



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115667221 A

(43) 申请公布日 2023. 01. 31

(21) 申请号 202180041481.9

(22) 申请日 2021.04.08

(30) 优先权数据

20168978.3 2020.04.09 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.12.09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2021/059144 2021.04.08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/204930 EN 2021.10.14

(71) 申请人 拜耳动物保健有限责任公司

地址 德国莱沃库森

(72) 发明人 N·格里本诺 D·库尔克

I·海斯勒 庄伟

(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 王琳 彭昶

(51) Int.Cl.

C07D 215/42 (2006.01)

A01N 43/42 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

权利要求书25页 说明书116页

(54) 发明名称

作为驱虫化合物的取代的稠合噻类

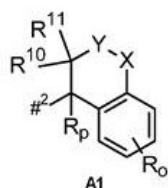
(57) 摘要

本发明涉及通式(I)的新型驱虫化合物:

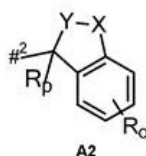
T-L-A

其中A是A1或A2

(I)



A1



A2

#²指示基团L和A

之间的键合位置, T是基团T¹-T⁶, L是基团L¹-L¹⁰, 且R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和Q如本文中定义, 制备所述化合物的方法、可用于制备所述化合物的中间体化合物、包含所述化合物的药物组合物和组合产品, 以及所述化合物作为唯一药剂或与其它活性成分组合地用于制造用于治疗、控制和/或预防疾病, 特别是蠕虫感染的药物组合物的用途。

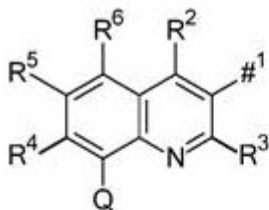
1. 通式 (I) 的化合物, 及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐, 和它们的混合物:

T-L-A

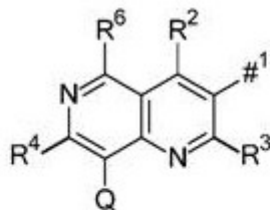
(I)

其中

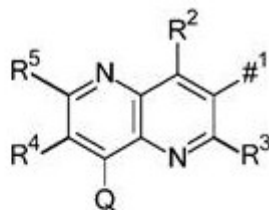
T选自基团T¹ - T⁶



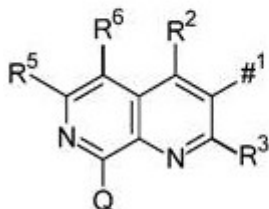
T¹



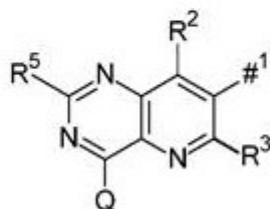
T²



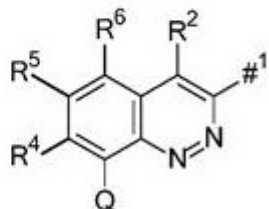
T³



T⁴

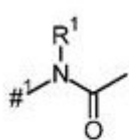


T⁵

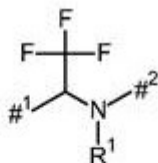


T⁶

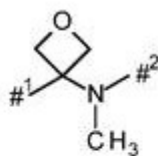
L选自基团L¹ - L¹⁰



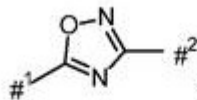
L¹



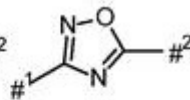
L²



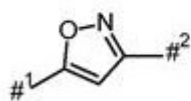
L³



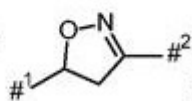
L⁴



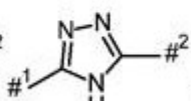
L⁵



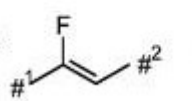
L⁶



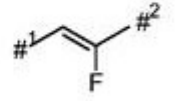
L⁷



L⁸

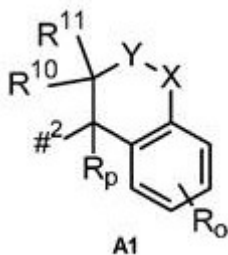


L⁹

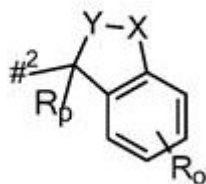


L¹⁰

A是A1或A2,



A1



A2

#¹指示基团T和L之间的键合位置

#²指示基团L和A之间的键合位置

o是0、1、2、3或4，

R选自卤素、氰基、硝基、-OH、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、-S-C₁-C₄-卤代烷基、-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基，其具有1至5个卤素原子，

R_p选自氢、C₁-C₄-烷基，

X、Y独立地选自CR⁷R⁸、O、S和N-R⁹，其中X和Y的至少一个是CR⁷R⁸，或

X、Y一起形成选自-C(O)-O-、-C(O)-NR⁹-、-S(O)-NR⁹-、-SO₂-NR⁹-和-SO₂-O-的环成员

R¹选自氢、氰基、-CHO、-OH、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、具有1至5个卤素原子的C₃-C₆-卤代环烷基、C₃-C₄-烯基、C₃-C₄-炔基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-环烷基-C₁-C₃-烷基、氰基-C₁-C₄-烷基、-NH-C₁-C₄-烷基、-N(C₁-C₄-烷基)₂、NH₂-C₁-C₄-烷基、-C₁-C₄-烷基-NH-C₁-C₄-烷基、(C₁-C₄-烷基)₂N-C₁-C₄-烷基、-C₁-C₄-烷基-C(O)-、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基-C(O)-、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-、苄氧基-C(O)-、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-C(O)-、-SO₂-C₁-C₄-烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基；

苯基-C₁-C₄-烷基，其任选被1、2、3、4或5个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、-OH、-NO₂、氰基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基；

杂环基-C₁-C₄-烷基，其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、-OH、-NO₂、氰基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基，

R²选自

氢、卤素、氰基、-COOH、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-烷基)、-C(O)-N(C₁-C₄-烷基)₂；

-NR¹²R¹³；

-OR¹⁴；

-SR¹⁵、-S(O)R¹⁵、-SO₂R¹⁵；

C₁-C₆-烷基、C₃-C₆-环烷基、C₂-C₄-烯基、C₃-C₆-环烯基、C₂-C₄-炔基或苯基-C₁-C₄-烷基，各自任选被1、2、3、4或5个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、-OH、-NO₂、氰基、C₁-C₄-烷基-C(O)-、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-烷基)、-C(O)-N(C₁-C₄-烷基)₂、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和具有1至5

个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基；

杂环基-C₁-C₄-烷基，其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、-OH、-NO₂、氰基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基；

苯基，其任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基；和

单环或双环杂环，其选自4-至10-元杂环烷基、杂螺环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任选被1、2、3或4个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、氧代、硫羰基、-COOH、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-烷基)、-C(O)-N(C₁-C₄-烷基)₂、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷基-C(O)-、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、羟基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基和4-至10-元杂环烷基，

R³选自氢、卤素或C₁-C₄-烷基，

R⁴选自氢、卤素、-OH、氰基、C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-环烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基-C(O)-、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基，

R⁵选自氢、卤素、-OH、氰基、C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-环烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基-C(O)-、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基，

R⁶选自氢、卤素、-OH、氰基、C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-环烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基-C(O)-、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基，

R⁷选自氢、-OH、卤素、C₁-C₄-烷基和C₁-C₄-烷氧基，

R⁸选自氢、-OH、卤素、C₁-C₄-烷基和C₁-C₄-烷氧基，

或R⁷和R⁸与它们连向的碳原子一起形成选自C₃-C₆-环烷基和3-至6-元杂环烷基的3-至6-元环，或R⁷和R⁸一起形成氧代基团(=O)，

R⁹选自氢、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基和C₁-C₄-烷氧基，

R¹⁰选自氢、-OH、C₁-C₄-烷基和C₁-C₄-烷氧基，

R¹¹选自氢、C₁-C₄-烷基和C₁-C₄-烷氧基，

或R¹⁰和R¹¹与它们连向的碳原子一起形成选自C₃-C₆-环烷基和3-至6-元杂环烷基的3-至6-元环，

R^{12} 和 R^{13} 独立地选自

氢、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-NH(-C(O)-C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)(-C(O)-C₁-C₄-烷基)、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-；

C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-环烷基、苯基-C₁-C₄-烷基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氰基、-COOH、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-烷基)、-C(O)-N(C₁-C₄-烷基)₂、-NH-C(O)-C₁-C₄-烷基、-N(C₁-C₄-烷基)(-C(O)-C₁-C₄-烷基)、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基和(C₁-C₄-烷氧基)₂P(=O)-；

杂环基-C₁-C₄-烷基，其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、氧代、硫羰基、-COOH、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-烷基)、-C(O)-N(C₁-C₄-烷基)₂、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、羟基-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基；

苯基、苯并-C₅-C₆-环烷基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基；

单环或双环杂环，其选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、氧代、硫羰基、-COOH、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-烷基)、-C(O)-N(C₁-C₄-烷基)₂、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、羟基-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基，

R^{14} 选自

-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂；

C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-环烷基、苯基-C₁-C₄-烷基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氰基、-COOH、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-烷基)、-C(O)-N(C₁-C₄-烷基)₂、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-

$N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 、 $-S-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $-S(O)-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $-SO_2-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S-C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 和具有1至5个卤素原子的 $-SO_2-C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ ；

杂环基- $C_1-C_4\text{-烷基}$ ，其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、 $-OH$ 、氧代、硫羰基、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ - $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ 、羟基- $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷氧基}$ 、 $C_3-C_6\text{-环烷基}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 、 $-S-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $-S(O)-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $-SO_2-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S-C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 和具有1至5个卤素原子的 $-SO_2-C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ ；

苯基，其任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、 $-OH$ 、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷氧基}$ 、 $C_3-C_6\text{-环烷基}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 、 $-S-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $-S(O)-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $-SO_2-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S-C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 和具有1至5个卤素原子的 $-SO_2-C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ ；和

单环或双环杂环，其选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、 $-OH$ 、氧代、硫羰基、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ - $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ 、羟基- $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷氧基}$ 、 $C_3-C_6\text{-环烷基}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 、 $-S-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $-S(O)-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $-SO_2-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S-C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 和具有1至5个卤素原子的 $-SO_2-C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ ，

R^{15} 选自

$C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $C_3-C_6\text{-环烷基}$ 、苯基- $C_1-C_4\text{-烷基}$ ，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、 $-OH$ 、氰基、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ - $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷氧基}$ 、 $C_3-C_6\text{-环烷基}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 、 $-S-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $-S(O)-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $-SO_2-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S-C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 和具有1至5个卤素原子的 $-SO_2-C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ ；

杂环基- $C_1-C_4\text{-烷基}$ ，其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、 $-OH$ 、氧代、硫羰基、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ - $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ 、羟基- $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷氧基}$ 、 $C_3-C_6\text{-环烷基}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 、 $-S-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $-S(O)-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $-SO_2-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S-C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 和具有1至5个卤素原

子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基;

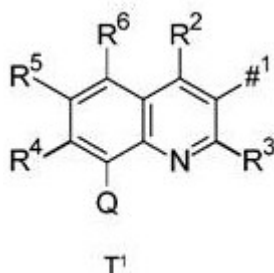
苯基,其任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基;和

单环或双环杂环,其选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、氧代、硫羰基、-COOH、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-烷基)、-C(O)-N(C₁-C₄-烷基)₂、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、羟基-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基,

Q选自6-至10-元芳基和5-至10-元杂芳基,各自任选被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基选自卤素、SF₅、氰基、-CHO、硝基、氧代、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-羟烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、羟基、C₁-C₄-烷氧基、C₃-C₆-环烷基-C₁-C₄-烷氧基、氰基-C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-NH-SO₂-(C₁-C₄-烷基)、-N(SO₂-(C₁-C₄-烷基))(C₁-C₄-烷基)、(C₁-C₄-烷氧基亚氨基)-C₁-C₄-烷基、任选被1或2个选自氟、氯、溴、甲基和氰基的取代基取代的4-至6-元杂环基、-CH₂-O-(C₁-C₄-烷基)、-CH₂-NH(C₁-C₄-烷基)、-CH₂-N(C₁-C₄-烷基)₂、被本身任选被1或2个选自氟、氯、溴、甲基和氰基的取代基取代的4-至6-元杂环基取代的甲基、-CH₂-S-(C₁-C₄-烷基)、-CH₂-S(O)-(C₁-C₄-烷基)、-CH₂-SO₂-(C₁-C₄-烷基)、-S-(C₁-C₄-烷基)、-S(O)-(C₁-C₄-烷基)、-SO₂-(C₁-C₄-烷基)、具有1至5个卤素原子的-S-(C₁-C₄-卤代烷基)、具有1至5个卤素原子的-S(O)-(C₁-C₄-卤代烷基)、具有1至5个卤素原子的-SO₂-(C₁-C₄-卤代烷基)、-CONH(C₁-C₄-烷基)、-CONH(C₃-C₆-环烷基)、-NHCO(C₁-C₄-烷基)、-NHCO(C₃-C₆-环烷基)、具有1至5个卤素原子的-NHCO(C₁-C₄-卤代烷基),

其中当Y是O、S或N-R⁹时,R⁷、R⁸、R¹⁰和R¹¹无一是一-OH,并且其中当X是O、S或N-R⁹时,R⁷和R⁸无一是一-OH。

2. 根据权利要求1的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,和它们的混合物,其中T是基团T¹

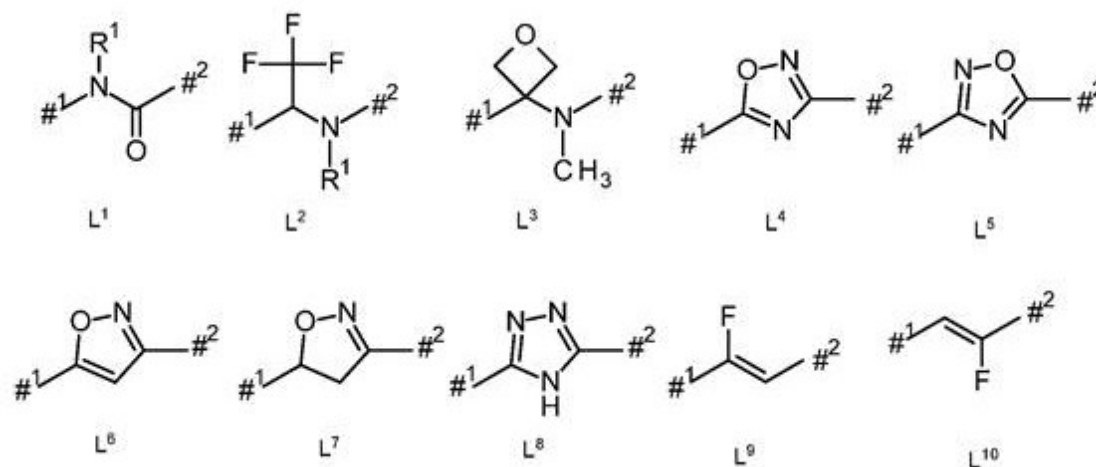


其中

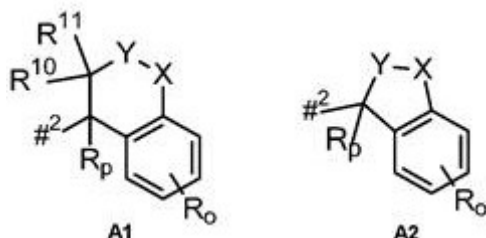
#¹指示基团T和L之间的键合位置。

3. 根据权利要求1或2的化合物, 及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐, 和它们的混合物, 其中

L选自基团 $L^1 - L^{10}$



A是A1或A2,



#¹指示基团T和L之间的键合位置,

#²指示基团L和A之间的键合位置,

o是0、1、2、3或4,

R选自卤素、氰基、硝基、-OH、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷基、-NH₂、-NH(C_1-C_4 -烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)₂、-S- C_1-C_4 -烷基、-S(O)- C_1-C_4 -烷基、-SO₂- C_1-C_4 -烷基、-S- C_1-C_4 -卤代烷基、-S(O)- C_1-C_4 -卤代烷基和-SO₂- C_1-C_4 -卤代烷基, 其具有1至5个卤素原子,

R_p选自氢、 C_1-C_4 -烷基,

X、Y独立地选自 CR^7R^8 、O、S和N-R⁹, 其中X和Y的至少一个是 CR^7R^8 , 或

X、Y一起形成选自-C(O)-O-、-C(O)-NR⁹-、-S(O)-NR⁹-、-SO₂-NR⁹-和-SO₂-O-的环成员,

R¹选自氢、氰基、-CHO、-OH、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷基、具有1至5个卤素原子的 C_3-C_6 -卤代环烷基、 C_3-C_4 -烯基、 C_3-C_4 -炔基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基- C_1-C_3 -烷基、氰基- C_1-C_4 -烷基、-NH- C_1-C_4 -烷基、-N(C_1-C_4 -烷基)₂、NH₂- C_1-C_4 -烷基、- C_1-C_4 -烷基-NH- C_1-C_4 -烷基、-(C_1-C_4 -烷基)₂N- C_1-C_4 -烷基、- C_1-C_4 -烷基-C(O)-、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基-C(O)-、 C_1-C_4 -烷氧基-C(O)-、苄氧基-C(O)-、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基-C(O)-、-SO₂- C_1-C_4 -烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂- C_1-C_4 -卤代烷基;

苯基- C_1-C_4 -烷基, 其任选被1、2、3、4或5个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素、-OH、-NO₂、氰基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子

的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-N(C_1-C_4-烷基)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-烷基$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-烷基$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S-C_1-C_4-卤代烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-C_1-C_4-卤代烷基$ 和具有1至5个卤素原子的 $-SO_2-C_1-C_4-卤代烷基$ ；

杂环基- $C_1-C_4-烷基$ ，其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、氰基、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4-卤代烷基$ 、 $C_1-C_4-烷氧基$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4-卤代烷氧基$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-N(C_1-C_4-烷基)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-烷基$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-烷基$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S-C_1-C_4-卤代烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-C_1-C_4-卤代烷基$ 和具有1至5个卤素原子的 $-SO_2-C_1-C_4-卤代烷基$ ，

R^2 选自

氢、卤素、氰基、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4-烷氧基-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-烷基)_2$ ；

$-NR^{12}R^{13}$ ；

$-OR^{14}$ ；

$-SR^{15}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ ；

$C_1-C_6-烷基$ 、 $C_3-C_6-环烷基$ 、 $C_2-C_4-烯基$ 、 $C_3-C_6-环烯基$ 、 $C_2-C_4-炔基$ 或苯基- $C_1-C_4-烷基$ ，各自任选被1、2、3、4或5个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、氰基、 $C_1-C_4-烷基-C(O)-$ 、 $C_1-C_4-烷氧基-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-烷基)_2$ 、 $C_1-C_4-烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4-卤代烷基$ 、 $C_1-C_4-烷氧基$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-N(C_1-C_4-烷基)_2$ 、 $-NH(C(O)-C_1-C_4-烷基)$ 、 $-N(C_1-C_4-烷基)(C(O)-C_1-C_4-烷基)$ 、 $-S-C_1-C_4-烷基$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-烷基$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S-C_1-C_4-卤代烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-C_1-C_4-卤代烷基$ 和具有1至5个卤素原子的 $-SO_2-C_1-C_4-卤代烷基$ ；

杂环基- $C_1-C_4-烷基$ ，其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、氰基、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4-卤代烷基$ 、 $C_1-C_4-烷氧基$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4-卤代烷氧基$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-N(C_1-C_4-烷基)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-烷基$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-烷基$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S-C_1-C_4-卤代烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-C_1-C_4-卤代烷基$ 和具有1至5个卤素原子的 $-SO_2-C_1-C_4-卤代烷基$ ；

苯基，其任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、 $-OH$ 、 $C_1-C_4-烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4-卤代烷基$ 、 $C_1-C_4-烷氧基$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4-卤代烷氧基$ 、 $C_3-C_6-环烷基$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-N(C_1-C_4-烷基)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-烷基$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-烷基$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S-C_1-C_4-卤代烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-C_1-C_4-卤代烷基$ 和具有1至5个卤素原子的 $-SO_2-C_1-C_4-卤代烷基$ ；和

单环或双环杂环，其选自4-至10-元杂环烷基、杂螺环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任选被1、2、3或4个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、 $-OH$ 、氧代、硫羰基、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4-烷氧基-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-烷基)_2$ 、 $C_1-C_4-烷基$ 、 $C_1-C_4-烷基-C(O)-$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4-卤代烷基$ 、 $C_1-C_4-烷氧基$ 、羟基- $C_1-C_4-烷基$ 、 $C_1-C_4-烷氧基-C_1-C_4-烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4-卤代烷氧基$

基、 C_3-C_6 -环烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 、 $-S-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $-S(O)-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $-SO_2-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S-C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-SO_2-C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 和4-至10-元杂环烷基，

R^3 是氢、卤素或 $C_1-C_4\text{-烷基}$ ，

R^4 选自氢、卤素、 $-OH$ 、氰基、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷氧基}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ ，

R^5 选自氢、卤素、 $-OH$ 、氰基、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷氧基}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ ，

R^6 选自氢、卤素、 $-OH$ 、氰基、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷氧基}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ ，

R^7 选自氢、 $-OH$ 、氟、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 和 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ ，

R^8 选自氢、 $-OH$ 、氟、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 和 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ ，

或 R^7 和 R^8 一起形成氧代基团($=O$)，

R^9 选自氢、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 和 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ ，

R^{10} 选自氢、 $-OH$ 、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 和 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ ，

R^{11} 选自氢、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 和 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ ，

R^{12} 和 R^{13} 独立地选自

氢、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 、 $-NH(-C(O)-C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ ；

$C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $C_3-C_6\text{-环烷基}$ 、苯基- $C_1-C_4\text{-烷基}$ ，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、 $-OH$ 、氰基、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 、 $-NH-C(O)-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $-N(C_1-C_4\text{-烷基})-(-C(O)-C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷氧基}$ 、 $C_3-C_6\text{-环烷基}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 、 $-S-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $-S(O)-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $-SO_2-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S-C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-SO_2-C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 和 $(C_1-C_4\text{-烷氧基})_2P(=O)-$ ；

杂环基- $C_1-C_4\text{-烷基}$ ，其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、 $-OH$ 、氧代、硫羰基、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ 、羟基- $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷氧基}$ 、 $C_3-C_6\text{-环烷基}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 、 $-S-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $-S(O)-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $-SO_2-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S-C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 和具有1至5个卤素原子的 $-SO_2-C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ ；

苯基、苯并- $C_5-C_6\text{-环烷基}$ ，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤

素、氰基、硝基、-OH、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷基、-NH₂、-NH(C_1-C_4 -烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)₂、-S- C_1-C_4 -烷基、-S(O)- C_1-C_4 -烷基、-SO₂- C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的-S- C_1-C_4 -卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)- C_1-C_4 -卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂- C_1-C_4 -卤代烷基；和

单环或双环杂环，其选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、氧代、硫羰基、-COOH、 C_1-C_4 -烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C_1-C_4 -烷基)、-C(O)-N(C_1-C_4 -烷基)₂、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、羟基- C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷基、-NH₂、-NH(C_1-C_4 -烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)₂、-S- C_1-C_4 -烷基、-S(O)- C_1-C_4 -烷基、-SO₂- C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的-S- C_1-C_4 -卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)- C_1-C_4 -卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂- C_1-C_4 -卤代烷基，

R¹⁴选自

-NH₂、-NH(C_1-C_4 -烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)₂；

C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、苯基- C_1-C_4 -烷基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氰基、-COOH、 C_1-C_4 -烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C_1-C_4 -烷基)、-C(O)-N(C_1-C_4 -烷基)₂、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷基、-NH₂、-NH(C_1-C_4 -烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)₂、-S- C_1-C_4 -烷基、-S(O)- C_1-C_4 -烷基、-SO₂- C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的-S- C_1-C_4 -卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)- C_1-C_4 -卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂- C_1-C_4 -卤代烷基；

杂环基- C_1-C_4 -烷基，其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、氧代、硫羰基、-COOH、 C_1-C_4 -烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C_1-C_4 -烷基)、-C(O)-N(C_1-C_4 -烷基)₂、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、羟基- C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷基、-NH₂、-NH(C_1-C_4 -烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)₂、-S- C_1-C_4 -烷基、-S(O)- C_1-C_4 -烷基、-SO₂- C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的-S- C_1-C_4 -卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)- C_1-C_4 -卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂- C_1-C_4 -卤代烷基；

苯基，其任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷基、-NH₂、-NH(C_1-C_4 -烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)₂、-S- C_1-C_4 -烷基、-S(O)- C_1-C_4 -烷基、-SO₂- C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的-S- C_1-C_4 -卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)- C_1-C_4 -卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂- C_1-C_4 -卤代烷基；和

单环或双环杂环，其选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、氧代、硫羰基、-COOH、 C_1-C_4 -烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C_1-C_4 -烷基)、-C(O)-N(C_1-C_4 -烷基)₂、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、羟基- C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤

素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-N(C_1-C_4-烷基)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-烷基$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-烷基$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S-C_1-C_4-卤代烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-C_1-C_4-卤代烷基$ 和具有1至5个卤素原子的 $-SO_2-C_1-C_4-卤代烷基$ ，

R^{15} 选自

氢；

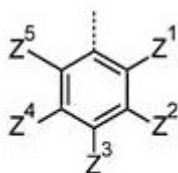
$C_1-C_4-烷基$ 、 $C_3-C_6-环烷基$ 、苯基- $C_1-C_4-烷基$ ，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、 $-OH$ 、氰基、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4-烷氧基-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-烷基)_2$ 、 $C_1-C_4-烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4-卤代烷基$ 、 $C_1-C_4-烷氧基$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4-卤代烷氧基$ 、 $C_3-C_6-环烷基$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-N(C_1-C_4-烷基)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-烷基$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-烷基$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S-C_1-C_4-卤代烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-C_1-C_4-卤代烷基$ 和具有1至5个卤素原子的 $-SO_2-C_1-C_4-卤代烷基$ ；

杂环基- $C_1-C_4-烷基$ ，其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、 $-OH$ 、氧代、硫羰基、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4-烷氧基-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-烷基)_2$ 、 $C_1-C_4-烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4-卤代烷基$ 、 $C_1-C_4-烷氧基$ 、羟基- $C_1-C_4-烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4-卤代烷氧基$ 、 $C_3-C_6-环烷基$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-N(C_1-C_4-烷基)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-烷基$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-烷基$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S-C_1-C_4-卤代烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-C_1-C_4-卤代烷基$ 和具有1至5个卤素原子的 $-SO_2-C_1-C_4-卤代烷基$ ；

苯基，其任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、 $-OH$ 、 $C_1-C_4-烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4-卤代烷基$ 、 $C_1-C_4-烷氧基$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4-卤代烷氧基$ 、 $C_3-C_6-环烷基$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-N(C_1-C_4-烷基)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-烷基$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-烷基$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S-C_1-C_4-卤代烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-C_1-C_4-卤代烷基$ 和具有1至5个卤素原子的 $-SO_2-C_1-C_4-卤代烷基$ ；和

单环或双环杂环，其选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、 $-OH$ 、氧代、硫羰基、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4-烷氧基-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-烷基)_2$ 、 $C_1-C_4-烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4-卤代烷基$ 、 $C_1-C_4-烷氧基$ 、羟基- $C_1-C_4-烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4-卤代烷氧基$ 、 $C_3-C_6-环烷基$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-N(C_1-C_4-烷基)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-烷基$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-烷基$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S-C_1-C_4-卤代烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-C_1-C_4-卤代烷基$ 和具有1至5个卤素原子的 $-SO_2-C_1-C_4-卤代烷基$ ，

Q是式(Q1)的取代苯基环



(Q1)

其中:

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 和 Z^5 独立地选自氢、卤素、 SF_5 、氰基、 $-\text{CHO}$ 、硝基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、具有1至5个卤素原子的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -卤代烷基、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ -环烷基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、氰基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -卤代烷氧基、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{SO}_2-[\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}])(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷氧基亚氨基})-\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、任选被1或2个选自氟、氯、溴、甲基和氰基的取代基取代的4-至6-元杂环基、 $-\text{CH}_2\text{-O}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2$ 、被本身任选被1或2个选自氟、氯、溴、甲基和氰基的取代基取代的4-至6-元杂环基取代的甲基、 $-\text{CH}_2\text{-S}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{-S}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{-SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基})$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{S}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基})$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基})$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基})$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基})$ ，或

Z^1 和 Z^2 与它们连向的碳原子一起形成5-或6-元饱和或部分饱和的杂环环、5-元杂芳基或6-元杂芳基，各自可任选被一个或两个选自甲基、氟和氧代的取代基取代，和

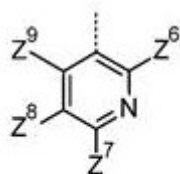
Z^3 、 Z^4 和 Z^5 独立地选自氢、卤素、 SF_5 、氰基、 CHO 、硝基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、具有1至5个卤素原子的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -卤代烷基、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ -环烷基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、氰基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基- $\text{C}(\text{O})-$ 、具有1至5个卤素原子的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -卤代烷氧基、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{SO}_2-[\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}])(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷氧基亚氨基})-\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、任选被1或2个选自氟、甲基或氰基的取代基取代的4-至6-元杂环烷基、 $-\text{CH}_2\text{-O}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2$ 、被本身任选被1或2个选自氟、甲基或氰基的取代基取代的4-至6-元杂环烷基取代的甲基、 $-\text{CH}_2\text{-S}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{-S}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{-SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基})$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{S}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基})$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基})$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基})$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基})$ ，或

Z^2 和 Z^3 与它们连向的碳原子一起形成5-或6-元饱和或部分饱和的杂环环、5-元杂芳基或6-元杂芳基，各自可任选被一个或两个选自甲基、氟和氧代的取代基取代，和

Z^1 、 Z^4 和 Z^5 独立地选自氢、卤素、 SF_5 、氰基、 CHO 、硝基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、具有1至5个卤素原子的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -卤代烷基、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ -环烷基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、氰基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -卤代烷氧基、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{SO}_2-[\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}])(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷氧基亚氨基})-\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、任

选被1或2个选自氟、甲基或氰基的取代基取代的4-至6-元杂环烷基、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ (C_1-C_4 -烷基)、 $-\text{CH}_2-\text{NH}$ (C_1-C_4 -烷基)、 $-\text{CH}_2-\text{N}$ (C_1-C_4 -烷基)₂、被本身任选被1或2个选自氟、甲基或氰基的取代基取代的4-至6-元杂环烷基取代的甲基、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ (C_1-C_4 -烷基)、 $-\text{CH}_2-\text{S}(0)-$ (C_1-C_4 -烷基)、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ (C_1-C_4 -烷基)、 $-\text{S}-$ (C_1-C_4 -烷基)、 $-\text{S}(0)-$ (C_1-C_4 -烷基)、 $-\text{SO}_2-$ (C_1-C_4 -烷基)、具有1至5个卤素原子的 $-\text{S}-$ (C_1-C_4 -卤代烷基)、具有1至5个卤素原子的 $-\text{S}(0)-$ (C_1-C_4 -卤代烷基)、具有1至5个卤素原子的 $-\text{SO}_2-$ (C_1-C_4 -卤代烷基)、 $-\text{CONH}$ (C_1-C_4 -烷基)、 $-\text{CONH}$ (C_3-C_6 -环烷基)、 $-\text{NHC O}$ (C_1-C_4 -烷基)、 $-\text{NHC O}$ (C_3-C_6 -环烷基)、具有1至5个卤素原子的 $-\text{NHC O}$ (C_1-C_4 -卤代烷基),或

Q是式(Q2)的吡啶环

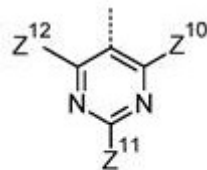


(Q2)

其中:

Z^6 、 Z^7 、 Z^8 和 Z^9 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 $-\text{NH}$ (C_1-C_4 -烷基)、 $-\text{N}$ (C_1-C_4 -烷基)₂,或

Q是式(Q3)的嘧啶环

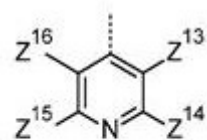


(Q3)

其中:

Z^{10} 、 Z^{11} 和 Z^{12} 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 $-\text{NH}$ (C_1-C_4 -烷基)、 $-\text{N}$ (C_1-C_4 -烷基)₂,或

Q是式(Q4)的吡啶环



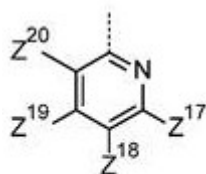
(Q4)

其中:

Z^{13} 、 Z^{14} 、 Z^{15} 和 Z^{16} 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -

卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_1-C_4 -羟烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-N(C_1-C_4-烷基)_2$ 、 $-NH-CO-C_1-C_4-烷基$ 和选自4-至7-元杂环烷基或具有至少一个经其将杂芳基环连接到吡啶环的氮原子的5-元杂芳基的单环杂环,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、 $-OH$ 、氧代、硫羰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-N(C_1-C_4-烷基)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-烷基$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-烷基$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S-(C_1-C_4-卤代烷基)$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-(C_1-C_4-卤代烷基)$ 、具有1至5个卤素原子的 $-SO_2-(C_1-C_4-卤代烷基)$,或

Q是式(Q5)的吡啶环

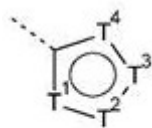


(Q5)

其中:

