$ 、 $-S(=O)_2-OH$ 、 $-S(=O)(=NR^{2j})-$

OH、-S(=O)(=NR^{2j})-R^{2g}、-S(=O)(=NR^{2k})-NR²¹R^{2m}、F、Cl、Br、I、-CN、-(CH₂)_v-CN、-P(=O)(OR^{2o})(OR^{2p})、-(CH₂)_y-NR^{2q}R^{2r}、-(CH₂)_z-NR^{2d}-S(=O)₂-R^{2g}、-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}、-C(=O)-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}、-C(=O)-N=S(=N-R^{2u})-R^{2s}R^{2t}、-B(OH)₂或Hetcyc^x;

R^{A1}代表Ar³、Hetar³、Cyc³、Hetcyc³、L³-Ar³、L³-Hetar³、L⁴-Cyc³、L⁴-Hetcyc³、未被取代的或被取代的C₁₋₈-脂族基团;

R^{A2}、R^{A3}彼此独立地代表H、卤素、Ar³、Hetar³、Cyc³、Hetcyc³、L³-Ar³、L³-Hetar³、L⁴-Cyc³、L⁴-Hetcyc³、未被取代的或被取代的C₁₋₈-脂族基团;

R^{Z1}代表H、C₁₋₆-脂族基团或卤素;或与R²一起形成二价基团-S(=O)₂-N(H)-C(=O)-

R^{Z2}、R^{Z3}彼此独立地代表H或C₁₋₆-脂族基团;

R^{Z4}代表H、C₁₋₆-脂族基团或卤素;

Ar¹、Ar³彼此独立地是具有5、6、7、8、9、10、11、12、13、14个环碳原子的单环、二环或三环芳基,其中该芳基可以是未被取代的或被取代基R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}、R^{B4}、R^{B5}、R^{B6}和/或R^{B7}取代,所述取代基可以相同或不同;

Ar^{2a}、Ar^{2b}、Ar⁴彼此独立地是具有5、6、7、8、9、10个环碳原子的单环或二环芳基,其中该芳基可以是未被取代的或被取代基R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}和/或R^{D5}取代,所述取代基可以相同或不同;

Ar^x、Ar^z彼此独立地是未被取代的或被取代的苯并环;

Ar^y是未被取代的或单-或二取代的苯基;

Hetar¹、Hetar³彼此独立地是具有5、6、7、8、9、10、11、12、13、14个环原子的单环、二环或三环杂芳基,其中所述环原子中的1、2、3、4、5个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子,其中该杂芳基可以是未被取代的或被取代基R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}、R^{B4}、R^{B5}、R^{B6}和/或R^{B7}取代,所述取代基可以相同或不同;

Hetar^{2a}、Hetar^{2b}、Hetar⁴、Hetar^{y1}彼此独立地是具有5、6、7、8、9、10个环原子的单环或二环杂芳基,其中所述环原子中的1、2、3、4、5个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子,其中该杂芳基可以是未被取代的或被取代基R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}和/或R^{D5}取代,所述取代基可以相同或不同;

Hetar^z是吡咯、N-甲基-吡咯、吡唑、咪唑、三唑;

Cyc¹、Cyc³彼此独立地是具有3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15个环碳原子的饱和的或部分不饱和的单环、二环或三环碳环,其中该碳环可以是未被取代的或被可以相同或不同的R^{B8}、R^{B9}、R^{B10}、R^{B11}、R^{B12}和/或R^{B13}取代;且其中该碳环可以任选地经由所述Ar^x的2个邻近环原子稠合至Ar^x,且其中该稠合碳环可以是未被取代的或被可以相同或不同的R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}、R^{C4}、R^{C5}、R^{C6}取代;

Cyc^{2a}、Cyc⁴彼此独立地是具有3、4、5、6或7个环碳原子的饱和的或部分不饱和的单环碳环,其中该碳环可以是未被取代的或被可以相同或不同的R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}和/或R^{D10}取代;

Cyc^{2b}是具有3、4、5、6或7个环碳原子的饱和的或部分不饱和的单环碳环,其中该碳环可以是未被取代的或彼此独立地被R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}和/或R^{D10}取代,其中该碳环可以任选地经由2个邻近环原子稠合至Ar^z或Hetar^z,且其中该稠合碳环可以任选地进一步彼此独立地被R^{C1}、R^{C2}和/或R^{C3}取代;

Cyc^{y1}是具有3、4、5、6或7个环碳原子的饱和的或部分不饱和的单环碳环,其中该碳环可

以是未被取代的或被卤素、羟基、未被取代的或被取代的C₁₋₆-脂族基团取代；

Hetcyc¹、Hetcyc³彼此独立地是具有3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15个环原子的饱和的或部分不饱和的单环、二环或三环杂环，其中所述环原子中的1、2、3、4、5个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子，其中该杂环可以是未被取代的或被可以相同或不同的R^{B8}、R^{B9}、R^{B10}、R^{B11}、R^{B12}和/或R^{B13}取代；

Hetcyc^{2a}、Hetcyc⁴彼此独立地是具有3、4、5、6、7个环原子的饱和的或部分不饱和的单环杂环，其中所述环原子中的1或2个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子，其中该杂环可以是未被取代的或被可以相同或不同的R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}和/或R^{D10}取代；

Hetcyc^{2b}是具有5或6个环原子的饱和单环杂环，其中所述环原子中的1或2个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子，其中该杂环可以是未被取代的或彼此独立地被R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}和/或R^{D10}取代，其中该杂环可以任选地稠合至Ar^Z或Hetar^Z，且其中该稠合的杂环可以任选地进一步彼此独立地被R^{C1}、R^{C2}和/或R^{C3}取代；

Hetcyc^X是具有3、4、5、6、7个环原子的饱和的、部分不饱和的或芳族的、单环杂环，其中所述环原子中的1、2、3、4个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子，其中所述杂环可以是未被取代的或被可以相同或不同的R^{X1}、R^{X2}、R^{X3}、R^{X4}、R^{X5}、R^{X6}、R^{X7}和/或R^{X8}取代，且其中该未被取代的或被取代的杂环任选地是羧酸生物电子等排体；

Hetcyc^Y是具有3、4、5、6、7个环原子的饱和的、部分不饱和的或芳族的、单环杂环，其中所述环原子中的1、2、3、4个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子；

Hetcyc^{Y1}是具有5或6个环原子的饱和的或部分不饱和的单环杂环，其中所述环原子中的1或2个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子；

L¹、L³彼此独立地是选自-S(=O)₂-、-C(=O)-、未被取代的或被取代的直链或支链C₁₋₆-亚烷基或C₂₋₆-亚烯基的二价基团，在亚烷基或亚烯基链二者中，其碳单元之一可以被-O-替换；

L²、L⁴彼此独立地是选自-C(=O)-、未被取代的或被取代的直链或支链C₁₋₆-亚烷基或C₂₋₆-亚烯基的二价基团，在亚烷基或亚烯基链二者中，其碳单元之一可以被-O-替换；

R^{2a}代表H、未被取代的或被取代的C₁₋₈-脂族基团、Ar^{2a}、Hetar^{2a}、Cyc^{2a}、Hetcyc^{2a}或Cat；

Cat代表单价阳离子；

R^{2b}、R^{2c}都代表H；

或R^{2b}和R^{2c}中的一个代表H或未被取代的或被取代的C₁₋₈-脂族基团，而R^{2b}和R^{2c}中的另一个代表未被取代的或被取代的C₁₋₁₀-脂族基团、-OH、-O-C₁₋₆-烷基、-CN、-S(=O)₂-R^{2g}、Ar^{2b}、Hetar^{2b}、Cyc^{2b}或Hetcyc^{2b}；

或R^{2b}和R^{2c}与它们所连接的氮原子一起形成未被取代的或被取代的、饱和的、部分不饱和的或芳族的具有3、4、5、6、7个环原子的杂环，其中所述环原子中的1个是所述氮原子，且没有或一个其它环原子是选自N、O或S的杂原子且其余是碳原子；

R^{2d}、R^{2j}、R^{2k}、R^{2o}、R^{2p}彼此独立地代表H、未被取代的或被取代的C₁₋₈-脂族基团；

R^{2e}代表H、卤素、未被取代的或被取代的C₁₋₈-脂族基团、芳基、杂芳基；饱和的或部分不饱和的杂环基；

R^{2f}、R^{2g}彼此独立地代表未被取代的或被取代的C₁₋₈-脂族基团；

R^{2h}、R²ⁱ彼此独立地代表H、未被取代的或被取代的C₁₋₈-脂族基团、Ar^{2b}、Hetar^{2b}、Cyc^{2b}或

Hetcyc^{2b};或与它们所连接的氮原子一起形成未被取代的或被取代的、饱和的、部分不饱和的或芳族的具有3、4、5、6、7个环原子的杂环,其中所述环原子中的1个是所述氮原子,且没有或一个其它环原子是选自N、O或S的杂原子且其余是碳原子;

R²¹、R^{2m}、R^{2q}、R^{2r}彼此独立地代表H、未被取代的或被取代的C₁₋₈-脂族基团;或R²¹与R^{2m}一起和/或R^{2q}与R^{2r}一起与它们所连接的氮原子一起形成未被取代的或被取代的、饱和的、部分不饱和的或芳族的具有3、4、5、6、7个环原子的杂环,其中所述环原子中的1个是所述氮原子,且没有或一个其它环原子是选自N、O或S的杂原子且其余是碳原子;

R^{2s}、R^{2t}彼此独立地代表未被取代的或被取代的C₁₋₈-脂族基团;或一起形成未被取代的或被取代的二价C₃₋₆-亚烷基基团;

R^{2u}代表氢或未被取代的或被取代的C₁₋₆-脂族基团;

R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}、R^{B4}、R^{B5}、R^{B6}、R^{B7}彼此独立地代表未被取代的或被取代的直链或支链C₁₋₆-脂族基团、C₁₋₆-脂族基团氧基(aliphatoxy)、-S-C₁₋₆-脂族基团;卤素、-CN、-SF₅、-S(=O)-R^{b1}、S(=O)₂-R^{b1}、-NR^{b2}R^{b3}、Ar⁴、-CH₂-Ar⁴、Hetar⁴、Cyc⁴、Hetcyc⁴;

或两个邻近的R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}、R^{B4}、R^{B5}、R^{B6}和/或R^{B7}一起形成二价-C₂₋₄-亚烷基基团,其中亚烷基碳单元中的一个可以被羰基单元(-C(=O)-)或二价-O-C₁₋₃-亚烷基基团或二价-O-C₁₋₃-亚烷基-O-基团替换;

R^{B8}、R^{B9}、R^{B10}、R^{B11}、R^{B12}、R^{B13}彼此独立地代表卤素、未被取代的或被取代的C₁₋₆-脂族基团、C₁₋₆-脂族基团氧基(aliphatoxy)、Ar^Y;或

连接至所述碳环或所述杂环的同一个碳原子的R^{B8}、R^{B9}、R^{B10}、R^{B11}、R^{B12}、R^{B13}中的两个形成二价氧代(=O)基团;或

连接至所述杂环的同一个硫原子的R^{B8}、R^{B9}、R^{B10}、R^{B11}、R^{B12}、R^{B13}中的两个或R^{B8}、R^{B9}、R^{B10}、R^{B11}、R^{B12}、R^{B13}中的四个形成二价氧代(=O)基团,从而形成-S(=O)-或-S(=O)₂-部分;

R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}、R^{C4}、R^{C5}、R^{C6}彼此独立地代表未被取代的或被取代的C₁₋₆-脂族基团;

R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}、R^{D5}彼此独立地代表卤素、未被取代的或被取代的C₁₋₆-脂族基团;

R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}彼此独立地代表卤素、羟基、未被取代的或被取代的C₁₋₆-脂族基团、未被取代的或被取代的-O-C₁₋₆-脂族基团、Hetar^{Y1}、CH₂-Hetar^{Y1}、Cyc^{Y1}、Hetcyc^{Y1}、-CH₂-Hetcyc^{Y1};

和/或连接至该碳环或杂环的同一个环原子的R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}中的两个形成二价C₂₋₆-亚烷基基团,其中任选地该亚烷基基团的一个或两个不相邻碳单元可以彼此独立地被O、NH、N-C₁₋₄-烷基替换,且其中该亚烷基基团可以任选地被OH、C₁₋₆-脂族基团或-O-C₁₋₆-脂族基团取代;

和/或连接至该碳环或杂环的两个不同环原子的R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}中的两个形成二价C₁₋₆-亚烷基基团,其中任选地该亚烷基基团的一个或两个不相邻碳单元可以彼此独立地被O、NH、N-C₁₋₄-烷基替换;

R^{X1}、R^{X2}、R^{X3}、R^{X4}、R^{X5}、R^{X6}、R^{X7}、R^{X8}彼此独立地代表未被取代的或被取代的C₁₋₆-脂族基团、C₁₋₆-脂族基团氧基(aliphatoxy)、卤素、-OH、-NR^{2d}-S(=O)₂-R^{2g}、Hetcyc^Y、-O-Hetcyc^Y;和/或

连接至所述杂环的同一个碳原子的R^{X1}、R^{X2}、R^{X3}、R^{X4}、R^{X5}、R^{X6}、R^{X7}、R^{X8}中的两个形成二价氧代(=O)基团;和/或连接至所述杂环的同一个硫原子的R^{X1}、R^{X2}、R^{X3}、R^{X4}、R^{X5}、R^{X6}、R^{X7}、R^{X8}中的

两个或 R^{X1} 、 R^{X2} 、 R^{X3} 、 R^{X4} 、 R^{X5} 、 R^{X6} 、 R^{X7} 、 R^{X8} 中的四个形成二价氧代(=O)基团,从而形成-S(=O)-或-S(=O)₂-部分;

R^{b1} 代表未被取代的或被取代的C₁₋₈-脂族基团;

R^{b2} 、 R^{b3} 彼此独立地代表H、未被取代的或被取代的C₁₋₈-脂族基团;或

与它们所连接的氮原子一起形成未被取代的或被取代的、饱和的、部分不饱和的或芳族的具有3、4、5、6、7个环原子的杂环,其中所述环原子中的1个是所述氮原子,且没有或一个其它环原子是选自N、O或S的杂原子且其余是碳原子;

卤素是F、Cl、Br、I;

v是1或2;

w是1或2;

x是0、1或2;

y是0、1或2;

z是0、1或2;

或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物。

2. 根据权利要求1所述的化合物、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

Z^1 是CH或N;且

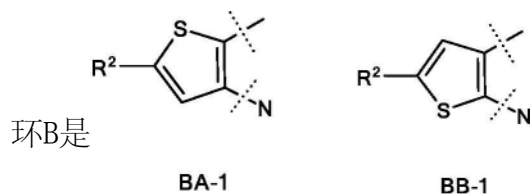
Z^2 是S;

或

Z^3 是S;且

Z^4 是CH或N。

3. 根据权利要求1或2中的任一项所述的化合物、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

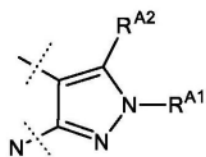


或

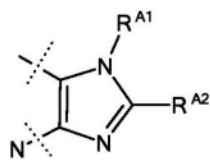
。

4. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

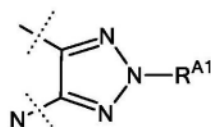
环A代表选自由以下环部分组成的组的5-元杂芳族环:



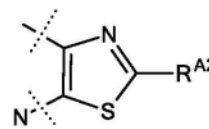
A-4



A-9



A-12



A-24

R^{A1} 代表 Ar^3 、 L^3-Ar^3 、直链或支链 C_{1-4} -烷基,其任选地彼此独立地被1、2或3个卤素、直链或支链 C_{2-4} -烯基或 C_{2-4} -炔基取代;

R^{A2} 代表H;

Ar^3 代表苯基,其任选地彼此独立地被 R^{B1} 、 R^{B2} 和/或 R^{B3} 取代

L^3 代表 $-CH_2-$;

R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 彼此独立地是卤素或-CN。

5. 根据权利要求4所述的化合物、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中 R^{A1} 代表甲基。

6. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

R^1 代表 Ar^1 、Hetar¹、Cyc¹、Hetcyc¹、 L^1-Ar^1 、 $L^1-Hetar^1$ 、 L^2-Cyc^1 、 $L^2-Hetcyc^1$ 、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基或 C_{2-6} -炔基,其中所述 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基或 C_{2-6} -炔基是直链或支链的且未被取代或被1、2或3个卤素取代;

Ar^1 是具有6或10个环碳原子的单环或二环芳基,其中该芳基可以是未被取代的或被取代基 R^{B1} 、 R^{B2} 和/或 R^{B3} 取代,所述取代基可以相同或不同;优选苯基或萘基,特别是苯基,其可以是未被取代的或被取代基 R^{B1} 和/或 R^{B2} 取代,所述取代基可以相同或不同;

Ar^4 是苯基;

Ar^X 是未被取代的苯并环;

Ar^Y 是苯基;

Hetar¹是具有5或6个环原子的单环杂芳基或具有9或10个环原子的二环杂芳基,其中所述环原子中的1、2或3个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子,其中该杂芳基可以是未被取代的或被取代基 R^{B1} 、 R^{B2} 和/或 R^{B3} 取代,所述取代基可以相同或不同;优选地所述杂芳基是未被取代的或被取代基 R^{B1} 和/或 R^{B2} 取代,所述取代基可以相同或不同;

Hetar⁴是具有5或6个环原子的单环杂芳基,其中所述环原子中的1、2、3、4、5个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子;优选地单环杂芳基具有5个环原子,其中所述环原子中的1个是N且其余是碳原子,或所述环原子中的1个是N且所述环原子中的1个是S且其余是碳原子;

Cyc¹是具有3、4、5、6、7或8个环碳原子的饱和的或部分不饱和的单环或二环碳环,其中该碳环可以是未被取代的或被可以相同或不同的 R^{B8} 和/或 R^{B9} 取代;且其中该碳环可以任选地经由所述 Ar^X 的2个邻近环原子耦合至 Ar^X ,且其中该耦合碳环可以是未被取代的或被可以

相同或不同的 R^{C1} 和/或 R^{C2} 取代;

Cyc^4 是环丙基、环丁基、环戊基,其中每个可以是未被取代的或被 R^{D6} 单取代或彼此独立地被 R^{D6} 和 R^{D7} 二取代;

$Hetcyc^1$ 是具有5或6个环原子的饱和的或部分不饱和的单环杂环,其中所述环原子中的1或2个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子,其中该杂环可以是未被取代的或被可以相同或不同的 R^{B8} 和/或 R^{B9} 取代,其中,如果所述杂原子之一是S,则该杂环也可以被 R^{B8} 、 R^{B9} 、 R^{B10} 和 R^{B11} 取代;优选具有5或6个环原子的饱和单环杂环,其中所述环原子中的1个是选自O和S的杂原子且其余是碳原子,其中该杂环可以是未被取代的或被可以相同或不同的 R^{B8} 和/或 R^{B9} 取代,其中,如果所述杂原子之一是S,则该杂环也可以被 R^{B8} 、 R^{B9} 、 R^{B10} 和 R^{B11} 取代;

$Hetcyc^4$ 是吡咯烷基、哌啶基,其中每个可以是未被取代的或被 R^{D6} 单取代或彼此独立地被 R^{D6} 和 R^{D7} 二取代;

L^1 是选自 $-S(=O)_2-$ 、未被取代的或被取代的直链或支链 C_{1-6} -亚烷基或 C_{2-6} -亚烯基的二价基团,在亚烷基或亚烯基链二者中,其碳单元之一可以被 $-O-$ 替换;优选地选自下组: $-S(=O)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-C(CH_3)H-$ 、 $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$;

L^2 是选自未被取代的或被取代的直链或支链 C_{1-6} -亚烷基或 C_{2-6} -亚烯基的二价基团,在亚烷基或亚烯基链二者中,其碳单元之一可以被 $-O-$ 替换;优选地选自下组: $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$;

R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 彼此独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基,所述 C_{1-6} -烷基可以是未被取代的或被 $-CN$ 单取代或被1、2或3个卤素取代,直链或支链 C_{1-4} -烷氧基,所述 C_{1-4} -烷氧基可以是未被取代的或被1、2或3个卤素取代, $-O-CH_2-C\equiv CH$,直链或支链 $-S-C_{1-4}$ -烷基,所述 $-S-C_{1-4}$ -烷基可以是未被取代的或被1、2或3个卤素取代, F, Cl, Br, $-CN$, $-S(=O)-C_{1-3}$ -烷基, $S(=O)_2-C_{1-3}$ -烷基, $-N(C_{1-3}-烷基)_2$, Ar^4 , $-CH_2-Ar^4$, $Hetar^4$, Cyc^4 , $Hetcyc^4$;

或两个邻近的 R^{B1} 、 R^{B2} 和/或 R^{B3} 一起形成二价 $-C_{3-4}$ -亚烷基基团,其中亚烷基碳单元中的一个可以被羰基单元($-C(=O)-$)或二价 $-O-C_{2-3}$ -亚烷基基团替换;

R^{B8} 、 R^{B9} 彼此独立地代表F, C_{1-2} -烷基,所述 C_{1-2} -烷基可以是未被取代的或被1、2或3个F取代, C_{1-2} -烷氧基, Ar^Y ;或

R^{B8} 和 R^{B9} 连接至所述碳环 Cyc^1 或所述杂环 $Hetcyc^1$ 的同一个碳原子并且形成二价氧代($=O$)基团;或

R^{B8} 和 R^{B9} 和 R^{B10} 和 R^{B11} 连接至所述杂环的同一个硫原子并且形成两个二价氧代($=O$)基团,从而形成 $-S(=O)_2-$ 部分;

R^{C1} 和 R^{C2} 彼此独立地代表 C_{1-6} -烷基,其可以彼此独立地被1、2或3个F原子取代;

R^{D6} 、 R^{D7} 彼此独立地代表 C_{1-6} -烷基,其可以被1、2或3个F原子或1个羟基基团取代;或羟基;

卤素是F、Cl、Br。

7. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

R^1 代表4-三氟甲基苯基或4-三氟甲氧基苯基。

8. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

R^2 代表 $-C(=O)-OR^{2a}$ 或Hetcyc^X。

9. 根据权利要求8所述的化合物、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

R^{2a} 代表H、直链的或支链的、未被取代的或被取代的C₁₋₄-烷基或Cat;

Cat代表选自锂(Li)、钠(Na)和钾(K)的单价阳离子;

Hetcyc^X代表1H-1,2,3,4-四唑-5-基、2H-1,2,3,4-四唑-5-基、2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基、5-氧代-2,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基(2H-1,2,4-噁二唑-5-酮-3-基)、5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基(4H-1,2,4-噁二唑-5-酮-3-基)、3-溴-4,5-二氢-1,2-噁唑-5-基、3-氯-4,5-二氢-1,2-噁唑-5-基、3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-4,5-二氢-1,2-噁唑-5-基、3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-4,5-二氢-1,2-噁唑-5-基、3-(嘧啶-5-基氧基)-4,5-二氢-1,2-噁唑-5-基、3-羟基-氧杂环丁烷-3-基、5-羟基-4H-吡喃-4-酮-2-基、3,3-二氟吡咯烷-2-酮-4-基、3,3-二氟吡咯烷-2-酮-5-基、3,3-二氟-2,3-二氢-1H-吡咯-2-酮-4-基、3,3-二氟-2,3-二氢-1H-吡咯-2-酮-5-基。

10. 根据权利要求8所述的化合物、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

R^2 代表 $-C(=O)-OR^{2a}$;

R^{2a} 代表H或Na。

11. 根据权利要求1至7中的任一项所述的化合物、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

R^2 代表 $-C(=O)-NR^{2b}R^{2c}$;

且其中进一步

(a)

R^{2b} 、 R^{2c} 都代表H;

或

(b)

R^{2b} 和 R^{2c} 中的一个代表H,而 R^{2b} 和 R^{2c} 中的另一个代表Cyc^{2b}、Hetcyc^{2b}、直链或支链C₁₋₁₀-烷基,其可以是未被取代的或被可以相同或不同的R^{E1}、R^{E2}、R^{E3}、R^{E4}和/或R^{E5}取代,其中在该C₁₋₁₀-烷基中,1或2个不相邻的且非末端亚甲基部分可以彼此独立地被-O-和/或-S-和/或-NH-和/或-N(C₁₋₄-烷基)-替换;

Cyc^{2b}是具有3、4、5、6或7个环碳原子的饱和单环碳环,其中该碳环可以是未被取代的或彼此独立地被R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}和/或R^{D10}取代,其中该碳环可以任选地经由2个邻近环原子稠合至Ar^Z或Hetar^Z,且其中该稠合碳环可以任选地进一步彼此独立地被R^{C1}、R^{C2}和/或R^{C3}取代;

Hetcyc^{2b}是具有5或6个环原子的饱和单环杂环,其中所述环原子中的1或2个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子,其中该杂环可以是未被取代的或彼此独立地被R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}和/或R^{D10}取代,其中该杂环可以任选地稠合至Ar^Z或Hetar^Z,且其中该稠合的杂环可

以任选地进一步彼此独立地被 R^{C1} 、 R^{C2} 和/或 R^{C3} 取代；

R^{E1} 、 R^{E2} 、 R^{E3} 、 R^{E4} 和/或 R^{E5} 彼此独立地代表卤素，特别是F； $-NR^{Ea}R^{Eb}$ 、 OR^{Ec} 、 Ar^E 、 $Hetar^E$ 、 Cyc^E 、 $Hetcyc^E$ ；

Ar^E 是具有6或10个环碳原子的单环或二环芳基，其中该芳基可以是未被取代的或被取代基 R^{F1} 、 R^{F2} 和/或 R^{F3} 取代，所述取代基可以相同或不同；特别是苯基或萘基；

Ar^Z 是苯并；

$Hetar^E$ 是具有5或6个环原子的单环杂芳基或具有9或10个环原子的二环杂芳基，其中所述环原子中的1、2、3或4个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子，其中该杂芳基可以是未被取代的或被取代基 R^{F1} 、 R^{F2} 和/或 R^{F3} 取代，所述取代基可以相同或不同；特别是咪唑基、1H-咪唑-1-基、1H-咪唑-2-基，其中每个未被取代或被 C_{1-4} -烷基单取代；吡啶基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基，其中每个可以是未被取代的或被-F单取代；嘧啶基、嘧啶-2-基、嘧啶-3-基、嘧啶-4-基；吡嗪基、吡嗪-2-基；哒嗪基、哒嗪-3-基；呋喃基、吡咯基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基；噁二唑基、三唑基、噻唑基、异噻唑基；

$Hetar^{Y1}$ 是5或6元单环杂芳基，其中1、2、3、4个环原子是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子，其中该杂芳基可以是未被取代的或被F、 C_{1-4} -烷基取代，所述 C_{1-4} -烷基可以任选地被OH取代；特别是吡咯基、噻吩基、吡唑基、甲基吡唑基、咪唑基、甲基咪唑基、三唑基、噁二唑基、甲基噁二唑基、吡啶基、氟吡啶基、甲基吡啶基、嘧啶基、甲基嘧啶基；

$Hetar^{Y2}$ 是5或6元单环杂芳基，其中1、2、3、4个环原子是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子，其中该杂芳基可以是未被取代的或被卤素、 C_{1-4} -烷基取代，所述 C_{1-4} -烷基可以任选地被OH取代；特别是吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、羟甲基噁唑基、嘧啶基；

$Hetar^Z$ 是吡咯、N-甲基-吡咯、吡唑、咪唑、三唑；

Cyc^E 是具有3、4、5、6、7或8个环碳原子的饱和的或部分不饱和的单环或二环碳环，其中该碳环可以是未被取代的或被可以相同或不同的 R^{G1} 和/或 R^{G2} 取代；具体地，具有3、4、5或6个环碳原子的饱和单环碳环，其中该碳环可以是未被取代的或被可以相同或不同的 R^{G1} 和/或 R^{G2} 取代；

Cyc^{Y1} 是具有3、4、5、6或7个环碳原子的饱和的或部分不饱和的单环碳环，其中该碳环可以是未被取代的或被卤素、OH、 C_{1-4} -烷基取代，特别是环丙基、环己烯基；

$Hetcyc^E$ 是具有4、5或6个环原子的饱和的或部分不饱和的单环杂环，其中所述环原子中的1或2个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子，其中该杂环可以是未被取代的或被可以相同或不同的 R^{G1} 和/或 R^{G2} 取代；特别是具有4、5或6个环原子的饱和单环杂环，其中所述环原子中的1或2个是选自N和/或O的杂原子且其余是碳原子，其中该杂环可以是未被取代的或被 R^{G1} 和/或 R^{G2} 取代；优选氮杂环丁基、氮杂环丁烷-3-基、四氢呋喃基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基，其中每个可以是未被取代的或被-OH单取代；吡咯烷基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基，其中每个可以是未被取代的或被-OH单取代；哌啶基、哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基，其中每个可以是未被取代的或被-OH单取代；吗啉基、吗啉-1-基、吗啉-2-基、吗啉-4-基，其中每个可以是未被取代的或被甲基单取代；1,4-二氧杂环己烷基；二氢吡喃基、四氢吡喃基、四氢吡喃-3-基；

$Hetcyc^{Y1}$ 是具有5或6个环原子的饱和的或部分不饱和的单环杂环，其中所述环原子中

的1或2个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子；特别是四氢呋喃基；

Hetcyc^{Y2}是具有5或6个环原子的饱和的或部分不饱和的单环杂环，其中所述环原子中的1或2个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子；特别是四氢呋喃基、吗啉基、四氢吡喃基；

R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}彼此独立地代表C₁₋₄-烷基；

R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}彼此独立地代表卤素，特别是F；羟基；任选地被-OH和/或卤素取代的C₁₋₄-烷基，特别是甲基、羟甲基、2-氟乙基；-O-C₁₋₄-烷基，特别是甲氧基、乙氧基；Hetar^{Y1}、-CH₂-Hetar^{Y1}、Cyc^{Y1}、Hetcyc^{Y1}、-CH₂-Hetcyc^{Y1}；

和/或连接至该碳环或杂环的同一个环原子的R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}中的两个形成二价C₂₋₆-亚烷基基团，其中任选地该亚烷基基团的一个或两个不相邻碳单元可以彼此独立地被O、NH、N-C₁₋₄-烷基替换，且其中该亚烷基基团可以任选地被OH、C₁₋₄-烷基或-O-C₁₋₄-烷基取代，特别是-(CH₂)₃-、-CH₂-CH(OC₂H₅)-CH₂-、-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-；

和/或连接至该碳环或杂环的两个不同环原子的R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}中的两个形成二价C₁₋₆-亚烷基基团，其中任选地该亚烷基基团的一个或两个不相邻碳单元可以彼此独立地被O、NH、N-C₁₋₄-烷基替换，特别是-CH₂-、-(CH₂)₃-、-O-(CH₂)₂-、-O-(CH₂)₃-；

R^{Ea}、R^{Eb}彼此独立地代表H、C₁₋₄-烷基、-C(=O)-C₁₋₄-烷基、-C(=O)-OC₁₋₄-烷基；

R^{Ec}代表H或C₁₋₄-烷基；

R^{F1}、R^{F2}、R^{F3}彼此独立地代表直链或支链C₁₋₆-烷基，所述C₁₋₆-烷基可以是未被取代的或被-CN、OH、-O-C₁₋₄-烷基单取代或被1、2或3个卤素取代；直链或支链C₁₋₄-烷氧基，所述C₁₋₄-烷氧基可以是未被取代的或被1、2或3个卤素取代；直链或支链-S-C₁₋₄-烷基，所述-S-C₁₋₄-烷基可以是未被取代的或被1、2或3个卤素取代；任选地被卤素、OH和/或C₁₋₄-烷基取代的C₃₋₇-环烷基；F、Cl、Br、-CN、-S(=O)-C₁₋₃-烷基、S(=O)₂-C₁₋₃-烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₃-烷基)、-N(C₁₋₃-烷基)₂、-OH；特别是甲基、羟甲基、甲氧基甲基、F、环丙基、环丁基；优选地R^{F1}、R^{F2}和R^{F3}中的仅一个存在并且代表甲基或F；

和/或连接至该芳基或杂芳基的两个不同环原子的R^{F1}、R^{F2}、R^{F3}中的两个形成二价C₁₋₆-亚烷基基团，其中任选地该亚烷基基团的一个或两个不相邻碳单元可以彼此独立地被O、NH、N-C₁₋₄-烷基替换，特别是-(CH₂)₄-、-CH₂-O-(CH₂)₂-；

R^{G1}、R^{G2}彼此独立地代表卤素；羟基；未被取代的或被取代的C₁₋₆-脂族基团，特别是任选地被OH取代的C₁₋₄-烷基；C₁₋₆-脂族基团氧基(aliphatoxy)，特别是-O-C₁₋₄-烷基；-C(=O)-O-C₁₋₄-烷基；Hetar^{Y2}；-CH₂-Hetar^{Y2}；Hetcyc^{Y2}；特别地R^{G1}和R^{G2}中的仅一个存在并且代表羟基；

和/或连接至该碳环或杂环的同一个环原子的R^{G1}和R^{G2}形成二价C₂₋₆-亚烷基基团，其中任选地该亚烷基基团的一个或两个不相邻碳单元可以彼此独立地被O、NH、N-C₁₋₄-烷基替换，且其中该亚烷基基团可以任选地被OH、C₁₋₄-烷基或-O-C₁₋₄-烷基取代，特别是-(CH₂)₂-O-CH₂-、-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-；

和/或连接至该碳环或杂环的两个不同环原子的R^{G1}和R^{G2}形成二价C₁₋₆-亚烷基基团，其中任选地该亚烷基基团的一个或两个不相邻碳单元可以彼此独立地被O、NH、N-C₁₋₄-烷基替换，特别是-CH₂-；

或

(c)

R^{2b} 和 R^{2c} 中的一个代表任选地被OH或卤素取代的直链或支链烷基 C_{1-10} -烷基,而 R^{2b} 和 R^{2c} 中的另一个代表 Cyc^{2b} 、 $Hetcyc^{2b}$ 、直链或支链 C_{1-10} -烷基,其可以是未被取代的或被可以相同或不同的 R^{E1} 、 R^{E2} 、 R^{E3} 、 R^{E4} 和/或 R^{E5} 取代,其中 Cyc^{2b} 、 $Hetcyc^{2b}$ 、 R^{E1} 、 R^{E2} 、 R^{E3} 、 R^{E4} 和 R^{E5} 如上面在(b)下所定义,且其中在该 C_{1-10} -烷基中,1或2个不相邻的且非末端亚甲基部分可以彼此独立地被-O-和/或-S-和/或-NH-和/或-N(C_{1-4} -烷基)-替换;

或

(d)

R^{2b} 和 R^{2c} 与它们所连接的氮原子一起形成饱和的或部分不饱和的杂环,所述杂环任选地彼此独立地被 R^{Y1} 、 R^{Y2} 、 R^{Y3} 、 R^{Y4} 和/或 R^{Y5} 取代;其中该杂环可以任选地与 $Hetar^Z$ 稠合;且其中该杂环选自下组:氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉;

R^{Y1} 、 R^{Y2} 、 R^{Y3} 、 R^{Y4} 、 R^{Y5} 彼此独立地代表卤素,特别是F;-NH₂、-N(H)- C_{1-4} -烷基、-N(H)-C(=O)-O- C_{1-4} -烷基、-N(C_{1-4} -烷基)₂;-OH;任选地被-OH、-O- C_{1-4} -烷基、-O- C_{3-7} -环烷基、-O-CH₂- C_{3-7} -环烷基取代的 C_{1-4} -烷基,特别是甲基、-CH₂OH、-(CH₂)₂OH、-(CH₂)₃OH、-CH₂OCH₃、-(CH₂)₂OCH₃、环丙基甲氧基;-O- C_{1-4} -烷基,特别是甲氧基; $Hetar^{Y2}$;-CH₂- $Hetar^{Y2}$; $Hetcyc^{Y2}$;

和/或连接至该杂环的同一个环原子的 R^{Y1} 、 R^{Y2} 、 R^{Y3} 、 R^{Y4} 、 R^{Y5} 中的两个形成二价 C_{2-6} -亚烷基基团,其中任选地该亚烷基基团的一个或两个不相邻碳单元可以彼此独立地被O、NH、N- C_{1-4} -烷基替换,特别是-(CH₂)₄-、-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-、-(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-;

和/或连接至该杂环的两个不同环原子的 R^{Y1} 、 R^{Y2} 、 R^{Y3} 、 R^{Y4} 、 R^{Y5} 中的两个形成二价 C_{1-6} -亚烷基基团,其中任选地该亚烷基基团的一个或两个不相邻碳单元可以彼此独立地被O、NH、N- C_{1-4} -烷基替换,特别是-(CH₂)₄-;

$Hetar^{Y2}$ 是5或6元单环杂芳基,其中1、2、3、4个环原子是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子,其中该杂芳基可以是未被取代的或被卤素、 C_{1-4} -烷基取代,所述 C_{1-4} -烷基可以任选地被OH取代;特别是吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、羟甲基噁唑基、嘧啶基;

$Hetar^Z$ 是吡咯、N-甲基-吡咯、吡唑、咪唑、三唑;

$Hetcyc^{Y2}$ 是具有5或6个环原子的饱和的或部分不饱和的单环杂环,其中所述环原子中的1或2个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子;特别是四氢呋喃基、吗啉基、四氢吡喃基。

12. 根据权利要求1至7中的任一项所述的化合物、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述任何一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

R^2 代表-(CH₂)_x-NR^{2d}-C(=O)-R^{2e}、-S-R^{2f}、-S(=O)-R^{2f}、-S(=O)₂-R^{2g}、-S(=O)₂-NR^{2h}R²ⁱ、-S(=O)₂-OH、-S(=O)(=NR^{2j})-OH、-S(=O)(=NR^{2j})-R^{2g}、-S(=O)(=NR^{2k})-NR^{2l}R^{2m}、-(CH₂)_z-NR^{2d}-S(=O)₂-R^{2g}、-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}、-C(=O)-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}、-C(=O)-N=S(=N-R^{2u})-R^{2s}R^{2t};特别是-(CH₂)_x-NR^{2d}-C(=O)-R^{2e}、-S(=O)-R^{2f}、-S(=O)₂-R^{2g}、-S(=O)₂-NR^{2h}R²ⁱ、-S(=O)(=NR^{2j})-R^{2g}、-S(=O)(=NR^{2k})-NR^{2l}R^{2m}、-(CH₂)_z-NR^{2d}-S(=O)₂-R^{2g}、-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}、-C(=O)-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}、-C(=O)-N=S(=N-R^{2u})-R^{2s}R^{2t};优选-NH-C(=O)-CH₃、-S(=O)-CH₃、-S(=O)₂-CH₃、-S(=O)₂-NH₂、-S(=O)₂-NHCH₃、-S(=O)(=NH)-CH₃、S(=O)(=NH)-N

$(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{CH}_3)_2$;

R^{2e} 代表H、任选地被-OH或单环的5-或6-元杂芳基取代的 C_{1-6} -烷基; C_{3-7} -环烷基、单环的5-或6-元杂芳基;特别是H、甲基、羟甲基、甲基吡啶-2-基、甲基吡啶-3-基、甲基吡啶-4-基、环丙基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基;

R^{2f} 、 R^{2g} 彼此独立地代表未被取代的或被取代的 C_{1-8} -脂族基团;特别地彼此独立地代表 C_{1-4} -烷基或 C_{2-4} -烯基;优选地彼此独立地代表甲基或 $-\text{CH}=\text{CH}_2$;

R^{2h} 、 R^{2i} 彼此独立地代表H、未被取代的或被取代的 C_{1-8} -脂族基团、芳基、杂环基、杂芳基;或与它们所连接的氮原子一起形成未被取代的或被取代的、饱和的、部分不饱和的或芳族的具有3、4、5、6、7个环原子的杂环,其中所述环原子中的1个是所述氮原子,且没有或一个其它环原子是选自N、O或S的杂原子且其余是碳原子;特别地彼此独立地代表H或 C_{1-4} -烷基;

R^{2d} 、 R^{2j} 、 R^{2k} 彼此独立地代表H、未被取代的或被取代的 C_{1-8} -脂族基团;特别是H;

R^{2l} 、 R^{2m} 彼此独立地代表H、未被取代的或被取代的 C_{1-8} -脂族基团;或与它们所连接的氮原子一起形成未被取代的或被取代的、饱和的、部分不饱和的或芳族的具有3、4、5、6、7个环原子的杂环,其中所述环原子中的1个是所述氮原子,且没有或一个其它环原子是选自N、O或S的杂原子且其余是碳原子;特别是 C_{1-4} -烷基;优选甲基;

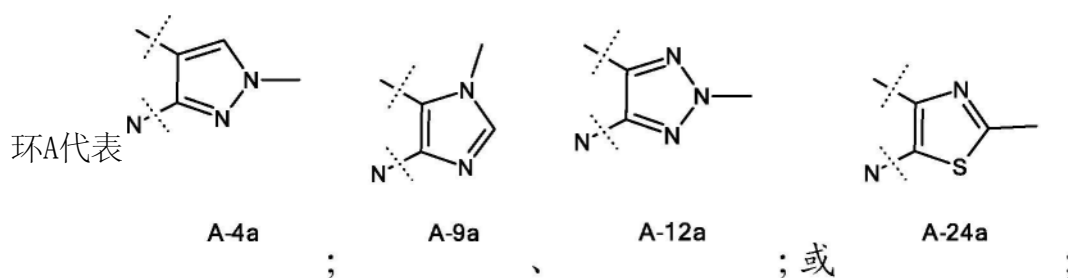
R^{2s} 、 R^{2t} 彼此独立地代表 C_{1-6} -烷基,其可以任选地被-OH、O- C_{1-4} -烷基、 NH_2 、 NHC_{1-4} -烷基、N(C_{1-4} -烷基) $_2$ 、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基取代;特别是甲基、乙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-氨基乙基、3-(N,N-二甲基氨基)丙基;或一起形成二价 C_{3-4} -亚烷基基团,其可以任选地被 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或二价 C_{2-5} -亚烷基基团取代,其中任选地所述 C_{2-5} -亚烷基基团的碳单元之一可以被O、NH或N- C_{1-4} -烷基替换;特别是 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{NH}_2)\text{H}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CN})\text{H}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2)-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$;

R^{2u} 代表氢或 C_{1-4} -烷基;

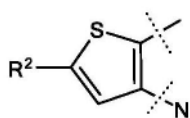
x代表0或1;

z代表0或1。

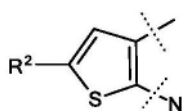
13. 根据任意前述权利要求所述的化合物、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述任何一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中



环B代表



BA-1



BB-1

或

R^1 是 4-三氟甲基苯基或 4-三氟甲氧基苯基; 且

R^2 是 $C(=O)-OH$ 或 $C(=O)-ONa$ 。

14. 选自表 1 和表 1a 的化合物、或其 N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐, 包括其所有比例的混合物。

15. 根据权利要求 1 至 14 中的任一项所述的化合物、或其 N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的药学上可接受的盐, 包括其所有比例的混合物, 其用作药物。

16. 根据权利要求 1 至 14 中的任一项所述的化合物、或其 N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的药学上可接受的盐, 包括其所有比例的混合物, 其用于预防和/或治疗通过抑制 YAP-TEAD 和/或 TAZ-TEAD 相互作用受到影响的医学病症或疾病。

17. 根据权利要求 1 至 14 中的任一项所述的化合物、或其 N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的药学上可接受的盐, 包括其所有比例的混合物, 其用于预防和/或治疗选自下组的医学病症或疾病: 癌症, 特别是包括实体瘤的肿瘤, 乳腺癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、鳞癌、肾癌、胃癌、髓母细胞瘤、结肠癌、胰腺癌; 心血管疾病和纤维化, 特别地, 肝纤维化。

18. 一种药物组合物, 其包含至少一种根据权利要求 1 至 14 中的任一项所述的化合物、或其 N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的药学上可接受的盐, 包括其所有比例的混合物, 作为活性成分, 以及药学上可接受的载体。

19. 根据权利要求 18 所述的药物组合物, 所述药物组合物进一步包含第二活性成分或其 N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的药学上可接受的盐, 包括其所有比例的混合物, 其中该第二活性成分不同于如在权利要求 1 至 14 中的任一项中所定义的式 I 的化合物。

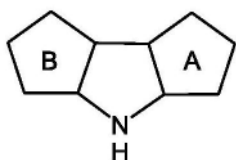
20. 套件 (试剂盒), 其包含以下物质的单独包:

a) 有效量的根据权利要求 1 至 14 中的任一项所述的式 I 的化合物、或其 N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的药学上可接受的盐, 包括其所有比例的混合物; 和

b) 有效量的另一种活性成分, 该另一种活性成分不是如在权利要求 1 至 14 中的任一项中所定义的式 I 的化合物。

21. 用于制备根据权利要求 1 至 14 中的任一项所述的化合物、或其 N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的药学上可接受的盐, 包括其所有比例的混合物, 的方法, 所述方法的特征在于,

在合适的反应条件下在 C-N 交叉偶联反应中使式 II 的化合物



II

其中环A和环B如在权利要求1至14中的任一项中关于式I的化合物所定义

(a) 与式III的化合物反应

$R^1\text{-Hal}$

III,

其中 R^1 如在权利要求1至14中的任一项中关于式I的化合物所定义,且Hal代表Cl、Br或I;

以提供

如在权利要求1至14中的任一项中所定义的式I的化合物;和

任选地

(b) 如果在式I的化合物中, R^2 是 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{2a}$,其中 R^{2a} 是未被取代的或被取代的 C_{1-8} -脂族基团,则在合适的条件下对该式I的化合物进行皂化反应以提供各自的式I的化合物,其中 R^2 是 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OCat}$;和

任选地

(c) 在合适的反应条件下使该式I的化合物,其中 R^2 是 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OCat}$,与式IV的化合物反应

$\text{H-NR}^{2b}\text{R}^{2c}$

IV

其中 R^{2b} 和 R^{2c} 如在权利要求1至14中的任一项中关于式I的化合物所定义;

以提供式I的化合物,其中 R^2 是 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$,其中 R^{2b} 和 R^{2c} 如在权利要求1至14中的任一项中关于式I的化合物所定义。

三环杂环类

发明领域

[0001] 本发明涉及三环杂环类。这些杂环化合物可用作TEAD结合剂和/或YAP-TEAD蛋白-蛋白相互作用或结合的抑制剂,以及用于预防和/或治疗几种医学病症,包括过度增殖障碍和疾病,特别是癌症。

[0002] 发明背景

[0003] 近年来,Hippo途径已经成为用于治疗过度增殖障碍和疾病(特别是癌症)的感兴趣靶标(S.A.Smith等人,J.Med.Chem.2019,62,1291-1305;K.C.Lin等人,Annu.Rev.Cancer Biol.2018,2:59-79;C.-L.Kim等人,Cells (2019),8,468;K.F.Harvey等人,Nature Reviews Cancer,第13卷,246-257(2013))。Hippo途径调节细胞生长、增殖和迁移。有人认为,在哺乳动物中,Hippo途径充当肿瘤抑制剂,并且在人癌症中经常观察到Hippo信号传递的功能障碍。

[0004] 此外,由于Hippo途径在多种生物学过程中(如在干细胞和祖细胞的自我更新和分化、伤口愈合和组织再生、与诸如Wnt的其它信号传递途径的相互作用)发挥作用,其功能障碍也可能在癌症以外的人疾病中发挥作用(C.-L.Kim等人,Cells (2019),8,468;Y.Xiao等人,Genes&Development (2019) 33:1491-1505;K.F.Harvey等人,Nature Reviews Cancer,第13卷,246-257(2013))。

[0005] 虽然该途径活性和调节的几个方面仍有待进一步研究,但已经确定,在其“开启”状态下,Hippo途径涉及细胞质中的激酶级联(包括Mst 1/2和Lats 1/2),其导致两种转录共活化剂YAP(Yes-相关的蛋白)和TAZ(具有PDZ结合基序的转录共活化剂)的磷酸化。YAP/TAZ的磷酸化导致它们被隔离在细胞质中并最终导致其降解。相反,当Hippo途径“被关闭”或出现功能障碍时,非磷酸化的、活化的YAP/TAZ共活化剂被转移到细胞核中。它们的主要靶转录因子是转录增强相关结构域(TEAD)转录因子家族的四种蛋白(TEAD1-4)。YAP或TAZ与TEAD(或其它转录因子)的结合以及TEAD(或其它转录因子)的活化已经表明会诱导多种基因的表达,其中许多基因介导细胞存活和增殖。因此,活化的、非磷酸化的YAP和TAZ可能充当致癌基因,而活化的、开启的Hippo途径可能通过灭活(即磷酸化)YAP和TAZ来充当肿瘤抑制剂。

[0006] 此外,Hippo途径还可能在癌细胞对肿瘤学和免疫肿瘤学治疗的抗性机制中发挥作用(R.Reggiani等人,BBA-Reviews on Cancer 1873(2020)188341,1-11)。

[0007] 因此,作为肿瘤抑制剂的Hippo途径的功能障碍或异常调节被认为是多种癌症类型和疾病的发展中的重要事件。

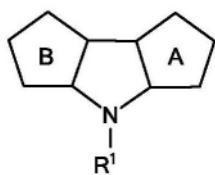
[0008] 因此,通过药物干预对YAP、TAZ、TEAD和YAP-TEAD或TAZ-TEAD蛋白-蛋白相互作用的抑制似乎是预防和/或治疗癌症和其它与Hippo途径的功能障碍相关的过度增殖障碍和疾病的合理且有价值的策略。

[0009] 发明描述

[0010] 本发明提供了可用于预防和/或治疗医学病症、障碍和/或疾病、特别是过度增殖障碍或疾病的化合物,所述化合物是TEAD结合剂和/或YAP-TEAD或TAZ-TEAD蛋白-蛋白相互

作用的抑制剂。本发明的一些化合物可用于制备本发明的其它化合物。

[0011] 本发明在一个实施方案中涉及式I的杂芳族化合物

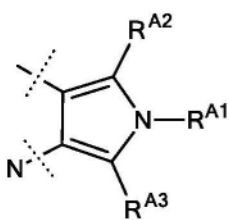


[0012]

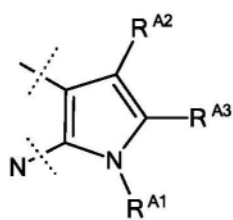
I

[0013] 其中

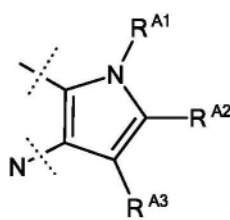
[0014] 环A代表选自由以下环部分组成的组的5-元杂芳族环：



A-1

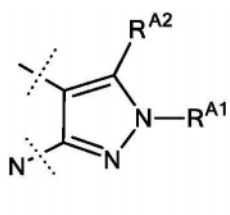


A-2

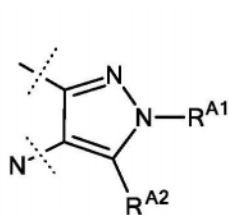


A-3

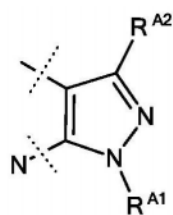
[0015]



A-4

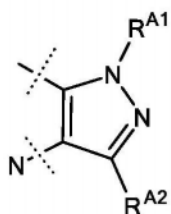


A-5

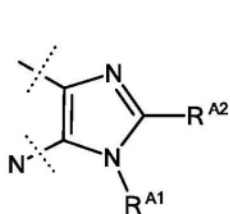


A-6

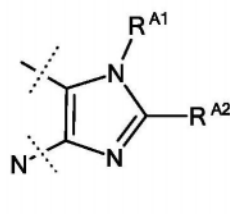
,



A-7

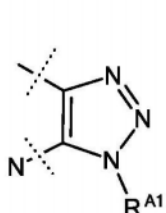


A-8

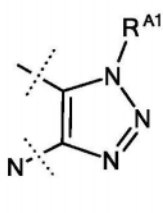


A-9

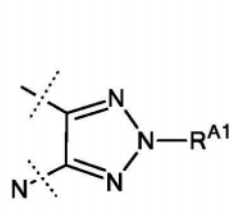
,



A-10

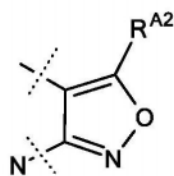


A-11

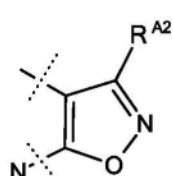


A-12

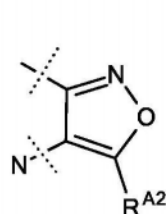
,



A-13

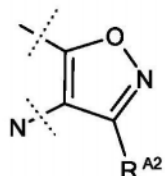


A-14

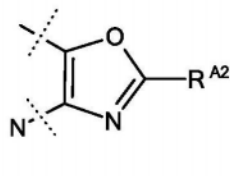


A-15

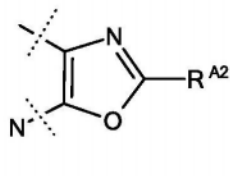
,



A-16



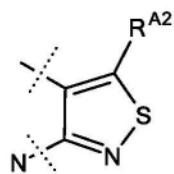
A-17



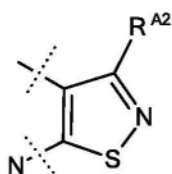
A-18

,

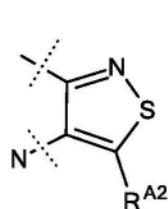
[0016]



A-19



A-20

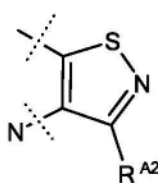


A-21

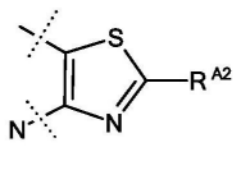
,

,

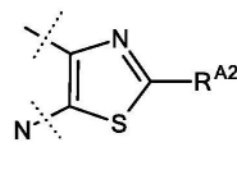
,



A-22



A-23



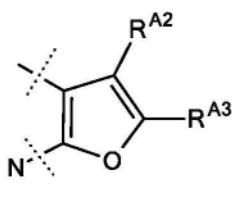
A-24

,

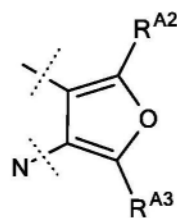
,

,

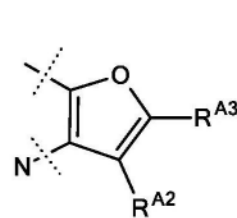
[0017]



A-25



A-26

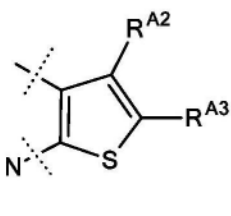


A-27

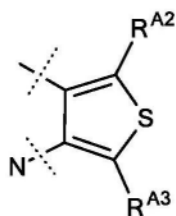
,

,

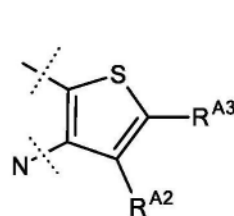
,



A-28



A-29

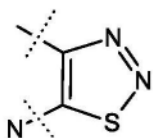


A-30

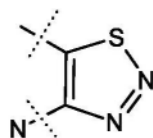
,

,

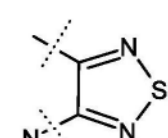
,



A-31



A-32



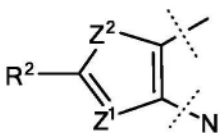
A-33

,

,

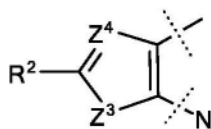
;

[0018] 环B代表选自由以下环部分组成的组的5-元杂芳族环:



[0019]

BA



BB

[0020] 其中

[0021] Z^1 是 CR^{Z1} 或N;[0022] Z^2 是O、S或 NR^{Z2} ;[0023] Z^3 是O、S或 NR^{Z3} ;[0024] Z^4 是 CR^{Z4} 或N;

[0025] R^1 代表H、 Ar^1 、 $Hetar^1$ 、 Cyc^1 、 $Hetcyc^1$ 、 L^1-Ar^1 、 $L^1-Hetar^1$ 、 L^2-Cyc^1 、 $L^2-Hetcyc^1$ 或未被取代的或被取代的 C_{1-8} -脂族基团;

[0026] R^2 代表 $-C(=O)-OR^{2a}$ 、 $-C(=O)-NR^{2b}R^{2c}$ 、 $-(CH_2)_w-C(=O)-NR^{2b}R^{2c}$ 、 $-(CH_2)_x-NR^{2d}-C(=O)-R^{2e}$ 、 $-S-R^{2f}$ 、 $-S(=O)-R^{2f}$ 、 $-S(=O)_2-R^{2g}$ 、 $-S(=O)_2-NR^{2h}R^{2i}$ 、 $-S(=O)_2-OH$ 、 $-S(=O)(=NR^{2j})-OH$ 、 $-S(=O)(=NR^{2j})-R^{2g}$ 、 $-S(=O)(=NR^{2k})-NR^{2l}R^{2m}$ 、F、Cl、Br、I、-CN、 $-(CH_2)_v-CN$ 、 $-P(=O)(OR^{2o})(OR^{2p})$ 、 $-(CH_2)_y-NR^{2q}R^{2r}$ 、 $-(CH_2)_z-NR^{2d}-S(=O)_2-R^{2g}$ 、 $-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}$ 、 $-C(=O)-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}$ 、 $-C(=O)-N=S(=N-R^{2u})-R^{2s}R^{2t}$ 、 $-B(OH)_2$ 或 $Hetcyc^X$;

[0027] R^{A1} 代表 Ar^3 、 $Hetar^3$ 、 Cyc^3 、 $Hetcyc^3$ 、 L^3-Ar^3 、 $L^3-Hetar^3$ 、 L^4-Cyc^3 、 $L^4-Hetcyc^3$ 、未被取代的或被取代的 C_{1-8} -脂族基团;

[0028] R^{A2} 、 R^{A3} 彼此独立地代表H、卤素、 Ar^3 、 $Hetar^3$ 、 Cyc^3 、 $Hetcyc^3$ 、 L^3-Ar^3 、 $L^3-Hetar^3$ 、 L^4-Cyc^3 、 $L^4-Hetcyc^3$ 、未被取代的或被取代的 C_{1-8} -脂族基团;

[0029] R^{Z1} 代表H、 C_{1-6} -脂族基团或卤素;或与 R^2 一起形成二价基团 $-S(=O)_2-N(H)-C(=O)-$

[0030] R^{Z2} 代表H或 C_{1-6} -脂族基团;

[0031] R^{Z3} 代表H或 C_{1-6} -脂族基团;

[0032] R^{Z4} 代表H、 C_{1-6} -脂族基团或卤素;

[0033] Ar^1 、 Ar^3 彼此独立地是具有5、6、7、8、9、10、11、12、13、14个环碳原子的单环、二环或三环芳基,其中该芳基可以是未被取代的或被取代基 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 、 R^{B5} 、 R^{B6} 和/或 R^{B7} 取代,所述取代基可以相同或不同;

[0034] Ar^{2a} 、 Ar^{2b} 、 Ar^4 彼此独立地是具有5、6、7、8、9、10个环碳原子的单环或二环芳基,其中该芳基可以是未被取代的或被取代基 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 和/或 R^{D5} 取代,所述取代基可以相同或不同;

[0035] Ar^X 、 Ar^Z 彼此独立地是未被取代的或被取代的苯并环;

[0036] Ar^Y 是未被取代的或单-或二取代的苯基;

[0037] $Hetar^1$ 、 $Hetar^3$ 彼此独立地是具有5、6、7、8、9、10、11、12、13、14个环原子的单环、二环或三环杂芳基,其中所述环原子中的1、2、3、4、5个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子,其中该杂芳基可以是未被取代的或被取代基 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 、 R^{B5} 、 R^{B6} 和/或 R^{B7} 取代,所

述取代基可以相同或不同；

[0038] Hetar^{2a}、Hetar^{2b}、Hetar⁴、Hetar^{y1}彼此独立地是具有5、6、7、8、9、10个环原子的单环或二环杂芳基,其中所述环原子中的1、2、3、4、5个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子,其中该杂芳基可以是未被取代的或被取代基R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}和/或R^{D5}取代,所述取代基可以相同或不同；

[0039] Hetar^z是吡咯、N-甲基-吡咯、吡唑、咪唑、三唑；

[0040] Cyc¹、Cyc³彼此独立地是具有3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15个环碳原子的饱和的或部分不饱和的单环、二环或三环碳环,其中该碳环可以是未被取代的或被R^{B8}、R^{B9}、R^{B10}、R^{B11}、R^{B12}和/或R^{B13}取代,所述取代基可以相同或不同；且其中该碳环可以任选地经由所述Ar^x的2个邻近环原子稠合至Ar^x,且其中该稠合碳环可以是未被取代的或被可以相同或不同的R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}、R^{C4}、R^{C5}、R^{C6}取代；

[0041] Cyc^{2a}、Cyc⁴彼此独立地是具有3、4、5、6或7个环碳原子的饱和的或部分不饱和的单环碳环,其中该碳环可以是未被取代的或被可以相同或不同的R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}和/或R^{D10}取代；

[0042] Cyc^{2b}是具有3、4、5、6或7个环碳原子的饱和的或部分不饱和的单环碳环,其中该碳环可以是未被取代的或彼此独立地被R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}和/或R^{D10}取代,其中该碳环可以任选地经由2个邻近环原子稠合至Ar^z或Hetar^z,且其中该稠合碳环可以任选地进一步彼此独立地被R^{C1}、R^{C2}和/或R^{C3}取代；

[0043] Cyc^{y1}是具有3、4、5、6或7个环碳原子的饱和的或部分不饱和的单环碳环,其中该碳环可以是未被取代的或被卤素、羟基、未被取代的或被取代的C₁₋₆-脂族基团取代；

[0044] Hetcyc¹、Hetcyc³彼此独立地是具有3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15个环原子的饱和的或部分不饱和的单环、二环或三环杂环,其中所述环原子中的1、2、3、4、5个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子,其中该杂环可以是未被取代的或被可以相同或不同的R^{B8}、R^{B9}、R^{B10}、R^{B11}、R^{B12}和/或R^{B13}取代；

[0045] Hetcyc^{2a}、Hetcyc⁴彼此独立地是具有3、4、5、6、7个环原子的饱和的或部分不饱和的单环杂环,其中所述环原子中的1或2个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子,其中该杂环可以是未被取代的或被可以相同或不同的R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}和/或R^{D10}取代；

[0046] Hetcyc^{2b}是具有5或6个环原子的饱和单环杂环,其中所述环原子中的1或2个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子,其中该杂环可以是未被取代的或彼此独立地被R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}和/或R^{D10}取代,其中该杂环可以任选地稠合至Ar^z或Hetar^z,且其中该稠合的杂环可以任选地进一步彼此独立地被R^{C1}、R^{C2}和/或R^{C3}取代；

[0047] Hetcyc^x是具有3、4、5、6、7个环原子的饱和的、部分不饱和的或芳族的、单环杂环,其中所述环原子中的1、2、3、4个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子,其中所述杂环可以是未被取代的或被可以相同或不同的R^{X1}、R^{X2}、R^{X3}、R^{X4}、R^{X5}、R^{X6}、R^{X7}和/或R^{X8}取代,且其中该未被取代的或被取代的杂环任选地是羧酸生物电子等排体；

[0048] Hetcyc^y是具有3、4、5、6、7个环原子的饱和的、部分不饱和的或芳族的、单环杂环,其中所述环原子中的1、2、3、4个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子；

[0049] Hetcyc^{y1}是具有5或6个环原子的饱和的或部分不饱和的单环杂环,其中所述环原子中的1或2个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子；

[0050] L^1 、 L^3 彼此独立地是选自 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、未被取代的或被取代的直链或支链 C_{1-6} -亚烷基或 C_{2-6} -亚烯基的二价基团,在亚烷基或亚烯基链二者中,其碳单元之一可以被 $-O-$ 替换;

[0051] L^2 、 L^4 彼此独立地是选自 $-C(=O)-$ 、未被取代的或被取代的直链或支链 C_{1-6} -亚烷基或 C_{2-6} -亚烯基的二价基团,在亚烷基或亚烯基链二者中,其碳单元之一可以被 $-O-$ 替换;

[0052] R^{2a} 代表H、未被取代的或被取代的 C_{1-8} -脂族基团、 Ar^{2a} 、 $Hetar^{2a}$ 、 Cyc^{2a} 、 $Hetcyc^{2a}$ 或Cat;

[0053] Cat代表单价阳离子;

[0054] R^{2b} 、 R^{2c} 二者都代表H;

[0055] 或 R^{2b} 和 R^{2c} 中的一个代表H或未被取代的或被取代的 C_{1-8} -脂族基团,而 R^{2b} 和 R^{2c} 中的另一个代表未被取代的或被取代的 C_{1-10} -脂族基团、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ -烷基、 $-CN$ 、 $-S(=O)_2-R^{2g}$ 、 Ar^{2b} 、 $Hetar^{2b}$ 、 Cyc^{2b} 或 $Hetcyc^{2b}$;

[0056] 或 R^{2b} 和 R^{2c} 与它们所连接的氮原子一起形成未被取代的或被取代的、饱和的、部分不饱和的或芳族的具有3、4、5、6、7个环原子的杂环,其中所述环原子中的1个是所述氮原子,且没有或一个其它环原子是选自N、O或S的杂原子且其余是碳原子;

[0057] R^{2d} 、 R^{2j} 、 R^{2k} 、 R^{2o} 、 R^{2p} 彼此独立地代表H、未被取代的或被取代的 C_{1-8} -脂族基团;

[0058] R^{2e} 代表H、卤素、未被取代的或被取代的 C_{1-8} -脂族基团、芳基、杂芳基;饱和的或部分不饱和的杂环基;

[0059] R^{2f} 、 R^{2g} 彼此独立地代表未被取代的或被取代的 C_{1-8} -脂族基团;

[0060] R^{2h} 、 R^{2i} 彼此独立地代表H、未被取代的或被取代的 C_{1-8} -脂族基团、 Ar^{2b} 、 $Hetar^{2b}$ 、 Cyc^{2b} 或 $Hetcyc^{2b}$;或与它们所连接的氮原子一起形成未被取代的或被取代的、饱和的、部分不饱和的或芳族的具有3、4、5、6、7个环原子的杂环,其中所述环原子中的1个是所述氮原子,且没有或一个其它环原子是选自N、O或S的杂原子且其余是碳原子;

[0061] R^{2l} 、 R^{2m} 、 R^{2q} 、 R^{2r} 彼此独立地代表H、未被取代的或被取代的 C_{1-8} -脂族基团;或 R^{2l} 与 R^{2m} 一起和/或 R^{2q} 与 R^{2r} 一起与它们所连接的氮原子一起形成未被取代的或被取代的、饱和的、部分不饱和的或芳族的具有3、4、5、6、7个环原子的杂环,其中所述环原子中的1个是所述氮原子,且没有或一个其它环原子是选自N、O或S的杂原子且其余是碳原子;

[0062] R^{2s} 、 R^{2t} 彼此独立地代表未被取代的或被取代的 C_{1-8} -脂族基团;或一起形成未被取代的或被取代的二价 C_{3-6} -亚烷基基团;

[0063] R^{2u} 代表氢或未被取代的或被取代的 C_{1-6} -脂族基团;

[0064] R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 、 R^{B5} 、 R^{B6} 、 R^{B7} 彼此独立地代表未被取代的或被取代的直链或支链 C_{1-6} -脂族基团、 C_{1-6} -脂族基团氧基(aliphatoxy)、 $-S-C_{1-6}$ -脂族基团;卤素、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-S(=O)-R^{B1}$ 、 $S(=O)_2-R^{B1}$ 、 $-NR^{B2}R^{B3}$ 、 Ar^4 、 $-CH_2-Ar^4$ 、 $Hetar^4$ 、 Cyc^4 、 $Hetcyc^4$;

[0065] 或两个邻近的 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 、 R^{B5} 、 R^{B6} 和/或 R^{B7} 一起形成二价 $-C_{2-4}$ -亚烷基基团,其中亚烷基碳单元中的一个可以被羰基单元($-C(=O)-$)或二价 $-O-C_{1-3}$ -亚烷基基团或二价 $-O-C_{1-3}$ -亚烷基- $O-$ 基团替换;

[0066] R^{B8} 、 R^{B9} 、 R^{B10} 、 R^{B11} 、 R^{B12} 、 R^{B13} 彼此独立地代表卤素、未被取代的或被取代的 C_{1-6} -脂族基团、 C_{1-6} -脂族基团氧基(aliphatoxy)、 Ar^Y ;或

[0067] 连接至所述碳环或所述杂环的同一个碳原子的 R^{B8} 、 R^{B9} 、 R^{B10} 、 R^{B11} 、 R^{B12} 、 R^{B13} 中的两

个形成二价氧代(=O)基团;或

[0068] 连接至所述杂环的同一个硫原子的 R^{B8} 、 R^{B9} 、 R^{B10} 、 R^{B11} 、 R^{B12} 、 R^{B13} 中的两个或 R^{B8} 、 R^{B9} 、 R^{B10} 、 R^{B11} 、 R^{B12} 、 R^{B13} 中的四个形成二价氧代(=O)基团,从而形成-S(=O)-或-S(=O)₂-部分;

[0069] R^{C1} 、 R^{C2} 、 R^{C3} 、 R^{C4} 、 R^{C5} 、 R^{C6} 彼此独立地代表未被取代的或被取代的C₁₋₆-脂族基团;

[0070] R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、 R^{D5} 彼此独立地代表卤素、未被取代的或被取代的C₁₋₆-脂族基团;

[0071] R^{D6} 、 R^{D7} 、 R^{D8} 、 R^{D9} 、 R^{D10} 彼此独立地代表卤素、羟基、未被取代的或被取代的C₁₋₆-脂族基团、未被取代的或被取代的-O-C₁₋₆-脂族基团、Hetar^{Y1}、CH₂-Hetar^{Y1}、Cyc^{Y1}、Hetcyc^{Y1}、-CH₂-Hetcyc^{Y1};

[0072] 和/或连接至该碳环或杂环的同一个环原子的 R^{D6} 、 R^{D7} 、 R^{D8} 、 R^{D9} 、 R^{D10} 中的两个形成二价C₂₋₆-亚烷基基团,其中任选地该亚烷基基团的一个或两个不相邻碳单元可以彼此独立地被O、NH、N-C₁₋₄-烷基替换,且其中该亚烷基基团可以任选地被OH、C₁₋₆-脂族基团或-O-C₁₋₆-脂族基团取代;

[0073] 和/或连接至该碳环或杂环的两个不同环原子的 R^{D6} 、 R^{D7} 、 R^{D8} 、 R^{D9} 、 R^{D10} 中的两个形成二价C₁₋₆-亚烷基基团,其中任选地该亚烷基基团的一个或两个不相邻碳单元可以彼此独立地被O、NH、N-C₁₋₄-烷基替换;

[0074] R^{X1} 、 R^{X2} 、 R^{X3} 、 R^{X4} 、 R^{X5} 、 R^{X6} 、 R^{X7} 、 R^{X8} 彼此独立地代表未被取代的或被取代的C₁₋₆-脂族基团、C₁₋₆-脂族基团氧基(aliphatoxy)、卤素、-OH、-NR^{2d}-S(=O)₂-R^{2g}、Hetcyc^Y、-O-Hetcyc^Y;和/或

[0075] 连接至所述杂环的同一个碳原子的 R^{X1} 、 R^{X2} 、 R^{X3} 、 R^{X4} 、 R^{X5} 、 R^{X6} 、 R^{X7} 、 R^{X8} 中的两个形成二价氧代(=O)基团;和/或连接至所述杂环的同一个硫原子的 R^{X1} 、 R^{X2} 、 R^{X3} 、 R^{X4} 、 R^{X5} 、 R^{X6} 、 R^{X7} 、 R^{X8} 中的两个或 R^{X1} 、 R^{X2} 、 R^{X3} 、 R^{X4} 、 R^{X5} 、 R^{X6} 、 R^{X7} 、 R^{X8} 中的四个形成二价氧代(=O)基团,从而形成-S(=O)-或-S(=O)₂-部分;

[0076] R^{b1} 代表未被取代的或被取代的C₁₋₈-脂族基团;

[0077] R^{b2} 、 R^{b3} 彼此独立地代表H、未被取代的或被取代的C₁₋₈-脂族基团;或

[0078] 与它们所连接的氮原子一起形成未被取代的或被取代的、饱和的、部分不饱和的或芳族的具有3、4、5、6、7个环原子的杂环,其中所述环原子中的1个是所述氮原子,且没有或一个其它环原子是选自N、O或S的杂原子且其余是碳原子;

[0079] 卤素是F、Cl、Br、I;

[0080] v是1或2;

[0081] w是1或2;

[0082] x是0、1或2;

[0083] y是0、1或2;

[0084] z是0、1或2;

[0085] 或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述任何一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物。

[0086] 一般而言,所有出现超过一次的残基(residue)、基团(radical)、取代基、基团(group)、部分等可以是相同的或不同的,即彼此独立。在上面和在下面,残基和参数具有关于式I所指出的含义,除非另外明确指出。因此,本发明具体地涉及式I的化合物,其中所述残基、基团、取代基中的至少一个具有下述优选含义之一。

[0087] 在下面和在权利要求书中指定的本发明的那些特定或甚至优选的实施方案中的任一个不仅表示指定的式I的化合物,而且表示其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体以及前述每一种的药学上可接受的盐,也包括其所有比例的混合物,除非另外指出。

[0088] 在一个特定实施方案PE1中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中在环B中

[0089] Z^1 是CH或N;且

[0090] Z^2 是S;

[0091] 或

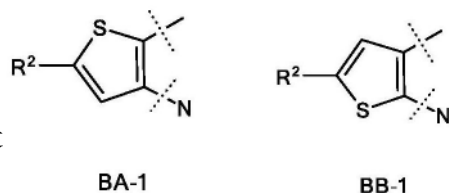
[0092] Z^3 是S;且

[0093] Z^4 是CH或N;

[0094] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。

[0095] 换言之,在PE1中,环B衍生自噻吩或噻唑环。

[0096] 在PE1的另一个特定实施方案PE1a中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中环B衍生自噻吩环,即



[0097] 环B是

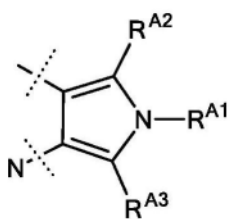
或 ;

[0098] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。

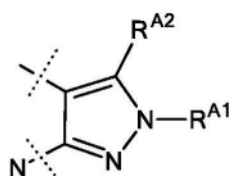
[0099] 在PE1a的一个特定实施方案PE1aa中,环B是环BA-1。在PE1a的一个替代性特定实施方案PE1ab中,环B是环BB-1。

[0100] 在本发明的另一个特定实施方案PE2中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

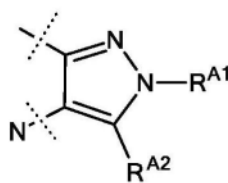
[0101] 环A代表选自由以下环部分组成的组的5-元杂芳族环:



A-1



A-4

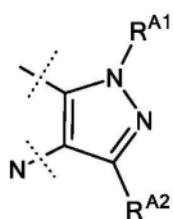


A-5

,

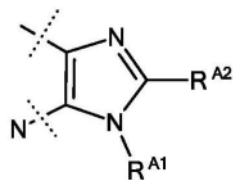
,

,



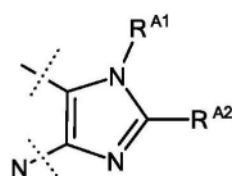
A-7

,



A-8

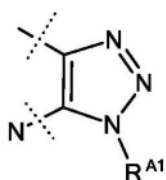
,



A-9

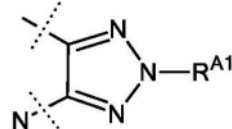
,

[0102]



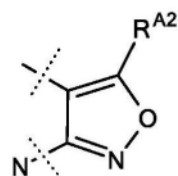
A-10

,



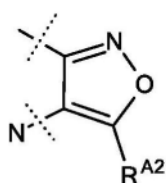
A-12

,



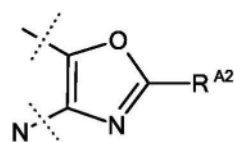
A-13

,



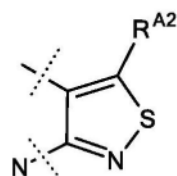
A-15

,



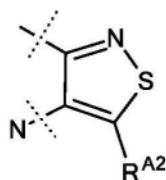
A-17

,



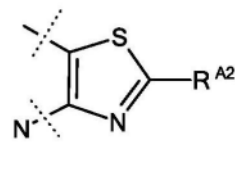
A-19

,



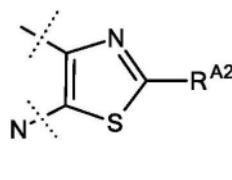
A-21

,



A-23

,



A-24

;

[0103] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。

[0104] 在PE2的一个特定实施方案PE2a中,

[0105] R^{A1} 代表 Ar^3 、 L^3-Ar^3 、直链或支链 C_{1-4} -烷基,其任选地彼此独立地被1、2或3个卤素、直链或支链 C_{2-4} -烯基或 C_{2-4} -炔基取代;

[0106] R^{A2} 代表H;

[0107] R^{A3} 代表H;

[0108] Ar^3 代表苯基,其任选地彼此独立地被 R^{B1} 、 R^{B2} 和/或 R^{B3} 取代

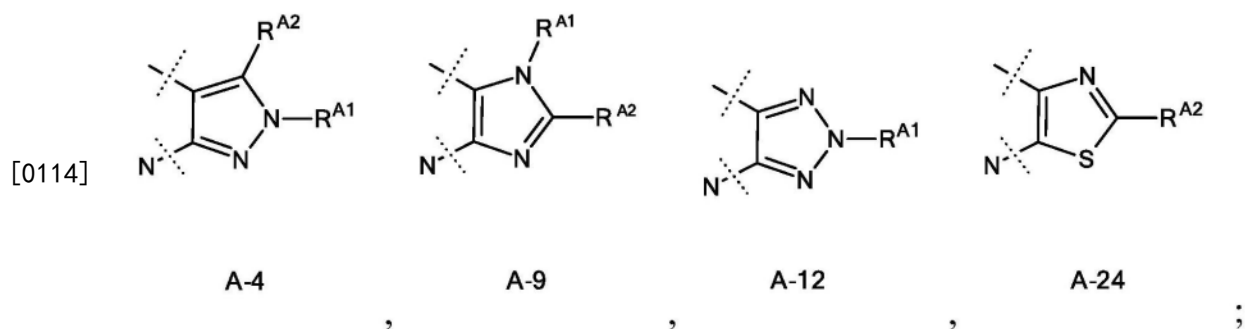
[0109] L^3 代表 $-CH_2-$;

[0110] R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 彼此独立地是卤素,特别是F或-CN;

[0111] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。

[0112] 在PE2的再另一个特定实施方案PE2b中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

[0113] 环A代表选自以下环部分组成的组的5-元杂芳族环:



[0115] R^{A1} 代表 Ar^3 、 L^3-Ar^3 、直链或支链 C_{1-4} -烷基,其任选地彼此独立地被1、2或3个卤素、直链或支链 C_{2-4} -烯基或 C_{2-4} -炔基取代;

[0116] R^{A2} 代表H;

[0117] Ar^3 代表苯基,其任选地彼此独立地被 R^{B1} 、 R^{B2} 和/或 R^{B3} 取代

[0118] L^3 代表 $-CH_2-$;

[0119] R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 彼此独立地是卤素,特别是F或-CN;

[0120] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。

[0121] 在PE2a的一个特定实施方案PE2aa中,或在PE2b的另一个特定实施方案PE2ba中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

[0122] R^{A1} 代表 $-CH_2-$ 苯基(苄基);2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基;甲基、乙基、正丙基、丙-2-炔-1-基;

[0123] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。

[0124] 在PE2ba的另一个特定实施方案PE2baa中,

[0125] R^{A1} 代表甲基;

[0126] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施

方案中的任一个所定义。

[0127] 在本发明的另一个特定实施方案PE3中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

[0128] R^1 代表 Ar^1 、 $Hetar^1$ 、 Cyc^1 、 $Hetcyc^1$ 、 L^1-Ar^1 、 $L^1-Hetar^1$ 、 L^2-Cyc^1 、 $L^2-Hetcyc^1$ 、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基或 C_{2-6} -炔基,其中所述 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基或 C_{2-6} -炔基是直链或支链且未被取代或被1、2或3个卤素取代;

[0129] Ar^1 是具有6或10个环碳原子的单环或二环芳基,其中该芳基可以是未被取代的或被取代基 R^{B1} 、 R^{B2} 和/或 R^{B3} 取代,所述取代基可以相同或不同;优选苯基或萘基,特别是苯基,其可以是未被取代的或被取代基 R^{B1} 和/或 R^{B2} 取代,所述取代基可以相同或不同;

[0130] Ar^4 是苯基;

[0131] Ar^X 是未被取代的苯并环;

[0132] Ar^Y 是苯基;

[0133] $Hetar^1$ 是具有5或6个环原子的单环杂芳基或具有9或10个环原子的二环杂芳基,其中所述环原子中的1、2或3个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子,其中该杂芳基可以是未被取代的或被取代基 R^{B1} 、 R^{B2} 和/或 R^{B3} 取代,所述取代基可以相同或不同;优选地所述杂芳基是未被取代的或被取代基 R^{B1} 和/或 R^{B2} 取代,所述取代基可以相同或不同;

[0134] $Hetar^4$ 是具有5或6个环原子的单环杂芳基,其中所述环原子中的1、2、3、4、5个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子;优选地单环杂芳基具有5个环原子,其中所述环原子中的1个是N且其余是碳原子,或所述环原子中的1个是N且所述环原子中的1个是S且其余是碳原子;

[0135] Cyc^1 是具有3、4、5、6、7或8个环碳原子的饱和的或部分不饱和的单环或二环碳环,其中该碳环可以是未被取代的或被可以相同或不同的 R^{B8} 和/或 R^{B9} 取代;且其中该碳环可以任选地经由所述 Ar^X 的2个邻近环原子耦合至 Ar^X ,且其中该耦合碳环可以是未被取代的或被可以相同或不同的 R^{C1} 和/或 R^{C2} 取代;

[0136] Cyc^4 是环丙基、环丁基、环戊基,其中每个可以是未被取代的或被 R^{D6} 单取代或彼此独立地被 R^{D6} 和 R^{D7} 二取代;

[0137] $Hetcyc^1$ 是具有5或6个环原子的饱和的或部分不饱和的单环杂环,其中所述环原子中的1或2个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子,其中该杂环可以是未被取代的或被可以相同或不同的 R^{B8} 和/或 R^{B9} 取代,其中,如果所述杂原子之一是S,则该杂环也可以被 R^{B8} 、 R^{B9} 、 R^{B10} 和 R^{B11} 取代;优选具有5或6个环原子的饱和单环杂环,其中所述环原子中的1个是选自O和S的杂原子且其余是碳原子,其中该杂环可以是未被取代的或被可以相同或不同的 R^{B8} 和/或 R^{B9} 取代,其中,如果所述杂原子之一是S,则该杂环也可以被 R^{B8} 、 R^{B9} 、 R^{B10} 和 R^{B11} 取代;

[0138] $Hetcyc^4$ 是吡咯烷基、哌啶基,其中每个可以是未被取代的或被 R^{D6} 单取代或彼此独立地被 R^{D6} 和 R^{D7} 二取代;

[0139] L^1 是选自 $-S(=O)_2-$ 、未被取代的或被取代的直链或支链 C_{1-6} -亚烷基或 C_{2-6} -亚烯基的二价基团,在亚烷基或亚烯基链二者中,其碳单元之一可以被-O-替换;优选地选自 $-S(=O)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-C(CH_3)H-$ 、 $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=$

CH-;

[0140] L^2 是选自未被取代的或被取代的直链或支链 C_{1-6} -亚烷基或 C_{2-6} -亚烯基的二价基团,在亚烷基或亚烯基链二者中,其碳单元之一可以被-O-替换;优选地选自-CH₂-、-CH₂-CH₂-;

[0141] R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 彼此独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基,所述 C_{1-6} -烷基可以是未被取代的或被-CN单取代或被1、2或3个卤素取代,直链或支链 C_{1-4} -烷氧基,所述 C_{1-4} -烷氧基可以是未被取代的或被1、2或3个卤素取代,-O-CH₂-C≡CH,直链或支链-S- C_{1-4} -烷基,所述-S- C_{1-4} -烷基可以是未被取代的或被1、2或3个卤素取代,F,Cl,Br,-CN,-S(=O)- C_{1-3} -烷基,S(=O)₂- C_{1-3} -烷基,-N(C_{1-3} -烷基)₂,Ar⁴,-CH₂-Ar⁴,Hetar⁴,Cyc⁴,Hetcyc⁴;

[0142] 或两个邻近的 R^{B1} 、 R^{B2} 和/或 R^{B3} 一起形成二价- C_{3-4} -亚烷基基团,其中所述亚烷基碳单元中的一个可以被羰基单元(-C(=O)-)或二价-O- C_{2-3} -亚烷基基团替换;

[0143] R^{B8} 、 R^{B9} 彼此独立地代表F、 C_{1-2} -烷基(所述 C_{1-2} -烷基可以是未被取代的或被1、2或3个F取代)、 C_{1-2} -烷氧基、Ar^Y;或

[0144] R^{B8} 和 R^{B9} 连接至所述碳环Cyc¹或所述杂环Hetcyc¹的同一个碳原子并且形成二价氧代(=O)基团;或

[0145] R^{B8} 和 R^{B9} 和 R^{B10} 和 R^{B11} 连接至所述杂环的同一个硫原子并且形成两个二价氧代(=O)基团,从而形成-S(=O)₂-部分;

[0146] R^{C1} 和 R^{C2} 彼此独立地代表 C_{1-6} -烷基,其可以彼此独立地被1、2或3个F原子取代;

[0147] R^{D6} 、 R^{D7} 彼此独立地代表 C_{1-6} -烷基,其可以被1、2或3个F原子或1个羟基基团取代;或羟基;

[0148] 卤素是F、Cl、Br;

[0149] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。

[0150] 在PE3的一个特定实施方案PE3a中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述任何一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

[0151] R^1 代表Ar¹、Hetar¹、Cyc¹、 L^1 -Ar¹、 L^2 -Cyc¹、未被取代的或被取代的直链或支链 C_{1-6} -烷基,其中所述 C_{1-6} -烷基是直链或支链且未被取代或被1、2或3个卤素取代;

[0152] Ar¹是被 R^{B1} 单取代的苯基;

[0153] Hetar¹是被 R^{B1} 单取代的吡啶基,具体地是吡啶-2-基;

[0154] Cyc¹是具有3、4、5或6个环碳原子的饱和单环碳环,其中该碳环被 R^{B8} 单取代;特别地Cyc¹是环丁烷环;

[0155] L^1 、 L^2 彼此独立地是-CH₂-;

[0156] R^{B1} 、 R^{B8} 彼此独立地代表被1、2或3个F原子、特别是被3个F原子取代的 C_{1-2} -烷基;被1、2或3个F原子、特别是被3个F原子取代的 C_{1-2} -烷氧基;

[0157] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。

[0158] 在PE3的再另一个特定实施方案PE3b(其也是PE3a的一个特定实施方案)中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任

一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

[0159] R^1 代表三氟甲基苯基,特别是4-三氟甲基苯基;二氟甲基苯基,特别是4-二氟甲基苯基;二氟甲氧基苯基,特别是4-二氟甲氧基苯基;三氟甲氧基苯基,特别是4-三氟甲氧基苯基;三氟甲基硫烷基苯基,特别是4-三氟甲基硫烷基苯基;三氟甲基吡啶基,特别是4-三氟甲基吡啶基,4-三氟甲基吡啶-2-基;三氟甲氧基吡啶基,特别是4-三氟甲氧基吡啶-2-基;二氟甲氧基吡啶基,特别是4-二氟甲氧基吡啶-2-基;三氟甲基环丁基甲基,特别是3-(三氟甲基)环丁基甲基;4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基;

[0160] 且剩余的如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。

[0161] 在PE3的又一个特定实施方案PE3c(其也是PE3a或PE3b的一个特定实施方案)中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

[0162] R^1 代表4-三氟甲基苯基或4-三氟甲氧基苯基;特别是4-三氟甲基苯基;

[0163] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。

[0164] 在本发明的另一个特定实施方案PE4中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

[0165] R^2 代表-C(=O)-OR^{2a}或Hetcyc^X;

[0166] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。在特定实施方案PE4中,取代基 R^2 是羧酸基团或羧酸基团的盐或羧酸基团的酯或杂环基团,所述杂环基团任选地是羧酸生物电子等排体。

[0167] 在PE4的一个特定实施方案PE4a中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

[0168] R^2 代表-C(=O)-OR^{2a};

[0169] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。

[0170] 在PE4a的一个特定实施方案PE4aa中,

[0171] R^{2a} 代表H,直链的或支链的、未被取代的或被取代的C₁₋₄-烷基,特别是甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、2-丁基、叔丁基;或Cat;

[0172] Cat代表选自锂(Li)、钠(Na)和钾(K)的单价阳离子;

[0173] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。

[0174] 在PE4的又一个特定实施方案PE4b(其也是PE4a或PE4aa的一个特定实施方案)中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

[0175] R^2 代表-C(=O)-OR^{2a};

[0176] R^{2a} 代表H或Na;特别是H。

[0177] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。

[0178] 在PE4的再另一个特定实施方案PE4c中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

[0179] R^2 代表Hetcyc^X。

[0180] Hetcyc^X代表1H-1,2,3,4-四唑-5-基、2H-1,2,3,4-四唑-5-基、2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基、5-氧代-2,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基(2H-1,2,4-噁二唑-5-酮-3-基)、5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基(4H-1,2,4-噁二唑-5-酮-3-基)、3-溴-4,5-二氢-1,2-噁唑-5-基、3-氯-4,5-二氢-1,2-噁唑-5-基、3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-4,5-二氢-1,2-噁唑-5-基、3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-4,5-二氢-1,2-噁唑-5-基、3-(嘧啶-5-基氧基)-4,5-二氢-1,2-噁唑-5-基、3-羟基-氧杂环丁烷-3-基、5-羟基-4H-吡喃-4-酮-2-基、3,3-二氟吡咯烷-2-酮-4-基、3,3-二氟吡咯烷-2-酮-5-基、3,3-二氟-2,3-二氢-1H-吡咯-2-酮-4-基、3,3-二氟-2,3-二氢-1H-吡咯-2-酮-5-基;

[0181] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。

[0182] 在本发明的另一个特定实施方案PE5中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

[0183] R^2 代表-C(=O)-NR^{2b}R^{2c};

[0184] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。在特定实施方案PE5中,取代基 R^2 是酰胺。

[0185] 在PE5的一个特定实施方案PE5a中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

[0186] R^2 代表-C(=O)-NR^{2b}R^{2c};

[0187] R^{2b} 、 R^{2c} 都代表H;

[0188] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。

[0189] 在PE5的另一个特定实施方案PE5b中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

[0190] R^2 代表-C(=O)-NR^{2b}R^{2c};

[0191] R^{2b} 和 R^{2c} 中的一个代表H,而 R^{2b} 和 R^{2c} 中的另一个代表Cyc^{2b}、Hetcyc^{2b}、直链或支链C₁₋₁₀-烷基,其可以是未被取代的或被可以相同或不同的R^{E1}、R^{E2}、R^{E3}、R^{E4}和/或R^{E5}取代,其中在该C₁₋₁₀-烷基中,1或2个不相邻的且非末端亚甲基部分可以彼此独立地被-O-和/或-S-和/或-NH-和/或-N(C₁₋₄-烷基)-替换;

[0192] Cyc^{2b}是具有3、4、5、6或7个环碳原子的饱和单环碳环,其中该碳环可以是未被取代的或彼此独立地被R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}和/或R^{D10}取代,其中该碳环可以任选地经由2个邻近环原

子耦合至 Ar^Z 或 Hetar^Z ,且其中该耦合碳环可以任选地进一步彼此独立地被 R^{C1} 、 R^{C2} 和/或 R^{C3} 取代;

[0193] Hetcyc^{2b} 是具有5或6个环原子的饱和单环杂环,其中所述环原子中的1或2个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子,其中该杂环可以是未被取代的或彼此独立地被 R^{D6} 、 R^{D7} 、 R^{D8} 、 R^{D9} 和/或 R^{D10} 取代,其中该杂环可以任选地耦合至 Ar^Z 或 Hetar^Z ,且其中该耦合的杂环可以任选地进一步彼此独立地被 R^{C1} 、 R^{C2} 和/或 R^{C3} 取代;

[0194] R^{E1} 、 R^{E2} 、 R^{E3} 、 R^{E4} 和/或 R^{E5} 彼此独立地代表卤素,特别是F; $-\text{NR}^{\text{Ea}}\text{R}^{\text{Eb}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{Ec}}$ 、 Ar^{E} 、 Hetar^{E} 、 Cyc^{E} 、 Hetcyc^{E} ;

[0195] Ar^{E} 是具有6或10个环碳原子的单环或二环芳基,其中该芳基可以是未被取代的或被取代基 R^{F1} 、 R^{F2} 和/或 R^{F3} 取代,所述取代基可以相同或不同;特别是苯基或萘基;

[0196] Ar^Z 是苯并;

[0197] Hetar^{E} 是具有5或6个环原子的单环杂芳基或具有9或10个环原子的二环杂芳基,其中所述环原子中的1、2、3或4个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子,其中该杂芳基可以是未被取代的或被取代基 R^{F1} 、 R^{F2} 和/或 R^{F3} 取代,所述取代基可以相同或不同;特别是咪唑基、1H-咪唑-1-基、1H-咪唑-2-基,其中每个未被取代或被 C_{1-4} -烷基单取代;吡啶基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基,其中每个可以是未被取代的或被-F单取代;嘧啶基、嘧啶-2-基、嘧啶-3-基、嘧啶-4-基;吡嗪基、吡嗪-2-基;哒嗪基、哒嗪-3-基;呋喃基、吡咯基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基;噁二唑基、三唑基、噻唑基、异噻唑基;

[0198] Hetar^{Y1} 是5或6元单环杂芳基,其中1、2、3、4个环原子是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子,其中该杂芳基可以是未被取代的或被F、 C_{1-4} -烷基取代,所述 C_{1-4} -烷基可以任选地被OH取代;特别是吡咯基、噻吩基、吡唑基、甲基吡唑基、咪唑基、甲基咪唑基、三唑基、噁二唑基、甲基噁二唑基、吡啶基、氟吡啶基、甲基吡啶基、嘧啶基、甲基嘧啶基;

[0199] Hetar^{Y2} 是5或6元单环杂芳基,其中1、2、3、4个环原子是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子,其中该杂芳基可以是未被取代的或被卤素、 C_{1-4} -烷基取代,所述 C_{1-4} -烷基可以任选地被OH取代;特别是吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、羟甲基噁唑基、嘧啶基;

[0200] Hetar^Z 是吡咯、N-甲基-吡咯、吡唑、咪唑、三唑;

[0201] Cyc^{E} 是具有3、4、5、6、7或8个环碳原子的饱和的或部分不饱和的单环或二环碳环,其中该碳环可以是未被取代的或被可以相同或不同的 R^{G1} 和/或 R^{G2} 取代;具体地,具有3、4、5或6个环碳原子的饱和单环碳环,其中该碳环可以是未被取代的或被可以相同或不同的 R^{G1} 和/或 R^{G2} 取代;

[0202] Cyc^{Y1} 是具有3、4、5、6或7个环碳原子的饱和的或部分不饱和的单环碳环,其中该碳环可以是未被取代的或被卤素、OH、 C_{1-4} -烷基取代,特别是环丙基、环己烯基;

[0203] Hetcyc^{E} 是具有4、5或6个环原子的饱和的或部分不饱和的单环杂环,其中所述环原子中的1或2个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子,其中该杂环可以是未被取代的或被可以相同或不同的 R^{G1} 和/或 R^{G2} 取代;特别是具有5或6个环原子的饱和单环杂环,其中所述环原子中的1或2个是选自N和/或O的杂原子且其余是碳原子,其中该杂环可以是未被取代的或被 R^{G1} 和/或 R^{G2} 取代;优选四氢呋喃基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基,其中每个可以是未被取代的或被-OH单取代;吡咯烷基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基,

其中每个可以是未被取代的或被-OH单取代;哌啶基、哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基,其中每个可以是未被取代的或被-OH单取代;吗啉基、吗啉-1-基、吗啉-2-基,其中每个可以是未被取代的或被甲基单取代;1,4-二氧杂环己烷基;二氢吡喃基、四氢吡喃基、四氢吡喃-3-基;

[0204] Hetcyc^{Y1}是具有5或6个环原子的饱和的或部分不饱和的单环杂环,其中所述环原子中的1或2个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子;特别是四氢呋喃基;

[0205] Hetcyc^{Y2}是具有5或6个环原子的饱和的或部分不饱和的单环杂环,其中所述环原子中的1或2个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子;特别是四氢呋喃基、吗啉基、四氢吡喃基;

[0206] R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}彼此独立地代表C₁₋₄-烷基;

[0207] R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}彼此独立地代表卤素,特别是F;羟基;任选地被-OH和/或卤素取代的C₁₋₄-烷基,特别是甲基、羟甲基、2-氟乙基;-O-C₁₋₄-烷基,特别是甲氧基、乙氧基;Hetar^{Y1}、-CH₂-Hetar^{Y1}、Cyc^{Y1}、Hetcyc^{Y1}、-CH₂-Hetcyc^{Y1};

[0208] 和/或连接至该碳环或杂环的同一个环原子的R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}中的两个形成二价C₂₋₆-亚烷基基团,其中任选地该亚烷基基团的一个或两个不相邻碳单元可以彼此独立地被O、NH、N-C₁₋₄-烷基替换,且其中该亚烷基基团可以任选地被OH、C₁₋₄-烷基或-O-C₁₋₄-烷基取代,特别是-(CH₂)₃-、-CH₂-CH(OC₂H₅)-CH₂-、-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-;

[0209] 和/或连接至该碳环或杂环的两个不同环原子的R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}中的两个形成二价C₁₋₆-亚烷基基团,其中任选地该亚烷基基团的一个或两个不相邻碳单元可以彼此独立地被O、NH、N-C₁₋₄-烷基替换,特别是-CH₂-、-(CH₂)₃-、-O-(CH₂)₂-、-O-(CH₂)₃-;

[0210] R^{Ea}、R^{Eb}彼此独立地代表H、C₁₋₄-烷基、-C(=O)-C₁₋₄-烷基、-C(=O)-OC₁₋₄-烷基;

[0211] R^{Ec}代表H或C₁₋₄-烷基;

[0212] R^{F1}、R^{F2}、R^{F3}彼此独立地代表直链或支链C₁₋₆-烷基,所述C₁₋₆-烷基可以是未被取代的或被-CN、OH、-O-C₁₋₄-烷基单取代或被1、2或3个卤素取代;直链或支链C₁₋₄-烷氧基,所述C₁₋₄-烷氧基可以是未被取代的或被1、2或3个卤素取代;直链或支链-S-C₁₋₄-烷基,所述-S-C₁₋₄-烷基可以是未被取代的或被1、2或3个卤素取代;任选地被卤素、OH和/或C₁₋₄-烷基取代的C₃₋₇-环烷基;F、Cl、Br、-CN、-S(=O)-C₁₋₃-烷基、S(=O)₂-C₁₋₃-烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₃-烷基)、-N(C₁₋₃-烷基)₂、-OH;特别是甲基、羟甲基、甲氧基甲基、F、环丙基、环丁基;优选地R^{F1}、R^{F2}和R^{F3}中的仅一个存在并且代表甲基或F;

[0213] 和/或连接至该芳基或杂芳基的两个不同环原子的R^{F1}、R^{F2}、R^{F3}中的两个形成二价C₁₋₆-亚烷基基团,其中任选地该亚烷基基团的一个或两个不相邻碳单元可以彼此独立地被O、NH、N-C₁₋₄-烷基替换,特别是-(CH₂)₄-、-CH₂-O-(CH₂)₂-;

[0214] R^{G1}、R^{G2}彼此独立地代表卤素;羟基;未被取代的或被取代的C₁₋₆-脂族基团,特别是任选地被OH取代的C₁₋₄-烷基;C₁₋₆-脂族基团氧基(aliphatoxy),特别是-O-C₁₋₄-烷基;-C(=O)-O-C₁₋₄-烷基;Hetar^{Y2}、-CH₂-Hetar^{Y2};Hetcyc^{Y2};特别地R^{G1}和R^{G2}中的仅一个存在并且代表羟基;

[0215] 和/或连接至该碳环或杂环的同一个环原子的R^{G1}和R^{G2}形成二价C₂₋₆-亚烷基基团,其中任选地该亚烷基基团的一个或两个不相邻碳单元可以彼此独立地被O、NH、N-C₁₋₄-烷基替换,且其中该亚烷基基团可以任选地被OH、C₁₋₄-烷基或-O-C₁₋₄-烷基取代,特别是-(CH₂)₂-

$O-CH_2^-$ 、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2^-$;

[0216] 和/或连接至该碳环或杂环的两个不同环原子的 R^{G1} 和 R^{G2} 形成二价 C_{1-6} -亚烷基基团,其中任选地该亚烷基基团的一个或两个不相邻碳单元可以彼此独立地被 O 、 NH 、 $N-C_{1-4}$ -烷基替换,特别是 $-CH_2^-$;

[0217] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。

[0218] 在PE5b的一个特定实施方案PE5ba中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

[0219] R^{2b} 和 R^{2c} 中的一个代表H,而 R^{2b} 和 R^{2c} 中的另一个代表 Cyc^{2b} 、 $Hetcyc^{2b}$ 、直链或支链 C_{1-8} -烷基,所述 C_{1-8} -烷基可以是未被取代的或被可以相同或不同的 R^{E1} 、 R^{E2} 、 R^{E3} 、 R^{E4} 和/或 R^{E5} 取代;

[0220] Cyc^{2b} 是环丙基、环丁基或1-羟甲基-环丁基;

[0221] $Hetcyc^{2b}$ 是四氢呋喃基或羟基四氢呋喃基;

[0222] R^{E1} 、 R^{E2} 、 R^{E3} 、 R^{E4} 和/或 R^{E5} 彼此独立地代表F; $-NR^{Ea}R^{Eb}$ 、 OR^{Ec} 、 Ar^E 、 $Hetar^E$ 、 Cyc^E 、 $Hetcyc^E$;

[0223] Ar^E 是苯基,所述苯基可以是未被取代的或被取代基 R^{F1} 、 R^{F2} 和/或 R^{F3} 取代,所述取代基可以相同或不同;

[0224] $Hetar^E$ 选自咪唑基、1H-咪唑-1-基、1H-咪唑-2-基,其中每个未被取代或被 C_{1-4} -烷基单取代;吡啶基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基,其中每个可以是未被取代的或被-F单取代;嘧啶基、嘧啶-2-基、嘧啶-3-基、嘧啶-4-基;吡嗪基、吡嗪-2-基;哒嗪基、哒嗪-3-基;呋喃基、吡咯基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基;噁二唑基、三唑基、噻唑基、异噻唑基;

[0225] Cyc^E 是环丙基或环丁基;

[0226] $Hetcyc^E$ 选自四氢呋喃基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基,其中每个可以是未被取代的或被-OH单取代;吡咯烷基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基,其中每个可以是未被取代的或被-OH单取代;哌啶基、哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基,其中每个可以是未被取代的或被-OH单取代;吗啉基、吗啉-1-基、吗啉-2-基,其中每个可以是未被取代的或被甲基单取代;1,4-二氧杂环己烷基;二氢吡喃基、四氢吡喃基、四氢吡喃-3-基;

[0227] R^{Ea} 、 R^{Eb} 都代表H,或一个代表H且另一个代表 $-C(=O)-$ 甲基或 $-C(=O)-O-$ 叔丁基;

[0228] R^{Ec} 代表H或甲基;

[0229] R^{F1} 、 R^{F2} 、 R^{F3} 彼此独立地代表甲基、羟甲基、甲氧基甲基、F、环丙基、环丁基;特别地 R^{F1} 、 R^{F2} 和 R^{F3} 中的仅一个存在并且代表甲基或F;

[0230] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。

[0231] 在PE5的又一个特定实施方案PE5baa(其也是PE5b或PE5ba的一个特定实施方案)中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

[0232] R^2 代表 $-C(=O)-NR^{2b}R^{2c}$;

[0233] R^{2b} 和 R^{2c} 中的一个代表H,而 R^{2b} 和 R^{2c} 中的另一个代表甲基;乙基;2-羟基乙基;1-羟基丙烷-2-基($-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{OH}$),特别是(2R)-1-羟基丙烷-2-基、(2S)-1-羟基丙烷-2-基;2-羟基丙烷基(2-羟基丙基; $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)-\text{OH}$),特别是(2S)-2-羟基丙烷基、(2R)-2-羟基丙烷基;1-羟基-4-甲氧基丁烷-2-基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$);1-羟基丁烷-2-基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}_2\text{CH}_3$),特别是(2S)-1-羟基丁烷-2-基、(2R)-1-羟基丁烷-2-基;1-(羟甲基)环丙基;2,3-二羟基丙烷基($-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_2\text{OH})$);吡啶基甲基,特别是吡啶-2-基甲基、吡啶-3-基甲基、吡啶-4-基甲基;2-羟基-1-吡啶基乙基,特别是2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基,特别是(1R)-2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基、(1S)-2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基;2-羟基-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙基。

[0234] 在PE5的另一个特定实施方案PE5c中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述任何一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

[0235] R^2 代表 $-C(=O)-NR^{2b}R^{2c}$;

[0236] R^{2b} 和 R^{2c} 中的一个代表任选地被OH或卤素取代的直链或支链烷基 C_{1-10} -烷基,而 R^{2b} 和 R^{2c} 中的另一个代表 Cyc^{2b} 、 HetCyc^{2b} 、直链或支链 C_{1-10} -烷基,所述 C_{1-10} -烷基可以是未被取代的或被可以相同或不同的 R^{E1} 、 R^{E2} 、 R^{E3} 、 R^{E4} 和/或 R^{E5} 取代,其中在该 C_{1-10} -烷基中,1或2个不相邻的且非末端亚甲基部分可以彼此独立地被-O-和/或-S-和/或-NH-和/或-N(C_{1-4} -烷基)-替换;

[0237] Cyc^{2b} 是具有3、4、5、6或7个环碳原子的饱和单环碳环,其中该碳环可以是未被取代的或彼此独立地被 R^{D6} 、 R^{D7} 、 R^{D8} 、 R^{D9} 和/或 R^{D10} 取代,其中该碳环可以任选地经由2个邻近环原子耦合至 Ar^Z 或 Hetar^Z ,且其中该耦合碳环可以任选地进一步彼此独立地被 R^{C1} 、 R^{C2} 和/或 R^{C3} 取代;

[0238] HetCyc^{2b} 是具有5或6个环原子的饱和单环杂环,其中所述环原子中的1或2个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子,其中该杂环可以是未被取代的或彼此独立地被 R^{D6} 、 R^{D7} 、 R^{D8} 、 R^{D9} 和/或 R^{D10} 取代,其中该杂环可以任选地耦合至 Ar^Z 或 Hetar^Z ,且其中该耦合的杂环可以任选地进一步彼此独立地被 R^{C1} 、 R^{C2} 和/或 R^{C3} 取代;

[0239] R^{E1} 、 R^{E2} 、 R^{E3} 、 R^{E4} 和/或 R^{E5} 彼此独立地代表卤素,特别是F; $-\text{NR}^{\text{Ea}}\text{R}^{\text{Eb}}$ 、 OR^{Ec} 、 Ar^{E} 、 Hetar^{E} 、 Cyc^{E} 、 HetCyc^{E} ;

[0240] Ar^{E} 是具有6或10个环碳原子的单环或二环芳基,其中该芳基可以是未被取代的或被取代基 R^{F1} 、 R^{F2} 和/或 R^{F3} 取代,所述取代基可以相同或不同;特别是苯基或萘基;

[0241] Ar^Z 是苯并;

[0242] Hetar^{E} 是具有5或6个环原子的单环杂芳基或具有9或10个环原子的二环杂芳基,其中所述环原子中的1、2、3或4个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子,其中该杂芳基可以是未被取代的或被取代基 R^{F1} 、 R^{F2} 和/或 R^{F3} 取代,所述取代基可以相同或不同;特别是咪唑基、1H-咪唑-1-基、1H-咪唑-2-基,其中每个未被取代或被 C_{1-4} -烷基单取代;吡啶基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基,其中每个可以是未被取代的或被-F单取代;嘧啶基、嘧啶-2-基、嘧啶-3-基、嘧啶-4-基;吡嗪基、吡嗪-2-基;哒嗪基、哒嗪-3-基;呋喃基、吡咯基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基;噁二唑基、三唑基、噻唑基、异噻唑基;

[0243] Hetar^{Y1}是5或6元单环杂芳基,其中1、2、3、4个环原子是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子,其中该杂芳基可以是未被取代的或被F、C₁₋₄-烷基取代,所述C₁₋₄-烷基可以任选地被OH取代;特别是吡咯基、噻吩基、吡唑基、甲基吡唑基、咪唑基、甲基咪唑基、三唑基、噁二唑基、甲基噁二唑基、吡啶基、氟吡啶基、甲基吡啶基、嘧啶基、甲基嘧啶基;

[0244] Hetar^{Y2}是5或6元单环杂芳基,其中1、2、3、4个环原子是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子,其中该杂芳基可以是未被取代的或被卤素、C₁₋₄-烷基取代,所述C₁₋₄-烷基可以任选地被OH取代;特别是吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、羟甲基噁唑基、嘧啶基;

[0245] Hetar^Z是吡咯、N-甲基-吡咯、吡唑、咪唑、三唑;

[0246] Cyc^E是具有3、4、5、6、7或8个环碳原子的饱和的或部分不饱和的单环或二环碳环,其中该碳环可以是未被取代的或被可以相同或不同的R^{G1}和/或R^{G2}取代;具体地,具有3、4、5或6个环碳原子的饱和单环碳环,其中该碳环可以是未被取代的或被可以相同或不同的R^{G1}和/或R^{G2}取代;

[0247] Cyc^{Y1}是具有3、4、5、6或7个环碳原子的饱和的或部分不饱和的单环碳环,其中该碳环可以是未被取代的或被卤素、OH、C₁₋₄-烷基取代,特别是环丙基、环己烯基;

[0248] Hetcyc^E是具有4、5或6个环原子的饱和的或部分不饱和的单环杂环,其中所述环原子中的1或2个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子,其中该杂环可以是未被取代的或被可以相同或不同的R^{G1}和/或R^{G2}取代;特别是具有5或6个环原子的饱和单环杂环,其中所述环原子中的1或2个是选自N和/或O的杂原子且其余是碳原子,其中该杂环可以是未被取代的或被R^{G1}和/或R^{G2}取代;优选四氢呋喃基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基,其中每个可以是未被取代的或被-OH单取代;吡咯烷基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基,其中每个可以是未被取代的或被-OH单取代;哌啶基、哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基,其中每个可以是未被取代的或被-OH单取代;吗啉基、吗啉-1-基、吗啉-2-基,其中每个可以是未被取代的或被甲基单取代;1,4-二氧杂环己烷基;二氢吡喃基、四氢吡喃基、四氢吡喃-3-基;

[0249] Hetcyc^{Y1}是具有5或6个环原子的饱和的或部分不饱和的单环杂环,其中所述环原子中的1或2个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子;特别是四氢呋喃基;

[0250] Hetcyc^{Y2}是具有5或6个环原子的饱和的或部分不饱和的单环杂环,其中所述环原子中的1或2个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子;特别是四氢呋喃基、吗啉基、四氢吡喃基;

[0251] R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}彼此独立地代表C₁₋₄-烷基;

[0252] R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}彼此独立地代表卤素,特别是F;羟基;任选地被-OH和/或卤素取代的C₁₋₄-烷基,特别是甲基、羟甲基、2-氟乙基;-O-C₁₋₄-烷基,特别是甲氧基、乙氧基;Hetar^{Y1}、-CH₂-Hetar^{Y1}、Cyc^{Y1}、Hetcyc^{Y1}、-CH₂-Hetcyc^{Y1};

[0253] 和/或连接至该碳环或杂环的同一个环原子的R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}中的两个形成二价C₂₋₆-亚烷基基团,其中任选地该亚烷基基团的一个或两个不相邻碳单元可以彼此独立地被O、NH、N-C₁₋₄-烷基替换,且其中该亚烷基基团可以任选地被OH、C₁₋₄-烷基或-O-C₁₋₄-烷基取代,特别是-(CH₂)₃-、-CH₂-CH(OC₂H₅)-CH₂-、-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-;

[0254] 和/或连接至该碳环或杂环的两个不同环原子的R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}中的两个形成

二价 C_{1-6} -亚烷基基团,其中任选地该亚烷基基团的一个或两个不相邻碳单元可以彼此独立地被O、NH、N- C_{1-4} -烷基替换,特别是 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-(CH_2)_2-$ 、 $-O-(CH_2)_3-$;

[0255] R^{Ea} 、 R^{Eb} 彼此独立地代表H、 C_{1-4} -烷基、 $-C(=O)-C_{1-4}$ -烷基、 $-C(=O)-OC_{1-4}$ -烷基;

[0256] R^{Ec} 代表H或 C_{1-4} -烷基;

[0257] R^{F1} 、 R^{F2} 、 R^{F3} 彼此独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基,所述 C_{1-6} -烷基可以是未被取代的或被 $-CN$ 、OH、 $-O-C_{1-4}$ -烷基单取代或被1、2或3个卤素取代;直链或支链 C_{1-4} -烷氧基,所述 C_{1-4} -烷氧基可以是未被取代的或被1、2或3个卤素取代;直链或支链 $-S-C_{1-4}$ -烷基,所述 $-S-C_{1-4}$ -烷基可以是未被取代的或被1、2或3个卤素取代;任选地被卤素、OH和/或 C_{1-4} -烷基取代的 C_{3-7} -环烷基;F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-S(=O)-C_{1-3}$ -烷基、 $S(=O)_2-C_{1-3}$ -烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}$ -烷基)、 $-N(C_{1-3}$ -烷基) $_2$ 、OH;特别是甲基、羟甲基、甲氧基甲基、F、环丙基、环丁基;优选地 R^{F1} 、 R^{F2} 和 R^{F3} 中的仅一个存在并且代表甲基或F;

[0258] 和/或连接至该芳基或杂芳基的两个不同环原子的 R^{F1} 、 R^{F2} 、 R^{F3} 中的两个形成二价 C_{1-6} -亚烷基基团,其中任选地该亚烷基基团的一个或两个不相邻碳单元可以彼此独立地被O、NH、N- C_{1-4} -烷基替换,特别是 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CH_2-O-(CH_2)_2-$;

[0259] R^{G1} 、 R^{G2} 彼此独立地代表卤素;羟基;未被取代的或被取代的 C_{1-6} -脂族基团,特别是任选地被OH取代的 C_{1-4} -烷基; C_{1-6} -脂族基团氧基(aliphatoxy),特别是 $-O-C_{1-4}$ -烷基; $-C(=O)-O-C_{1-4}$ -烷基;Hetar ^{Y2} ; $-CH_2$ -Hetar ^{Y2} ;Hetcyc ^{Y2} ;特别地 R^{G1} 和 R^{G2} 中的仅一个存在并且代表羟基;

[0260] 和/或连接至该碳环或杂环的同一个环原子的 R^{G1} 和 R^{G2} 形成二价 C_{2-6} -亚烷基基团,其中任选地该亚烷基基团的一个或两个不相邻碳单元可以彼此独立地被O、NH、N- C_{1-4} -烷基替换,且其中该亚烷基基团可以任选地被OH、 C_{1-4} -烷基或 $-O-C_{1-4}$ -烷基取代,特别是 $-(CH_2)_2-O-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$;

[0261] 和/或连接至该碳环或杂环的两个不同环原子的 R^{G1} 和 R^{G2} 形成二价 C_{1-6} -亚烷基基团,其中任选地该亚烷基基团的一个或两个不相邻碳单元可以彼此独立地被O、NH、N- C_{1-4} -烷基替换,特别是 $-CH_2-$;

[0262] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。

[0263] 在PE5c的一个特定实施方案PE5ca中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

[0264] R^{2b} 和 R^{2c} 中的一个代表甲基、乙基或2-羟基乙基,而 R^{2b} 和 R^{2c} 中的另一个代表Cyc ^{2b} 、Hetcyc ^{2b} 、直链或支链 C_{1-8} -烷基,其可以是未被取代的或被可以相同或不同的 R^{E1} 、 R^{E2} 、 R^{E3} 、 R^{E4} 和/或 R^{E5} 取代;

[0265] Cyc ^{2b} 是环丙基、环丁基或1-羟甲基-环丁基;

[0266] Hetcyc ^{2b} 是四氢呋喃基或羟基四氢呋喃基;

[0267] R^{E1} 、 R^{E2} 、 R^{E3} 、 R^{E4} 和/或 R^{E5} 彼此独立地代表F; $-NR^{Ea}R^{Eb}$ 、 OR^{Ec} 、 Ar^E 、Hetar ^{E} 、Cyc ^{E} 、Hetcyc ^{E} ;

[0268] Ar^E 是苯基,其可以是未被取代的或被取代基 R^{F1} 、 R^{F2} 和/或 R^{F3} 取代,所述取代基可以相同或不同;

[0269] Hetar^E选自咪唑基、1H-咪唑-1-基、1H-咪唑-2-基,其中每个未被取代或被C₁₋₄-烷基单取代;吡啶基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基,其中每个可以是未被取代的或被-F单取代;嘧啶基、嘧啶-2-基、嘧啶-3-基、嘧啶-4-基;吡嗪基、吡嗪-2-基;哒嗪基、哒嗪-3-基;呋喃基、吡咯基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基;噁二唑基、三唑基、噻唑基、异噻唑基;

[0270] Cyc^E是环丙基或环丁基;

[0271] Hetcyc^E选自四氢呋喃基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基,其中每个可以是未被取代的或被-OH单取代;吡咯烷基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基,其中每个可以是未被取代的或被-OH单取代;哌啶基、哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基,其中每个可以是未被取代的或被-OH单取代;吗啉基、吗啉-1-基、吗啉-2-基,其中每个可以是未被取代的或被甲基单取代;1,4-二氧杂环己烷基;二氢吡喃基、四氢吡喃基、四氢吡喃-3-基;

[0272] R^{Ea}、R^{Eb}都代表H,或一个代表H且另一个代表-C(=O)-甲基或C(=O)-O-叔丁基;

[0273] R^{Ec}代表H或甲基;

[0274] R^{F1}、R^{F2}、R^{F3}彼此独立地代表甲基、羟甲基、甲氧基甲基、F、环丙基、环丁基;特别地R^{F1}、R^{F2}和R^{F3}中的仅一个存在并且代表甲基或F;

[0275] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。

[0276] 在PE5的另一个特定实施方案PE5d中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

[0277] R²代表-C(=O)-NR^{2b}R^{2c};

[0278] R^{2b}和R^{2c}与它们所连接的氮原子一起形成饱和的或部分不饱和的杂环,所述杂环任选地彼此独立地被R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Y3}、R^{Y4}和/或R^{Y5}取代;其中该杂环可以任选地与Hetar^Z稠合;且其中该杂环选自:氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉;

[0279] R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Y3}、R^{Y4}、R^{Y5}彼此独立地代表卤素,特别是F;-NH₂、-N(H)-C₁₋₄-烷基、-N(H)-C(=O)-O-C₁₋₄-烷基、-N(C₁₋₄-烷基)₂;-OH;任选地被-OH、-O-C₁₋₄-烷基、-O-C₃₋₇-环烷基、-O-CH₂-C₃₋₇-环烷基取代的C₁₋₄-烷基,特别是甲基、-CH₂OH、-(CH₂)₂OH、-(CH₂)₃OH、-CH₂OCH₃、-(CH₂)₂OCH₃、环丙基甲氧基;-O-C₁₋₄-烷基,特别是甲氧基;Hetar^{Y2};-CH₂-Hetar^{Y2};Hetcyc^{Y2};

[0280] 和/或连接至该杂环的同一个环原子的R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Y3}、R^{Y4}、R^{Y5}中的两个形成二价C₂₋₆-亚烷基基团,其中任选地该亚烷基基团的一个或两个不相邻碳单元可以彼此独立地被O、NH、N-C₁₋₄-烷基替换,特别是-(CH₂)₄-、-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-、-(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-;

[0281] 和/或连接至该杂环的两个不同环原子的R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Y3}、R^{Y4}、R^{Y5}中的两个形成二价C₁₋₆-亚烷基基团,其中任选地该亚烷基基团的一个或两个不相邻碳单元可以彼此独立地被O、NH、N-C₁₋₄-烷基替换,特别是-(CH₂)₄-;

[0282] Hetar^{Y2}是5或6元单环杂芳基,其中1、2、3、4个环原子是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子,其中该杂芳基可以是未被取代的或被卤素、C₁₋₄-烷基取代,所述C₁₋₄-烷基可以任选地被OH取代;特别是吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、羟甲基噁唑基、嘧啶基;

[0283] Hetar^Z是吡咯、N-甲基-吡咯、吡唑、咪唑、三唑;

[0284] Hetcyc^{y2}是具有5或6个环原子的饱和的或部分不饱和的单环杂环,其中所述环原子中的1或2个是选自N、O和/或S的杂原子且其余是碳原子;特别是四氢呋喃基、吗啉基、四氢吡喃基;

[0285] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。

[0286] 在PE5d的一个特定实施方案PE5da中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

[0287] R^{2b}和R^{2c}与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷基或哌啶基环,其中每个是未被取代的或被-OH单取代或彼此独立地被C₁₋₄-烷基和/或-OH二取代;

[0288] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。

[0289] 在PE5da的一个特定实施方案PE5daa中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

[0290] R^{2b}和R^{2c}与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷-3-醇环,特别是(3S)-吡咯烷-3-醇环。

[0291] 在本发明的另一个特定实施方案PE6中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

[0292] R²代表-(CH₂)_x-NR^{2d}-C(=O)-R^{2e}、-S-R^{2f}、-S(=O)-R^{2f}、-S(=O)₂-R^{2g}、

[0293] -S(=O)₂-NR^{2h}R²ⁱ、-S(=O)₂-OH、-S(=O)(=NR^{2j})-OH、-S(=O)(=NR^{2j})-R^{2g}、-S(=O)(=NR^{2k})-NR^{2l}R^{2m}、-(CH₂)_z-NR^{2d}-S(=O)₂-R^{2g}、-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}、-C(=O)-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}、-C(=O)-N=S(=N-R^{2u})-R^{2s}R^{2t};特别是-(CH₂)_x-NR^{2d}-C(=O)-R^{2e}、-S(=O)-R^{2f}、-S(=O)₂-R^{2g}、-S(=O)₂-NR^{2h}R²ⁱ、-S(=O)(=NR^{2j})-R^{2g}、-S(=O)(=NR^{2k})-NR^{2l}R^{2m}、-(CH₂)_z-NR^{2d}-S(=O)₂-R^{2g}、-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}、-C(=O)-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}、-C(=O)-N=S(=N-R^{2u})-R^{2s}R^{2t};优选地, -NH-C(=O)-CH₃、-S(=O)-CH₃、-S(=O)₂-CH₃、-S(=O)₂-NH₂、-S(=O)₂-NHCH₃、-S(=O)(=NH)-CH₃、S(=O)(=NH)-N(CH₃)₂、-NH-S(=O)₂-CH₃、-NH-S(=O)₂-CH=CH₂、-CH₂-NH-S(=O)₂-CH=CH₂、-N=S(=O)(CH₃)₂、C(=O)-N=S(=O)(CH₃)₂;

[0294] R^{2e}代表H、任选地被-OH或单环的5-或6-元杂芳基取代的C₁₋₆-烷基;C₃₋₇-环烷基、单环的5或6元杂芳基;特别是H、甲基、羟甲基、甲基吡啶-2-基、甲基吡啶-3-基、甲基吡啶-4-基、环丙基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基;

[0295] R^{2f}、R^{2g}彼此独立地代表未被取代的或被取代的C₁₋₈-脂族基团;特别地彼此独立地代表C₁₋₄-烷基或C₂₋₄-烯基;优选地彼此独立地代表甲基或-CH=CH₂;

[0296] R^{2h}、R²ⁱ彼此独立地代表H、未被取代的或被取代的C₁₋₈-脂族基团、芳基、杂环基、杂芳基;或与它们所连接的氮原子一起形成未被取代的或被取代的、饱和的、部分不饱和的或芳族的具有3、4、5、6、7个环原子的杂环,其中所述环原子中的1个是所述氮原子,且没有或一个其它环原子是选自N、O或S的杂原子且其余是碳原子;特别地彼此独立地代表H或C₁₋₄-烷基;

[0297] R^{2d} 、 R^{2j} 、 R^{2k} 彼此独立地代表H、未被取代的或被取代的 C_{1-8} -脂族基团；特别是H；

[0298] R^{2l} 、 R^{2m} 彼此独立地代表H、未被取代的或被取代的 C_{1-8} -脂族基团；或与它们所连接的氮原子一起形成未被取代的或被取代的、饱和的、部分不饱和的或芳族的具有3、4、5、6、7个环原子的杂环，其中所述环原子中的1个是所述氮原子，且没有或一个其它环原子是选自N、O或S的杂原子且其余是碳原子；特别是 C_{1-4} -烷基；优选甲基；

[0299] R^{2s} 、 R^{2t} 彼此独立地代表 C_{1-6} -烷基，所述 C_{1-6} -烷基可以任选地被-OH、O- C_{1-4} -烷基、 NH_2 、 NHC_{1-4} -烷基、 $N(C_{1-4}\text{-烷基})_2$ 、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基取代；特别是甲基、乙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-氨基乙基、3-(N,N-二甲基氨基)丙基；或一起形成二价 C_{3-4} -亚烷基基团，其可以任选地被- NH_2 、-CN或二价 C_{2-5} -亚烷基基团取代，其中任选地所述 C_{2-5} -亚烷基基团的碳单元之一可以被O、NH或N- C_{1-4} -烷基替换；特别是- $(CH_2)_3$ -、- $CH_2-C(NH_2)H-CH_2$ -、- $CH_2-C(CN)H-CH_2$ -、- $CH_2-C(CH_2-NH-CH_2)-CH_2$ -、- $(CH_2)_4$ -；

[0300] R^{2u} 代表氢或 C_{1-4} -烷基；

[0301] x代表0或1；

[0302] z代表0或1；

[0303] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。

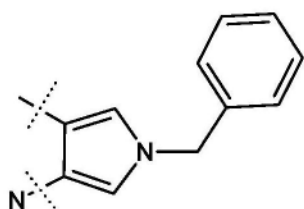
[0304] 在PE6的一个特定实施方案PE6a中，本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐，包括其所有比例的混合物，其中

[0305] R^2 代表- $C(=O)-N=S(=O)(CH_3)_2$ ；

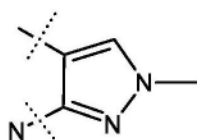
[0306] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。

[0307] 在本发明的另一个特定实施方案PE7中，本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐，包括其所有比例的混合物，其中

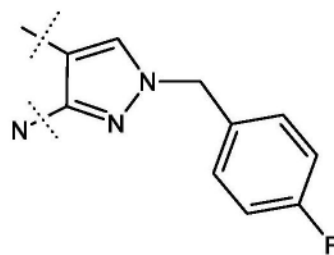
[0308] 环A代表选自由以下环部分组成的组的5-元杂芳族环：



A-1a



A-4a



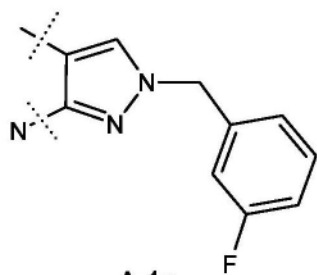
A-4b

;

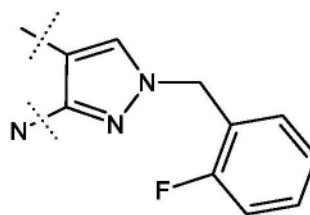
,

,

[0309]



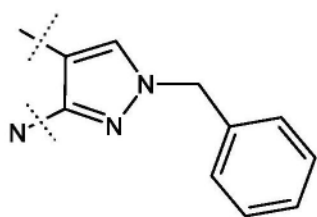
A-4c



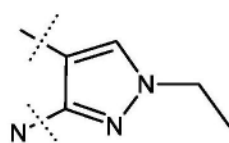
A-4d

,

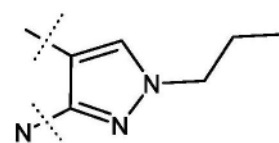
,



A-4e



A-4f

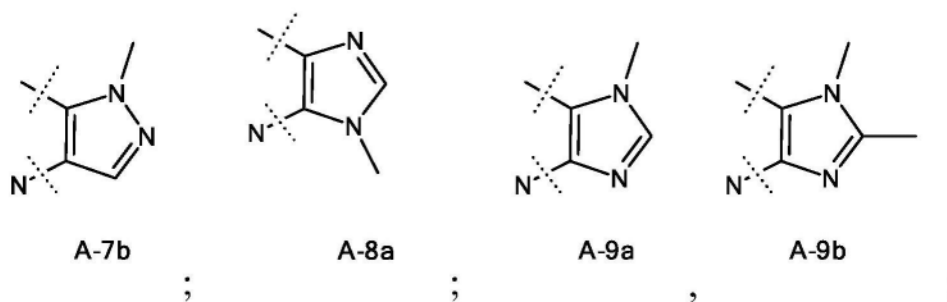
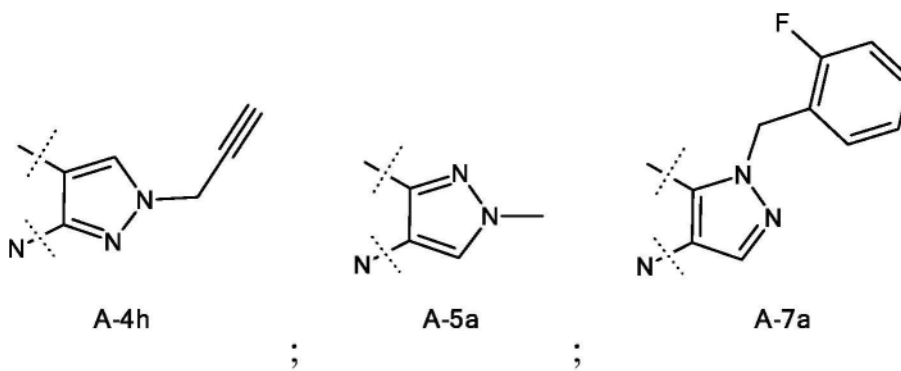


A-4g

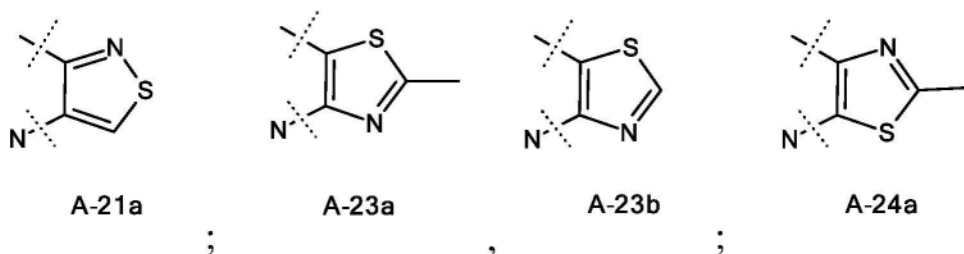
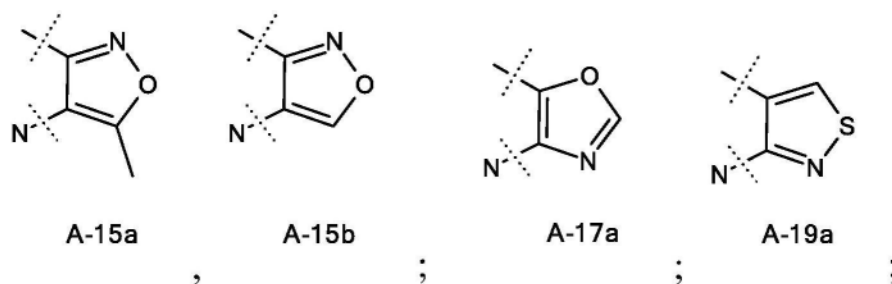
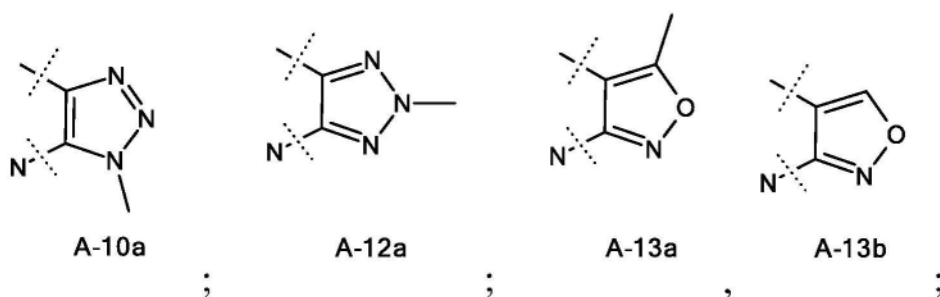
,

,

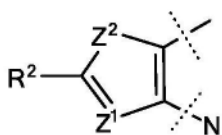
,



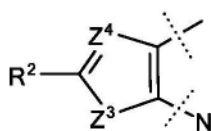
[0310]



[0311] 环B代表选自由以下环部分组成的组的5-元杂芳族环：



BA



BB

[0312]

[0313] Z^1 是CH或N;且[0314] Z^2 是S;

[0315] 或

[0316] Z^3 是S;且[0317] Z^4 是CH或N;

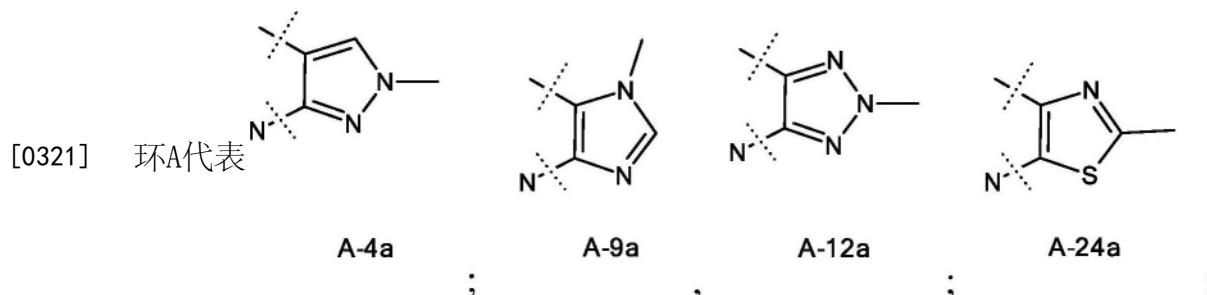
[0318] R^1 代表苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-二氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、4-(1,1-二氟乙基)苯基、4-(2,2,2-三氟乙基)苯基、4-(1-三氟甲基环丙基)-苯-1-基、4-环戊基苯基、4-乙氧基苯基、4-二氟甲氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、3-(三氟甲基)硫烷基苯基、4-(三氟甲基)硫烷基苯基、3-三氟甲基-4-甲基苯基、2-氟-4-三氟甲基苯基、2-氟-4-三氟甲氧基苯基、3-氟-4-(正丙基)苯基、2,3-二甲基-4-甲氧基苯基、6-氟萘-2-基;5-三氟甲基呋喃-2-基;5-三氟甲基噻吩-2-基、2-三氟甲基-1,3-噻唑-4-基、3-氟吡啶-2-基、6-甲基吡啶-3-基、6-甲氧基吡啶-3-基、3-乙基吡啶-2-基、6-乙基吡啶-3-基、4-二氟甲基吡啶-2-基、4-三氟甲基吡啶-2-基、4-二氟甲氧基吡啶-2-基、4-三氟甲氧基吡啶-2-基、4-氰基吡啶-2-基、5-三氟甲基吡啶-2-基、6-三氟甲基吡啶-2-基、6-三氟甲基吡啶-3-基(2-三氟甲基吡啶-5-基)、6-三氟甲氧基吡啶-3-基(2-三氟甲氧基吡啶-5-基)、5-氰基吡啶-2-基、5-氰基甲基吡啶-2-基、5-甲磺酰基吡啶-2-基、6-甲氧基吡啶-2-基、4-甲基嘧啶-2-基、4-乙基嘧啶-2-基、4-甲基硫烷基嘧啶-2-基、5-环丙基嘧啶-2-基、5-乙基嘧啶-2-基、5-二氟甲基嘧啶-2-基、5-三氟甲基嘧啶-2-基、5-氰基嘧啶-2-基、5-氰基-3-氟吡啶-2-基、5-氰基-6-甲基吡啶-2-基、3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氧代-5H,6H,7H-环戊二烯并[b]吡啶-2-基、5,6,7,8-四氢喹啉-2-基、5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基、5H,6H,7H-环戊二烯并[b]吡啶-2-基、喹啉-2-基、异喹啉-3-基、6-甲基喹啉-2-基、8-甲氧基喹啉-4-基、呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基、噻唑啉-2-基、6-氟噻唑啉-2-基、1,5-萘啶-2-基;3-甲基环丁基、环戊基、3-甲基环戊基、3,3-二甲基环戊基、3-三氟甲基-二环[1.1.1]戊烷-1-基、环己基、4-甲基环己基、4-(三氟甲基)环己基、4,4-二氟环己基、环己-1-烯基、2-氧代环庚基、6,6-二氟螺[3.3]庚烷-2-基、1H-茛-2-基;4-苯磺酰基(苯磺酰基)、3-甲基苯磺酰基、苄基、2-乙氧基苯基甲基、3-氯苯基甲基、3-氟苯基甲基、4-氯苯基甲基、3-(吡咯烷-1-基)苯基甲基、3-甲基苯基甲基、4-甲基苯基甲基、3-乙基苯基甲基、3-(丙烷-2-基)苯基甲基、3-叔丁基苯基甲基、3-(二氟甲氧基)苯基甲基、2-(二氟甲基)苯基甲基、3-(二氟甲基)苯基甲基、3-(三氟甲基)苯基甲基、4-(三氟甲基)苯基]甲基、2-(丙-2-炔-1-基氧基)苯基甲基、3-(1,3-噻唑-2-基)苯基甲基、3-(三氟甲基)硫烷基苯基甲基、3-甲磺酰基苯基甲基、3-(二甲基氨基)苯基甲基、3-(吡咯-1-基)苯基甲基、2-甲基-3-甲氧基苯基甲基、3-三氟甲基-5-甲基苯基甲基、2-甲基-3-(三氟甲基)苯基甲基、3-三氟甲基-