Z^{17} 、 Z^{18} 、 Z^{19} 和 Z^{20} 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 $-NH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-N(C_1-C_4-烷基)_2$,或

Q是式(Q6)的5-元芳族杂环



(Q6)

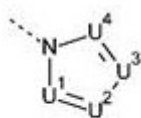
其中:

$T^1 - T^4$ 独立地选自N、O、S、C- Z^{21} 和N- Z^{22} ,其中 $T^1 - T^4$ 的最多一个是O, $T^1 - T^4$ 的最多一个是S, $T^1 - T^4$ 的最多一个是N- Z^{22} ,并且其中

各 Z^{21} 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基,和

各 Z^{22} 独立地选自氢、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷基- C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基,或

Q是式(Q7)的5-元芳族杂环



(Q7)

其中:

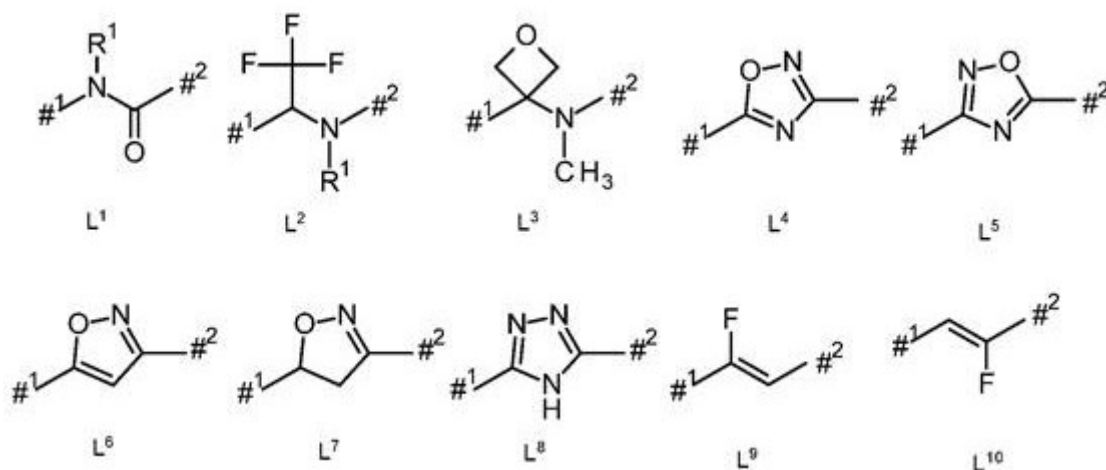
$U^1 - U^4$ 独立地选自N和C- Z^{23} ,其中 $U^1 - U^4$ 的最多三个是N,并且其中

各 Z^{23} 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基,

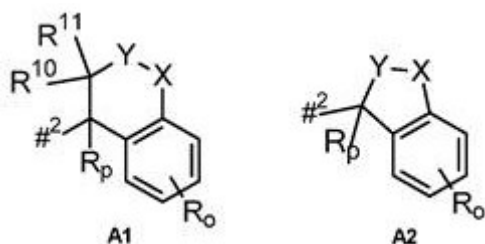
其中当Y是O、S或N- R^9 时, R^7 、 R^8 、 R^{10} 和 R^{11} 无一是一OH,并且其中当X是O、S或N- R^9 时, R^7 和 R^8 无一是一OH。

4. 根据权利要求1、2或3的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,和它们的混合物,其中:

L选自基团 $L^1 - L^{10}$



A是A1或A2,



#¹指示基团T和L之间的键合位置,

#²指示基团L和A之间的键合位置,

o是0、1或2,

R选自卤素、 C_1-C_4 -烷基和 C_1-C_4 -烷氧基、氰基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基,

R_p 选自氢、 C_1-C_4 -烷基,

X、Y独立地选自 CR^7R^8 、O、S和N- R^9 ,其中X和Y的至少一个是 CR^7R^8 ,

R^1 选自氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_4 -烯基、 C_3-C_4 -炔基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基- C_1-C_3 -烷基、氰基- C_1-C_4 -烷基,

R^2 选自

氢、卤素、氰基、-COOH、 C_1-C_4 -烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C_1-C_4 -烷基)、-C(O)-N(C_1-C_4 -烷基)₂;

-NR¹²R¹³;

-OR¹⁴;

-SR¹⁵、-S(O)R¹⁵、-SO₂R¹⁵;

C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_3-C_6 -环烯基、 C_2-C_4 -炔基或苯基- C_1-C_4 -烷基，各自任选被1、2、3、4或5个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氰基、 C_1-C_4 -烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C_1-C_4 -烷基)、-C(O)-N(C_1-C_4 -烷基)₂、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、-NH₂、-NH(C_1-C_4 -烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)₂、-NH(C(O)- C_1-C_4 -烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)(C(O)- C_1-C_4 -烷基)、-S- C_1-C_4 -烷基、-S(O)- C_1-C_4 -烷基、-SO₂- C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的-S- C_1-C_4 -卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)- C_1-C_4 -卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂- C_1-C_4 -卤代烷基；和

单环或双环杂环，其选自4-至10-元杂环烷基、杂螺环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任选被1、2、3或4个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、-OH、氧代、-COOH、 C_1-C_4 -烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C_1-C_4 -烷基)、-C(O)-N(C_1-C_4 -烷基)₂、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷基-C(O)-、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、羟基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷基、-NH₂、-NH(C_1-C_4 -烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)₂和4-至10-元杂环烷基，

R^3 选自氢、卤素或 C_1-C_4 -烷基，

R^4 选自氢、卤素、-OH、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、-NH₂、-NH(C_1-C_4 -烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)₂，

R^5 选自氢、卤素、-OH、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、-NH₂、-NH(C_1-C_4 -烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)₂，

R^6 选自氢、卤素、-OH、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、-NH₂、-NH(C_1-C_4 -烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)₂，

R^7 选自氢和 C_1-C_4 -烷基，

R^8 选自氢和 C_1-C_4 -烷基，

或 R^7 和 R^8 一起形成氧代基团(=O)，

R^9 是 C_1-C_4 -烷基，

R^{10} 选自氢、-OH、 C_1-C_4 -烷基和 C_1-C_4 -烷氧基，

R^{11} 是氢，

R^{12} 和 R^{13} 独立地选自

氢、-NH(-C(O)- C_1-C_4 -烷基)、 C_1-C_4 -烷氧基；

C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、苯基- C_1-C_4 -烷基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氰基、-COOH、 C_1-C_4 -烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C_1-C_4 -烷基)、-C(O)-N(C_1-C_4 -烷基)₂、-NH-C(O)- C_1-C_4 -烷基、-N(C_1-C_4 -烷基)-(-C(O)- C_1-C_4 -烷基)、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷基、-NH₂、-NH(C_1-C_4 -烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)₂、-S- C_1-C_4 -烷基、-S(O)- C_1-C_4 -烷基、-SO₂- C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的-S- C_1-C_4 -卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)- C_1-C_4 -卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-SO₂- C_1-C_4 -卤代烷基和(C_1-C_4 -烷氧基)₂P(=O)-；

杂环基- C_1-C_4 -烷基,其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、-OH、氧代、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基;

苯基、苯并- C_5-C_6 -环烷基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基;和

单环或双环杂环,其选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、-OH、氧代、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基,

R^{14} 选自

C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、苯基- C_1-C_4 -烷基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-OH、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷基;和

杂环基- C_1-C_4 -烷基,其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、-OH、氧代、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基;

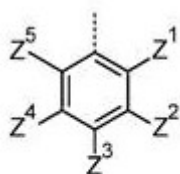
R^{15} 选自

氢;

C_1-C_4 -烷基、苯基- C_1-C_4 -烷基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-OH、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基;

杂环基- C_1-C_4 -烷基,其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基;

Q是式(Q1)的取代苯基环



(Q1)

其中:

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 和 Z^5 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、羟基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、-NH(C_1-C_4 -烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)₂、任选被1或2个选自氟、氯、溴、甲基和氰基的取代基取代的4-至6-元杂环基、-S-(C_1-C_4 -烷基)、-S(O)-(C_1-C_4 -烷基)、-SO₂-(C_1-C_4 -烷基),或

Z^1 和 Z^2 与它们连向的碳原子一起形成5-或6-元杂环烷基、5-元杂芳基或6-元杂芳基,各自可任选被一个或两个选自甲基、氟和氧代的取代基取代,和

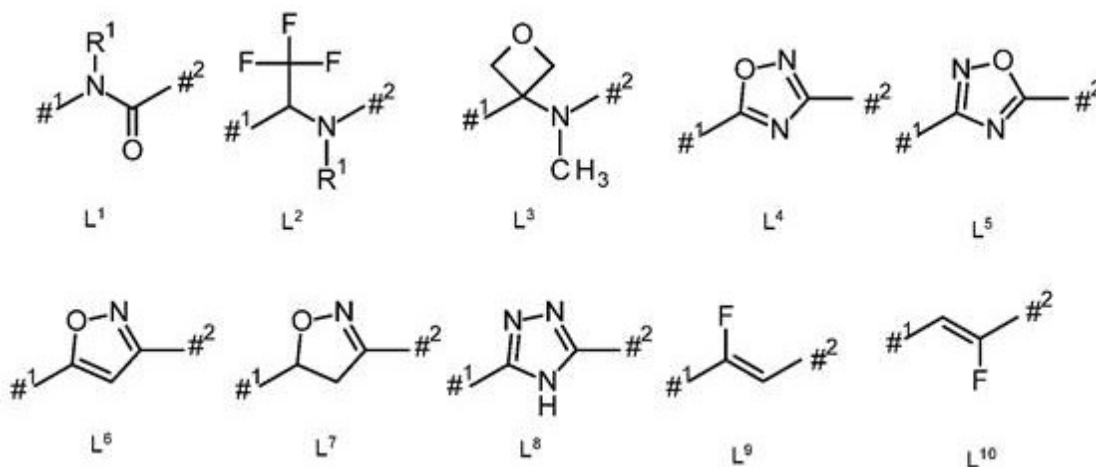
Z^3 、 Z^4 和 Z^5 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1 - C_4 -卤代烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷氧基-C(O)-、具有1至5个卤素原子的 C_1 - C_4 -卤代烷氧基,或

Z^2 和 Z^3 与它们连向的碳原子一起形成5-或6-元饱和或部分饱和的杂环环、5-元杂芳基或6-元杂芳基,各自可任选被一个或两个选自甲基、氟和氧代的取代基取代,和

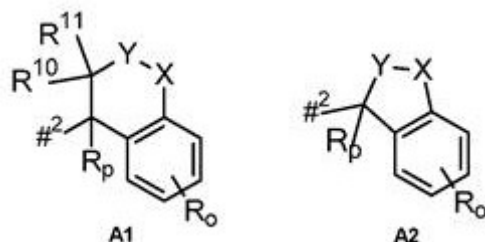
Z^1 、 Z^4 和 Z^5 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1 - C_4 -卤代烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1 - C_4 -卤代烷氧基。

5. 根据权利要求1、2、3或4的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,和它们的混合物,其中:

L选自基团 L^1 - L^{10}



A是A1或A2,



#¹指示基团T和L之间的键合位置,

#²指示基团L和A之间的键合位置,

o是0、1或2,

R选自卤素、 C_1 - C_4 -烷基和 C_1 - C_4 -烷氧基,

R_p 选自氢、 C_1 - C_4 -烷基,

X选自 CR^7R^8 、O、S和N- R^9 ,

Y是 CR^7R^8 ,

R^1 是氢或 C_1 - C_4 -烷基,

R^2 选自

氢、卤素;

- $NR^{12}R^{13}$;

-OR¹⁴;

-SR¹⁵、-S(O)R¹⁵、-SO₂R¹⁵;

C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-环烷基、C₂-C₄-烯基或C₃-C₆-环烯基,各自任选被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-OH、氰基、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-和-C(O)-NH₂ C₁-C₄-烷氧基、-NH₂、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-N(C₁-C₄-烷基)(C(O)-C₁-C₄-烷基);和

单环或双环杂环,其选自4-至10-元杂环烷基、杂螺环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基,各自任选被1、2、3或4个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-OH、氧代、-COOH、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷基-C(O)-、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、羟基-C₁-C₄-烷基、-C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、-NH₂、-N(C₁-C₄-烷基)₂和4-至10-元杂环烷基,

R³选自氢、卤素或C₁-C₄-烷基,

R⁴选自氢、卤素、-OH、氰基、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、-NH₂,

R⁵选自氢、卤素、-OH、氰基、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基,

R⁶选自氢、卤素、-OH、氰基、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基,

R⁷选自氢和C₁-C₄-烷基,

R⁸选自氢和C₁-C₄-烷基,

或R⁷和R⁸一起形成氧代基团(=O),

R⁹是C₁-C₄-烷基,

R¹⁰选自氢、-OH和C₁-C₄-烷基,

R¹¹是氢,

R¹²和R¹³独立地选自

氢、-NH(-C(O)-C₁-C₄-烷基)、C₁-C₄-烷氧基;

C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-环烷基、苯基-C₁-C₄-烷基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-OH、-COOH、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-N(C₁-C₄-烷基)₂、-NH-C(O)-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基和(C₁-C₄-烷氧基)₂P(=O)-;

杂环基-C₁-C₄-烷基,其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、-OH、氧代、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基和C₁-C₄-烷氧基;

苯基和苯并-C₅-C₆-环烷基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基;和

单环或双环杂环,其选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-OH、氧代、氰基、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基,

R¹⁴选自

C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、苯基- C_1-C_4 -烷基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-OH、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基和 C_3-C_6 -环烷基;和

4-至10-元杂环烷基,

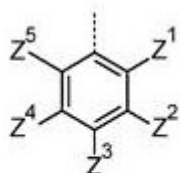
R^{15} 选自

氢;

C_1-C_4 -烷基,其任选被1、2或3个独立地选自-OH和-COOH的取代基取代;和

6-元杂芳基,

Q是式(Q1)的取代苯基环



(Q1)

其中:

Z^1 选自氢、卤素、 C_1-C_4 -烷基和 C_1-C_4 -烷氧基,

Z^2 选自氢、卤素、-OH、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、-NH(C_1-C_4 -烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)₂、-NH(C_3-C_6 -环烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)(C_3-C_6 -环烷基)、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、-S-(C_1-C_4 -烷基)和4-至6-元杂环烷基,和

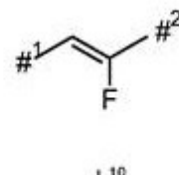
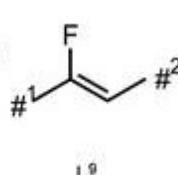
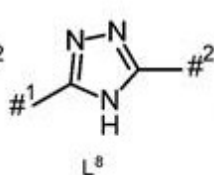
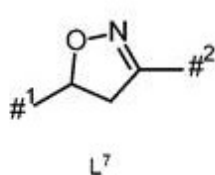
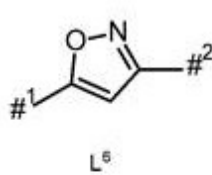
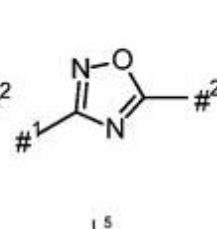
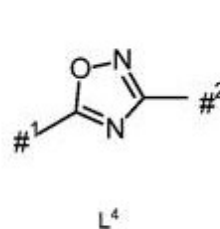
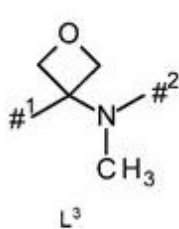
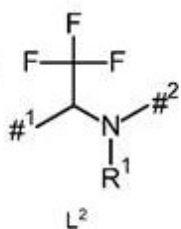
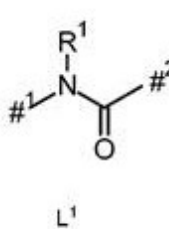
Z^3 选自氢、卤素、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、-NH(C_1-C_4 -烷基)和-N(C_1-C_4 -烷基)₂,

Z^4 选自氢、卤素、-OH、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、-NH(C_1-C_4 -烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)₂、-NH(C_3-C_6 -环烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)(C_3-C_6 -环烷基)、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、-S-(C_1-C_4 -烷基)和4-至6-元杂环烷基,

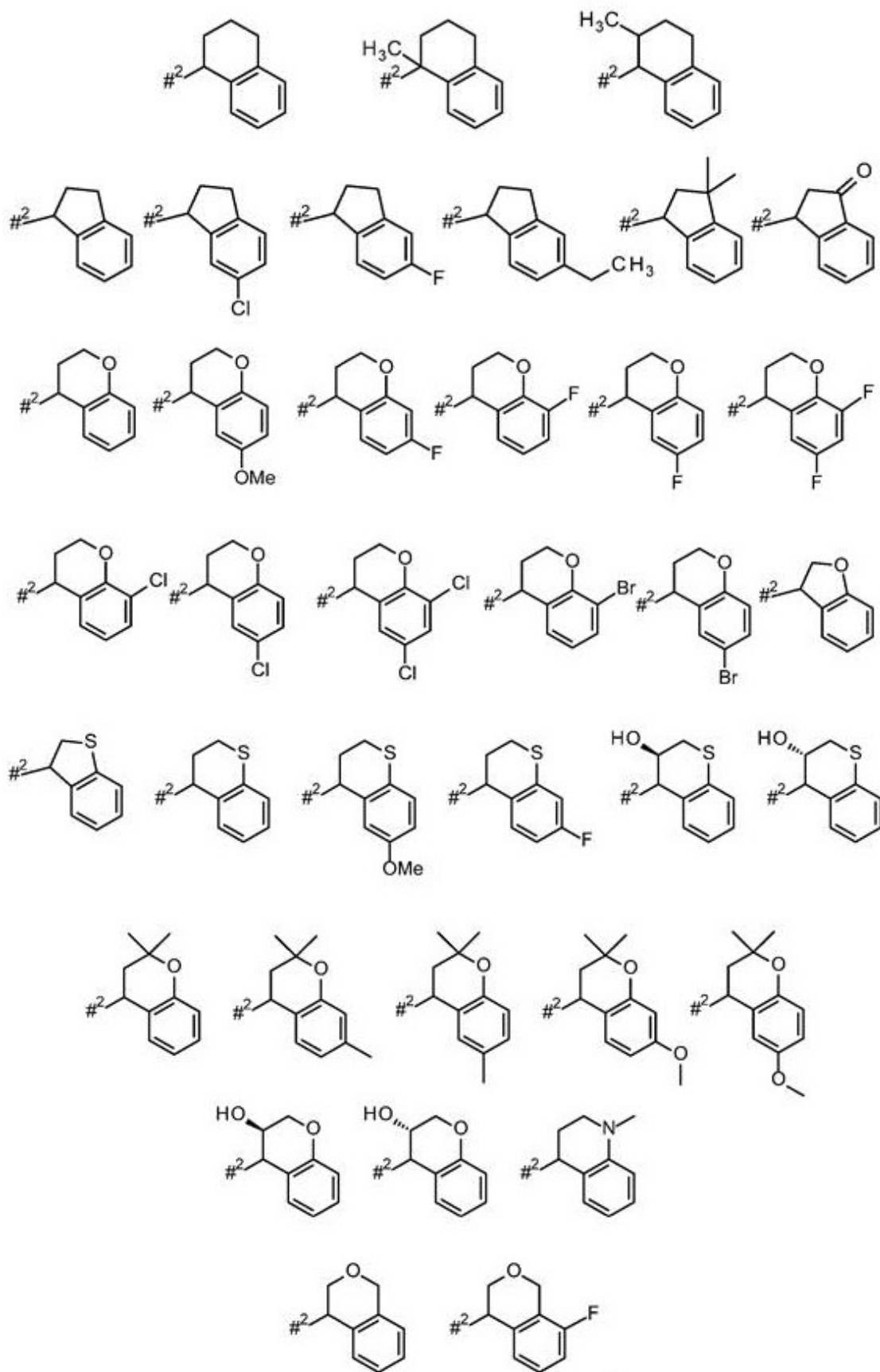
Z^5 选自氢、卤素、 C_1-C_4 -烷基和 C_1-C_4 -烷氧基。

6. 根据权利要求1、2、3、4或5的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,和它们的混合物,其中:

L选自基团 $L^1 - L^{10}$



A选自



#¹指示基团T和L之间的键合位置，

#²指示基团L和A之间的键合位置，

R^1 是氢或甲基,

R^2 选自

氢、氯、碘、 $-C(O)-N(CH_3)_2$,

$-NR^{12}R^{13}$;

$-OR^{14}$;

$-SR^{15}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$;

甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、乙烯基、丙烯基、环戊烯基、环己烯基,各自任选被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自 $-OH$ 、氰基、乙氧基 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、甲氧基、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(CH_3)-C(O)CH_3$;和

单环或双环杂环,其选自氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、吡咯烷、四氢呋喃、吡啶烷、咪唑烷、1,2,4-三唑烷、哌啶、哌嗪、四氢吡喃、四氢吡啶、二氢-2H-吡喃、1,2-噁唑烷、1,2-噁嗪、吗啉、硫代吗啉、3,4-二氢异喹啉、2,3-二氢-吡啶、1,3-二氢-异吡啶、3,9-二氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬烷、6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷、8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷、噻吩、咪唑、吡啶、1,2,4-三唑、1,2,3-三唑、1,2,3,4-四唑、吡啶、二氢吡啶、噻啶、四氢噻啶、4-氧杂-7-氮杂螺[2.5]辛烷,各自任选被1、2、3或4个取代基取代,所述取代基独立地选自氟、氯、氰基、 $-OH$ 、氧代、 $-COOH$ 、甲氧基 $-C(O)-$ 、乙氧基 $-C(O)-$ 、叔丁氧基 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、甲基、甲氧基 $-C(O)-$ 、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、甲氧基甲基、 $-NH_2$ 、 $-NMe_2$ 、吡咯烷,

R^3 是氢或甲基,

R^4 选自氢、氟、氯、 $-OH$ 、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基和 NH_2 ,

R^5 选自氢、氟、氯、 $-OH$ 、氰基、甲基、甲氧基和三氟甲基,

R^6 选自氢、氟、氯、 $-OH$ 、氰基、甲基和甲氧基,

R^{12} 和 R^{13} 独立地选自

氢、 $-NH(-C(O)-甲基)$ 、甲氧基;

甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、环丙基、环丁基、苄基、1-苯基乙基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自氟、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、甲氧基 $-C(O)-$ 、乙氧基 $-C(O)-$ 、叔丁氧基 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NMe_2$ 、 $-NH-C(O)-甲基$ 、甲基、甲氧基、环丙基、 $-NH_2$ 、 NMe_2 、S-甲基、S(O)-甲基、 SO_2 -甲基和 $(EtO)_2P(=O)-$;

杂环基-甲基、杂环基-乙基,其中所述杂环基取代基选自氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢吡喃、吡咯烷、吗啉、吡啶、咪唑、1,2,4-噁二唑、吡啶,各自任选被1个独立地选自氟、氯、 $-OH$ 、氧代和甲基的取代基取代;

苯基;

2,3-二氢-1H-茚,和

单环或双环杂环,其选自氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、吡咯烷、吗啉、四氢吡喃、吡啶和吡啶,各自任选被1或2个独立地选自氟、氯、 $-OH$ 、氧代、甲基的取代基取代;

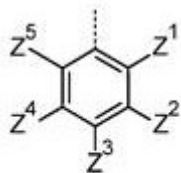
R^{14} 选自

甲基、乙基、异丙基、丁基、环戊基、苄基,各自任选被1或2个独立地选自氟、 $-OH$ 、甲基、甲氧基和环戊基的取代基取代;和

单环或双环杂环,其选自吡咯烷和四氢吡喃,

R^{15} 选自

甲基和乙基,各自任选被1个独立地选自-OH和-COOH的取代基取代;和
吡啶,
Q是式(Q1)的取代苯基环



(Q1)

其中:

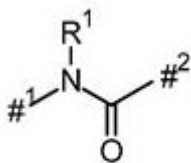
Z^1 和 Z^5 独立地选自氢、氟、氯、甲基、三氟甲基和甲氧基,

Z^2 和 Z^4 独立地选自氢、氟、氯、-OH、氰基、甲基、乙基、叔丁基、-NHMe、-NMe₂、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、-SMe和吗啉基,和

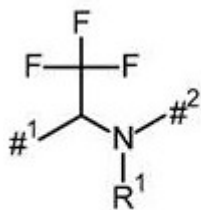
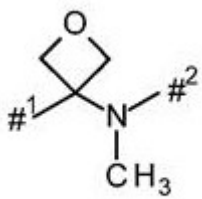
Z^3 独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基、二氟甲氧基和-NMe₂。

7. 根据权利要求1、2、3、4、5或6的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,和它们的混合物,其中:

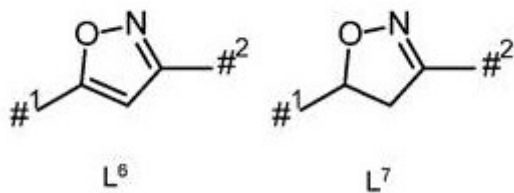
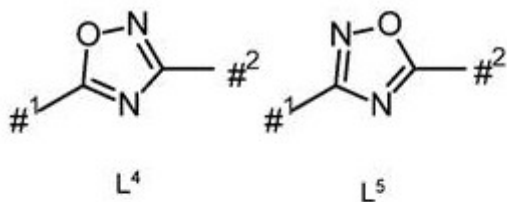
L选自基团L¹:

L¹

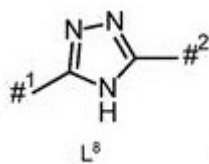
或L选自基团L²和L³:

L²L³

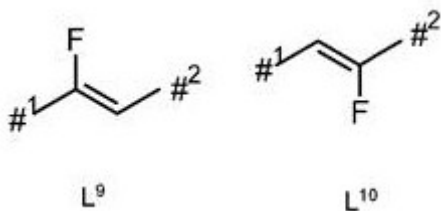
或L选自基团L⁴、L⁵、L⁶和L⁷:



或L选自基团 L^8 ：



或L选自基团 L^9 和 L^{10} ：



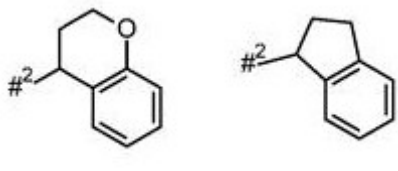
其中

#¹指示基团T和L之间的键合位置，

#²指示基团L和A之间的键合位置。

8. 根据权利要求1至7任一项的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐，和它们的混合物，其中：

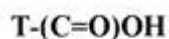
A选自



其中

#²指示基团L和A之间的键合位置。

9. 一种制备根据权利要求1至8任一项的通式(I)的化合物的方法，其中L的含义 = L^1 ，所述方法包括步骤：使通式(T-Int-1)的中间体化合物反应：



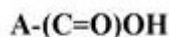
(T-Int-1)

成通式 (T-Int-2) 的中间体化合物:



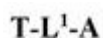
(T-Int-2)

接着是使中间体化合物 (T-Int-2) 与通式 (1Y) 的化合物反应的步骤:



(1Y)

由此产生根据式 (I-1) 的通式 (I) 的化合物, 其中 L 的含义 = L¹:

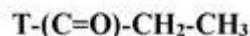


(I-1)

其中 T、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 和 Q 具有如对通式 (I) 的化合物所定义的含义, 且 L 具有根据权利要求 1 至 9 任一项的 L¹ 的含义;

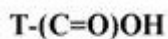
和任选包括用溶剂和/或碱或酸将所得化合物 (I-1) 转化成溶剂合物、盐和/或这些盐的溶剂合物的进一步步骤。

10. 根据权利要求 9 的制备 L 的含义 = L¹ 的通式 (I) 的化合物的方法, 其进一步包括在先步骤: 使通式 (T-Int-0) 的中间体化合物反应



(T-Int-0)

成通式 (T-Int-1) 的中间体化合物:



(T-Int-1)

11. 根据权利要求 1 至 8 任一项的通式 (I) 的化合物, 其用于控制、治疗和/或预防疾病。

12. 一种药物组合物, 其包含根据权利要求 1 至 8 任一项的通式 (I) 的化合物和一种或多种可药用赋形剂。

13. 根据权利要求 1 至 8 任一项的通式 (I) 的化合物用于控制、治疗和/或预防疾病的用途。

14. 根据权利要求 1 至 8 任一项的通式 (I) 的化合物用于制备用于控制、治疗和/或预防疾病的药物的用途。

15. 根据权利要求 11、13 或 14 的用途, 其中所述疾病是蠕虫感染。

作为驱虫化合物的取代的稠合噻类

[0001] 本发明涵盖如本文描述和定义的新型通式 (I) 的化合物、制备所述化合物的方法、可用于制备所述化合物的中间体化合物、包含所述化合物的药物组合物和组合产品,以及所述化合物用于制造用于控制、治疗和/或预防疾病,特别是用于控制、治疗和/或预防动物和人类的蠕虫感染,更特别是胃肠道和肠外线虫感染的药物组合物的用途、含有这样的化合物的制剂,以及作为唯一药物或与其它活性成分组合地控制、治疗和/或预防动物和人类的蠕虫感染,更特别是胃肠道和肠外线虫感染的方法。

[0002] 背景

对所有商业驱虫剂的耐药性的出现看起来是兽医学领域中的一个日益严重的问题。广泛利用驱虫剂来管理对线虫的控制导致大量选择 (significant selection) 高度耐药的蠕虫种群。因此,对所有驱虫药种类的耐药性的传播威胁在牛、山羊、绵羊和马中的有效蠕虫控制。此外,目前仅依靠使用大环内酯对犬心丝虫病 (heartworm disease) 的成功预防正处于危险境地,因为在美国的一些地区,尤其是在心丝虫对感染的挑战很高的那些地区已经描述了多种大环内酯的效能丧失 (loss of efficacy)。最后,对来自密西西比河下游三角洲 (Lower Mississippi Delta) 的疑似野外效能丧失病例 (suspected field loss of efficacy cases) 的犬恶丝虫 (*Dirofilaria immitis*) 幼虫的实验性感染研究提供了存在大环内酯耐药性的体内确证。

[0003] 尽管人体蠕虫对驱虫剂的耐药性目前似乎很少见,但在人类蠕虫病的治疗中也需要考虑如上文提到的在兽医学领域中的驱虫剂耐药性的传播。对丝虫病的持续剂量不足的治疗可能导致高度耐药的基因型,并且已经描述了对某些驱虫剂 (例如吡喹酮、苯并咪唑和氯硝柳胺) 的耐药性。

[0004] 因此,迫切需要具有新分子作用模式的突破耐药性的驱虫剂。

[0005] 本发明的一个目的是提供可在医学领域,尤其是兽医学领域用作驱虫剂的化合物,其对广谱蠕虫具有令人满意的或改进的驱虫活性,特别是在相对较低的剂量下,其用于控制、治疗和/或预防动物和人类的蠕虫感染,优选对治疗的生物体没有任何不良毒性效应。

[0006] 某些噻啉甲酰胺在 JP2008-214323A 中被描述为适用于治疗和/或预防皮肤病,如寻常痤疮、皮炎等的试剂。

[0007] W02017103851 公开了噻啉-3-甲酰胺作为可用于治疗动脉粥样硬化、银屑病、鼻窦炎和杜氏肌营养不良症的 H-PGDS 抑制剂。

[0008] 某些噻啉甲酰胺在 US 20070142328A1 中被描述为适用于治疗和/或预防焦虑障碍、认知障碍和/或情绪障碍等的试剂。

[0009] 此外,WO 2013148603 描述了噻啉和它们作为用于治疗与 BTK 相关的疾病、障碍或状况的布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂的活性。

[0010] W02018087036 和 W02019215182 描述了噻啉-3-甲酰胺作为医学领域,尤其是兽医学领域中的驱虫剂。

[0011] W02019002132 描述了 azaquinoline 衍生物作为医学领域,尤其是兽医学领域中的

驱虫剂。

[0012] 但是,现有技术状况没有描述如本文描述和定义的本发明的新型通式(I)的化合物。

[0013] 现在已经发现并且这构成本发明的基础,本发明的化合物具有令人惊讶的有利性质。

[0014] 特别地,已经令人惊讶地发现本发明的化合物有效地与线虫的Slc-1相互作用。这种相互作用的特征在于实现特别对胃肠道线虫、自由生活线虫和丝虫的麻痹/抑制,其数据在生物实验章节给出。因此,本发明的化合物可用于作用于控制、治疗和/或预防胃肠道和肠外蠕虫感染,特别是线虫,包括丝虫的胃肠道和肠外感染的驱虫剂。

[0015] 发明描述

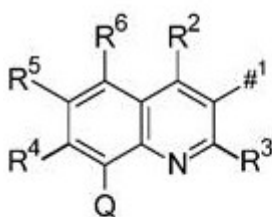
根据第一个方面,本发明涵盖通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,和它们的混合物:

T-L-A

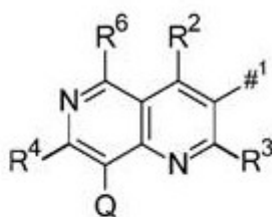
(I)