4-氟苯基甲基、2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基甲基、2-甲氧基-3-三氟甲氧基苯基甲基、2-氟-3-甲氧基苯基甲基、2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基、2-氟-3-氟甲氧基苯基甲基、2-三氟甲氧基-5-氟苯基甲基、2-氟-5-氯-苯基甲基、3-氟-5-甲基苯基)甲基、3,5-二氟苯基甲基、5-氟-2-(三氟甲基)苯基甲基、3-氟-5-(三氟甲基)苯基甲基、2-氯-3-(三氟甲基)苯基甲基、萘-1-基甲基、5,6,7,8-四氢萘-1-基甲基、2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-基甲基、3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-8-基甲基、2-苯基乙基、2-(2-甲基苯基)乙基、2-(2-甲氧基苯基)乙基、2-(3-甲氧基苯基)乙基、2-(4-甲氧基苯基)乙基、2-(2-氟苯基)-乙基、2-(3-氟苯基)-乙基、2-(4-氟苯基)-乙基、2-(2-氯苯基)-乙基、2-(4-氯苯基)-乙基、2-(4-溴苯基)-乙基、2-[4-(三氟甲基)苯基]乙基、2-(2,4-二氟苯基)乙基、2-(二氟甲氧基)-5-氟苯基甲基、2-苯基丙基、3-苯基丙基、3-甲基-3-苯基丁基、2-(苄氧基)乙基;5-乙基呋喃-2-基甲基、5-(三氟甲基)呋喃-2-基甲基、4-(丙烷-2-基)-1,3-噻唑-2-基甲基、2-甲基-1,3-噻唑-4-基甲基、2-三氟甲基-1,3-噻唑-4-基甲基、1-乙基吡唑-5-基甲基、1-(2-丙基)吡唑-5-基甲基、1-乙基咪唑-5-基甲基、1-乙基咪唑-2-基甲基、1-丙基咪唑-2-基甲基、1-苄基咪唑-2-基)甲基、1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑-5-基甲基、5-叔丁基-1,3-噻唑-2-基甲基、3-氟吡啶-2-基甲基、2-甲基吡啶-4-基甲基、4-三氟甲基吡啶-2-基、4-三氟甲基吡啶-2-基甲基、6-(氟甲基)吡啶-2-基甲基、6-三氟甲基吡啶-2-基、2-(三氟甲基)吡啶-4-基甲基、4-甲基嘧啶-2-基甲基、4-三氟甲基吡啶-2-基甲基、4-三氟甲基吡啶-2-基甲基、6-(氟甲基)吡啶-2-基甲基、6-三氟甲基吡啶-2-基甲基、2-(三氟甲基)吡啶-4-基甲基、4-甲基嘧啶-2-基甲基、2-(噻吩-3-基)乙基、5-三氟甲基噻吩-2-基甲基、1-甲基-1H-吡咯-6-基)甲基、1-苯并呋喃-3-基甲基、1-苯并噻吩-3-基甲基、4H,5H,6H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基甲基、吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基甲基、吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基甲基、咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基、6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基、咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基甲基、咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基甲基、咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基甲基、咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基甲基、吡唑并[1,5-c]嘧啶-3-基甲基、3-(呋喃-2-基)丙-2-烯-1-基;3-三氟甲基环丁基甲基、3-氟-3-苯基环丁基甲基、环己基甲基、4-甲基环己基甲基、4-三氟甲基环己基甲基、4-甲氧基环己基甲基、4,4-二甲基环己基甲基、4,4-二氟环己基甲基、3-三氟甲基-二环[1.1.1]戊烷-1-基甲基、二环[2.2.1]庚烷-2-基甲基、二环[2.2.2]辛烷-2-基甲基、二环[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲基、6,6-二甲基二环[3.1.1]庚-2-烯-2-基)甲基;3,3-二甲基四氢呋喃-2-基甲基、1,1-二氧化硫杂环己烷-4-基甲基、2-(硫杂环己烷-4-基)乙基;2,2-二甲基-4,4,4-三氟戊基、4,4,4-三氟丁基、4,4,4-三氟-3-甲基丁基、4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基、3,3,3-三氟丙-1-炔-1-基;且

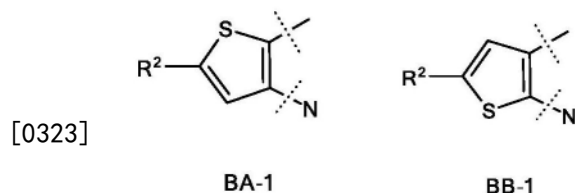
[0319] R^2 代表-C(=O)-OH、-C(=O)-ONa、-C(=O)-OCH₃、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-CH₃、-C(=O)-NHCH₂CH₃、-C(=O)-NH(CH₂)₂CH₃、-C(=O)-N(H)-环丙基、-C(=O)-N(H)-(1-羟甲基)环丁烷-1-基、-C(=O)-N(H)-CH₂CH₂-OH、-C(=O)-N(H)-CH₂CH₂-OCH₃、N(H)-CH₂CH(CF₃)-OH、-C(=O)-N(H)-CH(CH₃)CH₂-OH、-C(=O)-N(H)-CH₂CH(CH₃)-OH、-C(=O)-N(H)-CH₂-C(H)(OH)-CH₃、-C(=O)-N(H)-CH₂C(CH₃)₂OH、-C(=O)-N(H)-C(H)(CH₃)-CH₂OH、-C(=O)-N(H)-CH(CH₂CH₃)CH₂-OH、-C(=O)-N(H)-CH(CH(CH₃)₂)CH₂-OH、-C(=O)-N(H)-CH₂C(CH₃)₂OH、-C(=O)-N(H)-CH(OH)CH₂-OH、-C(=O)-N(H)-C(H)(CH₂CH₃)-CH₂OH、-C(=O)-N(H)-C(H)(CH₂OH)-CH₂CH₂-O-CH₃、-C(=O)-N(H)-C(CH₃)₂CH₂CH₂OH、-C(=O)-N(H)-C(H)(CH₂OH)-苯基、-C(=O)-N(H)-CH(CH(CH₃)-OH)-苯基、-C(=O)-N(H)-C(CH₃)(CH₂OH)-苯基、-C(=O)-N(H)-C(H)(CH

(OH)CH₃)-苯基、-C(=O)-N(H)-CH(CH₂CH₂OH)-1,3-噻唑-5-基、-C(=O)-N(H)-CH₂-1H-1-甲基咪唑-2-基、-C(=O)-N(H)-(CH₂)₂-1H-咪唑-1-基、-C(=O)-N(H)-CH₂-吡啶-2-基、-C(=O)-N(H)-CH₂-吡啶-3-基、-C(=O)-N(H)-CH₂-吡啶-4-基、-C(=O)-N(H)-C(H)(CH₂OH)-吡啶-2-基、-C(=O)-N(H)-CH₂-1,3-嘧啶-2-基、-C(=O)-N(H)-CH₂-1,3-嘧啶-4-基、-C(=O)-N(H)-CH₂-哒嗪-2-基、-C(=O)-NH-C(CH₂OH)-环丁基、-C(=O)-N(H)-环丙基、-C(=O)-N(H)-(1-羟甲基)环丁烷-1-基、-C(=O)-NH-CH₂-氮杂环丁烷-3-基、-C(=O)-N(H)-(4-羟基-四氢呋喃-3-基)、-C(=O)-NH-CH₂CH₂-吗啉-4-基、-C(=O)-3-羟基-吡咯烷-1-基、-C(=O)-3-羟基-哌啶-1-基、-NH-C(=O)-CH=CH₂、-NH-C(=O)-CF=CH₂、-NH-C(=O)-CH₂Cl、-NH-C(=O)-C≡CH、-CH₂-NH-C(=O)-CH=CH₂、-CH₂-NH-C(=O)-CH₂Cl、-CH₂-NH-C(=O)-C≡CH、-S(=O)-CH₃、-S(=O)₂-CH₃、-S(=O)₂-OH、-S(=O)₂-NH₂、-S(=O)₂-NHCH₃、-S(=O)(=NH)-N(CH₃)₂、-S(=O)(=N-CH₃)-N(CH₃)₂、-S(=O)(=N-CH₃)-OH、-S(=O)(=NH)-CH₃、-C(=O)-N=S(=O)-(CH₃)₂、-C(=O)-N=S(=O)-(CH₃)(CH₂CH₂CH₂OH)、-P(=O)(OH)₂、F、-CN。

[0320] 在PE7的一个特定实施方案PE7a中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述任何一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中



[0322] 环B代表



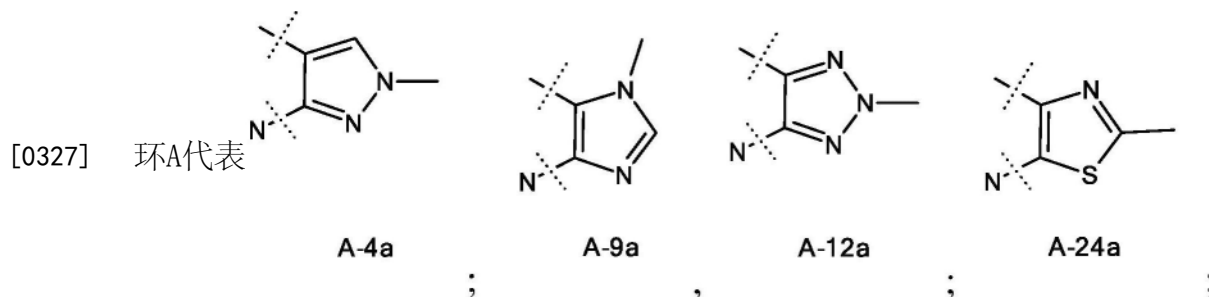
或

[0324] R¹代表4-三氟甲基苯基;4-二氟甲氧基苯基;4-三氟甲氧基苯基;3-(三氟甲基)环丁基甲基;4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基;

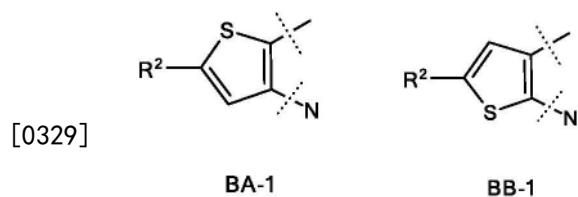
[0325] R²代表-C(=O)-OH、-C(=O)-ONa、-C(=O)-OCH₃、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-CH₃、-C(=O)-NHCH₂CH₃、-C(=O)-NH(CH₂)₂CH₃、-C(=O)-N(H)-环丙基、-C(=O)-N(H)-(1-羟甲基)环丁烷-1-基、-C(=O)-N(H)-CH₂CH₂-OH、-C(=O)-N(H)-CH₂CH₂-OCH₃、-C(=O)-N(H)-CH(CH₃)CH₂-OH、-C(=O)-N(H)-CH₂CH(CH₃)-OH、-C(=O)-N(H)-CH₂-C(H)(OH)-CH₃、-C(=O)-N(H)-CH₂-C(CH₃)₂OH、-C(=O)-N(H)-C(H)(CH₃)-CH₂OH、-C(=O)-N(H)-CH(CH₂CH₃)CH₂-OH、-C(=O)-N(H)-CH(CH(CH₃)₂)CH₂-OH、-C(=O)-N(H)-CH₂-C(CH₃)₂OH、-C(=O)-N(H)-CH(OH)CH₂-OH、-C(=O)-N(H)-C(H)(CH₂CH₃)-CH₂OH、-C(=O)-N(H)-C(H)(CH₂OH)-CH₂CH₂-O-CH₃、-C(=O)-N(H)-C(CH₃)₂CH₂CH₂OH、-C(=O)-N(H)-C(H)(CH₂OH)-苯基、-C(=O)-N(H)-CH(CH(CH₃)OH)-苯基、-C(=O)-N(H)-C(CH₃)(CH₂OH)-苯基、-C(=O)-N(H)-C(H)(CH(OH)CH₃)-苯基、-C

(=O) -N(H) -CH(CH₂CH₂OH) -1,3-噻唑-5-基、-C(=O) -N(H) -CH₂-1H-1-甲基咪唑-2-基、-C(=O) -N(H) -(CH₂)₂-1H-咪唑-1-基、-C(=O) -N(H) -CH₂-吡啶-2-基、-C(=O) -N(H) -CH₂-吡啶-3-基、-C(=O) -N(H) -CH₂-吡啶-4-基、-C(=O) -N(H) -C(H)(CH₂OH)-吡啶-2-基、-C(=O) -N(H) -CH₂-1,3-嘧啶-2-基、-C(=O) -N(H) -CH₂-1,3-嘧啶-4-基、-C(=O) -N(H) -CH₂-哒嗪-2-基、-C(=O) -NH-C(CH₂OH)-环丁基、-C(=O) -N(H) -环丙基、-C(=O) -N(H) -(1-羟甲基)环丁烷-1-基、-C(=O) -NH-CH₂-氮杂环丁烷-3-基、-C(=O) -N(H) -(4-羟基-四氢呋喃-3-基)、-C(=O) -NH-CH₂CH₂-吗啉-4-基、-C(=O) -3-羟基-吡咯烷-1-基、-C(=O) -3-羟基-哌啶-1-基、-C(=O) -N=S(=O) -(CH₃)₂、-C(=O) -N=S(=O) -(CH₃)(CH₂CH₂CH₂OH)。

[0326] 在PE7的一个特定实施方案PE7b(其也是PE7a的一个特定实施方案)中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述任何一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中



[0328] 环B代表



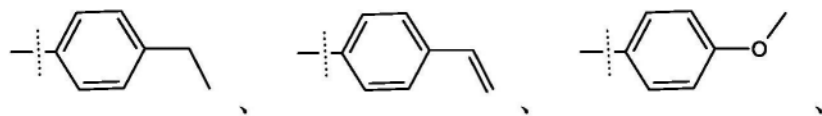
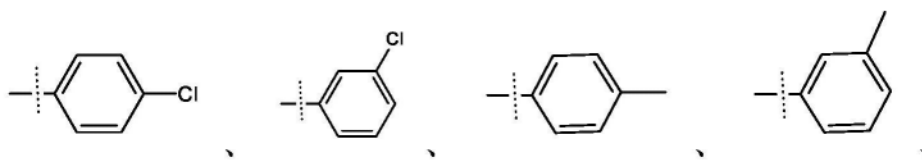
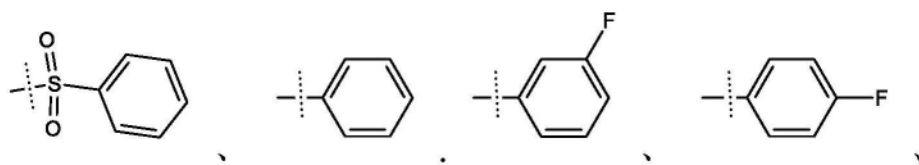
或

[0330] R¹是4-三氟甲基苯基或4-三氟甲氧基苯基;且

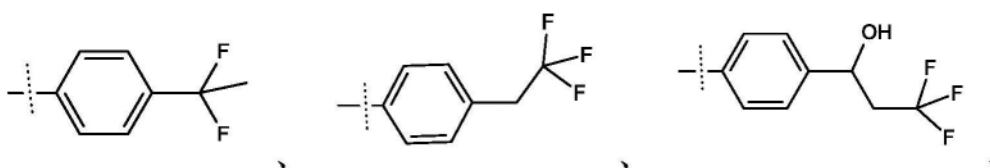
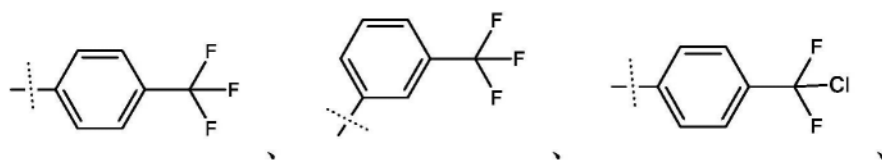
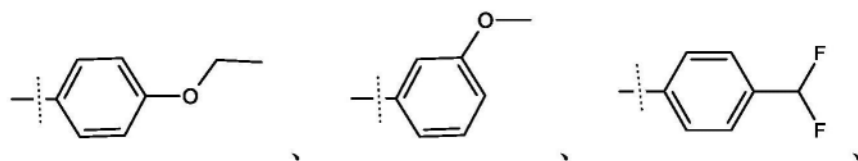
[0331] R²是C(=O) -OH或C(=O) -ONa。

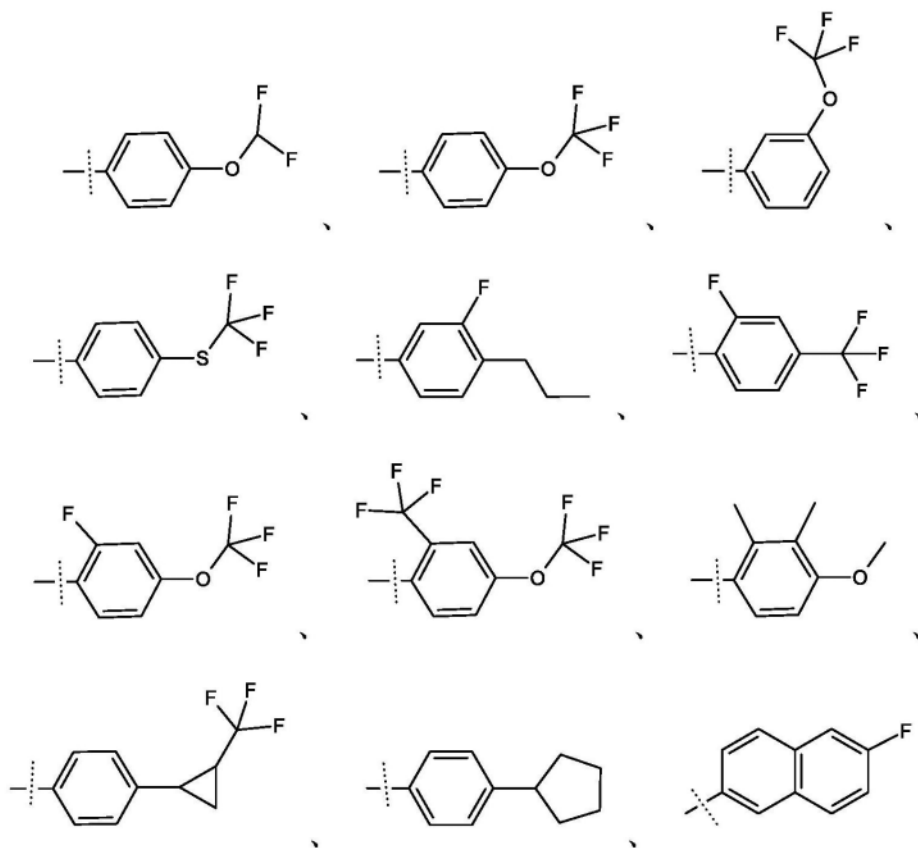
[0332] 在本发明的另一个特定实施方案PE8中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述任何一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

[0333] R¹选自:

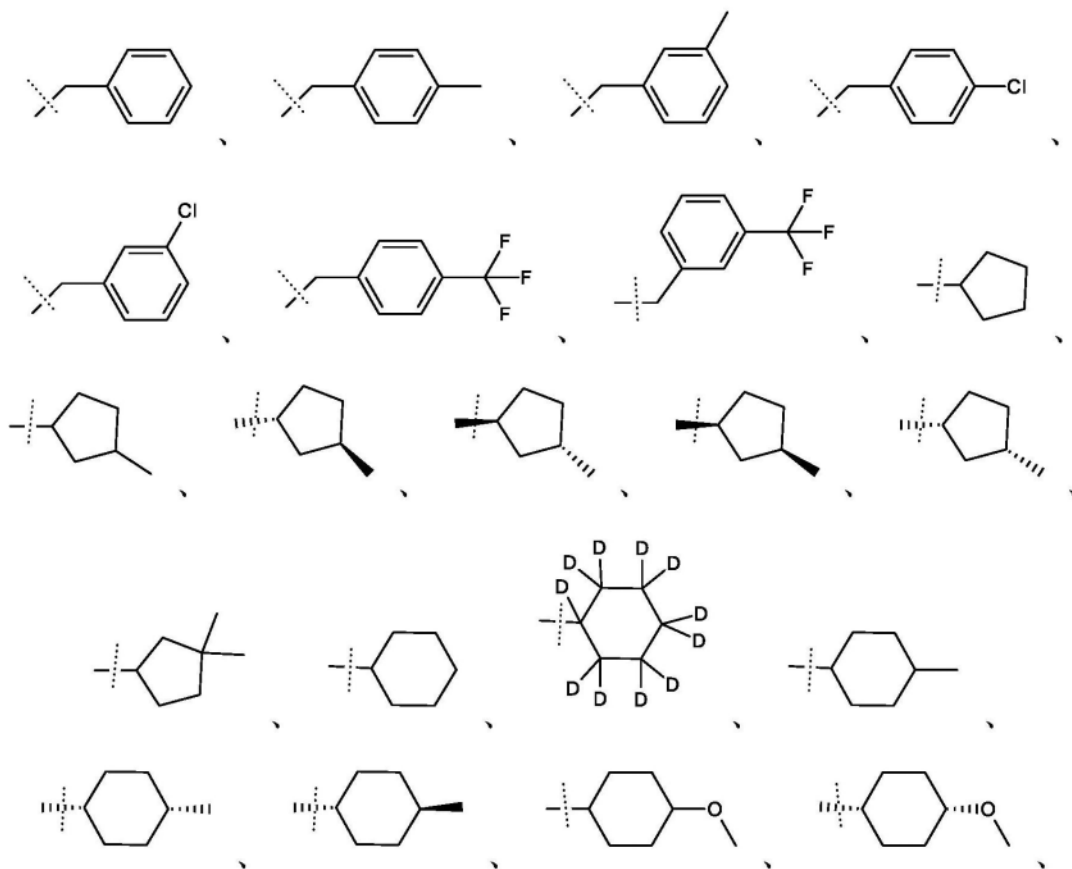


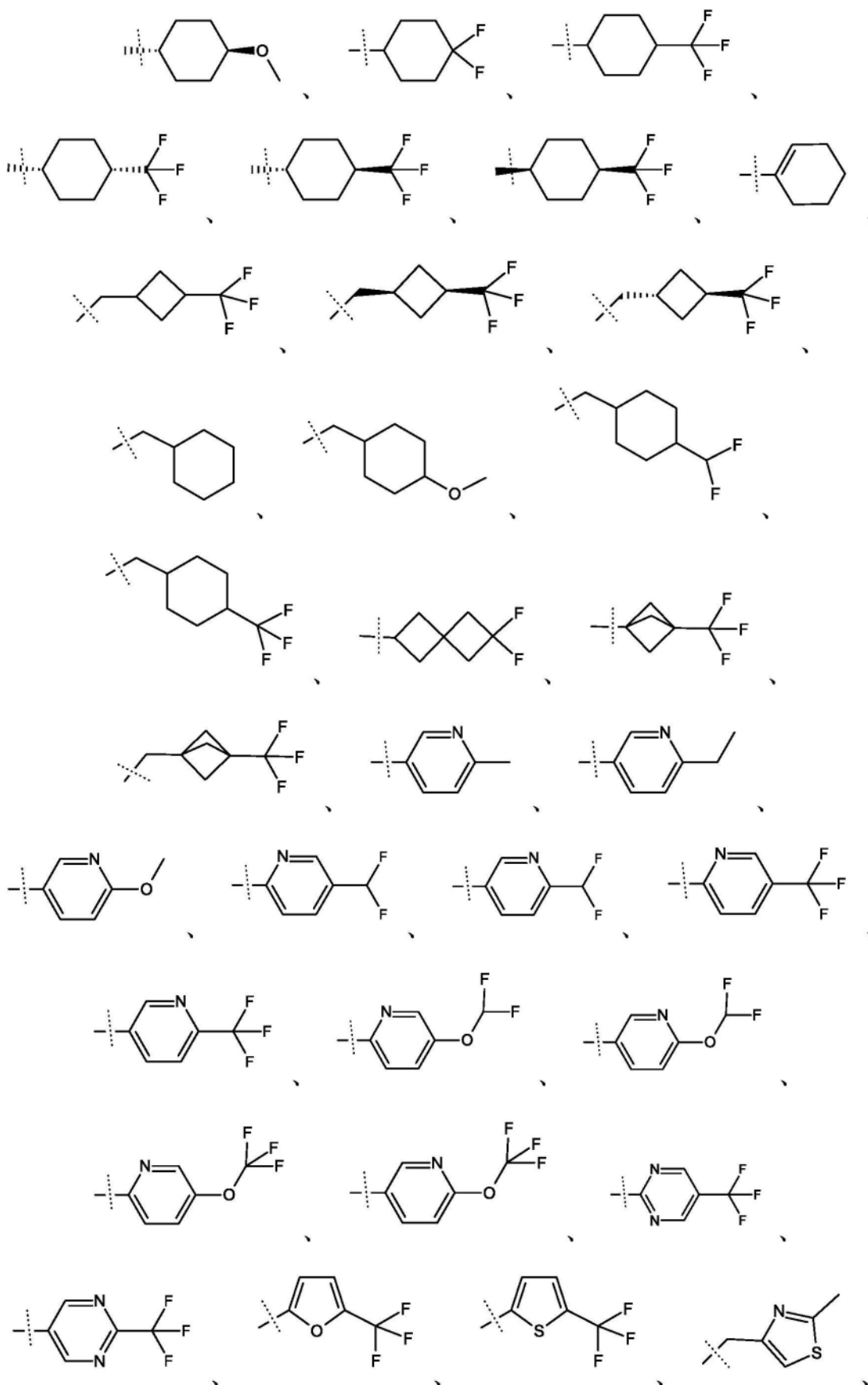
[0334]

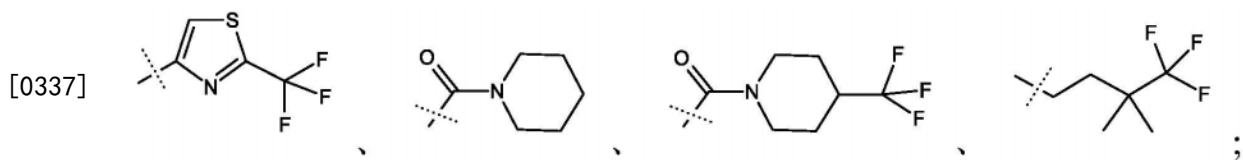




[0335]



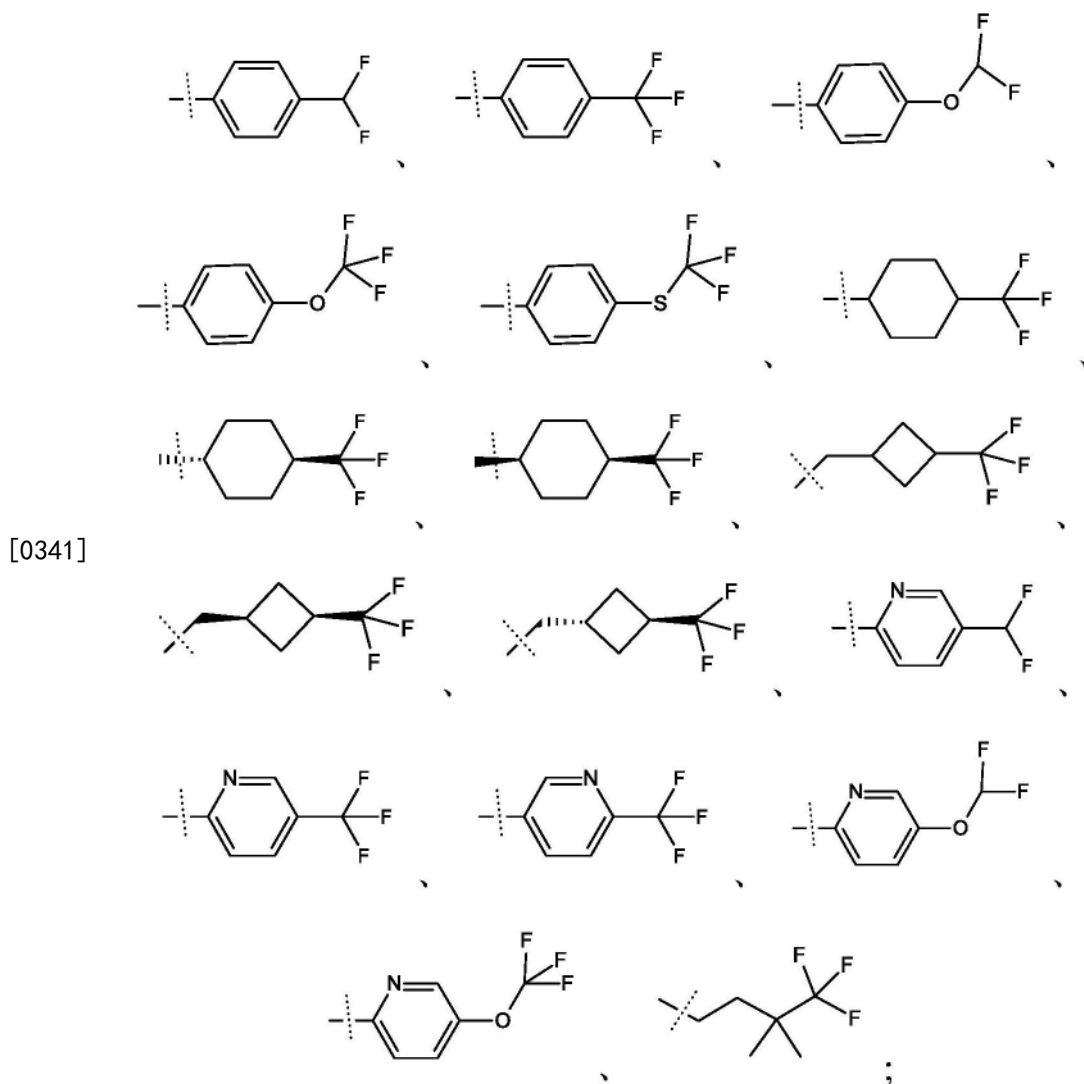




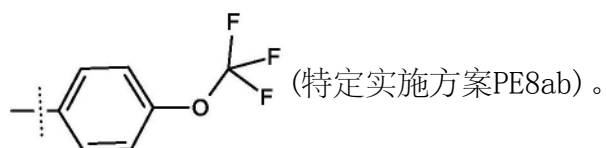
[0338] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。

[0339] 在PE8的一个特定实施方案PE8a中

[0340] R¹选自：



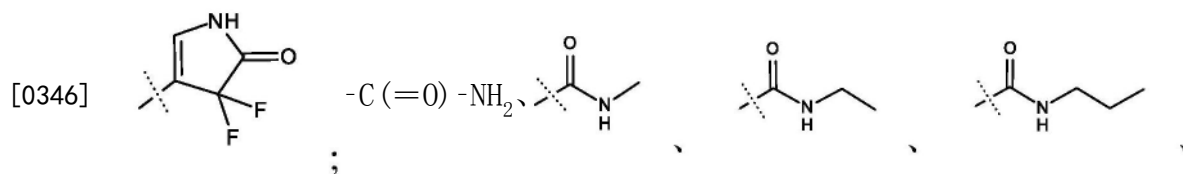
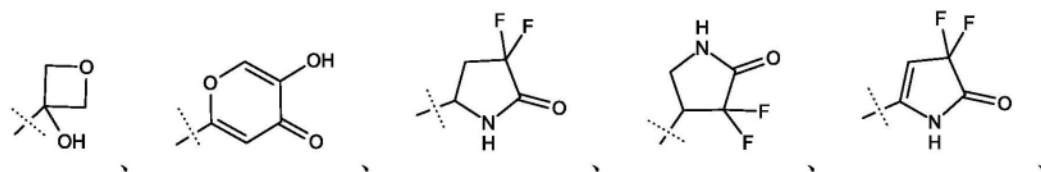
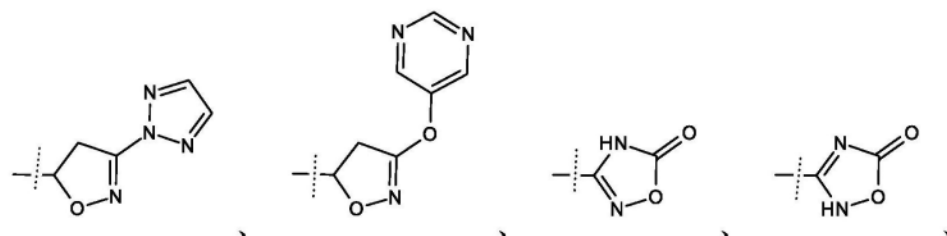
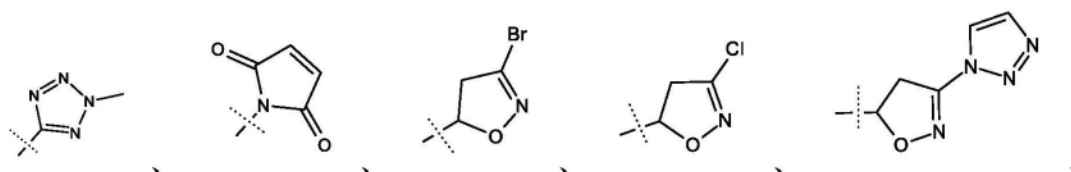
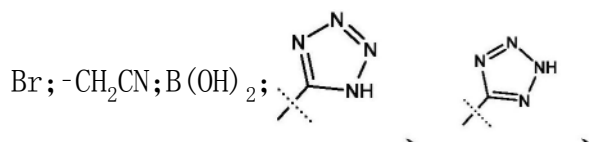
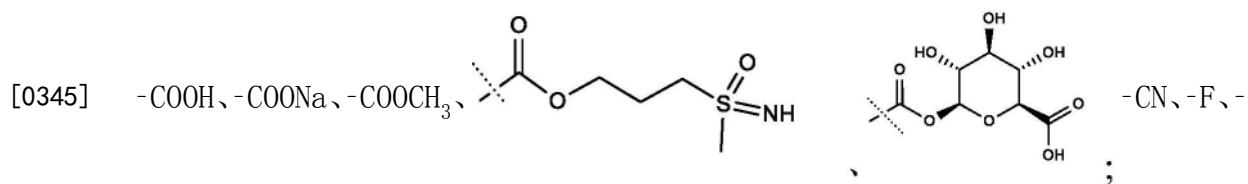
[0342] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。特别地, R¹是  (特定实施方案PE8aa) 或

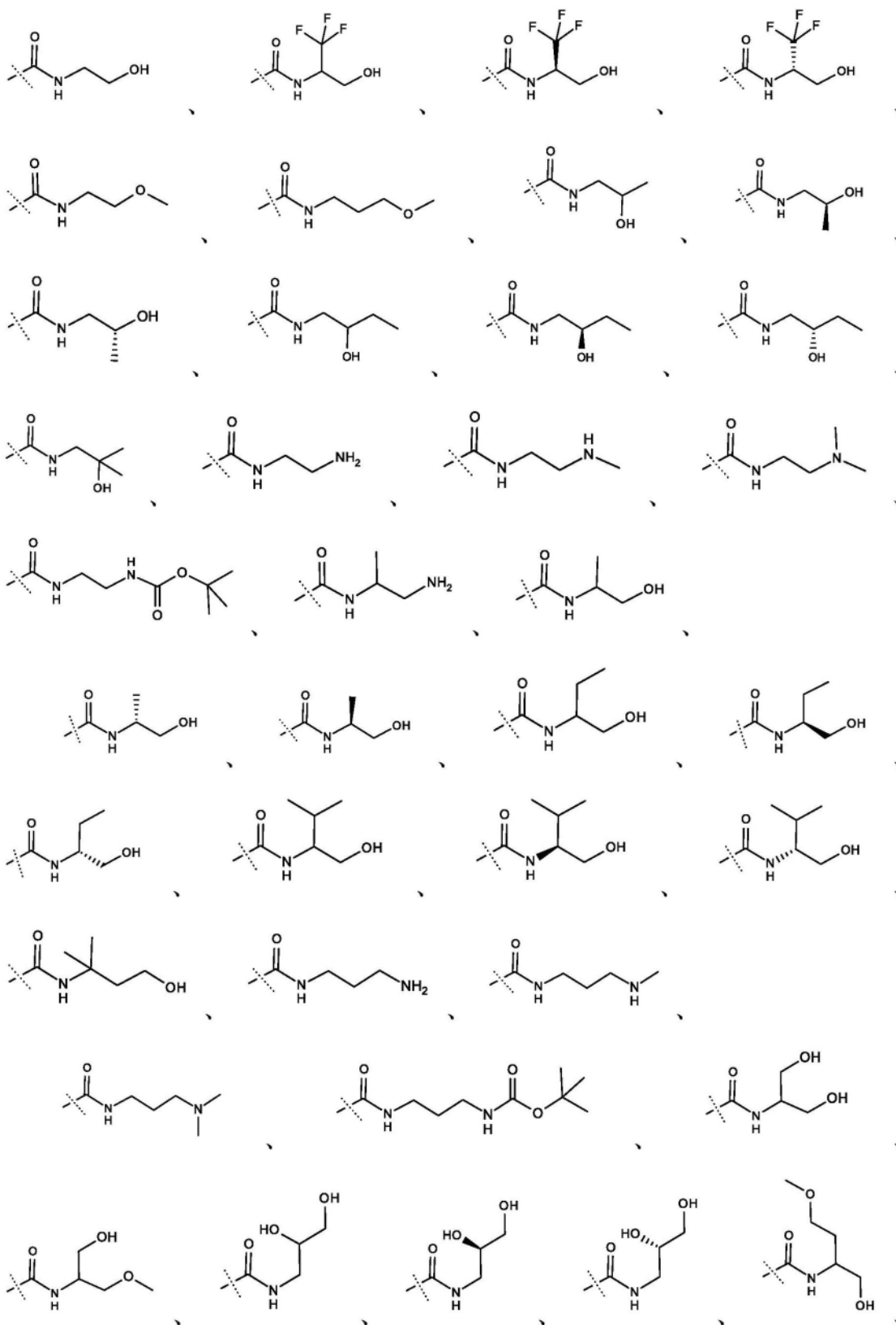


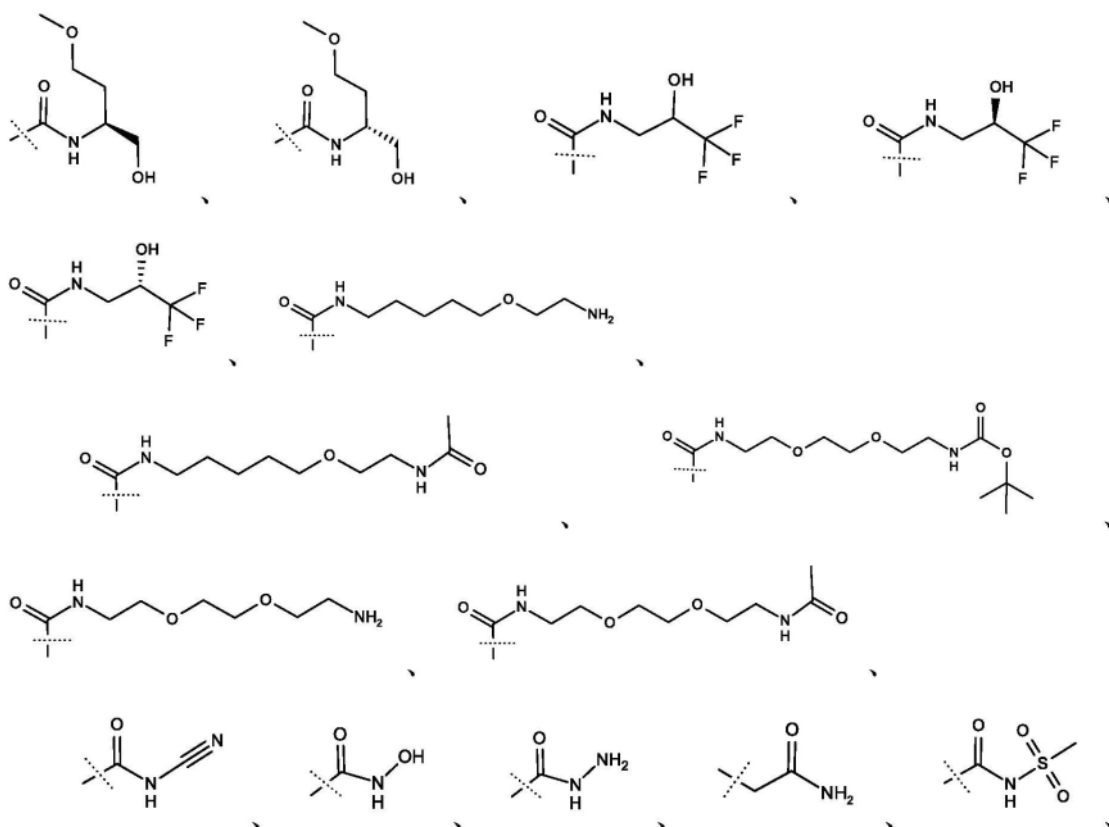
[0343] 在本发明的又一个特定实施方案PE9中,本发明的化合物是式I的三环杂环、或

其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

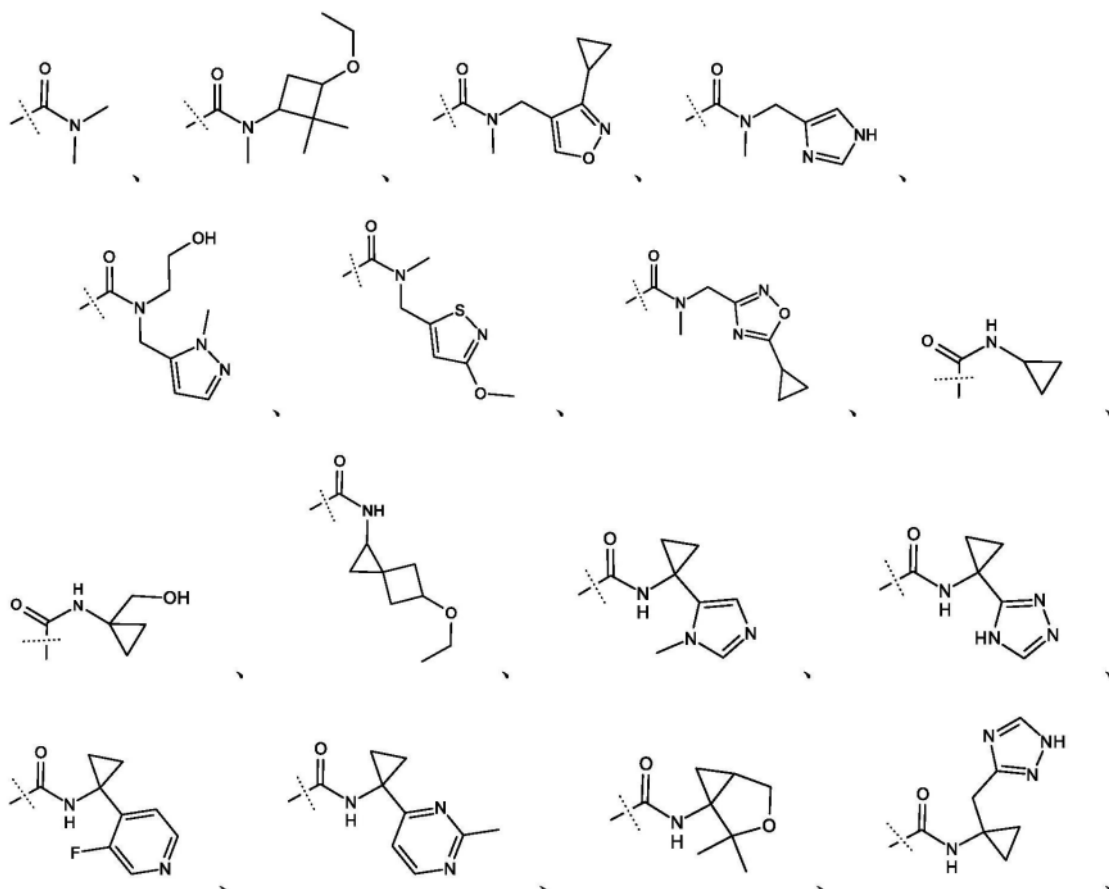
[0344] R^2 选自:

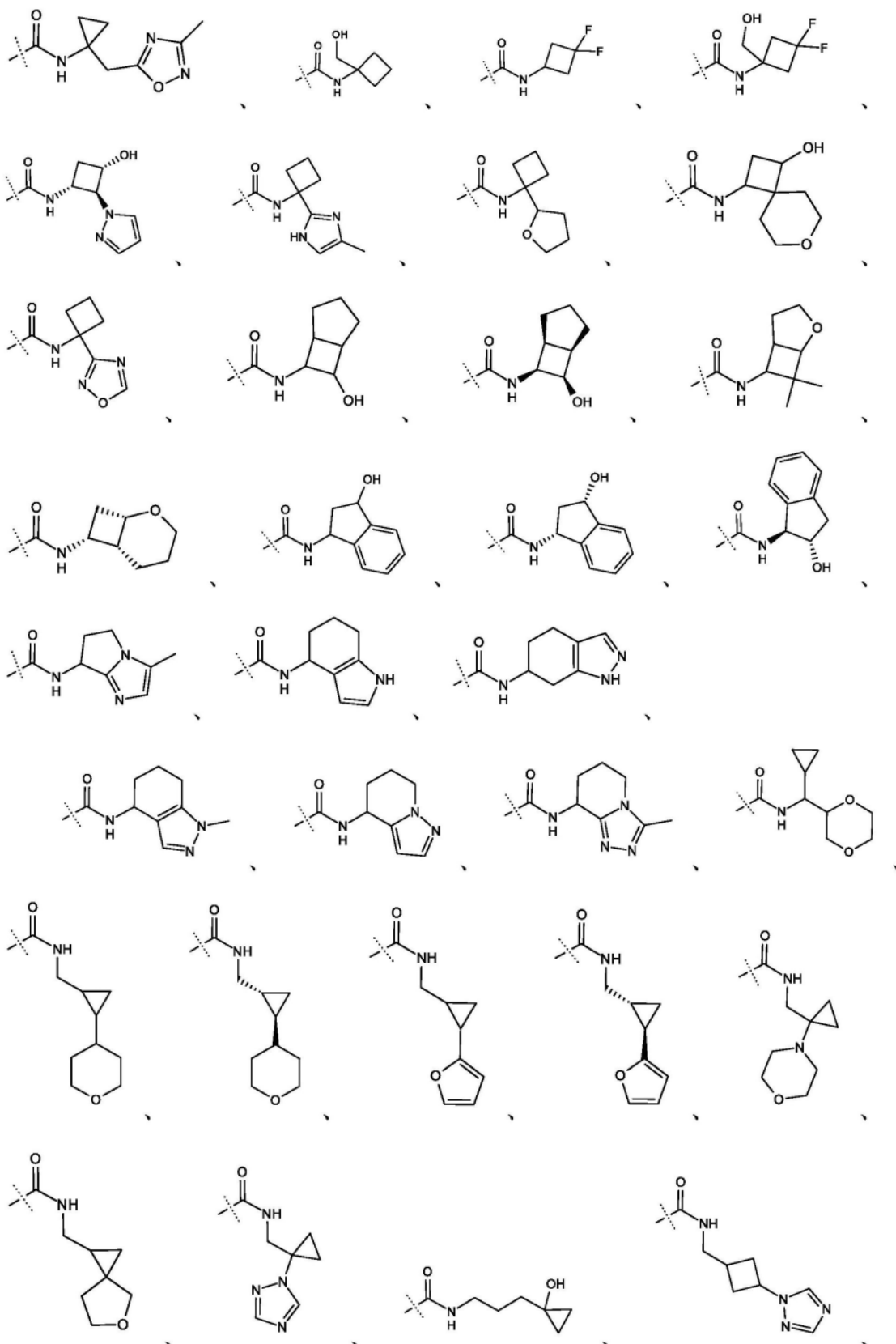


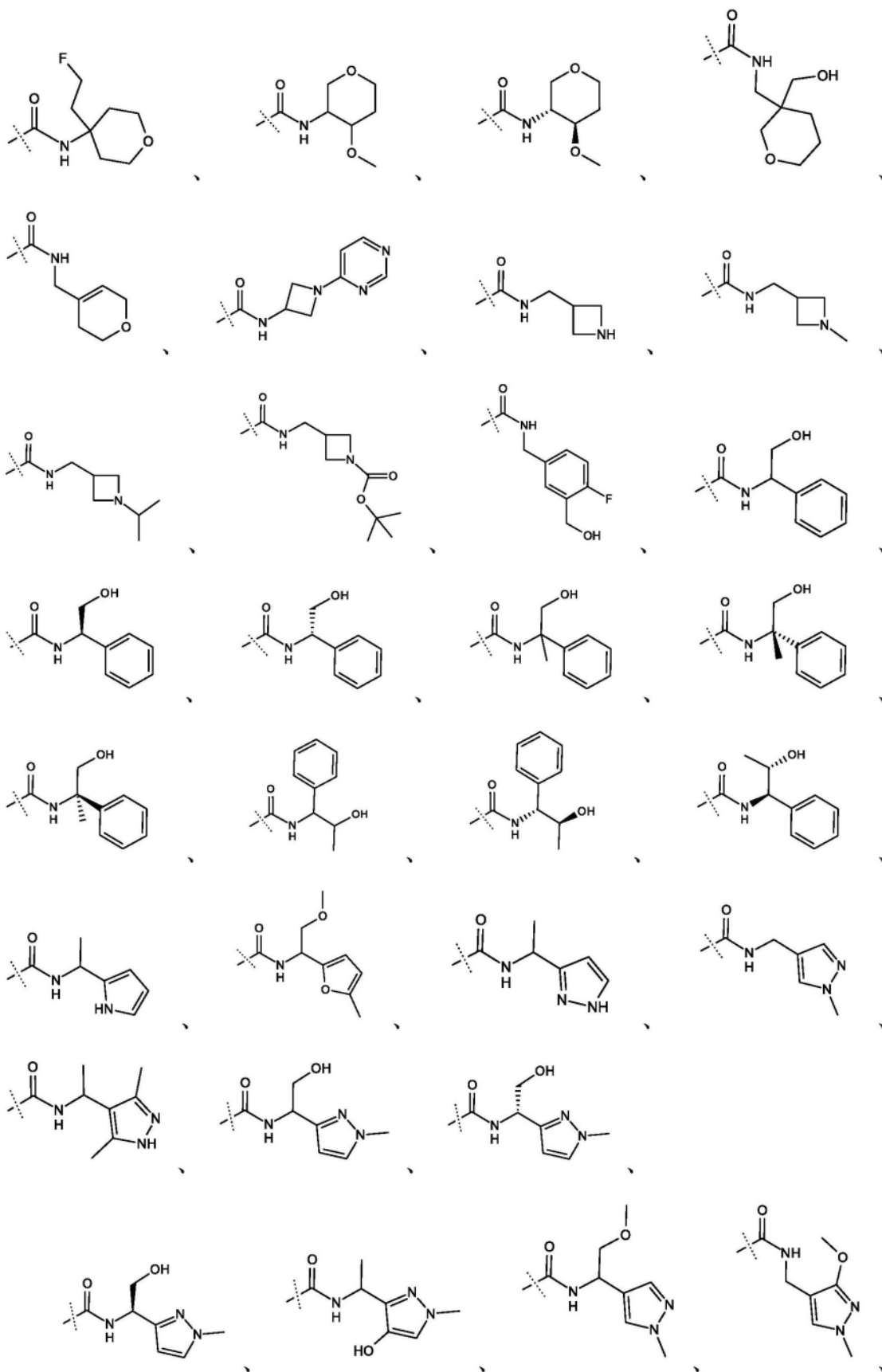


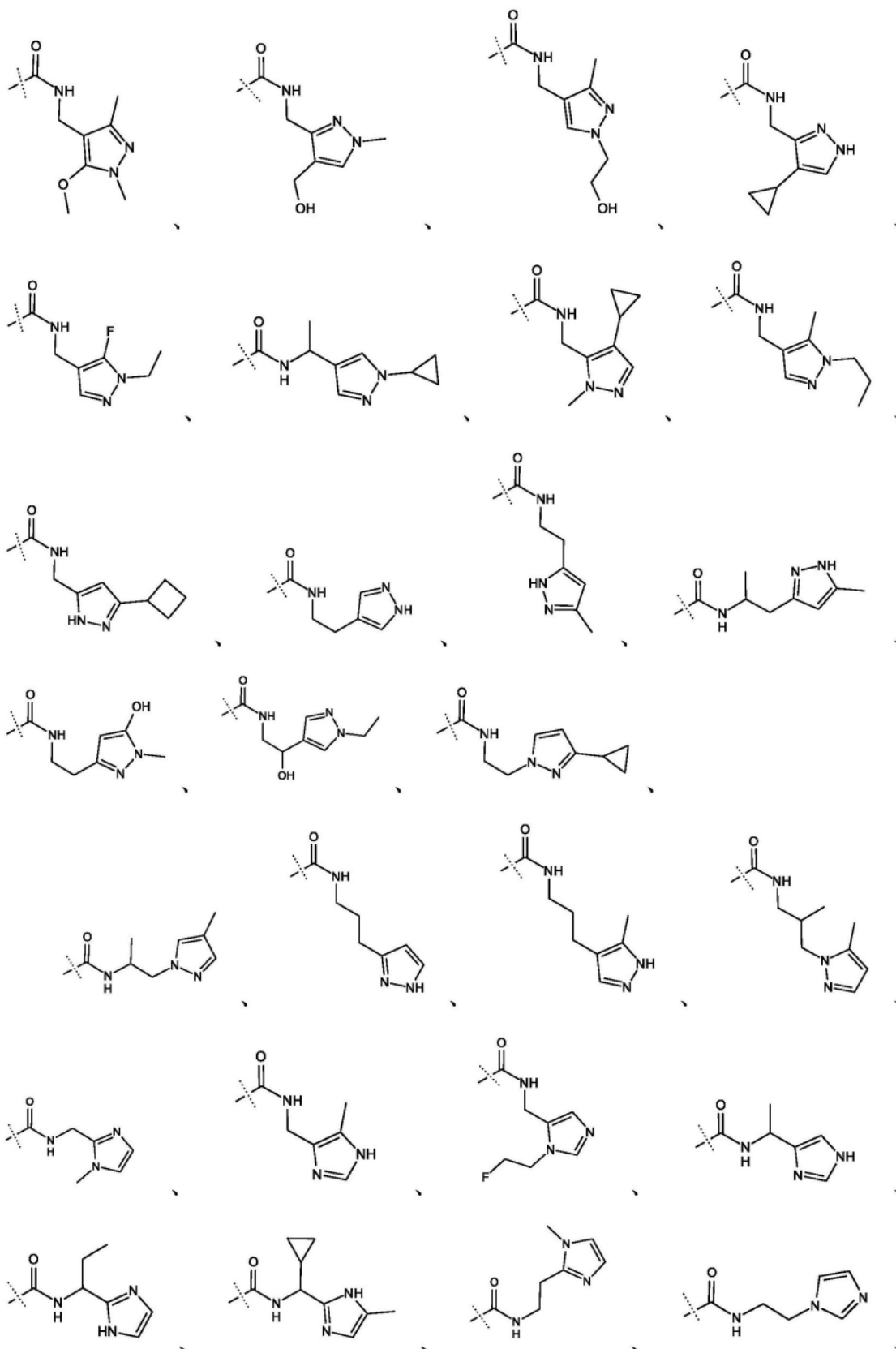


[0348]

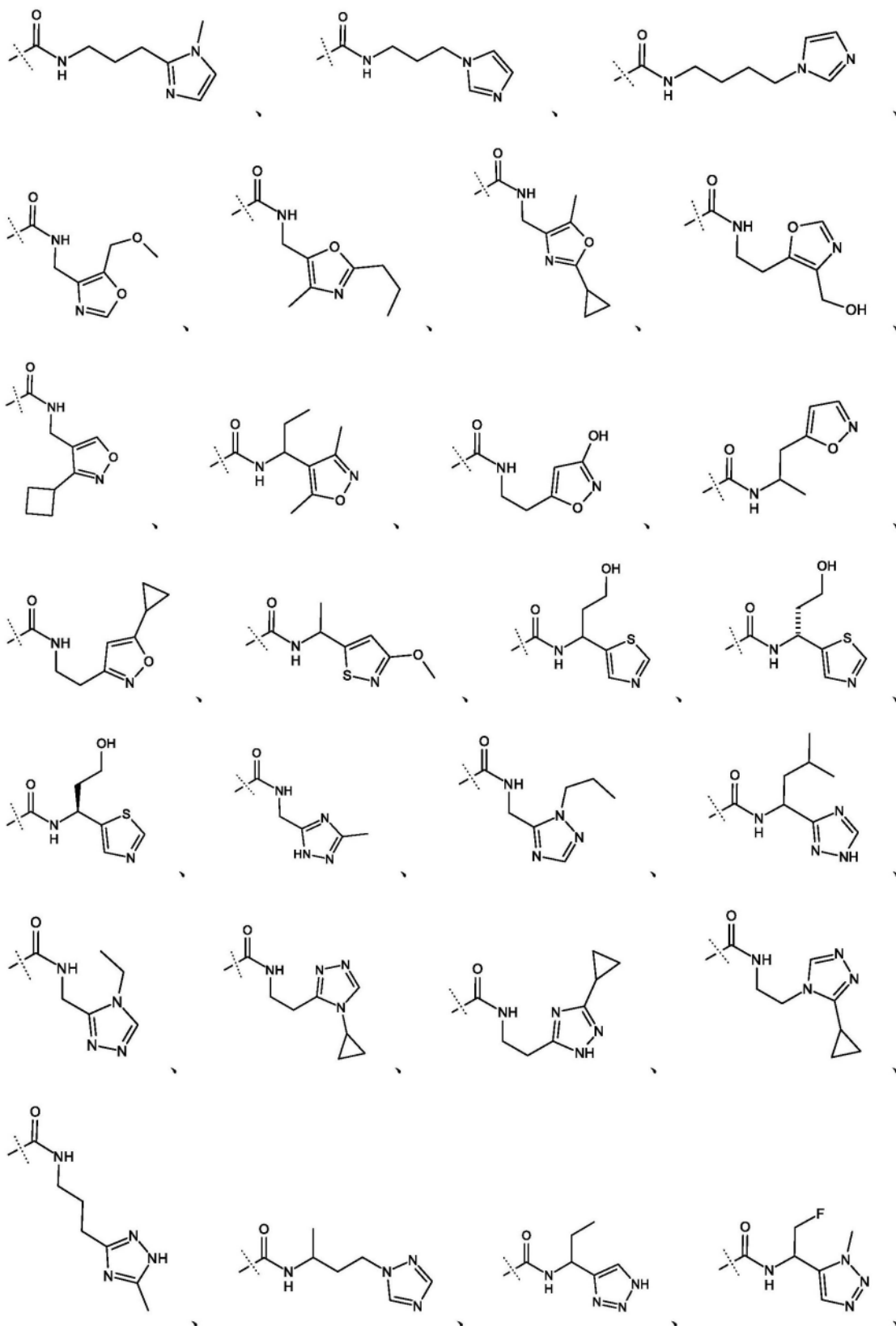




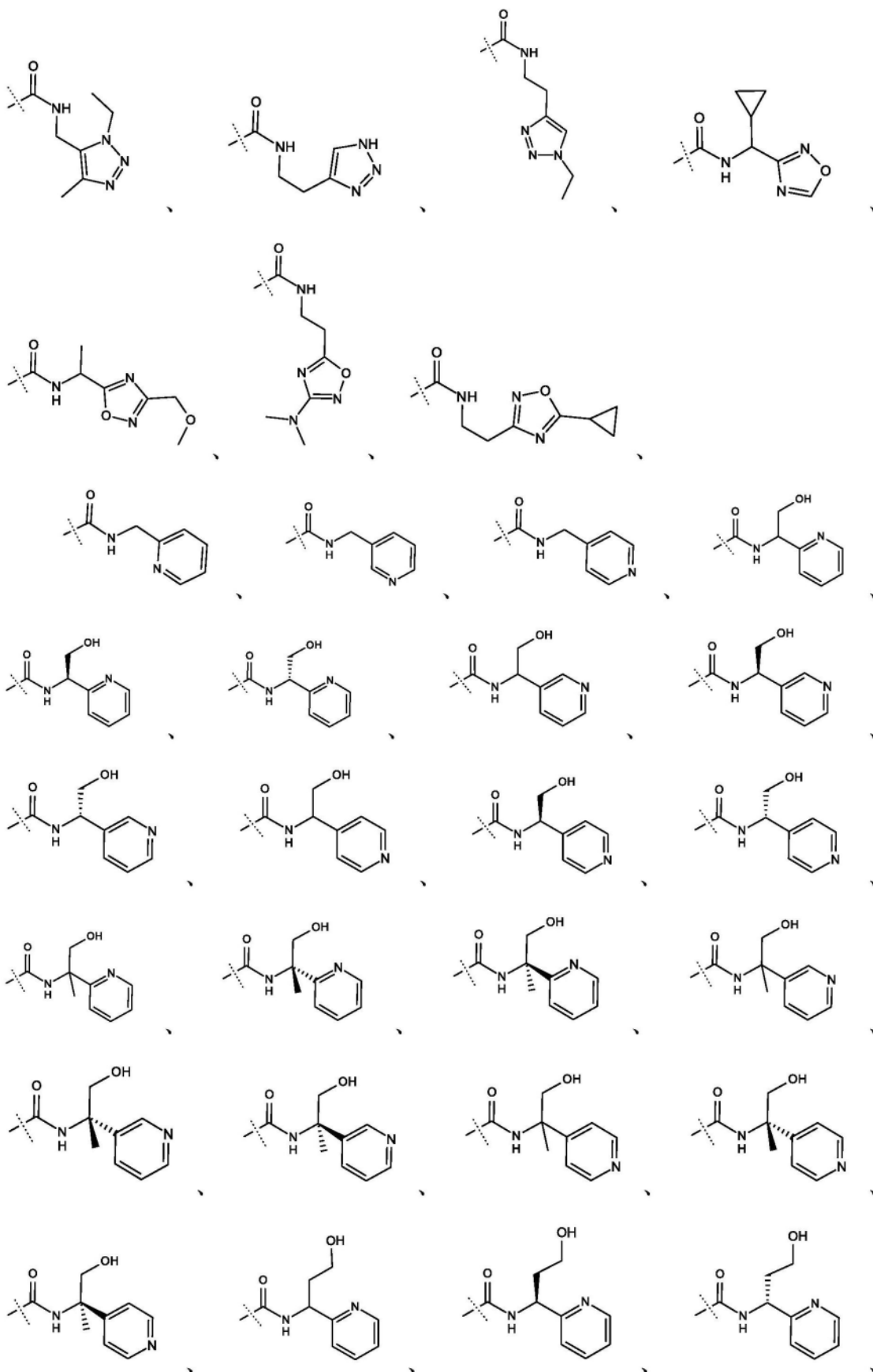




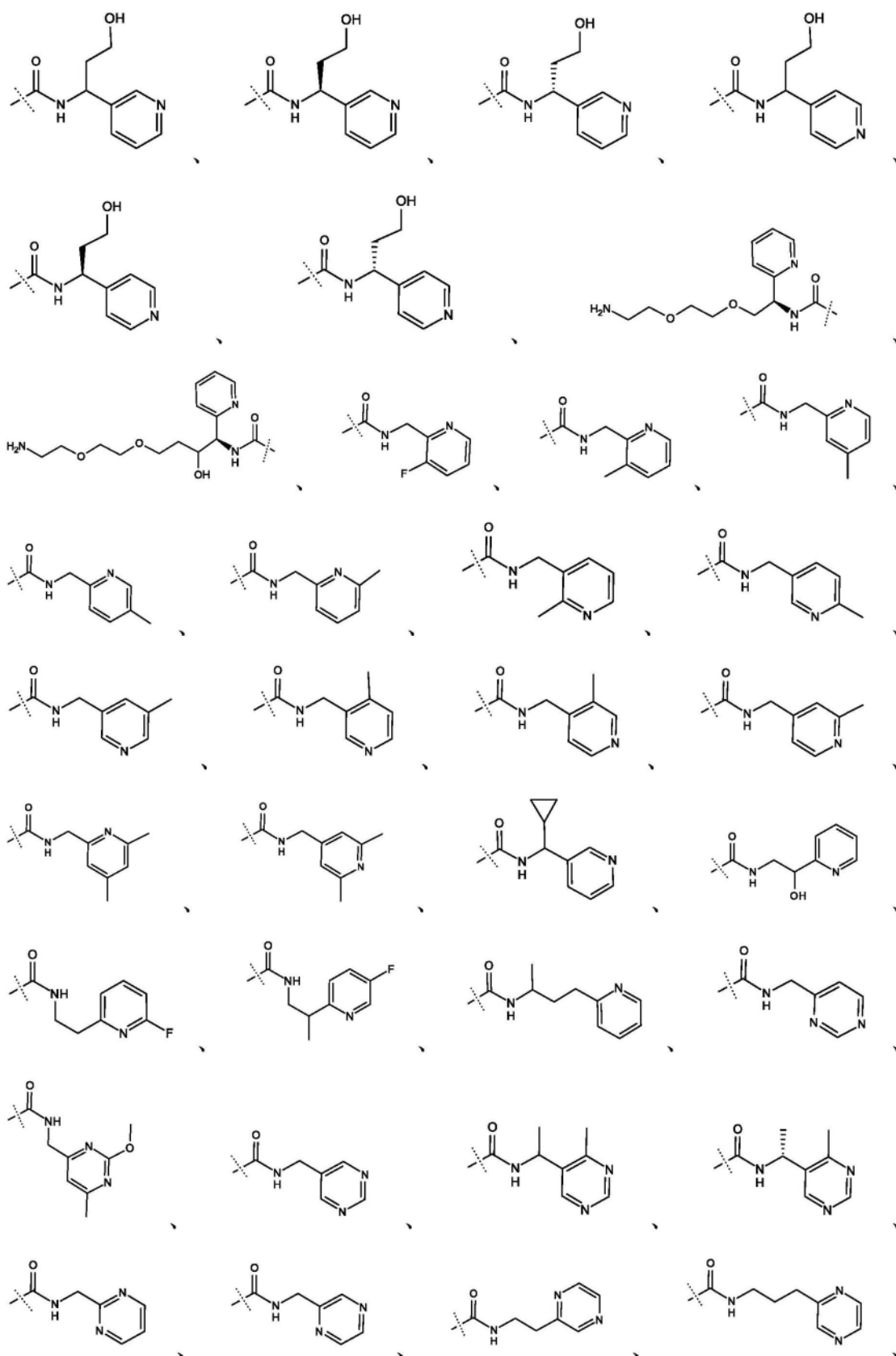
[0353]

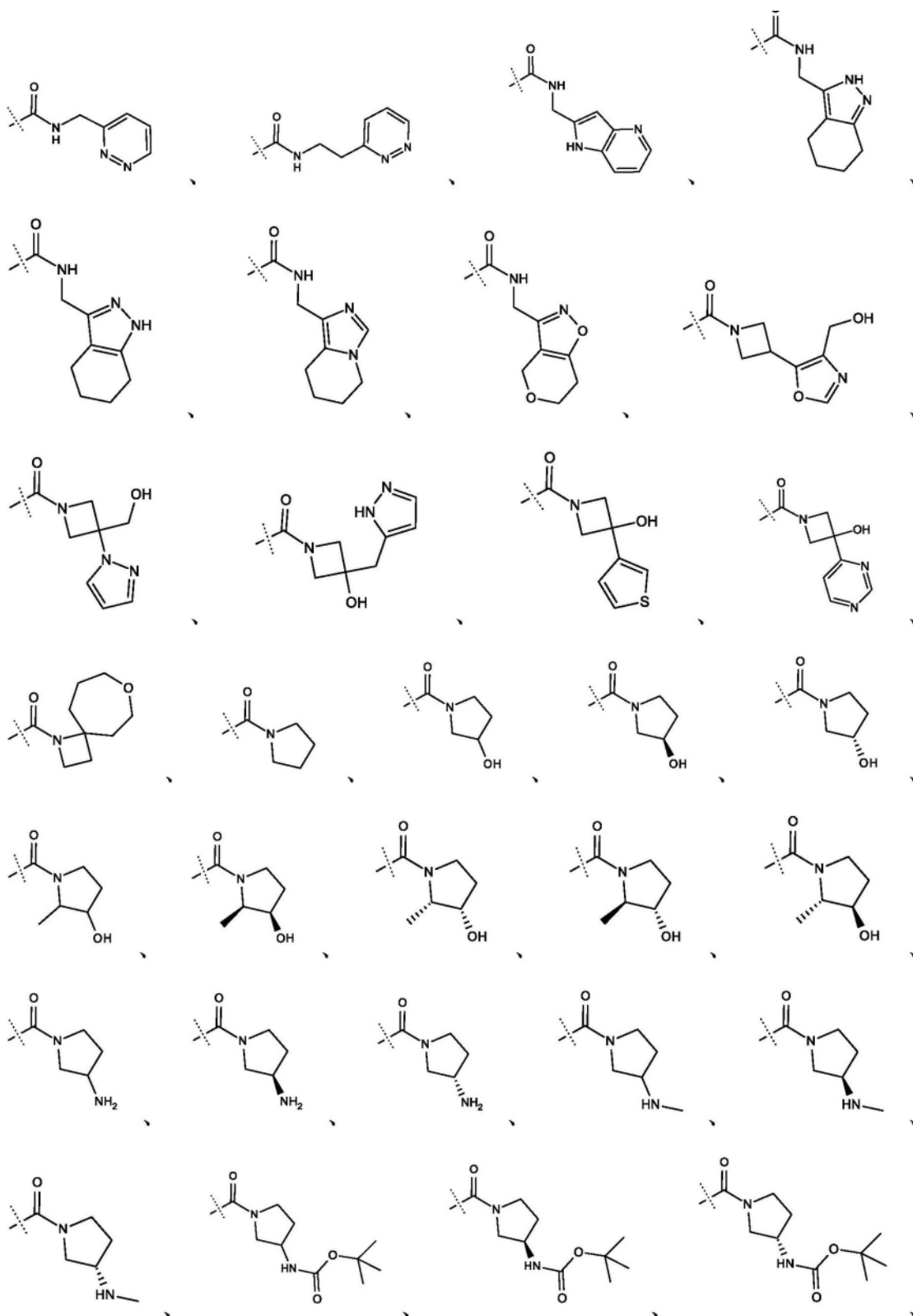


[0354]

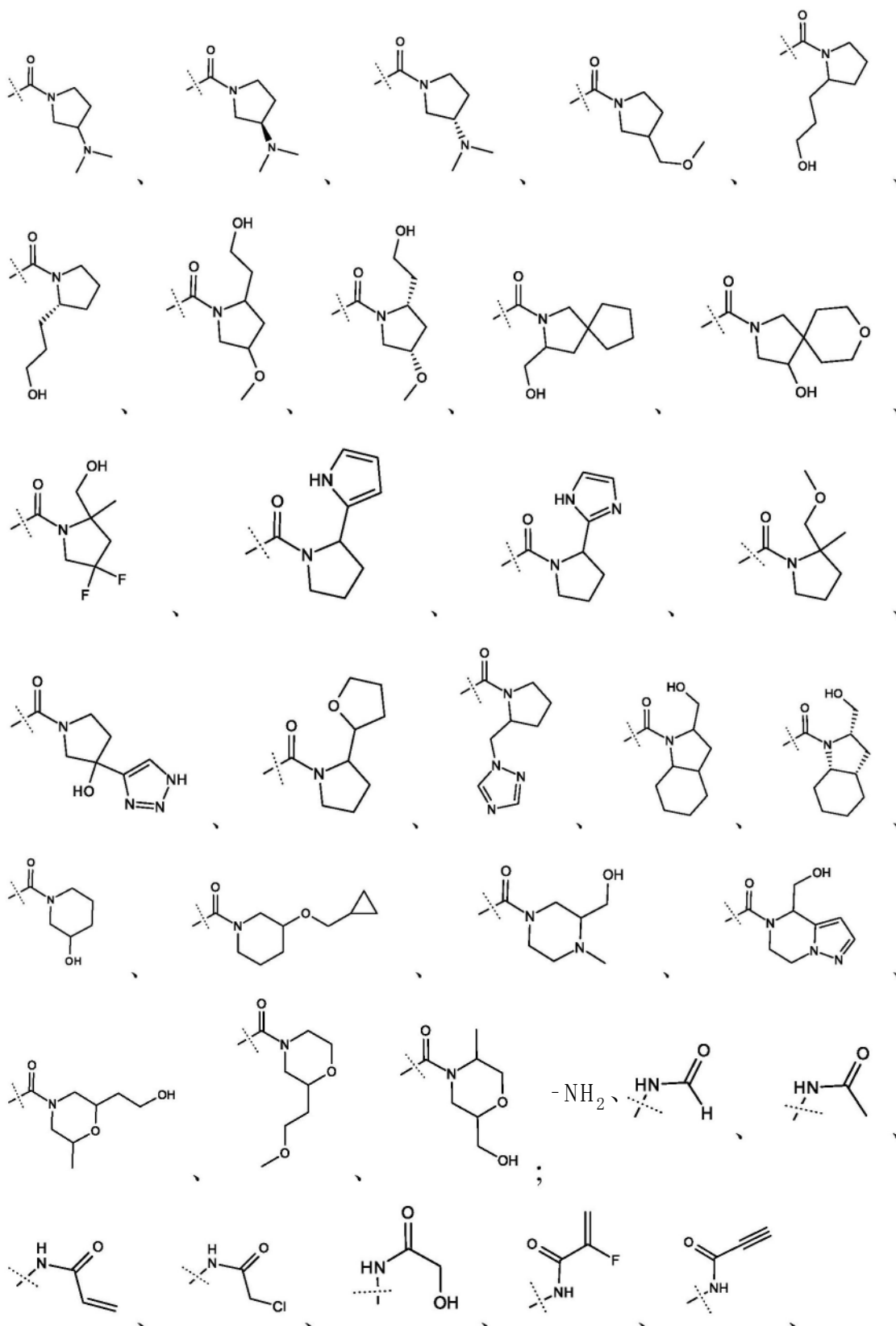


[0355]

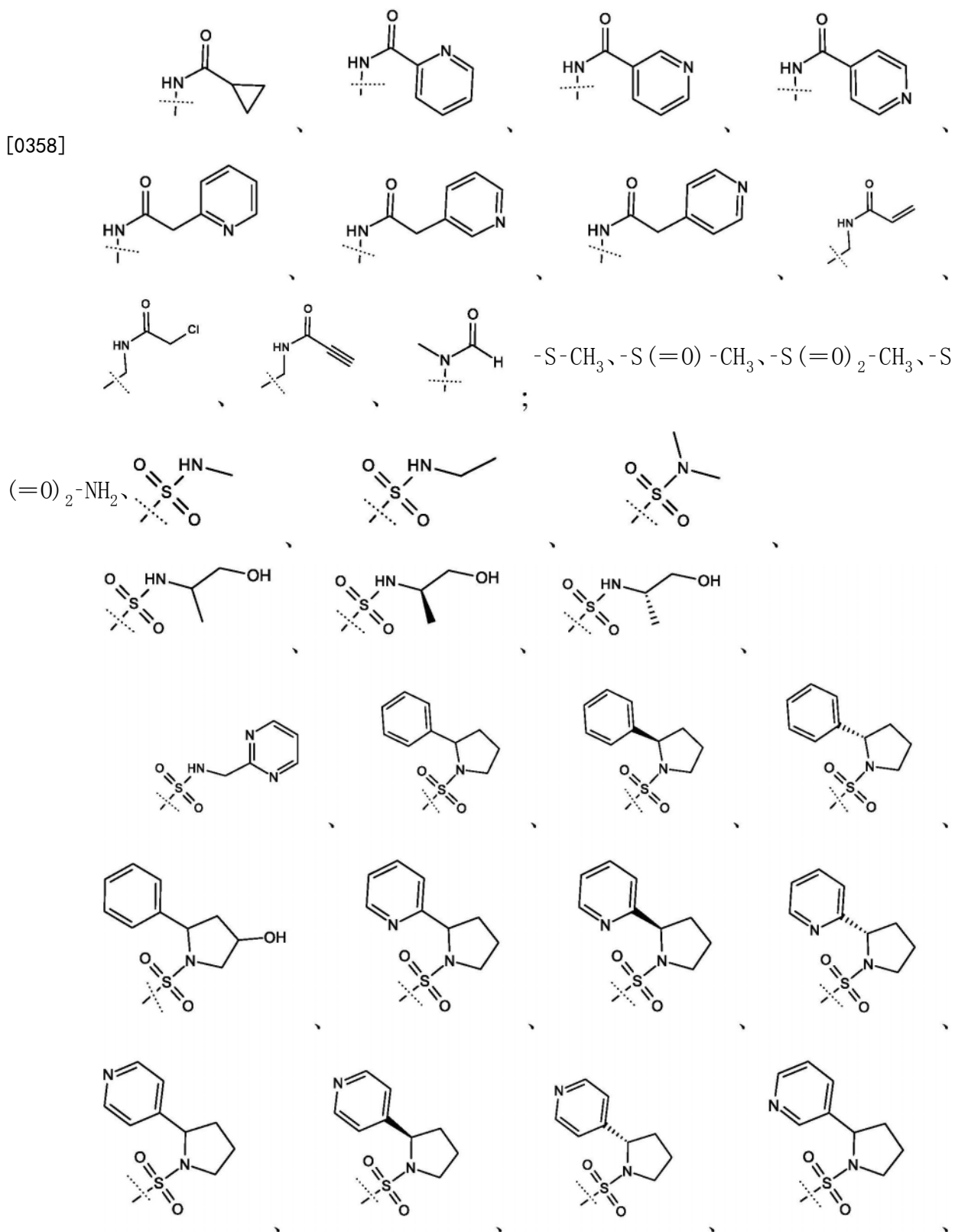




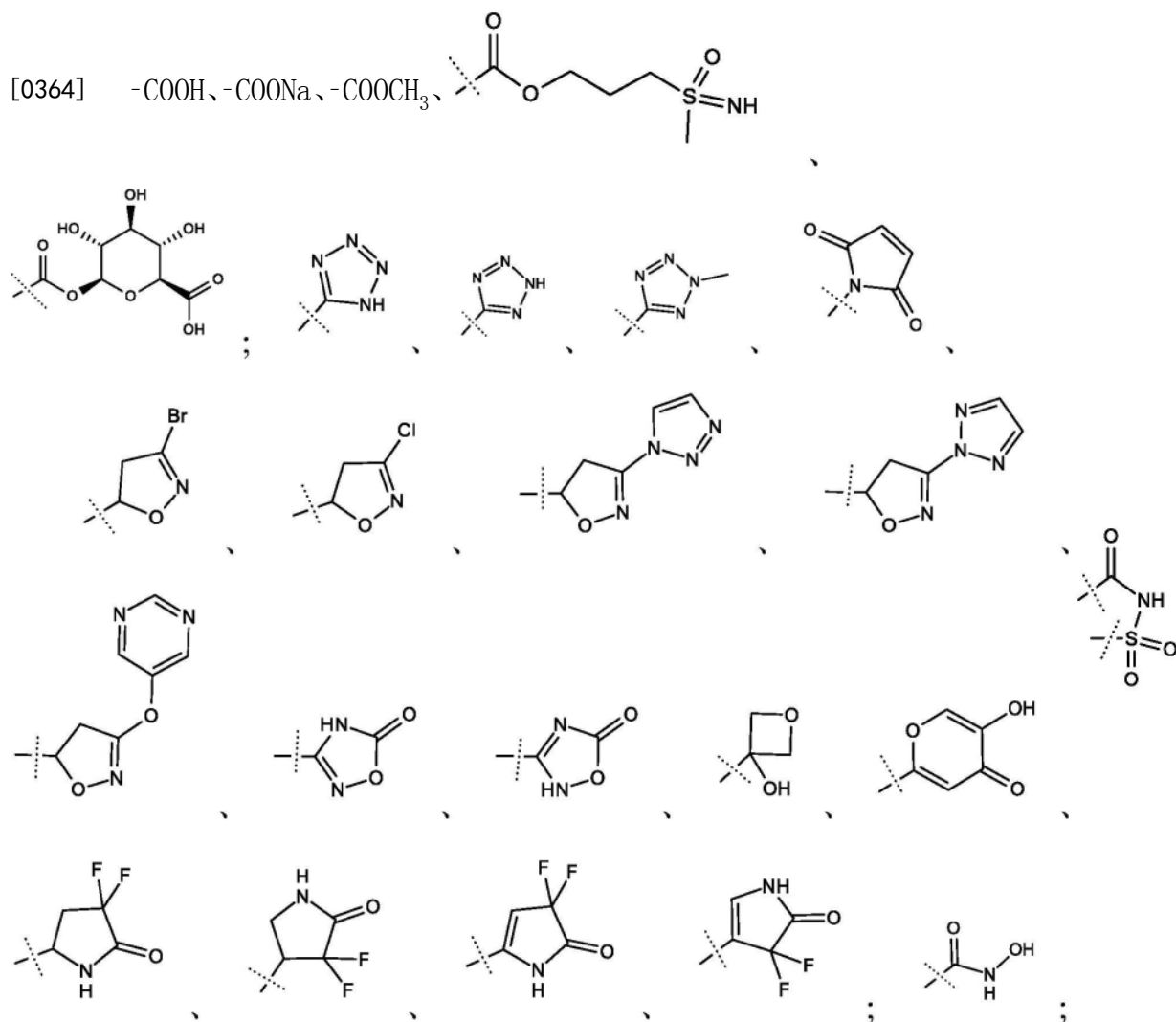
[0357]



[0358]







(与 R^{Z1} 一起)；

[0365] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。

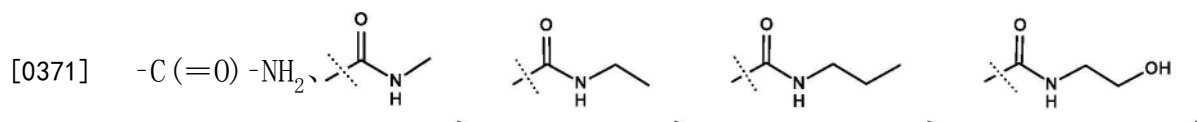
[0366] 在PE9a的一个特定实施方案PE9aa中，

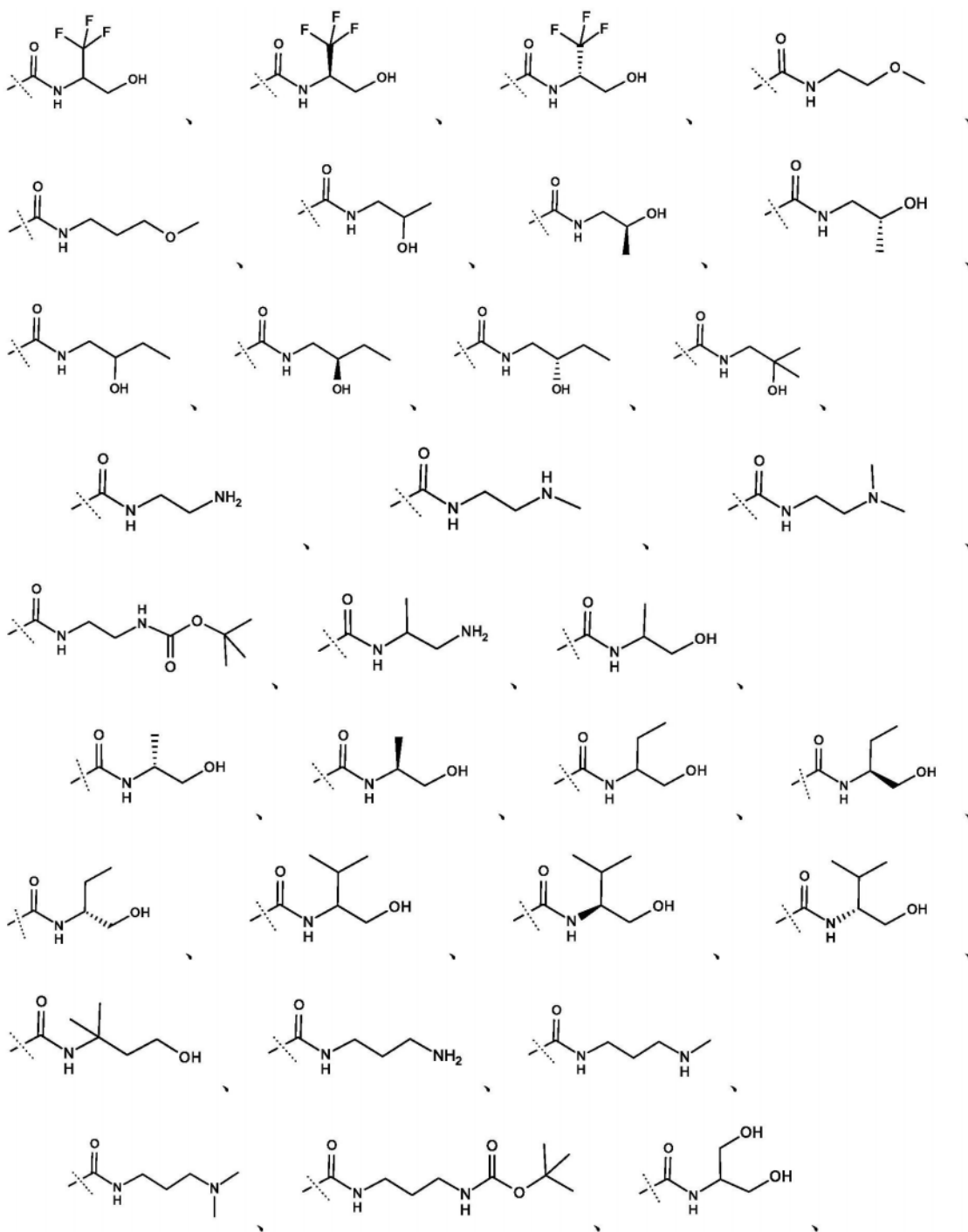
[0367] R^2 选自 $-\text{COOH}$ 和 $-\text{COONa}$ ；特别是 $-\text{COOH}$ 。

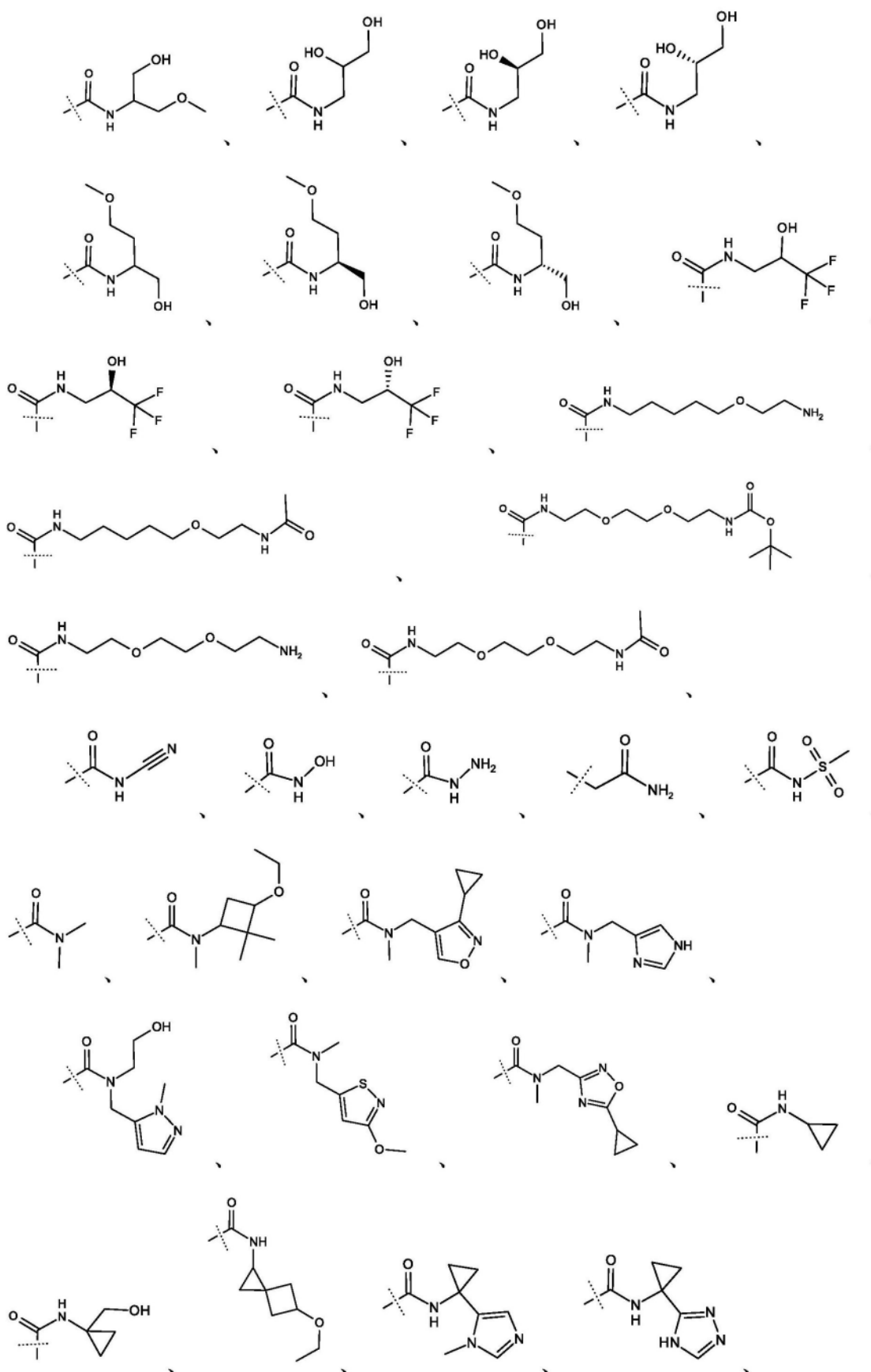
[0368] 在PE9的一个特定实施方案PE9b中，

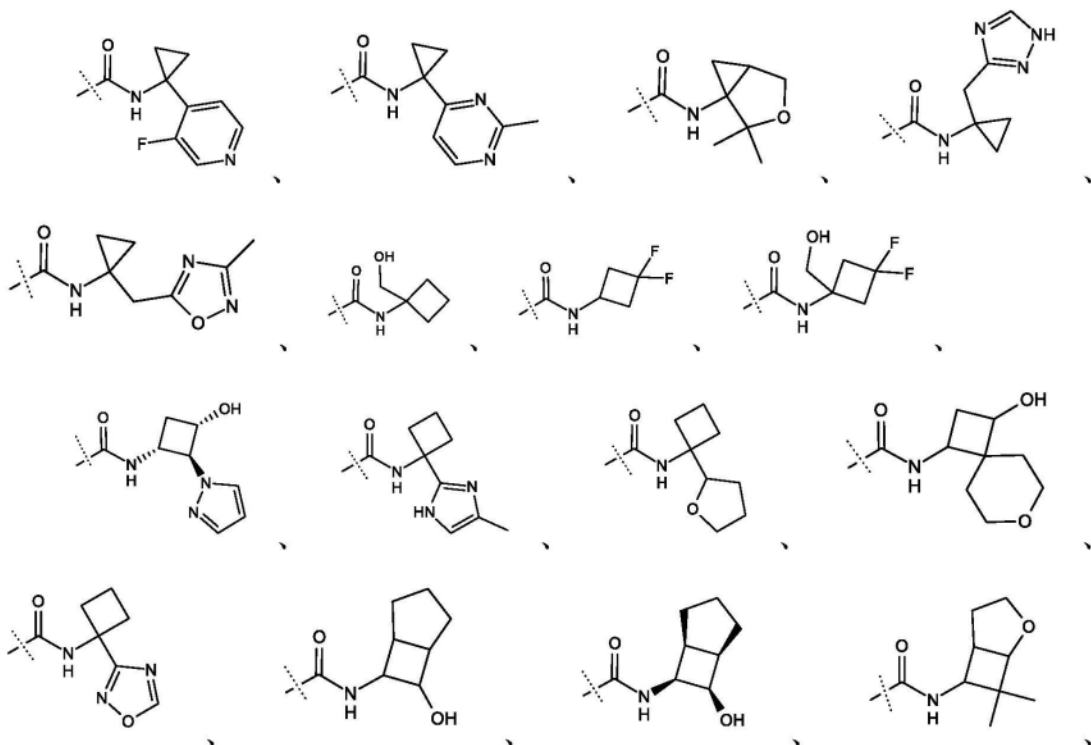
[0369] 本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐，包括其所有比例的混合物，其中

[0370] R^2 选自：

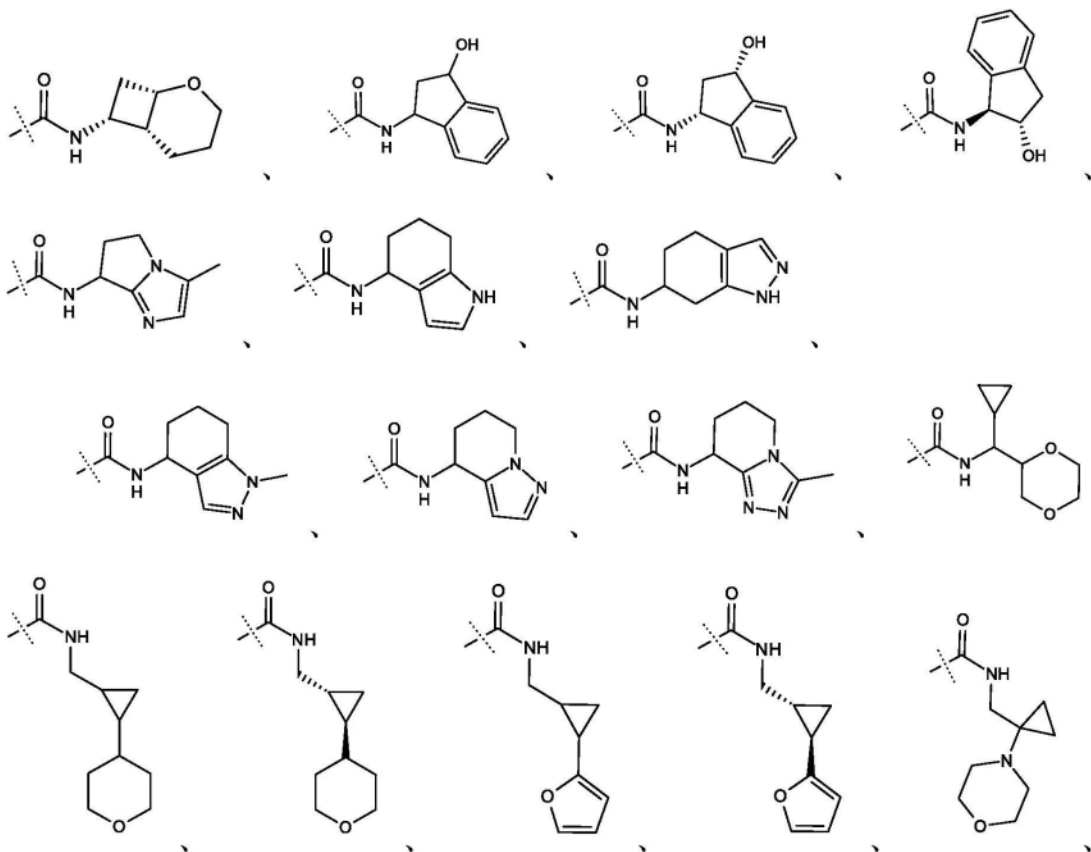


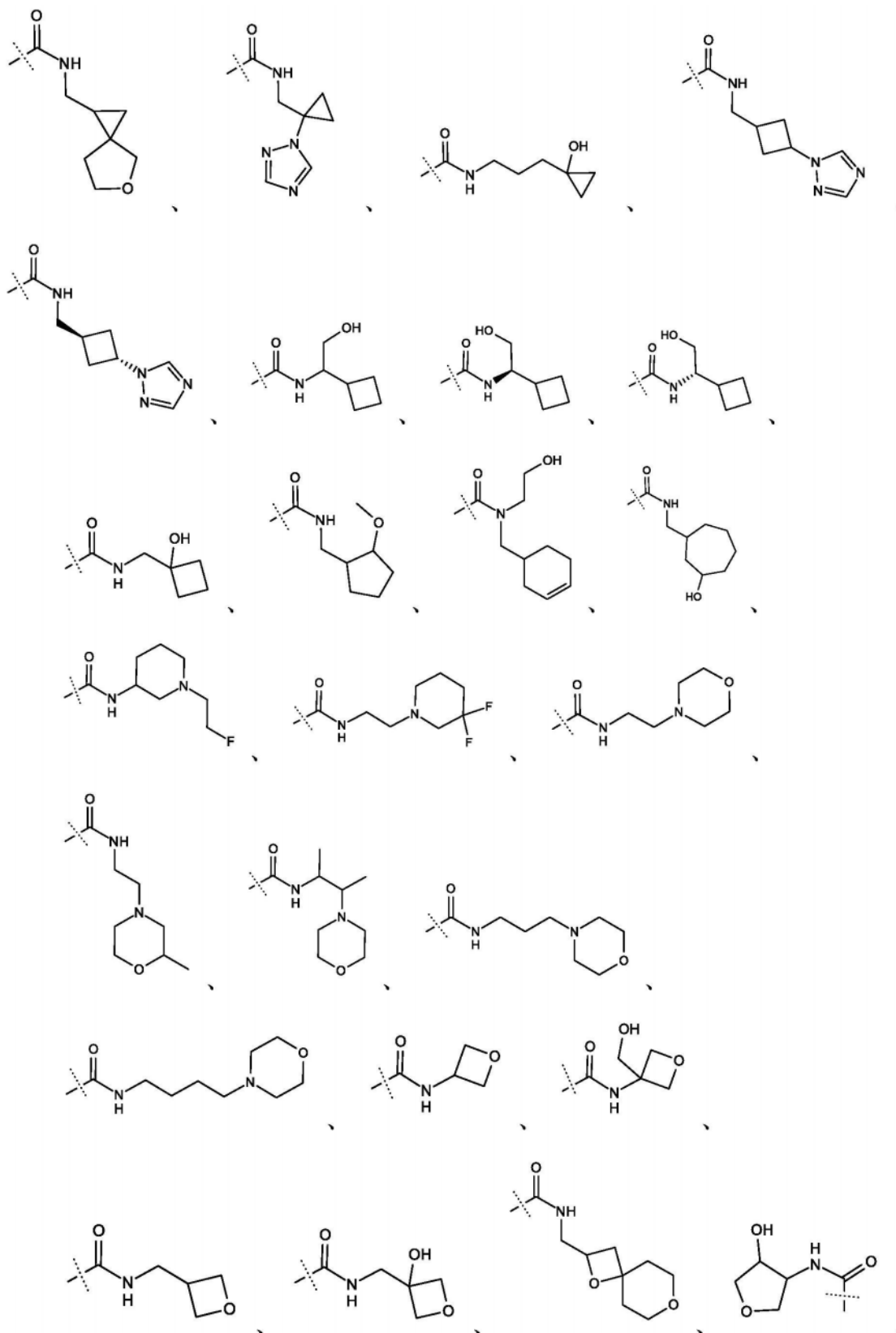


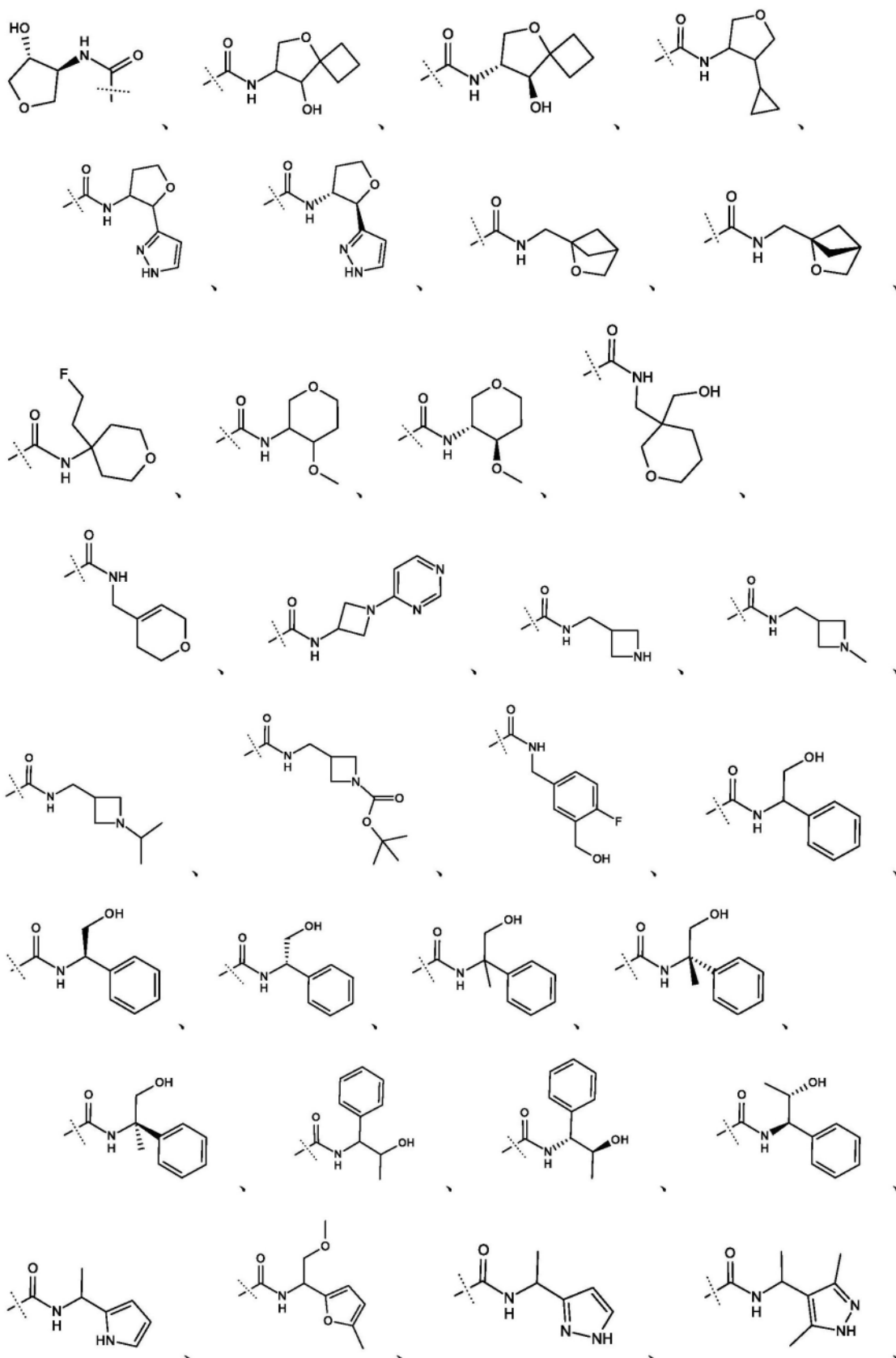




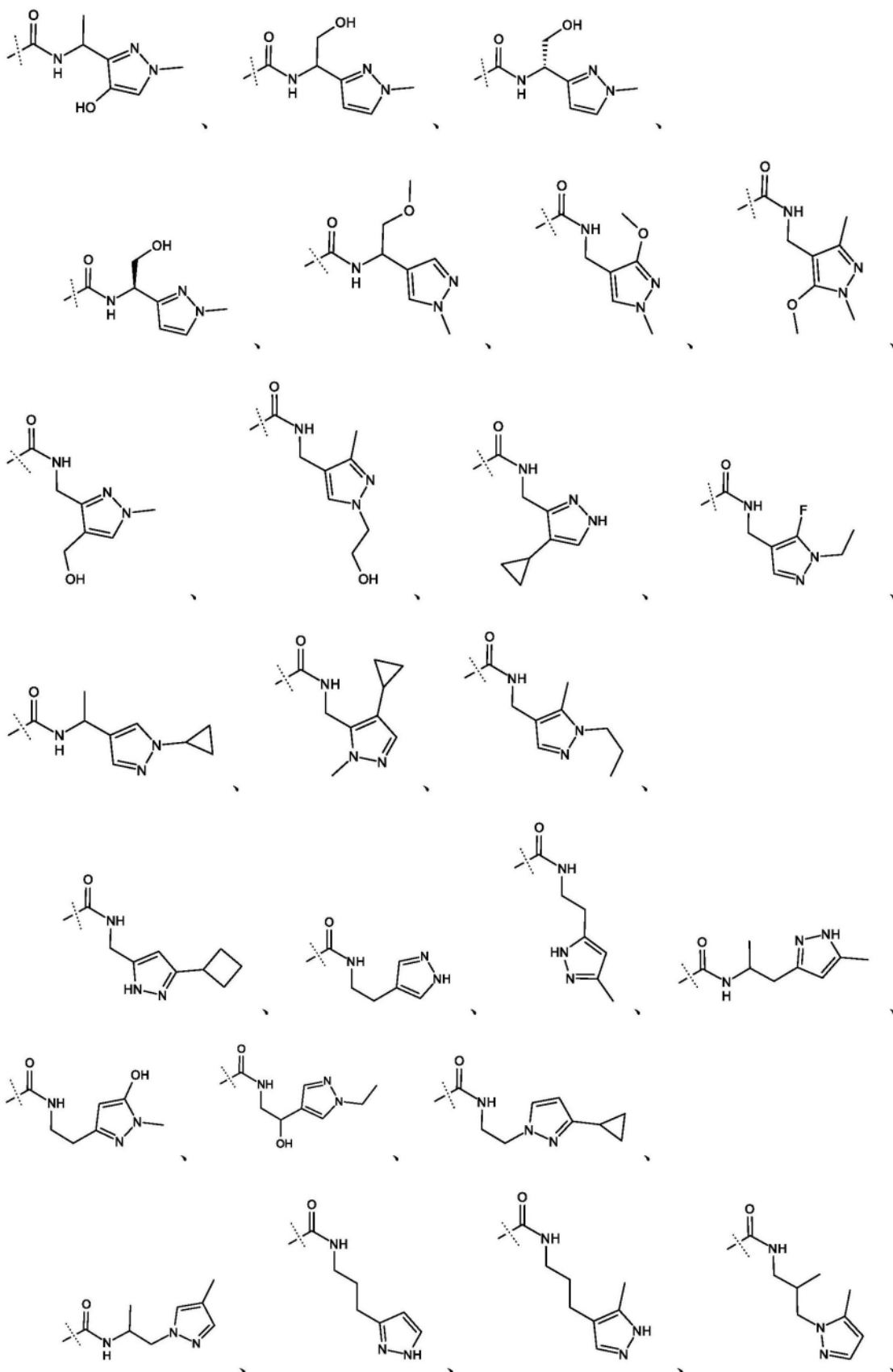
[0373]

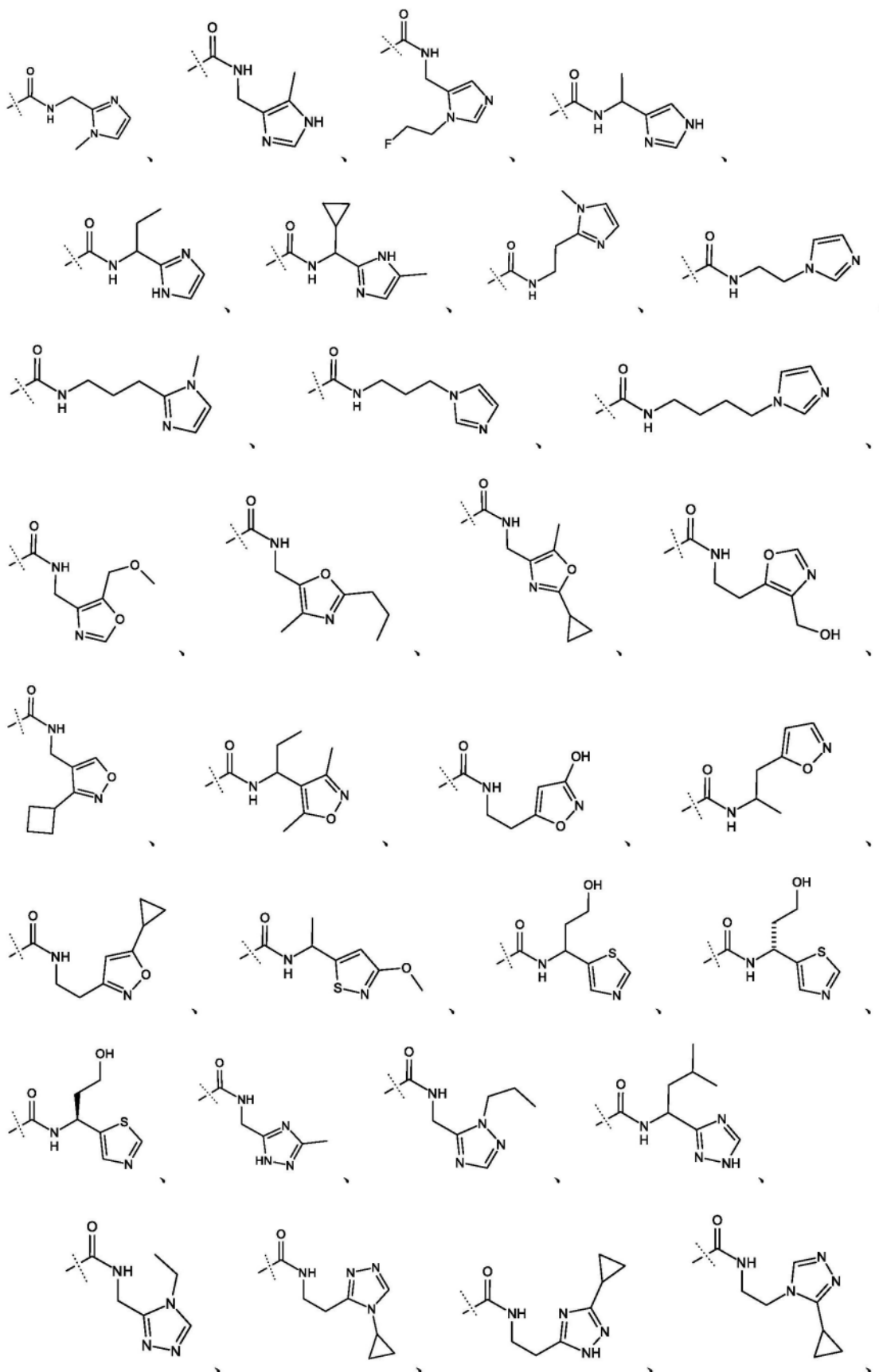




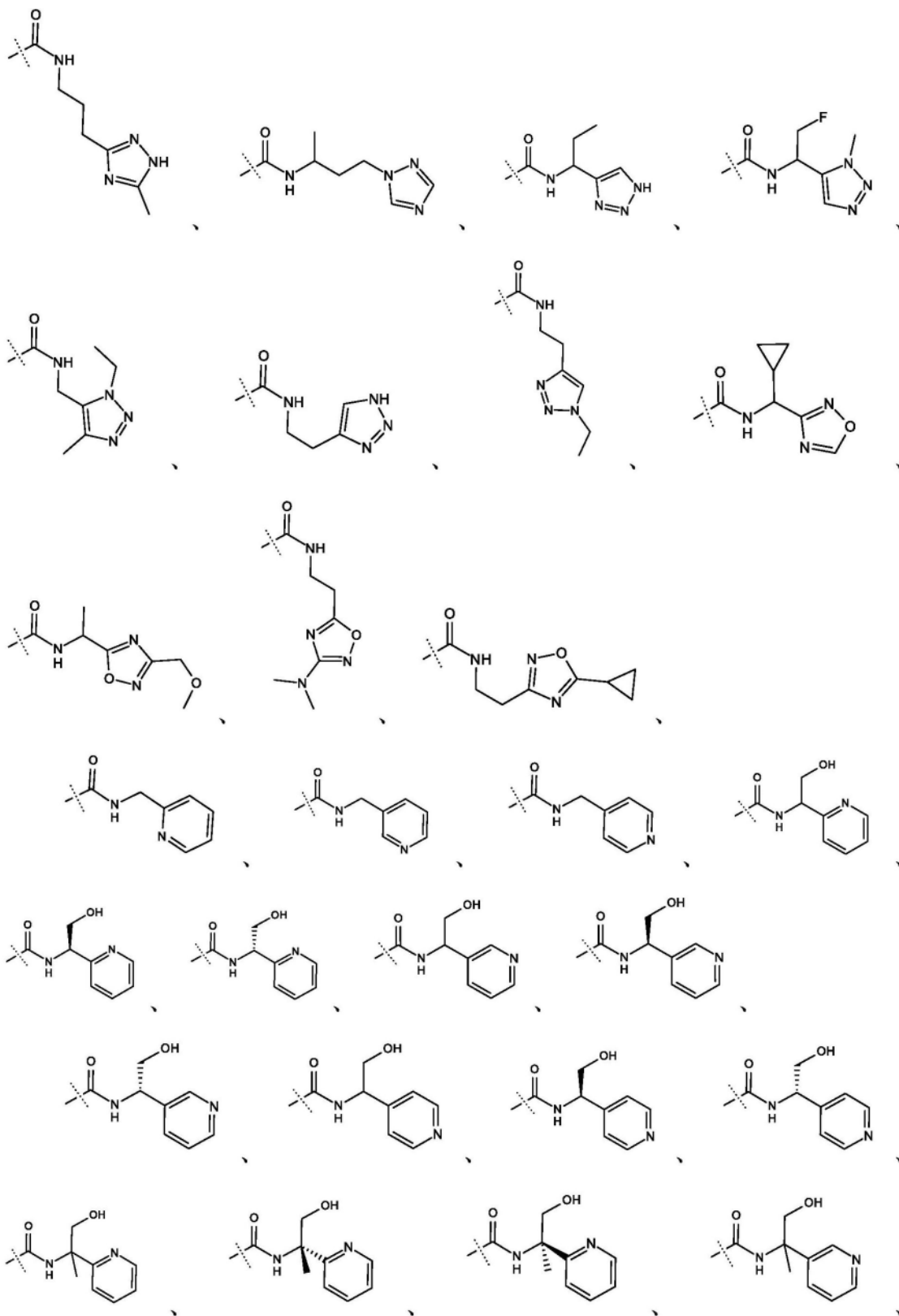


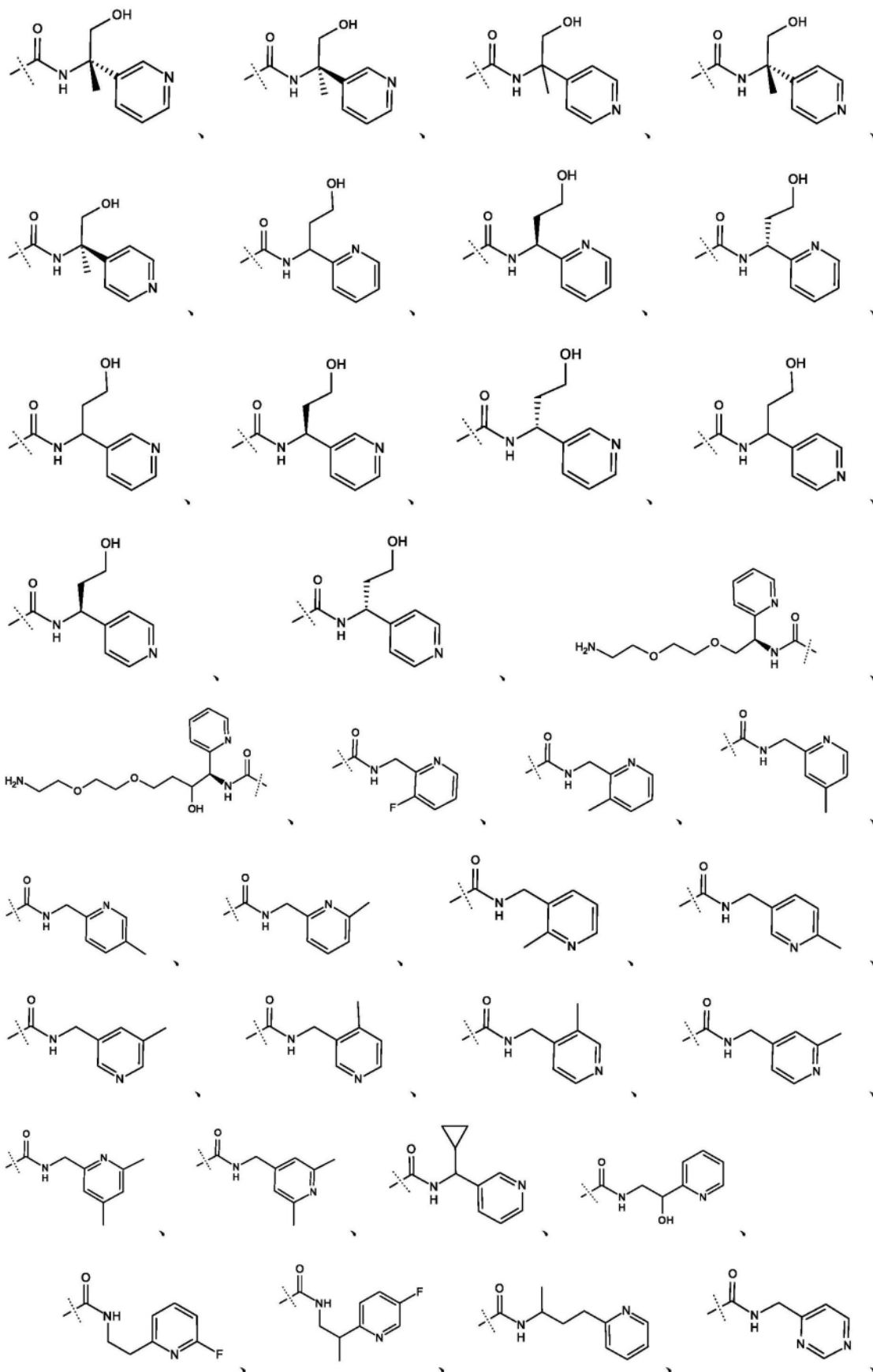
[0376]

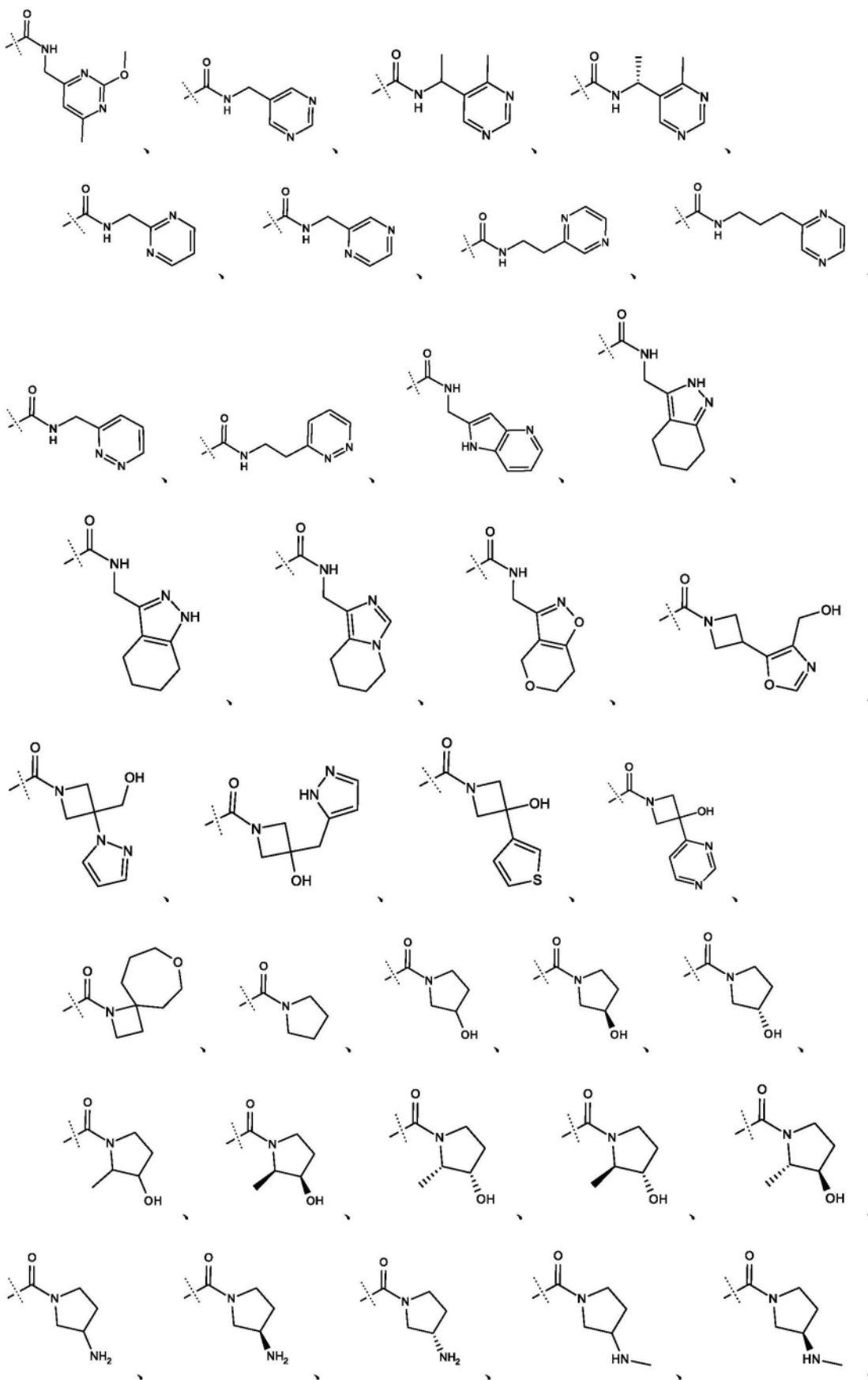


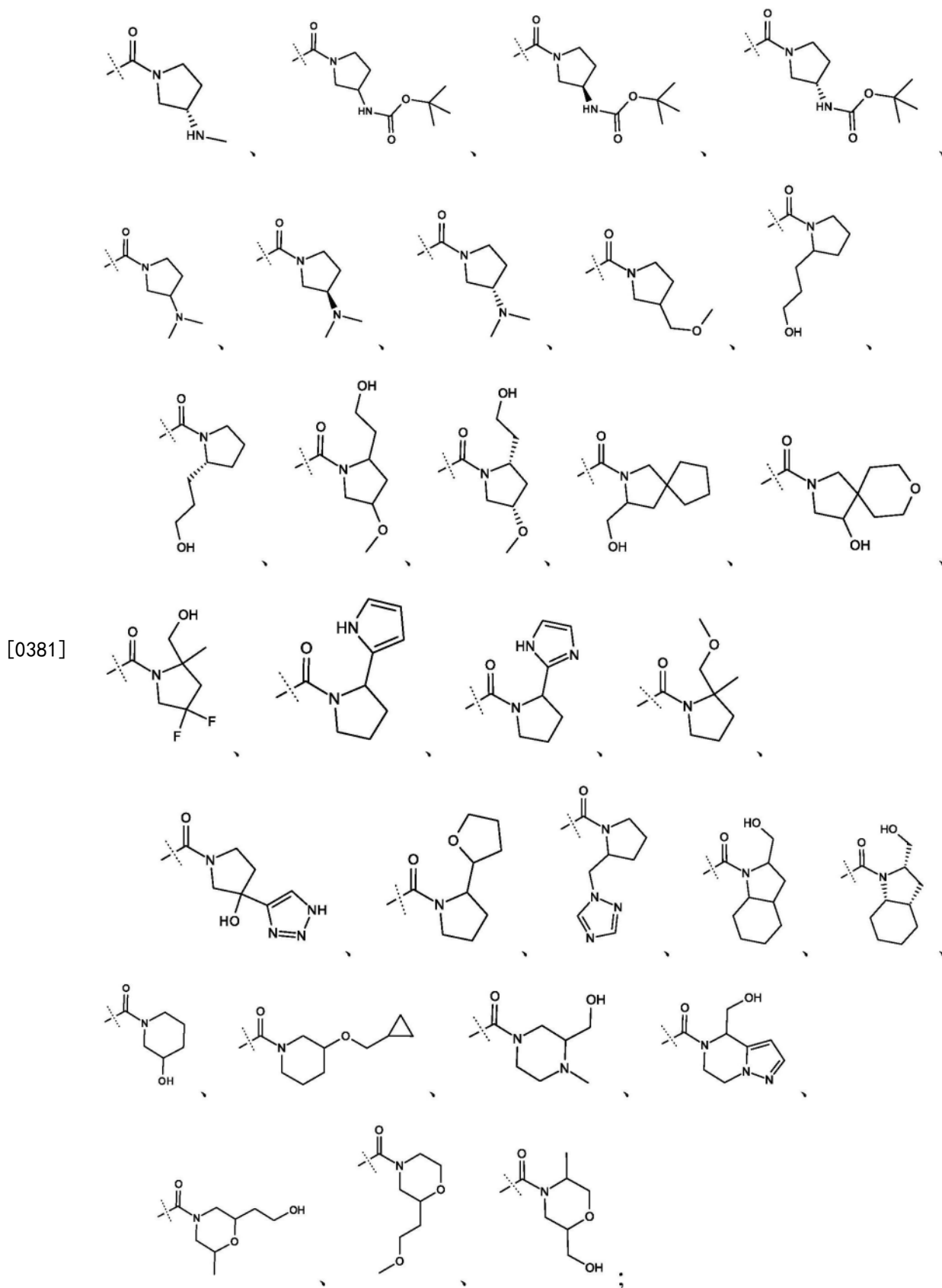


[0378]





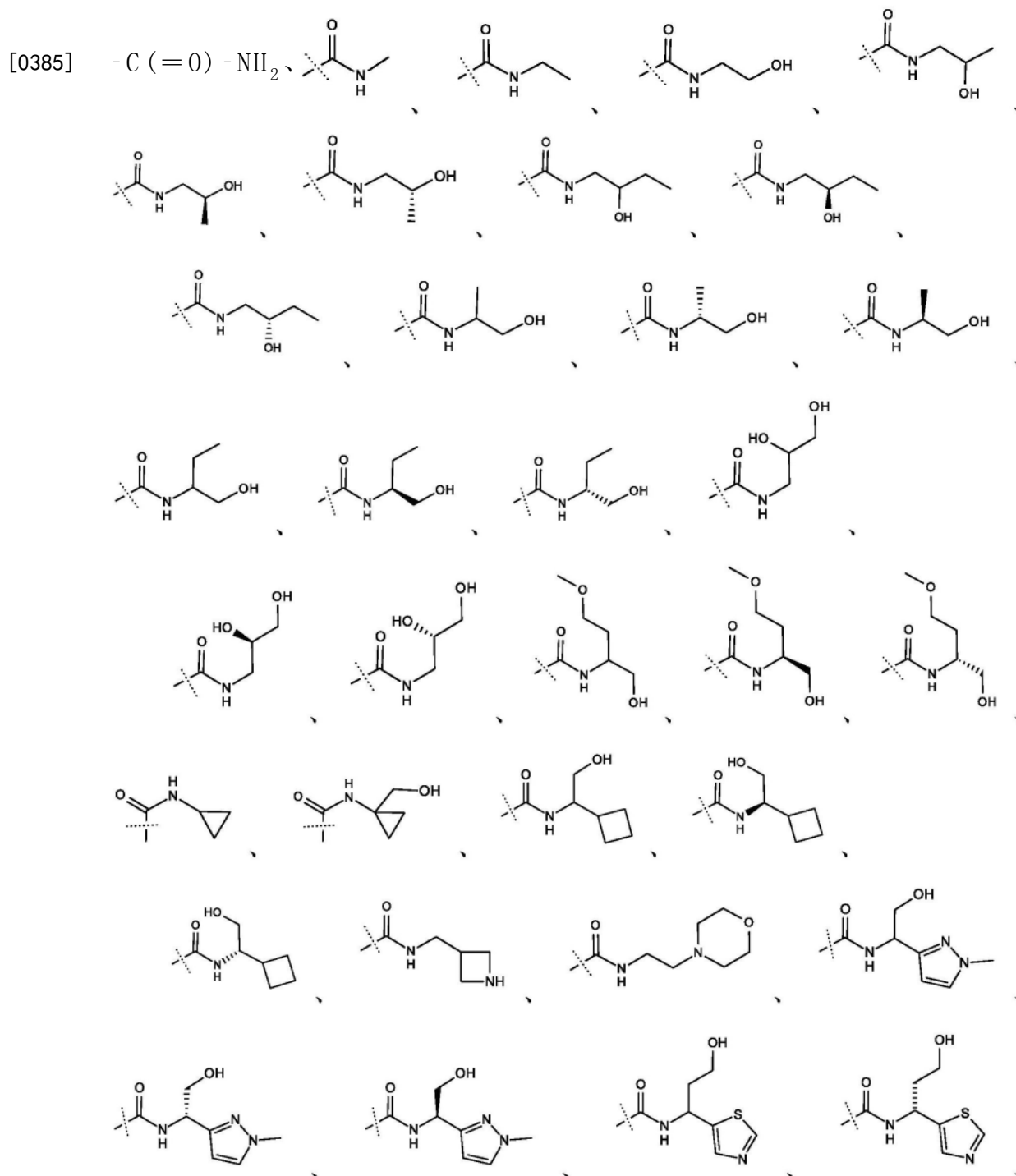


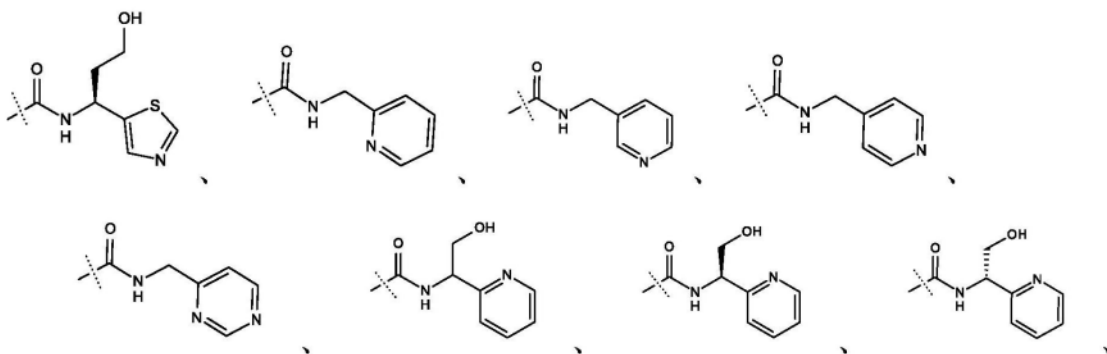


[0382] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任何一个所定义。

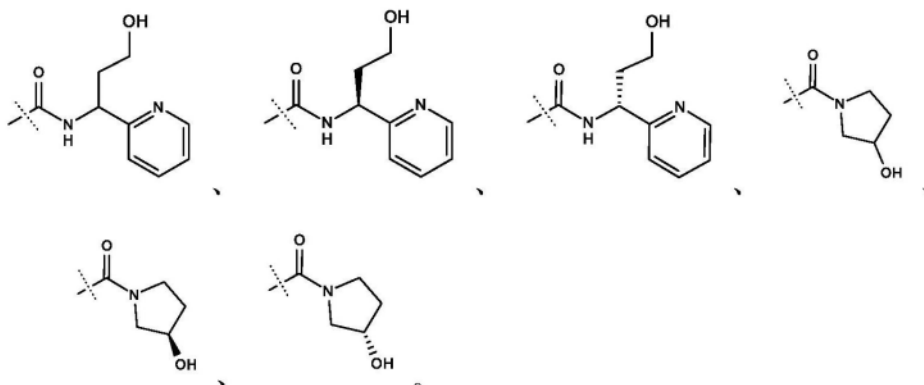
[0383] 在PE9b的一个特定实施方案PE9ba中，

[0384] R²选自:



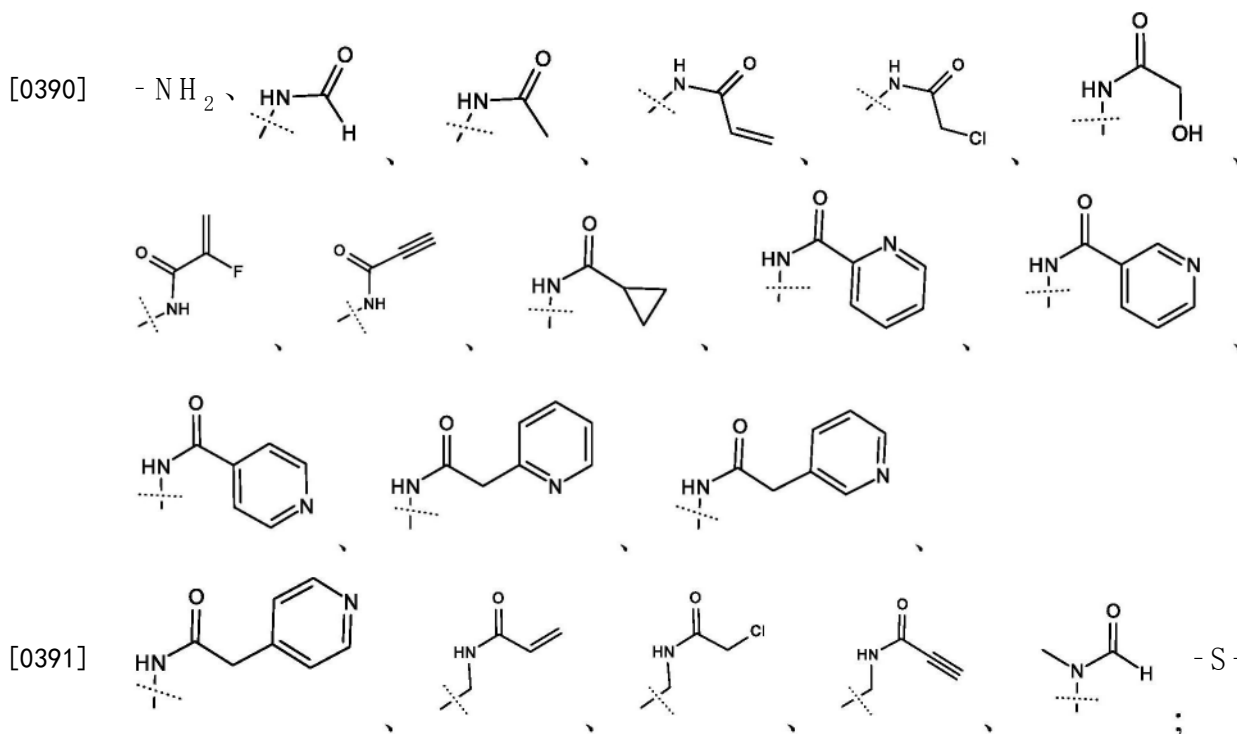


[0386]

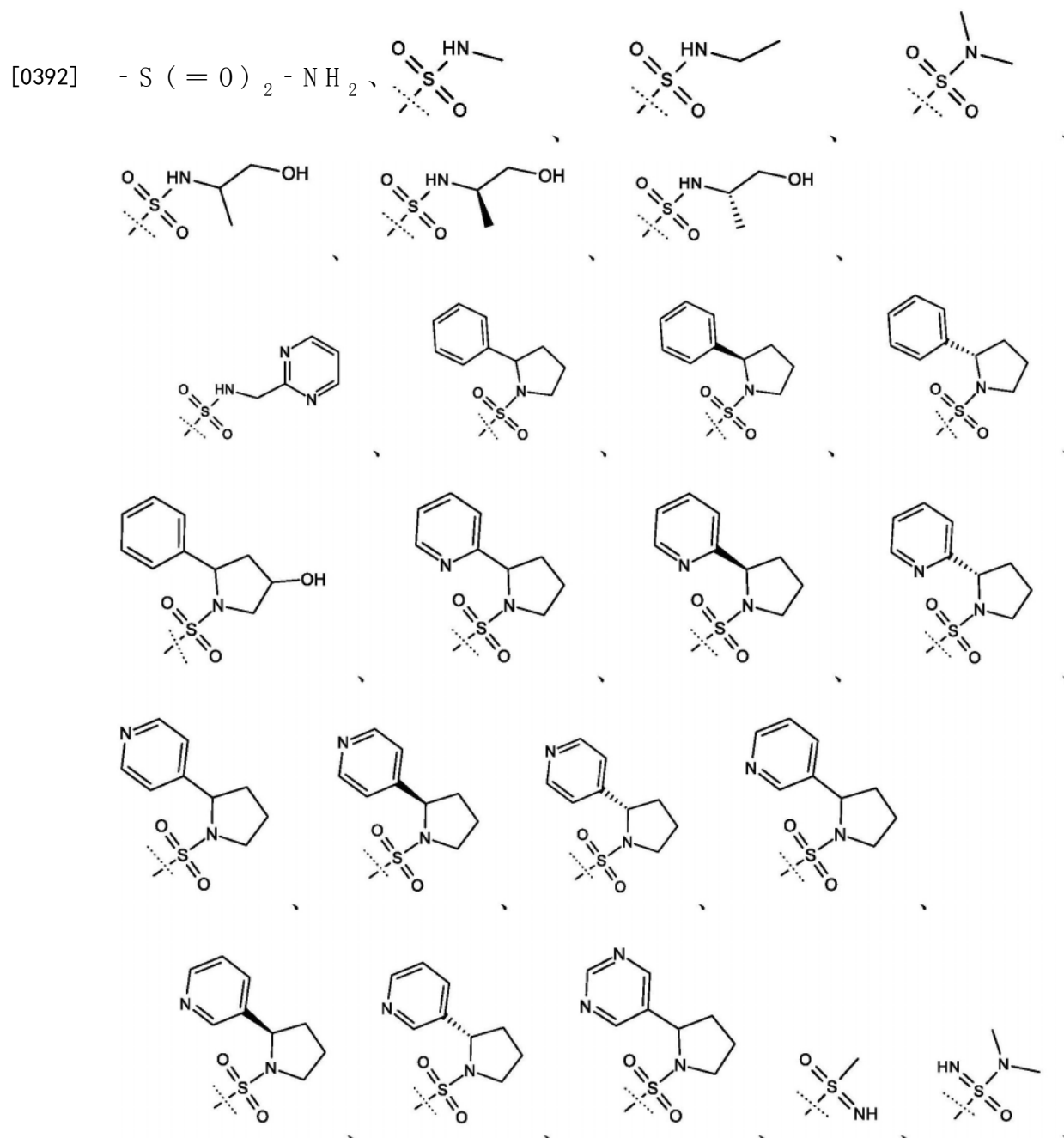


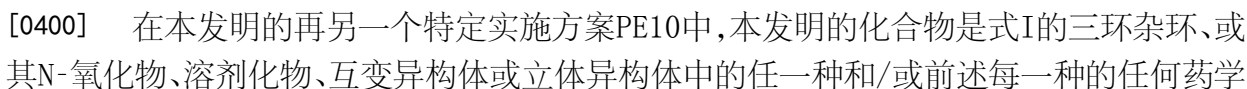
[0387] 在PE9的另一个特定实施方案PE9c中,

[0388] 本发明的化合物是式I的三环杂环、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

[0389] R^2 选自:

CH_3 、 $-S(=O)-CH_3$ 、 $-S(=O)_2-CH_3$ 、





上可接受的盐,包括其所有比例的混合物,其中

[0401] R^1 选自上面关于PE8描述的基团;且

[0402] R^2 选自上面关于PE9描述的基团;