其中

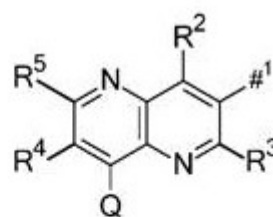
T选自基团T¹ - T⁶



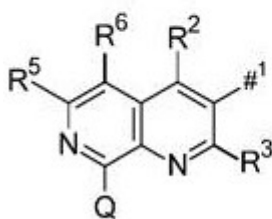
T¹



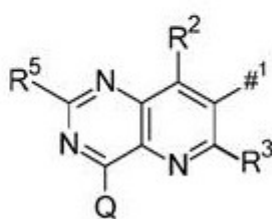
T²



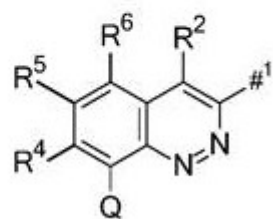
T³



T⁴

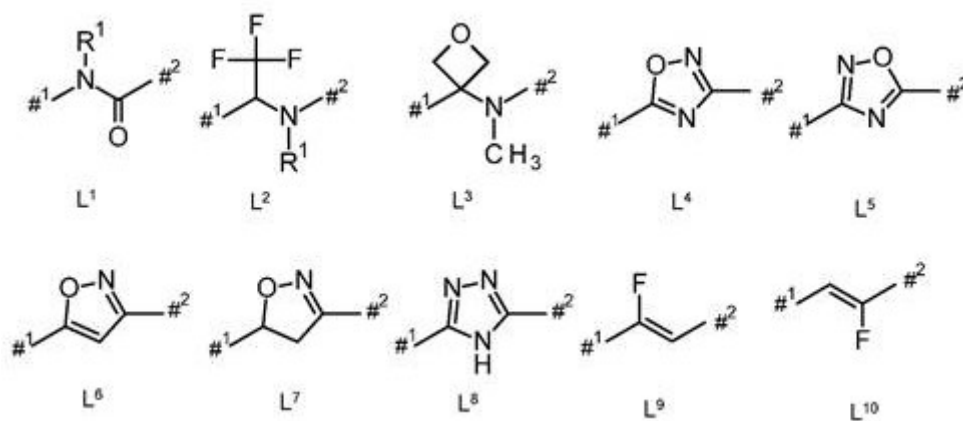


T⁵

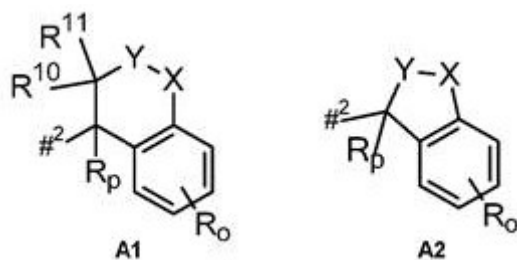


T⁶

L选自基团L¹ - L¹⁰



A是A1或A2,



#¹指示基团T和L之间的键合位置

#²指示基团L和A之间的键合位置

o是0、1、2、3或4,

R选自卤素、氰基、硝基、-OH、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、-S-C₁-C₄-卤代烷基、-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基,其具有1至5个卤素原子,

R_p选自氢、C₁-C₄-烷基,

X、Y独立地选自CR⁷R⁸、O、S和N-R⁹,其中X和Y的至少一个是CR⁷R⁸,或

X、Y一起形成选自-C(O)-O-、-C(O)-NR⁹-、-S(O)-NR⁹-、-SO₂-NR⁹-和-SO₂-O-的环成

员

R¹选自氢、氰基、-CHO、-OH、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、具有1至5个卤素原子的C₃-C₆-卤代环烷基、C₃-C₄-烯基、C₃-C₄-炔基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-环烷基-C₁-C₃-烷基、氰基-C₁-C₄-烷基、-NH-C₁-C₄-烷基、-N(C₁-C₄-烷基)₂、NH₂-C₁-C₄-烷基、-C₁-C₄-烷基-NH-C₁-C₄-烷基、-(C₁-C₄-烷基)₂N-C₁-C₄-烷基、-C₁-C₄-烷基-C(O)-、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基-C(O)-、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-、苄氧基-C(O)-、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-C(O)-、-SO₂-C₁-C₄-烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基;

苯基-C₁-C₄-烷基,其任选被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-OH、-NO₂、氰基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素

原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基;

杂环基-C₁-C₄-烷基,其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-OH、-NO₂、氰基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基,

R²选自

氢、卤素、氰基、-COOH、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-烷基)、-C(O)-N(C₁-C₄-烷基)₂;

-NR¹²R¹³;

-OR¹⁴;

-SR¹⁵、-S(O)R¹⁵、-SO₂R¹⁵;

C₁-C₆-烷基、C₃-C₆-环烷基、C₂-C₄-烯基、C₃-C₆-环烯基、C₂-C₄-炔基或苯基-C₁-C₄-烷基,各自任选被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-OH、-NO₂、氰基、C₁-C₄-烷基-C(O)-、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-烷基)、-C(O)-N(C₁-C₄-烷基)₂、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基;

杂环基-C₁-C₄-烷基,其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-OH、-NO₂、氰基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基;

苯基,其任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基;和

单环或双环杂环,其选自4-至10-元杂环烷基、杂螺环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基,各自任选被1、2、3或4个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、氧代(oxo)、硫羰基(thiono)、-COOH、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-烷基)、-C(O)-N(C₁-C₄-烷基)₂、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷基-C(O)-、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、羟基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具

有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基和4-至10-元杂环烷基,

R³选自氢、卤素或C₁-C₄-烷基,

R⁴选自氢、卤素、-OH、氰基、C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-环烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基-C(O)-、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基,

R⁵选自氢、卤素、-OH、氰基、C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-环烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基-C(O)-、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基,

R⁶选自氢、卤素、-OH、氰基、C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-环烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基-C(O)-、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基,

R⁷选自氢、-OH、卤素、C₁-C₄-烷基和C₁-C₄-烷氧基,

R⁸选自氢、-OH、卤素、C₁-C₄-烷基和C₁-C₄-烷氧基,

或R⁷和R⁸与它们连向的碳原子一起形成选自C₃-C₆-环烷基和3-至6-元杂环烷基的3-至6-元环,或R⁷和R⁸一起形成氧代基团(=O),

R⁹选自氢、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基和C₁-C₄-烷氧基,

R¹⁰选自氢、-OH、C₁-C₄-烷基和C₁-C₄-烷氧基,

R¹¹选自氢、C₁-C₄-烷基和C₁-C₄-烷氧基,

或R¹⁰和R¹¹与它们连向的碳原子一起形成选自C₃-C₆-环烷基和3-至6-元杂环烷基的3-至6-元环,

R¹²和R¹³独立地选自

氢、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-NH(-C(O)-C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)(-C(O)-C₁-C₄-烷基)、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-;

C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-环烷基、苯基-C₁-C₄-烷基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-OH、氰基、-COOH、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-烷基)、-C(O)-N(C₁-C₄-烷基)₂、-NH-C(O)-C₁-C₄-烷基、-N(C₁-C₄-烷基)(-C(O)-C₁-C₄-烷基)、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基和(C₁-C₄-烷氧基)₂P(=O)-;

杂环基-C₁-C₄-烷基,其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、氧代、硫羰基、-COOH、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-烷基)、-C(O)-N(C₁-C₄-烷基)₂、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、羧基-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和具有1至5

个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基；

苯基、苯并-C₅-C₆-环烷基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基；

单环或双环杂环，其选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、氧代、硫羰基、-COOH、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-烷基)、-C(O)-N(C₁-C₄-烷基)₂、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、羟基-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基，

R¹⁴选自

-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂；

C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-环烷基、苯基-C₁-C₄-烷基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氰基、-COOH、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-烷基)、-C(O)-N(C₁-C₄-烷基)₂、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基；

杂环基-C₁-C₄-烷基，其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、氧代、硫羰基、-COOH、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-烷基)、-C(O)-N(C₁-C₄-烷基)₂、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、羟基-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基；

苯基，其任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基；和

单环或双环杂环，其选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任

选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、氧代、硫羰基、-COOH、 C_1-C_4 -烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C_1-C_4 -烷基)、-C(O)-N(C_1-C_4 -烷基)₂、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、羟基- C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷基、-NH₂、-NH(C_1-C_4 -烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)₂、-S- C_1-C_4 -烷基、-S(O)- C_1-C_4 -烷基、-SO₂- C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的-S- C_1-C_4 -卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)- C_1-C_4 -卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂- C_1-C_4 -卤代烷基,

R¹⁵选自

C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、苯基- C_1-C_4 -烷基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-OH、氰基、-COOH、 C_1-C_4 -烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C_1-C_4 -烷基)、-C(O)-N(C_1-C_4 -烷基)₂、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷基、-NH₂、-NH(C_1-C_4 -烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)₂、-S- C_1-C_4 -烷基、-S(O)- C_1-C_4 -烷基、-SO₂- C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的-S- C_1-C_4 -卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)- C_1-C_4 -卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂- C_1-C_4 -卤代烷基;

杂环基- C_1-C_4 -烷基,其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、氧代、硫羰基、-COOH、 C_1-C_4 -烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C_1-C_4 -烷基)、-C(O)-N(C_1-C_4 -烷基)₂、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、羟基- C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷基、-NH₂、-NH(C_1-C_4 -烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)₂、-S- C_1-C_4 -烷基、-S(O)- C_1-C_4 -烷基、-SO₂- C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的-S- C_1-C_4 -卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)- C_1-C_4 -卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂- C_1-C_4 -卤代烷基;

苯基,其任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷基、-NH₂、-NH(C_1-C_4 -烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)₂、-S- C_1-C_4 -烷基、-S(O)- C_1-C_4 -烷基、-SO₂- C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的-S- C_1-C_4 -卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)- C_1-C_4 -卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂- C_1-C_4 -卤代烷基;和

单环或双环杂环,其选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、氧代、硫羰基、-COOH、 C_1-C_4 -烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C_1-C_4 -烷基)、-C(O)-N(C_1-C_4 -烷基)₂、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、羟基- C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷基、-NH₂、-NH(C_1-C_4 -烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)₂、-S- C_1-C_4 -烷基、-S(O)- C_1-C_4 -烷基、-SO₂- C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的-S- C_1-C_4 -卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)- C_1-C_4 -卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂- C_1-C_4 -卤代烷基,

Q选自6-至10-元芳基和5-至10-元杂芳基,各自任选被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基选自卤素、SF₅、氰基、-CHO、硝基、氧代、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -羟烷基、具有1至5个卤

素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、羟基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_3-C_6 -环烷基- C_1-C_4 -烷氧基、氰基- C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 $-NH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-N(C_1-C_4-烷基)_2$ 、 $-NH-SO_2-(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-N(SO_2-[C_1-C_4-烷基])(C_1-C_4-烷基)$ 、 $(C_1-C_4-烷氧基亚氨基)-C_1-C_4-烷基$ 、任选被1或2个选自氟、氯、溴、甲基和氰基的取代基取代的4-至6-元杂环基、 $-CH_2-O-(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-CH_2-NH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-CH_2-N(C_1-C_4-烷基)_2$ 、被本身任选被1或2个选自氟、氯、溴、甲基和氰基的取代基取代的4-至6-元杂环基取代的甲基、 $-CH_2-S-(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-CH_2-S(O)-(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-CH_2-SO_2-(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-S-(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-S(O)-(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-SO_2-(C_1-C_4-烷基)$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S-(C_1-C_4-卤代烷基)$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-(C_1-C_4-卤代烷基)$ 、具有1至5个卤素原子的 $-SO_2-(C_1-C_4-卤代烷基)$ 、 $-CONH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-CONH(C_3-C_6-环烷基)$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-NHC(O)(C_3-C_6-环烷基)$ 、具有1至5个卤素原子的 $-NHC(O)(C_1-C_4-卤代烷基)$ ；

其中当Y是O、S或 $N-R^9$ 时， R^7 、 R^8 、 R^{10} 和 R^{11} 无一是一OH，并且其中当X是O、S或 $N-R^9$ 时， R^7 和 R^8 无一是一OH。

[0016] 定义

术语“取代的”是指指定原子或基团上的一个或多个氢原子被选自所示基团的基团替代，条件是不超过指定原子在现有情况下的正常价。取代基和/或变量的组合是允许的。

[0017] 术语“任选取代的”是指取代基的数量可等于或不同于0。除非另行指明，任选取代的基团有可能被可容许之多的任选取代基取代——通过在任何可用的碳或氮原子上用非氢取代基替代氢原子。通常，当存在时，任选取代基的数量有可能为1、2、3、4或5，特别是1、2或3。

[0018] 本文所用的术语“一个或多个”，例如在本发明的通式(I)的化合物的取代基的定义中，是指“1、2、3、4或5个，特别是1、2、3或4个，更特别是1、2或3个，再更特别是1或2个”。

[0019] 本文所用的氧代取代基(oxo substituent)代表经由双键键合到碳原子或硫原子上的氧原子。

[0020] 术语“环取代基”是指连接到芳族或非芳族环以替代环上可提供的氢原子的取代基。

[0021] 如果复合取代基由多于一个部分组成，例如 $(C_1-C_4-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-$ ，给定部分的位置有可能在所述复合取代基的任何合适的位置，即 $C_1-C_4-烷氧基$ 部分可连接到所述 $(C_1-C_4-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-$ 基团的 $C_1-C_4-烷基$ 部分的任何碳原子上。在这样的复合取代基的起点或末尾的连字符指示所述复合取代基连向分子其余部分的连接点。如果包含碳原子和任选一个或多个杂原子，例如氮、氧或硫原子的环被取代基取代，所述取代基有可能键合在所述环的任何合适的位置，键合到合适的碳原子和/或键合到合适的杂原子。

[0022] 如本文所用，经其将各自的取代基连接到分子其余部分上的位置可在所绘结构中用所述取代基中的井号(#)或短划线描绘。特别地，井号($\#^1$)指示连接基团T和基团L的键合位置，而井号($\#^2$)指示连接基团L和基团A的键合位置。

[0023] 当在说明书中使用时，术语“包含”包括“由…组成”。

[0024] 如果在本文中任何事项被称为“如本文中提到”，其是指其可能在本文中的任何地方提到。

[0025] 如本文中提到的术语具有下列含义：

术语“卤素原子”是指氟、氯、溴或碘原子，特别是氟、氯或溴原子。

[0026] 术语“ C_1-C_6 -烷基”是指具有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链或支链的、饱和的、一价烃基。术语“ C_1-C_4 -烷基”是指具有1、2、3或4个碳原子的直链或支链的、饱和的、一价烃基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基或其异构体。特别地，所述基团具有1、2或3个碳原子（“ C_1-C_3 -烷基”），例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

[0027] 术语“ C_1-C_4 -羟烷基”是指其中术语“ C_1-C_4 -烷基”如上文定义并且其中1或2个氢原子被羟基替代的直链或支链的、饱和的、一价烃基，例如羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、1,2-二羟基乙基、3-羟丙基、2-羟丙基、1-羟丙基、1-羟基丙-2-基、2-羟基丙-2-基、2,3-二羟基丙基、1,3-二羟基丙-2-基、3-羟基-2-甲基-丙基、2-羟基-2-甲基-丙基、1-羟基-2-甲基-丙基。

[0028] 术语“ $-NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ ”或“ $-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ ”是指其中术语“ C_1-C_4 -烷基”如上文定义的直链或支链的、饱和的、一价基团，例如甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、 N,N -二甲基氨基、 N -甲基- N -乙基氨基或 N,N -二乙基氨基。

[0029] 术语“ $-S-C_1-C_4\text{-烷基}$ ”、“ $-S(O)-C_1-C_4\text{-烷基}$ ”或“ $-SO_2-C_1-C_4\text{-烷基}$ ”是指其中术语“ C_1-C_4 -烷基”如上文定义的直链或支链的饱和基团，例如甲基硫烷基、乙基硫烷基、正丙基硫烷基、异丙基硫烷基、正丁基硫烷基、仲丁基硫烷基、异丁基硫烷基或叔丁基硫烷基，甲基亚硫酰基、乙基亚硫酰基、正丙基亚硫酰基、异丙基亚硫酰基、正丁基亚硫酰基、仲丁基亚硫酰基、异丁基亚硫酰基或叔丁基亚硫酰基，或甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基、仲丁基磺酰基、异丁基磺酰基或叔丁基磺酰基。

[0030] 术语“ C_1-C_4 -卤代烷基”是指其中术语“ C_1-C_4 -烷基”如上文定义并且其中一个或多个氢原子相同或不同地被卤素原子替代的直链或支链的、饱和的、一价烃基。特别地，所述卤素原子是氟原子。更特别地，所有所述卤素原子都是氟原子（“ C_1-C_4 -氟烷基”）。所述 C_1-C_4 -卤代烷基是例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3,3,3-三氟丙基或1,3-二氟丙-2-基。

[0031] 术语“ C_1-C_4 -烷氧基”是指式 $(C_1-C_4\text{-烷基})-O-$ 的直链或支链的、饱和的、一价基团，其中术语“ C_1-C_4 -烷基”如上文定义，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基或其异构体。

[0032] 术语“ C_1-C_4 -卤代烷氧基”是指其中一个或多个氢原子相同或不同地被卤素原子替代的如上文定义的直链或支链的、饱和的、一价 C_1-C_4 -烷氧基。特别地，所述卤素原子是氟原子。所述 C_1-C_4 -卤代烷氧基是例如，氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基或五氟乙氧基。

[0033] 术语“ C_2-C_4 -烯基”是指含有一个双键并具有2、3或4个碳原子的直链或支链的一价烃基。所述 C_2-C_4 -烯基是例如乙烯基(ethenyl)（或“乙烯基(vinyl)”）、丙-2-烯-1-基（或“烯丙基”）、丙-1-烯-1-基、丁-3-烯基、丁-2-烯基、丁-1-烯基、丙-1-烯-2-基（或“异丙烯基”）、2-甲基丙-2-烯基、1-甲基丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基或1-甲基丙-1-烯基。特别地，所述基团是烯丙基。

[0034] 术语“ C_2-C_4 -炔基”是指含有一个三键并含有2、3或4个碳原子的直链一价烃基。所述 C_2-C_4 -炔基是例如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基（或“炔丙基”）、丁-1-炔基、丁-2-炔基、

丁-3-炔基或1-甲基丙-2-炔基。特别地,所述炔基是丙-1-炔基或丙-2-炔基。

[0035] 术语“ C_3-C_6 -环烷基”是指含有3、4、5或6个碳原子的饱和、一价、单环烃环(“ C_3-C_6 -环烷基”)。所述 C_3-C_6 -环烷基是例如单环烃环,例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0036] 术语“ C_3-C_6 -卤代环烷基”是指其中术语“ C_3-C_6 -环烷基”如上文定义并且其中一个或多个氢原子相同或不同地被卤素原子替代的饱和、一价、单环烃环。特别地,所述卤素原子是氟或氯原子。所述 C_3-C_6 -卤代环烷基是例如被一个或两个氟或氯原子取代的单环烃环,例如1-氟-环丙基、2-氟环丙基、2,2-二氟环丙基、2,3-二氟环丙基、1-氯环丙基、2-氯环丙基、2,2-二氯环丙基、2,3-二氯环丙基、2-氟-2-氯环丙基和2-氟-3-氯环丙基。

[0037] 术语“-NH(C_3-C_6 -环烷基)”或“-N(C_1-C_4 -烷基)(C_3-C_6 -环烷基)”是指其中术语“ C_1-C_4 -烷基”和术语“ C_3-C_6 -环烷基”各自如上文定义的直链或支链的、饱和的、一价基团,例如环丙基氨基、环丁基氨基、环戊基氨基、环己基氨基、*N*-甲基-*N*-环丙基氨基、*N*-乙基-*N*-环丙基氨基、*N*-甲基-*N*-环丁基氨基、*N*-乙基-*N*-环丁基氨基、*N*-甲基-*N*-环戊基氨基、*N*-乙基-*N*-环戊基氨基、*N*-甲基-*N*-环己基氨基或*N*-乙基-*N*-环己基氨基。

[0038] 术语“苯并- C_5-C_6 -环烷基”是指一价双环烃环,其中含有5或6个碳原子的饱和、一价、单环烃环(“ C_5-C_6 -环烷基”)环并(annulated)到苯基环。所述苯并- C_5-C_6 -环烷基是例如双环烃环,例如茚满(即2,3-二氢-1*H*-茚)或四氢化萘(即1,2,3,4-四氢化萘)基团。

[0039] 术语“螺环烷基”是指饱和的一价双环烃基,其中两个环共享一个共用环碳原子,并且其中所述双环烃基含有5、6、7、8、9、10或11个碳原子,所述螺环烷基有可能经由除螺碳原子外的任何一个碳原子连接到分子的其余部分。所述螺环烷基是例如螺[2.2]戊基、螺[2.3]己基、螺[2.4]庚基、螺[2.5]辛基、螺[2.6]壬基、螺[3.3]庚基、螺[3.4]辛基、螺[3.5]壬基、螺[3.6]癸基、螺[4.4]壬基、螺[4.5]癸基、螺[4.6]十一烷基或螺[5.5]十一烷基。

[0040] 术语“杂环烷基”是指具有总共4、5、6、7、8、9或10个环原子(“4-至10-元杂环烷基”),特别是4、5或6个环原子(“4-至6-元杂环烷基”)的单环或双环、饱和或部分不饱和的杂环,其含有一个或两个选自类别N、O和S的相同或不同的环杂原子,所述杂环烷基有可能经由任何一个碳原子或(如果存在)氮原子连接到分子的其余部分。

[0041] 所述杂环烷基可以是,但不限于,4-元环,例如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基或硫杂环丁烷基(thietanyl);或5-元环,例如四氢呋喃基、1,3-二氧戊环基(dioxolanyl)、硫杂环戊烷基(thiolanyl)、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、1,1-二氧化硫杂环戊烷基、1,2-噁唑烷基、1,3-噁唑烷基、1,3-噻唑烷基或1,2,4-三唑烷基;或6-元环,例如四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基(dithianyl)、硫代吗啉基、哌嗪基、1,3-二氧杂环己烷基、1,4-二氧杂环己烷基或1,2-噁嗪烷基;或7-元环,例如氮杂环庚烷基、1,4-二氮杂环庚烷基或1,4-氧氮杂环庚烷基;或双环7-元环,例如6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷;或双环8-元环,例如5,6-二氢-4*H*-呋喃并[2,3-*c*]吡咯或8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷;或双环9-元环,例如八氢-1*H*-吡咯并[3,4-*b*]吡啶、1,3-二氢-异吲哚、2,3-二氢-吲哚或3,9-二氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬烷;或双环10-元环,例如十氢喹啉或3,4-二氢异喹啉。

[0042] 术语“杂螺环烷基”是指具有总共6、7、8、9、10或11个环原子的双环饱和杂环,其中两个环共享一个共用环碳原子,所述“杂螺环烷基”含有一个或两个选自类别N、O和S的相同或不同的环杂原子;所述杂螺环烷基有可能经由除螺碳原子外的任何一个碳原子或(如果存在)氮原子连接到分子的其余部分。

[0043] 所述杂螺环烷基是例如氮杂螺[2.3]己基、氮杂螺[3.3]庚基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基、硫杂氮杂螺[3.3]庚基、氧杂螺[3.3]庚基、氧杂氮杂螺[5.3]壬基、氧杂氮杂螺[4.3]辛基、氧杂氮杂螺[2.5]辛基、氮杂螺[4.5]癸基、氧杂氮杂螺[5.5]十一烷基、二氮杂螺[3.3]庚基、硫杂氮杂螺[3.3]庚基、硫杂氮杂螺[4.3]辛基、氮杂螺[5.5]十一烷基,或其它同源支架之一,如螺[3.4]-、螺[4.4]-、螺[2.4]-、螺[2.5]-、螺[2.6]-、螺[3.5]-、螺[3.6]-、螺[4.5]-和螺[4.6]-。

[0044] 术语“6-至10-元芳基”是指选具有6至10个碳环原子的一价、单环或双环的芳环,例如苯基或萘基。

[0045] 术语“杂芳基”是指具有5、6、9或10个环原子(“5-至10-元杂芳基-”),特别是5或6个环原子(“5-至6-元杂芳基-”)的一价、单环、双环或三环的芳环,其含有至少一个环杂原子和任选一个、两个或三个选自类别N、O和/或S的附加环杂原子并经由环碳原子或任选经由环氮原子(如果化合价允许)键合。

[0046] 所述杂芳基可以是5-元杂芳基,例如噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基或四唑基;或6-元杂芳基,例如吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基或三嗪基。

[0047] 术语“杂环基”是指选自杂环烷基和杂芳基的杂环。特别地,术语“4-至6-元杂环基”是指选自4-至6-元杂环烷基和5-至6-元杂芳基的杂环。

[0048] 一般而言,并且除非另行提到,杂芳基或亚杂芳基包括其所有可能的异构形式,例如:相对于连向分子其余部分的连接点的互变异构体和位置异构体。因此,对于一些示例性的非限制性实例,术语吡啶基包括吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基;或术语噻吩基包括噻吩-2-基和噻吩-3-基。

[0049] 如在本文中,例如在“C₁-C₄-烷基”、“C₁-C₄-卤代烷基”、“C₁-C₄-羟烷基”、“C₁-C₄-烷氧基”或“C₁-C₄-卤代烷氧基”的定义的上下文中所用的术语“C₁-C₄”是指具有1至4的有限碳原子数,即1、2、3或4个碳原子的烷基。

[0050] 此外,如本文所用,如在本文中,例如在“C₃-C₆-环烷基”或C₃-C₆-卤代环烷基的定义的上下文中所用的术语“C₃-C₆”是指具有3至6的有限碳原子数,即3、4、5或6个碳原子的环烷基。

[0051] 当给出数值的范围时,所述范围包含在所述范围内的各数值和子范围。

[0052] 例如:

“C₁-C₄”包含C₁、C₂、C₃、C₄、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₄、C₂-C₃和C₃-C₄;

“C₂-C₆”包含C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅和C₅-C₆;

“C₃-C₄”包含C₃、C₄和C₃-C₄;

“C₃-C₁₀”包含C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₃-C₁₀、C₃-C₉、C₃-C₈、C₃-C₇、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₁₀、C₄-C₉、C₄-C₈、C₄-C₇、C₄-C₆、C₄-C₅、C₅-C₁₀、C₅-C₉、C₅-C₈、C₅-C₇、C₅-C₆、C₆-C₁₀、C₆-C₉、C₆-C₈、C₆-C₇、C₇-C₁₀、C₇-C₉、C₇-C₈、C₈-C₁₀、C₈-C₉和C₉-C₁₀;

“C₃-C₈”包含C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₃-C₈、C₃-C₇、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₈、C₄-C₇、C₄-C₆、C₄-C₅、C₅-C₈、C₅-C₇、C₅-C₆、C₆-C₈、C₆-C₇和C₇-C₈;

“C₃-C₆”包含C₃、C₄、C₅、C₆、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅和C₅-C₆;

"C₄-C₈"包含C₄-C₅-C₆-C₇-C₈-C₄-C₈-C₄-C₇-C₄-C₆-C₄-C₅-C₅-C₈-C₅-C₇-C₅-C₆-C₆-C₈-C₆-C₇和C₇-C₈;

"C₄-C₇"包含C₄-C₅-C₆-C₇-C₄-C₇-C₄-C₆-C₄-C₅-C₅-C₇-C₅-C₆和C₆-C₇;

"C₄-C₆"包含C₄-C₅-C₆-C₄-C₆-C₄-C₅和C₅-C₆;

"C₅-C₁₀"包含C₅-C₆-C₇-C₈-C₉-C₁₀-C₅-C₁₀-C₅-C₉-C₅-C₈-C₅-C₇-C₅-C₆-C₆-C₁₀-C₆-C₉-C₆-C₈-C₆-C₇-C₇-C₁₀-C₇-C₉-C₇-C₈-C₈-C₁₀-C₈-C₉和C₉-C₁₀;

"C₆-C₁₀"包含C₆-C₇-C₈-C₉-C₁₀-C₆-C₁₀-C₆-C₉-C₆-C₈-C₆-C₇-C₇-C₁₀-C₇-C₉-C₇-C₈-C₈-C₁₀-C₈-C₉和C₉-C₁₀。

[0053] 本文所用的术语“离去基”是指在化学反应中作为随其带走成键电子的稳定物类被置换的原子或原子团。特别地,这样的离去基选自:卤素,特别是氟、氯、溴或碘,(甲基磺酰)氧基、[(三氟甲基)磺酰]氧基、[(九氟丁基)磺酰]氧基、(苯基磺酰)氧基、[(4-甲基苯基)磺酰]氧基、[(4-溴苯基)磺酰]氧基、[(4-硝基苯基)磺酰]氧基、[(2-硝基苯基)磺酰]氧基、[(4-异丙基苯基)磺酰]氧基、[(2,4,6-三异丙基苯基)磺酰]氧基、[(2,4,6-三甲基苯基)磺酰]氧基、[(4-叔丁基苯基)磺酰]氧基和[(4-甲氧基苯基)磺酰]氧基。

[0054] 氧取代基在本发明上下文中是指经由双键键合到碳原子上的氧原子。

[0055] 通式(I)的化合物有可能作为同位素变体存在。本发明因此包括通式(I)的化合物的一种或多种同位素变体,特别是含氘的通式(I)的化合物。

[0056] 化合物或试剂的术语“同位素变体”被定义为表现出构成这种化合物的一种或多种同位素的非天然比例(unnatural proportion)的化合物。

[0057] 术语“通式(I)的化合物的同位素变体”被定义为表现出构成这种化合物的一种或多种同位素的非天然比例(unnatural proportion)的通式(I)的化合物。

[0058] 短语“非天然比例”是指高于其天然丰度的这种同位素的比例。在这方面采用的同位素的天然丰度描述在“Isotopic Compositions of the Elements 1997”, Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998中。

[0059] 这样的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的稳定和放射性同位素,分别例如²H(氘)、³H(氚)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³²P、³³P、³³S、³⁴S、³⁵S、³⁶S、¹⁸F、³⁶Cl、⁸²Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹²⁹I和¹³¹I。

[0060] 关于本文中规定的障碍的治疗和/或预防,通式(I)的化合物的同位素变体优选含有氘(“含氘的通式(I)的化合物”)。其中并入一个或多个放射性同位素如³H或¹⁴C的通式(I)的化合物的同位素变体例如可用于药物和/或底物组织分布研究。由于它们容易并入和可检测,这些同位素特别优选。可将发射正电子的同位素如¹⁸F或¹¹C并入通式(I)的化合物。通式(I)的化合物的这些同位素变体可用于体内成像应用。含氘和含¹³C的通式(I)的化合物可用于临床前或临床研究领域中的质谱分析。

[0061] 通式(I)的化合物的同位素变体通常可通过本领域技术人员已知的方法,如本文的方案和/或实施例描述的那些,通过用试剂的同位素变体,优选含氘试剂取代所述试剂来制备。根据所需氘化位点,在一些情况下,来自D₂O的氘可直接并入该化合物或并入可用于合成此类化合物的试剂中。氘气也是用于将氘并入分子的有用的试剂。烯键和炔键的催化氘化是用于并入氘的快速途径。在氘气存在下的金属催化剂(即Pd、Pt和Rh)可用于用氘直接交换含烃官能团中的氢。各种氘化试剂和合成结构单元可商购自例如C/D/N

Isotopes, Quebec, Canada; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA; 和 CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA 之类的公司。

[0062] 术语“含氘的通式 (I) 的化合物”被定义为是其中一个或多个氢原子被一个或多个氘原子替代并且其中在通式 (I) 的化合物的各个氘化位置的氘丰度高于氘的天然丰度 (其大约为 0.015%) 的通式 (I) 的化合物。特别地, 在含氘的通式 (I) 的化合物中, 在通式 (I) 的化合物的各个氘化位置的氘丰度在所述位置高于 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70% 或 80%, 优选高于 90%、95%、96% 或 97%, 甚至更优选高于 98% 或 99%。要理解的是, 各个氘化位置的氘丰度与其它氘化位置的氘丰度无关。

[0063] 一个或多个氘原子选择性并入通式 (I) 的化合物中可能改变物理化学性质 (例如酸性 [C. L. Perrin 等人, J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490]、碱性 [C. L. Perrin 等人, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641]、亲脂性 [B. Testa 等人, Int. J. Pharm., 1984, 19 (3), 271]) 和/或分子的代谢状况并可能导致母体化合物与代谢物的比率或形成的代谢物的量的改变。这样的改变可能带来某些治疗优点, 因此在一些情况下是优选的。已经报道了降低的代谢率和代谢转换, 其中代谢物的比率改变 (A. E. Mutlib 等人, Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102)。暴露于母体药物和代谢物的这些改变对含氘的通式 (I) 的化合物的药效学、耐受性和效力带来重要的后果。在一些情况下, 氘取代减少或消除不想要的或有毒的代谢物的形成并增强所需代谢物的形成 (例如 Nevirapine: A. M. Sharma 等人, Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib 等人, Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102)。在另一些情况下, 氘化的主要作用是降低全身清除速率。因此, 该化合物的生物半衰期提高。潜在的临床益处包括保持相似的全身暴露的能力, 具有降低的峰浓度和提高的谷浓度。这可带来较低副作用和增强的效力, 取决于特定化合物的药代动力学/药效学关系。ML-337 (C. J. Wenthur 等人, J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) 和 Odanacatib (K. Kassahun 等人, WO2012/112363) 是这种氘效应的实例。已经报道了另一些情况, 其中降低的代谢率导致药物暴露增加而不改变全身清除速率 (例如 Rofecoxib: F. Schneider 等人, Arzneim. Forsch./Drug. Res., 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais 等人, J. Med. Chem., 2009, 52, 7993)。表现出这种作用的氘化药物可能具有降低的剂量要求 (例如较低剂数或较低剂量以实现所需作用) 和/或可能产生较低的代谢物负荷。