[0403] 且剩余的基团和残基如关于上面式I或关于本文上面或下面描述的其它特定实施方案中的任一个所定义。

[0404] PE10的一个特定实施方案PE10a,其中

[0405] R^1 选自上面关于PE8a、特别是PE8aa或PE8ab描述的基团;且

[0406] R^2 选自上面关于PE9描述的基团。

[0407] PE10的再另一个特定实施方案PE10b,其中

[0408] R^1 选自上面关于PE8a、特别是PE8aa或PE8ab描述的基团;且

[0409] R^2 选自上面关于PE9a、特别是PE9aa描述的基团。

[0410] PE10的再另一个特定实施方案PE10c,其中

[0411] R^1 选自上面关于PE8a、特别是PE8aa或PE8ab描述的基团;且

[0412] R^2 选自上面关于PE9b、特别是PE9ba描述的基团。

[0413] PE10的再另一个特定实施方案PE10d,其中

[0414] R^1 选自上面关于PE8a、特别是PE8aa或PE8ab描述的基团;且

[0415] R^2 选自上面关于PE9c、特别是PE9ca描述的基团。

[0416] 本发明的再另一个特定实施方案PE11,其中

[0417] 环B如在特定实施方案PE1、PE1a、PE1aa、PE1ab、PE7、PE7a、PE7b之一中所定义;且

[0418] R^1 和 R^2 如关于PE10所述进行选择。

[0419] 在PE11的一个特定实施方案PE11a中, R^1 和 R^2 如关于PE10a所述进行选择。在PE11的另一个特定实施方案PE11b中, R^1 和 R^2 如关于PE10b所述进行选择。在PE11的又另一个特定实施方案PE11c中, R^1 和 R^2 如关于PE11c所述进行选择。在PE11的再另一个特定实施方案PE11d中, R^1 和 R^2 如关于PE10d所述进行选择。

[0420] 本发明的再另一个特定实施方案PE12,其中

[0421] 环A如在特定实施方案PE2、PE2a、PE2aa、PE2b、PE2ba、PE2baa、PE7、PE7a、PE7b之一中所定义;且

[0422] R^1 和 R^2 如关于PE10所述进行选择。

[0423] 在PE12的一个特定实施方案PE12a中, R^1 和 R^2 如关于PE10a所述进行选择。在PE12的另一个特定实施方案PE12b中, R^1 和 R^2 如关于PE10b所述进行选择。在PE12的又另一个特定实施方案PE12c中, R^1 和 R^2 如关于PE10c所述进行选择。在PE12的再另一个特定实施方案PE12d中, R^1 和 R^2 如关于PE10d所述进行选择。

[0424] 本发明的再另一个特定实施方案PE13,其中

[0425] 环B如在特定实施方案PE1、PE1a、PE1aa、PE1ab、PE7、PE7a、PE7b之一中所定义;

[0426] 环A如在特定实施方案PE2、PE2a、PE2aa、PE2b、PE2ba、PE2baa、PE7、PE7a、PE7b之一中所定义;且

[0427] R^1 和 R^2 如关于PE10、PE10a、PE10b、PE10c或PE10d所述进行选择。

[0428] 在PE13的一个特定实施方案PE13a中, R^1 和 R^2 如关于PE10a所述进行选择。在PE13的另一个特定实施方案PE13b中, R^1 和 R^2 如关于PE10b所述进行选择。在PE13的又另一个特定实

施方案PE13c中, R^1 和 R^2 如关于PE10c所述进行选择。在PE13的再另一个特定实施方案PE13d中, R^1 和 R^2 如关于PE10d所述进行选择。

[0429] 在再另一个特定实施方案PE14中,本发明的化合物是三环杂环,其选自下面表1和表1a中所示的化合物、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或前述每一种的任何药学上可接受的盐,包括其所有比例的混合物。在PE14的又另一个特定实施方案PE14a中,所述化合物选自表1和表1a并且是如上文和权利要求中描述的式I的化合物。应当理解,在表1和表1a中描绘的每种单独化合物以及其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种和/或这样的化合物的任何药学上可接受的盐代表本发明的特定实施方案。在PE14或PE14a的又另一个特定实施方案PE14b中,所述化合物选自表1和表1a,是如上文和权利要求中描述的式I的化合物,并且属于SK-HEP1报告物测定中的组A和/或NCI-H226测定中的组A,如下表2所示。

[0430] 除非另外指出或在说明书和/或权利要求书中对特定取代基、基团、残基、基团或部分另外具体定义,否则本文中使用的以下定义应适用。

[0431] 本文中使用的术语“脂族基团(aliphatic)”或“脂族基团(aliphatic group)”是指完全饱和的或含有一个或多个不饱和单元的直链的(即,无支链的)或支链的、被取代的或未被取代的烃链,或完全饱和的或含有一个或多个不饱和单元(诸如一个或多个C=C双键和/或C≡C三键)、但不是芳族的单环烃或二环烃或三环烃(在本文中也称作为“碳环”、“环脂族基团”或“环烷基”),一般而言,并且如果本说明书或所附权利要求书中未另行定义,其具有与分子的其余部分的单个连接点。除非另外指出,否则脂族基团含有1至10(即,1、2、3、4、5、6、7、8、9或10)、1至8(即,1、2、3、4、5、6、7或8)或1至6(即,1、2、3、4、5或6)个脂族碳原子(分别是“C₁₋₁₀-脂族基团”、“C₁₋₈-脂族基团”和“C₁₋₆-脂族基团”)。在某些实施方案中,脂族基团含有1-5(即,1、2、3、4或5)个脂族碳原子(“C₁₋₅-脂族基团”)。在其它实施方案中,脂族基团含有1-4(即,1、2、3或4)个脂族碳原子(“C₁₋₄-脂族基团”)。在再其它的实施方案中,脂族基团含有1-3(即,1、2或3)个脂族碳原子(“C₁₋₃-脂族基团”),且在又其它实施方案中,脂族基团含有1-2个脂族碳原子(“C₁₋₂-脂族基团”)。在某些实施方案中,“环脂族基团”(“环烷基”)表示单环C₃-C₇烃(即,具有3、4、5、6或7个环碳原子的单环烃)或二环C₅₋₈烃(即具有5、6、7或8个环碳原子的二环烃),其是完全饱和的或含有一个或多个不饱和单元,但其不是芳族的,其具有与分子的其余部分的单个连接点。在另一个实施方案中,术语“环脂族基团”或“碳环”表示通过芳族、杂芳族或杂环或环系统的2个邻近环原子稠合至该芳族、杂芳族或杂环或环系统的单环或二环环脂族环系统;换言之,这样的碳环与其所稠合的环或环系统共享两个环原子,从而具有与分子的其余部分的两个连接点。在另一个实施方案中,术语“碳环”表示其中两个单环碳环通过相同的单个碳原子彼此稠合的二环螺环。一般而言,术语“脂族基团”在化学上可能的范围内涵盖直链的(即无支链的)、以及支链的烃链,如果在特定情况下没有不同定义。此外,一般而言,该术语在化学上可能的范围内涵盖未被取代的和被取代的烃部分,如果在特定情况下没有不同定义。脂族基团的典型取代基包括但不限于卤素、特别是F、氰基、羟基、烷氧基、未被取代的或单-或二取代的氨基、芳基、特别是未被取代的或被取代的苯基、杂芳基、特别是未被取代的或被取代的吡啶基或嘧啶基、杂环基、特别是未被取代的或被取代的吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基。合适的脂族基团包括但不限于直链的或支链的、被取代的或未被取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、环

烯基基团及其杂合物如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0432] 术语“烷基”通常表示饱和的脂族和无环部分,而术语“烯基”通常表示具有一个或多个C=C双键的不饱和的脂族和无环部分,且术语“炔基”通常表示具有一个或多个C≡C三键的脂族和无环部分。应当理解,术语“烯基”包含异构体的所有形式,即E-异构体、Z-异构体及其混合物(E/Z-异构体)。示例性的脂族基团是直链的或支链的、被取代的或未被取代的C₁₋₁₀-烷基、C₁₋₈-烷基、C₁₋₆-烷基、C₁₋₄-烷基、C₁₋₃-烷基、C₁₋₂-烷基、C₂₋₈-烯基、C₂₋₆-烯基、C₂₋₈-炔基、C₂₋₆-炔基基团和及其杂合物诸如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0433] 具体地,术语“C₁₋₃-烷基”表示具有1、2或3个碳原子的烷基基团,即饱和的无环脂族基团。示例性的C₁₋₃-烷基基团是甲基、乙基、丙基和异丙基。术语“C₁₋₄-烷基”表示具有1、2、3或4个碳原子的烷基基团。示例性的C₁₋₄-烷基基团是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基。术语“C₁₋₆-烷基”表示具有1、2、3、4、5或6个碳原子的烷基基团。示例性的C₁₋₆-烷基基团是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、正己基和2-己基。术语“C₁₋₈-烷基”表示具有1、2、3、4、5、6、7或8个碳原子的烷基基团。示例性的C₁₋₈-烷基基团是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、正己基、2-己基、正庚基、2-庚基、正辛基、2-辛基和2,2,4-三甲基戊基。术语“C₁₋₁₀-烷基”表示具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子的烷基基团。示例性的C₁₋₁₀-烷基基团是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、正己基、2-己基、正庚基、2-庚基、正辛基、2-辛基、2,2,4-三甲基戊基和正癸基。这些烷基基团中的每个可以是直链的或(除了C₁-烷基和C₂-烷基之外)支链的,并且可以是未被取代的或被1、2或3个可以相同或不同的取代基取代,并且如果在本说明书和/或所附权利要求书中在别处未另作规定则可以选自卤素(特别是F)、羟基、烷氧基、未被取代的或单-或二取代的氨基、芳基(特别是未被取代的或被取代的苯基)、杂芳基(特别是未被取代的或被取代的吡啶基或嘧啶基)、杂环基(特别是未被取代的或被取代的吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基)。示例性的被取代的烷基基团是二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、羟甲基、2-羟基乙基。

[0434] 在某些情况下,C₁₋₃-烷基、C₁₋₄-烷基、C₁₋₆-烷基、C₁₋₈-烷基、C₁₋₁₀-烷基基团(无支链和有支链二者)还可以包含其中1或2个非末端且不相邻的-CH₂- (亚甲基)基团被-O-、-S-替换和/或1或2个非末端且不相邻的-CH₂-或-CH-基团被-NH-或-N-替换的那些基团。这些替换产生例如(修饰的)烷基基团如-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-CH₂-S-CH₃、CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₃、CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃、CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₃、CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₃等。可以在说明书和/或权利要求书中在别处为特定的烷基取代基或基团定义-CH-和-CH₂-基团的其它和/或不同替换。如在上文中关于“未修饰的”烷基基团所描述,这些“修饰的”烷基基团可以任选地被1、2或3个可以相同或不同的取代基取代,并且如果在本说明书和/或所附权利要求书中在别处未另作规定则可以选自卤素(特别是F)、羟基、烷氧基、未被取代的或单-或二取代的氨基、芳基(特别是未被取代的或被取代的苯基)、杂芳基(特别是未被取代的或被取代的吡啶基或嘧啶基)、杂环基(特别是未被取代的或被取代的吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基)。示例性的修饰的烷基基团是CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-NH₂、CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-NH-C(=O)-CH₃、CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-NH-C(=O)-OC(CH₃)₃CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-NH₂、CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-NH-C(=O)-CH₃、CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-NH₂、CHR-CH(OH)-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-NH₂,其

中“R”表示另一个取代基。

[0435] 术语“ C_{3-7} -环烷基”表示具有3、4、5、6或7个环碳原子的如上面所定义的环脂族烃。同样,术语“ C_{3-6} -环烷基”表示具有3、4、5或6个环碳原子的环脂族烃。本文中使用的术语“环烷基”、“ C_{3-7} -环烷基”和“ C_{3-6} -环烷基”包含饱和的或含有一个或多个不饱和单元(诸如 $C=C$ 双键)的环状烃;这样的具有至少一个不饱和单元的环状烃也可以被称作“环烯基”基团。 C_{3-7} -环烷基基团可以是未被取代的或被1、2或3个取代基取代(除非在本说明书中在别处另有规定),所述取代基可以相同或不同,并且(除非在本说明书中在别处另有规定)选自 C_{1-6} -烷基、 $O-C_{1-6}$ -烷基(烷氧基)、卤素、羟基、未被取代的或单-或二取代的氨基、芳基(特别是未被取代的或被取代的苯基)。如果被取代, C_{3-7} -环烷基包含所有可能的立体异构体。示例性的 C_{3-7} -环烷基基团是环丙基、2-甲基-环丙基、环丙烯基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基。术语“二环 C_{5-8} -环烷基”表示具有5、6、7或8个环碳原子的如上面所定义的二环环脂族烃;其包括螺环系统,即其中二环 C_{5-8} -环烷基的两个碳环通过同一个碳原子彼此连接的环系统。二环 C_{5-8} -环烷基基团可以是未被取代的或被1、2或3个取代基取代(除非在本说明书中在别处另有规定),所述取代基可以相同或不同,并且(除非在本说明书中在别处另有规定)选自 C_{1-6} -烷基、 $O-C_{1-6}$ -烷基(烷氧基)、卤素、羟基、未被取代的或单-或二取代的氨基。如果被取代,二环 C_{5-8} -环烷基包含所有可能的立体异构体。示例性的二环 C_{5-8} -环烷基是螺[3.3]庚烷基、二环[2.2.1]庚烷-2-基、二环[2.2.2]辛烷-2-基、二环[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲基、二环[3.1.1]庚-2-烯-2-基。

[0436] 术语“脂族基团氧基(aliphatoxy)”表示通过氧原子(-O-)连接到另一个结构部分的如上面所定义的饱和的或不饱和的脂族基团或取代基。术语“ C_{1-6} -脂族基团氧基(aliphatoxy)”表示在脂族基团内具有1、2、3、4、5或6个碳原子的脂族基团氧基(aliphatoxy)基团。术语“烷氧基”表示饱和的脂族基团氧基(aliphatoxy)的一个特定亚组,即表示通过氧原子(-O-)连接至另一个结构部分的烷基取代基和残基。有时,它也被称作“O-烷基”并且更具体地称作“O- C_{1-2} -烷基”、“O- C_{1-3} -烷基”、“O- C_{1-4} -烷基”、“O- C_{1-6} -烷基”、“O- C_{1-8} -烷基”。与类似的烷基基团一样,它可以是直链或(除了-O- C_1 -烷基和-O- C_2 -烷基之外)支链的,并且可以是未被取代的或被1、2或3个可以相同或不同的取代基取代,并且如果本说明书中在别处没有不同规定,则选自卤素、未被取代的或单-或二取代的氨基。示例性的烷氧基基团是甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基。

[0437] 术语“亚烷基”表示二价脂族基团并且特别表示二价烷基基团。“亚烷基链”是聚亚甲基基团,即, $-(CH_2)_j-$,其中j是正整数,优选1、2、3、4、5或6。在本发明的上下文中,“ C_{1-3} -亚烷基”表示分别具有1、2和3个 $-CH_2-$ 基团的亚烷基部分;但是,术语“亚烷基”不仅包括直链亚烷基基团,即“亚烷基链”,还包括支链亚烷基基团。术语“ C_{1-6} -亚烷基”表示直链的亚烷基部分,即亚烷基链,或支链的亚烷基部分,并且具有1、2、3、4、5或6个碳原子。术语“ C_{2-6} -亚烷基”表示具有2、3、4、5或6个碳原子的亚烷基部分,而“ C_{3-4} -亚烷基”表示具有3或4个碳原子的亚烷基部分,且“ C_{2-3} -亚烷基”表示具有2或3个碳原子的亚烷基部分。被取代的亚烷基是其中一个或多个亚甲基氢原子被(或用)取代基替换的基团。合适的取代基包括本文关于被取代的烷基基团描述的那些。在某些情况下,亚烷基链的1或2个亚甲基基团可以被例如O、S和/或NH或N- C_{1-4} -烷基替换。示例性的亚烷基基团是 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、-

$\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。

[0438] 术语“亚烯基”表示二价烯基基团。被取代的亚烯基链是含有至少一个双键的聚亚甲基,其中一个或多个氢原子被取代基替代。合适的取代基包括本文关于被取代的脂族基团描述的那些。术语“亚烯基”不仅表示直链二价亚烯基基团,即亚烯基链,而且还表示支链亚烯基基团。术语“ C_{2-6} -亚烯基”表示具有2、3、4、5或6个碳原子的亚烯基基团。

[0439] 术语“亚炔基”表示二价炔基基团。被取代的亚炔基链是含有至少一个三键的聚亚甲基基团,其中一个或多个氢原子被取代基替换。合适的取代基包括本文关于被取代的脂族基团描述的那些。

[0440] 术语“卤素”是指F、Cl、Br或I。

[0441] 术语“杂原子”是指氧(O)、硫(S)或氮(N)中的一个或多个,包括氮或硫的任何氧化形式,例如N-氧化物、亚砷和砷;任何碱性氮或杂环或杂芳环的可取代氮的季铵化形式,例如N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或N-SUB,其中SUB是合适的取代基(如在N取代的吡咯烷基中)。

[0442] 单独地或作为更大部分(如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中)的一部分使用的术语“芳基”表示具有共五至十四个环成员的单环、二环和三环环系统,该环成员是碳原子,其中所述系统中的至少一个环是芳族的,即,它具有 $(4n+2)$ 个 π (pi)电子(其中n为选自0、1、2、3的整数),所述电子在系统上是离域的,并且其中所述系统中的每个环含有三至七个环成员。优选地,芳基系统中的所有环或整个环系统都是芳族的。术语“芳基”与术语“芳基环”互换使用。在本发明的某些实施方案中,“芳基”表示“芳族环系统”。更具体地说,那些芳族环系统可以是具有5、6、7、8、9、10、11、12、13、14个环碳原子的单环、二环或三环。甚至更具体地说,那些芳族环系统可以是具有6、7、8、9、10个环碳原子的单环或二环。示例性的芳基基团是苯基、联苯基、萘基、蒽基等,其可以是未被取代的或被一个或多个相同或不同的取代基取代。正如它们在本文中所使用,在术语“芳基”或“芳族环系统”的范围内还包括其中芳族环耦合到一个或多个非芳族环的基团,诸如茛满基、邻苯二酰亚胺基、萘酰亚胺基(naphthimidyl)、菲啶基或四氢萘基等。在后一种情况下,“芳基”基团或取代基通过环系统的芳族部分连接至其侧基。

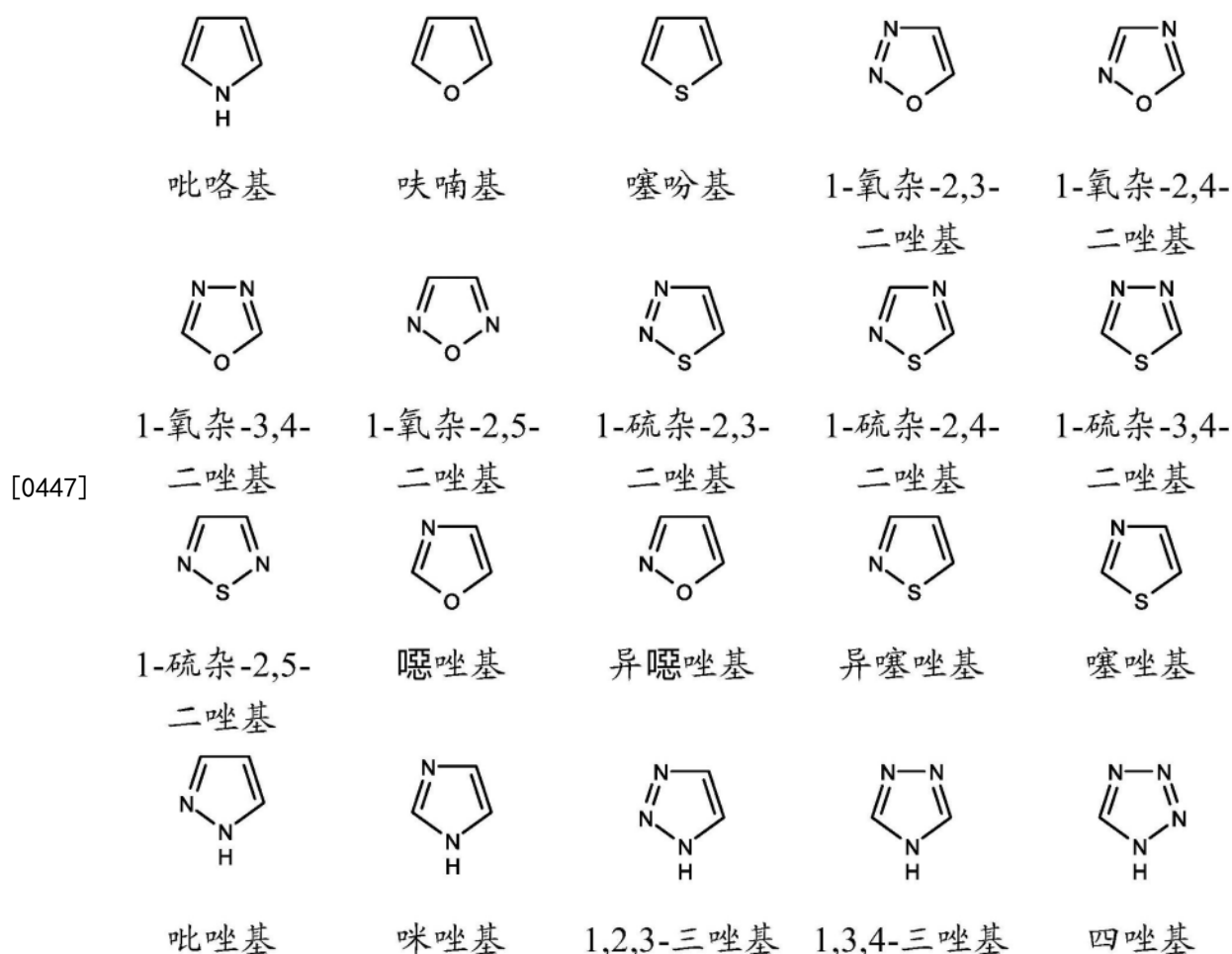
[0443] 术语“苯并”表示通过两个相邻碳原子与另一个环耦合的六元芳族环(具有碳环原子),所述另一个环是环脂族环、芳族环、杂芳族环或杂环(杂脂族环);结果,形成具有至少两个环的环系统,其中苯并环与它所耦合的另一个环共享两个共同的碳原子。例如,如果苯并环耦合至苯基环,则形成萘(naphthalene)环系统;而使苯并环与吡啶耦合则提供喹啉或异喹啉;使苯并环与环戊烯环耦合则提供茛环。

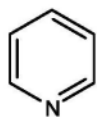
[0444] 单独地或作为更大部分(例如,“杂芳烷基”或“杂芳烷氧基”)的一部分使用的术语“杂芳基”和“杂芳-”表示这样的基团:其具有3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14个环原子(所述原子是碳和杂原子),优选5、6、9或10个环原子;具有在环状阵列中共享的6、10或14个 π (pi)电子;并且除碳原子外还具有1、2、3、4或5个杂原子。术语“杂原子”表示氮、氧或硫,并且包括氮或硫的任何氧化形式,以及碱性氮的任何季铵化形式。换言之,“杂芳基”环或环系统(或杂芳族环或环系统)也可以描述为芳族杂环。杂芳基基团包括但不限于噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻

唑基、噻二唑基、呋喃基、吡啶基(吡啶基)、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、嘌呤基、嘌呤基、萘啶基、蝶啶基和吡咯并吡啶基,特别是吡咯并[2,3-b]吡啶基。本文中使用的术语“杂芳基”和“杂芳-”还包括这样的基团:其中杂芳族环稠合至一个或多个芳基环、环脂族环或杂环基环,其中基团或连接点优选位于杂芳族环上,或如果存在的话则位于芳基环上。非限制性例子包括吡啶基、异吡啶基、苯并噻吩基(苯并噻吩基)、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡唑基、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-喹唑啉基、呋唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、9H-呋唑基、二苯并呋喃基和吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。例如,吡啶基环可以通过六元芳基环的环原子之一连接,或者通过五元杂芳基环的环原子之一连接。杂芳基基团任选地是单环、二环或三环的。术语“杂芳基”与术语“杂芳基环”、“杂芳基基团”或“杂芳族基团”互换使用,所述术语中的任一个包括未被取代的或被一个或多个相同或不同的取代基取代的环。术语“杂芳烷基”表示被杂芳基取代的烷基基团,其中所述烷基和杂芳基部分独立地任选地被取代。

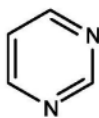
[0445] 杂芳基环可以在其杂环原子或碳环原子中的任一个处与其侧基连接,该连接产生稳定的结构或分子:所述环原子中的任一个可以是未被取代的或被取代的。

[0446] 在本发明中使用的“杂芳基”取代基的典型例子的结构如下所示:

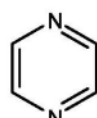




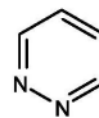
吡啶基
(吡啶基)



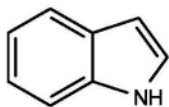
嘧啶基



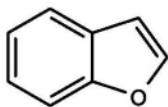
吡嗪基



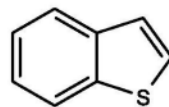
吡嗪基



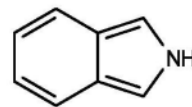
吲哚基



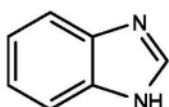
苯并呋喃基



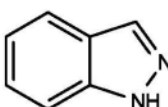
苯并噻吩基



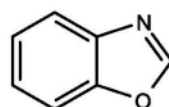
异吲哚基



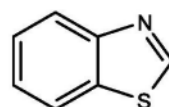
苯并咪唑基



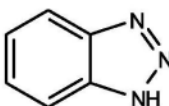
吲唑基



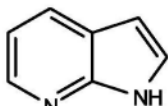
苯并噁唑基



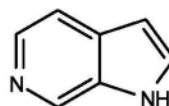
苯并噻唑基



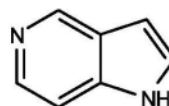
[0448] 苯并三唑基



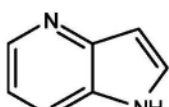
吡咯并[2,3-*b*]吡
啶基



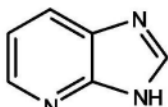
吡咯并[2,3-*c*]吡
啶基



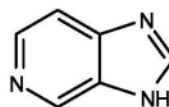
吡咯并[3,2-*c*]吡
啶基



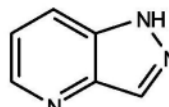
吡咯并[3,2-*b*]吡
啶基



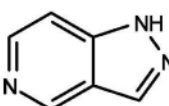
咪唑并[4,5-*b*]
吡啶基



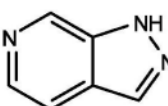
咪唑并[4,5-*c*]
吡啶基



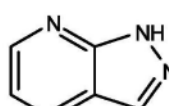
咪唑并[4,3-*d*]
吡啶基



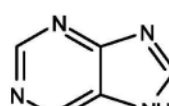
咪唑并[4,3-*c*]
吡啶基



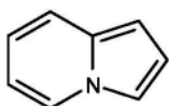
咪唑并[3,4-*c*]
吡啶基



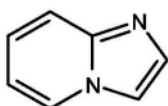
咪唑并[3,4-*b*]
吡啶基



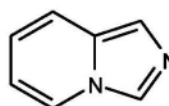
嘌呤基



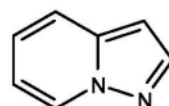
吲哚基



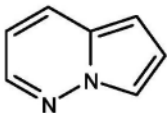
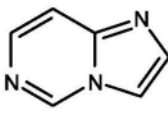
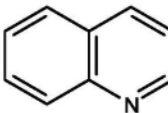
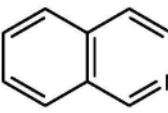
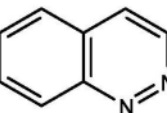
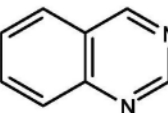
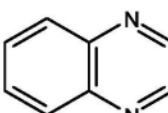
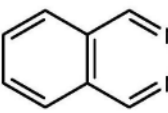
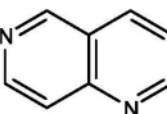
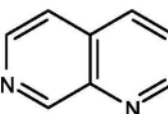
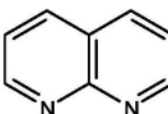
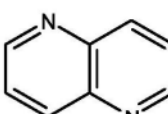
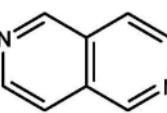
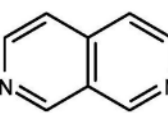
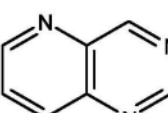
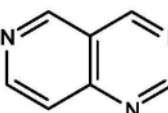
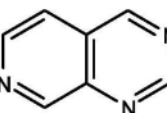
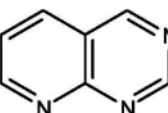
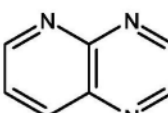
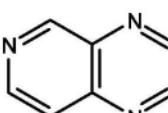
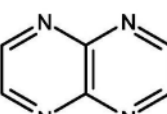
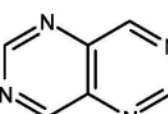
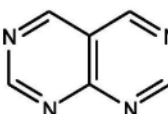
咪唑并[1,2-*a*]
吡啶基



咪唑并[1,5-*a*]
吡啶基



咪唑并[1,5-*a*]
吡啶基

			
吡咯并[1,2- <i>b</i>] 吡嗪基	咪唑并[1,2- <i>c</i>]噻 啶基	喹啉基	异喹啉基
			
噌啉基	喹啉基	喹啉基	酞嗪基
			
1,6-萘啶基	1,7-萘啶基	1,8-萘啶基	1,5-萘啶基
			
2,6-萘啶基	2,7-萘啶基	吡啶并[3,2- <i>d</i>]噻 啶基	吡啶并[4,3- <i>d</i>]噻 啶基
			
吡啶并[3,4- <i>d</i>]噻 啶基	吡啶并[2,3- <i>d</i>]噻 啶基	吡啶并[2,3- <i>d</i>] 吡嗪基	吡啶并[3,4- <i>b</i>] 吡嗪基
			
吡嗪并[2,3- <i>b</i>] 吡嗪基	噻啶并[5,4- <i>d</i>]噻 啶基	噻啶并[4,5- <i>d</i>]噻 啶基	

[0450] 那些杂芳基取代基可以通过适合于这样的连接的其环原子中的任一个与任何侧基连接。

[0451] 本文中使用的术语“杂环”、“杂环基”、“杂环基团”和“杂环”互换使用并表示具有5、6、7、8、9、10、11、12、13、14个环原子的稳定单环、二环或三环杂环部分，其中所述环原子中的1、2、3、4、5个是杂原子且其中该杂环部分是饱和的或部分不饱和的；作为芳族环或环系统的杂环部分通常被称作如上文描述的“杂芳基”部分。优选地，所述杂环是稳定的饱和的或部分不饱和的3-、4-、5-、6-或7-元单环或7-、8-、9-、10-或11-元二环或11-、12-、13-或

14-元三环杂环部分。

[0452] 当参考杂环的环原子使用时,术语“氮”包括被取代的氮。作为一个例子,在具有1-3个选自氧、硫或氮的杂原子的饱和的或部分不饱和的环中,所述氮是N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或N-SUB,其中SUB是合适的取代基(如在N取代的吡咯烷基中)。

[0453] 在术语“杂环”的上下文中,术语“饱和的”表示完全饱和的杂环系统,如吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌啶酮基、四氢呋喃基、硫杂环己烷基和二氧代硫杂环己烷基。关于术语“杂环”,术语“部分不饱和的”表示这样的杂环系统:(i)其含有一个或多个不饱和单元,例如C=C或C=杂原子键,但其不是芳族的,例如,四氢吡啶基;或(ii)其中(饱和的或不饱和的、但非芳族的)杂环与芳族或杂芳族环系统稠合,但其中“部分不饱和的杂环”通过系统的“杂环”部分的环原子之一而不是通过芳族或杂芳族部分连接至分子的其余部分(其侧基)。该第一类(i)“部分不饱和的”杂环也可以被称作“非芳族部分不饱和的”杂环。该第二类(ii)“部分不饱和的”杂环也可以被称作(二环或三环)“部分芳族”杂环,表明该杂环的至少一个环是饱和的或不饱和的但非芳族的杂环,其与至少一个芳族或杂芳族环系统稠合。这些“部分芳族”杂环的典型例子是1,2,3,4-四氢喹啉基和1,2,3,4-四氢异喹啉基。

[0454] 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,并且任何环原子可以是未被取代的或被取代的。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、四氢吡喃基、硫杂环己烷基、二氧代硫杂环己烷基、四氢噻吩基、吡咯烷基、哌啶基、吡咯啉基、吗啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二氧杂环己烷基、二氧杂环戊烷基、二氮杂卓基、氧杂氮杂卓基、硫杂氮杂卓基、吗啉基和奎宁环基。术语“杂环”、“杂环基”、“杂环基环”、“杂环基团”、“杂环部分”和“杂环基团”在本文中可互换地使用,并且还包括这样的基团:其中杂环基环稠合到一个或多个芳基、杂芳基或环脂族环,诸如吲哚基、3H-吲哚基、色满基、菲啶基或四氢喹啉基,其中基团或连接点位于杂环基环上。杂环基基团任选地是单环、二环或三环的。术语“杂环基烷基”表示被杂环基取代的烷基基团,其中所述烷基和杂环基部分独立地是未被取代的或被取代的。

[0455] 如果单独使用或与其它术语组合使用,例如,“生物电子等排体基团”,术语“生物电子等排体”表示这样的化合物或基团、基团(radical)、部分、取代基等:其引起与另一种化合物、基团、基团(radical)、部分或取代基类似的生物学效应,尽管它们在结构上彼此不同。在更广泛的意义上,“生物电子等排体”可以理解为具有近乎相同的分子形状和体积、大致相同的电子分布、并表现出相似物理性质的化合物或基团。生物电子等排体的典型例子是表现出与羧酸基团相似的物理化学性质的羧酸生物电子等排体(“羧酸生物电子等排体”)。这样的羧酸生物电子等排体基团或基团(radical)可以用来代替羧酸基团或基团(radical),从而提供与羧酸基团性质相似的性质,但与羧酸基团相比可能表现出某些不同的性质,例如,降低的极性、增加的亲脂性或增强的药代动力学性质。羧酸生物电子等排体的典型例子包括但不限于-CN、氟、酰胺、磺酰胺、磺酰亚胺和几种芳族和非芳族杂环诸如羟基取代的异噁唑、磺酰氨基取代的噁二唑和氧代-噁二唑(例如,5-氧代-2,5-二氢-1,2,4-噁二唑)和特别是四唑,例如1H-1,2,3,4-四唑、2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑。

[0456] 本文使用的术语“不饱和的”是指,部分或基团或取代基具有一个或多个不饱和单元。

[0457] 如本文中参考任何环、环系统、环部分等使用的,术语“部分不饱和的”表示包括至少一个双键或三键的环部分。术语“部分不饱和的”意图涵盖具有多个不饱和位点的环。具体而言,它涵盖:(i) 不含任何芳族或杂芳族基团或部分的不饱和(单环、二环或三环)环系统;和(ii) 二环或三环环系统,其中该系统的一个环是芳族或杂芳族环,其与另一个既不是芳族也不是杂芳族环的环稠合,例如四氢萘基或四氢喹啉基。第一类(i)的“部分不饱和的”环、环系统、环部分也可以被称作“非芳族部分不饱和的”环、环系统、环部分,而第二类(ii)可以被称作“部分芳族”环、环系统、环部分。

[0458] 本文中使用的术语“二环的”、“二环”或“二环环系统”表示在环系统的两个环之间具有一个或多个共同原子的任何二环环系统(即碳环的或杂环的),其为饱和的或具有一个或多个不饱和单元(即是部分不饱和的)或芳族的。因此,所述术语包括任何允许的环稠合,如邻位稠合或螺环。本文中使用的术语“杂二环的”是“二环的”的子集,其要求一个或多个杂原子存在于双环的一个或两个环中。这样的杂原子可以存在于环连接部并且被任选取代,且可以选自氮(包括N-氧化物)、氧、硫(包括氧化形式诸如砷和磺酸盐)、磷(包括氧化形式诸如磷酸盐)、硼等。在某些实施方案中,二环基团具有7-12个环成员和0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。同样,术语“三环的”、“三环”或“三环环系统”表示任何三环环系统(即碳环的或杂环的)、饱和的或具有一个或多个不饱和单元(即部分不饱和的)或芳族的,其中二环环系统(如上面所定义)与另一个第三环稠合。因此,所述术语包括任何允许的环稠合。本文中使用的术语“杂三环的”是“三环的”的子集,其要求在三环的一个或两个环中存在一个或多个杂原子。这样的杂原子可以存在于环连接部并且被任选取代,且可以选自氮(包括N-氧化物)、氧、硫(包括氧化形式诸如砷和磺酸盐)、磷(包括氧化形式诸如磷酸盐)、硼等。在某些实施方案中,三环基团具有10-14个环成员和0-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。

[0459] 如本文描述的,本发明的一些化合物含有“被取代的”或“任选地被取代的”部分。一般而言,术语“被取代的”,无论之前有无术语“任选地”,是指指定部分的一个或多个氢被合适的取代基替换。“被取代的”适用于从结构明示或暗示的一个或多个氢。除非另外指出,否则“被取代的”或“任选地被取代的”基团在该基团的每个可取代的位置处均具有合适的取代基,并且当在任何给定结构中的超过一个位置被从特定组中选择的超过一个取代基所取代时,该取代基在每个位置处可以相同或不同。如果某个基团、取代基、部分或基团是“单取代的”,则它带有一(1)个取代基。如果它是“二取代的”,则它带有两(2)个取代基,所述取代基相同或不同;如果它是“三取代的”,则它带有三(3)个取代基,其中所有三个相同,或者两个相同而第三个不同,或者所有三个彼此不同。本发明所考虑的取代基组合优选是形成稳定的或化学上可行的化合物的那些取代基组合。本文中使用的术语“稳定的”表示在经历允许其生产、检测并且在某些实施方案中回收、纯化并且用于本文公开的一个或多个目的的条件时,不会实质上改变的化合物。

[0460] 如果在说明书或所附权利要求书中在别处没有另外规定,则应当理解,可取代碳上的每个任选取代基是独立地选自以下的单价取代基:卤素; $-(CH_2)_{0-4}R^0$; $-(CH_2)_{0-4}OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}R^0$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^0)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, 其可以被一个或多个 R^0 取代; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, 其可以被一个或多个 R^0 取代; $-CH=CHPh$, 其可以被一个或多个 R^0 取代; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基, 其可以被一个或多个 R^0 取代; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)R^0$; $-N(R^0)C(S)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)NR^0_2$; $-N(R^0)C(S)$

NR_2° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}_2^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}_3^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}_2^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_2^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}_2^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2^\circ$; $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}=\text{C}(\text{NR}_2^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}_2^\circ$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}_2^\circ$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OP}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{SiR}_3^\circ$; $-(\text{C}_{1-4}\text{直链或支链亚烷基})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; 或 $-(\text{C}_{1-4}\text{直链或支链亚烷基})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 。应当理解,“Ph”是指苯基;且“ $-(\text{CH}_2)_{0-4}$ ”是指,如果下标为“0”(零)则不存在亚烷基基团,或者是指存在具有1、2、3或4个 CH_2 单元的亚烷基基团。

[0461] 每个 R° 独立地是氢、卤素、 C_{1-6} 脂族基团、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2-$ (5-6元杂芳基环)、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基环,或者尽管上文进行了定义,但是 R° 的两次独立出现与它们的插入原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和的、部分不饱和的或芳基单环或二环,其可以被 R° 的饱和碳原子上的选自 $=\text{O}$ 和 $=\text{S}$ 的二价取代基取代;或每个 R° 任选地被独立地选自以下的单价取代基取代:卤素、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\lambda$ 、 $-(\text{卤代}\text{R}^\lambda)$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\lambda$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\lambda)_2$; $\text{O}(\text{卤代}\text{R}^\lambda)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\lambda$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\lambda$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\lambda$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\lambda$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}_2^\lambda$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SiR}_3^\lambda$ 、 $-\text{OSiR}_3^\lambda$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{SR}^\lambda$ 、 $-(\text{C}_{1-4}\text{直链或支链亚烷基})\text{C}(\text{O})\text{OR}^\lambda$ 或 $-\text{SSR}^\lambda$ 。应当理解,“Ph”是指苯基;“卤代”是指卤素;且“ $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ ”是指,如果下标为“0”(零)则不存在亚烷基基团,或者存在具有1或2个 CH_2 单元的亚烷基基团。

[0462] 每个 R^λ 独立地选自 C_{1-4} 脂族基团、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基环,且其中每个 R^λ 是未被取代的或者在前面有卤代的情况下仅被一个或多个卤素取代;或其中饱和碳上的任选取代基是独立地选自以下的二价取代基: $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNR}_2^*$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$ 、 $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$ 、 $=\text{NR}^*$ 、 $=\text{NOR}^*$ 、 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}_2^*))_{2-3}\text{O}-$ 或 $-\text{S}(\text{C}(\text{R}_2^*))_{2-3}\text{S}-$,或结合到“任选地被取代的”基团的连位可取代的碳的二价取代基是 $-\text{O}(\text{CR}_2^*)_{2-3}\text{O}-$,其中 R^* 的每次独立出现选自氢、 C_{1-6} 脂族基团或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基环。

[0463] 当 R^* 是 C_{1-6} 脂族基团时, R^* 任选地被卤素、 $-\text{R}^\lambda$ 、 $(\text{卤代}\text{R}^\lambda)$ 、 OH 、 $-\text{OR}^\lambda$ 、 $-\text{O}(\text{卤代}\text{R}^\lambda)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\lambda$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^\lambda$ 、 $-\text{NR}_2^\lambda$ 或 $-\text{NO}_2$ 取代,其中每个 R^λ 独立地选自 C_{1-4} 脂族基团、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基环,且其中每个 R^λ 是未被取代的或者在前面有卤代的情况下仅被一个或多个卤素取代。

[0464] 在可取代的氮上的任选取代基独立地是 $-\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{NR}_2^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_2^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}_2^\dagger$ 或 $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$;其中每个 $\text{R}^\dagger$ 独立地是氢、 C_{1-6} 脂族基团、未被取代的 $-\text{OPh}$ 、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的5-6元饱和的、

部分不饱和的或芳基环,或者, $R^{\dagger}$ 的两次独立出现与它们的插入原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的3-12元饱和的、部分不饱和的或芳基单环或二环;其中当 $R^{\dagger}$ 是 C_{1-6} 脂族基团时, $R^{\dagger}$ 任选地被卤素、 $-R^{\lambda}$ 、 $-(\text{卤代}R^{\lambda})$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\lambda}$ 、 $-\text{O}(\text{卤代}R^{\lambda})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\lambda}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\lambda}$ 、 $-\text{NR}_2^{\lambda}$ 或 $-\text{NO}_2$ 取代,其中每个 R^{λ} 独立地选自 C_{1-4} 脂族基团、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基环,且其中每个 R^{λ} 是未被取代的或者在前面有卤代的情况下仅被一个或多个卤素取代。应当理解,“Ph”是指苯基;且“卤代”是指卤素。

[0465] 术语“溶剂化物”是指本发明的化合物与溶剂、优选含有化学计量的或非化学计量的量的溶剂的药学上可接受的溶剂的加成形式。一些化合物倾向于在结晶固体状态中捕获固定摩尔比的溶剂分子,从而形成溶剂化物。如果溶剂是水,则形成的溶剂化物是水合物,例如半水合物、一水合物或二水合物。如果溶剂是醇,则形成的溶剂化物是醇化物,例如甲醇化物或乙醇化物。如果溶剂是醚,则形成的溶剂化物是醚络合物,例如,乙醚络合物。

[0466] 术语“N-氧化物”是指含有胺氧化物部分(即叔胺基团的氧化物)的本发明的这样的化合物。

[0467] 式I的化合物可能具有一个或多个手性中心,这也取决于它们可能带有的取代基的性质。因此,它们可能以各种对映异构和非对映异构形式出现,视情况而定,并且可以是外消旋的或光学活性的形式。因此,本发明还涉及这些化合物的光学活性形式、对映异构体、外消旋体、非对映异构体、其所有比例的混合物,就本发明的目的而言统称为“立体异构体”。由于根据本发明的化合物的外消旋体或立体异构体的药物活性可能不同,因此可能需要使用特定的立体异构体,例如一种特定的对映异构体或非对映异构体。在这些情况下,作为外消旋体或甚至其中间体获得的根据本发明的化合物可以通过本领域技术人员已知的化学或物理措施分离成立体异构的(对映异构的、非对映异构的)化合物。可以用于获得富集或纯形式的本发明的化合物的一种或多种特定立体异构体的另一个方案利用立体选择性的合成程序,例如应用立体异构体富集或纯形式的起始材料(例如使用带有手性中心的特定起始材料的纯的或富集的(R)-或(S)-对映异构体)或利用手性试剂或催化剂,特别是酶。在本发明的上下文中,术语“纯的对映异构体”通常表示等于或大于95%、优选地 $\geq 98\%$ 、更优选地 $\geq 98.5\%$ 、更优选地 $\geq 99\%$ 的一种对映异构体相对于另一种对映异构体(其对映体)的相对纯度。

[0468] 因此,例如,具有一个或多个手性中心并作为外消旋体或者对映异构体或非对映异构体的混合物出现的本发明的化合物可以通过本身已知的方法分级分离或拆分为其光学纯的或富集的异构体,即对映异构体或非对映异构体。本发明的化合物的分离可以通过色谱进行,例如在手性相或非手性相上的柱分离,或者通过从任选光学活性溶剂中重结晶,或者通过使用光学活性的酸或碱,或者通过用光学活性试剂(诸如例如光学活性醇)衍生化并随后消除基团。

[0469] 在本发明的上下文中,术语“互变异构体”表示可以以互变异构形式存在并表现出互变异构现象的本发明的化合物;例如,羰基化合物可以以其酮和/或其烯醇形式存在并表现出酮-烯醇互变异构现象。那些互变异构体可以以其单独形式出现,例如酮或烯醇形式,或其混合物形式,并且单独地或以任何比例的混合物形式一起要求保护。这同样适用于顺/反异构体、E/Z异构体、构象异构体等。

[0470] 在一个实施方案中,本发明的化合物是游离碱或酸的形式(视情况而定),即其非盐(或无盐)形式。在另一个实施方案中,本发明的化合物是药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、或药学上可接受的盐的药学上可接受的溶剂化物的形式。

[0471] 术语“药学上可接受的盐”表示由药学上可接受的碱或酸(包括无机碱或酸和有机碱或酸)制备的盐。在本发明的化合物含有一个或多个酸性或碱性基团的情况下,本发明还包括它们相应的药学上可接受的盐。因此,含有酸性基团(诸如羧基基团)的本发明的化合物可以以盐形式存在,并且可以根据本发明用作例如碱金属盐、碱土金属盐、铝盐或铵盐。这样的盐的更精确例子包括锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、钡盐或者与氨或有机胺(诸如、例如,乙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、哌啶、N-甲基谷氨酰胺或氨基酸)形成的盐。这些盐容易得到,例如,通过使具有酸性基团的化合物与合适的碱(例如氢氧化锂、氢氧化钠、丙醇钠、氢氧化钾、乙醇钾、氢氧化镁、氢氧化钙或氢氧化钡)反应。本发明的化合物的其它碱盐包括但不限于铜(I)、铜(II)、铁(II)、铁(III)、锰(II)和锌盐。含有一个或多个碱性基团(例如可以被质子化的基团)的本发明的化合物可以以盐形式存在,并且其根据本发明可以以它们与无机或有机酸形成的加成盐的形式使用。合适的酸的例子包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、萘二磺酸、磺基乙酸、三氟乙酸、草酸、乙酸、酒石酸、乳酸、水杨酸、苯甲酸、碳酸、甲酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、丙二酸、马来酸、苹果酸、扑酸、扁桃酸、氨基磺酸、苯基丙酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、异烟酸、柠檬酸、己二酸、牛磺胆酸、戊二酸、硬脂酸、谷氨酸或天冬氨酸、以及本领域技术人员已知的其它酸。所形成的盐包括盐酸盐、氯化物、氢溴酸盐、溴化物、碘化物、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐(甲磺酸盐)、甲苯磺酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、甲酸盐、乙酸盐、磺基乙酸盐、三氟甲基磺酸盐、草酸盐、丙二酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、扑酸盐、扁桃酸盐、富马酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、戊二酸盐、硬脂酸盐、天冬氨酸盐和谷氨酸盐。此外,从本发明的化合物形成的盐的化学计量学可以为1的整数或非整数倍。

[0472] 可以用诸如以下试剂将含有碱性含氮基团的本发明的化合物季铵化:(C_1-C_4)烷基卤化物,例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基的氯化物、溴化物和碘化物;硫酸二(C_1-C_4)烷基酯,例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯和硫酸二戊酯;($C_{10}-C_{18}$)烷基卤化物,例如癸基、十二烷基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂酰的氯化物、溴化物和碘化物;以及芳基(C_1-C_4)烷基卤化物,例如苄基氯和苄基溴。可以用这样的盐来制备水溶性和油溶性的根据本发明的化合物。

[0473] 如果本发明的化合物在分子中同时含有酸性和碱性基团,则除了提到的盐形式之外,本发明还包括内盐或甜菜碱(两性离子)。相应的盐可以通过本领域技术人员已知的常规方法获得,例如通过使这些与有机或无机酸或碱在溶剂或分散剂中接触,或通过与其它盐的阴离子交换或阳离子交换。本发明还包括本发明的化合物的所有盐,其由于低生理学相容性,不直接适用于药物,但其可用作例如化学反应的中间体或用于制备药学上可接受的盐。

[0474] 因此,下述物品也符合本发明:

[0475] (a) 化合物的所有立体异构体或互变异构体,包括其所有比例的混合物;

[0476] (b) 在(a)下提及的化合物和物品的药学上可接受的盐;

[0477] (c) 在(a)和(b)下提及的化合物和物品的药学上可接受的溶剂化物;

[0478] (d) 在(a)、(b)和(c)下提及的化合物和物品的N-氧化物。

[0479] 应当理解,在上面和在下面对化合物的所有引用旨在包括这些物品,特别是化合物的药学上可接受的溶剂化物、或其药学上可接受的盐的药学上可接受的溶剂化物。

[0480] 此外,本发明的化合物旨在包括其同位素标记形式。除了以下事实以外,式I的化合物的同位素标记的形式与该化合物相同:所述化合物的一个或多个原子被原子质量或质量数与自然界中常见的所述原子的原子质量或质量数不同的一个或多个原子替换。容易商购得到且可以通过众所周知的方法掺入本发明的化合物中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,分别例如 ^2H (D)、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有一个或多个上述同位素和/或其它原子的其它同位素的式I的化合物或其药学上可接受的盐意图成为本发明的一部分。同位素标记的式I的化合物可以以许多有益的方式使用。例如,同位素标记的本发明的化合物(其中例如已经掺入放射性同位素,诸如 ^3H 或 ^{14}C)适合用于药物和/或底物组织分布测定。由于易于制备和优良的可检测性,特别优选这些放射性同位素,即氚(^3H)和碳-14(^{14}C)。较重的同位素例如氘(^2H) 在式I的化合物中的掺入具有治疗益处,这归因于该同位素标记的化合物的较高代谢稳定性。较高代谢稳定性直接转化为增加的体内半衰期或更低的剂量,其在大多数情况下代表本发明的优选实施方案。通常,通过进行在合成方案及有关描述中、在实施例部分中和在本说明书的制备部分中公开的操作,用易得的同位素标记的反应物替换非同位素标记的反应物,可以制备同位素标记的式I的化合物。

[0481] 为了通过初级动力学同位素效应控制所述化合物的氧化代谢的目的,还可以将氘(^2H ;D)掺入式I的化合物中。所述初级动力学同位素效应是由同位素核数的交换而引起的化学反应速率的变化,所述变化又由在该同位素交换后共价键形成所需的基态能的变化引起。较重同位素的交换经常导致化学键的基态能的降低,因此使限速键断裂的速率降低。如果键断裂发生在沿多产物反应的坐标的鞍点区或其附近,则可以显著改变产物分布比率。作为解释:如果氘与不可交换位点的碳原子键合时, $k_M/k_D=2-7$ 的速率差异是典型的。如果将该速率差异成功地应用于易于氧化的式I的化合物,则可显著地改变该化合物在体内的特性,并导致改善的药代动力学性质。

[0482] 在发现和开发治疗剂时,本领域技术人员试图优化药代动力学参数,并同时保持合乎需要的体外性质。有理由推测,许多具有差药代动力学性质的化合物易于氧化代谢。目前可得到的体外肝微粒体测定会提供关于这类氧化代谢的过程的有价值的信息,所述信息又允许合理地设计通过对抗这样的氧化代谢而具有提高的稳定性的氘代的式I的化合物。由此得到式I的化合物的药代动力学性质的显著改善,并且可以以下述方式定量地表示:体内半衰期($t/2$)、最大治疗效果时的浓度($C_{\max}$)、剂量响应曲线下面积(AUC)和F的增加;以及降低的清除率、剂量和材料成本。

[0483] 以下内容意图说明上述内容:将具有氧化代谢的多个潜在攻击位点(例如苄基上的氢原子和与氮原子键合的氢原子)的式I的化合物制备为一系列类似物,其中氢原子的不同组合被氘原子替代,从而这些氢原子中的一些、大部分或全部被氘原子替代。半衰期确定能够有利地并精确地确定已经改善的抗氧化代谢的改善的程度。以此方式确定,作为该类氘-氢交换的结果,母体化合物的半衰期可以延长多达100%。

[0484] 本发明的化合物中的氘-氢交换也可以用于实现起始化合物的代谢物谱的有利改变,以便减少或消除不希望的有毒代谢物。例如,如果有毒代谢物通过氧化性的碳-氢(C-H)

键断裂而产生,那么可以合理地假定,氘代的类似物将极大地减少或消除不希望的代谢物的产生,即使特定的氧化不是定速步骤。关于氘-氢交换的现有技术状态的其它信息,可以参见例如,Hanzlik等人,J.Org.Chem.55,3992-3997,1990,Reider等人,J.Org.Chem.52,3326-3334,1987,Foster,Adv.Drug Res.14,1-40,1985,Gillette等人,Biochemistry 33(10)2927-2937,1994,和Jarman等人.Carcinogenesis 16(4),683-688,1995。

[0485] 此外,本发明涉及药物组合物,其包含至少一种式I的化合物、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体以及前述每一种的药学上可接受的盐(包括其所有比例的混合物)作为活性成分,以及药学上可接受的载体。

[0486] 就本发明的目的而言,术语“药物组合物”(或“药物制剂”)表示包含一种或多种活性成分以及一种或多种构成载体的惰性成分的组合物或产品,以及由任何两种或更多种成分的组合、络合或聚集而直接或间接得到的任何产品,或者由一种或多种成分的分解而直接或间接得到的任何产品,或者由一种或多种成分的其它类型反应或相互作用而直接或间接得到的任何产品。因此,本发明的药物组合物涵盖通过混合至少一种本发明的化合物和药学上可接受的载体而制成的任何组合物。它可以进一步包含生理上可接受的赋形剂、助剂、辅助剂、稀释剂和/或除本发明的化合物之外的另外的药学活性物质。

[0487] 所述药物组合物包括适合口服、直肠、局部、胃肠外(包括皮下、肌肉内和静脉内)、眼(眼科)、肺(鼻或颊吸入)或鼻施用的组合物和药物制剂,尽管在任何给定情况下最合适的途径取决于所治疗的病症的性质和严重程度以及活性成分的性质。它们可以方便地存在于单位剂型中,并且可以利用药学领域众所周知的任何方法制备。

[0488] 本发明的药物组合物可以另外包含一种或多种其它化合物作为活性成分(药物),诸如一种或多种本发明的另外的化合物。在一个特定实施方案中,所述药物组合物进一步包含第二活性成分或其衍生物、前药、溶剂化物、互变异构体或立体异构体以及前述每一种的药学上可接受的盐(包括其所有比例的混合物),其中该第二活性成分不是式I的化合物;优选地,该第二活性成分是可用于治疗、预防、抑制和/或改善医学病症或病理的化合物,本发明的化合物也可用于所述医学病症或病理并且所述医学病症或病理在上文中或在下文中在别处列出。两种或更多种活性成分或药物的这样的组合可能比单独任一种药物或活性成分更安全或更有效,或者该组合比基于单独药物的累加性能所预期的更安全或更有效。这样的一种或多种其它药物可以与本发明的化合物同时或依序通过常用的途径和量施用。当本发明的化合物与一种或多种其它药物或活性成分同时使用时,含有这样的一种或多种其它药物和本发明的化合物的组合产品(也被称作“固定剂量组合”)是优选的。但是,组合疗法还包括以不同的重叠时间表施用本发明的化合物和一种或多种其它药物的疗法。可以预见,当与其它活性成分组合使用时,本发明的化合物或其它活性成分或两者可以以比单独使用每一种时更低的剂量有效地使用。因此,本发明的药物组合物包括除了含有本发明的化合物以外还含有一种或多种其它活性成分的那些药物组合物。

[0489] 本发明的化合物或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体和/或前述每一种的药学上可接受的盐(包括其所有比例的混合物)可以用作药物。已经发现它们通过结合TEAD和/或破坏和/或抑制YAP-TEAD和/或TAZ-TEAD蛋白-蛋白相互作用而表现出药理学活性。据推测,通过该活性,本发明的化合物可以预防或逆转Hippo途径的功能障碍。通过预防其功能障碍,Hippo途径可能能够发挥其作为肿瘤抑制剂的作用。除了预防或逆转Hippo

途径的功能障碍并且不依赖于上游Hippo调节之外,本发明的化合物的药理学活性还可用于其它病理生理学场景,其中TEAD结合和/或异常YAP-TEAD和/或异常TAZ-TEAD信号传递的抑制或破坏将是有益的。

[0490] 因此,作为TEAD结合剂和/或YAP-TEAD和/或TAZ-TEAD相互作用的抑制剂的发明的化合物特别可用于治疗、预防、抑制和/或改善过度增殖障碍和癌症,特别是包括实体瘤的肿瘤:乳腺癌、肺癌、间皮瘤、上皮样血管内皮瘤、葡萄膜黑素瘤、肝癌、卵巢癌、鳞癌、肾癌、胃癌、髓母细胞瘤、结肠癌、胰腺癌、许旺氏细胞瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、基底细胞癌。不希望受限于任何具体理论或解释,可以假设所述化合物可能能够通过直接作用和/或通过调节免疫系统对肿瘤的应答来间接实现这一点。此外,本发明的化合物还可用于治疗、预防、抑制和/或改善非癌性障碍和疾病,例如心血管疾病和纤维化(如肝纤维化)。

[0491] 在一个特定实施方案中,本发明的化合物用于预防和/或治疗、特别是治疗上面列出的任何障碍或疾病,优选癌症,特别是上一段中公开的特定癌症类型的肿瘤(包括实体瘤);或上一段中公开的任何非癌性障碍或疾病。

[0492] 本发明的另一个特定实施方案是预防和/或治疗、优选地治疗障碍或疾病的方法,所述障碍或疾病选自过度增殖障碍和癌症,特别是上一段中公开的特定癌症类型的肿瘤(包括实体瘤);或上一段中公开的任何非癌性障碍或疾病。

[0493] 本发明的再另一个特定实施方案是本发明的化合物或其衍生物、N-氧化物、前药、溶剂化物、互变异构体或立体异构体和/或前述每一种的药学上可接受的盐(包括其所有比例的混合物)用于制备药物、特别是用于预防和/或治疗、优选地治疗障碍或疾病的用途,所述障碍或疾病选自过度增殖障碍和癌症,特别是上一段中公开的特定癌症类型的肿瘤(包括实体瘤);或上一段中公开的任何非癌性障碍或疾病。

[0494] 优选地,本发明涉及用于预防和/或治疗疾病的本发明的化合物,或者可替换地,通过施用有效量的本发明的化合物来预防和/或治疗疾病的方法;或者在另一个替代方案中,本发明的化合物用于制备用于预防和/或治疗疾病的药物的用途,其中该疾病是癌症,特别是上一段中公开的特定癌症类型的肿瘤(包括实体瘤);并且更优选地,其中化合物的施用与至少一种其它活性药物药剂的施用同时、顺序或交替进行。

[0495] 本发明的公开的化合物和特别是式I的化合物可以与其它已知的治疗剂(包括抗癌剂)组合施用。本文中使用的术语“抗癌剂”涉及为了治疗癌症的目的向患有癌症的患者施用的任何药剂。上面定义的抗癌治疗可以作为单一疗法应用,或者除了本文中公开的本发明化合物之外,可以涉及常规外科手术或放射疗法或药物疗法。这样的药物治疗(例如化学疗法或靶向疗法)可以包括下述抗肿瘤剂中的一种或多种,但优选一种:

[0496] 烷化剂

[0497] 诸如六甲蜜胺、苯达莫司汀、白消安、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、氮芥、环磷酰胺、达卡巴嗪、异环磷酰胺、英丙舒凡、甲苯磺酸盐、洛莫司汀、美法仑、二溴甘露醇、二溴卫矛醇、尼莫司汀、雷莫司汀、替莫唑胺、塞替派、曲奥舒凡、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、卡波醌;阿帕齐醌、福莫司汀、葡磷酰胺、帕磷酰胺、哌泊溴烷、曲磷胺、尿嘧啶氮芥、艾伏磷酰胺、VAL-083^[4];

[0498] 铂化合物

[0499] 诸如卡铂、顺铂、依他铂、米立铂水合物、奥沙利铂、洛铂、奈达铂、吡铂、沙铂;

[0500] DNA改变剂

[0501] 诸如氨柔比星、比生群、地西他滨、米托蒽醌、丙卡巴肼、曲贝替定、氯法拉滨；

[0502] 安吡啶、溴他利星 (brostallicin)、匹克生琼、拉罗莫司汀^{[1], [3]}；

[0503] 拓扑异构酶抑制剂

[0504] 诸如依托泊苷、伊立替康、雷佐生、索布佐生、替尼泊苷、托泊替康；

[0505] 氨茶非特、贝洛替康、依利醋铵、伏利拉辛；

[0506] 微管修饰剂

[0507] 诸如卡巴他赛、多西他赛、艾立布林、伊沙匹隆、紫杉醇、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、长春地辛、长春氟宁；福他布林 (fosbretabulin)、替司他赛；

[0508] 抗代谢药

[0509] 诸如天冬酰胺酶^[3]、阿扎胞苷、左亚叶酸钙、卡培他滨、克拉屈滨、阿糖胞苷、依诺他滨、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、吉西他滨、巯基嘌呤、甲氨蝶呤、奈拉滨、培美曲塞、普拉曲沙、硫唑嘌呤、硫鸟嘌呤、卡莫氟；去氧氟尿苷、艾西拉滨、雷替曲塞、沙帕他滨、替加氟^{[2], [3]}、三甲曲沙；

[0510] 抗癌抗生素

[0511] 诸如博来霉素、更生霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、左旋咪唑、米替福新、丝裂霉素C、罗米地辛、链佐星、戊柔比星、净司他丁、佐柔比星、柔红霉素 (daunorubicin)、普卡霉素；阿柔比星、培洛霉素、吡柔比星；

[0512] 激素/拮抗剂

[0513] 诸如阿巴瑞克、阿比特龙、比卡鲁胺、布舍瑞林、卡普睾酮、氯烯雌醚、地加瑞克、地塞米松、雌二醇、氟可龙、氟甲睾酮、氟他胺、氟维司群、戈舍瑞林、组氨瑞林、亮丙瑞林、甲地孕酮、米托坦、那法瑞林、诺龙、尼鲁米特、奥曲肽、泼尼松龙、雷洛昔芬、他莫昔芬、促甲状腺素 α 、托瑞米芬、曲洛司坦、曲普瑞林、己烯雌酚；阿考比芬、达那唑、地洛瑞林、环硫雄醇、orterone1、恩杂鲁胺^{[1], [3]}；

[0514] 芳香酶抑制剂

[0515] 诸如氨鲁米特、阿那曲唑、依西美坦、法倔唑、来曲唑、睾内酯；福美坦；

[0516] 小分子激酶抑制剂

[0517] 诸如克唑替尼、达沙替尼、厄洛替尼、伊马替尼、拉帕替尼、尼洛替尼、帕唑帕尼、瑞戈非尼、鲁索替尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡他尼布、威罗菲尼、波舒替尼、吉非替尼、阿昔替尼；阿法替尼、阿立塞替、达拉菲尼、达可替尼、dinaciclib、度维替尼、恩扎妥林、尼达尼布、乐伐替尼、利尼伐尼、林西替尼、马赛替尼、米哌妥林、莫替沙尼、奈拉替尼、奥安替尼、哌立福新、普纳替尼、雷多替尼、瑞格色替、特泊替尼、替匹法尼、替万替尼、替沃扎尼、曲美替尼、匹马塞替尼、丙氨酸布立尼布、西地尼布、阿帕替尼^[4]、卡博替尼S-苹果酸盐^{[1], [3]}、依鲁替尼^{[1], [3]}、埃克替尼^[4]、布帕尼西^[2]、西帕替尼^[4]、考比替尼^{[1], [3]}、艾代拉里斯^{[1], [3]}、菲卓替尼^[1]、特伐替尼；

[0518] 光敏剂

[0519] 诸如甲氧沙林^[3]；卟吩姆钠、他拉泊芬、替莫泊芬；

[0520] 抗体

[0521] 诸如阿仑珠单抗、贝索单抗、维布妥昔单抗、西妥昔单抗、地舒单抗、伊匹木单抗、

奥法木单抗、帕木单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗、贝伐珠单抗、培妥珠单抗^{[2]、[3]}；卡妥索单抗、依洛珠单抗、依帕珠单抗、法利珠单抗、莫格利珠单抗、奈昔木单抗、尼妥珠单抗、阿托珠单抗、奥卡妥珠单抗、奥戈伏单抗、雷莫芦单抗、利妥木单抗、司妥昔单抗、托珠单抗、扎芦木单抗、扎木单抗、马妥珠单抗、达罗托组单抗^{[1]、[2]、[3]}、奥那妥组单抗^{[1]、[3]}、雷妥莫单抗^[1]、他贝芦单抗^{[1]、[3]}、EMD-525797^[4]、阿特珠单抗、度伐单抗、派姆单抗、纳武单抗^{[1]、[3]}；

[0522] 细胞因子

[0523] 诸如阿地白介素、干扰素 $\alpha 2$ 、干扰素 $\alpha 2a$ ^[3]、干扰素 $\alpha 2b$ ^{[2]、[3]}；西莫白介素、他索那敏、替西白介素、奥普瑞白介素^{[1]、[3]}、重组干扰素 β -1a^[4]；

[0524] 药物缀合物

[0525] 诸如地尼白介素2、替伊莫单抗、碘苄胍I 123、泼尼莫司汀、恩美曲妥珠单抗、雌莫司汀、吉妥珠单抗、奥佐米星、阿柏西普；贝辛白介素、依度曲肽、奥英妥珠单抗、他那莫单抗、莫妥组单抗、锝(99mTc)阿西莫单抗^{[1]、[3]}、vintafolide^{[1]、[3]}；

[0526] 疫苗

[0527] 诸如sipuleucel^[3]；vitespen^[3]、emepepimut-S^[3]、oncoVAX^[4]、rindopepimut^[3]、troVax^[4]、MGN-1601^[4]、MGN-1703^[4]；

[0528] 混杂的

[0529] 阿利维A酸、贝沙罗汀、硼替佐米、依维莫司、伊班膦酸、咪喹莫特、来那度胺、香菇多糖、甲酪氨酸、米法莫肽、帕米磷酸、培门冬酶、喷司他丁、sipuleucel^[3]、西佐喃、他米巴罗汀、坦罗莫司、沙利度胺、维A酸、维莫德吉、唑来膦酸、伏立诺他；塞来考昔、西仑吉肽、恩替诺特、依他硝唑、ganetespib、伊屈诺昔、依尼帕利布、伊沙佐米、氯尼达明、尼莫唑、帕比司他、培维A酸、普利肽新、泊马度胺、丙考达唑、地磷莫司、他喹莫德、特罗司他、胸腺法新、替拉扎明、托多司他、曲贝德生、乌苯美司、伐司朴达、今又生^[4]、毕西巴尼^[4]、reolysin^[4]、盐酸瑞螺旋霉素^{[1]、[3]}、trebananib^{[2]、[3]}、维鲁利秦^[4]、卡非佐米^{[1]、[3]}、内皮他丁^[4]、immucothel^[4]、贝利司他^[3]；

[0530] PARP抑制剂

[0531] 奥拉帕尼、维利帕尼。

[0532] MCT1抑制剂

[0533] AZD3965^[4]、BAY-8002^[4]。

[0534] ^[1]Prop. INN(提议的国际非专有名称)

[0535] ^[2]Rec. INN(推荐的国际非专有名称)

[0536] ^[3]USAN(美国采用的名称)

[0537] ^[4]无INN。

[0538] 在本发明的另一个方面,提供了套件或试剂盒,其包含治疗有效量的至少一种本发明的化合物和/或至少一种如本文描述的药物组合物以及治疗有效量的至少一种除了本发明的化合物以外的其它药理学活性物质。优选的是,该套件或试剂盒包含以下单独包装:

[0539] a) 有效量的式I的化合物、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体中的任一种以及前述每一种的药理学上可接受的盐(包括其所有比例的混合物),以及

[0540] b) 有效量的另外的活性成分,该另外的活性成分不是式I的化合物。

[0541] 本发明的另一个实施方案是制备本发明的药物组合物的方法,其特征在于,将一种或多种根据本发明的化合物和一种或多种选自下组的化合物转化成合适的剂型:固体、液体或半液体赋形剂、助剂、辅助剂、稀释剂、载体和除了本发明的化合物以外的药学活性剂。

[0542] 本发明的药物组合物(制剂)可以通过实现其预期目的的任何方式施用。例如,施用可以是通过口服、胃肠外、局部、肠内、静脉内、肌肉内、吸入、鼻、关节内、椎管内、经气管、经眼、皮下、腹膜内、透皮或含服途径。可替换地或并行地,施用可以是通过口服途径。所施用的剂量将取决于接受者的年龄、健康和重量、并行治疗(如果有的话)的种类、治疗频率和所期望的作用的性质。胃肠外施用是优选的。口服施用是特别优选的。

[0543] 合适的剂型包括但不限于胶囊剂、片剂、丸剂、糖衣丸、半固体、粉剂、颗粒、栓剂、软膏剂、乳膏剂、洗剂、吸入剂、注射剂、泥甾剂、凝胶剂、条带(tapes)、滴眼剂、溶液剂、糖浆剂、气雾剂、混悬剂、乳剂,它们可以根据本领域已知的方法生产,例如如下所述:

[0544] 片剂:混合活性成分和助剂,将所述混合物压制为片剂(直接压片),任选地在压制之前将混合物的部分制粒。

[0545] 胶囊剂:混合活性成分和助剂以得到可流动的粉末,任选地将粉末制粒,将粉末/颗粒填充进打开的胶囊中,给胶囊封盖。

[0546] 半固体(软膏剂、凝胶剂、乳膏剂):将活性成分溶解/分散于水性载体或脂肪载体中,随后将水相/脂肪相与互补的脂肪/水相混合,匀浆化(仅对于乳膏剂)。

[0547] 栓剂(直肠和阴道):将活性成分溶解/分散于通过加热液化的载体材料中(直肠:载体材料通常为蜡;阴道:载体通常为胶凝剂的热溶液),将所述混合物浇铸到栓剂模型中,退火并从所述模型中取出栓剂。

[0548] 气雾剂:将活性剂分散/溶解于推进剂中,将所述混合物灌装进雾化器中。

[0549] 一般而言,用于生产药物组合物和/或药物制剂的非化学途径包括在本领域已知的合适机械设备上的加工步骤,所述设备将一种或多种本发明的化合物转移进适合施用给需要这样治疗的患者的剂型中。通常,一种或多种本发明的化合物向这样的剂型中的转移包括加入一种或多种选自载体、赋形剂、辅助剂和除了本发明的化合物以外的药物活性成分的化合物。合适的加工步骤包括但不限于合并、碾磨、混合、制粒、溶解、分散、均化、铸塑和/或压制各种活性成分和非活性成分。用于进行所述加工步骤的机械设备是本领域已知的,例如得自Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry,第5版。在这方面,活性成分优选地是至少一种本发明的化合物和任选的一种或多种除了本发明的化合物以外的另外化合物,所述另外化合物显示有价值的药物性质,优选本文公开的除了本发明的化合物以外的那些药物活性剂。

[0550] 特别适合于口服使用的是片剂、丸剂、包衣片剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、糖浆剂、汁或滴剂,适合于直肠使用的是栓剂,适合于胃肠外使用的是溶液剂,优选基于油的溶液剂或水性溶液剂,此外还有混悬剂、乳剂或植入剂,并且适合于局部使用的是软膏剂、乳膏剂或粉剂。也可以冻干本发明的化合物,并且使用得到的冻干产物,例如用于制备注射制剂。指出的制剂可以经过灭菌和/或包含助剂诸如润滑剂、防腐剂、稳定剂和/或润湿剂、乳化剂、用于改变渗透压的盐、缓冲物质、染料、矫味剂和/或多种其它的活性成分,例如一种或多种维生素。

[0551] 合适的赋形剂是这样的有机或无机物质：其适合于肠内（例如口服）、胃肠外或局部施用，并且不与本发明的化合物反应，例如水、植物油、苯甲醇、亚烷基二醇、聚乙二醇、三乙酸甘油酯、明胶、碳水化合物诸如乳糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇或淀粉（玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉）、纤维素制剂和/或磷酸钙例如磷酸三钙或磷酸氢钙、硬脂酸镁、滑石粉、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或凡士林。

[0552] 如果需要的话，可以加入崩解剂，例如以上提及的淀粉以及羧甲基淀粉、交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐，诸如海藻酸钠。辅助剂包括但不限于流动调节剂和润滑剂，例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸或其盐，诸如硬脂酸镁或硬脂酸钙，和/或聚乙二醇。如果需要的话，给糖衣丸芯提供合适的包衣，所述包衣可耐受胃液。为此目的，可以使用浓糖溶液，其可以任选地含有阿拉伯树胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液（laquer solutions）和合适的有机溶剂或溶剂混合物。为了生产耐胃液的包衣或者提供赋予长效优点的剂型，片剂、糖衣丸或丸剂可以包含内部剂量和外部剂量组分，后者呈覆于前者上的包膜的形式。两种组分可以被肠溶层隔开，所述肠溶层用于抵抗在胃中的崩解和允许内部组分完整地进入十二指肠或者延迟释放。多种材料可用于这样的肠溶层或包衣，使用这样的材料，包括许多高分子酸和高分子酸与诸如以下材料的混合物：紫胶、乙酰基醇、合适的纤维素制剂的溶液，诸如乙酰基-纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸纤维素或羟丙基甲基-纤维素邻苯二甲酸酯。可以向片剂或糖衣丸包衣中加入染料或颜料，例如用于鉴别或为了表征活性化合物剂量的组合。

[0553] 合适的载体物质是这样的有机或无机物质：其适合于肠内（例如口服）或胃肠外施用或局部应用，并且不与新化合物反应，例如水、植物油、苯甲醇、聚乙二醇、明胶、碳水化合物诸如乳糖或淀粉、硬脂酸镁、滑石粉和石油胶。具体地，将片剂、包衣片剂、胶囊剂、糖浆剂、混悬剂、滴剂或栓剂用于肠内施用，将溶液剂（优选油性或水性溶液剂）以及混悬剂、乳剂或植入剂用于胃肠外施用，并且将软膏剂、乳膏剂或粉剂用于局部应用。也可以冻干本发明的化合物，并且得到的冻干产物可以用于例如生产注射制剂。

[0554] 可以口服使用的其它药物制剂包括由明胶制成的推入配合胶囊剂，以及由明胶和塑化剂（诸如甘油或山梨醇）制成的软密封胶囊剂。推入配合胶囊剂可以含有呈颗粒形式的活性化合物，所述活性化合物可以与以下物质混合：填充剂诸如乳糖，粘合剂诸如淀粉，和/或润滑剂诸如滑石粉或硬脂酸镁，和任选的稳定剂。在软胶囊剂中，优选地将活性化合物溶解或悬浮于合适的液体（诸如脂肪油或液状石蜡）中。另外，可以加入稳定剂。

[0555] 用于口服施用的、可以在其中掺入本发明的新组合物的液体形式包括水性溶液剂、适当矫味的糖浆剂、水性或油性混悬剂和含有食用油（诸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油）的矫味乳剂，以及酞剂和类似的药物媒介物。用于水性混悬剂的合适的分散剂或悬浮剂包括合成的和天然的树胶诸如黄耆胶、阿拉伯胶、海藻酸盐、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯基-吡咯烷酮或明胶。

[0556] 用于胃肠外施用的合适制剂包括呈水溶性形式（例如水溶性盐和碱性溶液）的活性化合物的水性溶液剂。另外，可以施用作为适当的油性注射混悬剂形式的活性化合物的混悬剂。合适的亲脂溶剂或媒介物包括脂肪油例如芝麻油，或合成的脂肪酸酯，例如油酸乙酯或甘油三酯或聚乙二醇-400（所述化合物可溶于PEG-400中）。

[0557] 水性注射混悬剂可以含有增加混悬剂的粘度的物质,包括例如羧甲基纤维素钠、山梨醇和/或葡聚糖,任选地,所述混悬剂还可以含有稳定剂。

[0558] 为了作为吸入喷雾剂施用,可能使用这样的喷雾剂:其中活性成分溶解或悬浮于推进剂气体或推进剂气体混合物(例如CO₂或含氯氟烃)中。这里有利地使用微粉化形式的活性成分,在该情况下,可能存在一种或多种另外的生理学上可接受的溶剂,例如乙醇。可以借助于常规吸入器施用吸入溶液剂。

[0559] 可以直肠使用的可能的药物制剂包括例如栓剂,其由一种或多种活性化合物与栓剂基质的组合组成。合适的栓剂基质是例如天然的或合成的甘油三酯或石蜡烃。另外,也可能使用明胶直肠胶囊剂,其由活性化合物与基质的组合组成。可能的基质材料包括例如液体甘油三酯、聚乙二醇或石蜡烃。

[0560] 药物制剂可以用作人药和兽药。本文中使用的术语“有效量”意指这样的药物或药理学试剂的量:其将引起组织、系统、动物或人的生物学或医学应答,所述应答是例如研究人员或临床医师所追求的。此外,该术语在其范围内还包括是指这样的任何量的“治疗有效量”:与尚未接受这样的量的相应对象相比,其导致疾病、障碍或副作用的改善的治疗、治愈、预防或缓解,或者疾病或障碍的进展速度的下降,或者与这样的疾病或障碍相关的症状的进展速度的下降。它还可以表示在患有本文公开的疾病或处于发生本文公开的疾病的风险中的对象中防止疾病或障碍或提供对疾病或障碍的预防。所述术语在其范围内也包括有效地增强正常生理功能的量。一种或多种本发明的化合物的所述治疗有效量是技术人员已知的,或者可以通过本领域已知的标准方法容易地确定。

[0561] 本文中使用的“治疗(Treating)”或“治疗(treatment)”是指完全地或部分地减轻与障碍或疾病相关的症状,或者减慢或停止那些症状的进一步进展或恶化,或者在处于发生所述疾病或障碍的风险的对象中防止或预防所述疾病或障碍。

[0562] 本发明的化合物和任选的另外的活性物质通常与商业制剂类似地施用。通常,治疗上有效的合适剂量位于0.0005mg至1000mg/剂量单位的范围,优选为0.005mg至500mg/剂量单位,尤其是0.5mg至100mg/剂量单位。每日剂量优选为约0.001mg/kg至10mg/kg体重。

[0563] 技术人员将容易地认识到,剂量水平可以作为具体化合物、症状的严重性和对象对副作用的易感性的函数而变化。一些具体化合物比其它具体化合物更有效。本领域技术人员通过多种手段易于确定对于给定化合物而言的优选剂量。一种优选的手段是测量给定化合物的生理学效能。

[0564] 但是,对于个体患者,特别是对于个体人患者,具体剂量取决于许多因素,例如取决于所采用的具体化合物的效力,取决于年龄、体重、一般健康情况、性别和饮食种类,取决于施用次数和途径,取决于排泄速率、施用类型和要施用的剂型、药物组合和疗法所涉及的特定障碍的严重程度。用于个别患者的具体治疗有效剂量可以通过例行实验容易地确定,例如由建议或参加治疗性处理的医生或医师确定。

[0565] 本发明的化合物可以按照下述方案和实施例的程序使用适当的材料来制备,并通过下列具体实施例进一步举例说明。它们还可以通过本身已知的方法制备,如文献中所述(例如在标准著作中,诸如Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie[有机化学方法], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York), 精确而言在已知且适合所述反应的反应条件下。还可以使用本身已知的、但本文未

更详细地提及的变体。

[0566] 同样地,如合成有机化学的文献中描述的和技术人员已知的,通过如在实施例中所描述的方法,或者通过本身已知的方法,可以制备用于制备本发明的化合物的起始材料,或者可以商业获得。如果需要的话,所要求保护的和/或所使用的方法的起始材料还可以通过不将它们从反应混合物中分离而是替代性地立即将它们进一步转化为本发明的化合物或中间体化合物来原位形成。另一方面,一般而言,可以逐步进行反应。

[0567] 本领域技术人员将认识到,某些式I的化合物可以充当用于制备其它式I的化合物的起始材料。例如,带有羧酸官能团的式I的化合物可以通过利用适当的合成方法容易地转化为带有酰胺官能团的相关的式I的化合物。

[0568] 优选地,在合适溶剂存在下进行化合物的反应,所述溶剂优选地在各自的反应条件下是惰性的。合适的溶剂的例子包含但不限于烃,诸如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯;氯代烃,诸如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯甲烷、氯仿或二氯甲烷;醇,诸如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚,诸如乙醚、二异丙醚、四氢呋喃(THF)或二噁烷;乙二醇醚,诸如乙二醇单甲醚或单乙醚或乙二醇二甲醚(二甘醇二甲醚);酮,诸如丙酮或丁酮;酰胺,诸如乙酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺(DMF)或N-甲基吡咯烷酮(NMP);腈,诸如乙腈;亚砷,诸如二甲亚砷(DMSO);硝基化合物,诸如硝基甲烷或硝基苯;酯,诸如乙酸乙酯;或者所述溶剂的混合物或与水的混合物。

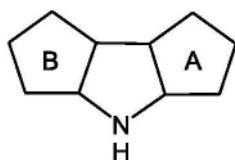
[0569] 反应温度是在约-100℃至300℃,取决于反应步骤和所用的条件。

[0570] 反应时间通常是在几分之一分钟至几天的范围内,取决于各种化合物的反应性和各种反应条件。通过本领域已知的方法例如反应监测,易于确定合适的反应时间。基于上面给出的反应温度,合适的反应时间通常是在10分钟至48小时的范围内。

[0571] 此外,通过利用本文描述的程序,结合本领域的普通技术,可以容易地制备本文要求保护的本发明的另外化合物。但是,在实施例中举例说明的化合物不应被曲解为形成被视作本发明的仅有种类。实施例进一步举例说明了制备本发明的化合物的细节。本领域技术人员容易理解,以下制备操作的条件和过程的已知变体可以用来制备这些化合物。

[0572] 本发明还涉及一种用于制备处于其最一般形式的式I的化合物以及本文描述的特定实施方案PE1、PE1a、PE1aa、PE1ab、PE2、PE2a、PE2aa、PE2b、PE2ba、PE2baa、PE3、PE3a、PE3b、PE3c、PE4、PE4a、PE4aa、PE4b、PE4c、PE5、PE5a、PE5b、PE5ba、PE5baa、PE5c、PE5ca、PE5d、PE5da、PE5daa、PE6、PE6a、PE7、PE7a、PE7b、PE8、PE8a、PE8aa、PE8ab、PE9、PE9a、PE9aa、PE9b、PE9ba、PE9c、PE9ca、PE10、PE10a、PE10b、PE10c、PE10d、PE11、PE11a、PE11b、PE11c、PE11d、PE12、PE12a、PE12b、PE12c、PE12d、PE13、PE13a、PE13b、PE13c、PE13d、PE14和PE14a中的任一个、或其N-氧化物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体以及前述每一种的药学上可接受的盐的方法,所述方法特征在于,

[0573] 在合适的反应条件下在C-N交叉偶联反应中使式II的化合物

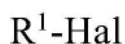


[0574]

II

[0575] 其中环A和环B如在上文中或在任何权利要求中关于式I的化合物所定义

[0576] (a) 与式III的化合物反应



[0577]

III,

[0578] 其中 R^1 如在上文中或在任何权利要求中关于式I的化合物所定义,且Hal代表Cl、Br或I;

[0579] 以提供

[0580] 如在上文中或在任何权利要求中所定义的式I的化合物;和

[0581] 任选地

[0582] (b) 如果在式I的化合物中, R^2 是 $-C(=O)-OR^{2a}$,其中 R^{2a} 是未被取代的或被取代的 C_{1-8} -脂族基团,则在合适的条件下对该式I的化合物进行皂化反应以提供各种式I的化合物,其中 R^2 是 $-C(=O)-OH$ 或 $-C(=O)-OCat$;和

[0583] 任选地

[0584] (c) 在合适的反应条件下使该式I的化合物(其中 R^2 是 $-C(=O)-OH$ 或 $-C(=O)-OCat$)与式IV的化合物反应

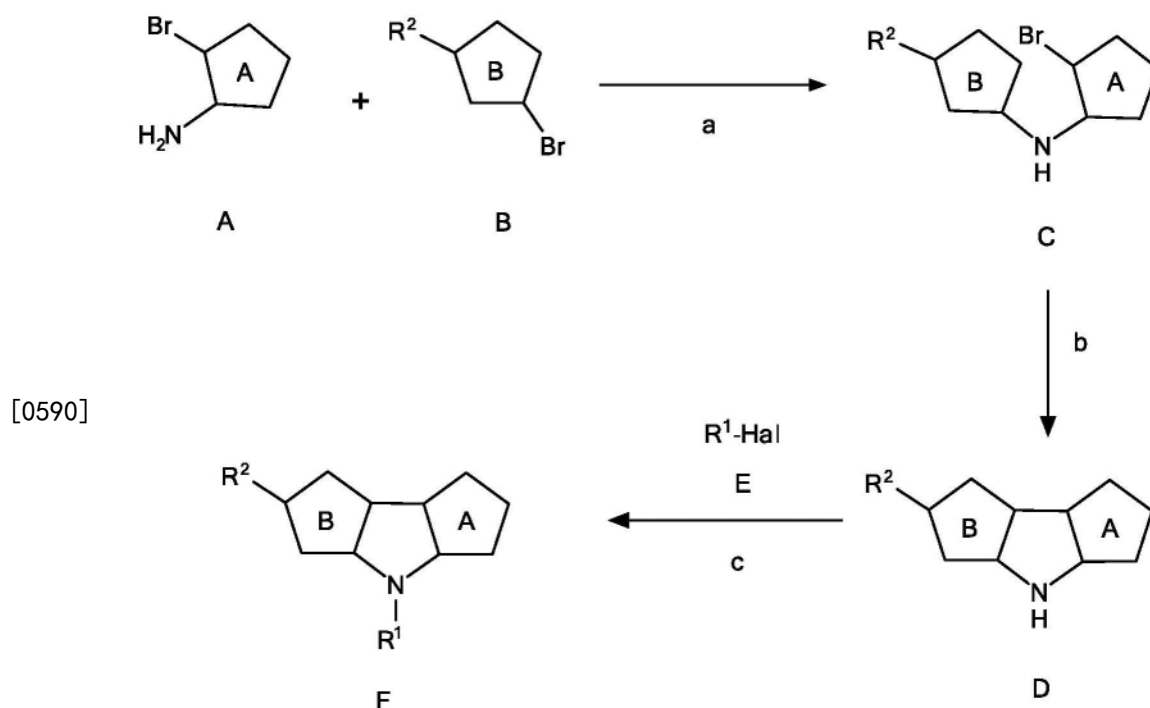
[0585]

IV

[0586] 其中 R^{2b} 和 R^{2c} 如在上文中或在任何权利要求中关于式I的化合物所定义;[0587] 以提供式I的化合物,其中 R^2 是 $-C(=O)-NR^{2a}R^{2b}$,其中 R^{2b} 和 R^{2c} 如在上文中或在任何权利要求中关于式I的化合物所定义。

[0588] 有机合成领域的技术人员将理解,本发明的化合物,特别是式I的化合物,可通过各种合成途径容易地获得,其中一些在随附的实验部分中进行了举例说明。熟练的技术人员将容易地认识到要使用哪种试剂和反应条件以及如何在任何特定情况下应用和调整它们(只要必要或有用)以得到本发明的化合物。此外,本发明的一些化合物可以如下容易地合成:通过在合适的条件下与本发明的其它化合物反应,例如,通过将存在于本发明的化合物或其合适的前体分子中的一种特定官能团转化为另一种,这通过应用标准合成方法如还原、氧化、加成或取代反应来实现;那些方法是技术人员众所周知的。同样地,熟练的技术人员将在需要或有用时应用合成保护(或保护性)基团;合适的保护基团以及引入和除去它们的方法是化学合成领域的技术人员众所周知的,并且更详细地描述于例如,P.G.M. Wuts, T.W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 第4版(2006) (John Wiley & Sons)。

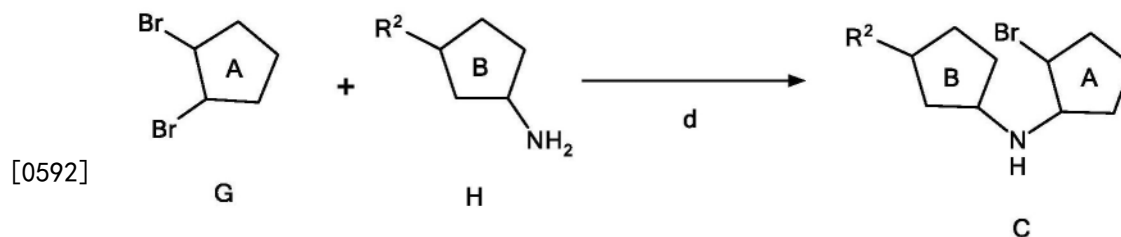
[0589] 在下列方案A和B中更详细地描述了可用于制备本发明的化合物的一般合成途径:



方案 A

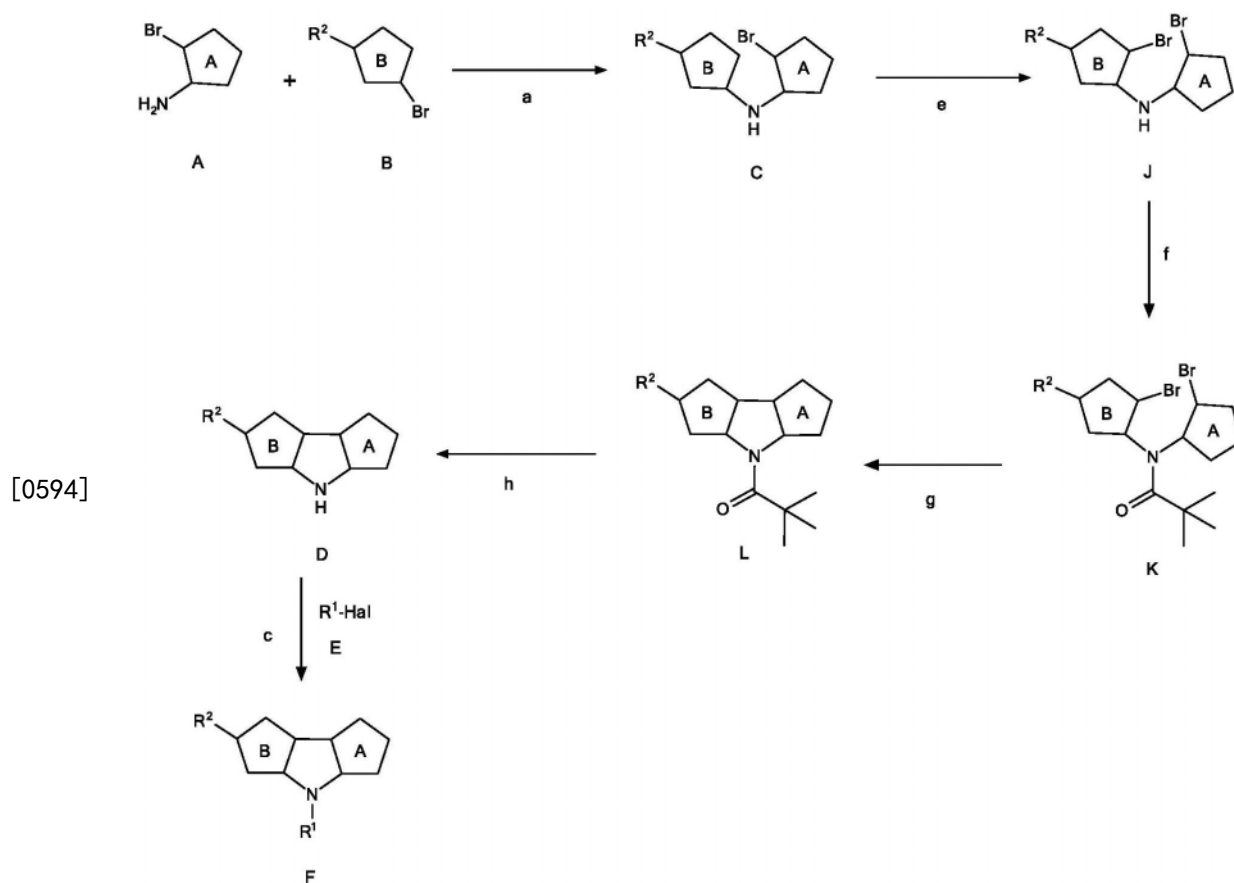
[0591] 上述方案A描绘了用于制备式I (此处描述为式F) 的化合物的一般合成途径。除非以不同的方式特别定义, 环A、环B、R¹和R²如在上文中或在权利要求书中关于式I的化合物所定义。1-氨基-2-溴取代的5-元杂环A可从商业来源获得, 或者可通过使用技术人员众所周知的合成方法和程序容易地获得。类似地, 溴取代的起始材料B (其中R²可以具体地为羧酸酯, 例如, -C(=O)O-甲基) 可从商业来源获得, 或者可通过使用技术人员众所周知的合成方法和程序容易地获得。在反应步骤(a)中, 使化合物A和B在C-N交叉偶联反应中反应, 例如, 在Hartwig-Buchwald反应的典型条件下, 在合适的溶剂 (如1,4-二氧杂环己烷) 中在合适的钯催化剂 (如Pd-PEPPSI-IPentCl ([1,3-二-(2,6-二-3-戊基苯基)-咪唑-2-亚基(yliden)] (3-氯吡啶基)-二氯化钯(II)) 存在下利用例如碳酸铯, 或者在BuXPhos (2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯)/t-BuXPhos G3 ([2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)] 甲磺酸钯(II)) 存在下利用碳酸钾, 以提供式C的化合物。然后可以利用钯催化剂, 例如, 二乙酸钯/1,4-二-(二苯基膦基)-丁烷 (DPPB) 在合适的溶剂 (例如, 二甲基甲酰胺 (DMF)) 中, 在适当的反应条件 (加热) 下, 对式C的化合物进行分子内C-C交叉偶联反应, 从而产生化合物D (式II的化合物) (反应步骤(b))。该三环杂环D然后又可以与R¹-Hal (化合物E) (式III的化合物) 在另一个C-N偶联反应中发生反应 (反应步骤(c)), 以提供化合物F (式I的化合物)。典型的反应条件是, 例如, 如果Hal是Br, 则在合适的钯催化剂 (例如, 氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)] 钯(II)、X-Phos氨基联苯氯化钯、XPhosPd G2) 存在下利用碳酸铯, 或者, 如果Hal是I (碘), 则在碘化亚铜-(I) (CuI) 和1,2-二甲基乙二胺 (DMEDA) 存在下在合适的溶剂 (如1,4-二氧杂环己烷) 中使用碳酸钾。如果在化合物B中的R²被选择为羧酸酯基团, 合成将提供具有该羧酸酯基团作为R²的化合物F。该酯基团的皂化 (例如, 通过与氢氧化锂等碱反应) 将提供相应的羧酸 (R²=-COOH) 或羧酸盐 (R²=-COOCat)。然后可以将这样的式I (或F) 的羧酸转化为具

有不同官能团 R^2 的其它式I的化合物;例如,通过应用典型的酰胺化反应条件可以容易地获得酰胺($R^2 = -C(=O) - NR^{2b}R^{2c}$)。可替换地,也可以通过利用适当取代的式B化合物作为起始材料来制备具有其它取代基 R^2 的式I的化合物。



方案 B

[0593] 通过使用替代合成方案(参见方案B),可以制备具有环A的中间体化合物C,所述环A是对称的,如例如三唑环A-24:在反应步骤(d)中,使氨基取代的化合物H和二溴取代的化合物G在C-N交叉偶联反应中发生反应,例如,在Hartwig-Buchwald反应的典型条件下,在合适的溶剂(如1,4-二氧杂环己烷)中在合适的钯催化剂如Pd-PEPPSI-IPentCl([1,3-二-(2,6-二-3-戊基苯基)-咪唑-2-亚基](3-氯吡啶基)-二氯化钯(II))存在下利用例如碳酸铯,或在BuXPhos(2-二叔丁基膦-2',4',6'-三异丙基联苯)/t-BuXPhos G3([(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II))存在下利用碳酸钾,以提供式C的化合物。



方案 C

[0595] 上述方案C描绘了制备式I (此处描述为式F) 的化合物的一般合成途径。除非以不同的方式特别定义, 环A、环B、 R^1 和 R^2 如在上文中或在权利要求书中关于式I的化合物所定义。1-氨基-2-溴取代的5-元杂环A可从商业来源获得, 或者可利用技术人员众所周知的合成方法和程序容易地获得。类似地, 溴取代的起始材料B (其中 R^2 可以具体地为羧酸酯, 例如, $-C(=O)O$ -甲基) 可从商业来源获得, 或者可利用技术人员众所周知的合成方法和程序容易地获得。在反应步骤(a)中, 使化合物A和B在C-N交叉偶联反应中发生反应, 例如, 在Hartwig-Buchwald反应的典型条件下, 在合适的溶剂如DMAc中在合适的钯催化剂如XantPhos Pd G3([(4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II))存在下利用例如碳酸铯以提供式C的化合物。然后可以将式C的化合物在典型条件(诸如NBS)下在合适的溶剂(诸如乙腈)中溴化, 以产生式J的化合物(反应步骤(e))。然后可以用合适的保护基团(例如新戊酰基)保护二溴化的化合物J, 使用标准条件如在碱(例如DIPEA)和催化剂(例如DMAP)存在下在合适的溶剂(诸如DCM)中与新戊酰氯反应, 以产生中间体K。然后可以对具有式K的化合物进行分子内Stille-Kelly交叉偶联环闭合, 在合适的溶剂(例如, 二氧杂环己烷)中在适当的反应条件(加热)下利用CuI、六甲基二锡、钯催化剂(例如, 双(三叔丁基膦)钯/三叔丁基膦), 从而产生化合物L(反应步骤(g))。然后可以将该三环杂环L在合适的条件(例如LDA)下在合适的溶剂(例如THF)存在下脱保护以产生脱保护的式D的中间体(反应步骤(h))。式D的化合物又与 R^1 -Hal (化合物E) (式III的化合物)在另一个C-N偶联反应中发生反应(反应步骤(c)), 以提供化合物F (式I的化合物)。典型反应条件是, 例如, 如果Hal是Br, 则在合适的钯催化剂(例如, 氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II), X-Phos氨基联苯氯化钯, XPhosPd G2)存在下使用碳酸铯, 或者, 如果Hal是I (碘), 则在合适的溶剂(如1,4-二氧杂环己烷)中在碘化亚铜-(I) (CuI) 和1,2-二甲基乙二胺(DMEDA)存在下使用碳酸钾。如果在化合物B中的 R^2 被选择为羧酸酯基团, 合成将提供具有该羧酸酯基团作为 R^2 的化合物F。该酯基团的皂化(例如, 通过与氢氧化锂等碱反应)将提供相应的羧酸($R^2 = -COOH$)或羧酸盐($R^2 = -COOCat$)。然后可以将这样的式I (或F) 的羧酸转化为具有不同官能团 R^2 的其它式I的化合物; 例如, 通过应用典型的酰胺化反应条件可以容易地获得酰胺($R^2 = -C(=O)-NR^{2b}R^{2c}$)。可替换地, 也可以通过利用适当取代的式B化合物作为起始材料来制备具有其它取代基 R^2 的式I的化合物。

[0596] 应当指出, 除了特别说明或上下文提供不同含义的情况之外, 在一般情况下, 使用术语的数目(即其单数和复数形式)并且可以可互换地解读。例如, 处于其单数形式的术语“化合物”也可以包括或表示复数化合物, 而处于其复数形式的术语“化合物”也可以包括或表示单数化合物。

[0597] 实施例和实验部分

[0598] 本发明的化合物可以按照下列方案和实施例的程序使用适当的材料来制备, 并通过下列特定实施例进一步举例说明。化合物如表1和表1a所示。根据以下实施例制备的化合物的分析数据也示于表1和表1a中。

[0599] 本发明将通过参考下述实施例中描述的特定实施方案进行说明, 但不限于此。除非在方案中另外指出, 否则变量具有与上文和权利要求书中所述相同的含义。

[0600] 除非另外指出, 否则所有起始材料都来自商业供应商, 且不经进一步纯化地使用。

除非另外指出,否则所有温度以℃表示,并且所有反应在室温(RT)进行。通过硅胶色谱或制备型HPLC纯化化合物。

[0601] ^1H NMR:

[0602] ^1H -NMR数据提供在下表1和表1a中。通常在标准条件下使用TMS(四甲基硅烷)作为内部参考并使用DMSO-d₆作为标准溶剂,在Bruker Avance DRX 500、Bruker Avance 400、Bruker DPX 300或Bruker Avance III 700MHz(配备TXI冷冻探头)NMR谱仪上获得 ^1H NMR谱,除非另有说明。NS(扫描次数):32,SF(光谱仪频率)如所示出的。TE(温度):297K。以相对于TMS信号的ppm为单位报告化学位移(δ)。如下报告 ^1H NMR数据:化学位移(多重态、耦合常数和氢数)。多重态缩写如下:s(单峰)、d(双峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、m(多重峰)、dd(二重峰的二重峰)、tt(三重峰的重峰)、td(二重峰的重峰)、br(宽峰),并以Hz为单位报告耦合常数(J)。

[0603] LC-MS:

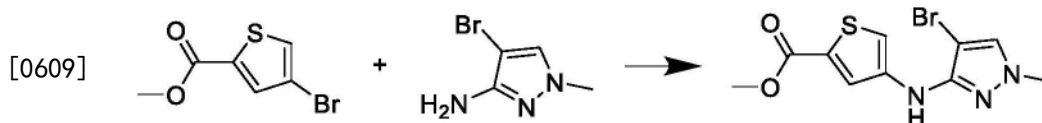
[0604] 在表1和表1a中提供的LC-MS数据以m/z为单位与质量一起给出。可以通过下述方法之一获得结果。

[0605] 使用天津分析仪器RY-1测定所选化合物的熔点(m.p.)。

[0606] 合成

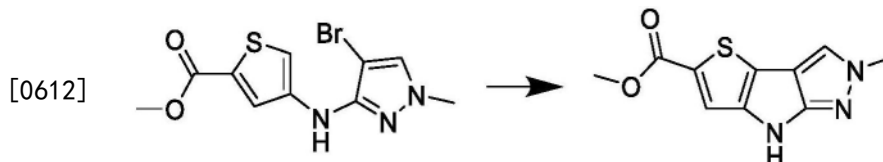
[0607] 实施例1:N,10-二甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酰胺

[0608] 实施例1-1:4-[(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]噻吩-2-甲酸甲酯的合成



[0610] 在N₂气氛下向4-溴噻吩-2-甲酸甲酯(20.0g,67.9mmol)和K₂CO₃(19.8g,136mmol)在二氧杂环己烷(400mL)中的溶液中加入t-BuXPhos(3.04g,6.79mmol)、4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(15.1g,81.5mmol)和t-BuXPhos G3([(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II))(5.68g,6.79mmol)。将反应混合物在120℃搅拌16h。冷却至室温之后,将反应通过加入水进行淬灭。将得到的混合物用EtOAc(3x 300mL)萃取,将合并的有机相用盐水(3x 900mL)洗涤并经Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(PE/EtOAc=2:1)纯化以产生期望产物(7.00g,22.1mmol,32%,浅黄色固体)。

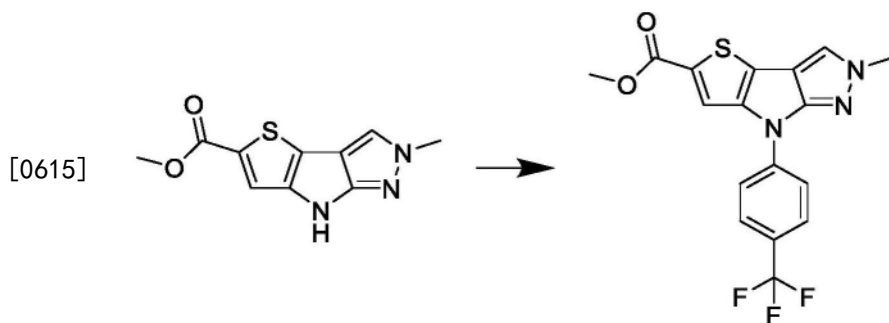
[0611] 实施例1-2:10-甲基-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酸甲酯的合成



[0613] 在密闭试管中加入4-[(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]噻吩-2-甲酸甲酯(7.00g,22.1mmol)、Pd(OAc)₂(1.05g,4.43mmol)和1,4-双(二苯基膦基)丁烷(1.99g,4.43mmol)并溶解在N,N-二甲基乙酰胺(210mL)中。将反应混合物在150℃在微波中照射

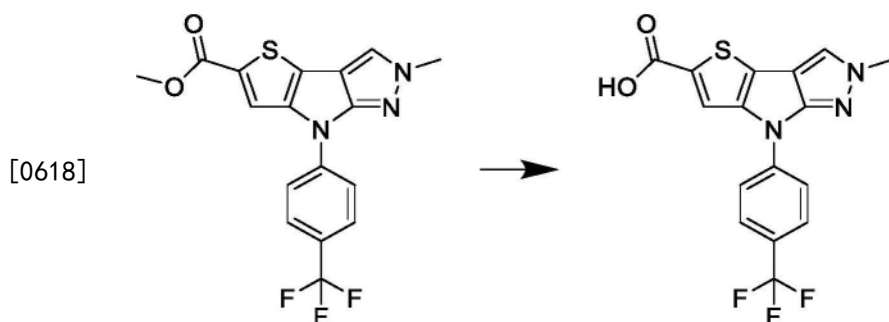
70min。冷却至室温之后,将反应通过加入水进行淬灭。将得到的混合物用EtOAc (3x 300mL) 萃取,将合并的有机相用盐水 (3x 1000mL) 洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱 (PE/EtOAc=2:1) 纯化以产生期望产物 (805mg, 3.32mmol, 15%, 绿色固体)。

[0614] 实施例1-3:10-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酸甲酯的合成



[0616] 将10-甲基-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酸甲酯 (375mg, 1.59mmol)、4-碘三氟甲苯97% (302 μ l, 1.99mmol)、 Cs_2CO_3 (1.05g, 3.19mmol) 和1,2-二甲基乙二胺 (173 μ l, 1.59mmol) 的混合物悬浮于1,4-二氧杂环己烷 (7.50ml) 中。将反应瓶卷边,放在真空下,超声处理2分钟并用氩气重新填充。将该程序重复两次,随后加入CuI (152mg, 0.80mmol)。将瓶卷边并重复上述程序,随后在110℃搅拌17小时。将反应混合物穿过硅藻土过滤,并用EtOAc (45ml) 和去离子水 (30ml) 洗涤。将滤液在真空中浓缩以产生粗制的10-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酸甲酯 (605mg, 1.20mmol, 76%, 米色固体) 和10-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酸 (582mg, 0.39mmol, 24%, 米色固体) 的混合物,将其作为混合物不经进一步纯化用在下一步中。

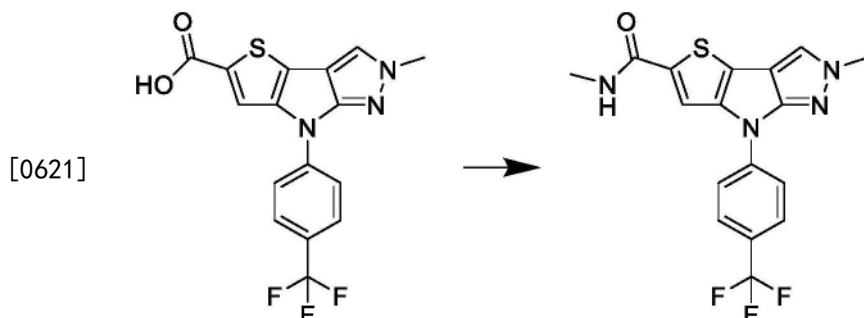
[0617] 实施例1-4:10-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酸的合成



[0619] 向10-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酸甲酯 (47.0mg, 0.12mmol) 在 H_2O (1mL) 和THF (1mL) 中的溶液中加入LiOH (8.00mg, 0.32mmol)。将反应物在室温搅拌16h,此后将它用HCl水溶液酸化至pH 4。将混合物用EtOAc (3x 10mL) 萃取,将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) 纯化以产生10-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酸

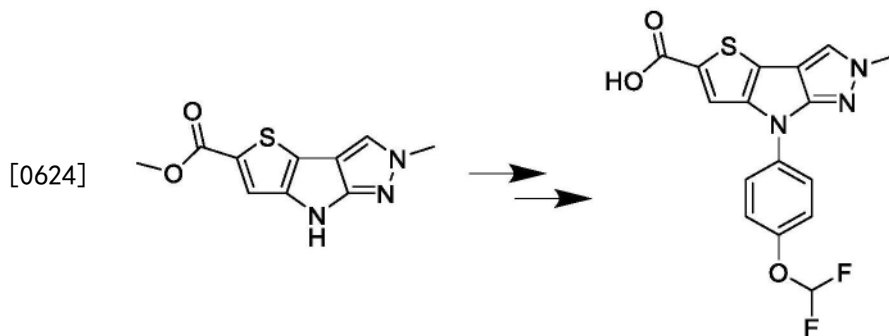
(29.1mg, 0.08mmol, 63%, 灰白色固体, 熔点206-208℃)。

[0620] 实施例1-5: N, 10-二甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-3-硫杂-7, 9, 10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11), 2(6), 4, 8-四烯-4-甲酰胺的合成



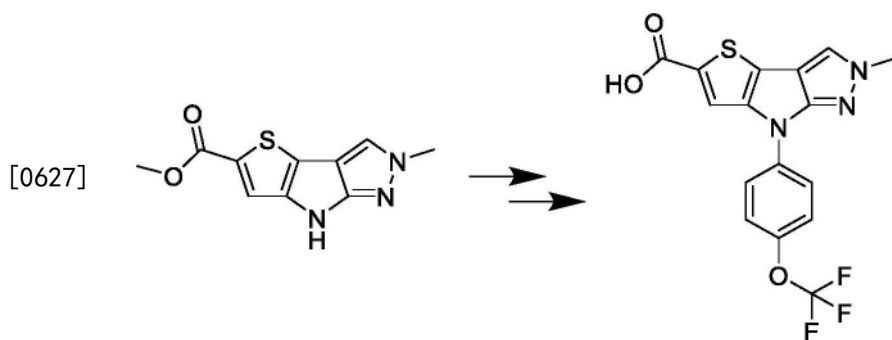
[0622] 向10-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-3-硫杂-7, 9, 10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11), 2(6), 4, 8-四烯-4-甲酸(55.0mg, 0.15mmol)在DMF(1.10ml)中的溶液中, 加入甲胺(2M在THF中, 113μl, 0.23mmol)、4-甲基吗啉(83.6μl, 0.75mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(58.9mg, 0.30mmol)和1-羟基苯并三唑水合物(23.8mg, 0.15mmol)。将反应物在室温搅拌15小时。将粗产物通过RP(反相)快速色谱(SunFire C18 5, 0μm 150-30mm; A: H₂O+0.1% TFA B: MeCN+0.1% TFA; 30% B: 0->3.0min; 30%->68% B: 3.0->19.5min; 流速: 45mL/min)纯化以产生N, 10-二甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-3-硫杂-7, 9, 10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11), 2(6), 4, 8-四烯-4-甲酰胺(39.3mg, 69%, 白色固体, 熔点247-249℃)。

[0623] 实施例2: 7-[4-(二氟甲氧基)苯基]-10-甲基-3-硫杂-7, 9, 10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11), 2(6), 4, 8-四烯-4-甲酸



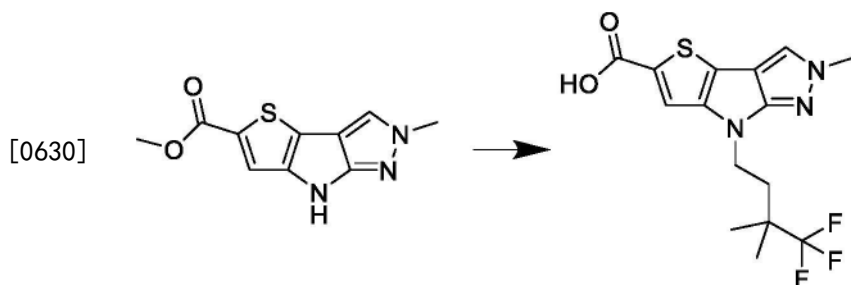
[0625] 按照与关于实施例1-4: 10-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-3-硫杂-7, 9, 10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11), 2(6), 4, 8-四烯-4-甲酸所述相同的方案合成该产物。

[0626] 实施例3: 10-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-硫杂-7, 9, 10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11), 2(6), 4, 8-四烯-4-甲酸



[0628] 利用4-碘-1-三氟甲氧基苯基按照与关于实施例1-4:10-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酸所述相同的方案合成该产物。

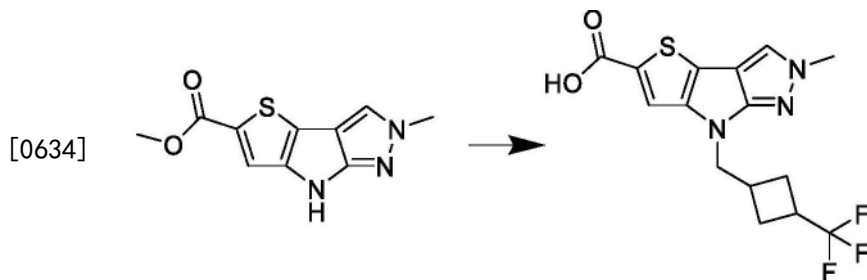
[0629] 实施例4:10-甲基-7-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酸



[0631] 将10-甲基-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酸甲酯(37.5mg,0.16mmol)在DMF(750 μ l)中的溶液用氩气惰化并用冰浴冷却至0-5℃。加入NaH(在石蜡油中的60%悬浮液,18.6mg,0.46mmol)之后,将反应混合物在0℃搅拌0.25小时,随后加入4-溴-1,1,1-三氟-2,2-二甲基丁烷(42.8mg,0.19mmol)。将瓶用新鲜氩气惰化,允许温热至室温并搅拌17.5小时。通过加入水(大约1ml)停止反应并将混合物通过RP快速色谱(SunFire C18 5,0 μ m 150-30mm;A:H₂O+0.1% TFA B:MeCN+0.1% TFA;25% B:0→5.5min;25%→60% B:5.5→27.5min;流速:45mL/min)纯化。将纯级分合并,浓缩,并将残余物与去离子水(2x 5ml)一起共蒸发并与甲苯一起共蒸发一次,以产生10-甲基-7-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酸(36.9mg,0.10mmol,66%;淡灰色固体)。

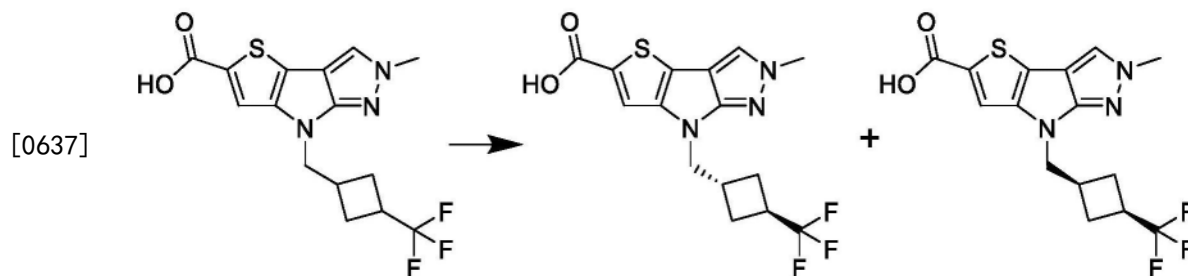
[0632] 实施例5:N,10-二甲基-7-[(1s,3s)-3-(三氟甲基)环丁基]甲基}-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酰胺

[0633] 实施例5-1:10-甲基-7-[[3-(三氟甲基)环丁基]甲基]-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酸的合成



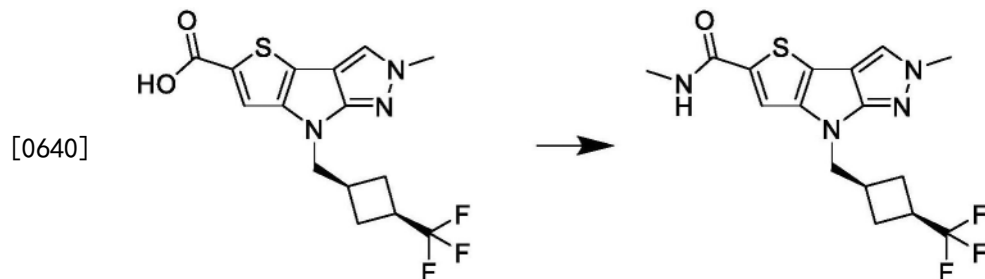
[0635] 按照与关于实施例4:10-甲基-7-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酸所述相同的方案合成该产物。

[0636] 实施例5-2:10-甲基-7-[(1r,3r)-3-(三氟甲基)环丁基]甲基-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酸和10-甲基-7-[(1s,3s)-3-(三氟甲基)环丁基]甲基-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酸的合成



[0638] 将10-甲基-7-[(1r,3r)-3-(三氟甲基)环丁基]甲基-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酸和10-甲基-7-[(1s,3s)-3-(三氟甲基)环丁基]甲基-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酸的异构体混合物通过第二RP快速色谱(SunFire C18 5.0 μ m 150-30mm;A:H₂O+0.1% TFA B:MeCN+0.1% TFA;25% B:0 $\rightarrow$ 9.0min;25% $\rightarrow$ 60% B:9.0 $\rightarrow$ 29.5min;流速:45mL/min)分离。

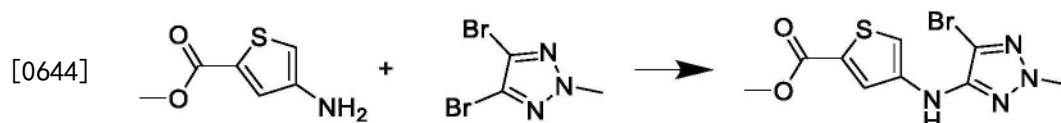
[0639] 实施例5-3:N,10-二甲基-7-[(1s,3s)-3-(三氟甲基)环丁基]甲基-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酰胺的合成



[0641] 按照与关于实施例1:N,10-二甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酰胺的合成所述相同的方案合成该产物。

[0642] 实施例6:N-[2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-11-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,9-四烯-10-甲酰胺

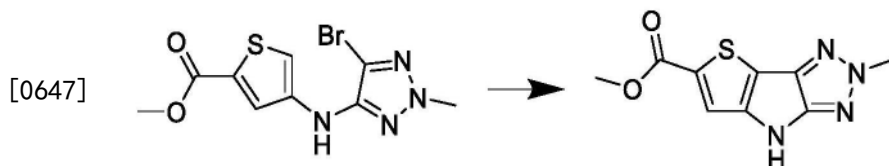
[0643] 实施例6-1:4-[(5-溴-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]噻吩-2-甲酸甲酯的合成



[0645] 向4-氨基噻吩-2-甲酸甲酯(1.00g,6.04mmol)和4,5-二溴-2-甲基-2H-1,2,3-三唑(1.80g,7.25mmol)在二氧杂环己烷(10mL)中的溶液中加入Pd-PEPPSITM-IPentCl 2-甲基

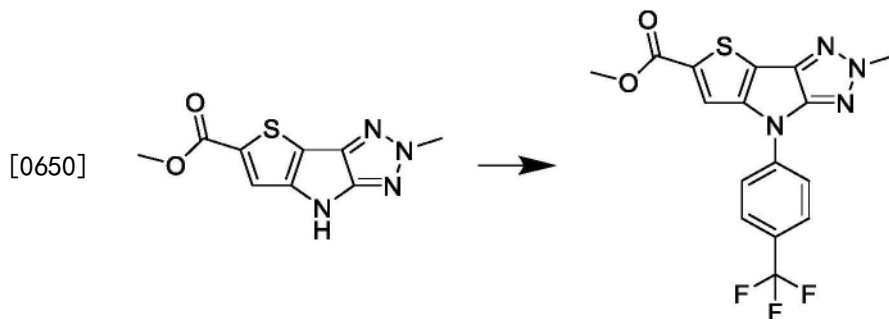
吡啶([1,3-双(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亚基](3-氯吡啶基)二氯化钫(II))(0.50g, 0.60mmol)和 Cs_2CO_3 (4.10g, 12.0mmol)。将反应混合物在100℃搅拌2h。冷却至室温之后,将反应通过加入水进行淬灭。将得到的混合物用EtOAc(3x 200mL)萃取,将合并的有机相用盐水(3x 900mL)洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(PE/EtOAc=85:15)纯化以产生期望产物(0.90g, 2.84mmol, 43%, 黄色固体)。

[0646] 实施例6-2:4-甲基-11-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,9-四烯-10-甲酸甲酯的合成



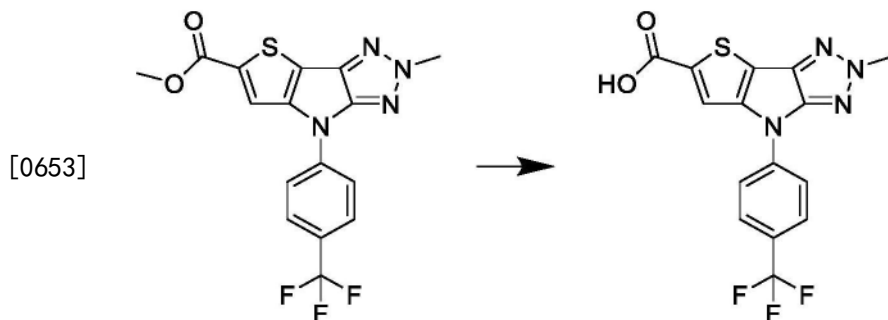
[0648] 在室温向4-[(5-溴-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 氨基] 噻吩-2-甲酸甲酯(5.88g, 18.1mmol)在DMF(100.00ml)中的搅拌混合物中加入N,N-二异丙基乙胺(6.62ml, 36.1mmol)和双(三叔丁基膦)钯(0)(971mg, 1.81mmol)。将反应物在氮气气氛下在100℃搅拌过夜。冷却至室温之后,将反应混合物用水稀释并将水相用EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用饱和NaCl溶液洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并将溶剂在减压下除去。将残余物通过硅胶柱色谱(PE/EtOAc 75:25)纯化以产生4-甲基-11-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,9-四烯-10-甲酸甲酯(4.00g, 8.65mmol, 48%; 浅棕色固体, 纯度51%)。

[0649] 实施例6-3:4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-11-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,9-四烯-10-甲酸甲酯的合成



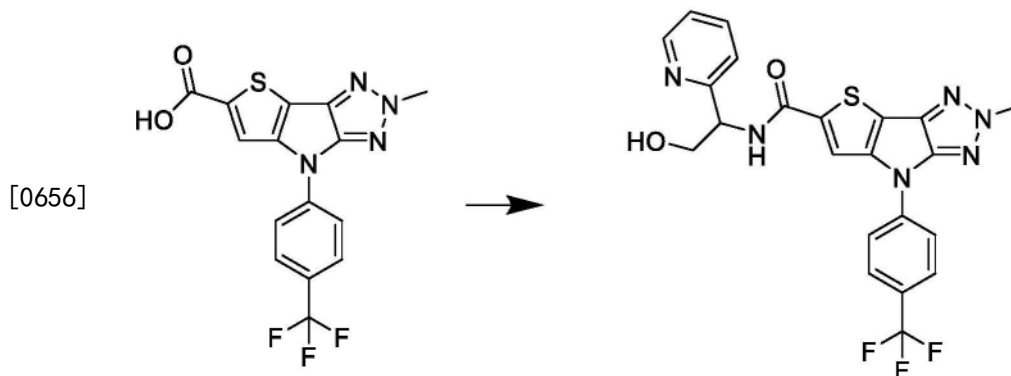
[0651] 在室温向4-甲基-11-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,9-四烯-10-甲酸甲酯(2.90g, 6.27mmol)和1-碘-4-(三氟甲基)苯(3.59g, 12.5mmol)在1,4-二氧杂环己烷(20.0ml)中的搅拌混合物中加入CuI(623.0mg, 3.11mmol)、N,N'-二甲基乙二胺(291.0mg, 3.14mmol)和 K_2CO_3 (1.82g, 12.5mmol)。将得到的混合物在100℃在氮气气氛下搅拌过夜。冷却至室温之后,通过加入水停止反应。将得到的混合物用EtOAc(3x 300mL)萃取,将合并的有机相用饱和NaCl溶液洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并将溶剂在减压下除去。将残余物通过硅胶柱色谱(PE/EtOAc 80:20)纯化以提供4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-11-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,9-四烯-10-甲酸甲酯(2.00g, 5.14mmol; 82%, 灰白色固体)。

[0652] 实施例6-4:4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-11-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,9-四烯-10-甲酸的合成



[0654] 向4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-11-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,9-四烯-10-甲酸甲酯(90.0mg,0.23mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中加入在H₂O(1mL)中的NaOH(28.0mg,0.67mmol)。将反应混合物在60℃搅拌3h并随后用HCl水溶液酸化至pH3。将得到的混合物用EtOAc(3x 50mL)萃取,将合并的有机相经Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱: Halo C18 4.6*100mm,溶剂A:水/0.05% TFA,溶剂B:MeCN/0.05% TFA,流速:1.2mL/min,梯度:在8.0min内5%B至100%B)纯化以产生4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-11-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,9-四烯-10-甲酸(50.4mg,0.14mmol,61%,白色固体,熔点265-267℃)。

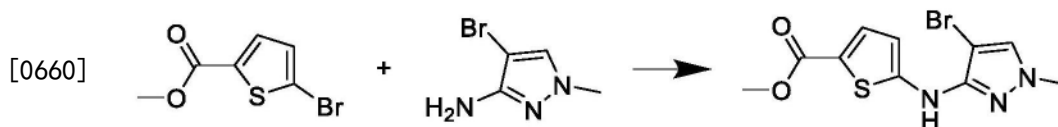
[0655] 实施例6-5:N-[2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-11-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,9-四烯-10-甲酰胺的合成



[0657] 向4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-11-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,9-四烯-10-甲酸(130mg,0.35mmol)和2-氨基-2-(吡啶-2-基)乙烷-1-醇(102mg,0.70mmol)在DMF(4mL)中的溶液中加入1-[双(二甲基胺)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物-六氟磷酸盐(210mg,0.52mmol)和DIPEA(238mg,1.74mmol)。将反应物在室温搅拌12h,此后通过加入水使它停止。将得到的混合物用EtOAc(3x 50mL)萃取,将合并的有机相用饱和NaCl溶液(1x 20mL)洗涤,经MgSO₄干燥并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱: Halo C18 4.6*100mm,溶剂A:水/0.05% TFA,溶剂B:MeCN/0.05% TFA,流速:1.2mL/min,梯度:在8min内5%B至95%B)纯化以产生N-[2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-11-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,9-四烯-10-甲酰胺(54.2mg,0.11mmol,32%,白色固体,熔点220-222℃)。

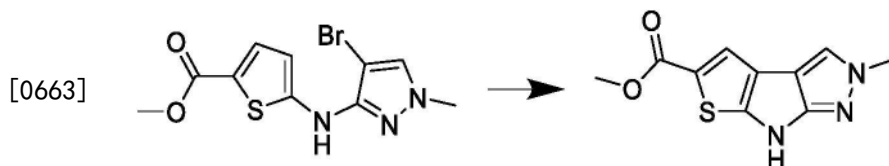
[0658] 实施例7:N-[二甲基(氧代)-λ⁶-亚硫烷基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺

[0659] 实施例7-1:5-[(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]噻吩-2-甲酸甲酯的合成



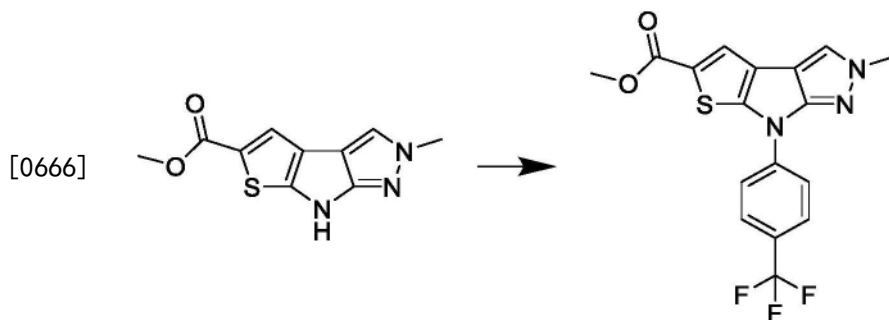
[0661] 向5-溴噻吩-2-甲酸甲酯(1.00g, 4.43mmol)、4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(903mg, 4.88mmol)和 Cs_2CO_3 (2.89g, 8.87mmol)在二氧杂环己烷(20mL)中的悬浮液中加入XantPhos Pd G3([4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨]-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II))(221mg, 0.22mmol)。将反应混合物在110℃搅拌19h。冷却至室温之后,将反应物通过加入水进行稀释。将得到的混合物用EtOAc(3x 75mL)萃取,将合并的有机相用盐水(3x 20mL)洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(环己烷/EtOAc=1:1)纯化以产生5-[4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基]噻吩-2-甲酸甲酯(1.23g, 2.93mmol, 66%, 暗黄色固体)。

[0662] 实施例7-2:4-甲基-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酸甲酯的合成



[0664] 在密闭试管中加入5-[4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基]噻吩-2-甲酸甲酯(100mg, 0.29mmol)、2,2-二甲基丙酸钾(58.7mg, 0.41mmol)和双(三叔丁基磷烷)钯(30.3mg, 0.06mmol)并溶解在DMF(1.95mL)中。将反应混合物在160℃照射2h。冷却至室温之后,将反应物通过加入水进行稀释。将得到的混合物用EtOAc(3x 30mL)萃取,将合并的有机相用盐水(2x 10mL)和用水(2x 5mL)洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(环己烷/EtOAc=1:3)纯化以产生4-甲基-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酸甲酯(29.0mg, 0.11mmol, 18%, 深紫色固体)。

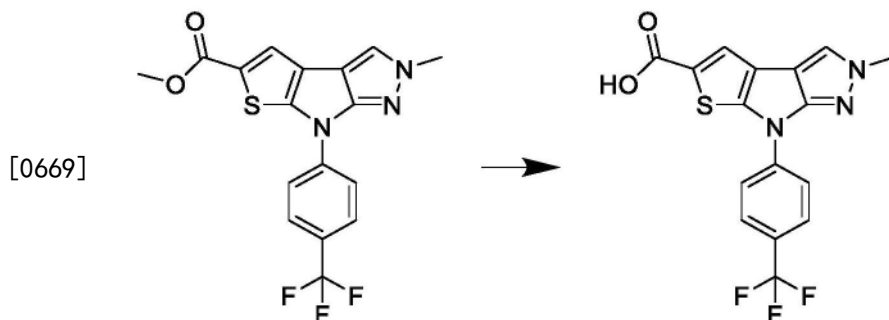
[0665] 实施例7-3:4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酸甲酯的合成



[0667] 向4-甲基-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酸甲酯(21.7mg, 0.08mmol)和4-碘三氟甲苯97%(15.8μL, 0.10mmol)在1,4-二氧杂环己烷(434μL)中的溶液中加入 Cs_2CO_3 (54.9mg, 0.17mmol)、NN'-二甲基乙二胺(9.06μL, 0.08mmol)和CuI(7.94mg, 0.04mmol)。将反应混合物在110℃搅拌18h。冷却至室温之后,将反应物通过加入水进行稀释。将得到的混合物用EtOAc(3x 5mL)萃取,将合并的有机相用盐

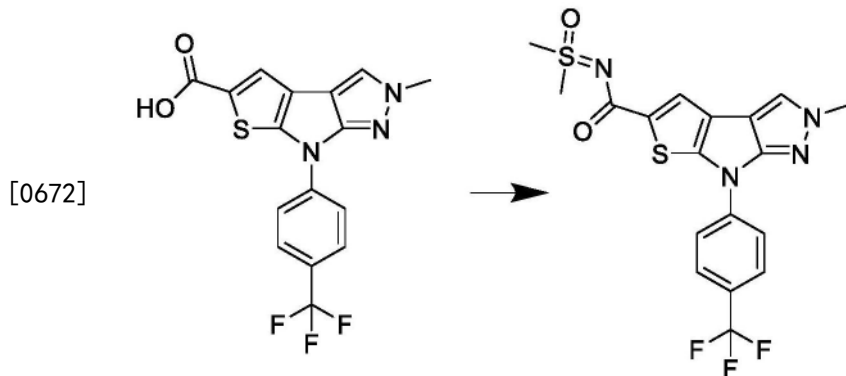
水 (1x 2mL) 洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩以产生4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酸甲酯(32.9mg,0.07mmol,83%,淡棕色固体)。

[0668] 实施例7-4:4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酸的合成



[0670] 向4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酸甲酯(32.9mg,0.07mmol)在THF(2.00ml)和水(500 μ l)中的溶液中加入LiOH(20.0mg,0.82mmol)。将反应物在室温搅拌14.5h,此后将它浓缩至干燥并通过RP快速色谱(C18柱, H_2O +0.1%TFA/MeCN+0.1%TFA=35%-70%)纯化以产生4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酸(13.5mg,0.04mmol,53%,淡米色固体)。

[0671] 实施例7-5:N-[二甲基(氧代)- λ^6 -亚硫烷基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺的合成

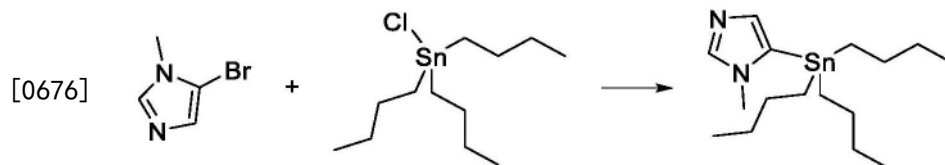


[0673] 向4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酸(19.1mg,0.05mmol)、亚氨基二甲基- λ^6 -硫酮(sulfanone)(10.2mg,0.10mmol)和4-甲基吗啉(34.8 μ l,0.31mmol)在DMF(381 μ l)中的溶液中加入N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(20.4mg,0.10mmol)和1-羟基苯并三唑水合物(8.24mg,0.05mmol)。将反应物在室温搅拌112小时,此后将粗产物通过RP快速色谱(SunFire C18,A: H_2O +0.1%TFA B:MeCN+0.1%TFA,30% B:0 $\rightarrow$ 4.8min,30% $\rightarrow$ 70% B:4.8 $\rightarrow$ 31.2min)纯化。将纯级分合并,用饱和 Na_2CO_3 溶液(4ml)碱化,并用EtOAc(2x 10ml)进行萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,抽滤出并浓缩。将固体溶解在 CH_2Cl_2 和EtOH(10ml/2mL)的混合物中,穿过4g硅胶柱过滤,并用 CH_2Cl_2 和EtOH(50ml/10ml)的混合物洗涤。将滤液浓缩以产生N-[二甲基(氧代)- λ^6 -亚硫烷基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,

5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺(14.7mg,0.03mmol,64%,白色固体)。

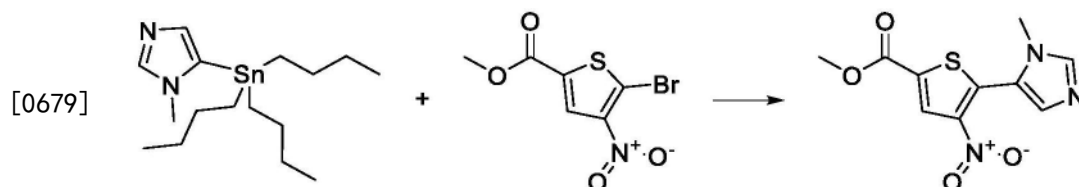
[0674] 实施例8:N,3-二甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-11-硫杂-3,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),4,9-四烯-10-甲酰胺

[0675] 实施例8-1:1-甲基-5-(三丁基甲锡烷基)-1H-咪唑



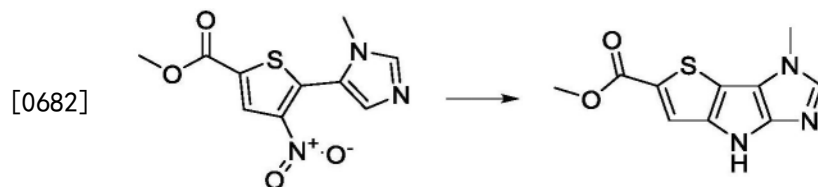
[0677] 在-78℃向5-溴-1-甲基-1H-咪唑(3.00g,17.7mmol)在EtO₂(30ml)中的混合物中逐滴加入在己烷中的nBuLi(7.79ml,19.5mmol)。将反应物在氮气气氛下在-78℃搅拌30min,随后逐滴加入三丁基(氯)锡烷(8.73g,26.6mmol)。将反应物在-78℃搅拌1h,此后在0℃加入饱和的NH₄Cl溶液。将混合物用EtOAc(3x 50mL)萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤并经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩以产生1-甲基-5-(三丁基甲锡烷基)-1H-咪唑(6.60g,17.5mmol,99%,黄色油状物)。

[0678] 实施例8-2:5-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-4-硝基噻吩-2-甲酸甲酯