[0064] 通式 (I) 的化合物可具有多个潜在的代谢攻击位点。为了优化对物理化学性质和代谢状况的上述效应, 可选择具有特定型式的一个或多个氘-氢交换的含氘的通式 (I) 的化合物。特别地, 含氘的通式 (I) 的化合物的氘原子附着于碳原子和/或位于作为代谢酶, 例如细胞色素 P₄₅₀ 的攻击位点的通式 (I) 的化合物的那些位置。

[0065] 当在本文中使用词语化合物、盐、多晶型物、水合物、溶剂合物等的复数形式时, 这也意在表示单一的化合物、盐、多晶型物、异构体、水合物、溶剂合物等。

[0066] “稳定化合物”或“稳定结构”是指足够鲁棒以经得住从反应混合物中分离到有用的纯度和配制成有效治疗剂的化合物。

[0067] 根据所需的各种取代基的位置和性质, 本发明的化合物任选含有一个或多个不对称中心。一个或多个不对称碳原子有可能以 (R) 或 (S) 构型存在, 这在单个不对称中心的情况下可产生外消旋混合物, 并在多个不对称中心的情况下可产生非对映体混合物。在某些

情况下,也可能由于围绕给定键(例如邻接指定化合物的两个取代芳环的中心键)的受限旋转而存在不对称。

[0068] 优选的化合物是产生更理想的生物活性的那些。本发明的化合物的分离的、纯的或部分纯化的异构体和立体异构体或外消旋混合物或非对映体混合物也包括在本发明的范围内。可通过本领域中已知的标准技术实现这些材料的提纯和分离。

[0069] 优选的异构体是产生更理想的生物活性的那些。本发明的化合物的这些分离的、纯的或部分纯化的异构体或外消旋混合物也包括在本发明的范围内。可通过本领域中已知的标准技术实现这些材料的提纯和分离。

[0070] 可通过根据常规方法拆分外消旋混合物,例如通过使用旋光酸或碱形成非对映异构的盐或形成共价非对映异构体来获得光学异构体。适当的酸的实例是酒石酸、二乙酰基酒石酸、二甲苯酰基酒石酸和樟脑磺酸。可基于它们的物理和/或化学差异通过本领域中已知的方法,例如通过色谱法或分级结晶将非对映异构体的混合物分离成它们的单一非对映异构体。然后从分离的非对映异构的盐中释放旋光碱或酸。分离光学异构体的不同方法涉及使用手性色谱法(例如使用手性相的HPLC柱),进行或不进行常规衍生化,以最优方式选择以使对映异构体的分离最大化。合适的使用手性相的HPLC柱可商购,如Daicel制造的那些,例如Chiracel OD和Chiracel OJ等许多,这些都常规可选。进行或不进行衍生化的酶促分离也可用。同样可通过利用旋光原材料的手性合成获得本发明的旋光化合物。

[0071] 为了将不同类型的异构体彼此区分,参考IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976)。

[0072] 本发明包括本发明的化合物的所有可能的立体异构体——作为单一立体异构体或作为所述立体异构体,例如(R)-或(S)-异构体的任何比率的任何混合物。通过任何合适的现有技术方法,如色谱法,尤其是例如手性色谱法实现本发明的化合物的单一立体异构体,例如单一对映异构体或单一非对映异构体的分离。

[0073] 此外,本发明的化合物有可能作为互变异构体存在。例如,含有在氮杂喹啉处得到 α -CH部分的取代型式的任何本发明的化合物(其具有提高的C-H酸度)可作为互变异构体或甚至任何量的这两种互变异构体的混合物存在。

[0074] 本发明包括本发明化合物的所有可能的互变异构体——作为单一互变异构体或作为所述互变异构体的任何比率的任何混合物。

[0075] 此外,本发明的化合物可作为N-氧化物存在,其被定义为本发明的化合物的至少一个氮是氧化的。本发明包括所有这样可能的N-氧化物。

[0076] 本发明也涵盖本发明的化合物的可用形式,如代谢物、水合物、溶剂合物、前药、盐(特别是可药用盐)和/或共沉淀物。

[0077] 本发明的化合物可作为水合物或作为溶剂合物存在,其中本发明的化合物含有极性溶剂,特别是例如水、甲醇或乙醇作为该化合物的晶格的结构元素。极性溶剂,特别是水的量有可能以化学计量比或非化学计量比存在。在化学计量的溶剂合物,例如水合物的情况下,半-(hemi-、(semi-))、一-、倍半-、二-、三-、四-、五-等溶剂合物或水合物分别是可能的。本发明包括所有这样的水合物或溶剂合物。

[0078] 此外,本发明的化合物有可能以游离形式存在,例如作为游离碱、或作为游离酸、或作为两性离子,或以盐的形式存在。所述盐可以是任何盐,无论是有机还是无机加成盐,

特别是常规用于药剂学或例如用于分离或提纯本发明的化合物的任何可药用的有机或无机加成盐。

[0079] 术语“可药用盐”是指本发明的化合物的无机或有机酸加成盐。例如参见S. M. Berge等人, “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19。

[0080] 本发明的化合物的合适可药用盐可以是, 例如, 足够碱性的例如在链中或在环中携带氮原子的本发明的化合物的酸加成盐, 如与无机酸或“矿物酸”, 例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、bisulfuric、磷酸或硝酸, 或与有机酸, 例如甲酸、乙酸、乙酰乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一烷酸、月桂酸、苯甲酸、水杨酸、2-(4-羟基苯甲酰基)-苯甲酸、樟脑酸、肉桂酸、环戊烷丙酸、二葡萄糖酸、3-羟基-2-萘甲酸、烟酸、扑酸、果胶酯酸、3-苯基丙酸、特戊酸、2-羟基乙磺酸、衣康酸、三氟甲磺酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟脑磺酸、柠檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、己二酸、藻酸、马来酸、富马酸、D-葡萄糖酸、扁桃酸、抗坏血酸、葡庚糖酸、甘油磷酸、天冬氨酸、磺基水杨酸或硫氰酸的酸加成盐。

[0081] 此外, 足够酸性的本发明的化合物的另一合适的可药用盐是碱金属盐, 例如钠或钾盐, 碱土金属盐, 例如钙、镁或镉盐, 或铝或锌盐, 或铵盐, 其衍生自氨或具有1至20个碳原子的有机伯胺、仲胺或叔胺, 如乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二异丙基胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己基胺、二甲基氨基乙醇、二乙基氨基乙醇、三(羟甲基)氨基甲烷、普鲁卡因、二苄基胺、*N*-甲基吗啉、精氨酸、赖氨酸、1,2-乙二胺、*N*-甲基哌啶、*N*-甲基葡萄糖胺、*N*, *N*-二甲基葡萄糖胺、*N*-乙基葡萄糖胺、1,6-己二胺、氨基葡萄糖、肌氨酸、丝氨酸、2-氨基-1,3-丙二醇、3-氨基-1,2-丙二醇、4-氨基-1,2,3-丁三醇, 或含有具有1至20个碳原子的季铵离子的盐, 如四甲基铵、四乙基铵、四(正丙基)铵、四(正丁基)铵、*N*-苄基-*N,N,N*-三甲基铵、胆碱或苯甲烃铵(benzalkonium)。

[0082] 本领域技术人员将进一步认识到, 所要求保护的化合物的酸加成盐有可能经由许多已知方法的任一种通过该化合物与适当的无机或有机酸的反应制备。或者, 经由各种已知方法通过使本发明的化合物与适当的碱反应制备本发明的酸性化合物的碱金属盐和碱土金属盐。

[0083] 本发明包括本发明的化合物的所有可能的盐——作为单一的盐或作为所述盐的任何比率的任何混合物。

[0084] 在本文中, 特别是在实验部分中, 对于本发明的中间体和实施例的合成, 当化合物作为与相应碱或酸的盐形式提及时, 如通过各自的制备和/或提纯方法获得的所述盐形式的确切化学计量组成在大多数情况下是未知的。

[0085] 除非另行规定, 关于盐的化学名称或结构式的后缀, 例如“盐酸盐”、“三氟乙酸盐”、“钠盐”或“ $x \text{ HCl}$ ”、“ $x \text{ CF}_3\text{COOH}$ ”、“ $x \text{ Na}^+$ ”是指盐形式, 而非规定该盐形式的化学计量学。

[0086] 这类似地适用于其中已通过所述制备和/或提纯方法作为具有(如果定义的话)未知化学计量组成的溶剂合物, 如水合物获得合成中间体或实施例化合物或其盐的情况。

[0087] 此外, 本发明包括本发明的化合物的所有可能的结晶形式或多晶型物——作为单一的多晶型物或作为多于一种多晶型物的任何比率的混合物。

[0088] 此外, 本发明还包括根据本发明的化合物的前药。术语“前药”在此是指本身可以

在生物学上有活性或无活性但在它们的体内停留期间(例如通过代谢或水解途径)转化成根据本发明的化合物的化合物。

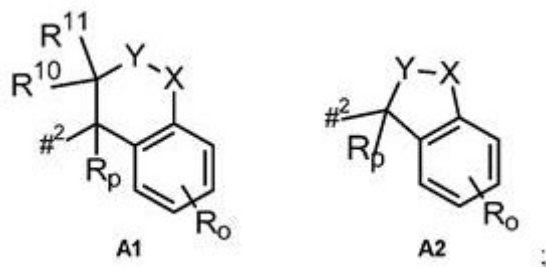
[0089] 在一个特别优选的方面,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,其中基团T是基团T¹。

[0090] 根据第一个方面的第二实施方案,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,和它们的混合物,其中:

T选自根据上文所示的式的基团T¹ - T⁶;

L选自根据上文所示的式的基团L¹ - L¹⁰;

A是A1或A2



#²指示基团L和A之间的键合位置

o是0、1、2、3或4,

R选自卤素、氰基、硝基、-OH、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、-S-C₁-C₄-卤代烷基、-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基,其具有1至5个卤素原子,

R_p选自氢、C₁-C₄-烷基,

X、Y独立地选自CR⁷R⁸、O、S和N-R⁹,其中X和Y的至少一个是CR⁷R⁸,或

X、Y一起形成选自-C(O)-O-、-C(O)-NR⁹-、-S(O)-NR⁹-、-SO₂-NR⁹-和-SO₂-O-的环成员,

R¹选自氢、氰基、-CHO、-OH、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、具有1至5个卤素原子的C₃-C₆-卤代环烷基、C₃-C₄-烯基、C₃-C₄-炔基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-环烷基-C₁-C₃-烷基、氰基-C₁-C₄-烷基、-NH-C₁-C₄-烷基、-N(C₁-C₄-烷基)₂、NH₂-C₁-C₄-烷基、-C₁-C₄-烷基-NH-C₁-C₄-烷基、(C₁-C₄-烷基)₂N-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷基-C(O)-、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基-C(O)-、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-、苄氧基-C(O)-、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基-C(O)-、-SO₂-C₁-C₄-烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基;

苯基-C₁-C₄-烷基,其任选被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-OH、-NO₂、氰基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基;

杂环基-C₁-C₄-烷基,其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-OH、-NO₂、氰基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-

卤代烷氧基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{S-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{S-C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{S}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基}$ 和具有1至5个卤素原子的 $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基}$ ，

R^2 选自

氢、卤素、氰基、 $-\text{COOH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷氧基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{-NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2$ ；

$-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ；

$-\text{OR}^{14}$ ；

$-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ；

$\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-烯基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-环烯基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-炔基}$ 或苯基- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ ，各自任选被1、2、3、4或5个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷氧基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{-NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷氧基}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})(\text{C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{S-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{S-C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{S}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基}$ 和具有1至5个卤素原子的 $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基}$ ；

杂环基- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ ，其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、具有1至5个卤素原子的 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷氧基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷氧基}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{S-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{S-C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{S}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基}$ 和具有1至5个卤素原子的 $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基}$ ；

苯基，其任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷氧基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷氧基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{S-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{S-C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{S}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基}$ 和具有1至5个卤素原子的 $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基}$ ；和

单环或双环杂环，其选自4-至10-元杂环烷基、杂螺环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任选被1、2、3或4个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、 $-\text{OH}$ 、氧代、硫羰基、 $-\text{COOH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷氧基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{-NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、具有1至5个卤素原子的 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷氧基}$ 、羟基- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷氧基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷氧基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{S-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{S-C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{S}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基}$ 和4-至10-元杂环烷基，

R^3 是氢、卤素或 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ ，

R^4 选自氢、卤素、-OH、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1-C_4 -烷基)、 $-N$ (C_1-C_4 -烷基)₂,

R^5 选自氢、卤素、-OH、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1-C_4 -烷基)、 $-N$ (C_1-C_4 -烷基)₂,

R^6 选自氢、卤素、-OH、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1-C_4 -烷基)、 $-N$ (C_1-C_4 -烷基)₂,

R^7 选自氢、-OH、氟、 C_1-C_4 -烷基和 C_1-C_4 -烷氧基,

R^8 选自氢、-OH、氟、 C_1-C_4 -烷基和 C_1-C_4 -烷氧基,

或 R^7 和 R^8 一起形成氧代基团(=O),

R^9 选自氢、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基和 C_1-C_4 -烷氧基,

R^{10} 选自氢、-OH、 C_1-C_4 -烷基和 C_1-C_4 -烷氧基,

R^{11} 选自氢、 C_1-C_4 -烷基和 C_1-C_4 -烷氧基,

R^{12} 和 R^{13} 独立地选自

氢、-OH、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1-C_4 -烷基)、 $-N$ (C_1-C_4 -烷基)₂、 $-NH$ ($-C(O)-C_1-C_4$ -烷基)、 C_1-C_4 -烷氧基;

C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、苯基- C_1-C_4 -烷基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-OH、氰基、 $-COOH$ 、 C_1-C_4 -烷氧基- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH$ (C_1-C_4 -烷基)、 $-C(O)-N$ (C_1-C_4 -烷基)₂、 $-NH-C(O)-C_1-C_4$ -烷基、 $-N$ (C_1-C_4 -烷基)-($-C(O)-C_1-C_4$ -烷基)、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1-C_4 -烷基)、 $-N$ (C_1-C_4 -烷基)₂、 $-S-C_1-C_4$ -烷基、 $-S(O)-C_1-C_4$ -烷基、 $-SO_2-C_1-C_4$ -烷基、具有1至5个卤素原子的 $-S-C_1-C_4$ -卤代烷基、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-C_1-C_4$ -卤代烷基、具有1至5个卤素原子的 $-SO_2-C_1-C_4$ -卤代烷基和(C_1-C_4 -烷氧基)₂P(=O)-;

杂环基- C_1-C_4 -烷基,其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、氧代、硫羰基、 $-COOH$ 、 C_1-C_4 -烷氧基- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH$ (C_1-C_4 -烷基)、 $-C(O)-N$ (C_1-C_4 -烷基)₂、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、羟基- C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1-C_4 -烷基)、 $-N$ (C_1-C_4 -烷基)₂、 $-S-C_1-C_4$ -烷基、 $-S(O)-C_1-C_4$ -烷基、 $-SO_2-C_1-C_4$ -烷基、具有1至5个卤素原子的 $-S-C_1-C_4$ -卤代烷基、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-C_1-C_4$ -卤代烷基和具有1至5个卤素原子的 $-SO_2-C_1-C_4$ -卤代烷基;

苯基、苯并- C_5-C_6 -环烷基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1-C_4 -烷基)、 $-N$ (C_1-C_4 -烷基)₂、 $-S-C_1-C_4$ -烷基、 $-S(O)-C_1-C_4$ -烷基、 $-SO_2-C_1-C_4$ -烷基、具有1至5个卤素原子的 $-S-C_1-C_4$ -卤代烷基、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-C_1-C_4$ -卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-

SO₂-C₁-C₄-卤代烷基;和

单环或双环杂环,其选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、氧代、硫羰基、-COOH、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-烷基)、-C(O)-N(C₁-C₄-烷基)₂、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、羟基-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基,

R¹⁴选自
$$-\text{NH}_2, -\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}), -\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2;$$

C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-环烷基、苯基-C₁-C₄-烷基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-OH、氰基、-COOH、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-烷基)、-C(O)-N(C₁-C₄-烷基)₂、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基;

杂环基-C₁-C₄-烷基,其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、氧代、硫羰基、-COOH、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-烷基)、-C(O)-N(C₁-C₄-烷基)₂、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、羧基-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基;

苯基,其任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基;和

单环或双环杂环,其选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、氧代、硫羰基、-COOH、C₁-C₄-烷氧基-C(0)-、-C(0)-NH₂、-C(0)-NH(C₁-C₄-烷基)、-C(0)-N(C₁-C₄-烷基)₂、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、羟基-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(0)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(0)-C₁-C₄-卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂-

C_1-C_4 -卤代烷基,

R^{15} 选自

氢;

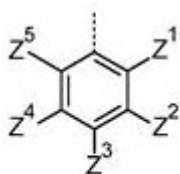
C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、苯基- C_1-C_4 -烷基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-OH、氰基、-COOH、 C_1-C_4 -烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C_1-C_4 -烷基)、-C(O)-N(C_1-C_4 -烷基)₂、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷基、-NH₂、-NH(C_1-C_4 -烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)₂、-S- C_1-C_4 -烷基、-S(O)- C_1-C_4 -烷基、-SO₂- C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的-S- C_1-C_4 -卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)- C_1-C_4 -卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂- C_1-C_4 -卤代烷基;

杂环基- C_1-C_4 -烷基,其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、氧代、硫羰基、-COOH、 C_1-C_4 -烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C_1-C_4 -烷基)、-C(O)-N(C_1-C_4 -烷基)₂、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、羟基- C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷基、-NH₂、-NH(C_1-C_4 -烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)₂、-S- C_1-C_4 -烷基、-S(O)- C_1-C_4 -烷基、-SO₂- C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的-S- C_1-C_4 -卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)- C_1-C_4 -卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂- C_1-C_4 -卤代烷基;

苯基,其任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷基、-NH₂、-NH(C_1-C_4 -烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)₂、-S- C_1-C_4 -烷基、-S(O)- C_1-C_4 -烷基、-SO₂- C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的-S- C_1-C_4 -卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)- C_1-C_4 -卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂- C_1-C_4 -卤代烷基;和

单环或双环杂环,其选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、氧代、硫羰基、-COOH、 C_1-C_4 -烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C_1-C_4 -烷基)、-C(O)-N(C_1-C_4 -烷基)₂、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、羟基- C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷基、-NH₂、-NH(C_1-C_4 -烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)₂、-S- C_1-C_4 -烷基、-S(O)- C_1-C_4 -烷基、-SO₂- C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的-S- C_1-C_4 -卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)- C_1-C_4 -卤代烷基和具有1至5个卤素原子的-SO₂- C_1-C_4 -卤代烷基,

Q是式(Q1)的取代苯基环



(Q1)

其中:

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 和 Z^5 独立地选自氢、卤素、 SF_5 、氰基、 $-\text{CHO}$ 、硝基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、具有1至5个卤素原子的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -卤代烷基、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ -环烷基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、氰基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -卤代烷氧基、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{NH-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{N}(\text{SO}_2\text{-[C}_1\text{-C}_4\text{-烷基]})$ ($\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$)、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷氧基亚氨基})\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、任选被1或2个选自氟、氯、溴、甲基和氰基的取代基取代的4-至6-元杂环基、 $-\text{CH}_2\text{-O-(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-NH(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-N(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2$ 、被本身任选被1或2个选自氟、氯、溴、甲基和氰基的取代基取代的4-至6-元杂环基取代的甲基、 $-\text{CH}_2\text{-S-(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-S(O)-(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{S-(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{S(O)-(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{S-(C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基)}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{S(O)-(C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基)}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基)}$ 、 $-\text{CONH(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{CONH(C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基)}$ 、 $-\text{NHC(O)(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{NHC(O)(C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基)}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{NHC(O)(C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基)}$),或

Z^1 和 Z^2 与它们连向的碳原子一起形成5-或6-元饱和或部分饱和的杂环环、5-元杂芳基或6-元杂芳基,各自可任选被一个或两个选自甲基、氟和氧代的取代基取代,和

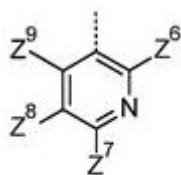
Z^3 、 Z^4 和 Z^5 独立地选自氢、卤素、 SF_5 、氰基、 CHO 、硝基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、具有1至5个卤素原子的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -卤代烷基、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ -环烷基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、氰基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基- C(O)- 、具有1至5个卤素原子的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -卤代烷氧基、 $-\text{NH(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{N(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{NH-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{N(SO}_2\text{-[C}_1\text{-C}_4\text{-烷基]})$ ($\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$)、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷氧基亚氨基})\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、任选被1或2个选自氟、甲基或氰基的取代基取代的4-至6-元杂环烷基、 $-\text{CH}_2\text{-O-(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-NH(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-N(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2$ 、被本身任选被1或2个选自氟、甲基或氰基的取代基取代的4-至6-元杂环烷基取代的甲基、 $-\text{CH}_2\text{-S-(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-S(O)-(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{S-(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{S(O)-(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{S-(C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基)}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{S(O)-(C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基)}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基)}$ 、 $-\text{CONH(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{CONH(C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基)}$ 、 $-\text{NHC(O)(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{NHC(O)(C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基)}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{NHC(O)(C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基)}$),或

Z^2 和 Z^3 与它们连向的碳原子一起形成5-或6-元饱和或部分饱和的杂环环、5-元杂芳基或6-元杂芳基,各自可任选被一个或两个选自甲基、氟和氧代的取代基取代,和

Z^1 、 Z^4 和 Z^5 独立地选自氢、卤素、 SF_5 、氰基、 CHO 、硝基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、具有1至5个卤素原子的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -卤代烷基、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ -环烷基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、氰基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -卤代烷氧基、 $-\text{NH(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{N(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{NH-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{N(SO}_2\text{-[C}_1\text{-C}_4\text{-烷基]})$ ($\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$)、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷氧基亚氨基})\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、任选被1或2个选自氟、甲基或氰基的取代基取代的4-至6-元杂环烷基、 $-\text{CH}_2\text{-O-(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-NH(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-N(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2$ 、被本身任选被1或2个选自氟、甲基或氰基的取代基取代的4-至6-元杂环烷基取代的甲基、 $-\text{CH}_2\text{-S-(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-S(O)-(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{S-(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{S(O)-(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{S-(C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基)}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{S(O)-(C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基)}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基)}$ 、 $-\text{CONH(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{CONH(C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基)}$ 、 $-\text{NHC(O)(C}_1\text{-C}_4\text{-烷基)}$ 、 $-\text{NHC(O)(C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基)}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-\text{NHC(O)(C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基)}$),或

环烷基)、-NHC(O)(C₁-C₄-烷基)、-NHC(O)(C₃-C₆-环烷基)、具有1至5个卤素原子的-NHC(O)(C₁-C₄-卤代烷基),或

Q是式(Q2)的吡啶环

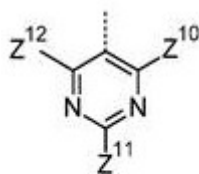


(Q2)

其中:

Z⁶、Z⁷、Z⁸和Z⁹独立地选自氢、卤素、氰基、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂,或

Q是式(Q3)的嘧啶环

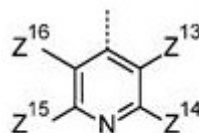


(Q3)

其中:

Z¹⁰、Z¹¹和Z¹²独立地选自氢、卤素、氰基、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂,或

Q是式(Q4)的吡啶环



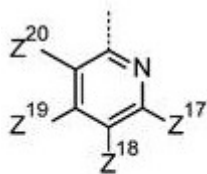
(Q4)

其中:

Z¹³、Z¹⁴、Z¹⁵和Z¹⁶独立地选自氢、卤素、氰基、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₁-C₄-羟烷基、NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-NH-CO-C₁-C₄-烷基和选自4-至7-元杂环烷基或具有至少一个氮原子(经其将杂芳基环连接到吡啶环)的5-元杂芳基的单环杂环,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、氧代、硫羰基、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-

C_4 -烷基、 $-SO_2-C_1-C_4$ -烷基、具有1至5个卤素原子的 $-S-(C_1-C_4$ -卤代烷基)、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-(C_1-C_4$ -卤代烷基)、具有1至5个卤素原子的 $-SO_2-(C_1-C_4$ -卤代烷基),或

Q是式(Q5)的吡啶环

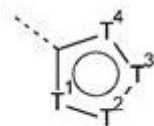


(Q5)

其中:

Z^{17} 、 Z^{18} 、 Z^{19} 和 Z^{20} 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 $-NH(C_1-C_4$ -烷基)、 $-N(C_1-C_4$ -烷基)₂,或

Q是式(Q6)的5-元芳族杂环



(Q6)

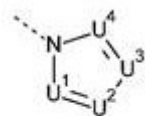
其中:

$T^1 - T^4$ 独立地选自N、O、S、C- Z^{21} 和N- Z^{22} ,其中 $T^1 - T^4$ 的最多一个是O, $T^1 - T^4$ 的最多一个是S, $T^1 - T^4$ 的最多一个是N- Z^{22} ,并且其中

各 Z^{21} 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基,和

各 Z^{22} 独立地选自氢、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷基- C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基,或

Q是式(Q7)的5-元芳族杂环



(Q7)

其中:

$U^1 - U^4$ 独立地选自N和C- Z^{23} ,其中 $U^1 - U^4$ 的最多三个是N,并且其中

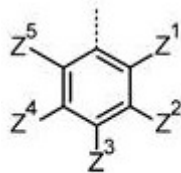
各 Z^{23} 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基,

其中当Y是O、S或N- R^9 时, R^7 、 R^8 、 R^{10} 和 R^{11} 无一是一OH,并且其中当X是O、S或N- R^9 时, R^7 和 R^8 无一是一OH。

[0091] 根据第一个方面的进一步优选实施方案,本发明涵盖如上文定义的通式(I)的化

合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,和它们的混合物,其中取代基Q可具有以下优选含义之一:

Q是式(Q1)的取代苯基环



(Q1)

其中:

a) Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 和 Z^5 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1 - C_4 -卤代烷基、羟基、 C_1 - C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1 - C_4 -卤代烷氧基、-NH(C_1 - C_4 -烷基)、-N(C_1 - C_4 -烷基)₂、任选被1或2个选自氟、氯、溴、甲基和氰基的取代基取代的4-至6-元杂环基、-S- (C_1 - C_4 -烷基)、-S(O)- (C_1 - C_4 -烷基)、-SO₂- (C_1 - C_4 -烷基),或

Z^1 和 Z^2 与它们连向的碳原子一起形成5-或6-元杂环烷基、5-元杂芳基或6-元杂芳基,各自可任选被一个或两个选自甲基、氟和氧代的取代基取代,和

Z^3 、 Z^4 和 Z^5 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1 - C_4 -卤代烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷氧基-C(O)-、具有1至5个卤素原子的 C_1 - C_4 -卤代烷氧基,或

Z^2 和 Z^3 与它们连向的碳原子一起形成5-或6-元饱和或部分饱和的杂环环、5-元杂芳基或6-元杂芳基,各自可任选被一个或两个选自甲基、氟和氧代的取代基取代,和

Z^1 、 Z^4 和 Z^5 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1 - C_4 -卤代烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1 - C_4 -卤代烷氧基;或

b) Z^1 选自氢、卤素、 C_1 - C_4 -烷基和 C_1 - C_4 -烷氧基,

Z^2 选自氢、卤素、-OH、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、-NH(C_1 - C_4 -烷基)、-N(C_1 - C_4 -烷基)₂、-NH(C_3 - C_6 -环烷基)、-N(C_1 - C_4 -烷基)(C_3 - C_6 -环烷基)、具有1至5个卤素原子的 C_1 - C_4 -卤代烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1 - C_4 -卤代烷氧基、-S- (C_1 - C_4 -烷基)和4-至6-元杂环烷基,和

Z^3 选自氢、卤素、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、-NH(C_1 - C_4 -烷基)和-N(C_1 - C_4 -烷基)₂,

Z^4 选自氢、卤素、-OH、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、-NH(C_1 - C_4 -烷基)、-N(C_1 - C_4 -烷基)₂、-NH(C_3 - C_6 -环烷基)、-N(C_1 - C_4 -烷基)(C_3 - C_6 -环烷基)、具有1至5个卤素原子的 C_1 - C_4 -卤代烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1 - C_4 -卤代烷氧基、-S- (C_1 - C_4 -烷基)和4-至6-元杂环烷基,

Z^5 选自氢、卤素、 C_1 - C_4 -烷基和 C_1 - C_4 -烷氧基;或

c) Z^1 和 Z^5 独立地选自氢、氟、氯、甲基和甲氧基,

Z^2 和 Z^4 独立地选自氢、氟、氯、-OH、甲基、乙基、-NHMe、-NMe₂、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、-SMe和吗啉基,和

Z^3 独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和-NMe₂;或

d) Q选自

苯基、1,3-苯并噻唑-4-基、1,3-苯并噻唑-7-基、1,3-苯并噻唑-7-基、1H-吡啶-4-基、1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基、2,3,4-三氟苯基、2,3,4-三氯苯基、2,3,5-三氟苯基、2,3,

5-三氯苯基、2,3,6-三氟苯基、2,3,6-三氯苯基、2,3-二氟苯基、2,3-二氯苯基、2,4,5-三氟苯基、2,4,5-三氯苯基、2,4,6-三氟苯基、2,4,6-三氯苯基、2,4,6-三氟-3-甲氧基苯基、2,4,6-三氯-3-甲氧基苯基、2,4-二氟-3-羟基苯基、2,4-二氯-3-羟基苯基、2,4-二氟-3-甲氧基苯基、2,4-二氯-3-甲氧基苯基、2,4-二氟-3-(二甲基氨基)苯基、2,4-二氯-3-(二甲基氨基)苯基、2,5-二氟-4-甲氧基苯基、2,5-二氯-4-甲氧基苯基、2,6-二氟苯基、2,6-二氯苯基、2-氟-3-氯苯基、2-氯-3-氟苯基、2-氟-3-(二甲基氨基)苯基、2-氯-3-(二甲基氨基)苯基、2-氯-4-氟苯基、2-氟-4-氯苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氟-4-(二甲基氨基)苯基、2-氯-4-(二甲基氨基)苯基、2-氯-6-氟苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-氟-3-(三氟甲氧基)苯基、2-氯-3-(三氟甲氧基)苯基、2-氟-3-(三氟甲基)苯基、2-氯-3-(三氟甲基)苯基、3-(二甲基氨基)苯基、3-(甲基氨基)苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4,5-三氟苯基、3,4,5-三氯苯基、3,4-二氟-5-(二甲基氨基)苯基、3,4-二氯-5-(二甲基氨基)苯基、3,4-二氟苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二氟-2-甲氧基苯基、3,4-二氯-2-甲氧基苯基、3,5-二氟-4-(二甲基氨基)苯基、3,5-二氯-4-(二甲基氨基)苯基、3,5-二氟-4-氯苯基、3,5-二氯-4-氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二氯苯基、3,5-二甲基苯基、3-氟-2-氯-5-甲基苯基、3-氯-2-氟-5-甲基苯基、3-氯-2-甲基苯基、3-氟-4-(二甲基氨基)-5-氯苯基、3-氟-4-(二甲基氨基)苯基、3-氯-4-(二甲基氨基)苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氯-4-甲基苯基、3-氟-5-(二甲基氨基)苯基、3-氯-5-(二甲基氨基)苯基、3-氟-5-(甲基硫烷基)苯基、3-氯-5-(甲基硫烷基)苯基、3-氟-5-(吗啉-4-基)苯基、3-氯-5-(吗啉-4-基)苯基、3-氟-5-(三氟甲基)苯基、3-氯-5-(三氟甲基)苯基、3-氟-5-乙基苯基、3-氯-5-乙基苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氟-5-甲氧基苯基、3-氯-5-甲氧基苯基、3-氟-5-甲基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、3-氟-5-甲基苯基、3-氯-5-甲基苯基、4-氟-3-(二甲基氨基)苯基、4-氯-3-(二甲基氨基)苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、4-氯-3-甲氧基苯基、5-氯-2,4-二氟苯基、5-氟-2,4-二氯苯基、5-氟-2-氯-3-甲基苯基、5-氯-2-氟-3-甲基苯基、5-氟-2-氯-4-甲基苯基、5-氯-2-氟-4-甲基苯基、5-氯-2-氟苯基、5-氯-2-甲氧基苯基和5-氟-2-甲氧基苯基;

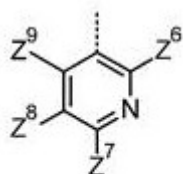
Q更优选选自

苯基、2,3,4-三氟苯基、2,3,4-三氯苯基、2,3,5-三氟苯基、2,3,5-三氯苯基、2,3,6-三氟苯基、2,3,6-三氯苯基、2,3-二氟苯基、2,3-二氯苯基、2,4,5-三氟苯基、2,4,5-三氯苯基、2,4,6-三氟苯基、2,4,6-三氯苯基、2,6-二氟苯基、2,6-二氯苯基、2-氟-3-氯苯基、2-氯-3-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、2-氟-4-氯苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯-6-氟苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、3,4,5-三氟苯基、3,4,5-三氯苯基、3,4-二氟苯基、3,4-二氯苯基、3,5-二氟-4-氯苯基、3,5-二氯-4-氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二氯苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、5-氯-2,4-二氟苯基、5-氟-2,4-二氯苯基、5-氯-2-氟苯基;

Q甚至更优选选自

2,3,5-三氟苯基、2,3-二氯苯基和3,5-二氯苯基;或

Q是式(Q2)的吡啶环



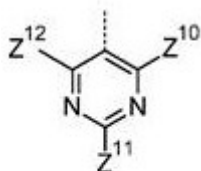
(Q2)