[0680] 在室温向1-甲基-5-(三丁基甲锡烷基)-1H-咪唑(6.30g,11.6mmol)和5-溴-4-硝基噻吩-2-甲酸甲酯(3.26g,11.6mmol)在甲苯(60ml)中的搅拌混合物中逐份加入四(三苯基磷)钯(1.41g,1.16mmol)和CsF(3.72g,23.3mmol)。将反应物在氮气气氛下在100℃搅拌过夜,此后将它冷却至室温。将混合物用EtOAc(3x 50mL)萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并将溶剂在减压下除去。将残余物通过硅胶柱色谱(CH₂Cl₂/EtOAc 53:47)纯化以产生5-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-4-硝基噻吩-2-甲酸甲酯(2.40g,8.65mmol,74%,黄色油状物)。

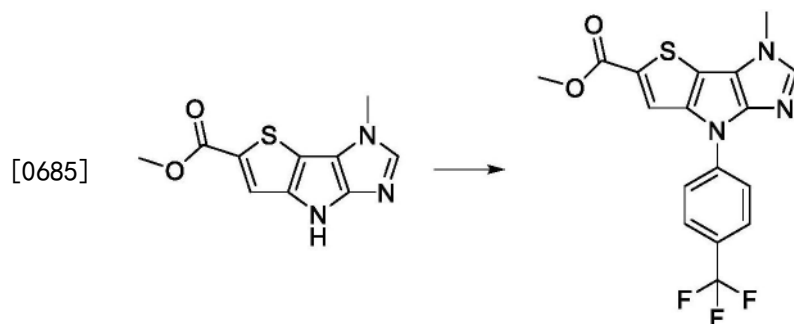
[0681] 实施例8-3:3-甲基-11-硫杂-3,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),4,9-四烯-10-甲酸甲酯



[0683] 在室温向5-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-4-硝基噻吩-2-甲酸甲酯(600mg,2.23mmol)在1,2-二氯苯(6.00ml)中的混合物中逐份加入[2-(二苯基磷烷基)乙基]二苯基磷烷(1.12g,2.68mmol)。将反应物在氮气气氛下在160℃搅拌过夜,此后将它冷却至室温。将混合物用EtOAc(3x 50mL)萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(PE/EtOAc 45:55)纯化以产生3-甲基-11-硫杂-3,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),4,9-四烯-10-甲酸甲酯(350mg,1.43mmol;64%,

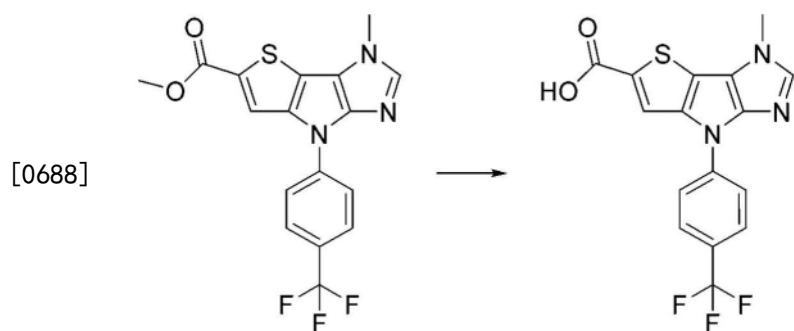
棕黄色固体)。

[0684] 实施例8-4:3-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-11-硫杂-3,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),4,9-四烯-10-甲酸甲酯



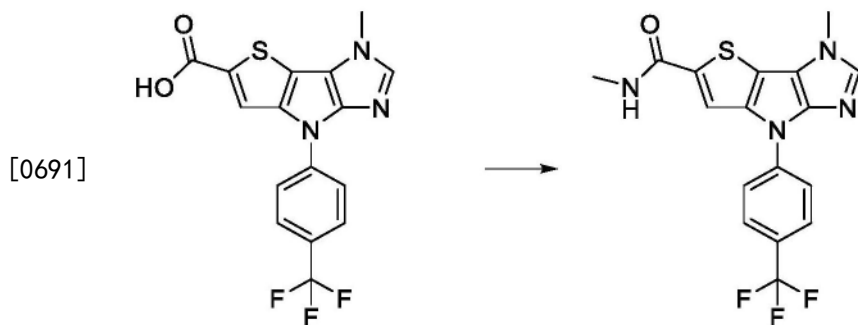
[0686] 在室温向3-甲基-11-硫杂-3,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),4,9-四烯-10-甲酸甲酯(70.0mg,0.26mmol)和1-碘-4-(三氟甲基)苯(88.0mg,0.31mmol)在1,4-二氧杂环己烷(2.00ml)中的混合物中加入CuI(26.0mg,0.13mmol)、N,N'-二甲基乙二胺(12.0mg,0.13mmol)和K₂CO₃(75.0mg,0.52mmol)。将反应物在氮气气氛下在100℃搅拌过夜,此后将它冷却至室温。将混合物用EtOAc(3x 20mL)萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(PE/EtOAc 50:50)纯化以产生3-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-11-硫杂-3,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),4,9-四烯-10-甲酸甲酯(40.0mg,0.10mmol,40.%,黄色固体)。

[0687] 实施例8-5:3-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-11-硫杂-3,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),4,9-四烯-10-甲酸



[0689] 在室温向3-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-11-硫杂-3,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),4,9-四烯-10-甲酸甲酯(130mg,0.34mmol)在甲醇(2.00ml)中的混合物中逐滴加入溶解在水(0.40ml)中的氢氧化钠(42.0mg,1.00mmol)。将得到的混合物在氮气气氛下在60℃搅拌3h,此后将它冷却至室温。将混合物用水稀释并用HCl水溶液酸化至pH=2~3。将混合物用EtOAc(3x 50mL)萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以提供3-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-11-硫杂-3,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),4,9-四烯-10-甲酸(120.0mg,0.32mmol,95%,黄色固体)。

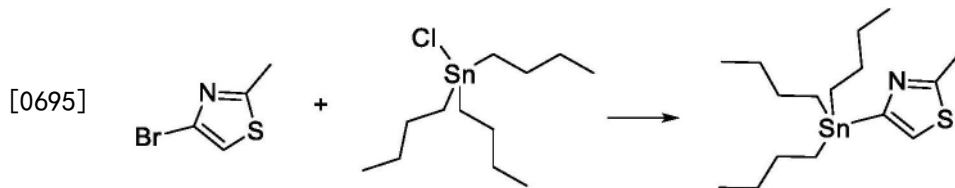
[0690] 实施例8-6:N,3-二甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-11-硫杂-3,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),4,9-四烯-10-甲酰胺



[0692] 在室温向3-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-11-硫杂-3,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),4,9-四烯-10-甲酸(110.00mg,0.29mmol)在DMF(1.00ml)中的溶液中加入HATU(176.0mg,0.44mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.16ml,0.88mmol)和NH₄Cl(33.0mg,0.44mmol)。将反应物在氮气气氛下在室温搅拌过夜,此后将它用水稀释。将混合物用HCl水溶液酸化至pH=2~3,并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC(柱:C18 4.6*100mm,流动相A:水/0.05% TFA,流动相B:MeCN/0.05% TFA,流速:1.5mL/min,梯度:在8.0min内5%至100%)纯化以产生N,3-二甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-11-硫杂-3,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),4,9-四烯-10-甲酰胺(50.2mg,0.13mmol,45%;粉红色固体)。

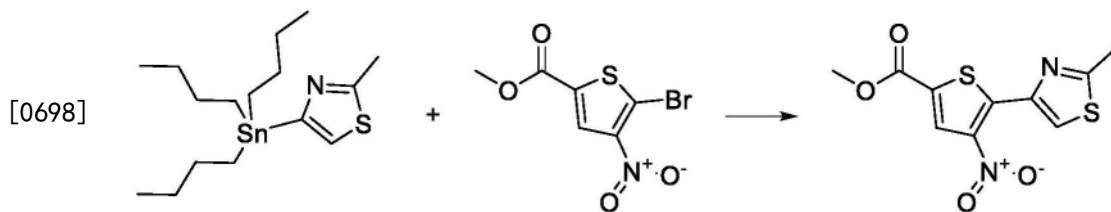
[0693] 实施例9:实施例24:N,4-二甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-5,11-二硫杂-3,7-二氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),3,9-四烯-10-甲酰胺

[0694] 实施例9-1:2-甲基-4-(三丁基甲锡烷基)-1,3-噻唑的合成



[0696] 在-78℃向4-溴-2-甲基-1,3-噻唑(2.00g,10.7mmol)在乙醚(20ml)中的混合物中逐滴加入在己烷中的n-BuLi(4.70ml,11.7mmol)。将反应物在氮气气氛下在-78℃搅拌30min,此后逐滴加入三丁基(氯)锡烷(7.02g,21.3mmol)。将反应物在-78℃搅拌1h,随后在0℃加入饱和的Na₂CO₃溶液。将混合物用EtOAc(3x 200mL)萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(PE/EtOAc 95:5)纯化以产生2-甲基-4-(三丁基甲锡烷基)-1,3-噻唑(4.00g,9.72mmol,91%,浅黄色油状物)。

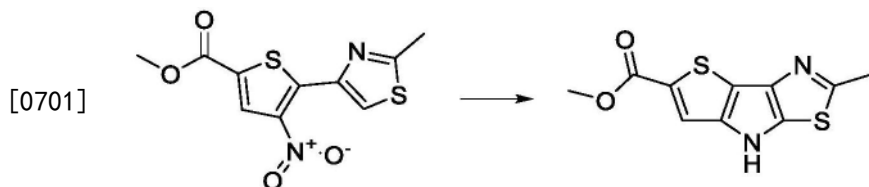
[0697] 实施例9-2:5-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)-4-硝基噻吩-2-甲酸甲酯的合成



[0699] 在室温向2-甲基-4-(三丁基甲锡烷基)-1,3-噻唑(4.00g,9.72mmol)和5-溴-4-硝基噻吩-2-甲酸甲酯(2.72g,9.72mmol)在甲苯(40.00ml)中的混合物中逐份加入四(三苯基膦)钯(1.18g,0.97mmol)和CsF(3.11g,19.44mmol)。将反应物在氮气气氛下在100℃搅拌过夜,此后将它冷却至室温。将混合物用水稀释,并用EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机层

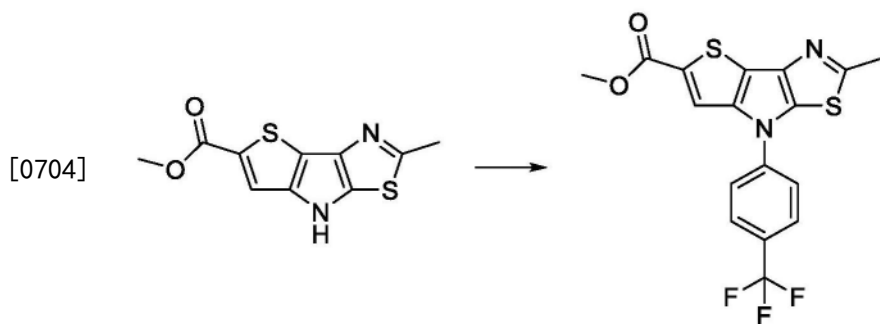
用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(PE/EtOAc 85:15)纯化,随后用RP快速色谱(柱:C18;流动相A:水,流动相B:MeCN,在20min内70%至80%梯度)纯化,以产生5-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)-4-硝基噻吩-2-甲酸甲酯(2.00g,6.78mmol,70%,黄色固体)。

[0700] 实施例9-3:4-甲基-5,11-二硫杂-3,7-二氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),3,9-四烯-10-甲酸甲酯的合成



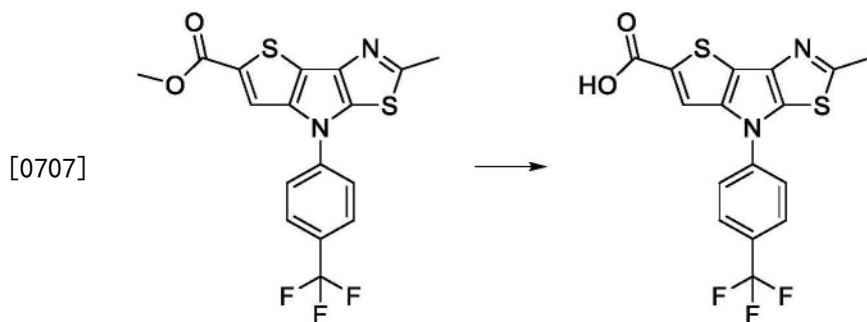
[0702] 在室温向5-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)-4-硝基噻吩-2-甲酸甲酯(340mg,1.14mmol)在1,2-二氯苯(10ml)中的混合物中逐份加入[2-(二苯基磷烷基)乙基]二苯基磷烷(524mg,1.25mmol)。将反应物在氮气气氛下在160℃搅拌过夜,此后将它冷却至室温,并用水稀释。将混合物用EtOAc(3x 50mL)萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(PE/EtOAc95:5)纯化以产生4-甲基-5,11-二硫杂-3,7-二氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),3,9-四烯-10-甲酸甲酯(150mg,0.59mmol,52%,黄褐色固体)。

[0703] 实施例9-4:4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-5,11-二硫杂-3,7-二氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),3,9-四烯-10-甲酸甲酯的合成



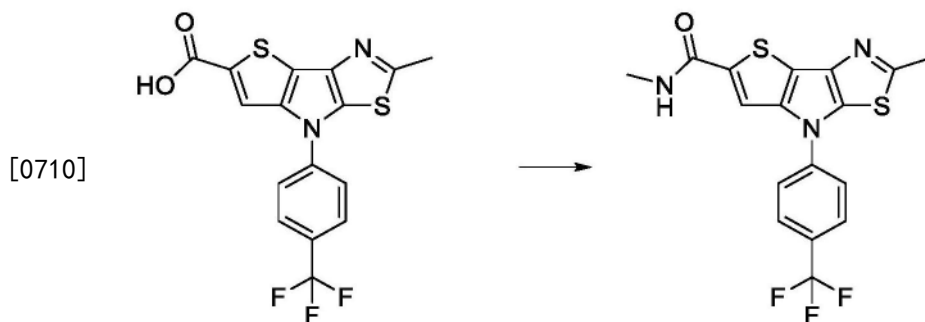
[0705] 在室温向4-甲基-5,11-二硫杂-3,7-二氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),3,9-四烯-10-甲酸甲酯(110mg,0.43mmol)和1-碘-4-(三氟甲基)苯(185mg,0.65mmol)在二氧杂环己烷(5.00ml)中的混合物中逐份加入EPhos Pd G4(42.00mg;0.04mmol)和 Cs_2CO_3 (295mg,0.86mmol)。将反应物在氮气气氛下在100℃搅拌过夜,此后将它冷却至室温,并用水稀释。将混合物用EtOAc(3x 100mL)萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(PE/EtOAc 82:18)纯化以产生4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-5,11-二硫杂-3,7-二氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),3,9-四烯-10-甲酸甲酯(170mg,0.42mmol,98%,浅黄色固体)。

[0706] 实施例9-5:3-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-11-硫杂-3,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),4,9-四烯-10-甲酸的合成



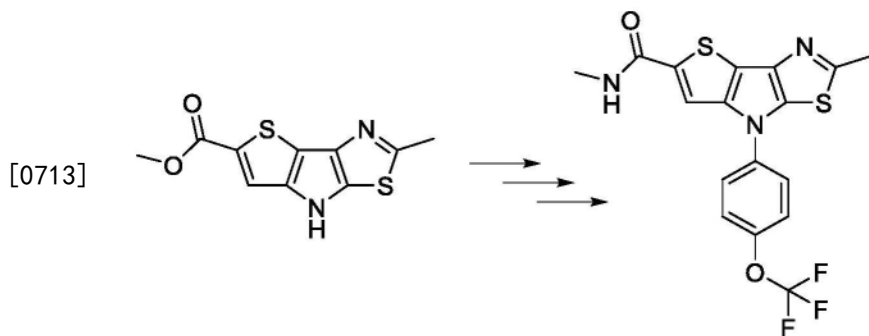
[0708] 在室温向4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-5,11-二硫杂-3,7-二氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),3,9-四烯-10-甲酸甲酯(50.00mg;0.12mmol)在MeOH(2.00ml)中的混合物中逐滴加入NaOH(15.00mg;0.36mmol)在水(0.40ml)中的溶液。将反应物在氮气气氛下在60℃搅拌过夜,此后将它冷却至室温,并在0℃用水稀释。将混合物用HCl水溶液酸化至pH 2~3,并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥并在减压下浓缩以提供4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-5,11-二硫杂-3,7-二氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),3,9-四烯-10-甲酸(50.0mg,0.08mmol,68%,黄色固体)。

[0709] 实施例9-6:N,4-二甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-5,11-二硫杂-3,7-二氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),3,9-四烯-10-甲酰胺的合成



[0711] 在室温向4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-5,11-二硫杂-3,7-二氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),3,9-四烯-10-甲酸(70.0mg,0.16mmol)和甲基氯化铵(24.0mg,0.32mmol)在DMF(5.00ml)中的混合物中加入HATU(98.0mg,0.24mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.15ml,0.82mmol)。将反应物在室温搅拌过夜。将混合物用EtOAc(3x 50mL)萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱: Halo C18 4.6*100mm,相A:水/0.05%TFA,相B:MeCN/0.05%TFA,流速:1.2mL/min,梯度:在8min内5%至95%)纯化以提供N,4-二甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-5,11-二硫杂-3,7-二氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),3,9-四烯-10-甲酰胺(53.8mg,0.14mmol,83%,灰白色固体)。

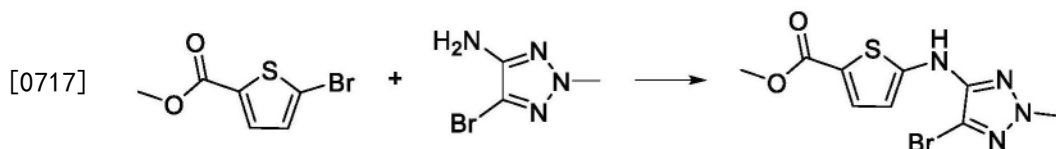
[0712] 实施例10:N,4-二甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5,11-二硫杂-3,7-二氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),3,9-四烯-10-甲酰胺



[0714] 按照与关于实施例9:N,4-二甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-5,11-二硫杂-3,7-二氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),3,9-四烯-10-甲酰胺的合成所述相同的方案合成该产物。

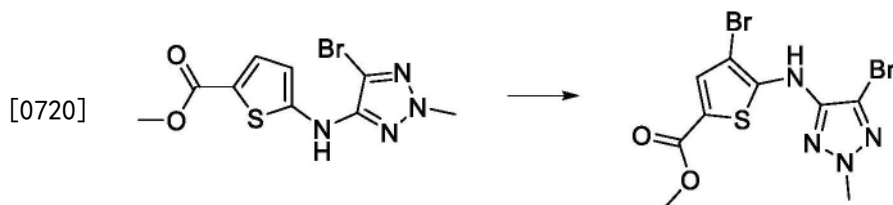
[0715] 实施例11:4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酸

[0716] 实施例11-1:5-[(5-溴-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]噻吩-2-甲酸甲酯的合成



[0718] 将5-溴噻吩-2-甲酸甲酯(5.7g,25.3mmol)、5-溴-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-胺(5.0g,27.8mmol)、Xantphos(2.3g,3.8mmol)和Cs₂CO₃(12.4g,37.9mmol)悬浮于N,N-二甲基乙酰胺(114mL)中。将烧瓶放在真空下,超声处理2分钟并用氩气重新填充三次。然后加入XantPhos Pd G3(2.5g,2.5mmol)。将烧瓶封闭,放在真空下,超声处理2分钟并用氩气重新填充另外三次。将反应混合物在110℃搅拌4小时。冷却至室温之后,将反应混合物穿过硅藻土过滤,并用DMF(大约50mL)洗涤。将滤出的溶液倒入去离子水(大约1.75L)中并在冰冷却下搅拌0.5小时以形成带绿色的沉淀物,将其滤出并用去离子水洗涤两次。将滤出的固体在60℃干燥过夜以产生6.15g粗产物,将其用正庚烷和MTB醚的3:1混合物(大约40mL)处理并剧烈搅拌3小时。将固体过滤以得到作为棕绿色固体的期望产物(5.7g,17.2mmol,68%收率)。

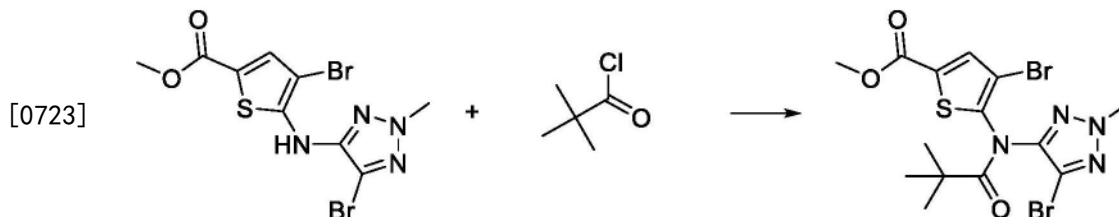
[0719] 实施例11-2:4-溴-5-[(5-溴-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]噻吩-2-甲酸甲酯的合成



[0721] 向5-[(5-溴-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]噻吩-2-甲酸甲酯(1.25g,13.76mmol)在乙腈中的冰冷却的悬浮液中加入(25mL)N-溴代琥珀酰亚胺(697mg,3.88mmol)。将反应混合物在0-5℃搅拌1.5小时。将反应混合物用去离子水和乙酸乙酯稀释并将不溶性内容物滤出。将滤出的固体用另外的乙酸乙酯和二氯甲烷洗涤。将水相与DCM和

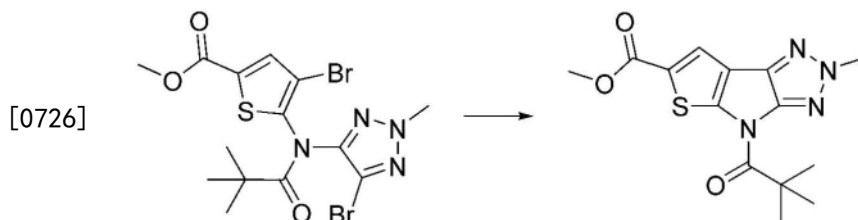
EtOAc合并并用EtOAc萃取三次。将合并的有机相经硫酸钠干燥,滤出并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(环己烷/EtOAc 7:3)纯化以产生作为蓝色固体的期望产物(1.35g, 3.40mmol, 90%收率)。

[0722] 实施例11-3:4-溴-5-[N-(5-溴-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-2,2-二甲基丙烷酰氨基]噻吩-2-甲酸甲酯的合成



[0724] 将4-溴-5-[(5-溴-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 氨基]噻吩-2-甲酸甲酯(849mg, 2.14mmol)和4-(二甲基氨基)吡啶(53mg, 0.43mmol)溶解在DCM(17.0mL)中并加入N-乙基二异丙胺(515μL, 3.00mmol)。将反应混合物冷却至0-5℃并加入三甲基乙酰氯(373μL, 3.00mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌15小时。将反应混合物用饱和氯化铵溶液中和,用去离子水稀释,并用DCM萃取两次。将合并的有机相用去离子水和饱和氯化铵溶液的混合物洗涤两次,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将得到的产物通过快速柱色谱(环己烷/EtOAc, 7:3)纯化以产生作为米色固体的期望产物(944mg, 1.94mmol, 90%收率)。

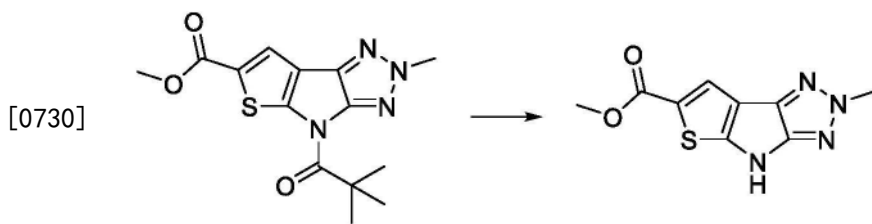
[0725] 实施例11-4:7-(2,2-二甲基丙酰基)-4-甲基-9-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酸甲酯的合成



[0727] 将4-溴-5-[N-(5-溴-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-2,2-二甲基丙烷酰氨基]噻吩-2-甲酸甲酯(1.13g, 2.35mmol)溶解在甲苯(22.5mL)中。在氩气下加入六甲基二锡(516μL, 2.46mmol)和三叔丁基膦(917μL, 3.71mmol)。将烧瓶封闭,放在真空下,超声处理2分钟并用氩气重新填充。将该程序重复两次,随后在手套箱中加入碘化亚铜(I)(232mg, 1.22mmol)和双(三叔丁基磷烷)钯(648mg, 1.24mmol)。然后将烧瓶封闭,放在真空下,声处理2分钟并用氩气重新填充。将反应混合物在125℃搅拌8小时。

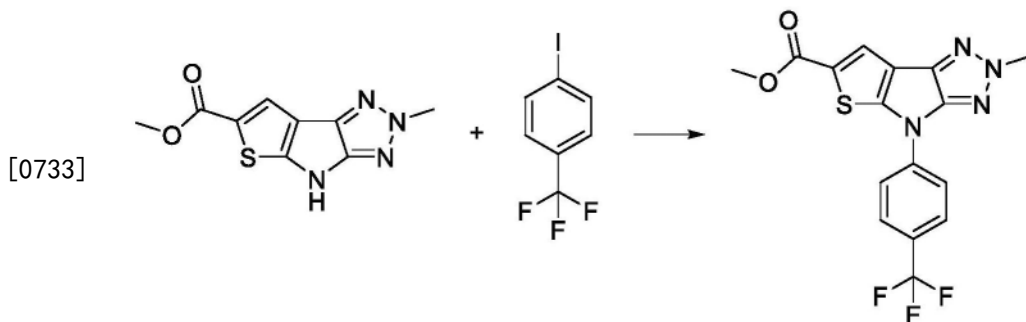
[0728] 将反应混合物在硅藻土上过滤,用EtOAc洗涤并在真空下浓缩。将得到的固体与正庚烷和MTB醚4:1混合物一起研磨并搅拌2小时,随后过滤。将滤出物以及滤液二者都通过快速柱色谱(环己烷/EtOAc, 8:2)纯化以得到作为米色固体的期望产物(730mg, 2.21mmol, 95%收率)。

[0729] 实施例11-5:4-甲基-9-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酸甲酯的合成



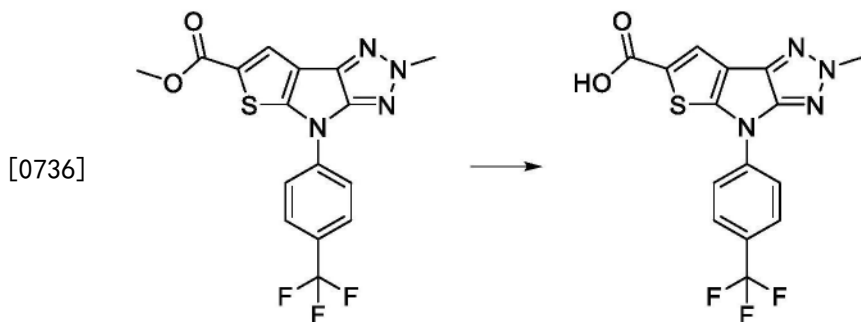
[0731] 将THF (1.7mL) 冷却至0℃并加入1.0mL LDA (1.0M在THF/己烷类中, 1.0mL, 1.04mmol)。然后逐滴加入7-(2,2-二甲基丙酰基)-4-甲基-9-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8), 2,5,10-四烯-10-甲酸甲酯(167mg, 0.52mmol)在THF (6.7mL) 中的溶液。将反应物加热至45℃并搅拌2小时。将反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 用水稀释并用EtOAc萃取三次。将合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过快速柱色谱(环己烷/EtOAc, 60:40至100%EtOAc)纯化以得到纯形式的期望产物(105mg, 0.44mmol, 80%收率, 米色固体)。

[0732] 实施例11-6: 4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8), 2,5,10-四烯-10-甲酸甲酯的合成



[0734] 将4-甲基-9-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8), 2,5,10-四烯-10-甲酸甲酯(155mg, 0.53mmol)、4-碘三氟甲苯(101μL, 0.67mmol)、Cs₂CO₃ (350mg, 1.06mmol)和N,N'-二甲基乙二胺(58μL, 0.53mmol)悬浮于1,4-二氧杂环己烷(3.1mL)中。将瓶放在真空下, 超声处理2分钟并用氩气重新填充两次, 加入碘化亚铜(I) (50.7mg, 0.27mmol)并重复真空/氩气程序。将反应混合物在110℃搅拌15小时。将反应混合物冷却至室温, 在硅藻土上过滤, 并用EtOAc洗涤。将滤液浓缩并通过快速柱色谱(环己烷/EtOAc, 8:2至100% EtOAc)纯化以产生作为淡红色固体的期望产物(131mg, 0.34mmol, 40%收率)。

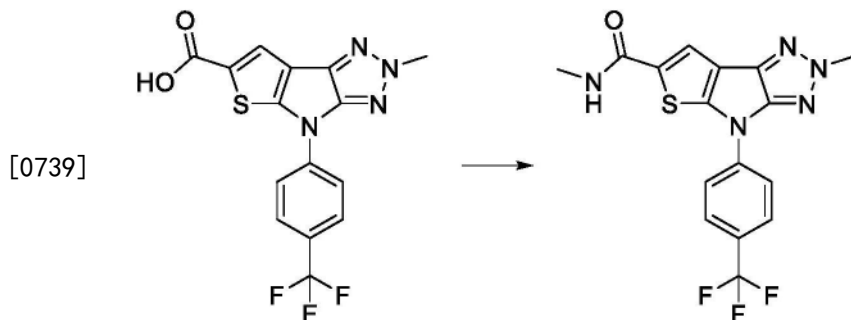
[0735] 实施例11-7: 4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0{2,6}]十一烷-1(8), 2,5,10-四烯-10-甲酸的合成



[0737] 向4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8), 2,5,10-四烯-10-甲酸甲酯(131mg, 0.34mmol)在THF (4.0mL)和去离子水

(1.0mL)的混合物中的悬浮液中加入氢氧化锂(33.6mg, 1.4mmol)。将反应混合物在50℃搅拌22小时并在室温搅拌42小时。将反应混合物浓缩,用水稀释,用1M HCl水溶液酸化至pH 2,并用EtOAc萃取三次。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,浓缩并干燥(60℃, 18h, 0.4毫巴)以提供作为淡红色固体的期望产物(112mg, 0.30mmol, 88%收率)。

[0738] 实施例12:N,4-二甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺



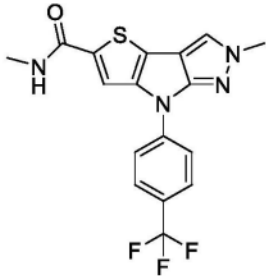
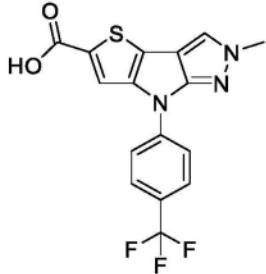
[0740] 向4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酸(30.0mg, 0.08mmol)、甲基氯化铵(11.0mg, 0.16mmol)和4-甲基吗啉(53.5μL, 0.48mmol)在DMF(600μL)中的溶液中,加入EDC·HCl(31.4mg, 0.16mmol)和HOBt(12.7mg, 0.08mmol)。将反应混合物在40℃搅拌18小时。将粗产物通过制备型HPLC(SunFire C18, A:H₂O+0.1% TFA B:MeCN+0.1% TFA, 30%B:0→4.0min, 30%→100% B:4.0→18min)纯化。将纯级分合并,用饱和的NaHCO₃溶液碱化并蒸发出乙腈。将水相用EtOAc萃取两次。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以产生作为白色固体的期望产物(24.0mg, 0.06mmol, 79%收率)。

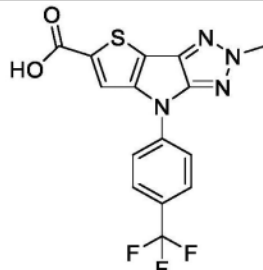
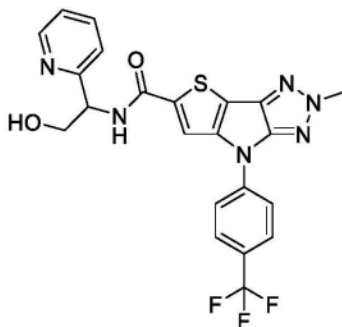
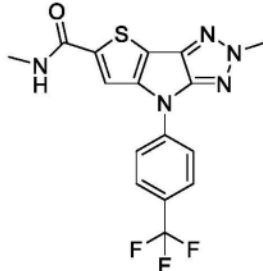
[0741] 表1和表1a

[0742] 下表1和表1a显示了本发明的示例性化合物。已经如以上实施例所述或与其类似地合成它们。

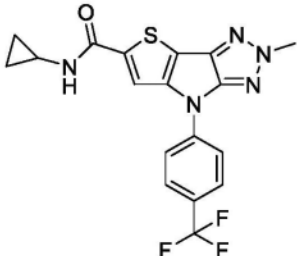
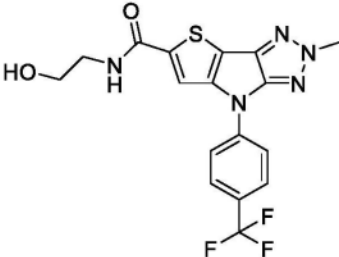
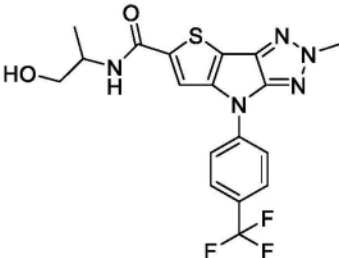
[0743] 表1

[0744]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
1 (实施例 1-5)	 N,10-二甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.56 - 8.48 (m, 1H), 8.36 - 8.30 (m, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 2H), 8.12 - 8.00 (m, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 2H), 4.08 - 4.01 (m, 3H), 2.83 (d, J=4.5 Hz, 3H)	方法 C, R _t =1.38 min, [M+H] ⁺ =379.0
2 (实施例 1-4)	 10-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酸	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.18 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.99 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.88 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H).	方法 A, R _t =0.83 min, [M+H] ⁺ =366.1

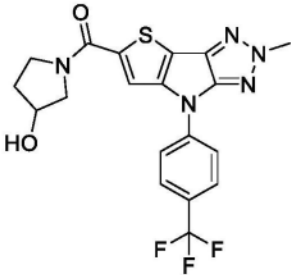
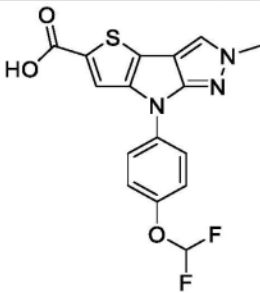
化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
3 (实施例 6-4)	 4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]- 11-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环 [6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,9-四 烯-10-甲酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 8.14 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 4.35 (s, 3H).	方法 B, R _t =1.37 min, [M+H] ⁺ =367.0
4 (实施例 6-5)	 N-[2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基]- 4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]- 11-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环 [6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,9-四 烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.57 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.02 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.83-7.75 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 5.25 - 5.17 (m, 1H), 5.04 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.37 (s, 3H), 3.94 - 3.78 (m, 2H).	方法 B, R _t =0.77 min, [M+H] ⁺ =486.9
5	 N,4-二甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]- 11-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环 [6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,9-四 烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.72-8.65 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.98 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.36 (s, 3H),	方法 B, R _t =0.95 min, [M+H] ⁺ =379.8

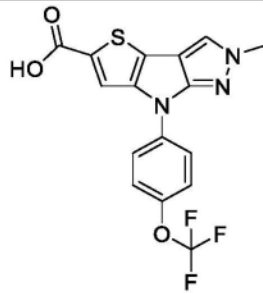
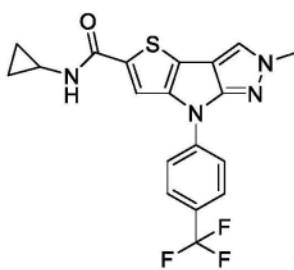
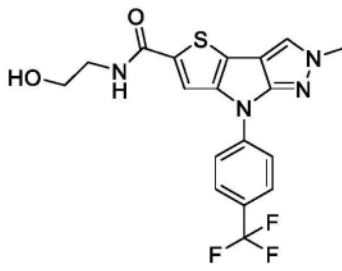
[0745]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
	基]-11-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环 [6.3.0.0 ^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,9-四 烯-10-甲酰胺	2.85 (d, J=4.5 Hz, 3H).	
6	 N-环丙基-4-甲基-7-[4-(三氟甲 基)苯基]-11-硫杂-3,4,5,7-四氮 杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷- 1(8),2,5,9-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.70 (d, J=4.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.98 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.35 (d, J=3.6 Hz, 3H), 2.92- 2.82 (m, 1H), 0.83- 0.71 (m, 2H), 0.66 - 0.57 (m, 2H).	方法 B, R _t =1.00 min, [M+H] ⁺ =406.0
7	 N-(2-羟基乙基)-4-甲基-7-[4-(三 氟甲基)苯基]-11-硫杂-3,4,5,7- 四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷- 1(8),2,5,9-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.74 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.86 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.62-3.54 (m, 2H), 3.38 (s, 2H).	方法 B, R _t =0.85 min, [M+H] ⁺ =410.0
8	 N-(1-羟基丙烷-2-基)-4-甲基-7-	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.39 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.5 Hz, 2H),	方法 B, R _t =0.90 min, [M+H] ⁺ =423.9

[0746]

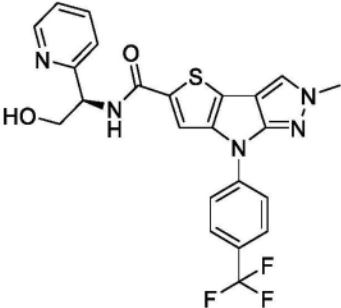
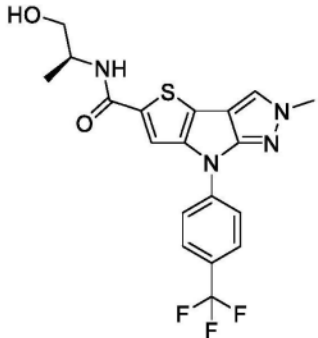
[0747]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
	[4-(三氟甲基)苯基]-11-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0 ^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,9-四烯-10-甲酰胺	4.84 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 4.12-3.98 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 1.20 (d, J=6.8 Hz, 3H).	
9	 1-{4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-11-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,9-四烯-10-羰基}吡咯烷-3-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21 - 8.06 (m, 3H), 7.94 (s, 2H), 5.09 (d, J=6.5 Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 4.04 (d, J=10.1 Hz, 1H), 3.62 (m, 3H), 1.96 (t, J=34.5 Hz, 2H)	方法 B, R _t =0.87 min, [M+H] ⁺ =436.0
10 (实施例 2)	 7-[4-(二氟甲氧基)苯基]-10-甲基-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.0 (s, 1H), 8.05 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.97 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.03 (s, 3H)	方法 C, R _t =1.30 min, [M+H] ⁺ =364.0

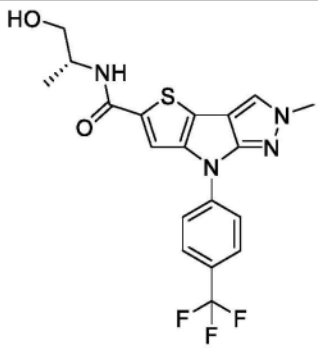
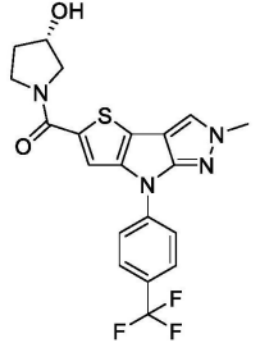
化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
11 (实施例 3)	 10-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酸	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.1 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.08-8.05 (m, 3H), 7.56 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H)	方法 C, R _t =1.40 min, [M+H] ⁺ =382.0
12	 N-环丙基-10-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.86-2.80 m, 1H), 0.77-0.68 (m, 2H), 0.65-0.57 (m, 2H).	方法 C, R _t =1.45 min, [M+H] ⁺ =405.1
13	 N-(2-羟基乙基)-10-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酰胺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (t, J=5.7 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.18 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.80 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.54 (q, J=5.9 Hz, 2H), 3.36 (q, J=6.0 Hz, 2H).	方法 C, R _t =1.30 min, [M+H] ⁺ =409.0

[0748]

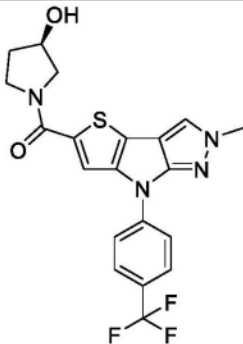
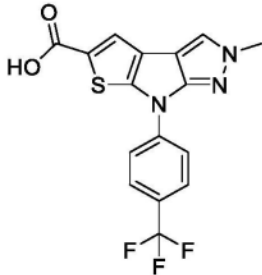
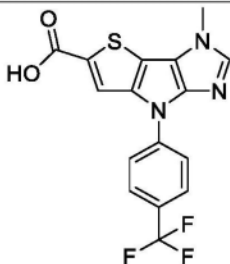
[0749]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
14	 N-[(1R)-2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基]-10-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.57-8.55 (m, 1H), 8.21 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.78 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J=7.4, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 5.21-5.16 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.92 - 3.81 (m, 2H).	方法 C, R _t =1.18 min, [M+H] ⁺ =486.1
15	 N-[(2S)-1-羟基丙烷-2-基]-10-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酰胺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.80 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.40 - 3.37 (m, 1H), 1.18 (d, J=6.8 Hz, 3H)	方法 C, R _t =1.34 min, [M+H] ⁺ =423.0

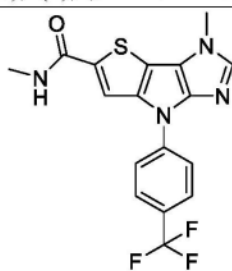
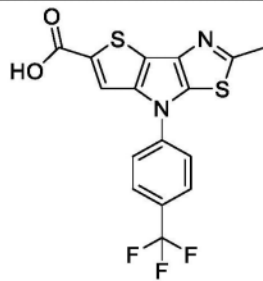
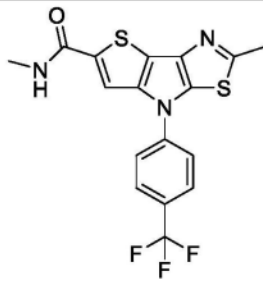
[0750]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
16	 N-[(2R)-1-羟基丙烷-2-基]-10-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酰胺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.80 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.40 - 3.37 (m, 1H), 1.18 (d, J=6.8 Hz, 3H)	方法 C, R _t =1.34 min, [M+H] ⁺ =423.0
17	 (3S)-1-{10-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-羧基}吡咯烷-3-醇	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20 (d, J=7.7 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.91 (d, J=8.6 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 4.04-3.97 (m, 4H), 3.73-3.47 (m, 2H), 2.03-1.85 (m, 2H)	方法 C, R _t =1.32 min, [M+H] ⁺ =435.0

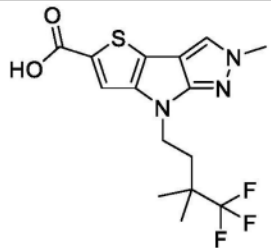
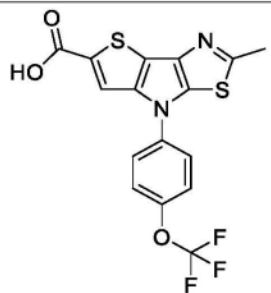
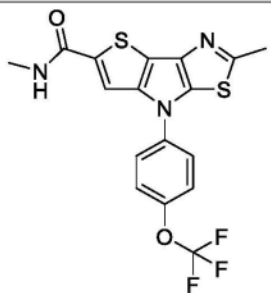
[0751]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
18	 (3R)-1-((10-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0.2,6]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-羰基}吡咯烷-3-基)乙醇	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20 (d, J=7.7 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.91 (d, J=8.6 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 4.04-3.97 (m, 4H), 3.73-3.47 (m, 2H), 2.03-1.85 (m, 2H)	方法 C, R _t =1.32 min, [M+H] ⁺ =435.1
19 (实施例 7-4)	 4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0.2,6]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酸	¹ H NMR (700 MHz, DMSO) δ 13.06 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.02-8.00 (m, 4H), 4.07 (s, 3H).	方法 C, R _t =1.42 min, [M+H] ⁺ =366.0
20 (实施例 8-5)	 3-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-11-硫杂-3,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0.2,6]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.08 (d, J=8.9 Hz, 3H), 7.87 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 4.02 (s, 3H)	方法 D, R _t =0.90 min, [M+H] ⁺ =366.0

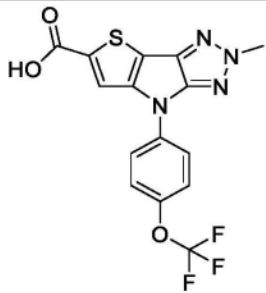
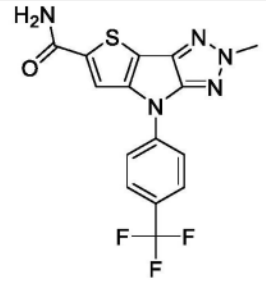
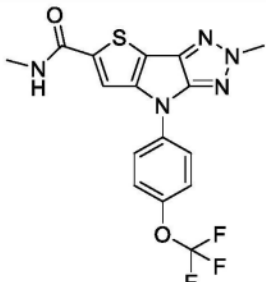
[0752]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
	1(8),2(6),4,9-四烯-10-甲酸		
21 (实施例 8-6)	 N,3-二甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-11-硫杂-3,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),4,9-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.51 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.83 (d, J=4.5 Hz, 3H)	方法 B, R _t =0.83 min, [M+H] ⁺ =379.0
22 (实施例 9-5)	 4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-5,11-二硫杂-3,7-二氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),3,9-四烯-10-甲酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.09 - 7.87 (m, 5H), 2.82 (s, 3H)	方法 B, R _t =1.14 min, [M+H] ⁺ =383.0
23 (实施例 9-6)	 N,4-二甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-5,11-二硫杂-3,7-二氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),3,9-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.55 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 2H), 2.82 (t, J=2.4 Hz, 6H)	方法 E, R _t =1.29 min, [M+H] ⁺ =396.1

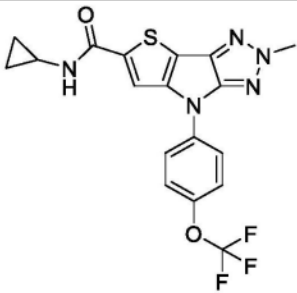
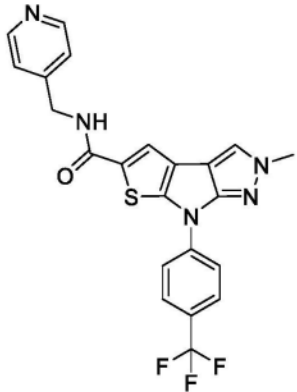
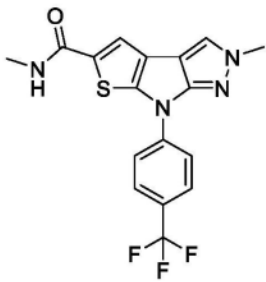
[0753]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
24 (实施例 4)	 10-甲基-7-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酸	¹ H NMR (700 MHz, DMSO) δ 12.85 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.23 - 4.18 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.01 - 1.97 (m, 2H), 1.18 (s, 6H)	方法 C, R _t =1.29 min, [M+H] ⁺ =360.1
25	 4-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5,11-二硫杂-3,7-二氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),3,9-四烯-10-甲酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.88 (d, J=8.7 Hz, 3H), 7.63 (d, J=8.5 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H).	方法 B, R _t =1.15 min, [M+H] ⁺ =399.0
26 (实施例 10)	 N,4-二甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5,11-二硫杂-3,7-二氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2(6),3,9-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.55 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 2H), 2.82 (t, J=2.4 Hz, 6H).	方法 E, R _t =1.29 min, [M+H] ⁺ =396.1

[0754]

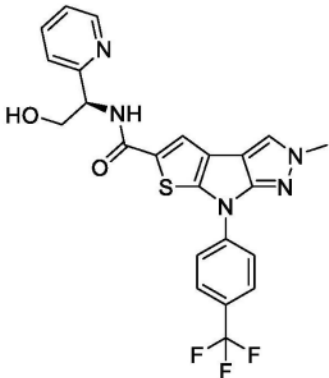
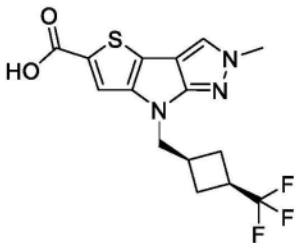
化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
27	 4-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]- 11-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环 [6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,9-四 烯-10-甲酸	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.07- 7.95 (m, 3H), 7.59 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.36- 7.30 (b, 1H), 4.35 (s, 3H).	方法 F, R _t =1.22 min, [M+H] ⁺ =383.1
28	 4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]- 11-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环 [6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,9-四 烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 4.37 (s, 3H).	方法 G, R _t =1.14 min, [M+H] ⁺ =366.1
29	 N,4-二甲基-7-[4-(三氟甲氧基) 苯基]-11-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三 环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,9- 四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.66 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.02-7.90 (m, 2H), 7.64 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.34 (s, 3H), 2.84 (d, J=4.6 Hz, 3H).	方法 G, R _t =1.15 min, [M+H] ⁺ =396.0

[0755]

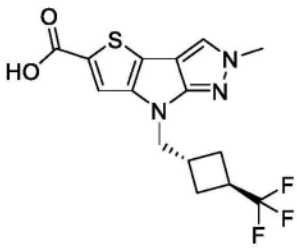
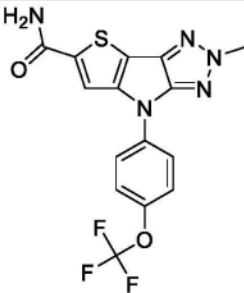
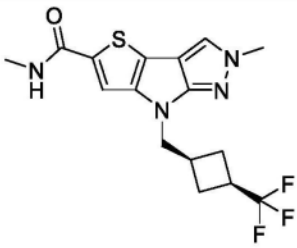
化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
30	 N-环丙基-4-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-11-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]癸烷-1(8),2,5,9-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.69 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.34 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.65 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.34 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 0.76 (m, 2H), 0.64-0.56 (m, 2H)	方法 F, R _t =1.72 min, [M+H] ⁺ =422.1
31	 4-甲基-N-[(吡啶-4-基)甲基]-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO) δ 9.20 (t, J=6.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J=5.1 Hz, 2H), 8.24 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.54 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H).	方法 C, R _t =1.20 min, [M+H] ⁺ =456.1
32	 N,4-二甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环	¹ H NMR (700 MHz, DMSO) δ 8.52-8.50 (m, 1H), 8.25-8.21 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.02-7.99 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.81 (d, J=4.5 Hz, 3H).	方法 C, R _t =1.39 min, [M+H] ⁺ =379.0

[0756]

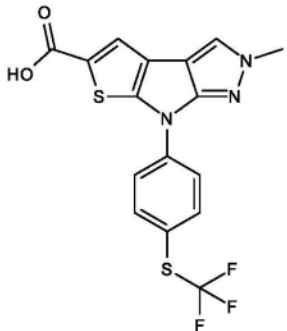
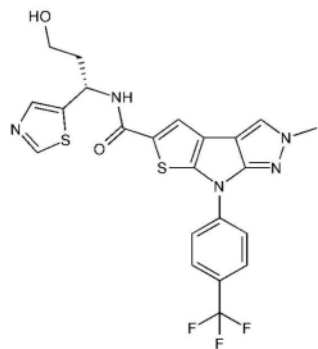
[0757]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
35	 N-[(1R)-2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0.2,6]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO) δ 8.79 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.55-8.54 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.77-7.76 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.28 (ddd, J=7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 5.17-5.14 (m, 1H), 4.97 (t, J=5.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.81-3.78 (m, 1H)	方法 C, R _t =1.20 min, [M+H] ⁺ =486.0
36 (实施例 5-2)	 10-甲基-7-[(1s,3s)-3-(三氟甲基)环丁基]甲基}-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0.2,6]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酸	¹ H NMR (700 MHz, DMSO) δ 12.83 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.24 (d, J=7.7 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.31 - 3.28 (m, 1H), 2.93 (q, J=7.3 Hz, 1H), 2.15 (ddd, J=12.5, 8.9, 6.6 Hz, 2H), 2.07 (ddd, J=13.2, 9.3, 5.3 Hz, 2H)	方法 C, R _t =1.26 min, [M+H] ⁺ =358.1

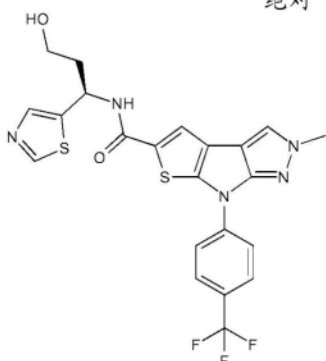
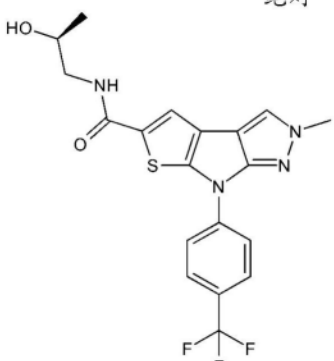
[0758]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
37 (实施例 5-2)	 10-甲基-7-([(1r,3r)-3-(三氟甲基)环丁基]甲基)-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酸	¹ H NMR (700 MHz, DMSO) δ 12.83 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.13 (d, J=6.9 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.04 (dq, J=18.2, 9.2 Hz, 1H), 2.86 (hept, J=8.1 Hz, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 2H), 1.92 (qd, J=9.5, 2.6 Hz, 2H)	方法 C, R _t =1.23 min, [M+H] ⁺ =358.1
38	 4-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-11-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,9-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03-7.93 (m, 2H), 7.65 (d, J=8.8 Hz, 3H), 4.34 (s, 3H)	方法 G, R _t =1.18 min, [M+H] ⁺ =382.1
39 (实施例 5-3)	 N,10-二甲基-7-([(1s,3s)-3-(三氟甲基)环丁基]甲基)-3-硫杂-7,9,10-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(11),2(6),4,8-四烯-4-甲酰	¹ H NMR (700 MHz, DMSO) δ 8.32-8.30 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.17 (d, J=7.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.78 (d, J=4.5 Hz, 3H), 2.20-2.16	方法 C, R _t =1.23 min, [M+H] ⁺ =371.0

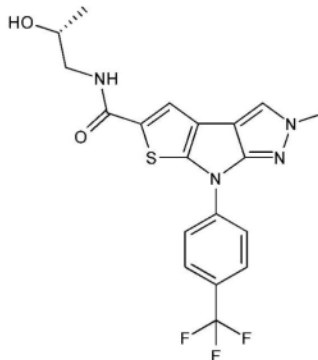
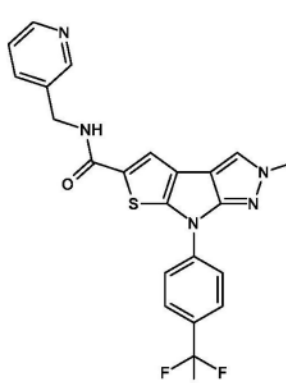
[0759]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
	胺	(m, 2H), 2.14-2.10 (m, 2H)	
40	 4-甲基-7-{4-[(三氟甲基)硫烷基]苯基}-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.00 (s, 1H), 8.23 - 8.15 (m, 2H), 8.03 - 7.95 (m, 4H), 4.06 (s, 3H).	方法 C, R _t =1.47 min, [M+H] ⁺ =398.0
41	绝对  单一对映异构体，已经任意分配绝对构型 N-[(1S)-3-羟基-1-(1,3-噻唑-5-基)丙基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.98 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.83 (t, J=0.8 Hz, 1H), 5.52 (q, J=8.2 Hz, 1H), 4.62 (t, J=4.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.59 - 3.43 (m, 2H), 2.23 - 2.03 (m, 1H).	方法 C, R _t =1.32 min, [M+H] ⁺ =506.0

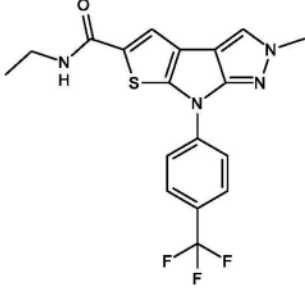
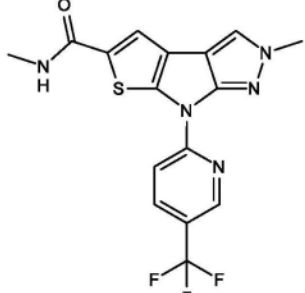
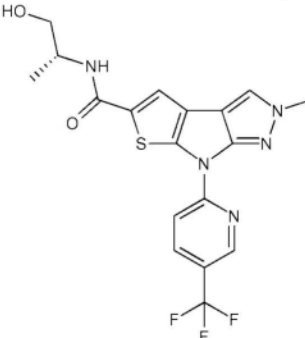
[0760]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
42	绝对  单一对映异构体, 已经任意分配绝对构型 N-[(1R)-3-羟基-1-(1,3-噻唑-5-基)丙基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.98 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.83 (t, J=0.8 Hz, 1H), 5.52 (q, J=8.2 Hz, 1H), 4.62 (t, J=4.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.59 - 3.43 (m, 2H), 2.23 - 2.03 (m, 1H).	方法 C, R_t=1.32 min, [M+H]⁺=506.0
43	绝对  N-[(2S)-2-羟基丙基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.47 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 4.75 (d, J=4.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.80 (dt, J=11.8, 6.0 Hz, 1H), 3.22 (td, J=6.0, 2.4 Hz, 2H), 1.09 (d, J=6.2 Hz, 3H).	方法 C, R_t=1.34 min, [M+H]⁺=423.0

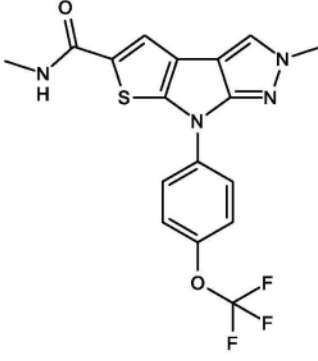
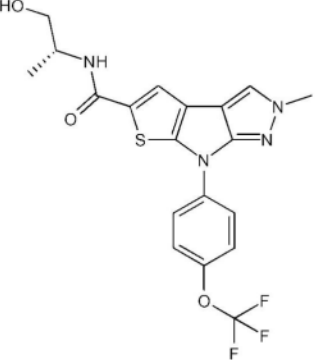
[0761]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
44	绝对  N-[(2R)-2-羟基丙基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.47 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 2H), 4.74 (d, J=4.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.80 (dq, J=11.7, 6.0 Hz, 1H), 3.22 (td, J=6.0, 2.3 Hz, 2H), 1.09 (d, J=6.2 Hz, 3H).	方法 C, Rt=1.34 min, [M+H]⁺=423.0
45	 4-甲基-N-[(吡啶-3-基)甲基]-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.11 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.61 - 8.56 (m, 1H), 8.48 (dd, J=4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.76 (dt, J=7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J=7.8, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 4.53 (d, J=5.7 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H).	方法 C, Rt=1.20 min, [M+H]⁺=456.1

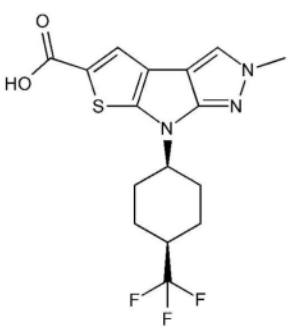
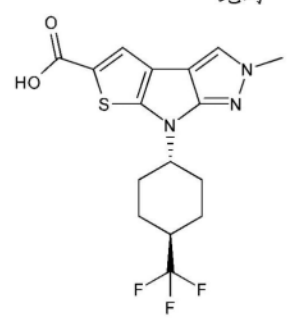
[0762]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
46	 N-乙基-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.50 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.36 - 3.27 (m, 1H), 1.15 (t, J=7.2 Hz, 3H).	方法 C, Rt=1.42 min, [M+H] ⁺ =393.1
47	 N,4-二甲基-7-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.97 (dt, J=2.0, 1.0 Hz, 1H), 8.46 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.39 - 8.35 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.80 (d, J=4.5 Hz, 3H).	方法 C, Rt=1.35 min, [M+H] ⁺ =380.0
48	绝对 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.98 (dt, J=2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.46 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 8.41 - 8.34 (m, 1H), 8.07 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 4.71 (t, J=5.7	方法 C, Rt=1.32 min, [M+H] ⁺ =424.0

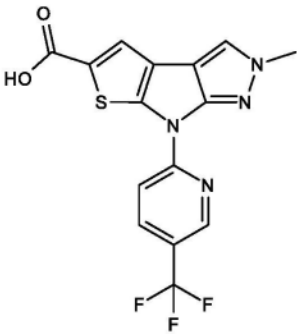
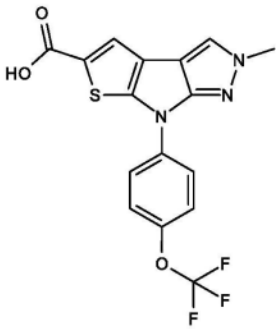
[0763]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
	N-[(2R)-1-羟基丙烷-2-基]-4-甲基-7-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0 ^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 (dt, J=13.5, 6.6 Hz, 1H), 3.48 (dt, J=11.1, 5.7 Hz, 1H), 3.36 (dt, J=10.7, 6.2 Hz, 1H), 1.16 (d, J=6.8 Hz, 3H).	
49	 N,4-二甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.81 (d, J=4.5 Hz, 3H).	方法 C, Rt=1.38 min, [M+H] ⁺ =395.0
50	绝对  N-[(2R)-1-羟基丙烷-2-基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]-9-硫	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.15 - 8.11 (m, 3H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 4.72 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.48 (dt, J=11.1, 5.7 Hz, 1H), 3.35 (dt, J=10.5, 6.2 Hz, 1H), 1.16 (d,	方法 C, Rt=1.34 min, [M+H] ⁺ =439.0

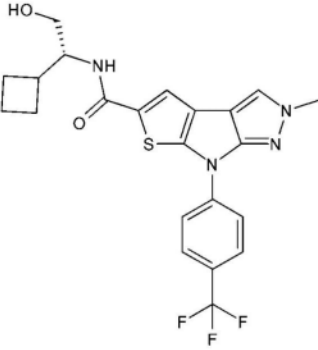
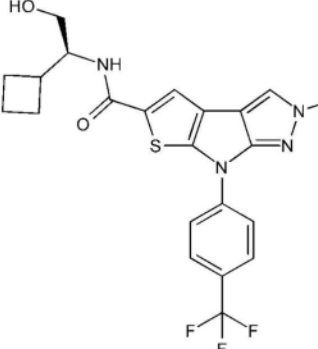
[0764]

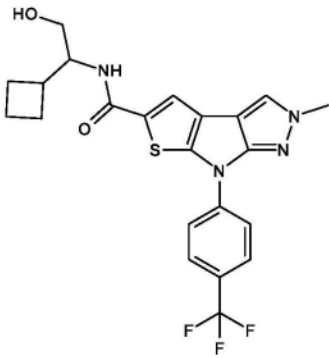
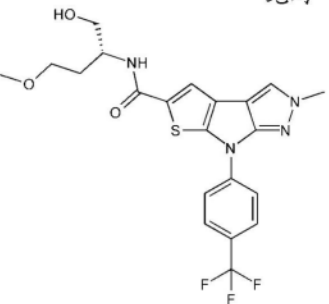
化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
	杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0 ^{2,6}] 十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲 酰胺	J=6.7 Hz, 3H).	
51	绝对  4-甲基-7-[(1s,4s)-4-(三氟甲基) 环己基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三 环[6.3.0.0 ^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10- 四烯-10-甲酸	1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.60 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.31 (dq, J=8.8, 4.2, 3.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.57 (dt, J=10.5, 5.3 Hz, 1H), 2.47 (d, J=7.0 Hz, 1H), 1.92 (t, J=4.6 Hz, 1H), 1.88 (dd, J=10.8, 5.0 Hz, 5H), - 4.00 (s, 1H).	方法 C, Rt=1.27 min, [M+H] ⁺ =372.1
52	绝对  4-甲基-7-[(1r,4r)-4-(三氟甲基) 环己基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三 环[6.3.0.0 ^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10- 四烯-10-甲酸	1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.56 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.23 (tt, J=10.7, 5.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.45 (td, J=8.8, 4.2 Hz, 0H), 2.15 - 2.07 (m, 4H), 2.03 (dd, J=15.0, 4.7 Hz, 2H), 1.56 (qd, J=12.5, 5.4 Hz, 2H).	方法 C, Rt=1.29 min, [M+H] ⁺ =372.1

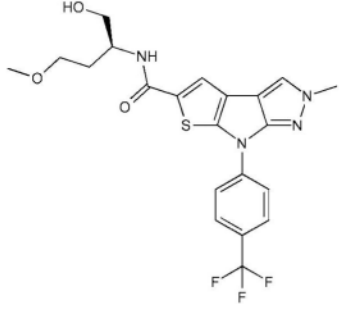
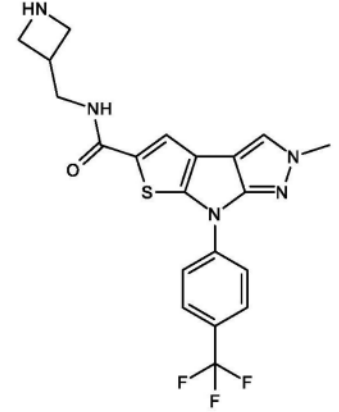
[0765]

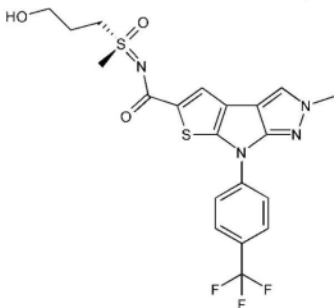
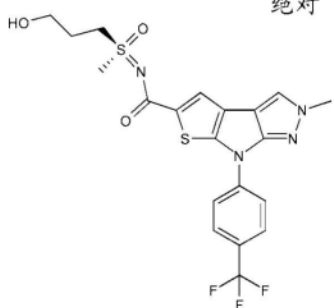
化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
53	 4-甲基-7-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环 [6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四 烯-10-甲酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99 (dt, J=2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.51 - 8.44 (m, 1H), 8.38 (dt, J=8.8, 0.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.08 (s, 3H).	方法 C, Rt=1.38 min, [M+H] ⁺ =367.0
54	 4-甲基-7-[4-(三氟甲氧基)苯基]- 9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环 [6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四 烯-10-甲酸	¹ H NMR (700 MHz, DMSO) δ 8.14 - 8.12 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H).	方法 C, Rt=1.40 min, [M+H] ⁺ =382.0

[0766]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
55	绝对  单一对映异构体, 已经任意分 配对映异构体的绝对构型 N-[(1R)-1-环丁基-2-羟基乙基]- 4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9- 硫杂-4,5,7-三氮杂三环 [6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四 烯-10-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.24 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 8.03 - 7.98 (m, 2H), 4.60 (td, J=5.7, 1.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.02 - 3.92 (m, 1H), 3.41 (dq, J=14.9, 5.5 Hz, 2H), 2.56 (p, J=7.9 Hz, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.89 - 1.71 (m, 3H).	方法 C, Rt=1.44 min, [M+H]⁺=463.1
56	绝对  单一对映异构体, 已经任意分 配对映异构体的绝对构型 N-[(1S)-1-环丁基-2-羟基乙基]- 4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9- 硫杂-4,5,7-三氮杂三环 [6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四 烯-10-甲酰胺	¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.24 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 2H), 8.01 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.60 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.41 (dq, J=14.8, 5.5 Hz, 2H), 2.57 (p, J=8.0 Hz, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.87 - 1.71 (m, 3H).	方法 C, Rt=1.44 min, [M+H]⁺=463.1

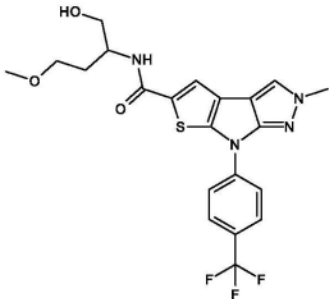
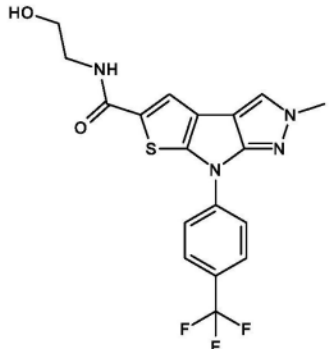
化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
57	 外消旋体 N-(1-环丁基-2-羟基乙基)-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.24 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 8.01 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.63 - 4.57 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.41 (dq, J=14.9, 5.5 Hz, 2H), 2.57 (p, J=8.1 Hz, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.89 - 1.70 (m, 3H).	方法 C, Rt=1.44 min, [M+H] ⁺ =463.1
58	 绝对 单一对映异构体，已经任意分配对映异构体的绝对构型 N-[(2R)-1-羟基-4-甲氧基丁烷-2-基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.24 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.21 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 2H), 4.82 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 (dq, J=9.2, 4.5 Hz, 1H), 3.48 (dt, J=10.8, 5.4 Hz, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.90 (dtd, J=14.0, 7.3, 4.4 Hz, 1H), 1.70 (ddt,	方法 C, Rt=1.35 min, [M+H] ⁺ =467.1

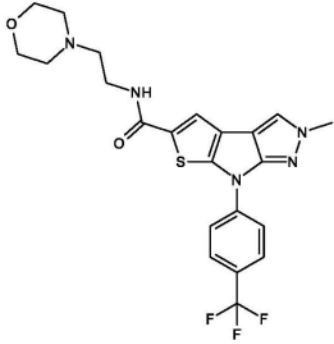
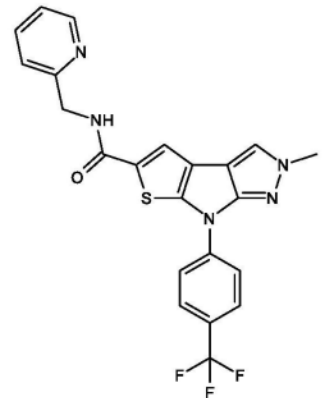
化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
59	绝对  单一对映异构体，已经任意分配对映异构体的绝对构型 N-[(2S)-1-羟基-4-甲氧基丁烷-2-基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	J=13.7, 9.4, 6.1 Hz, 1H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.24 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.21 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.81 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 (td, J=9.0, 4.4 Hz, 1H), 3.48 (dt, J=10.8, 5.5 Hz, 1H), 3.44 - 3.33 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.90 (dtd, J=14.0, 7.3, 4.4 Hz, 1H), 1.71 (dt, J=16.9, 7.4 Hz, 1H).	方法 C, Rt=1.35 min, [M+H]⁺=467.1
60	 N-[(氮杂环丁烷-3-基)甲基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]	¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.80 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.86 (t, J=9.0 Hz, 2H), 3.66 (dd, J=9.8, 6.8 Hz, 2H), 3.50 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.00 - 2.94 (m,	方法 C, Rt=1.17 min, [M+H]⁺=434.0

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
	十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	1H).	
61	绝对  单一对映异构体, 已经任意分配对映异构体的绝对构型 N-[(S)-(3-羟基丙基)(甲基)氧代-λ⁶-亚硫烷基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.23 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.02 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.78 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.57 (q, J=5.9 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.04 - 1.91 (m, 2H).	方法 C, Rt=1.34 min, [M+H]⁺=485.1
62	绝对  单一对映异构体, 已经任意分配对映异构体的绝对构型 N-[(R)-(3-羟基丙基)(甲基)氧代-λ⁶-亚硫烷基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-	1H NMR (700 MHz, DMSO) δ 8.23 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.02 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.79 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.66 (ddd, J=14.1, 10.3, 5.7 Hz, 1H), 3.63 - 3.59 (m, 1H), 3.57 (q, J=6.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 1.97 (td, J=13.4, 10.2, 7.4, 6.0	方法 C, Rt=1.35 min, [M+H]⁺=485.1

[0769]

[0770]

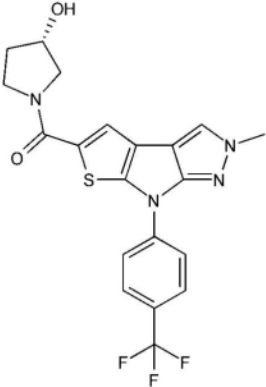
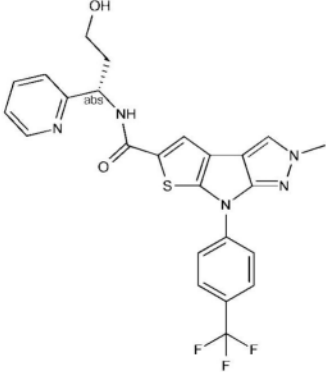
化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
	1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	Hz, 2H).	
63	 外消旋体 N-(1-羟基-4-甲氧基丁烷-2-基)- 4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9- 硫杂-4,5,7-三氮杂三环 [6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四 烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO) δ 8.26 - 8.22 (m, 2H), 8.17 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 2H), 4.76 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.00 (tt, J=9.9, 5.0 Hz, 1H), 3.48 (dt, J=10.9, 5.5 Hz, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.90 (dtd, J=14.2, 7.3, 4.5 Hz, 1H), 1.75 - 1.67 (m, 1H).	方法 C, Rt=1.35 min, [M+H] ⁺ =467.1
64	 N-(2-羟基乙基)-4-甲基-7-[4-(三 氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮 杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷- 1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.53 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 2H), 4.79 - 4.73 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.53 (q, J=6.0 Hz, 2H), 3.35 (q, J=6.0 Hz, 2H).	方法 C, Rt=1.31 min, [M+H] ⁺ =409.0

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
65	 4-甲基-N-[2-(吗啉-4-基)乙基]-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.48 (t, J=5.7 Hz, 1H), 8.23 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.58 (t, J=4.6 Hz, 4H), 3.41 (q, J=6.5 Hz, 2H), 2.48 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.43 (t, J=4.6 Hz, 4H).	方法 C, Rt=1.19 min, [M+H] ⁺ =478.1
66	 4-甲基-N-[(吡啶-2-基)甲基]-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.18 (t, J=6.1 Hz, 1H), 8.53 (ddd, J=4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.27 - 8.21 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 2H), 7.78 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (dt, J=7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J=7.5, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), -3.99 (s, 0H).	方法 C, Rt=1.21 min, [M+H] ⁺ =456.0

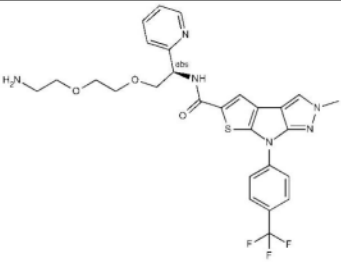
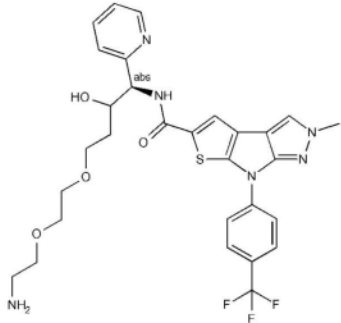
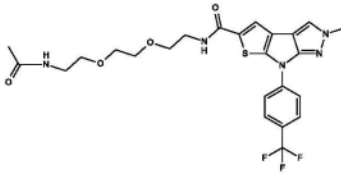
[0771]

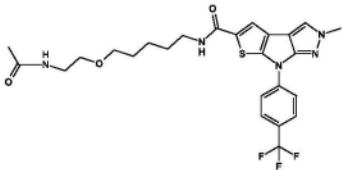
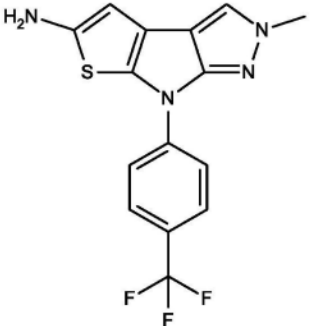
[0772]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
67	绝对 (3R)-1-({4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-羰基}吡咯烷-3-醇	¹ H NMR (700 MHz, DMSO) δ 8.24 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.96 (s, 0H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 5.06 (d, J=38.2 Hz, 1H), 4.38 (d, J=74.1 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.98 (s, 1H), 3.72 (d, J=10.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.58 (d, J=11.4 Hz, 0H), 3.50 (s, 0H), 1.96 (t, J=78.3 Hz, 2H).	方法 C, Rt=1.34 min, [M+H] ⁺ =435.0
68	绝对 N-[(2S)-1-羟基丙烷-2-基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.23 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.18 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 2H), 4.75 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.04 - 3.94 (m, 1H), 3.48 (dt, J=11.0, 5.6 Hz, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 1.16 (d, J=6.7 Hz, 3H).	方法 C, Rt=1.34 min, [M+H] ⁺ =423.0

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
69	绝对  (3S)-1-{4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-羰基}吡咯烷-3-醇	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.24 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.04 - 7.98 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 5.05 (d, J=21.2 Hz, 1H), 4.38 (d, J=49.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.95 (d, J=25.6 Hz, 2H), 3.82 - 3.40 (m, 3H), 1.96 (t, J=54.0 Hz, 2H).	方法 C, Rt=1.34 min, [M+H]⁺=435.1
[0773] 70	 N-[(1S)-3-羟基-1-(吡啶-2-基)丙基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺 任意分配绝对构型	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.98 - 2.07 (m, 1H), 2.07 - 2.16 (m, 1H), 3.45 - 3.58 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.58 (t, J=5.0 Hz, 1H), 5.23 (td, J=8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J=7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (dt, J=7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.77 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.97 - 8.03 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.20 - 8.26 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.54 (ddd, J=4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.83	手性分离方法: SFC; 柱: YMC Amylose-C; 洗脱液: CO₂:2-丙醇 (60:40), 波长: 240nm; 流速: 5mL/min Rt: 3.87 min

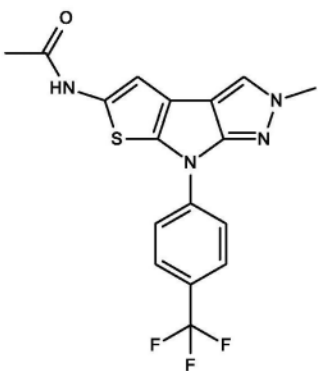
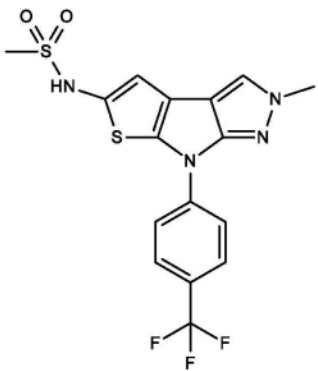
[0774]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
71	 N-[(1R)-2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]-1-(吡啶-2-基)乙基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	(d, J=8.1 Hz, 1H).	
72	 N-[(1R)-4-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]-2-羟基-1-(吡啶-2-基)丁基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺		
73	 N-(2-{2-[2-(4-甲基-7-[4-(三氟	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J=8.6 Hz, 2H),	方法 C, R _t =1.34 min, [M+H] ⁺ =538.1

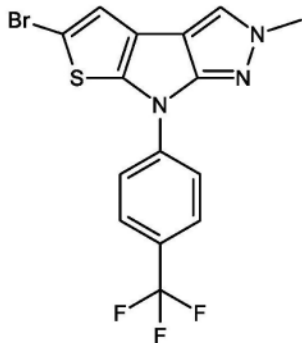
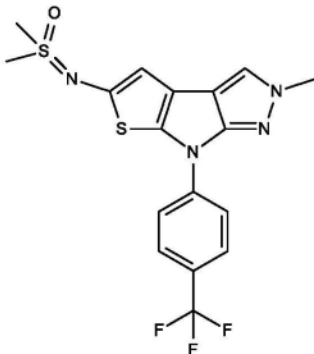
化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
	甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂 三环[6.3.0.0 ^{2,6}]十一烷- 1(8),2,5,10-四烯-10-基}甲酰氨 基)乙氧基}乙氧基}乙基)乙酰胺	8.07 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 - 8.02 (m, 2H), 7.86 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.50 - 3.60 (m, 6H), 3.43 (dt, J=20.8, 5.8 Hz, 4H), 3.18 (q, J=5.8 Hz, 2H), 1.79 (s, 3H)。	
74	 N-(2-([5-({4-甲基-7-[4-(三氟甲 基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三 环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10- 四烯-10-基}甲酰氨基)戊基]氧 基}乙基)乙酰胺		
75	 4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9- 硫杂-4,5,7-三氮杂三环 [6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四 烯-10-胺		

[0775]

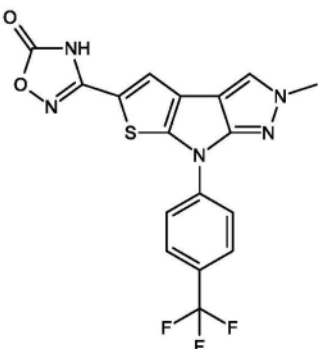
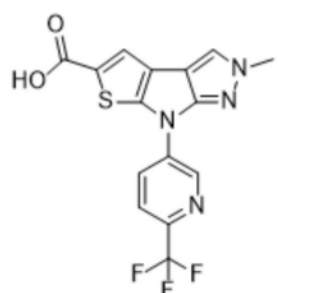
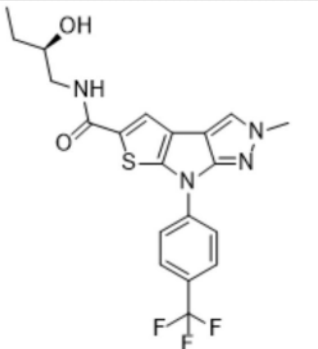
[0776]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
76	 N-{4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-基}乙酰胺		
77	 N-{4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-基}甲磺酰胺		

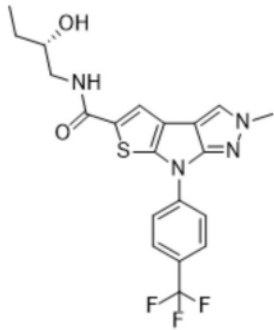
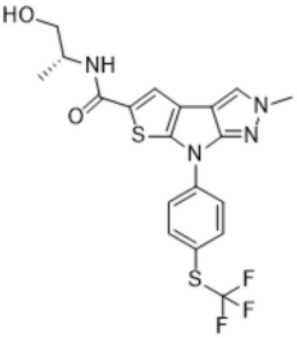
[0777]

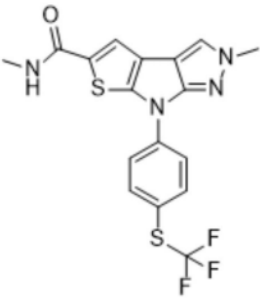
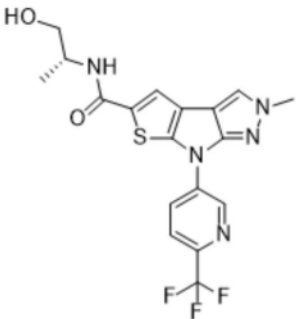
化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
78	 10-溴-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯		
79	 二甲基({4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-基}亚氨基)-λ6-硫酮(sulfanone)		

[0778]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
80	 3-{4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-基}-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.05 (s, 3H).	方法 C, R _t =1.43 min, [M+H] ⁺ =406.0
81	 4-甲基-7-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酸	¹ H NMR (700 MHz, DMSO) δ 13.14 (s, 1H), 9.45 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.60 (dd, J=8.6, 2.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 4.07 (s, 3H).	方法 C: R _t : 1.29 min M+H ⁺ : 367.00
82		¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.46 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.26 - 8.20 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 4.72 (d, J=5.2 Hz, 1H),	方法 C: R _t =1.38 min M+H ⁺ : 437.10 2M+Na: 895.10

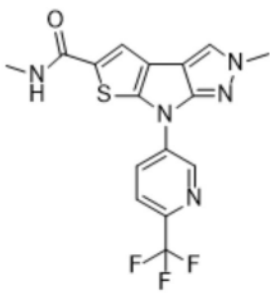
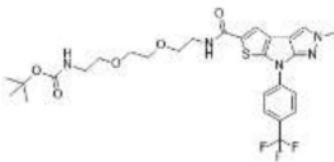
[0779]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
	N-[(2R)-2-羟基丁基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0 ² ,6]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	4.06 (s, 3H), 3.55 (ddt, J=12.2, 7.2, 5.1 Hz, 1H), 3.35 - 3.26 (m, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 1.55 - 1.44 (m, 1H), 1.33 (dt, J=13.5, 7.3 Hz, 1H), 0.91 (t, J=7.4 Hz, 3H).	
83	 N-[(2S)-2-羟基丁基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0²,6]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.46 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.26 - 8.21 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 2H), 4.72 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.54 (ddt, J=12.3, 7.1, 5.1 Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.19 (ddd, J=12.9, 6.8, 5.5 Hz, 1H), 1.55 - 1.43 (m, 1H), 1.33 (dt, J=13.5, 7.3 Hz, 1H), 0.91 (t, J=7.4 Hz, 3H).	方法 C: Rt=1.38 min M+H ⁺ : 437.10 2M+Na: 895.10
84	 N-[(2S)-2-羟基丁基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基硫基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0²,6]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.21 - 8.13 (m, 3H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 4.74 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.03 - 3.94 (m, 1H).	方法 C: Rt: 1.41 min M+H ⁺ : 455.00 2M+Na: 931.00

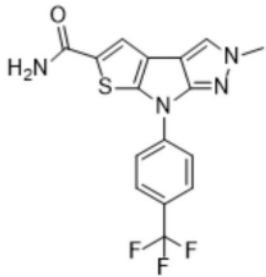
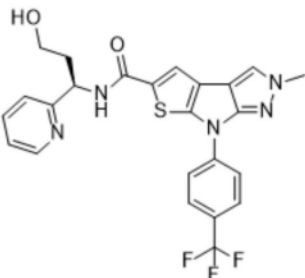
化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
	N-[(2R)-1-羟基丙烷-2-基]-4-甲基-7-{4-[(三氟甲基)硫烷基]苯基}-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0 ^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	(m, 1H), 3.48 (dt, J=11.0, 5.6 Hz, 1H), 3.36 (dt, J=10.6, 6.1 Hz, 1H), 1.16 (d, J=6.7 Hz, 3H).	
85	 N,4-二甲基-7-{4-[(三氟甲基)硫烷基]苯基}-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.49 (q, J=4.5 Hz, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.81 (d, J=4.5 Hz, 3H).	方法 C: Rt: 1.44 min M+H ⁺ : 411.00 2M+Na: 843.00
86	 N-[(2R)-1-羟基丙烷-2-基]-4-甲基-7-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.46 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.61 - 8.55 (m, 1H), 8.21 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=8.7, 0.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.75 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.48 (dt, J=11.0, 5.6 Hz, 1H), 3.36 (dt, J=10.6, 6.1 Hz, 1H), 1.16 (d, J=6.7 Hz, 3H).	方法 C: Rt: 1.24 min M+H ⁺ : 424.00 2M+Na: 869.10

[0780]

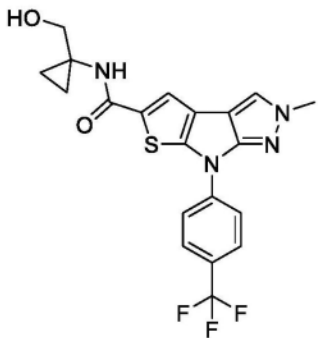
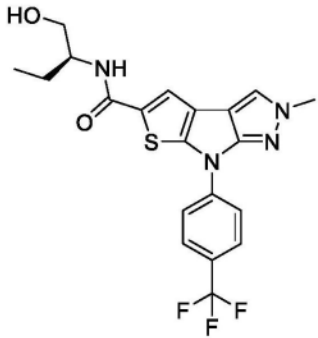
[0781]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
87	 N,4-二甲基-7-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0²,6]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.46 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.57 (dd, J=8.7, 2.8 Hz, 1H), 8.53 (q, J=4.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.82 (d, J=4.5 Hz, 3H).	方法 C: Rt: 1.27 min M+H ⁺ : 380.00 2M+Na: 781.00
88	 N-(2-{2-[2-({4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0²,6]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-基}甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}乙基)氨基甲酸叔丁酯	¹ H NMR (700 MHz, DMSO) δ 1.36 (s, 9H), 3.06 (q, J=6.2 Hz, 2H), 3.38 (h, J=5.2 Hz, 2H), 3.44 (q, J=5.8 Hz, 2H), 3.52 (dd, J=5.8, 3.4 Hz, 2H), 3.54 - 3.57 (m, 4H), 4.06 (s, 3H), 6.75 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.61 (t, J=5.7 Hz, 1H).	方法 C: Rt: 1.48 min M+H ⁺ : 596.20 M-tBu+H ⁺ : 540.10 M-BOC+H ⁺ : 496.10 M+Na: 618.20

[0782]

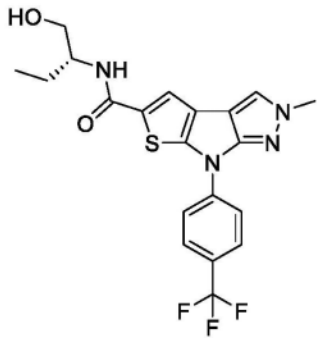
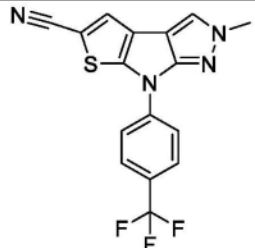
化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
89	 4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9- 硫杂-4,5,7-三氮杂三环 [6.3.0.0²,6]十一烷-1(8),2,5,10-四 烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 4.06 (s, 3H), 7.40 (s, 2H), 8.00 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.03 (s, 2H), 8.23 (d, J=8.5 Hz, 2H).	方法 C: Rt: 1.32 min M+H ⁺ : 365.00 M+Na: 387.00 2M+Na: 751.00
90	 N-[(1R)-3-羟基-1-(吡啶-2-基)丙 基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯 基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环 [6.3.0.0²,6]十一烷-1(8),2,5,10-四 烯-10-甲酰胺 任意分配绝对构型	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.98 - 2.07 (m, 1H), 2.07 - 2.16 (m, 1H), 3.45 - 3.58 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.58 (t, J=5.0 Hz, 1H), 5.23 (td, J=8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J=7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (dt, J=8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.77 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.97 - 8.03 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.20 - 8.25 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.54 (ddd, J=4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.83 (d, J=8.1 Hz, 1H).	手性分离方法: SFC; 柱: YMC Amylose-C; 洗脱液: CO ₂ :2-丙醇 (60:40), 波长: 240nm; 流速: 5mL/min Rt: 2.41 min

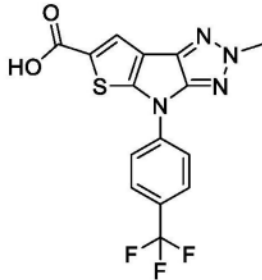
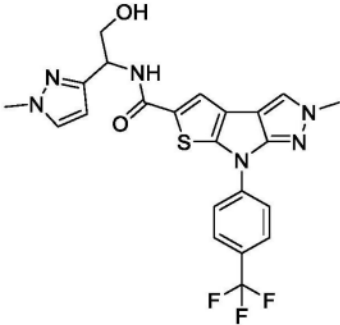
[0783] 表1a

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
91	 N-[1-(羟甲基)环丙基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 2H), 4.78 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.54 (d, J=5.8 Hz, 2H), 0.82 - 0.75 (m, 2H), 0.75 - 0.69 (m, 2H).	方法 C, R _t =1.34 min, [M+H] ⁺ =435.1
92	 N-[(2S)-1-羟基丁烷-2-基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.24 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 - 8.03 (m, 2H), 4.69 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.84 (ddt, J=14.3, 8.6, 5.6 Hz, 1H), 3.48 (dt, J=11.0, 5.6 Hz, 1H), 3.41 (dt, J=10.8, 6.0 Hz, 1H), 1.68 (dtd, J=14.8, 7.4, 4.9 Hz, 1H), 1.47 (ddq, J=14.5, 8.8, 7.4 Hz, 1H), 0.90 (t, J=7.4 Hz, 3H).	方法 C, R _t =1.37 min, [M+H] ⁺ =437.1

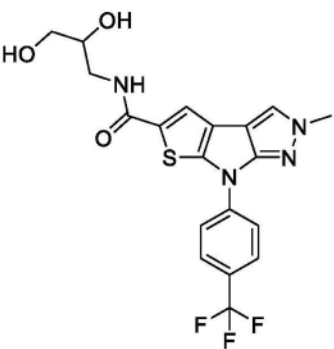
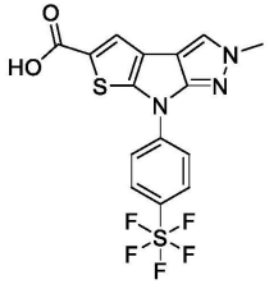
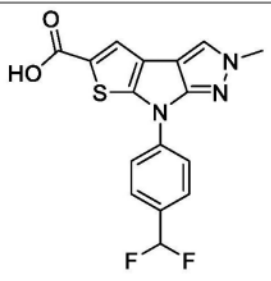
[0784]

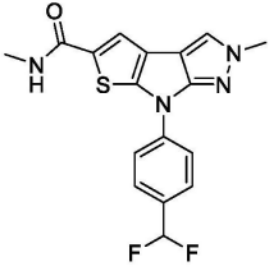
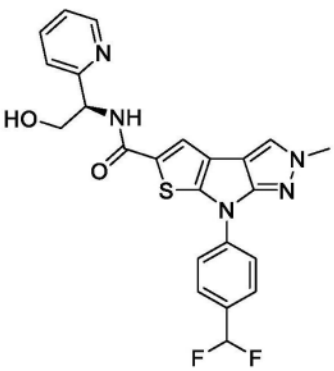
[0785]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
93	 N-[(2R)-1-羟基丁烷-2-基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.26 - 8.21 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 2H), 4.69 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.85 (ddt, J=14.3, 8.7, 5.6 Hz, 1H), 3.48 (dt, J=11.0, 5.6 Hz, 1H), 3.41 (dt, J=10.8, 6.0 Hz, 1H), 1.68 (dtd, J=14.8, 7.4, 4.9 Hz, 1H), 1.47 (ddt, J=13.5, 8.8, 7.4 Hz, 1H), 0.90 (t, J=7.4 Hz, 3H).	方法 C, R _t =1.37 min, [M+H] ⁺ =437.1
94	 4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲腈	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.23 (s, 1H), 8.13 - 8.19 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.97 - 8.03 (m, 2H), 4.06 (s, 3H).	方法 C, R _t =1.51 min, [M+H] ⁺ =347.0

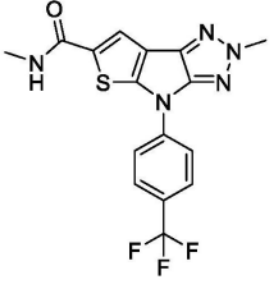
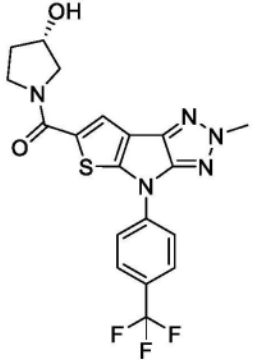
化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
95	 4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9- 硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环 [6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四 烯-10-甲酸	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.37 (s, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 3H), 8.06 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.38 (s, 3H).	方法 C, R _t =1.40 min, [M+H] ⁺ =367.0
96	 N-[2-羟基-1-(1-甲基-1H-吡唑-3- 基)乙基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲 基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三 环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10- 四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.22 (d, J=2.2 Hz, 1H), 5.16 (td, J=8.3, 5.3 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (dd, J=11.1, 5.3 Hz, 1H), 3.72 (dd, J=11.1, 8.1 Hz, 1H).	方法 H, R _t =0.76 min, [M+H] ⁺ =489.3

[0787]

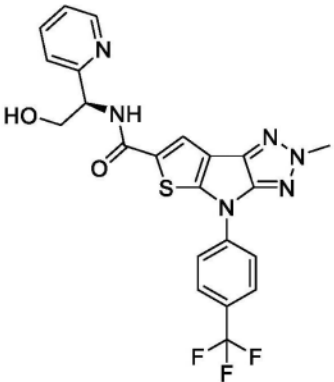
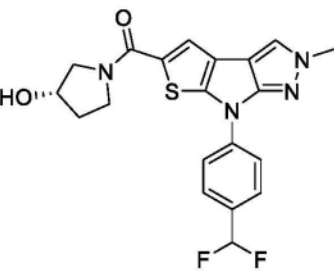
化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
97	 N-(2,3-二羟丙基)-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.51 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.84 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.59 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.65 (dq, J=7.0, 5.2 Hz, 1H), 3.45 - 3.40 (m, 1H), 3.38 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.24 - 3.17 (m, 1H).	方法 H, R _t =0.71 min, [M+H] ⁺ =439.3
98	 4-甲基-7-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酸	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.07 (s, 1H), 8.24 - 8.18 (m, 4H), 8.02 (d, J=7.8 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H).	方法 H, R _t =0.88 min, [M+H] ⁺ =424.2
99	 7-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-9-	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.92 (s, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (dt, J=8.8, 1.2 Hz, 2H),	方法 H, R _t =0.77 min, [M+H] ⁺ =348.2

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
	硫杂-4,5,7-三氮杂三环 [6.3.0.0 ^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四 烯-10-甲酸	7.11 (t, J=56.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H).	
100	 7-[4-(二氟甲基)苯基]-N,4-二甲 基-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环 [6.3.0.0 ^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四 烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.49 (q, J=4.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.11 (t, J=56.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.82 (d, J=4.5 Hz, 3H).	方法 H, R _t =0.74 min, [M+H] ⁺ =361.3
[0788] 101	 7-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(1R)- 2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基]-4-甲 基-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环 [6.3.0.0 ^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四 烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.56 (dt, J=4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 - 8.15 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.78 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.29 (ddd, J=7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (t, J=56.0 Hz, 1H), 5.16 (td, J=7.8, 5.2 Hz, 1H), 4.97 (t, J=5.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.87 (dt, J=11.0, 5.4 Hz,	方法 H, R _t =0.67 min, [M+H] ⁺ =468.3

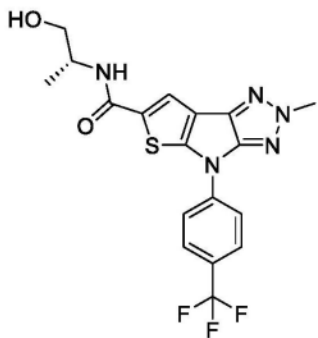
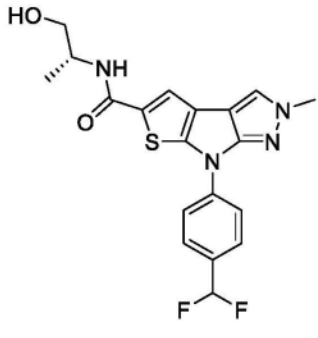
[0789]

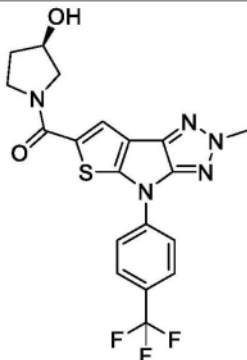
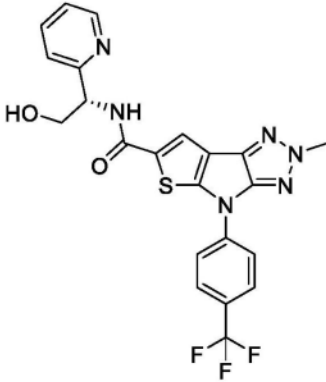
化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
		1H), 3.80 (ddd, J=11.0, 7.6, 6.2 Hz, 1H).	
102	 N,4-二甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.65 (q, J=4.5 Hz, 1H), 8.15 - 8.11 (m, 3H), 8.06 - 8.02 (m, 2H), 4.37 (s, 3H), 2.84 (d, J=4.5 Hz, 3H).	方法 H, R _t =0.83 min, [M+H] ⁺ =380.3
103	 (3S)-1-[4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-羰基}吡咯烷-3-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.16 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.07 (s, 2H), 8.05 (d, J=1.9 Hz, 1H), 5.05 (d, J=16.1 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.38 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 3.75 (s, 0H), 3.64 (s, 2H), 3.53 (s, 1H), 1.99 (s, 2H).	方法 C, R _t =1.33 min, [M+H] ⁺ =436.0

[0790]

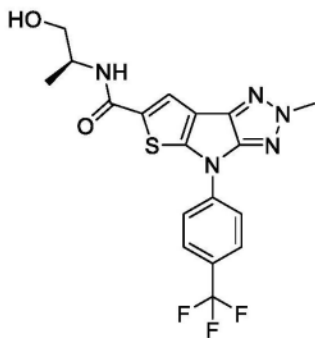
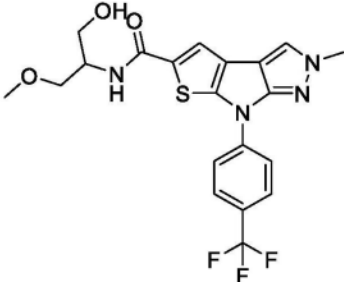
化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
104	 N-[(1R)-2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.95 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.57 (ddd, J=4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 2H), 8.07 - 8.03 (m, 2H), 7.79 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (dt, J=8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J=7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 5.19 (td, J=7.8, 5.1 Hz, 1H), 5.01 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 3H), 3.89 (dt, J=10.9, 5.4 Hz, 1H), 3.82 (ddd, J=11.0, 7.6, 6.0 Hz, 1H).	方法 H, R _t =0.76 min, [M+H] ⁺ =487.3
105	 (3S)-1-{7-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-羧基}吡咯烷-3-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21 - 8.14 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.10 (t, J=56.0 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.35 (s, 0H), 4.07 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.99 (s, 2H).	方法 H, R _t =0.70 min, [M+H] ⁺ =417.3

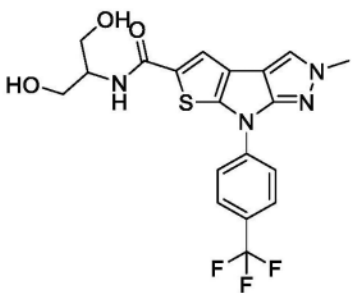
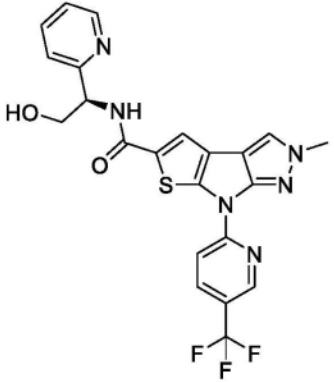
[0791]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
106	 N-[(2R)-1-羟基丙烷-2-基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.34 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.06 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.80 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.38 (s, 3H), 4.03 (dq, J=7.9, 6.2 Hz, 1H), 3.50 (dt, J=11.0, 5.6 Hz, 1H), 3.39 (dt, J=10.7, 6.1 Hz, 1H), 1.18 (d, J=6.7 Hz, 3H).	方法 H, R _t =0.79 min, [M+H] ⁺ =424.3
107	 7-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(2R)-1-羟基丙烷-2-基]-4-甲基-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20 - 8.09 (m, 4H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (dt, J=8.2, 1.3 Hz, 2H), 7.10 (t, J=56.0 Hz, 1H), 4.73 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 3.49 (dt, J=11.0, 5.6 Hz, 1H), 3.37 (dt, J=10.6, 6.1 Hz, 1H), 1.17 (d, J=6.7 Hz, 3H).	方法 C, R _t =0.71 min, [M+H] ⁺ =405.3

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
108	 (3R)-1-{4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-羰基}吡咯烷-3-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.16 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.05 - 7.95 (m, 2H), 4.77 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.37 (d, J=3.2 Hz, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.50 (d, J=4.0 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.95 (s, 1H).	方法 C, R _t =1.33 min, [M+H] ⁺ =436.1
[0792] 109	 N-[(1S)-2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.92 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.57 (ddd, J=4.8, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.79 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (dt, J=7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J=7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 5.24 - 5.14 (m, 1H), 4.98 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 3H), 3.95 - 3.77 (m, 2H).	方法 H, R _t =0.76 min, [M+H] ⁺ =487.3

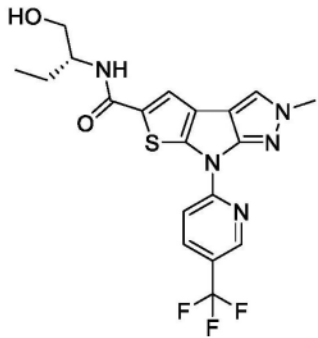
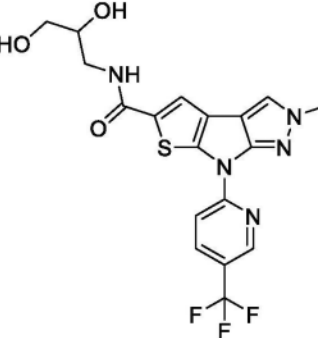
[0793]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
110	 N-[(2S)-1-羟基丙烷-2-基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-3,4,5,7-四氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.31 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.77 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.38 (s, 3H), 4.04 (dq, J=13.4, 6.5 Hz, 1H), 3.50 (dt, J=11.1, 5.6 Hz, 1H), 3.39 (dt, J=10.7, 6.1 Hz, 1H), 1.19 (d, J=6.7 Hz, 3H).	方法 H, R _t =0.79 min, [M+H] ⁺ =424.3
111	 N-(1-羟基-3-甲氧基丙烷-2-基)-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.26 - 8.22 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.80 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.12 (dq, J=7.7, 5.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.55 - 3.46 (m, 4H), 3.29 (s, 3H).	方法 H, R _t =0.77 min, [M+H] ⁺ =453.3

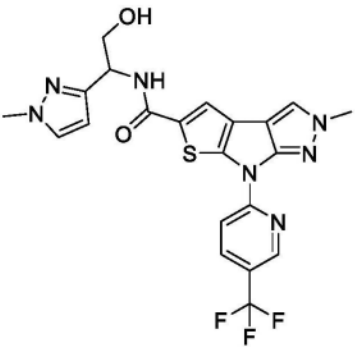
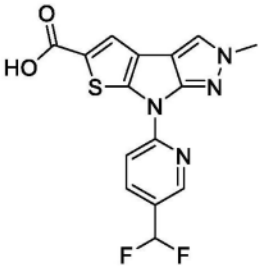
化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
112	 N-(1,3-二羟基丙烷-2-基)-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.24 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.70 (t, J=5.7 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.96 (dp, J=8.1, 5.9 Hz, 1H), 3.55 (hept, J=5.5 Hz, 4H).	方法 H, R _t =0.70 min, [M+H] ⁺ =439.3
113	 N-[(1R)-2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基]-4-甲基-7-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.00 (dd, J=2.3, 1.2 Hz, 1H), 8.70 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.55 (dt, J=4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.39 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.78 (td, J=7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.46 (dt, J=8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J=7.4, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 5.17 (td, J=7.7, 5.2 Hz, 1H), 4.96 (t, J=5.9 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.87 (dt, J=10.9, 5.4 Hz, 1H),	方法 H, R _t =0.72 min, [M+H] ⁺ =487.3

[0794]

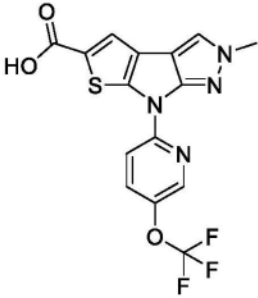
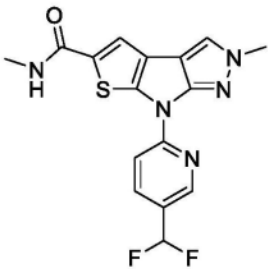
[0795]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
114	 N-[(2R)-1-羟基丁烷-2-基]-4-甲基-7-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2.6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.99 (dd, J=2.3, 1.2 Hz, 1H), 8.47 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.70 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.85 (ddt, J=14.5, 8.7, 5.7 Hz, 1H), 3.49 (dt, J=10.9, 5.5 Hz, 1H), 3.41 (dt, J=10.7, 6.0 Hz, 1H), 1.68 (dtd, J=14.8, 7.4, 4.9 Hz, 1H), 1.47 (ddt, J=16.3, 14.6, 7.4 Hz, 1H), 0.91 (t, J=7.4 Hz, 3H).	方法 H, R _t =0.79 min, [M+H] ⁺ =438.3
115	 N-(2,3-二羟丙基)-4-甲基-7-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2.6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.99 (dt, J=2.0, 1.0 Hz, 1H), 8.48 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.43 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (s, 1H)	方法 H, R _t =0.70 min, [M+H] ⁺ =440.3

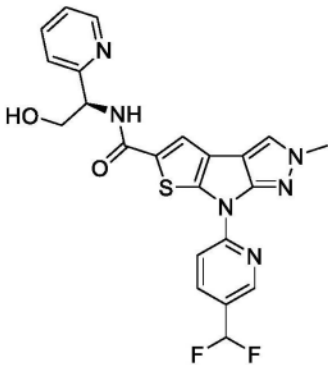
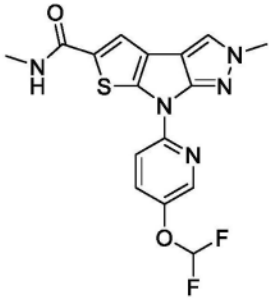
[0796]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
	(三氟甲基)吡啶-2-基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0 ^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	1H), 4.84 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.59 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.65 (dq, J=6.9, 5.3 Hz, 1H), 3.42 (dt, J=13.4, 5.6 Hz, 1H), 3.37 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.20 (ddd, J=13.2, 7.0, 5.6 Hz, 1H).	
116	 N-[2-羟基-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙基]-4-甲基-7-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.00 (dd, J=2.2, 1.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.47 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.58 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.22 (d, J=2.2 Hz, 1H), 5.16 (td, J=8.3, 5.3 Hz, 1H), 4.84 (t, J=5.9 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 - 3.68 (m, 2H).	方法 H, R _t =0.74 min, [M+H] ⁺ =490.3
117		¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 8.80 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.32	方法 H, R _t =0.76 min, [M+H] ⁺ =349.2

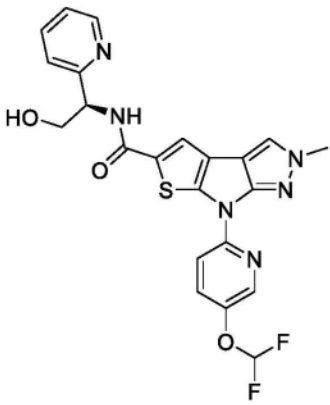
[0797]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
	7-[5-(二氟甲基)吡啶-2-基]-4-甲基-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0 ^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酸	(dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.20 (t, J=55.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.08 (s, 0H).	
118	 4-甲基-7-[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酸	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.34 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.26 - 8.22 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.08 (s, 3H).	方法 H, R _t =0.83 min, [M+H] ⁺ =383.2
119	 7-[5-(二氟甲基)吡啶-2-基]-N,4-二甲基-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.42 (q, J=4.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, J=8.6, 2.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.19 (t, J=55.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.81 (d, J=4.5 Hz, 3H).	方法 H, R _t =0.73 min, [M+H] ⁺ =362.2

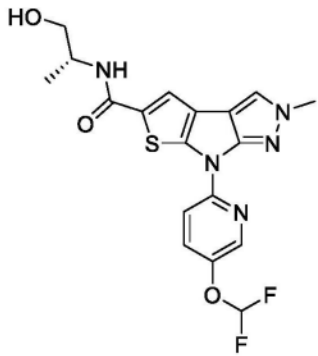
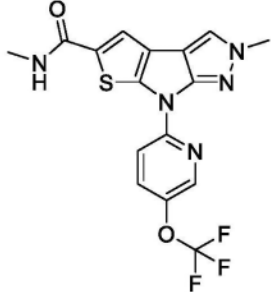
[0798]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
120	 7-[5-(二氟甲基)吡啶-2-基]-N-[(1R)-2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基]-4-甲基-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0.2,6]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.68 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.55 (dt, J=4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, J=8.6, 2.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.78 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J=7.5, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (t, J=55.4 Hz, 1H), 5.16 (td, J=7.7, 5.2 Hz, 1H), 4.96 (t, J=5.9 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.87 (dt, J=10.9, 5.4 Hz, 1H), 3.80 (ddd, J=11.0, 7.4, 6.1 Hz, 1H).	方法 H, R _t =0.65 min, [M+H] ⁺ =469.3
121	 7-[5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]-N,4-二甲基-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0.2,6]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.39 (q, J=4.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01 (dd, J=9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.31	方法 H, R _t =0.73 min, [M+H] ⁺ =378.2

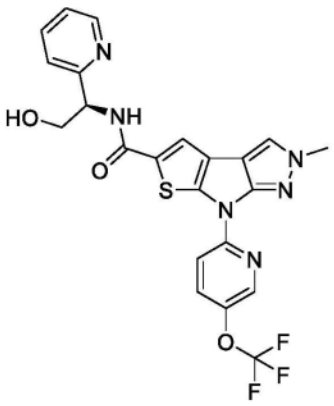
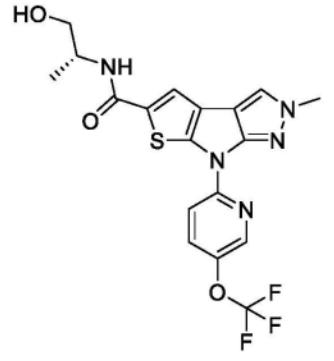
[0799]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
	三环[6.3.0.0 ^{2,6}]十一烷- 1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	(t, J=73.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.80 (d, J=4.5 Hz, 3H).	
122	 7-[5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]-N- [(1R)-2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙 基]-4-甲基-9-硫杂-4,5,7-三氮杂 三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷- 1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.65 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.55 (ddd, J=4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (dd, J=8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.78 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (dt, J=7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 5.16 (td, J=7.7, 5.1 Hz, 1H), 4.95 (t, J=5.9 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.86 (dt, J=10.9, 5.5 Hz, 1H), 3.80 (ddd, J=11.0, 7.5, 6.2 Hz, 1H).	方法 H, R _t =0.66 min, [M+H] ⁺ =485.3

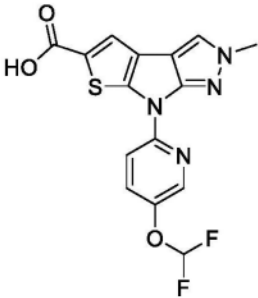
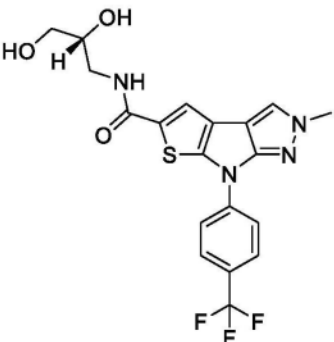
[0800]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
123	 7-[5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]-N-[(2R)-1-羟基丙烷-2-基]-4-甲基-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01 (dd, J=8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.31 (t, J=73.5 Hz, 1H), 4.74 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 (dq, J=8.0, 6.4 Hz, 1H), 3.48 (dt, J=11.0, 5.7 Hz, 1H), 3.35 (dt, J=10.6, 6.2 Hz, 1H), 1.16 (d, J=6.7 Hz, 3H).	方法 H, R _t =0.71 min, [M+H] ⁺ =422.3
124	 N,4-二甲基-7-[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.71 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.41 (q, J=4.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J=9.0, 2.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.81 (d, J=4.5 Hz, 3H).	方法 H, R _t =0.80 min, [M+H] ⁺ =396.2

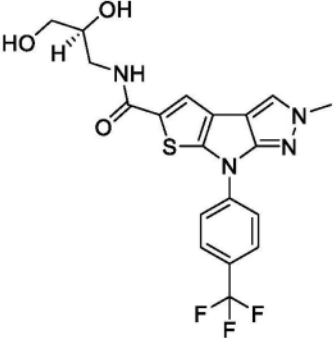
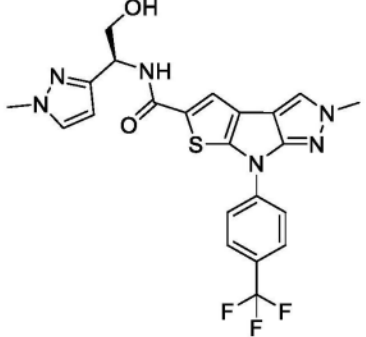
[0801]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
125	 N-[(1R)-2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基]-4-甲基-7-[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.72 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.68 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.55 (dt, J=4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.24 - 8.21 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.78 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J=7.4, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 5.16 (td, J=7.7, 5.1 Hz, 1H), 4.96 (t, J=5.9 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.87 (dt, J=10.8, 5.4 Hz, 1H), 3.80 (ddd, J=11.0, 7.4, 6.1 Hz, 1H).	方法 H, R _t =0.72 min, [M+H] ⁺ =503.3
126	 N-[(2R)-1-羟基丙烷-2-基]-4-甲基-7-[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.72 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J=9.3, 2.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J=3.2 Hz, 2H), 4.75 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 (dq, J=8.0, 6.5 Hz, 1H),	方法 H, R _t =0.77 min, [M+H] ⁺ =440.3

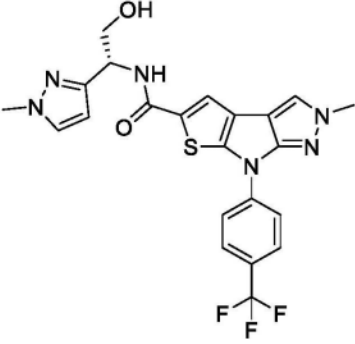
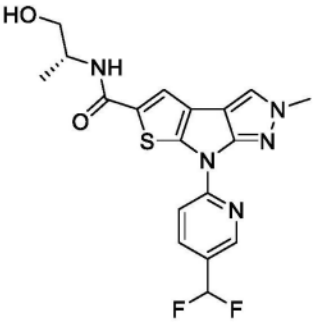
[0802]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
	烯-10-甲酰胺	3.48 (dt, J=11.0, 5.6 Hz, 1H), 3.35 (dt, J=10.7, 6.1 Hz, 1H), 1.16 (d, J=6.7 Hz, 3H).	
127	 7-[5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]-4-甲基-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酸	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.81 (s, 1H), 8.53 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.03 (dd, J=9.0, 2.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.32 (t, J=73.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H).	方法 H, R _t =0.76 min, [M+H] ⁺ =365.2
128	 N-[(2R)-2,3-二羟丙基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺 任意分配绝对构型	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.85 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.59 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 3.43 (s, 0H), 3.45 - 3.40 (m, 1H), 3.37 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.20 (ddd, J=13.1, 7.1, 5.7 Hz, 1H).	方法 H, R _t =0.71 min, [M+H] ⁺ =439.3 手性分离方法: SFC; 柱: ChiralPAK AY-H; 洗脱液: CO ₂ : 乙醇(85:15), 波长: 240nm; 流速: 5mL/min R _t : 12.58 min

[0803]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
129	 N-[(2S)-2,3-二羟丙基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺 任意分配绝对构型	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52 (t, J=5.7 Hz, 1H), 8.26 - 8.22 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.86 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.59 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.65 (dp, J=7.1, 5.3 Hz, 1H), 3.42 (dt, J=13.5, 5.6 Hz, 1H), 3.37 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.20 (ddd, J=13.1, 7.1, 5.6 Hz, 1H).	方法 H, R _t =0.71 min, [M+H] ⁺ =439.3 手性分离方法: SFC; 柱: ChiralPAK AY-H; 洗脱液: CO ₂ : 乙醇(85:15), 波长: 240nm; 流速: 5mL/min R _t : 16.39 min
130	 N-[(1S)-2-羟基-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺 任意分配绝对构型	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.21 (d, J=2.2 Hz, 1H), 5.15 (td, J=8.3, 5.2 Hz, 1H), 4.87 (t, J=5.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.78 (s, 0H), 3.72 (ddd, J=11.2, 8.2, 6.1 Hz,	方法 H, R _t =0.76 min, [M+H] ⁺ =489.3 手性分离方法: SFC; 柱: ChiralPak IC; 洗脱液: CO ₂ : 乙醇(55:45), 波长: 240nm; 流速: 5mL/min R _t : 3.55 min

[0804]

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
		1H).	
131	 N-[(1R)-2-羟基-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙基]-4-甲基-7-[4-(三氟甲基)苯基]-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺 任意分配绝对构型	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.23 (s, 0H), 8.06 (s, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 2H), 7.59 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.21 (d, J=2.2 Hz, 1H), 5.15 (td, J=8.3, 5.3 Hz, 1H), 4.87 (t, J=5.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (dt, J=10.9, 5.4 Hz, 1H), 3.72 (ddd, J=11.1, 8.1, 6.1 Hz, 1H).	方法 C, R _t =0.76 min, [M+H] ⁺ =489.4 手性分离方法: SFC; 柱: ChiralPak IC; 洗脱液: CO ₂ : 乙醇(55:45), 波长: 240nm; 流速: 5mL/min R _t : 6.97 min
132	 7-[5-(二氟甲基)吡啶-2-基]-N-[(2R)-1-羟基丙烷-2-基]-4-甲基-9-硫杂-4,5,7-三氮杂三环[6.3.0.0^{2,6}]十一烷-1(8),2,5,10-四烯-10-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 - 8.77 (m, 1H), 8.35 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, J=8.7, 2.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J=1.2 Hz, 2H), 7.20 (t, J=55.4 Hz, 1H), 4.76 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.06 - 3.96 (m, 1H), 3.48 (dt, J=11.0, 5.6 Hz, 1H),	方法 H, R _t =0.70 min, [M+H] ⁺ =406.3

化合物编号 (实施例编号)	结构和名称	¹ H-NMR	条件和洗脱时间 LCMS (M+H ⁺)
[0805]		3.39 - 3.30 (m, 1H), 1.21 - 1.13 (m, 3H).	

[0806] 方法A:

[0807] 柱:Kinetex EVO C18 2.6 μ m, 3.0*50mm, 柱温箱:40℃, 流动相A:水/5mM NH₄HCO₃, 流动相B:MeCN, 流速:1.2mL/min, 梯度:在2.1min内10%B至95%B, 254nm

[0808] 方法B:

[0809] 柱:HALO C18, 2 μ M, 3.0*30mm, 柱温箱40℃, 流动相A:水/0.05% TFA, 流动相B:MeCN/0.05% TFA, 流速:1.2mL/min, 梯度:在1.2min内5%B至100%B, 254nm

[0810] 方法C:

[0811] 柱:Kinetex EVO C18 5.0 μ m, 50*4.6mm, 流动相A:H₂O+0.1% TFA B:MeCN+0.1% TFA, 1% ->99% B:0->1.8min, 99% B:1.8->2.1min, T:40℃, 流速:3.3mL/min, 254nm

[0812] 方法D:

[0813] 柱:HALO C18, 2.0 μ M, 3.0*30mm, 柱温箱:40℃, 流动相A:水/0.1% TFA, 流动相B:MeCN/0.1% TFA, 流速:1.5mL/min, 梯度:在1.2min内5%至95%, 254nm

[0814] 方法E:

[0815] 柱:HALO C18, 2.0 μ M, 3.0*30mm, 柱温箱:40℃, 溶剂A:水+0.05% TFA, 溶剂B:MeCN+0.05% TFA, 流速:1.2mL/min, 梯度:在2.5min内20%B至95%B, 254nm

[0816] 方法F:

[0817] 柱:Kinetex EVO C18, 2.6 μ m, 3.0*50mm, 柱温箱:40℃, 流动相A:6.5mM NH₄HCO₃+NH₄OH (pH=10), 流动相B:MeCN; 流速:1.2mL/min, 梯度:在1.9min内10%至95%, 254nm

[0818] 方法G:

[0819] 柱:HALO C18, 2.0 μ M, 3.0*30mm, 柱温箱:40℃, 溶剂A:水+0.05% TFA, 溶剂B:MeCN+0.05% TFA, 流速:1.2mL/min, 梯度:在1.2min内30%B至95%B, 254nm。

[0820] 方法H:

[0821] 柱:Kinetex UPLC EVO C18, 1.7 μ m, 2.1*50mm, 柱温箱:40℃, 流动相A:6.5mM H₂O+0.05% HCO₂H, 流动相B:MeCN+0.04% HCO₂H; 流速:0.9mL/min, 1% ->99% B:0->1.0min, 99% B:1.0->1.3min, 254nm

[0822] 生物活性

[0823] SK-HEP-1报告物测定

[0824] 为了鉴定YAP-TEAD相互作用的抑制剂, 将驱动 NanoLuc® 荧光素酶基因的8x TEAD应答元件稳定整合到SK-HEP-1细胞 (ECACC#:91091816) 中。

[0825] 为了测定, 用10点剂量的试验化合物一式两份地处理细胞, 最高浓度从30 μ M (在测定中的最终浓度) 开始。在37℃、95% rH和5% CO₂下温育24小时以后, 将荧光素酶底物/裂解试剂混合物 (NanoGlo™, Promega) 加入细胞中, 以量化细胞荧光素酶活性。

[0826] 细胞培养基: 在下述培养基中培养细胞: MEM, +10% FBS, +1x GlutaMAX, +1mM丙酮酸钠, +100 μ M非必需氨基酸, +0.1mg/ml潮霉素。用于测定的培养基为: MEM (不含酚红), +

10% FBS, +1x GlutaMAX, +1mM丙酮酸钠, +100 μ M非必需氨基酸, +0.5%青霉素/链霉素

[0827] 试剂: 在下面列出了所用试剂:

[0828]	试剂	生产商	订购编号
	MEM	Sigma	2279-500ml
	MEM (不含酚红)	Gibco	51200-046
	FBS	PAN Biotech	P30-1502
	GlutaMAX	Gibco	35050-038
	丙酮酸钠	Gibco	11360
	NEAA	Gibco	11140
	潮霉素	Sigma	10687-010
	NanoGlo® 荧光素酶测定系统	Promega	N1150
	青霉素/链霉素	Invitrogen	15140
[0829]	DPBS (1x)	Gibco	14190
	Accutase	PAN Biotech	P10-21500

[0830] 细胞培养: 使用倒置显微镜检查细胞以查验健康和细胞密度。为了分离粘附细胞, 用预温热的PBS洗涤细胞单层一次。除去PBS以后, 将3ml预温热的 **Accutase®** 加入F75烧瓶中, 均匀分散, 并将烧瓶放置在培养箱中约4-5分钟。

[0831] 当获得单细胞悬浮液时, 添加7ml预温热的生长培养基并与细胞一起重新悬浮。将细胞悬浮液转移到无菌的15ml圆锥形离心管中, 并在室温以300xg旋转5分钟。弃去上清液, 并将沉淀物重新悬浮在10ml预温热的生长培养基中。

[0832] 确定总细胞计数, 并使用Multidrop Combi将20 μ l期望的细胞数目加入384孔板的每个孔中。然后将板在37°C、95% rH和5% CO₂下温育24小时。

[0833] 化合物处理: 在接种后24小时, 用化合物处理细胞。

[0834] 将化合物在DMSO中1:333稀释, 以获得每孔0.3% DMSO的最终浓度。为了将化合物转移到测定板中, 使用ECHO 555液体处理系统将120nl从Labcyte低死体积板注射到含有20 μ l培养基/孔的细胞板中。

[0835] 在处理, 使用Multidrop combi给细胞饲喂20 μ l新鲜预温热的测定培养基。

[0836] 然后将测定板在37°C、95% rH和5% CO₂下温育另外24小时。

[0837] 荧光素酶读出: 在处理24小时, 将板从培养箱中取出, 并使其平衡至室温。在黑暗中将30 μ l的 **NanoGlo®** 试剂加入板中。将板在Teleshake (约1500rpm) 上在黑暗中振摇20分钟。然后使用EnVision酶标仪测量发光。使用Genedata **Screeener®** 生成IC₅₀值。

[0838] 在NCI-H226 (Yap依赖性的) 和SW620 Yap KO (Yap非依赖性的) 细胞中的生存力测定

[0839] 使用两种不同的细胞系评价了YAP-TEAD抑制剂的抑制肿瘤细胞生长的能力: NCI-H226 (其为YAP依赖性细胞系) 和SW620细胞, 其中使用CRISPR敲除YAP和TAZ以产生YAP非依赖性细胞系。

[0840] 对于该测定, 用试验化合物以10点剂量、1:3稀释步骤一式两份地处理细胞, 最高

浓度从30 μ M开始(在测定中的最终浓度)。在37℃、95% rH和5% CO₂下温育96小时以后,将一种仅对健康细胞染色的细胞渗透剂DNA-结合染料(CyQUANT®, Promega)加入细胞中,从而允许量化细胞生存力。

[0841] 细胞培养基:在以下培养基中培养NCI-H226细胞:RPMI 1640,+10% FBS,+1x GlutaMAX,+10mM HEPES,+0.5%青霉素/链霉素。在以下培养基中培养SW620-K0细胞:DMEM/F-12,+10% FBS,+1x GlutaMAX,+10mM HEPES,+0.5%青霉素/链霉素。

[0842] 试剂:在下面列出了所用试剂:

[0843]	试剂	生产商	订购编号
	DMEM/F12	Gibco	21331
	RPMI 1640	Gibco	31870
	FBS	PAN Biotech	P30-1502
	GlutaMAX	Gibco	35050-038
	HEPES	Gibco	15630
	CyQuant®	Promega	C35012
	青霉素/链霉素	Invitrogen	15140
	DPBS (1x)	Gibco	14190
	Accutase	PAN Biotech	P10-21500

[0844] 细胞培养:使用倒置显微镜检查细胞以查验健康、细胞密度等。为了分离粘附细胞,用预温热的PBS洗涤细胞单层一次。除去PBS以后,将3ml预温热的Accutase加入F75烧瓶中,均匀分散,并将烧瓶放置在培养箱中约4-5分钟。

[0845] 当获得单细胞悬浮液时,添加7ml预温热的生长培养基并与细胞一起重新悬浮。将细胞悬浮液转移到无菌的15ml圆锥形离心管中,并在室温以300xg旋转5分钟。弃去上清液,并将沉淀物重新悬浮在10ml预温热的生长培养基中。

[0846] 确定总细胞计数,并使用Multidrop Combi将20 μ l期望的细胞数目加入384孔板的每个孔中。然后将板在37℃、95% rH和5% CO₂下温育24小时。

[0847] 化合物处理:在接种后24小时,用化合物处理细胞。

[0848] 将化合物在DMSO中1:333稀释,以获得每孔0.3% DMSO的最终浓度。为了将化合物转移到测定板中,使用ECHO 555液体处理系统将120nl从Labcyte低死体积板注射到含有20 μ l培养基/孔的细胞板中。

[0849] 在处理,使用Multidrop combi给细胞饲喂20 μ l新鲜预温热的测定培养基。

[0850] 然后将测定板在37℃、95% rH和5% CO₂下温育96h。

[0851] CyQuant®测量

[0852] 在处理96小时,在黑暗中使用Multidrop combi将30 μ l的CyQuant®试剂加入测定板中。然后将板在37℃、95% rH和5% CO₂下温育1小时。此后,从培养箱中取出测定板,并在黑暗中不盖盖子平衡至室温保持30分钟。最后,使用带有FITC底部读取程序的EnVision酶标仪测量它们。

[0853] 表1和表1a所示的化合物在SK-HEP-1报告物测定中的实验数据如下表2所示,并分

类为以下几组：

[0854] 组A IC_{50} 是在1nM至10nM的范围内

[0855] 组B IC_{50} 是在>10nM至100nM的范围内

[0856] 组C IC_{50} 是在>100nM至10000nM的范围内

[0857] 组D IC_{50} 是在>10000nM的范围内

[0858] n.d. 低于括号中给出的阈值则不可检测到

[0859] 表1和表1a所示的化合物在生存力测定中的实验数据如下表2所示,并分类为以下几组：

[0860] 对于在NCI-H226细胞中的生存力测定：

[0861] 组A IC_{50} 是在1nM至100nM的范围内

[0862] 组B IC_{50} 是在>100nM至1000nM的范围内

[0863] 组C IC_{50} 是在>1000nM至10000nM的范围内

[0864] 组D IC_{50} 是在>10000nM的范围内

[0865] n.d. 低于括号中给出的阈值则不可检测到

[0866] 对于在SW620 Yap KO细胞中的生存力测定：

[0867] 组A IC_{50} 是在0.1 μ M至1 μ M的范围内

[0868] 组B IC_{50} 是在>1 μ M至10 μ M的范围内

[0869] 组C IC_{50} 是在>10 μ M至30 μ M的范围内组D IC_{50} 是在>30 μ M的范围内n.d. 低于括号中给出的阈值则不可检测到

[0870] 表2

[0871]

化合物编号 (实施例编号)	SK-HEP-1 报告物 IC ₅₀ (nM)	NCI-H226 生存力 IC ₅₀ (nM)	SW620 生存力 IC ₅₀ (μM)
1	C	D	
2	B	B	
3	B	B	
4	D	C	
5	D	C	
6	C		
7	D		
8			
9	C		
10	B	B	n.d.(30)
11	A	A	n.d. (30)
12	D		
13	D		
14	D		
15			
16	D		
17			
18			
19	A	A	n.d. (30)
20	B	B	n.d. (30)
21	C	B	B
22	B	B	n.d. (30)
23	D		
24	C		
25	B	B	n.d. (30)
26	C		

[0872]

化合物编号 (实施例编号)	SK-HEP-1 报告物 IC ₅₀ (nM)	NCI-H226 生存力 IC ₅₀ (nM)	SW620 生存力 IC ₅₀ (μM)
27	B	B	n.d. (30)
28	D		
29	D		
30	C		
31	D	A	n.d. (3.2)
32	B	A	
33	B	A	n.d. (3.2)
34	C	B	
35	B	A	n.d. (3.2)
36	C	B	n.d. (30)
37	C	C	n.d. (30)
38	C		
39	C		
40	B	A	n.d. (30)
41	C	B	n.d. (3)
42	n.d. (9500)	C	B
43	n.d. (9500)	A	n.d. (3)
44	n.d. (9500)	A	n.d. (3)
45	n.d. (9500)	A	B
46	A	A	n.d. (3)
47	B	A	B
48	n.d. (30000)	A	C
49	B	A	n.d. (3)
50	C	A	n.d. (30)
51	C	ND	n.d. (30)
52	B	A	n.d. (30)
53	A		
54	A		
55	n.d. (9500)		

[0873]

化合物编号 (实施例编号)	SK-HEP-1 报告物 IC ₅₀ (nM)	NCI-H226 生存力 IC ₅₀ (nM)	SW620 生存力 IC ₅₀ (μM)
56	n.d. (9500)		
57	n.d. (9500)		
58	D		
59	n.d. (300)	B	
60	C		
61	n.d. (9500)	B	
62	n.d. (300)	B	n.d. (3.0)
63	n.d. (9500)	A	n.d. (3.0)
64	n.d. (950)	A	n.d. (3.0)
65	n.d. (300)	B	n.d. (3.0)
66	n.d. (9500)	A	n.d. (3.0)
67	n.d. (9500)	B	n.d. (3.0)
68	n.d. (950)	A	n.d. (3.0)
69	n.d. (30000)	A	n.d. (3.2)
73	n.d. (3000)		
80	n.d. (30000)	B	n.d. (30)
81	B		
82	C		
83	C		
84	B		
85	B		
86	n.d. (30000)		
87	n.d. (30000)		
88	n.d. (30000)	88	n.d.
89	980		
90	n.d.	1500	n.d.
91	n.d. (30000)	A	n.d. (30)
92	n.d. (30000)	B	n.d. (3)
93	B	A	n.d. (3)

[0874]

化合物编号 (实施例编号)	SK-HEP-1 报告物 IC ₅₀ (nM)	NCI-H226 生存力 IC ₅₀ (nM)	SW620 生存力 IC ₅₀ (μM)
94	C		
95	A	A	n.d. (30)
96	B	A	n.d. (30)
97	A	B	n.d. (30)
98	C		
99	C	B	n.d. (30)
100	B	A	n.d. 30)
101	C		
102	B	A	n.d. (30)
103	C		
104	C		
105	B	B	n.d. (30)
106	C		
107	C		
108	D		
109	C		
110	n.d. (30000)		
111	C		
112	n.d. (9500)		
113	n.d. (9500)		
114	n.d. (3000)		
115	n.d. (300)		
116	n.d. (30000)		
117	C	C	n.d. (30)
118	B	B	n.d. (30)
119	n.d. (30000)	B	n.d. (30)
120	n.d. (300)	B	n.d. (30)
121	n.d. (30000)	A	n.d. (30)
122	C	A	n.d. (30)

[0875]	化合物编号 (实施例编号)	SK-HEP-1 报告物 IC ₅₀ (nM)	NCI-H226 生存力 IC ₅₀ (nM)	SW620 生存力 IC ₅₀ (μM)
	123	n.d. (300)	A	n.d. (30)
	124	C	A	n.d. (3)
	125	C	A	n.d. (30)
	126	B	A	n.d. (30)
	127	B		
	128	n.d. (30000)		
	129	n.d. (950)		
	130	B	A	n.d. (30)
	131	n.d. (95)		
	132	n.d. (300)		

[0876] 下述实施例涉及药物：

[0877] 实施例A：注射瓶

[0878] 将100g式I的活性成分和5g磷酸氢二钠在31重蒸馏水中的溶液使用2N盐酸调至pH 6.5, 无菌过滤, 转移进注射瓶, 在无菌条件下冻干并在无菌条件下密封。每个注射瓶含有5mg活性成分。

[0879] 实施例B：栓剂

[0880] 将20g式I的活性成分与100g大豆卵磷脂和1400g可可脂的混合物熔化, 倒入模具中, 并将其冷却。每个栓剂含有20mg活性成分。

[0881] 实施例C：溶液

[0882] 从在940mL重蒸馏水中的1g式I的活性成分、9.38g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 和0.1g苯扎氯铵制备溶液。将pH调至6.8, 将溶液补足至1l, 并通过辐射杀菌。该溶液可以以滴眼剂的形式使用。

[0883] 实施例D：软膏剂

[0884] 将500mg式I的活性成分与99.5g凡士林在无菌条件下混合。

[0885] 实施例E：片剂

[0886] 以常规方式压制1kg式I的活性成分、4kg乳糖、1.2kg马铃薯淀粉、0.2kg滑石粉和0.1kg硬脂酸镁的混合物, 使得以每片含有10mg活性成分的方式得到片剂。

[0887] 实施例F：糖衣丸

[0888] 与实施例E类似地压制片剂, 并随后以常规方式用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石粉、黄蓍胶和染料的包衣包覆。

[0889] 实施例G：胶囊剂

[0890] 以使得每个胶囊含有20mg活性成分的方式, 将2kg式I的活性成分以常规方式引入硬明胶胶囊中。

[0891] 实施例H:安瓿

[0892] 将1kg式I的活性成分在601重蒸馏水中的溶液无菌过滤,转移进安瓿中,在无菌条件下冻干,并在无菌条件下密封。每个安瓿含有10mg活性成分。