其中：

a) Z^6 、 Z^7 、 Z^8 和 Z^9 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1 - C_4 -卤代烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1 - C_4 -卤代烷氧基、-NH(C_1 - C_4 -烷基)、-N(C_1 - C_4 -烷基)₂；或

b) Z^6 、 Z^7 、 Z^8 和 Z^9 独立地选自氢、氟、氯、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、-NHMe₂和-NMe₂；或

Q是式(Q3)的嘧啶环



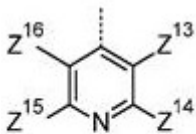
(Q3)

其中：

a) Z^{10} 、 Z^{11} 和 Z^{12} 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1 - C_4 -卤代烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1 - C_4 -卤代烷氧基、-NH(C_1 - C_4 -烷基)、-N(C_1 - C_4 -烷基)₂；或

b) Z^{10} 、 Z^{11} 和 Z^{12} 独立地选自氢、氟、氯、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、-NHMe₂和-NMe₂；或

Q是式(Q4)的吡啶环



(Q4)

其中：

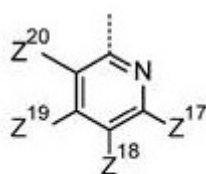
a) Z^{13} 、 Z^{14} 、 Z^{15} 和 Z^{16} 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1 - C_4 -卤代烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1 - C_4 -卤代烷氧基、 C_1 - C_4 -羟烷基、NH₂、-NH(C_1 - C_4 -烷基)、-N(C_1 - C_4 -烷基)₂、-NH-CO- C_1 - C_4 -烷基和选自4-至7-元杂环烷基或具有至少一个氮原子(经其将杂芳基环连接到吡啶环)的5-元杂芳基的单环杂环,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、-OH、氧代、硫羰基、 C_1 - C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1 - C_4 -卤代烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1 - C_4 -卤

代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 、 $-S-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $-S(O)-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $-SO_2-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S-(C_1-C_4\text{-卤代烷基})$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-(C_1-C_4\text{-卤代烷基})$ 、具有1至5个卤素原子的 $-SO_2-(C_1-C_4\text{-卤代烷基})$ ；或

b) Z^{13} 、 Z^{14} 、 Z^{15} 和 Z^{16} 独立地选自氢、卤素、氰基、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ 、 $C_1-C_4\text{-羟烷基}$ 、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 、 $-NH-CO-C_1-C_4\text{-烷基}$ 和选自4-至7-元杂环烷基或具有至少一个氮原子(经其将杂芳基环连接到吡啶环)的5-元杂芳基的单环杂环,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、 $-OH$ 、氧代、硫羰基、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷氧基}$ 、 $C_3-C_6\text{-环烷基}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 、 $-S-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $-S(O)-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $-SO_2-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S-(C_1-C_4\text{-卤代烷基})$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-(C_1-C_4\text{-卤代烷基})$ 、具有1至5个卤素原子的 $-SO_2-(C_1-C_4\text{-卤代烷基})$ ；或

c) Z^{13} 、 Z^{14} 、 Z^{15} 和 Z^{16} 独立地选自氢、氟、氯、氰基、甲基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、羟甲基、 NH_2 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、 $-NH-C(O)-Me$ 、吗啉基；或

Q是式(Q5)的吡啶环



(Q5)

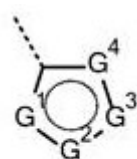
其中:

a) Z^{17} 、 Z^{18} 、 Z^{19} 和 Z^{20} 独立地选自氢、卤素、氰基、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷氧基}$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ ；或

b) Z^{17} 、 Z^{18} 、 Z^{19} 和 Z^{20} 独立地选自氢、卤素、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 和 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ ；或

c) Z^{17} 、 Z^{18} 、 Z^{19} 和 Z^{20} 独立地选自氢、氟、氯、甲基、乙基、甲氧基和乙氧基；或

Q是式(Q6)的5-元芳族杂环



(Q6)

其中:

a) $G^1 - G^4$ 独立地选自N、O、S、 $C-Z^{21}$ 和 $N-Z^{22}$,其中 $G^1 - G^4$ 的最多一个是O, $G^1 - G^4$ 的最多一个是S, $G^1 - G^4$ 的最多一个是 $N-Z^{22}$,并且其中

各 Z^{21} 独立地选自氢、卤素、氰基、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$,和

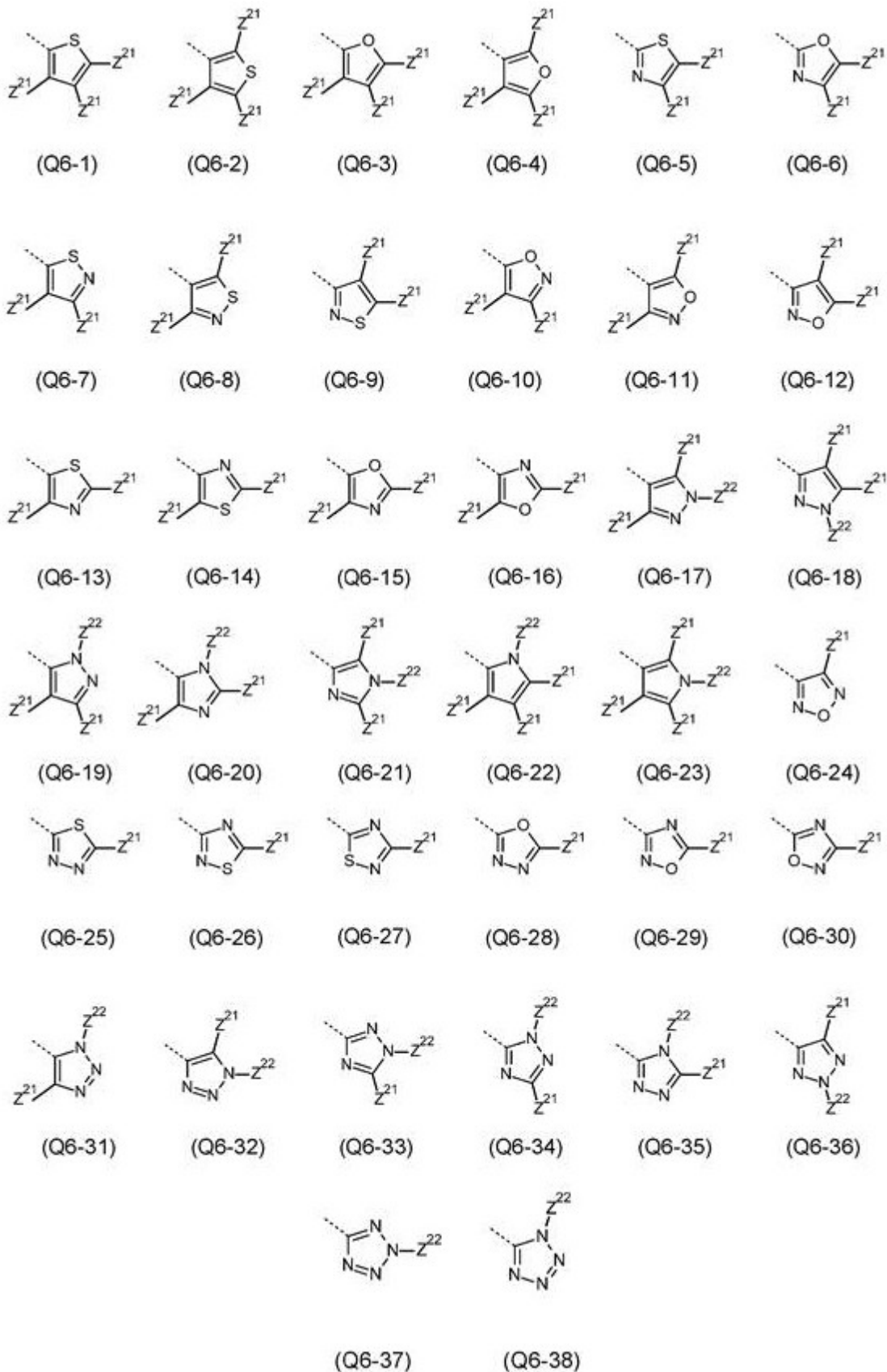
各 Z^{22} 独立地选自氢、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ 、 $C_3-C_6\text{-环烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ 、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ ；或

b) $G^1 - G^4$ 独立地选自N、O、S、C- Z^{21} 和N- Z^{22} ,其中 $G^1 - G^4$ 的最多一个是O, $G^1 - G^4$ 的最多一个是S, $G^1 - G^4$ 的最多一个是N- Z^{22} ,并且其中

各 Z^{21} 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基,和

各 Z^{22} 独立地选自氢、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷基- C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基;或

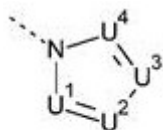
c) Q选自



其中：

各 Z^{21} 独立地选自氢、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、甲氧基和
 Z^{22} 是氢、甲基；或

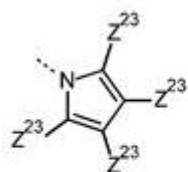
Q是式 (Q7) 的5-元芳族杂环



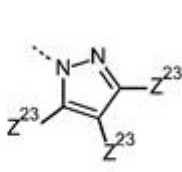
(Q7)

其中:

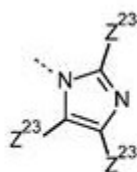
- a) $U^1 - U^4$ 独立地选自N和C- Z^{23} , 其中 $U^1 - U^4$ 的最多三个是N, 并且其中各 Z^{23} 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基; 或
- b) $U^1 - U^4$ 独立地选自N和C- Z^{23} , 其中 $U^1 - U^4$ 的最多三个是N, 并且其中各 Z^{23} 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基; 或
- c) Q选自



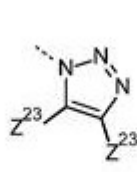
(Q7-1)



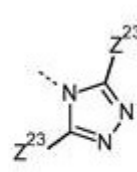
(Q7-2)



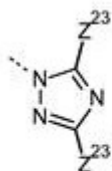
(Q7-3)



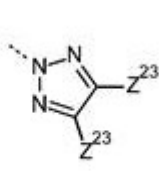
(Q7-4)



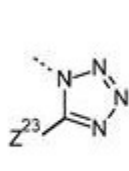
(Q7-5)



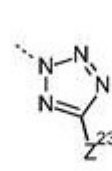
(Q7-6)



(Q7-7)



(Q7-8)

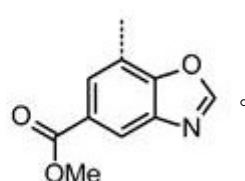
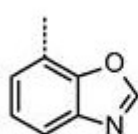
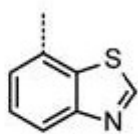
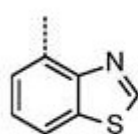
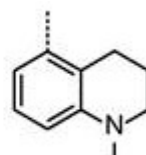
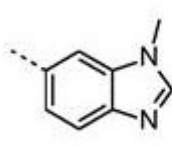
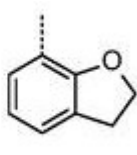
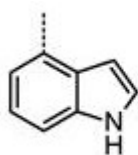


(Q7-9)

其中:

各 Z^{23} 独立地选自氢、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、甲氧基; 或

d) Q选自



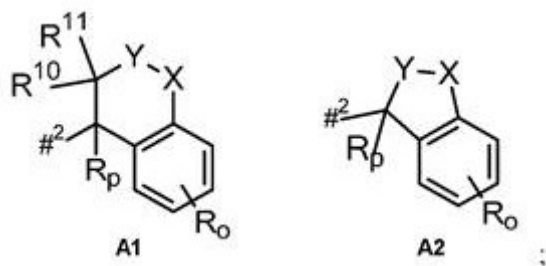
[0092] 根据第一个方面的第三实施方案, 本发明涵盖上述通式 (I) 的化合物, 及其立体异

构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,和它们的混合物,其中:

T选自根据上文所示的式的基团 $T^1 - T^6$;

L选自根据上文所示的式的基团 $L^1 - L^{10}$;

A选自



#²指示基团L和A之间的键合位置,

o是0、1或2,

R选自卤素、 C_1-C_4 -烷基和 C_1-C_4 -烷氧基、氰基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基,

R_p 选自氢、 C_1-C_4 -烷基,

X、Y独立地选自 CR^7R^8 、O、S和 $N-R^9$,其中X和Y的至少一个是 CR^7R^8 ,

R^1 选自氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_4 -烯基、 C_3-C_4 -炔基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基- C_1-C_3 -烷基、氰基- C_1-C_4 -烷基,

R^2 选自

氢、卤素、氰基、 $-COOH$ 、 C_1-C_4 -烷氧基- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-烷基)_2$;

$-NR^{12}R^{13}$;

$-OR^{14}$;

$-SR^{15}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$;

C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_3-C_6 -环烯基、 C_2-C_4 -炔基或苯基- C_1-C_4 -烷基,各自任选被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、 $-OH$ 、氰基、 C_1-C_4 -烷氧基- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-烷基)_2$ 、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-N(C_1-C_4-烷基)_2$ 、 $-NH(C(O)-C_1-C_4-烷基)$ 、 $-N(C_1-C_4-烷基)(C(O)-C_1-C_4-烷基)$ 、 $-S-C_1-C_4-烷基$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-烷基$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-烷基$ 、具有1至5个卤素原子的 $-S-C_1-C_4$ -卤代烷基、具有1至5个卤素原子的 $-S(O)-C_1-C_4$ -卤代烷基和具有1至5个卤素原子的 $-SO_2-C_1-C_4$ -卤代烷基;和

单环或双环杂环,其选自4-至10-元杂环烷基、杂螺环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基,各自任选被1、2、3或4个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、 $-OH$ 、氧代、 $-COOH$ 、 C_1-C_4 -烷氧基- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-烷基)_2$ 、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷基- $C(O)-$ 、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、羟基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-N(C_1-C_4-烷基)_2$ 和4-至10-元杂环烷基,

R^3 选自氢、卤素或 C_1-C_4 -烷基,

R^4 选自氢、卤素、 $-OH$ 、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、

C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂，

R⁵选自氢、卤素、-OH、氰基、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂，

R⁶选自氢、卤素、-OH、氰基、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂，

R⁷选自氢和C₁-C₄-烷基，

R⁸选自氢和C₁-C₄-烷基，

或R⁷和R⁸一起形成氧代基团(=O)，

R⁹是C₁-C₄-烷基，

R¹⁰选自氢、-OH、C₁-C₄-烷基和C₁-C₄-烷氧基，

R¹¹是氢，

R¹²和R¹³独立地选自

氢、-NH(-C(O)-C₁-C₄-烷基)、C₁-C₄-烷氧基；

C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-环烷基、苯基-C₁-C₄-烷基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氰基、-COOH、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-烷基)、-C(O)-N(C₁-C₄-烷基)₂、-NH-C(O)-C₁-C₄-烷基、-N(C₁-C₄-烷基)-(-C(O)-C₁-C₄-烷基)、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄-烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-S-C₁-C₄-烷基、-S(O)-C₁-C₄-烷基、-SO₂-C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的-S-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-S(O)-C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的-SO₂-C₁-C₄-卤代烷基和(C₁-C₄-烷氧基)₂P(=O)-；

杂环基-C₁-C₄-烷基，其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、-OH、氧代、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基；

苯基、苯并-C₅-C₆-环烷基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基；和

单环或双环杂环，其选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、-OH、氧代、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基，

R¹⁴选自

C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-环烷基、苯基-C₁-C₄-烷基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氰基、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷基；和

杂环基- C_1-C_4 -烷基,其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、-OH、氧代、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基;

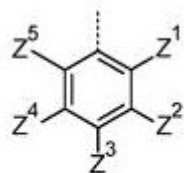
R^{15} 选自

氢;

C_1-C_4 -烷基、苯基- C_1-C_4 -烷基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-OH、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基;

杂环基- C_1-C_4 -烷基,其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基,各自任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基;

Q是式(Q1)的取代苯基环



(Q1)

其中:

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 和 Z^5 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、羟基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基、-NH(C_1-C_4 -烷基)、-N(C_1-C_4 -烷基)₂、任选被1或2个选自氟、氯、溴、甲基和氰基的取代基取代的4-至6-元杂环基、-S(C_1-C_4 -烷基)、-S(O)(C_1-C_4 -烷基)、-SO₂(C_1-C_4 -烷基),或

Z^1 和 Z^2 与它们连向的碳原子一起形成5-或6-元杂环烷基、5-元杂芳基或6-元杂芳基,各自可任选被一个或两个选自甲基、氟和氧代的取代基取代,和

Z^3 、 Z^4 和 Z^5 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基-C(O)-、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基,或

Z^2 和 Z^3 与它们连向的碳原子一起形成5-或6-元饱和或部分饱和的杂环环、5-元杂芳基或6-元杂芳基,各自可任选被一个或两个选自甲基、氟和氧代的取代基取代,和

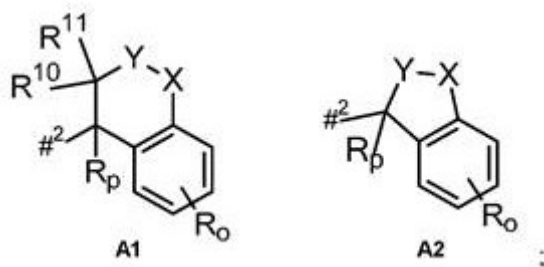
Z^1 、 Z^4 和 Z^5 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1-C_4 -烷基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、具有1至5个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷氧基。

[0093] 根据第一个方面的第四实施方案,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,和它们的混合物,其中:

T选自根据上文所示的式的基团 $T^1 - T^6$;

L选自根据上文所示的式的基团 $L^1 - L^{10}$;

A选自



#²指示基团L和A之间的键合位置

o是0、1或2，

R选自卤素、C₁-C₄-烷基和C₁-C₄-烷氧基，

R_p选自氢、C₁-C₄-烷基，

X选自CR⁷R⁸、O、S和N-R⁹，

Y是CR⁷R⁸，

R¹是氢或C₁-C₄-烷基，

R²选自

氢、卤素；

-NR¹²R¹³；

-OR¹⁴；

-SR¹⁵、-S(O)R¹⁵、-SO₂R¹⁵；

C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-环烷基、C₂-C₄-烯基或C₃-C₆-环烯基，各自任选被1、2、3、4或5个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氰基、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-和-C(O)-NH₂ C₁-C₄-烷氧基、-NH₂、-N(C₁-C₄-烷基)₂、-N(C₁-C₄-烷基)-C(O)-C₁-C₄-烷基；和

单环或双环杂环，其选自4-至10-元杂环烷基、杂螺环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任选被1、2、3或4个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氧代、-COOH、C₁-C₄-烷氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷基-C(O)-、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、羟基-C₁-C₄-烷基、-C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、-NH₂、-N(C₁-C₄-烷基)₂和4-至10-元杂环烷基，

R³选自氢、卤素或C₁-C₄-烷基，

R⁴选自氢、卤素、-OH、氰基、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、-NH₂，

R⁵选自氢、卤素、-OH、氰基、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基，

R⁶选自氢、卤素、-OH、氰基、C₁-C₄-烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基，

R⁷选自氢和C₁-C₄-烷基，

R⁸选自氢和C₁-C₄-烷基，

或R⁷和R⁸一起形成氧代基团(=O)，

R⁹是C₁-C₄-烷基，

R¹⁰选自氢、-OH和C₁-C₄-烷基，

R¹¹是氢，

R^{12} 和 R^{13} 独立地选自

氢、 $-NH(-C(O)-C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ ；

$C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $C_3-C_6\text{-环烷基}$ 、苯基- $C_1-C_4\text{-烷基}$ ，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 、 $-NH-C(O)-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ 、 $C_3-C_6\text{-环烷基}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 、 $-S-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $-S(O)-C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $-SO_2-C_1-C_4\text{-烷基}$ 和 $(C_1-C_4\text{-烷氧基})_2P(=O)-$ ；

杂环基- $C_1-C_4\text{-烷基}$ ，其中所述杂环基取代基选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、 $-OH$ 、氧代、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 和 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ ；

苯基和苯并- $C_5-C_6\text{-环烷基}$ ，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷氧基}$ ；和

单环或双环杂环，其选自4-至10-元杂环烷基、5-元杂芳基和6-元杂芳基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、 $-OH$ 、氧代、氰基、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷氧基}$ ，

R^{14} 选自

$C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $C_3-C_6\text{-环烷基}$ 、苯基- $C_1-C_4\text{-烷基}$ ，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、 $-OH$ 、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ 和 $C_3-C_6\text{-环烷基}$ ；和

4-至10-元杂环烷基，

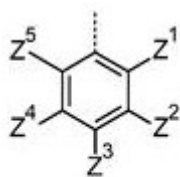
R^{15} 选自

氢；

$C_1-C_4\text{-烷基}$ ，其任选被1、2或3个独立地选自 $-OH$ 和 $-COOH$ 的取代基取代；和

6-元杂芳基，

Q是式(Q1)的取代苯基环



(Q1)

其中：

Z^1 选自氢、卤素、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 和 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ ，

Z^2 选自氢、卤素、 $-OH$ 、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 、 $-NH(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{-烷基})(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷基}$ 、具有1至5个卤素原子的 $C_1-C_4\text{-卤代烷氧基}$ 、 $-S-(C_1-C_4\text{-烷基})$ 和4-至6-元杂环烷基，和

Z^3 选自氢、卤素、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 和 $-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 、

Z^4 选自氢、卤素、 $-OH$ 、 $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{-烷氧基}$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 、

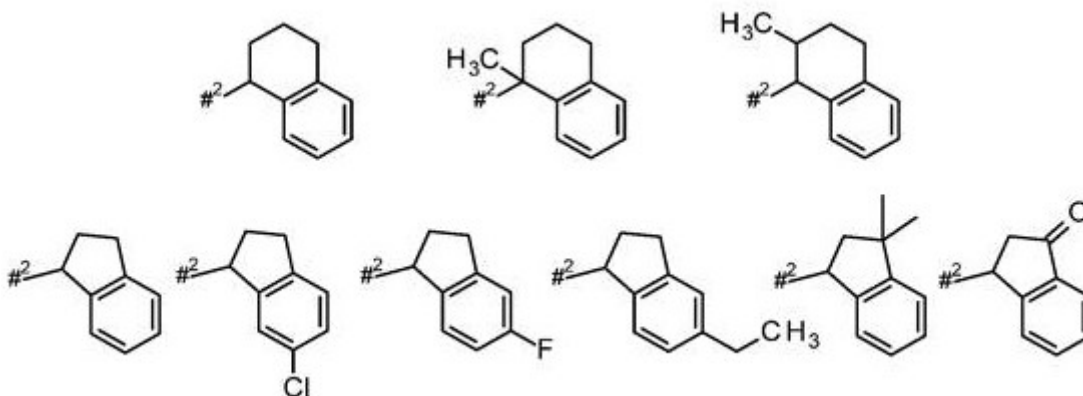
基)₂、-NH(C₃-C₆-环烷基)、-N(C₁-C₄-烷基)(C₃-C₆-环烷基)、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷基、具有1至5个卤素原子的C₁-C₄-卤代烷氧基、-S-(C₁-C₄-烷基)和4-至6-元杂环烷基，
Z⁵选自氢、卤素、C₁-C₄-烷基和C₁-C₄-烷氧基。

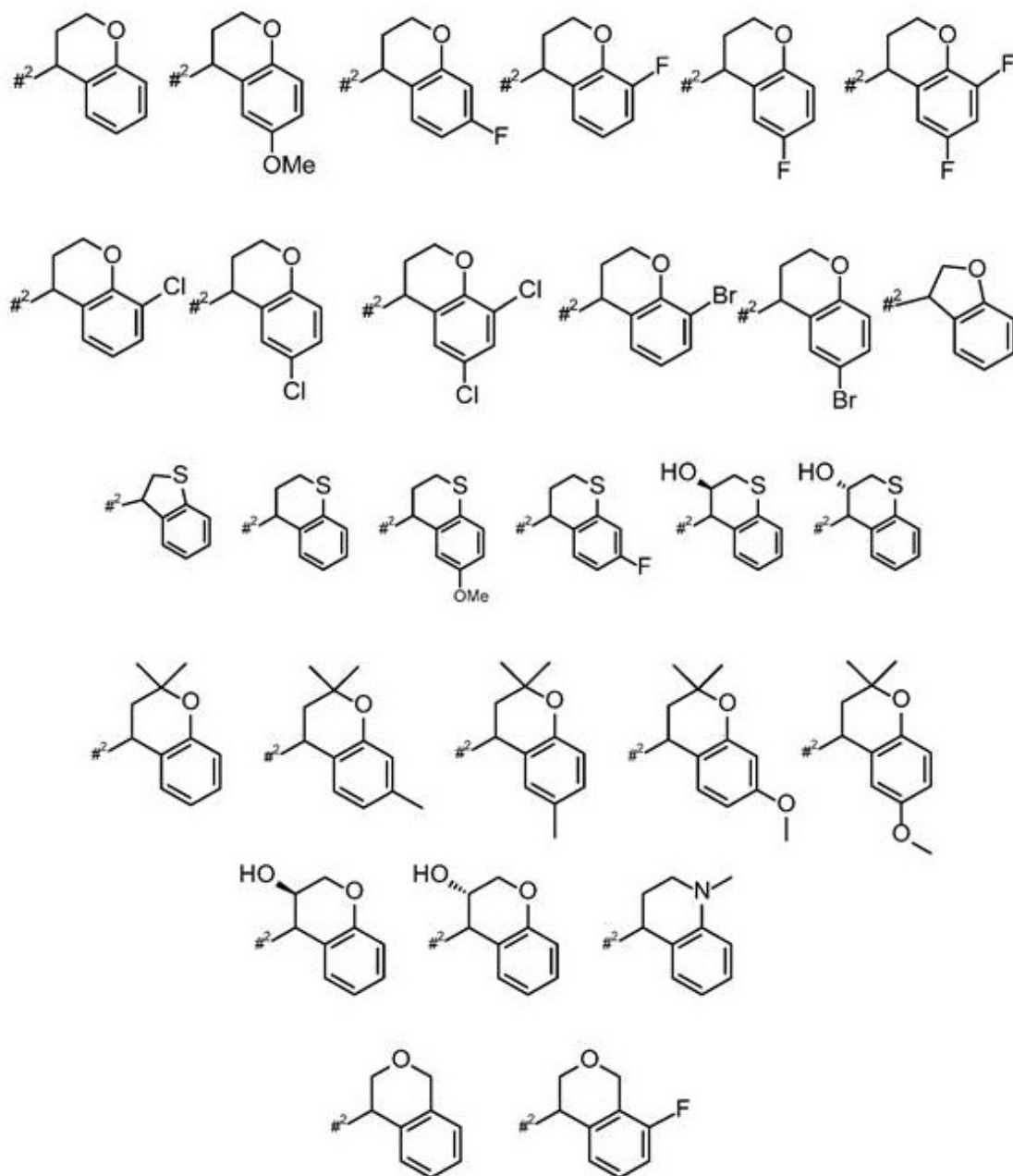
[0094] 根据第一个方面的第五实施方案，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐，和它们的混合物，其中：

T选自根据上文所示的式的基团T¹ - T⁶；

L选自根据上文所示的式的基团L¹ - L¹⁰；

A选自





#²指示基团L和A之间的键合位置

R¹是氢或甲基,

R²选自

氢、氯、碘、-C(O)-N(CH₃)₂,

-NR¹²R¹³;

-OR¹⁴;

-SR¹⁵、-S(O)R¹⁵、-SO₂R¹⁵;

甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、乙烯基、丙烯基、环戊烯基、环己烯基,各自任选被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自-OH、氰基、乙氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、甲氧基、NH₂、N(CH₃)₂、N(CH₃)C(O)CH₃;和

单环或双环杂环,其选自氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、吡咯烷、四氢呋喃、吡啶烷、咪

唑烷、1,2,4-三唑烷、哌啶、哌嗪、四氢吡喃、四氢吡啶、二氢-2H-吡喃、1,2-噁唑烷、1,2-噁嗪、吗啉、硫代吗啉、3,4-二氢异喹啉、2,3-二氢-吡啶、1,3-二氢-异吡啶、3,9-二氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬烷、6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷、8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷、噻吩、咪唑、吡唑、1,2,4-三唑、1,2,3-三唑、1,2,3,4-四唑、吡啶、二氢吡啶、嘧啶、四氢嘧啶、4-氧杂-7-氮杂螺[2.5]辛烷，各自任选被1、2、3或4个取代基取代，所述取代基独立地选自氟、氯、氰基、-OH、氧代、-COOH、甲氧基-C(O)-、乙氧基-C(O)-、叔丁氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、甲基、甲基-C(O)-、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基-、甲氧基甲基-、-NH₂、-NMe₂、吡咯烷，

R³是氢或甲基，

R⁴选自氢、氟、氯、-OH、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基和NH₂，

R⁵选自氢、氟、氯、-OH、氰基、甲基、甲氧基和三氟甲基，

R⁶选自氢、氟、氯、-OH、氰基、甲基和甲氧基，

R¹²和R¹³独立地选自

氢、-NH(-C(O)-甲基)、甲氧基；

甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、环丙基、环丁基、苄基、1-苯基乙基，各自任选被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自氟、-OH、-COOH、甲氧基-C(O)-、乙氧基-C(O)-、叔丁氧基-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NMe₂、-NH-C(O)-甲基、甲基、甲氧基、环丙基、-NH₂、NMe₂、S-甲基、S(O)-甲基、SO₂-甲基和(EtO)₂P(=O)-；

杂环基-甲基、杂环基-乙基，其中所述杂环基取代基选自氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢吡喃、吡咯烷、吗啉、吡唑、咪唑、1,2,4-噁二唑、吡啶，各自任选被1个独立地选自氟、氯、-OH、氧代和甲基的取代基取代；

苯基；

2,3-二氢-1H-茚，和

单环或双环杂环，其选自氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、吡咯烷、吗啉、四氢吡喃、吡啶和吡唑，各自任选被1或2个独立地选自氟、氯、-OH、氧代、甲基的取代基取代；

R¹⁴选自

甲基、乙基、异丙基、丁基、环戊基、苄基，各自任选被1或2个独立地选自氟、-OH、甲基、甲氧基和环戊基的取代基取代；和

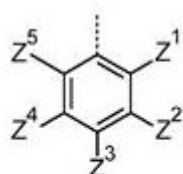
单环或双环杂环，其选自吡咯烷和四氢吡喃，

R¹⁵选自

甲基和乙基，各自任选被1个独立地选自-OH和-COOH的取代基取代；和

吡啶，

Q是式(Q1)的取代苯基环



(Q1)

其中：

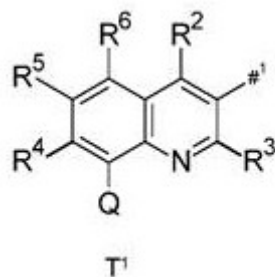
Z^1 和 Z^5 独立地选自氢、氟、氯、甲基、三氟甲基和甲氧基,

Z^2 和 Z^4 独立地选自氢、氟、氯、-OH、氰基、甲基、乙基、叔丁基、-NHMe、-NMe₂、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、-SMe和吗啉基,和

Z^3 独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基、二氟甲氧基和-NMe₂。

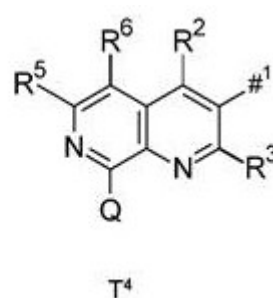
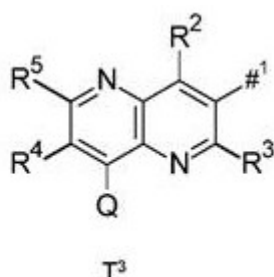
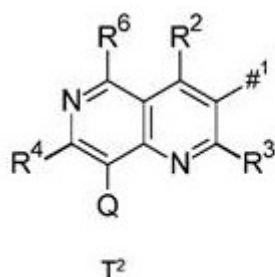
[0095] 根据第一个方面的进一步优选的实施方案,本发明涵盖如上述任一实施方案中定义的通式(I)的化合物,其中T选自下列基团的任一种:

在最优选的实施方案中,本发明涵盖如本文所述的任一实施方案中定义的通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,和它们的混合物,其中T选自基团T¹:



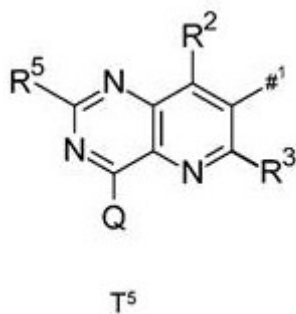
#¹指示基团T和L之间的键合位置。

[0096] 本发明的进一步实施方案涵盖如本文所述的任一实施方案中定义的通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,和它们的混合物,其中T选自基团T²、T³和T⁴:



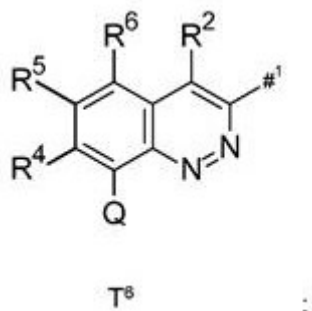
#¹指示基团T和L之间的键合位置。

[0097] 本发明的进一步实施方案涵盖如本文所述的任一实施方案中定义的通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,和它们的混合物,其中T选自基团T⁵:



#¹指示基团T和L之间的键合位置。

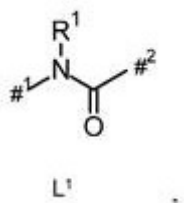
[0098] 本发明的进一步实施方案涵盖如本文所述的任一实施方案中定义的通式 (I) 的化合物, 及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐, 和它们的混合物, 其中T选自基团T6⁵:



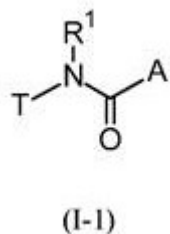
#¹指示基团T和L之间的键合位置。

[0099] 根据第一个方面的进一步优选的实施方案, 本发明涵盖如上述任一实施方案中定义的通式 (I) 的化合物, 其中L选自下列基团的任一种:

在进一步最优选的实施方案中, 本发明涵盖如本文所述的任一实施方案中定义的通式 (I) 的化合物, 及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐, 和它们的混合物, 其中L选自基团L¹:

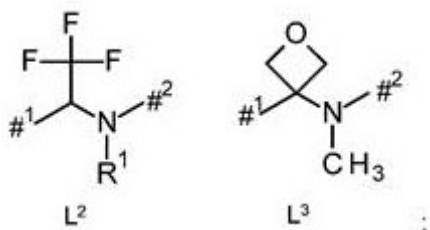


以形成通式 (I-1) 的化合物:



其中R¹、T和A具有本文任何地方描述的任一实施方案的含义。

[0100] 本发明的进一步实施方案涵盖如本文所述的任一实施方案中定义的通式 (I) 的化合物, 及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐, 和它们的混合物, 其中L选自基团L²和L³:

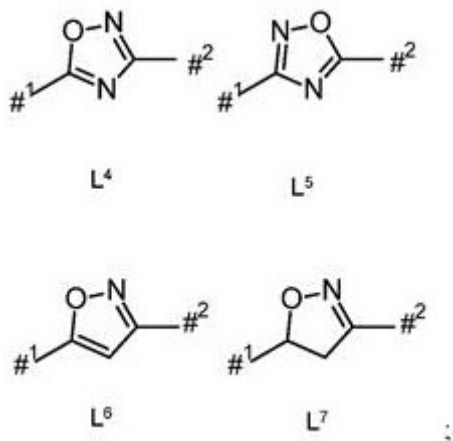


其中

#¹指示基团T和L之间的键合位置，

#²指示基团L和A之间的键合位置。

[0101] 本发明的进一步实施方案涵盖如本文所述的任一实施方案中定义的通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,和它们的混合物,其中L选自基团L⁴、L⁵、L⁶和L⁷:

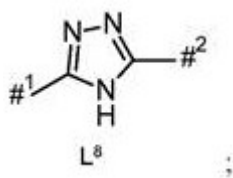


其中

#¹指示基团T和L之间的键合位置，

#²指示基团L和A之间的键合位置。

[0102] 本发明的进一步实施方案涵盖如本文所述的任一实施方案中定义的通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,和它们的混合物,其中L选自基团L⁸:

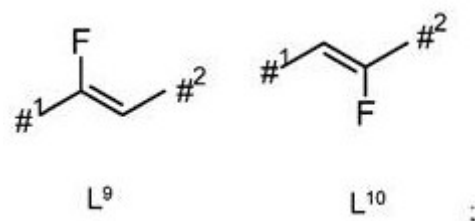


其中

#¹指示基团T和L之间的键合位置，

#²指示基团L和A之间的键合位置。

[0103] 本发明的进一步实施方案涵盖如本文所述的任一实施方案中定义的通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,和它们的混合物,其中L选自基团L⁹和L¹⁰:



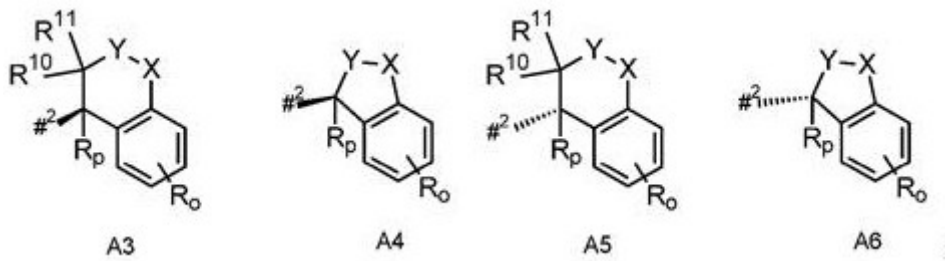
其中

#¹指示基团T和L之间的键合位置，

#²指示基团L和A之间的键合位置。

[0104] 根据第一个方面的进一步优选的实施方案,本发明涵盖如本文所述的任一实施方案中定义的通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,和它们的混合物,其中

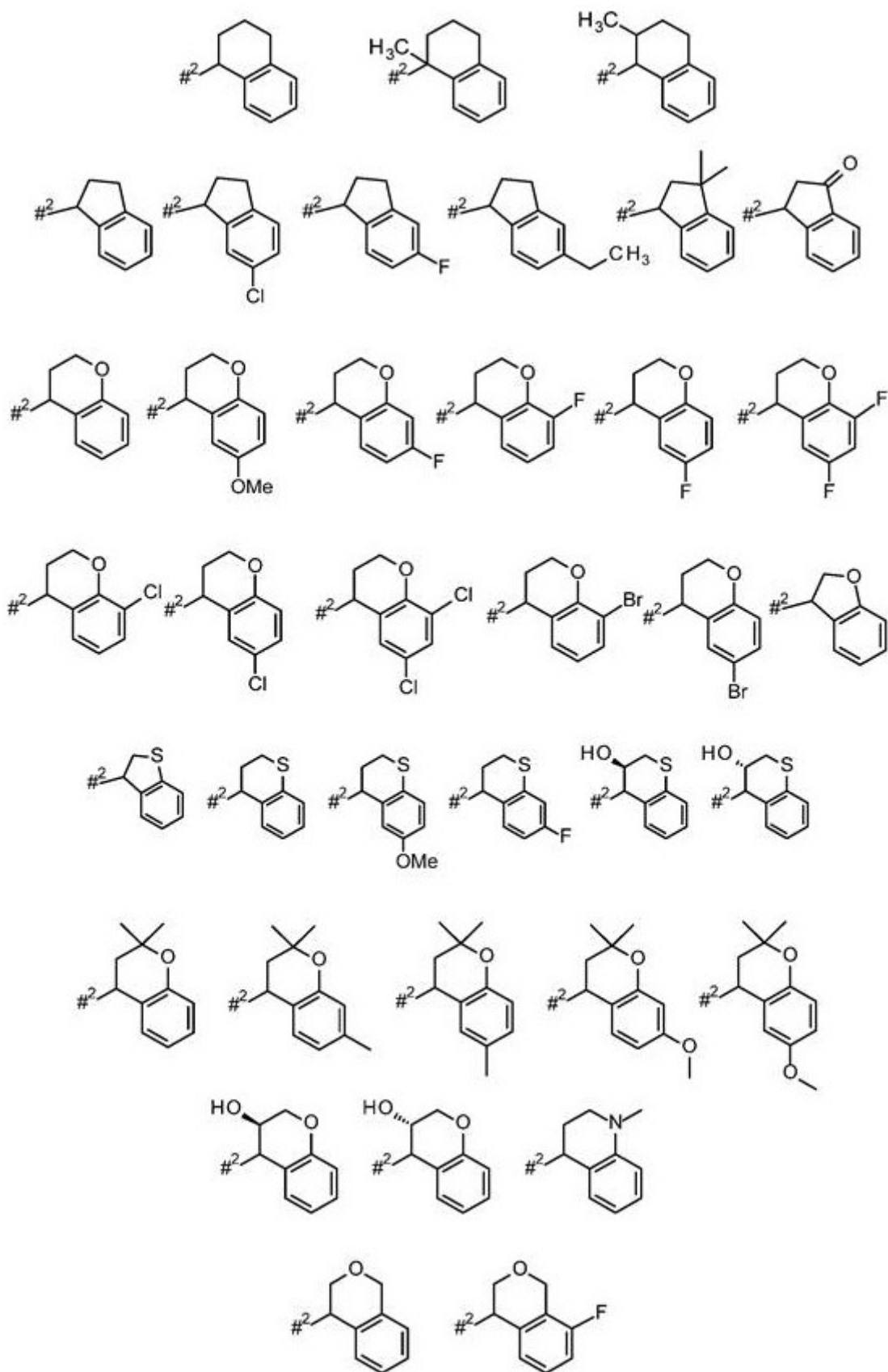
A是A3、A4、A5或A6



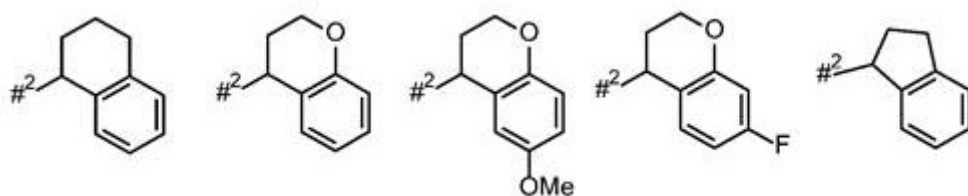
其中

#²指示基团L和A之间的键合位置。

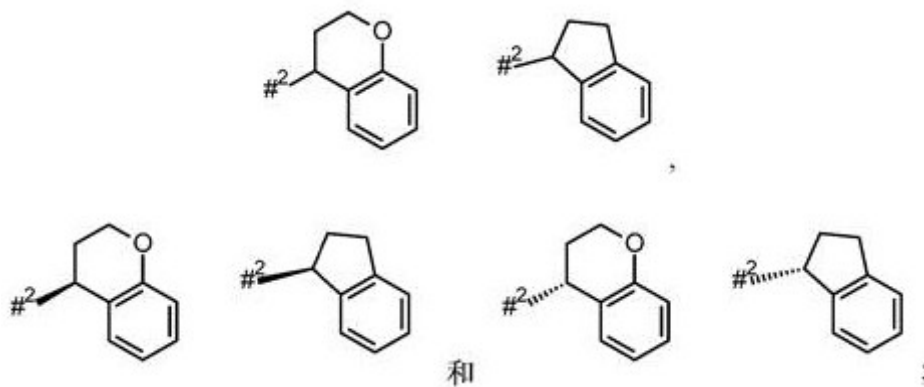
[0105] 根据第一个方面的进一步优选的实施方案,本发明涵盖如本文所述的任一实施方案中定义的通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,和它们的混合物,其中A选自:



A优选选自：



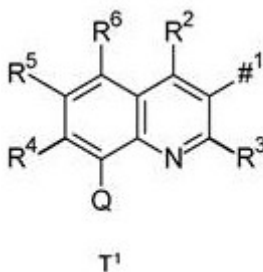
A更优选选自：



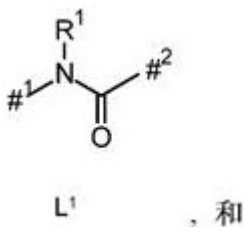
其中

#²指示基团L和A之间的键合位置。

[0106] 在第一个方面的一个特别优选的实施方案中，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐，和它们的混合物，其中T选自基团T¹：

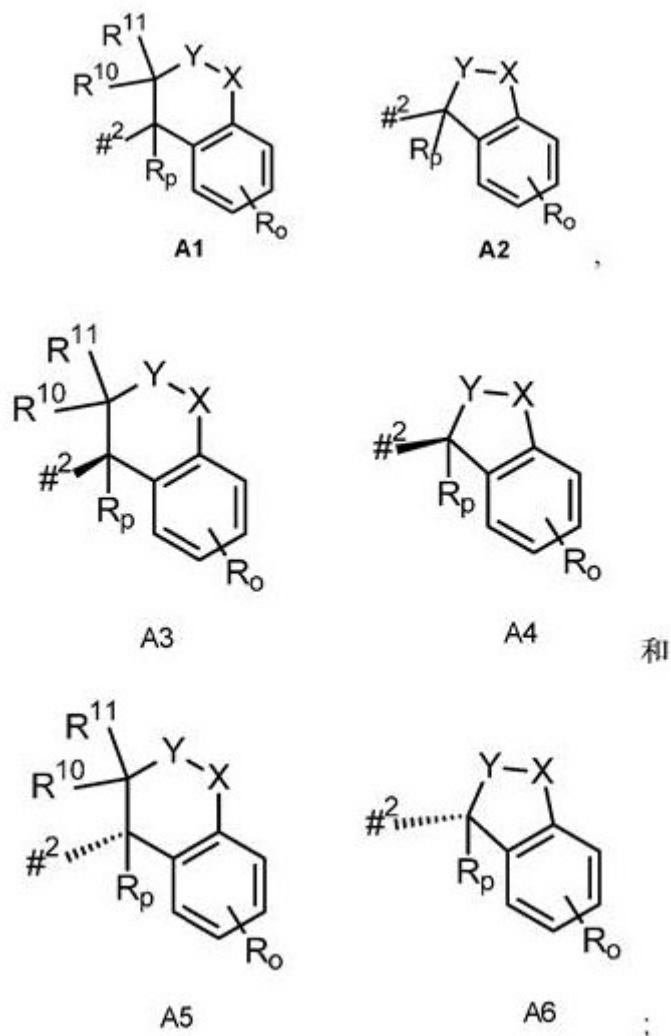


L选自基团L¹：

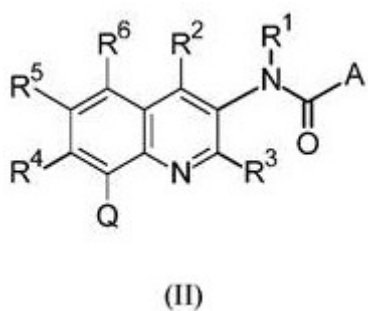


A选自：

A1、A2、A3、A4、A5和A6

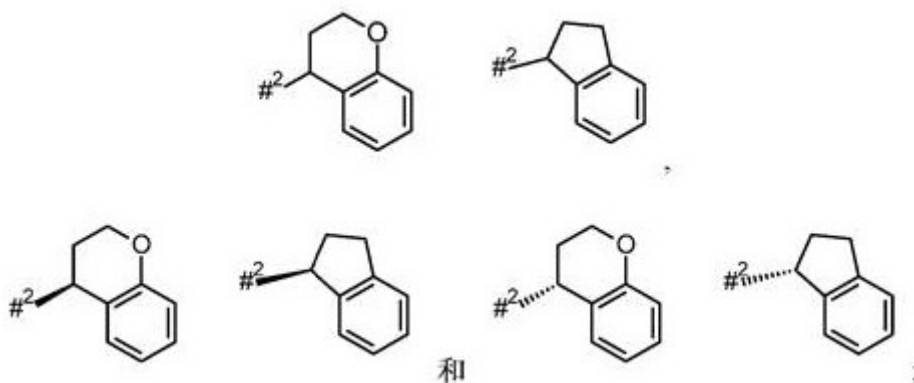


以形成通式(II)的化合物:

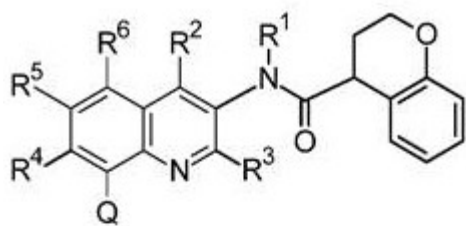


其中 R^1 至 R^6 和Q具有本文任何地方描述的任一实施方案的含义,且A是A1、A2、A3、A4、A5或A6。

[0107] 在第一个方面的进一步特别优选的实施方案中,本发明涵盖上述通式(II)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,和它们的混合物,其中A选自:



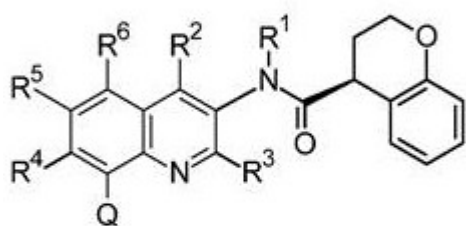
以形成通式 (III-1)、(III-2)、(III-3)、(III-4)、(III-5) 和 (III-6) 的化合物



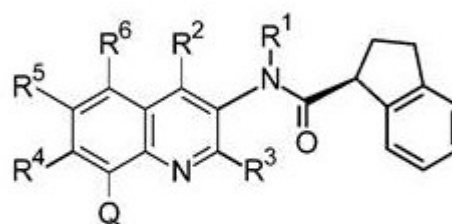
(III-1)



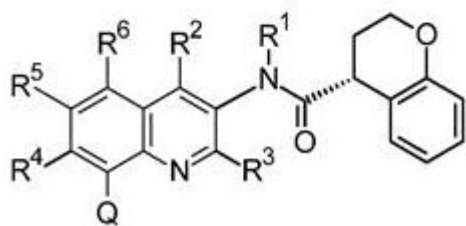
(III-2)



(III-3)



(III-4)



(III-5)



(III-6)

其中 R^1 至 R^6 和 Q 具有本文任何地方描述的任一实施方案的含义。

[0108] 根据第一个方面的进一步优选的实施方案,本发明涵盖如本文所述的任一实施方案中定义的通式 (I) 的化合物,其中

R^1 是氢或甲基。

[0109] 根据第一个方面的进一步优选的实施方案,本发明涵盖如本文所述的任一实施方案中定义的通式 (I) 的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,和它们的混合物,其中

R^2 选自

氢、氯、碘、 $-C(O)-N(CH_3)_2$,

$-NR^{12}R^{13}$;

$-OR^{14}$;

$-SR^{15}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$;

甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、乙烯基、丙烯基、环戊烯基、环己烯基,各自任选被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自-OH、氰基、乙氧基- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、甲氧基、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(CH_3)-C(O)CH_3$;和

单环或双环杂环,其选自氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、吡咯烷、四氢呋喃、吡啶烷、咪唑烷、1,2,4-三唑烷、哌啶、哌嗪、四氢吡喃、四氢吡啶、二氢-2H-吡喃、1,2-噁唑烷、1,2-噁嗪、吗啉、硫代吗啉、3,4-二氢异喹啉、2,3-二氢-吡啶、1,3-二氢-异吡啶、3,9-二氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬烷、6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷、8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷、噻吩、咪唑、吡唑、1,2,4-三唑、1,2,3-三唑、1,2,3,4-四唑、吡啶、二氢吡啶、嘧啶、四氢嘧啶、4-氧杂-7-氮杂螺[2.5]辛烷,各自任选被1、2、3或4个取代基取代,所述取代基独立地选自氟、氯、氰基、-OH、氧代、 $-COOH$ 、甲氧基- $C(O)-$ 、乙氧基- $C(O)-$ 、叔丁氧基- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、甲基、甲氧基- $C(O)-$ 、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基-、甲氧基甲基-、 $-NH_2$ 、 $-NMe_2$ 、吡咯烷。

[0110] 根据第一个方面的进一步优选的实施方案,本发明涵盖如本文所述的任一实施方案中定义的通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,和它们的混合物,其中

R^2 选自

氢、氯,

$-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$,

甲氧基、乙氧基,

甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基;和

单环杂环,其选自四氢吡喃、吗啉和硫代吗啉。

[0111] 根据第一个方面的进一步优选的实施方案,本发明涵盖如本文所述的任一实施方案中定义的通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,和它们的混合物,其中

R^2 选自

$-N(CH_3)_2$ 、乙基、四氢吡喃和吗啉。

[0112] 根据第一个方面的进一步优选的实施方案,本发明涵盖如本文所述的任一实施方案中定义的通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,和它们的混合物,其中

R^3 选自氢、氯和甲基;

优选选自氢和甲基。

[0113] 根据第一个方面的进一步优选的实施方案,本发明涵盖如本文所述的任一实施方案中定义的通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,和它们的混合物,其中

R^4 选自氢、氟、氯、-OH、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基和 NH_2 ;

优选选自氢、氟、氯、甲基和三氟甲基；

更优选选自氢、氟和氯。

[0114] 根据第一个方面的进一步优选的实施方案，本发明涵盖如本文所述的任一实施方案中定义的通式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐，和它们的混合物，其中

R^5 选自氢、氟、氯、-OH、氰基、甲基、甲氧基和三氟甲基，

优选选自氢、氟、氯和甲基。

[0115] 根据第一个方面的进一步优选的实施方案，本发明涵盖如本文所述的任一实施方案中定义的通式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐，和它们的混合物，其中

R^6 选自氢、氟、氯、-OH、氰基、甲基和甲氧基，

优选选自氢、氟、氯和甲基。

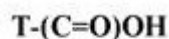
[0116] 根据第一个方面的进一步优选的实施方案，本发明涵盖如本文所述的任一实施方案中定义的通式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐，和它们的混合物，其中在可能的取代基(Q1)至(Q7)中，最优选的选择是如上文详细定义的式(Q1)的取代苯基环。

[0117] 本发明特别涵盖下文的“实施例部分”中公开的通式(I)的化合物。

[0118] 根据本发明的通式(I)的化合物可根据如本发明的“实验部分”中所示的方案1至8(通用程序和用于制备实施例1至18的程序)制备。所述方案和程序阐明本发明的通式(I)的化合物的合成途径并且无意构成限制。本领域技术人员清楚的是，如方案1至8中例举的转化顺序可以各种方式修改。这些方案中例举的转化顺序因此无意构成限制。此外，可以在例举的转化之前和/或之后实现取代基T、Q、A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 任一个的互变。这些改性可以是例如引入保护基、裂解保护基、还原或者氧化官能团、卤化、金属化、取代或本领域技术人员已知的其它反应。这些转化包括引入能使取代基进一步互变的官能团的那些。适当的保护基及其引入和裂解是本领域技术人员公知的(参见例如T.W. Greene和P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, Wiley 1999)。在随后的段落中描述了具体实例。

[0119] 下面在方案1至8中描述用于制备通式(I)的化合物的几种途径。

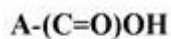
[0120] 根据第二个方面，本发明涵盖制备如上文定义的通式(I)、(II)、(III-1)、(III-2)、(III-3)、(III-4)、(III-5)和(III-6)的化合物的方法，特别例如制备其中基团L具有如上文定义的L1的含意的通式(I)的化合物(在本文中表示为式(I-1)的化合物)的方法，这样的方法包括步骤：使通式(T-Int-1)的中间体化合物反应：



成通式(T-Int-2)的中间体化合物：

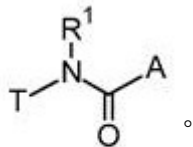


接着是使中间体化合物 (T-Int-2) 与通式 (1Y) 的化合物反应的步骤:



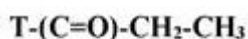
(1Y)

由此产生根据式 (I-1) 的通式 (I) 的化合物, 其中 L 的含义 = L¹:



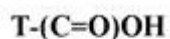
(I-1)

[0121] 所述制备 L 的含义 = L¹ 的通式 (I) 的化合物的方法可进一步包括在先步骤: 使通式 (T-Int-0) 的中间体化合物反应



(T-Int-0)

成通式 (T-Int-1) 的中间体化合物:



(T-Int-1)

[0122] 在此, T、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 和 Q 具有如上文对通式 (I) 的化合物所定义的含义。

[0123] 如上所述的制备通式 (I)、(I-1)、(II)、(III-1)、(III-2)、(III-3)、(III-4)、(III-5) 和 (III-6) 的化合物的方法可进一步包括使用相应的 (i) 溶剂和/或 (ii) 碱或酸将所得化合物 (I)、(I-1)、(II)、(III-1)、(III-2)、(III-3)、(III-4)、(III-5) 或 (III-6) 分别转化成溶剂合物、盐和/或这些盐的溶剂合物的任选步骤。

[0124] 本发明涵盖制备本发明的通式 (I) 的化合物的方法, 所述方法包括如下文的“实验部分”中所述的步骤。

[0125] 根据第三个方面, 本发明涵盖可用于制备上述通式 (I) 的化合物的中间体化合物, 特别例如在下文的“实施例部分”中公开的中间体化合物。

[0126] 本发明的通式 (I)、(I-1)、(II)、(III-1)、(III-2)、(III-3)、(III-4)、(III-5) 和 (III-6) 的化合物可通过本领域技术人员已知的任何方法转化成任何盐, 优选如本文所述的可药用盐。类似地, 本发明的通式 (I) 的化合物的任何盐可通过本领域技术人员已知的任何方法转化成游离化合物。

[0127] 本发明的通式 (I)、(I-1)、(II)、(III-1)、(III-2)、(III-3)、(III-4)、(III-5) 和 (III-6) 的化合物表现出有价值的药理学作用谱, 这是无法预测到的。已经令人惊讶地发现本发明的化合物有效地与 S1o-1 相互作用, 因此所述化合物可能用于治疗或预防疾病, 优选蠕虫感染, 特别是胃肠道和肠外蠕虫感染, 更特别是人类和动物中的胃肠道和肠外线虫感染。

[0128] 本发明的化合物可用于控制、治疗和/或预防蠕虫感染, 特别是胃肠道和肠外蠕虫感染。这种方法包括给予需要其的哺乳动物一定量的本发明的化合物或其可药用盐、异构

体、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯；该量有效治疗该障碍。

[0129] 在另一个方面，这种方法包括给予需要其的鸟类，即笼鸟或特别是家禽一定量的本发明的化合物或其可药用盐、异构体、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯；该量有效治疗该障碍。

[0130] 尤其在兽医学领域中，具有有利的恒温动物毒性的本发明的化合物适用于控制在动物育种和畜牧业中在家畜、种畜、动物园动物、实验室动物、实验动物和家养动物中出现的寄生虫，特别是蠕虫。它们对寄生虫，特别是蠕虫的所有或特定发育阶段有效。

[0131] 农畜包括，例如，哺乳动物，如绵羊、山羊、马、驴、骆驼、水牛、兔、驯鹿、麝鹿，特别是牛和猪；或禽类，如火鸡、鸭、鹅，特别是鸡；或鱼和甲壳动物，例如在水产养殖。

[0132] 家养动物包括，例如，哺乳动物，如仓鼠、豚鼠、大鼠、小鼠、南美栗鼠、雪貂，或特别是犬、猫；笼鸟；爬行动物、两栖动物或观赏鱼。

[0133] 本发明还提供治疗蠕虫感染，特别是胃肠道和肠外蠕虫感染，更特别是胃肠道和肠外线虫感染的方法。

[0134] 这些障碍在动物中已经得到充分表征，并可通过给予本发明的药物组合物进行治疗。

[0135] 本文所用的术语“治疗”依常规使用，例如为了对抗、缓和、减轻、缓解、改善疾病或障碍如线虫感染的状况而管理或护理受试者。特别地，特别在动物健康或兽医学领域中，术语“治疗”包括预防性、metaphylactic或治疗性处置。

[0136] 对人类或动物致病性的蠕虫包括，例如，棘头纲、线虫、舌形虫属和扁形动物(platyhelmintha) (例如单殖亚纲(monogenea)、绦虫和吸虫)。

[0137] 示例性的蠕虫包括，但不限于：

单殖亚纲(Monogenea)：例如：指环虫属(Dactylogyrus spp.)、三代虫属(Gyrodactylus spp.)、Microbothrium spp.、多盘虫属(Polystoma spp.)、Troglocephalus spp。

[0138] 绦虫：来自假叶目，例如：槽裂属(Bothridium spp.)、裂头属(Diphyllbothrium spp.)、复殖孔属(Diplogonoporus spp.)、Ichthyobothrium spp.、Ligula spp.、Schistocephalus spp.、迭宫绦虫属(Spirometra spp.)；

来自Cyclophyllida目，例如：Andrya spp.、裸头绦虫属(Anoplocephala spp.)、Avitellina spp.、Bertiella spp.、Cittotaenia spp.、戴文氏绦虫属(Davainea spp.)、双睾绦虫属(Diorchis spp.)、Diplopylidium spp.、复孔绦虫属(Dipylidium spp.)、棘球绦虫属(Echinococcus spp.)、Echinocotyle spp.、Echinolepis spp.、泡尾绦虫属(Hydaticera spp.)、膜壳绦虫属(Hymenolepis spp.)、Joyeuxiella spp.、中殖孔属(Mesocestoides spp.)、莫尼茨属(Moniezia spp.)、副裸头绦虫属(Paranoplocephala spp.)、瑞立绦虫属(Raillietina spp.)、Stilesia spp.、带绦虫属(Taenia spp.)、Thysaniezia spp.、Thysanosoma spp。

[0139] 吸虫：来自复殖类，例如：澳毕吸虫属(Austrobilharzia spp.)、短咽吸虫属(Brachylaima spp.)、杯殖吸虫属(Calicophoron spp.)、下殖吸虫属(Catatropis spp.)、支睾吸虫属(Clonorhynchis spp.)、肛瘤吸虫属(Collyriclum spp.)、殖盘吸虫属(Cotylophoron spp.)、环腔吸虫属(Cyclocoelum spp.)、双腔吸虫属(Dicrocoelium

spp.)、复口吸虫属(*Diplostomum* spp.)、棘隙吸虫属(*Echinochasmus* spp.)、棘缘吸虫属(*Echinoparyphium* spp.)、棘口吸虫属(*Echinostoma* spp.)、阔盘吸虫属(*Eurytrema* spp.)、片吸虫属(*Fasciola* spp.)、拟片吸虫属(*Fasciolides* spp.)、姜片虫属(*Fasciolopsis* spp.)、菲策吸虫属(*Fischöderius* spp.)、腹袋吸虫属(*Gastrothylacus* spp.)、巨毕吸虫属(*Gigantobilharzia* spp.)、巨盘吸虫属(*Gigantocotyle* spp.)、异形吸虫属(*Heterophyes* spp.)、低颈吸虫属(*Hypoderaeum* spp.)、彩蚴吸虫属(*Leucochloridium* spp.)、后殖吸虫属(*Metagonimus* spp.)、次睾吸虫属(*Metorchis* spp.)、*Nanophyetus* spp.、背孔吸虫属(*Notocotylus* spp.)、后睾吸虫属(*Opisthorchis* spp.)、鸟毕吸虫属(*Ornithobilharzia* spp.)、并殖吸虫属(*Paragonimus* spp.)、同盘吸虫属(*Paramphistomum* spp.)、斜睾吸虫属(*Plagiorchis* spp.)、茎双穴吸虫属(*Posthodiplostomum* spp.)、前殖吸虫属(*Prosthogonimus* spp.)、裂体吸虫属(*Schistosoma* spp.)、毛毕属(*Trichobilharzia* spp.)、隐孔吸虫属(*Troglostrongylus* spp.)、盲腔属(*Typhlocoelum* spp.)。

[0140] 线虫：来自旋毛虫(*Trichinellida*)目，例如：毛细线虫属(*Capillaria* spp.)、优鞘线虫属(*Eucoleus* spp.)、*Paracapillaria* spp.、旋毛虫属(*Trichinella* spp.)、*Trichomosoides* spp.、鞭虫属(*Trichuris* spp.)

来自垫刃(*Tylenchida*)目，例如：*Micronema* spp.、*Parastrongyloides* spp.、类圆线虫属(*Strongyloides* spp.)

来自小杆目，例如：猫圆线虫属(*Aelurostrongylus* spp.)、裂口线虫属(*Amidostomum* spp.)、钩虫属(*Ancylostoma* spp.)、血管圆线虫属(*Angiostrongylus* spp.)、*Bronchonema* spp.、仰钩虫属(*Bunostomum* spp.)、夏伯特线虫属(*Chabertia* spp.)、古柏属(*Cooperia* spp.)、*Cooperioides* spp.、*Crenosoma* spp.、盅口属(*Cyathostomum* spp.)、*Cyclococercus* spp.、环齿口钩虫属(*Cyclodontostomum* spp.)、*Cylicocyclus* spp.、杯冠线虫属(*Cylicostephanus* spp.)、*Cylindropharynx* spp.、囊尾线虫属(*Cystocaulus* spp.)、*Dictyocaulus* spp.、鹿圆线虫属(*Elaphostrongylus* spp.)、*Filaroides* spp.、球头属(*Globocephalus* spp.)、细纹线虫属(*Graphidium* spp.)、*Gyaloccephalus* spp.、血矛线虫属(*Haemonchus* spp.)、*Heligmosomoides* spp.、猪圆线虫属(*Hyostomylus* spp.)、*Marshallagia* spp.、后圆线虫属(*Metastrongylus* spp.)、*Muellerius* spp.、板口线虫属(*Necator* spp.)、细颈线虫属(*Nematodirus* spp.)、*Neostrongylus* spp.、钩虫属(*Nippostrongylus* spp.)、*Obeliscoides* spp.、食道齿属(*Oesophagodontus* spp.)、结节线虫属(*Oesophagostomum* spp.)、盘头线虫属(*Ollulanus* spp.)；鸟圆线虫属(*Ornithostrongylus* spp.)、*Oslerus* spp.、奥斯特属(*Ostertagia* spp.)、副古柏属(*Paracooperia* spp.)、*Paracrenosoma* spp.、*Parafilaroides* spp.、*Parelaphostrongylus* spp.、肺尾属(*Pneumocaulus* spp.)、肺圆线虫属(*Pneumostrongylus* spp.)、杯口线虫属(*Poteriostomum* spp.)、原圆线虫属(*Protostrongylus* spp.)、尖尾线虫属(*Spicocaulus* spp.)、*Stephanurus* spp.、圆线虫属(*Strongylus* spp.)、比翼属(*Syngamus* spp.)、背带线虫属(*Teladorsagia* spp.)、毛线属(*Trichonema* spp.)、毛圆线虫属(*Trichostrongylus* spp.)、三齿属(*Triodontophorus* spp.)、隐圆线虫属(*Troglostrongylus* spp.)、弯口线虫属(*Uncinaria* spp.)。

[0141] 来自旋尾目(Spirurida),例如:棘唇线虫属(*Acanthocheilonema* spp.)、异尖线虫属(*Anisakis* spp.)、鸡蛔虫属(*Ascaridia* spp.);蛔虫属(*Ascaris* spp.)、*Ascarops* spp.、无刺线虫属(*Aspiculuris* spp.)、贝蛔虫属(*Baylisascaris* spp.)、布鲁格氏丝虫属(*Brugia* spp.)、*Cercopithifilaria* spp.、*Crassicauda* spp.、*Dipetalonema* spp.、恶丝虫属(*Dirofilaria* spp.)、龙线属(*Dracunculus* spp.);*Draschia* spp.、蛲虫属(*Enterobius* spp.)、丝虫属(*Filaria* spp.)、颚口线虫属(*Gnathostoma* spp.)、筒线虫属(*Gongylonema* spp.)、丽线虫属(*Habronema* spp.)、异刺线虫属(*Heterakis* spp.);*Litomosoides* spp.、*Loa* spp.、盘尾属(*Onchocerca* spp.)、尖尾线虫属(*Oxyuris* spp.)、*Parabronema* spp.、*Parafilaria* spp.、副蛔虫属(*Parascaris* spp.)、栓尾线虫属(*Passalurus* spp.)、泡翼线虫属(*Physaloptera* spp.)、普氏线虫属(*Probstmayria* spp.)、*Pseudofilaria* spp.、腹腔丝虫属(*Setaria* spp.)、*Skjrabinema* spp.、旋尾线虫属(*Spirocerca* spp.)、冠丝虫属(*Stephanofilaria* spp.)、*Strongyluris* spp.、管状线虫属(*Syphacia* spp.)、吸吮线虫属(*Thelazia* spp.)、弓蛔线虫属(*Toxascaris* spp.)、弓蛔虫属(*Toxocara* spp.)、吴策线虫属(*Wuchereria* spp.)、

棘头纲(*Acantocephala*):来自*Oligacanthorhynchida*目,例如:巨吻棘虫属(*Macracanthorhynchus* spp.)、*Prosthenorchis* spp.;来自*Moniliformida*目,例如:念珠棘虫属(*Moniliformis* spp.)

来自*Polymorphida*目,例如:细颈棘头虫属(*Filicollis* spp.);来自*Echinorhynchida*目,例如棘头虫属(*Acanthocephalus* spp.)、棘吻虫属(*Echinorhynchus* spp.)、*Leptorhynchoides* spp.

[0142] 舌形动物类(*Pentastoma*):来自*Porocephalida*目,例如舌形虫属(*Linguatula* spp.)。

[0143] 本发明的化合物特别可用于治疗和防止,即预防蠕虫感染,特别是胃肠道和肠外蠕虫感染,更特别是胃肠道和肠外线虫感染。

[0144] 通过使用本发明的化合物控制动物寄生虫,特别是蠕虫,意在减少或预防疾病、死亡病例和工作性能下降病例(就肉、奶、羊毛、皮革、蛋、蜜等而言),以实现更经济和更简单的动物饲养和实现更好的动物福利。

[0145] 关于动物健康领域,本文所用的术语“控制”是指本发明的化合物在被此类寄生虫感染的动物中在无害程度上有效降低相应寄生虫的发生率。更具体地,本文所用的“控制”是指本发明的化合物有效杀死各自的寄生虫、抑制其生长或抑制其增殖。

[0146] 根据进一步方面,本发明涵盖用于治疗或预防疾病,特别是蠕虫感染,特别是胃肠道和肠外蠕虫感染,更特别是胃肠道和肠外线虫感染的如上所述的通式(I)、(I-1)、(II)、(III-1)、(III-2)、(III-3)、(III-4)、(III-5)和(III-6)的化合物、或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,特别是其可药用盐,或它们的混合物。

[0147] 根据本发明的化合物的药物活性可通过它们与Slc-1离子通道的相互作用解释。

[0148] 根据进一步方面,本发明涵盖如上所述的通式(I)、(I-1)、(II)、(III-1)、(III-2)、(III-3)、(III-4)、(III-5)和(III-6)的化合物、或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,特别是其可药用盐,或它们的混合物用于治疗或预防疾病,特别是蠕虫感染,特别是胃肠道和肠外蠕虫感染,更特别是胃肠道和肠外线虫感染的用途。

[0149] 根据进一步方面,本发明涵盖如上所述的通式(I)、(I-1)、(II)、(III-1)、(III-2)、(III-3)、(III-4)、(III-5)和(III-6)的化合物、或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,特别是其可药用盐,或它们的混合物在治疗或预防疾病,特别是蠕虫感染,特别是胃肠道和肠外蠕虫感染,更特别是胃肠道和肠外线虫感染的方法中的用途。

[0150] 根据进一步方面,本发明涵盖如上所述的通式(I)、(I-1)、(II)、(III-1)、(III-2)、(III-3)、(III-4)、(III-5)和(III-6)的化合物、或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,特别是其可药用盐,或它们的混合物用于制备用于预防或治疗疾病,特别是蠕虫感染,特别是胃肠道和肠外蠕虫感染,更特别是胃肠道和肠外线虫感染的药物组合物,优选药物的用途。

[0151] 根据进一步方面,本发明涵盖使用有效量的如上所述的通式(I)、(I-1)、(II)、(III-1)、(III-2)、(III-3)、(III-4)、(III-5)和(III-6)的化合物、或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,特别是其可药用盐,或它们的混合物治疗或预防疾病,特别是蠕虫感染,特别是胃肠道和肠外蠕虫感染,更特别是胃肠道和肠外线虫感染的方法。

[0152] 根据进一步方面,本发明涵盖用作抗内寄生虫药的如上所述的通式(I)、(I-1)、(II)、(III-1)、(III-2)、(III-3)、(III-4)、(III-5)和(III-6)的化合物、或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,特别是其可药用盐,或它们的混合物。

[0153] 根据进一步方面,本发明涵盖用作驱虫剂(anthelmintic agent),特别是用作杀线虫剂、杀扁蠕虫剂(platyhelminthicidal agent)、杀棘头虫剂(acanthocephalicidal agent)或杀舌形动物剂(pentastomicidal agent)的如上所述的通式(I)、(I-1)、(II)、(III-1)、(III-2)、(III-3)、(III-4)、(III-5)和(III-6)的化合物、或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,特别是其可药用盐,或它们的混合物。

[0154] 根据进一步方面,本发明涵盖药物组合物,特别是兽药制剂,其包含如上所述的通式(I)、(I-1)、(II)、(III-1)、(III-2)、(III-3)、(III-4)、(III-5)和(III-6)的化合物、或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物、盐,特别是可药用盐,或它们的混合物,和一种或多种赋形剂,特别是一种或多种可药用赋形剂。可以使用以适当的剂型制备这样的药物组合物的常规程序。

[0155] 根据进一步方面,本发明涵盖一种制备药物组合物,特别是兽药制剂的方法,其包含将如上所述的通式(I)、(I-1)、(II)、(III-1)、(III-2)、(III-3)、(III-4)、(III-5)和(III-6)的化合物、或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物、盐,特别是可药用盐,或它们的混合物与一种或多种赋形剂,特别是一种或多种可药用赋形剂混合的步骤。

[0156] 根据进一步方面,本发明涵盖一种使用药物组合物,特别是兽药制剂治疗或预防疾病,特别是蠕虫感染,特别是胃肠道和肠外蠕虫感染,更特别是胃肠道和肠外线虫感染的方法,所述药物组合物,特别是兽药制剂包含有效量的如上所述的通式(I)、(I-1)、(II)、(III-1)、(III-2)、(III-3)、(III-4)、(III-5)和(III-6)的化合物、或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,特别是其可药用盐,或它们的混合物。

[0157] 相应地,本发明涵盖一种通过将驱虫有效量的至少一种上述通式(I)、(I-1)、

(II)、(III-1)、(III-2)、(III-3)、(III-4)、(III-5)和(III-6)的化合物给药于需要其的人类或动物而控制人类和/或动物的蠕虫感染的方法。

[0158] 本发明还涵盖依常规与一种或多种可药用赋形剂一起包含至少一种根据本发明的化合物的药物组合物,特别是兽药制剂,和它们用于上文提到的目的的用途。

[0159] 根据本发明的化合物有可能具有全身和/或局部活性。为此,它们可以以合适方式给药,例如通过口服、肠胃外、肺、鼻、舌下、舌、颊含、直肠、阴道、皮肤、透皮、结膜、经耳途径或作为植入物或支架。这样的给药可以预防性、methaphylactically或治疗性进行。

[0160] 对于这些给药途径,根据本发明的化合物有可能以合适的给药形式给药。

[0161] 对于口服给药,有可能将根据本发明的化合物配制成本领域中已知的快速和/或以调控方式递送本发明的化合物的剂型,例如片剂(未包衣或包衣片剂,例如具有肠溶衣或延迟溶出或不可溶的控释包衣)、口腔崩解片、薄膜剂/圆片、薄膜剂/冻干产物、胶囊(例如硬或软明胶胶囊)、糖衣片剂、颗粒剂、丸剂、咀嚼剂(例如软咀嚼剂)、粉剂、乳剂、混悬剂、气雾剂或溶液剂。有可能将根据本发明的化合物以结晶和/或非晶和/或溶解形式并入所述剂型中。

[0162] 肠胃外给药的实现可避开吸收步骤(例如静脉内、动脉内、心脏内、脊柱内或腰内)或包括吸收(例如肌肉内、皮下、皮内、经皮或腹膜内)。适合肠胃外给药的给药形式尤其是溶液剂、混悬剂、乳剂、冻干产物或无菌粉末形式的注射和输液制剂。

[0163] 适合其它给药途径的实例是吸入剂型[尤其是粉末吸入器、雾化器]、滴鼻剂、鼻溶液剂、鼻喷雾剂;用于舌、舌下或颊含给药的片剂/薄膜剂/圆片/胶囊;栓剂;滴眼剂;眼药膏、洗眼水(eye baths)、眼用嵌入剂(ocular inserts)、滴耳剂、耳喷雾剂、耳粉剂、耳洗剂、耳棉条;阴道胶囊、水混悬剂(洗剂、振荡混合物(mixturae agitandae))、亲脂混悬剂、乳剂、软膏剂、乳膏剂、透皮治疗系统(例如贴剂)、乳液(milk)、糊剂、泡沫剂、spot-ons、扑粉剂、植入物或支架。

[0164] 根据本发明的化合物可并入指定给药形式中。这可以以本身已知的方式通过与可药用赋形剂混合实现。可药用赋形剂尤其包括

- 填料和载体(例如纤维素、微晶纤维素(例如Avicel®)、乳糖、甘露醇、淀粉、磷酸钙(例如Di-Cafos®)),
- 软膏基质(例如凡士林、石蜡、甘油三酯、蜡、羊毛蜡、羊毛蜡醇、羊毛脂、亲水软膏、聚乙二醇),
- 栓剂基质(例如聚乙二醇、可可脂、硬脂),
- 溶剂(例如水、乙醇、异丙醇、甘油、丙二醇、中链甘油三酯脂肪油、液体聚乙二醇、石蜡),
- 表面活性剂、乳化剂、分散剂或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠)、卵磷脂、磷脂、脂肪醇(例如Lanette®)、山梨糖醇酐脂肪酸酯(例如Span®)、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯(例如Tween®)、聚氧乙烯脂肪酸甘油酯(例如Cremophor®)、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚、甘油脂肪酸酯、泊洛沙姆(例如Pluronic®),
- 缓冲剂、酸和碱(例如磷酸盐、碳酸盐、柠檬酸、乙酸、盐酸、氢氧化钠溶液、碳酸铵、氨丁三醇、三乙醇胺),
- 等渗剂(例如葡萄糖、氯化钠),

- 吸附剂(例如高分散二氧化硅),
- 增粘剂、胶凝剂、增稠剂和/或粘合剂(例如聚乙烯基吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、淀粉、卡波姆、聚丙烯酸(例如Carbopol®);藻酸盐、明胶),
- 崩解剂(例如改性淀粉、羧甲基纤维素钠、淀粉羟乙酸钠(例如Explotab®),交联聚乙烯基吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠(例如AcDiSol®),
- 流动调节剂、润滑剂、助流剂和脱模剂(例如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、高分散二氧化硅(例如Aerosil®)),
- 包衣剂(例如糖、虫胶)和用于快速或以调控方式溶解的薄膜或扩散膜的成膜剂(例如聚乙烯基吡咯烷酮(例如Kollidon®)、聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、乙基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(例如Eudragit®)),
- 胶囊材料(例如明胶、羟丙基甲基纤维素),
- 合成聚合物(例如聚丙交酯、聚乙交酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(例如Eudragit®)、聚乙烯基吡咯烷酮(例如Kollidon®)、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、聚环氧乙烷、聚乙二醇和它们的共聚物和嵌段共聚物),
- 增塑剂(例如聚乙二醇、丙二醇、甘油、三醋精、柠檬酸三乙酯、邻苯二甲酸二丁酯),
- 渗透促进剂,
- 稳定剂(例如抗氧化剂,例如抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸钠、丁基羟基茴香醚、丁基羟基甲苯、没食子酸丙酯),
- 防腐剂(例如对羟基苯甲酸酯类、山梨酸、硫柳汞、苯扎氯铵、醋酸氯己定、苯甲酸钠),
- 着色剂(例如无机颜料,例如氧化铁、二氧化钛),
- 香料、甜味剂、味道和/或气味矫正剂。

[0165] 本发明还涉及依常规与一种或多种可药用赋形剂一起包含至少一种根据本发明的化合物的药物组合物,和它们根据本发明的用途。

[0166] 根据另一个方面,本发明涵盖药物组合产品,特别是药物,其包含至少一种本发明的通式(I)的化合物和至少一种或多种附加活性成分,特别是用于治疗和/或预防体内寄生虫和/或体外寄生虫感染。

[0167] 术语“体内寄生虫”在本发明中如本领域技术人员已知的那样使用并特别是指蠕虫。术语“体外寄生虫”在本发明中如本领域技术人员已知的那样使用并特别是指节肢动物,特别是昆虫或螨。

[0168] 特别地,本发明涵盖一种药物组合产品,特别是兽药组合产品,其包含:

- 一种或多种第一活性成分,特别是如上文定义的通式(I)的化合物,和
- 一种或多种附加活性成分,特别是一种或多种杀内寄生虫药和/或杀外寄生虫药。

[0169] 术语“组合产品”在本发明中如本领域技术人员已知的那样使用,所述组合产品可能是固定组合产品、非固定组合产品或套装药盒(kit-of-parts)。

[0170] “固定组合产品”在本发明中如本领域技术人员已知的那样使用并且被定义为其例如第一活性成分,如一种或多种本发明的通式(I)的化合物和附加活性成分一起存在于一个单位剂型中或单一实体中的组合产品。“固定组合产品”的一个实例是其中第一活性成分和附加活性成分存在于同时给药的混合物中,如制剂中的药物组合物。“固定组合产品”的另一实例是其中第一活性成分和附加活性成分存在于一个单位中而未混合的药物组合产品。

[0171] 非固定组合产品或“套装药盒(kit-of-parts)”在本发明中如本领域技术人员已知的那样使用并且被定义为其中第一活性成分和附加活性成分存在于多于一个单位中的组合产品。非固定组合产品或套装药盒(kit-of-parts)的一个实例是其中第一活性成分和附加活性成分分开存在的组合产品。非固定组合产品或套装药盒(kit-of-parts)的组分可以分开、相继、同时、并行或按时间顺序交错给药。

[0172] 本发明的化合物可作为单独药物或与一种或者多种其它药物活性成分联合给药,其中该组合产品不会造成不可接受的副作用。本发明也涵盖这样的药物组合产品。例如,本发明的化合物可以与已知的杀外寄生虫药和/或杀内寄生虫药组合。

[0173] 本文中以其俗名指定的其它或附加活性成分是已知的并描述在例如Pesticide Manual(“The Pesticide Manual” 16th Ed., British Crop Protection Council 2012)中,或可以在互联网上搜索(例如<http://www.alanwood.net/pesticides>)。分类基于本专利申请提交时的现行IRAC Mode of Action Classification Scheme。

[0174] 杀外寄生虫药和/或杀内寄生虫药的实例是杀昆虫剂、杀螨剂和杀线虫剂,特别包括:

(1) 乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制剂,例如氨基甲酸酯,例如棉铃威、涕灭威、恶虫威、丙硫克百威、丁酮威、丁酮砒威、西维因、呋喃丹、丁硫克百威、乙硫苯威、仲丁威、伐虫脒、呋线威、异丙威、甲硫威、灭多威、速灭威、杀线威、抗蚜威、残杀威、硫双威、久效威、啞蚜威、混杀威、XMC和灭杀威;或有机磷酸酯,例如乙酰甲胺磷、甲基吡啶磷、乙基谷硫磷、甲基谷硫磷、硫线磷、氯氧磷、毒虫畏、氯甲磷、甲基毒死蜱、蝇毒磷、杀螟腈、甲基内吸磷、二嗪农、敌敌畏/DDVP、百治磷、乐果、甲基毒虫畏、乙拌磷、EPN、乙硫磷、灭线磷、伐灭磷、苯线磷、杀螟硫磷、倍硫磷、噻唑磷、庚烯磷、imicyafos、异柳磷、O-(甲氧基氨基硫代磷酰基)水杨酸异丙酯、异噁唑磷、马拉硫磷、灭蚜磷、甲胺磷、杀扑磷、速灭磷、久效磷、二溴磷、氧乐果、甲基砒吸磷、对硫磷、甲基对硫磷、稻丰散、甲拌磷、伏杀硫磷、亚胺硫磷、磷胺、辛硫磷、甲基嘧啶磷、丙溴磷、胺丙畏、丙硫磷、吡唑硫磷、哒嗪硫磷、啞硫磷、治螟磷、丁基嘧啶磷、双硫磷、特丁硫磷、杀虫畏、甲基乙拌磷、三唑磷、trichlorfon和蚜灭多。

[0175] (2) GABA-门控氯通道阻滞剂,例如环戊二烯类-有机氯,例如氯丹和硫丹或苯基吡啶(fiproles),例如乙虫腈和氟虫腈。

[0176] (3) 钠通道调节剂,例如拟除虫菊酯,例如氟丙菊酯、丙烯菊酯、d-顺式-反式丙烯菊酯、右旋反式丙烯菊酯、联苯菊酯、生物丙烯菊酯、生物丙烯菊酯S-环戊烯基异构体、生物苄呋菊酯、乙氰菊酯、氟氯氰菊酯、 β -氟氯氰菊酯、三氟氯氰菊酯、 λ -三氟氯氰菊酯、 γ -三氟氯氰菊酯、氯氰菊酯、 α -氯氰菊酯、 β -氯氰菊酯、 θ -氯氰菊酯、 ζ -氯氰菊酯、苯氰菊酯 [(1R)-反式异构体]、溴氰菊酯、烯炔菊酯 [(EZ)-(1R)-异构体]、高氰戊菊酯、依芬普司、甲氰菊酯、氰戊菊酯、氟氰戊菊酯、氟氯苯菊酯、tau-氟胺氰菊酯、苄腈醚、炔咪菊酯、噻恩菊酯、

momfluorothrin、苜氯菊酯、苯醚菊酯 [(1R)-反式异构体]、炔丙菊酯、除虫菊酯(除虫菊属)、苜呋菊酯、氟硅菊酯、七氟菊酯、胺菊酯、胺菊酯 [(1R)-异构体]、四溴菊酯和四氟苯菊酯或DDT或甲氧滴滴涕。

[0177] (4) 烟碱型乙酰胆碱受体(nAChR)竞争性调节剂,例如新烟碱类,例如啉虫脒、噻虫胺、呋虫胺、吡虫啉、烯啶虫胺、噻虫啉和噻虫嗪或烟碱或氟啉虫胺腈或氟吡呋喃酮。

[0178] (5) 烟碱型乙酰胆碱受体(nAChR)别构调节剂,例如多杀菌素(spinosyns),例如乙基多杀菌素和多杀菌素(spinosad)。

[0179] (6) 谷氨酸门控氯离子通道(GluCl)别构调节剂,例如阿维菌素/米尔倍霉素,例如阿巴美丁、甲氨基阿维菌素苯甲酸盐、雷皮菌素和米尔倍霉素。

[0180] (7) 保幼激素模拟物,例如保幼激素类似物,例如烯虫乙酯(hydroprene)、烯虫炔酯(kinoprene)和烯虫酯或苯氧威或吡丙醚。

[0181] (9) 弦音器官调节剂,例如吡蚜酮或氟啉虫酰胺。

[0182] (10) 螨生长抑制剂,例如四螨嗪、噻螨酮和氟螨嗪或乙螨唑。

[0183] (12) 线粒体ATP合酶抑制剂,如ATP干扰剂,例如丁醚脲或有机锡化合物,例如三唑锡、三环锡和六苯丁锡氧(fenbutatin oxide)或克螨特或三氯杀螨砒。

[0184] (13) 通过中断H⁺质子梯度发挥作用的氧化磷酸化解偶联剂,例如溴虫腈、DNOC和氟虫胺。

[0185] (14) 烟碱型乙酰胆碱受体通道阻滞剂,例如杀虫磺、杀螟丹盐酸盐、杀虫环和杀虫双。

[0186] (15) 几丁质生物合成抑制剂,0型,例如双三氟虫脲、氟啉脲、除虫脲、氟环脲、氟虫脲、氟铃脲、虱螨脲、氟酰脲(novaluron)、多氟脲(noviflumuron)、伏虫隆和杀铃脲。

[0187] (16) 几丁质生物合成抑制剂,1型,例如噻嗪酮。

[0188] (17) 蜕皮干扰剂(特别用于双翅目,即双翅类昆虫),例如灭蝇胺。

[0189] (18) 蜕皮激素受体激动剂,例如环虫酰肼、氯虫酰肼(halofenozide)、甲氧虫酰肼和虫酰肼。

[0190] (19) 章鱼胺受体激动剂,例如双甲脒。

[0191] (20) 线粒体复合物III电子传递抑制剂,例如氟蚁腈或灭螨醌或啞螨酯。

[0192] (21) 线粒体复合物I电子传递抑制剂,例如选自METI杀螨剂,例如啞螨醚、啞螨酯、啞螨醚、啞螨灵、吡螨胺和啞虫酰胺或鱼藤酮(Derris)。

[0193] (22) 电压依赖性钠通道阻滞剂,例如茚虫威或氰氟虫腈。

[0194] (23) 乙酰辅酶A羧化酶抑制剂,例如特窗酸(tetronic)和tetramic acid衍生物,例如螺螨酯、螺甲螨酯和螺虫乙酯。

[0195] (25) 线粒体复合物II电子传递抑制剂,例如β-酮腈衍生物,例如腈吡螨酯和丁氟螨酯,和carboxanilides,例如pyflubumide。

[0196] (28) 兰尼碱受体调节剂,例如二酰胺,例如氯虫苯甲酰胺、溴氰虫酰胺和氟虫双酰胺,

其它活性成分,例如Afidopyropen、阿福索拉纳(Afoxolaner)、印楝素、Benclothiaz、苯螨特、联苯肼酯、溴虫氟苯双酰胺(Broflanilide)、溴螨酯、灭螨猛、右旋反式氯丙炔菊酯(Chloroprallethrin)、冰晶石(Cryolite)、环溴虫酰胺(Cyclaniliprole)、

环氧虫啉、氯氟氰虫酰胺 (Cyhalodiamide)、Dicloromezotiaz、三氯杀螨醇、 ϵ -甲氧苄氟菊酯、 ϵ - Momfluthrin、Flometoquin、三氟咪啉酰胺 (Fluazaindolizine)、氟砒灵 (Fluensulfone)、啞虫胺、氟菌酯、丁烯氟虫腈 (Flufiprole)、Fluhexafon、氟吡菌酰胺、氟雷拉纳 (Fluralaner)、Fluxametamide、呋喃虫酰胺、戊吡虫胍 (Guadipyr)、七氟甲醚菊酯 (Heptafluthrin)、氯噻啉、异菌脲、 κ -联苯菊酯、 κ -七氟菊酯、洛替拉纳 (Lotilaner)、氯氟醚菊酯、哌虫啉 (Paichongding)、啉虫丙醚、Pyrifluquinazon、啞螨胺、Spirobudiclofen、四氟醚菊酯、四唑虫酰胺 (Tetraniliprole)、四氯虫酰胺 (Tetrachlorantraniliprole)、Tioxazafen、硫氟肟醚 (Thiofluoximate)、三氟苯啞啉 (Triflumezopyrim) 和碘甲烷; 以及基于坚强芽孢杆菌的制剂 (I-1582, BioNeem, Votivo) 以及下列化合物: 1-{2-氟-4-甲基-5-[(2,2,2-三氟乙基)亚硫酰基]苯基}-3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-胺 (从W02006/043635中获知) (CAS 885026-50-6)、{1'-[(2E)-3-(4-氯苯基)丙-2-烯-1-基]-5-氟螺[呋啉-3,4'-哌啉]-1(2H)-基}(2-氯吡啶-4-基)甲酮 (从W02003/106457中获知) (CAS 637360-23-7)、2-氯-N-[2-{1-[(2E)-3-(4-氯苯基)丙-2-烯-1-基]哌啶-4-基}-4-(三氟甲基)苯基]异烟酰胺 (从W02006/003494中获知) (CAS 872999-66-1)、3-(4-氯-2,6-二甲基苯基)-4-羟基-8-甲氧基-1,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮 (从W0 2010052161中获知) (CAS 1225292-17-0)、碳酸3-(4-氯-2,6-二甲基苯基)-8-甲氧基-2-氧代-1,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-烯-4-基乙酯 (从EP2647626中获知) (CAS 1440516-42-6)、4-(丁-2-炔-1-基氧基)-6-(3,5-二甲基哌啶-1-基)-5-氟啞啉 (从W02004/099160中获知) (CAS 792914-58-0)、PF1364 (从JP2010/018586中获知) (CAS 1204776-60-2)、N-[(2E)-1-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]吡啶-2(1H)-叉基]-2,2,2-三氟乙酰胺 (从W02012/029672中获知) (CAS 1363400-41-2)、(3E)-3-[1-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-吡啶叉基]-1,1,1-三氟-丙-2-酮 (从W02013/144213中获知) (CAS 1461743-15-6)、N-[3-(苄基氨基甲酰基)-4-氯苯基]-1-甲基-3-(五氟乙基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲酰胺 (从W02010/051926中获知) (CAS 1226889-14-0)、5-溴-4-氯-N-[4-氯-2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)苯基]-2-(3-氯-2-吡啶基)吡啶-3-甲酰胺 (从CN103232431中获知) (CAS 1449220-44-3)、4-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-2-甲基-N-(顺式-1-氧化-3-硫杂环丁烷基)-苯甲酰胺、4-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-2-甲基-N-(反式-1-氧化-3-硫杂环丁烷基)-苯甲酰胺和4-[(5S)-5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-2-甲基-N-(顺式-1-氧化-3-硫杂环丁烷基)苯甲酰胺 (从W0 2013/050317 A1中获知) (CAS 1332628-83-7)、N-[3-氯-1-(3-吡啶基)-1H-吡啶-4-基]-N-乙基-3-[(3,3,3-三氟丙基)亚硫酰基]-丙酰胺、(+)-N-[3-氯-1-(3-吡啶基)-1H-吡啶-4-基]-N-乙基-3-[(3,3,3-三氟丙基)亚硫酰基]-丙酰胺和(-)-N-[3-氯-1-(3-吡啶基)-1H-吡啶-4-基]-N-乙基-3-[(3,3,3-三氟丙基)亚硫酰基]-丙酰胺 (从W0 2013/162715 A2、W0 2013/162716 A2、US 2014/0213448 A1中获知) (CAS 1477923-37-7)、5-[[(2E)-3-氯-2-丙烯-1-基]氨基]-1-[2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基]-4-[(三氟甲基)亚硫酰基]-1H-吡啶-3-甲腈 (从CN 101337937 A中获知) (CAS 1105672-77-2)、3-溴-N-[4-氯-2-甲基-6-[(甲基氨基)硫代甲基]苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-甲酰胺 (Liudaibenjiaxuanan, 从CN 103109816 A中获知) (CAS 1232543-85-9); N-[4-氯-2-[[(1,1-二甲基乙基)氨基]羰基]-6-甲基苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-3-(氟甲氧基)-1H-吡啶-5-甲酰胺 (从W0 2012/034403 A1中获

知) (CAS 1268277-22-0)、N-[2-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-氯-6-甲基苯基]-3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酰胺(从WO 2011/085575 A1中获知) (CAS 1233882-22-8)、4-[3-[2,6-二氯-4-[(3,3-二氯-2-丙烯-1-基)氧基]苯氧基]丙氧基]-2-甲氧基-6-(三氟甲基)-嘧啶(从CN 101337940 A中获知) (CAS 1108184-52-6); (2E)-和2(Z)-2-[2-(4-氰基苯基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙叉基]-N-[4-(二氟甲氧基)苯基]-肼甲酰胺(从CN 101715774 A中获知) (CAS 1232543-85-9); 3-(2,2-二氯乙烯基)-2,2-二甲基-4-(1H-苯并咪唑-2-基)苯基-环丙烷甲酸酯(从CN 103524422 A中获知) (CAS 1542271-46-4); (4aS)-7-氯-2,5-二氢-2-[[(甲氧基羰基) 4-[(三氟甲基) 硫基] 苯基] 氨基] 羰基]-茚并[1,2-e][1,3,4]噁二嗪-4a(3H)-甲酸甲酯(从CN 102391261 A中获知) (CAS 1370358-69-2); 6-脱氧-3-O-乙基-2,4-二-O-甲基-, 1-[N-[4-[1-[4-(1,1,2,2,2-五氟乙氧基) 苯基]-1H-1,2,4-三唑-3-基] 苯基] 氨基甲酸酯]- α -L-吡喃甘露糖(从US 2014/0275503 A1中获知) (CAS 1181213-14-8); 8-(2-环丙基甲氧基-4-三氟甲基-苯氧基)-3-(6-三氟甲基-哒嗪-3-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(CAS 1253850-56-4)、(8-anti)-8-(2-环丙基甲氧基-4-三氟甲基-苯氧基)-3-(6-三氟甲基-哒嗪-3-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(CAS 933798-27-7)、(8-syn)-8-(2-环丙基甲氧基-4-三氟甲基-苯氧基)-3-(6-三氟甲基-哒嗪-3-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(从WO 2007040280 A1、WO 2007040282 A1中获知) (CAS 934001-66-8)和N-[3-氯-1-(3-吡啶基)-1H-吡唑-4-基]-N-乙基-3-[(3,3,3-三氟丙基) 硫基]-丙酰胺(从WO 2015/058021 A1、WO 2015/058028 A1中获知) (CAS 1477919-27-9)和N-[4-(氨基硫代甲基)-2-甲基-6-[(甲基氨基) 羰基] 苯基]-3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酰胺(从CN 103265527 A中获知) (CAS 1452877-50-7)、5-(1,3-二氧杂环己烷-2-基)-4-[[4-(三氟甲基) 苯基] 甲氧基]-嘧啶(从WO 2013/115391 A1中获知) (CAS 1449021-97-9)、3-(4-氯-2,6-二甲基苯基)-4-羟基-8-甲氧基-1-甲基-1,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(从WO 2010/066780 A1、WO 2011/151146 A1中获知) (CAS 1229023-34-0)、3-(4-氯-2,6-二甲基苯基)-8-甲氧基-1-甲基-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(从WO 2014/187846 A1中获知) (CAS 1638765-58-8)、3-(4-氯-2,6-二甲基苯基)-8-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-烯-4-基碳酸乙酯(从WO 2010/066780 A1、WO 2011/151146 A1中获知) (CAS 1229023-00-0)、N-[1-[(6-氯-3-吡啶基) 甲基]-2(1H)-吡啶叉基]-2,2,2-三氟乙酰胺(从DE 3639877 A1、WO 2012029672 A1中获知) (CAS 1363400-41-2)、[N(E)]-N-[1-[(6-氯-3-吡啶基) 甲基]-2(1H)-吡啶叉基]-2,2,2-三氟乙酰胺(从WO 2016005276 A1中获知) (CAS 1689566-03-7)、[N(Z)]-N-[1-[(6-氯-3-吡啶基) 甲基]-2(1H)-吡啶叉基]-2,2,2-三氟乙酰胺(CAS 1702305-40-5)、3-endo-3-[2-丙氧基-4-(三氟甲基) 苯氧基]-9-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基] 氧基]-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷(从WO 2011/105506 A1、WO 2016/133011 A1中获知) (CAS 1332838-17-1)。

[0197] 具有未知或非特异性作用模式的活性成分,例如芳氟胺(fentrifanil)、非诺克林(fenoxacrim)、cycloprene、乙酯杀螨醇、杀虫脒、氟螨噻、地昔尼尔、磺胺螨酯、灭螨猛、苯螨噻、clothiazoben、杀螨好、油酸钾、石油、噁虫酮、信铃酯、flutenzin、溴螨酯、冰晶石;

来自其它类别的活性成分,例如畜虫威、敌蝇威、除线威、磷虫威、嘧啶磷(-乙基)、巴拉松(-乙基)、虫螨畏、邻水杨酸异丙酯、敌百虫、硫丙磷、丙虫磷、硫线磷、哒硫磷(pyridathion)、发果、除线磷、砒吸磷、氯唑磷、苯腈磷、氯亚胺硫磷、三硫磷、autathiofos、

aromfenvinfos(-甲基)、益棉磷(-乙基)、毒死蜱(-乙基)、丁苯硫磷、碘硫磷、蔬果磷、安硫磷、地虫磷、吡氟硫磷、繁福松、乙嘧硫磷;

有机氯,例如毒杀芬、林丹、七氯;或苯基吡唑类,例如乙酰虫腈、pyrafluprole、pyriprole、氟吡唑虫、西普罗尼;或异噁唑啉类,例如萨欧拉纳、阿福拉纳、洛替拉纳、氟雷拉纳;

拟除虫菊酯,例如(顺式-、反式-)、甲氧苄氟菊酯、普鲁番林、三氟醚菊酯、溴氟菊酯、苄醚、五氟苯菊酯、丙苯炔菊酯(protrifenbute)、反灭虫菊(pyresmethrin)、RU15525、环戊烯丙菊酯、右旋苄呋菊酯、七氟甲醚菊酯、苄呋烯菊酯(bioethanomethrin)、生物氯菊酯、氯吡氰菊酯、顺式-氯氰菊酯、顺式-氯菊酯、功夫菊酯、氯氟氰菊酯(λ -)、氯烯炔菊酯或卤代碳氢化合物(HCHs);

新烟碱类,例如硝虫噻嗪;

二氯噻吡嘧啶(Dicloromezotiaz)、三氟苯嘧啶(triflumezopyrim);

大环内酯类,例如奈马克丁、伊维菌素、拉替菌素、莫西菌素、西拉菌素、依普菌素、多拉克丁、甲胺基阿维菌素苯甲酸盐;米尔贝胂;

烯虫硫酯、保幼醚、苯虫醚;

生物制剂、激素或信息素,例如天然产物,例如苏云金素、可得蒙或印度楝组分;

二硝基酚类,例如敌螨普、敌螨通、乐杀螨;

苯甲酰脲类,例如啉蜱脲、氟幼脲;

脘类衍生物,例如灭螨脘(chlormebuform)、螨蜱胺、得米地曲;

蜂巢瓦螨杀螨剂,例如有机酸类,例如甲酸、草酸。

[0198] 用于动物健康的特别有意义的杀昆虫剂和杀螨剂的非限制性实例特别是和包括[即Mehlhorn等人, Encyclpaedic Reference of Parasitology第4版 (ISBN 978-3-662-43978-4)]:

节肢动物配体门控氯离子通道的效应剂:氯丹、七氯、硫丹(endoculfan)、狄氏剂、溴杀烯、毒杀芬、林丹、氟虫腈、pyriprole、西普罗尼、阿福拉纳、氟雷拉纳、萨欧拉纳、洛替拉纳、氟噁唑酰胺、溴虫氟苯双酰胺、阿维菌素、多拉克丁、依普菌素、伊维菌素、米尔贝霉素、莫西菌素、西拉菌素;

节肢动物章鱼胺能受体调节剂:双甲脘、BTS27271、螨蜱胺、得米地曲;

节肢动物电压门控钠通道的效应剂:DDT、甲氧滴滴涕、氰氟虫腈、茚虫威、瓜叶菊素I、瓜叶菊素II、茛菊素I、茛菊素II、除虫菊素I、除虫菊素II、烯丙菊酯、 α 氯氰菊酯、生物烯丙菊酯、 β 氟氰菊酯、氟氯氰菊酯、氯氟氰菊酯(cyhalothrin)、氯氰菊酯、溴氰菊酯、依芬普司、氰戊菊酯、氟氰戊菊酯、氟氯苯菊酯、苄醚、氯菊酯、苯醚菊酯、苄呋菊酯、氟胺氰菊酯、胺菊酯;

节肢动物烟碱胆碱能突触的效应剂(乙酰胆碱酯酶、乙酰胆碱受体):溴醚酯、恶虫威、甲萘威、灭多威、蜱虱威、残杀威、甲基吡啶磷、杀螟威、毒死蜱、蝇毒磷、畜蜱磷、二嗪磷、敌敌畏(diclorvos)、百治磷、乐果、乙硫磷、伐灭磷、杀螟硫磷、倍硫磷、庚烯磷、马拉硫磷、二溴磷、亚胺硫磷、辛硫磷、亚胺硫磷(phthalofos)、异丙氧磷、双硫磷、杀虫畏、敌百虫、吡虫啉、烯啶虫胺、呋虫胺、多杀菌素、乙基多杀菌素;

节肢动物发育过程的效应剂:环丙氨嗪、环虫腈、氟脲杀、啉蜱脲、虱螨脲、杀铃脲、

苯氧威、烯虫乙酯、烯虫酯、吡丙醚、苯氧威、烯虫乙酯、S-烯虫酯、吡丙醚。

[0199] 作为本发明中的附加或其它活性成分,选自杀内寄生虫药的示例性活性成分包括但不限于驱虫活性化合物和抗原虫活性化合物。

[0200] 驱虫活性化合物,包括但不限于以下杀线虫、杀吸虫和/或杀绦虫活性化合物:

来自大环内酯类别,例如:依普菌素、阿维菌素、奈马克丁、莫西菌素、多拉克丁、西拉菌素、雷皮菌素、拉替菌素、密灭汀、伊维菌素、埃玛菌素、米尔贝霉素;

来自苯并咪唑和丙苯并咪唑类别,例如:奥苯达唑、甲苯达唑、三氯苯达唑、硫菌灵、帕苯达唑、奥吩达唑、奈韦拉平、芬苯达唑、非班太尔、噻苯达唑、环苯达唑、坎苯达唑、阿苯达唑亚砷、阿苯达唑、氟苯达唑;

来自缩肽类别,优选环状缩肽,特别是24员环状缩肽,例如:艾默德斯、PF1022A;

来自四氢嘧啶类别,例如:莫仑太尔、噻嘧啶、奥克生太;

来自咪唑并噻唑类别,例如:布他米唑、左旋咪唑、四米唑;

来自氨基苯脒类别,例如:阿米太尔、脱酰化阿米太尔(dAMD)、三苯双脒;

来自氨基乙腈类别,例如:莫奈太尔;

来自对羟基酰胺类别,例如:对羟基酰胺、得曲恩特;

来自水杨苯胺类别,例如:三溴沙仑、溴沙尼特、溴替尼特、氯碘沙尼、氯氰碘柳胺、杀螺胺、五氯柳胺、雷复尼特;

来自取代酚类别,例如:硝碘酚脒、硫氯酚、二碘硝酚、六氯酚、硝氯酚、联硝氯酚(meniclopholan);

来自有机磷酸酯类别,例如:敌百虫、萘肽磷(naphthalofos)、敌敌畏/DDVP、克芦磷酯、蝇毒磷、哈洛克酮;

来自嘧啶酮/喹啉类别,例如:吡啶酮、依西太尔;

来自嘧啶类别,例如:嘧啶、羟嘧啶;

来自四环素类别,例如:四环素、金霉素、多西环素、土霉素、罗利环素;

来自各种其它类别,例如:丁萘脒、尼立达唑、雷琐太尔、omphalotin、吡噻硫酮、硝硫氰醚、硝碘酚脒、硝羟四氢喹啉胺、mirasan、米来西、硫坎酮、海恩酮、海妥林、依米丁、乙胺嘧啶、双氯酚、双胺酚醚、氯安定、酸苄酚宁、硝硫氰胺、氯舒隆。

[0201] 本发明中的抗原虫活性成分,包括但不限于,以下活性成分:

来自三嗪类别,例如:地克珠利、妥曲珠利砷、来曲珠利、托曲珠利;

来自聚醚离子载体类别,例如:莫能菌素、盐霉素、马杜霉素、甲基盐霉素;

来自大环内酯类别,例如:米尔贝霉素、红霉素;

来自喹诺酮类别,例如:恩诺沙星、普拉沙星;

来自奎宁类别,例如:氯喹;

来自嘧啶类别,例如:乙胺嘧啶;

来自磺酰胺类别,例如:磺胺喹噁啉、甲氧苄氨嘧啶、磺胺氯吡啶;

来自硫胺素类别,例如:安普罗铵;

来自林可酰胺类别,例如:克林霉素;

来自碳酰替(carbanilides)类别,例如:咪多卡;

来自硝基咪唑类别,例如:硝咪替莫;

来自喹唑啉酮类生物碱类别,例如:常山酮;

来自各种其它类别,例如:奥沙尼喹、巴龙霉素;

来源于微生物的疫苗或抗原的类别,例如:罗氏巴贝斯虫(*Babesia canis rossi*)、柔嫩艾美球虫(*Eimeria tenella*)、早熟艾美球虫(*Eimeria praecox*)、毒害艾美耳球虫(*Eimeria necatrix*)、和缓艾美球虫(*Eimeria mitis*)、巨型艾美球虫(*Eimeria maxima*)、布氏艾美球虫(*Eimeria brunetti*)、堆形艾美球虫(*Eimeria acervulina*)、*Babesia canis vogeli*、婴儿利什曼原虫(*Leishmania infantum*)、犬巴贝斯虫(*Babesia canis canis*)、牛肺线虫(*Dictyocaulus viviparus*)。

[0202] 如果它们的官能团允许,本发明中的所有指定的其它或附加活性成分可任选与合适的碱或酸形成盐。

[0203] 基于已知用于评估可用于治疗蠕虫感染的化合物的标准实验室技术,通过标准毒性试验和通过用于测定动物中的上述指定状况的治疗的标准药理学检测和通过将这些结果与用于治疗这些状况的已知活性成分或药物的结果进行比较,可以容易地确定用于治疗各预期适应症的本发明的化合物的有效剂量。在这些状况之一的治疗中要给予的活性成分的量可根据如所用的特定化合物和剂量单位、给药模式、治疗期、治疗对象的年龄和性别、以及治疗的状况的性质和程度之类的考量而广泛变化。

[0204] 要给予的活性成分的总量通常为每天大约0.001 mg/kg至大约200 mg/kg体重,优选每天大约0.01 mg/kg至大约20 mg/kg体重。临床有用的给药方案为每天1至3次给药至每四周一次给药。此外,“停药期”(其中不给予受试者药物一段时间)可能有益于药理作用和耐受性之间的总体平衡。此外,有可能提供长效治疗,其中受试者超过四周进行一次治疗。单位剂型有可能含有大约0.5 mg至大约1500 mg活性成分并可每天一次或多次或每天少于一次给药。通过注射(包括静脉内、肌肉内、皮下和肠胃外注射)和使用输注技术给药的平均每日剂量优选为0.01至200 mg/kg总体重。平均每日直肠剂量方案优选为0.01至200 mg/kg总体重。平均每日阴道剂量方案优选为0.01至200 mg/kg总体重。平均每日局部剂量方案优选为0.1至200 mg,每日给药1至4次。透皮浓度优选为维持0.01至200 mg/kg的日剂量所需的浓度。平均每日吸入剂量方案优选为0.01至100 mg/kg总体重。

[0205] 当然,各受试者的具体初始和持续给药方案将根据如主治诊断医师确定的状况的性质和严重程度、所用的具体化合物的活性、受试者的年龄和一般状况、给药时间、给药途径、药物排泄率、药物组合等而变。本领域技术人员可以使用常规治疗试验确定本发明的化合物或其可药用盐或酯或组合物的所需治疗模式和剂量数。

[0206] 实验部分

缩写:

ACN

atm

DAD

DCM

DIEA

DMF

DMSO

标准气氛

二极管阵列检测器

二甲亚砜

DPPA	
ELSD	蒸发光散射检测器
ESI	电喷雾电离
h	小时
i-PrOH	
LC-MS	液相色谱法-质谱法联用
LiHMDS	
min	分钟
NMR	核磁共振谱法
Rt	保留时间
rt	室温
T3P	
TEA	
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱法
XPhos Pd G2。	

[0207] 通过以下实施例例示本申请中描述的本发明的各种方面,这些实施例无意以任何方式限制本发明。

[0208] 本文中描述的实施例测试实验用于例示本发明并且本发明不限于给出的实施例。

[0209] 实验部分 - 通用部分

在实验部分中没有描述其合成的所有试剂可商购,或是已知化合物或可由已知化合物通过本领域技术人员已知的方法形成。

[0210] 根据本发明的方法制成的化合物和中间体可能需要提纯。有机化合物的提纯是本领域技术人员公知的并且可能有几种方式提纯相同的化合物。在一些情况下,可能不必提纯。在一些情况下,该化合物可通过结晶提纯。在一些情况下,可使用合适的溶剂搅出(stirred out)杂质。在一些情况下,该化合物可通过色谱法提纯,特别是快速柱色谱法,其使用例如预填充硅胶盒,例如Biotage SNAP cartridges KP-Sil® 或KP-NH®,与Biotage autopurifier系统(SP4® 或Isolera Four®)和洗脱剂,如己烷/乙酸乙酯或二氯甲烷/甲醇的梯度相结合。在一些情况下,该化合物可通过制备型HPLC提纯,其使用例如配有二极管阵列检测器和/或在线电喷雾电离质谱仪的Waters autopurifier,与合适的预填充反相柱和洗脱剂,如水和乙腈的梯度(可能含有添加剂,如三氟乙酸、甲酸或氨水)相结合。

[0211] 在一些情况下,如上所述的提纯方法可提供盐形式的具有足够碱性或酸性官能度的本发明的化合物,例如在足够碱性的本发明的化合物的情况下,例如为三氟乙酸盐或甲酸盐,或在足够酸性的本发明的化合物的情况下,例如为铵盐。这种类型的盐可通过本领域技术人员已知的各种方法转化成其游离碱或游离酸形式,或以盐形式用于后续生物检测。要理解的是,如本文中分离和描述的本发明的化合物的具体形式(例如盐、游离碱等)不一定是将所述化合物用于生物检测以量化生物比活性(specific biological activity)的唯一形式。

[0212] 分析方法

使用的所有溶剂都可商购并且未经进一步纯化使用。反应通常在氮气的惰性气氛下使用无水溶剂进行。

[0213] 除非另行指明,使用Bruker Plus 400 NMR Spectrometer记录质子NMR谱。所有氘化溶剂通常含有0.03%至0.05% v/v四甲基硅烷,其用作参考信号(对于 ^1H 和 ^{13}C 都设定在 δ 0.00)。

[0214] 使用Varian HPLC系统进行制备型反相HPLC。所用的柱是XBridge Prep C18 OBD Column, 5 μm , 19 x 150 mm。该仪器使用反相条件(乙腈/水,含有0.1%碳酸氢铵或甲酸)。

[0215] LC-MS,分析方法A:

仪器: SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS检测器;柱: CORTECS C18 2.7 μm , 50 x 2.1 mm;洗脱剂A: 水 + 0.1 vol %甲酸,洗脱剂B: 乙腈 + 0.10 vol %甲酸;梯度: 为各化合物指定;流量1.2 mL/min;温度: 40°C;PDA扫描: 190 - 400 nm。

[0216] LC-MS,分析方法B:

仪器: SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS检测器;柱: Infinity Lab Poroshell HPH-C18 2.7 μm , 50 x 3.0 mm;洗脱剂A: 水 + 0.04 vol %氢氧化铵,洗脱剂B: 乙腈;梯度: 为各化合物指定;流量1.2 mL/min;温度: 40°C;PDA扫描: 190 - 400 nm。

[0217] LC-MS,分析方法B1:

仪器: SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS检测器;柱: Infinity Lab Poroshell HPH-C18 2.7 μm , 50 x 3.0 mm;洗脱剂A: 水 + 0.04 vol %氢氧化铵,洗脱剂B: 乙腈;梯度: 为各化合物指定;流量1.2 mL/min;温度: 40°C;PDA扫描: 190 - 400 nm。

[0218] LC-MS,分析方法B2:

仪器: SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS检测器;柱: Infinity Lab Poroshell HPH-C18 2.7 μm , 50 x 3.0 mm;洗脱剂A: 水 + 0.05 vol %碳酸氢铵,洗脱剂B: 乙腈;梯度: 为各化合物指定;流量1.2 mL/min;温度: 40°C;PDA扫描: 190 - 400 nm。

[0219] LC-MS,分析方法B3:

仪器: SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS检测器;柱: Infinity Lab Poroshell HPH-C18 2.7 μm , 50 x 3.0 mm;洗脱剂A: 水 + 0.065 vol %碳酸氢铵 + 氢氧化铵至pH = 10,洗脱剂B: 乙腈;梯度: 为各化合物指定;流量1.2 mL/min;温度: 40°C;PDA扫描: 190 - 400 nm。

[0220] LC-MS,分析方法C:

仪器: SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS检测器;柱: Kinetex EVO C18 2.6 μm , 50 x 3.0 mm;洗脱剂A: 水 + 0.05 vol %碳酸氢铵,洗脱剂B: 乙腈;梯度: 为各化合物指定;流量1.5 mL/min;温度: 40°C;PDA扫描: 190 - 400 nm。

[0221] LC-MS,分析方法C1:

仪器: SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS检测器;柱: Kinetex EVO C18 2.6 μm , 50 x 3.0 mm;洗脱剂A: 水 + 0.05 vol %碳酸氢铵,洗脱剂B: 乙腈;梯度: 为各化合物指定;流量1.5 mL/min;温度: 40°C;PDA扫描: 190 - 400 nm。

[0222] LC-MS,分析方法C2:

仪器: SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS检测器;柱: Kinetex EVO C18 2.6 μm , 50 x 3.0 mm;洗脱剂A: 水 + 0.03 vol %氢氧化铵,洗脱剂B: 乙腈;梯度: 为各化合物指定;流量1.5 mL/min;温度: 40°C;PDA扫描: 190 - 400 nm。

[0223] LC-MS,分析方法C3:

仪器: SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS检测器;柱: Kinetex EVO C18 2.6 μm , 50 x 3.0 mm;洗脱剂A: 水 + 0.05 vol %三氟乙酸,洗脱剂B: 乙腈 + 0.05 vol %三氟乙酸;梯度: 为各化合物指定;流量1.2 mL/min;温度: 40°C;PDA扫描: 190 - 400 nm。

[0224] LC-MS,分析方法D:

仪器: SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS检测器;柱: Kinetex XB-C18 2.6 μm , 50 x 3.0 mm;洗脱剂A: 水 + 0.1 vol %甲酸,洗脱剂B: 乙腈 + 0.1 vol %甲酸;梯度: 为各化合物指定;流量1.2 mL/min;温度: 40°C;PDA扫描: 190 - 400 nm。

[0225] LC-MS,分析方法E:

仪器: SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS检测器;柱: Ascentis Express C18 2.7 μm , 50 x 3.0 mm;洗脱剂A: 水 + 0.05 vol %三氟乙酸,洗脱剂B: 乙腈 + 0.05 vol %三氟乙酸;梯度: 为各化合物指定;流量1.2 mL/min;温度: 40°C;PDA扫描: 190 - 400 nm。

[0226] LC-MS,分析方法F:

仪器: SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS检测器;柱: Shim-pack XR-ODS, 2.2 μm , 3.0 x 50 mm;洗脱剂A: 水 + 0.05 vol %三氟乙酸,洗脱剂B: 乙腈 + 0.05 vol %三氟乙酸;梯度: 为各化合物指定;流量1.5 mL/min;温度: 40°C;PDA扫描: 190 - 400 nm。

[0227] ^1H -NMR数据

可以用Bruker Avance 400(配有流通池(60 μl 体积))、或用配有1.7 mm低温CPTCI探头的Bruker AVIII 400、或用配有5 mm探头的Bruker AVIII 400 (400.13MHz)、或用配有5 mm低温TCI探头的Bruker AVII 600 (600.13 MHz)、或用配有5 mm低温CPMNP探头的Bruker AVIII 600 (601.6 MHz)或用配有5 mm宽带头或5 mm Prodigy™ 探头的Bruker AVIII 500 (500.13MHz),用四甲基硅烷作为参考(0.0)和用溶剂 CD_3CN 、 CDCl_3 或 $\text{D}_6\text{-DMSO}$ 测定 ^1H -NMR数据。替代性的 ^1H -和 ^{13}C -NMR仪器类型:Bruker DMX300 (^1H NMR: 300 MHz; ^{13}C NMR: 75 MHz)、Bruker Avance III 400 (^1H NMR: 400 MHz; ^{13}C NMR: 100 MHz)、Bruker 400 Ultrashield (^1H NMR: 400 MHz; ^{13}C NMR: 100 MHz)或Bruker Mercury Plus 300/400 NMR Spectrometer。

[0228] 化学位移(δ)以百万分率[ppm]显示;使用以下缩写: s = 单重峰、d = 双重峰、t = 三重峰、q = 四重峰、m = 多重峰、br. = 宽峰;耦合常数以赫兹 [Hz]显示。

[0229] NMR-峰列表

所选实施例的 ^1H -NMR数据以 ^1H -NMR峰列表的形式给出。对于各信号峰,列出以ppm为单位的 δ 值和圆括号中的信号强度。在 δ 值-信号强度对之间的是作为分隔符的分号。

[0230] 一个实施例的峰列表的形式因此为:

δ_1 (强度₁); δ_2 (强度₂); ……; δ_i (强度_i); ……; δ_n (强度_n)

尖锐信号的强度与NMR谱的打印实例中的以厘米计的信号高度相关联并显示信号强度的真实相关性。由宽信号可以显示与该谱中的最强信号比较的几个峰或信号中点及其相关强度。

[0231] 为了校准¹H谱的化学位移,使用四甲基硅烷和/或所用溶剂的化学位移,尤其是在DMSO中测量波谱的情况下。因此在NMR峰列表中,四甲基硅烷峰可以但不一定出现。

[0232] ¹H NMR峰列表类似于经典¹H NMR打印,因此通常含有在经典NMR解读下列举的所有峰。

[0233] 另外,类似于经典¹H NMR打印,它们可显示溶剂的信号、目标化合物的立体异构体(其也是本发明的主题)的信号和/或杂质的峰。

[0234] 为了在溶剂和/或水的 δ 范围中显示化合物信号,在我们的¹H NMR峰列表中显示溶剂的常见峰,例如DMSO-D6中的DMSO的峰和水的峰并通常平均具有高强度。

[0235] 目标化合物的立体异构体的峰和/或杂质峰通常平均具有比目标化合物(例如纯度> 90%)的峰低的强度。

[0236] 这样的立体异构体和/或杂质对于特定制备方法是典型的。因此它们的峰有助于通过“副产物指纹(by-product fingerprints)”识别我们的制备方法的再现。

[0237] 通过已知方法(MestReC、ACD模拟,以及使用经验评定的期望值)计算目标化合物的峰的专业人员可视需要分离目标化合物的峰,任选使用附加强度滤波器。这种分离类似于经典¹H-NMR解读中的相关峰拾取。

[0238] 具有峰列表的NMR数据描述的进一步细节可见于Research Disclosure Database Number 564025的出版物“Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications”。

[0239] 微波

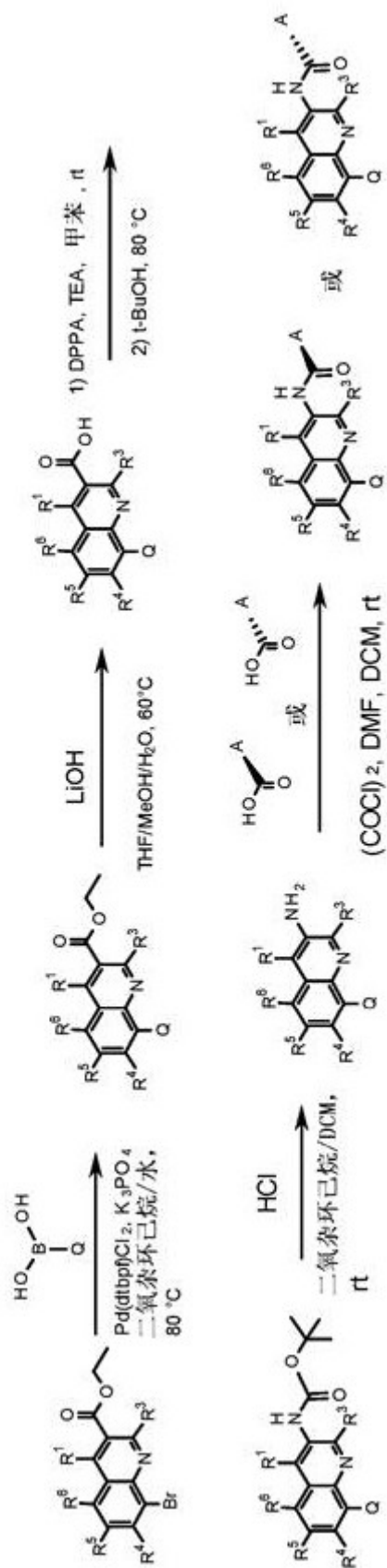
Biotage™ Initiator, Microwave Synthesizer; 温度范围: 40°C - 250°C; 压力范围: 0 - 20巴; 功率范围: 0 - 400 W。

[0240] 实验部分 - 通用程序

式(I)的化合物,特别例如式(I-1)的化合物,更特别根据式(II)的化合物的合成可根据或类似于以下方案(方案1-8)进行。

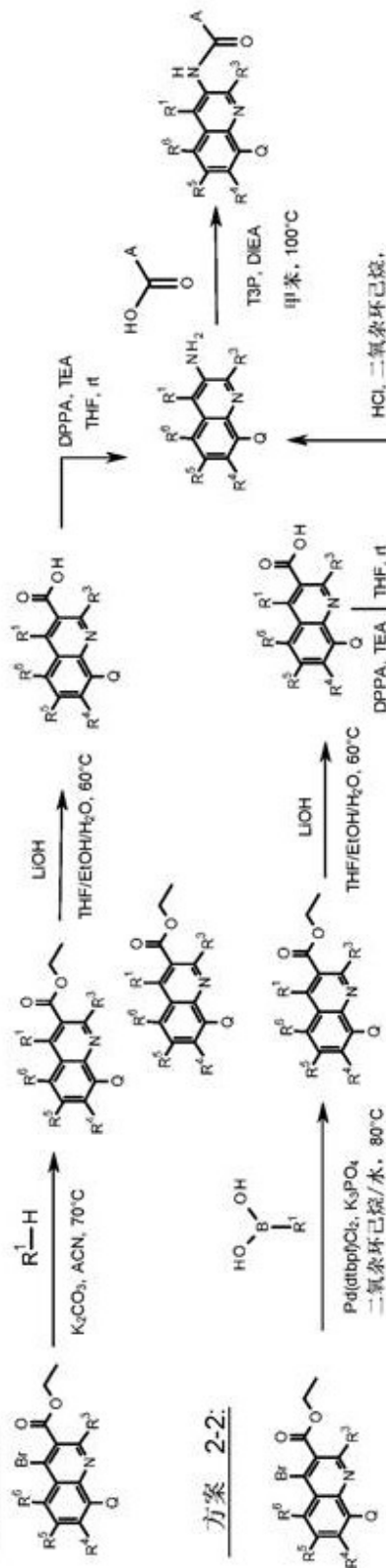
[0241] 在此和在本发明的全文中,交叉键是指顺式/反式混合物。

通用程序 - 用于制备化合物(II:)的方案1

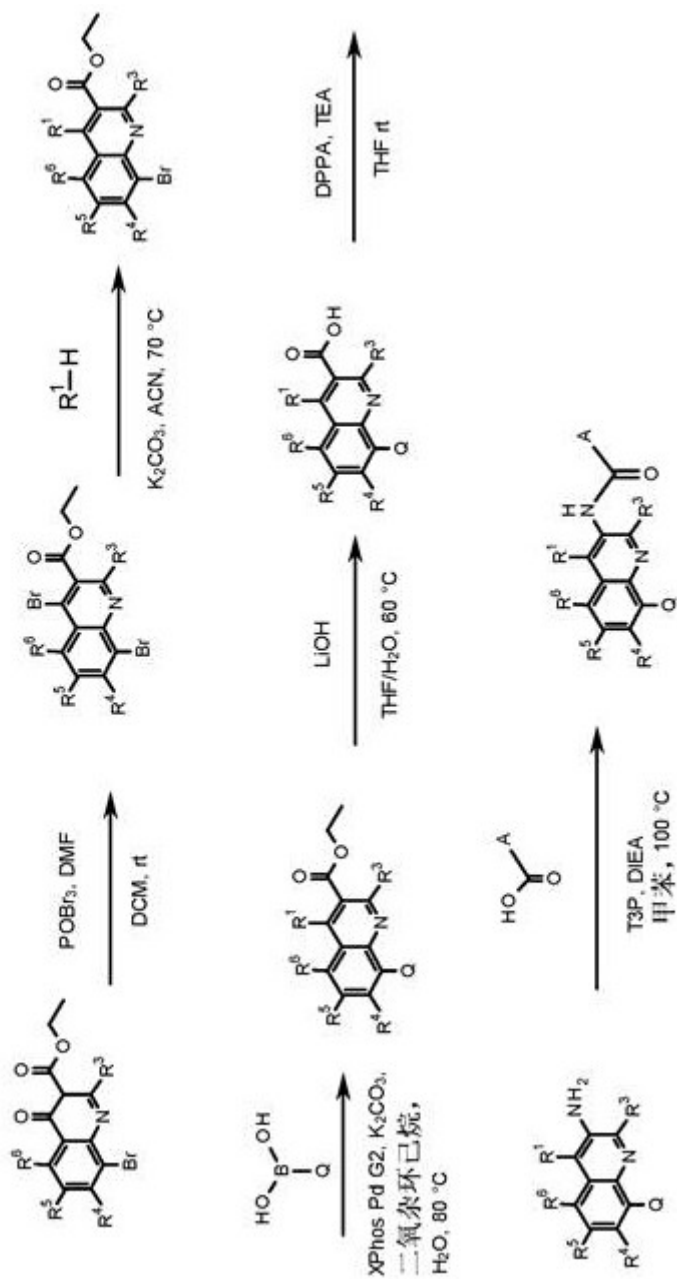


通用程序 — 用于制备化合物 (II:) 的方案2

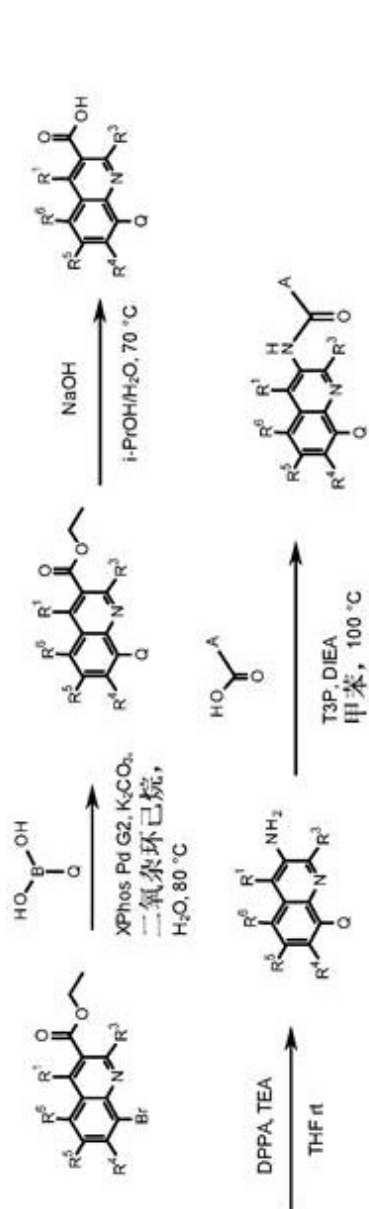
方案 2-1:



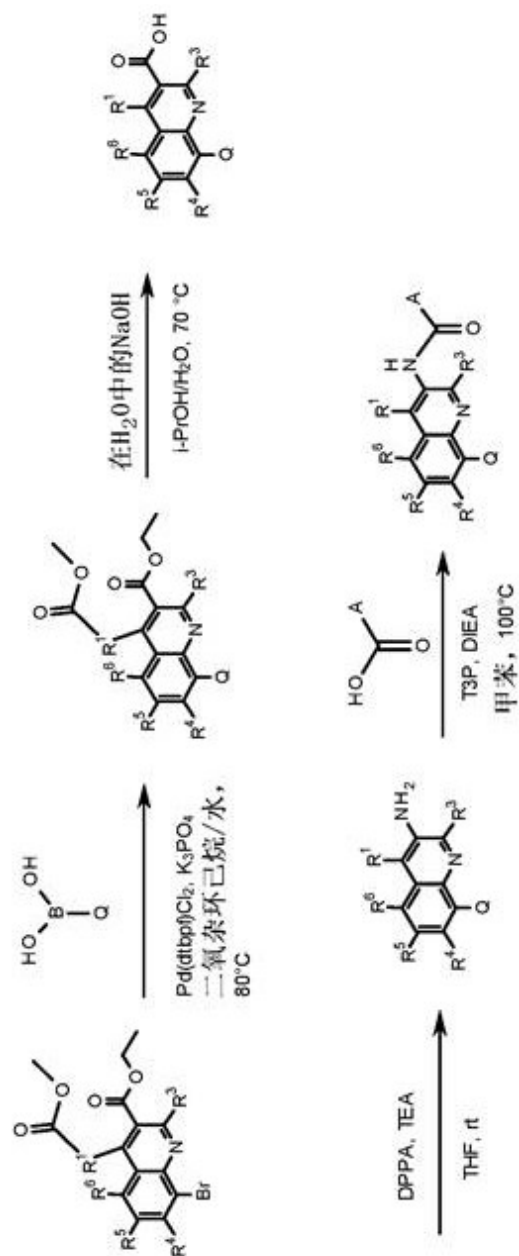
通用程序 - 用于制备化合物(II:)的方案3



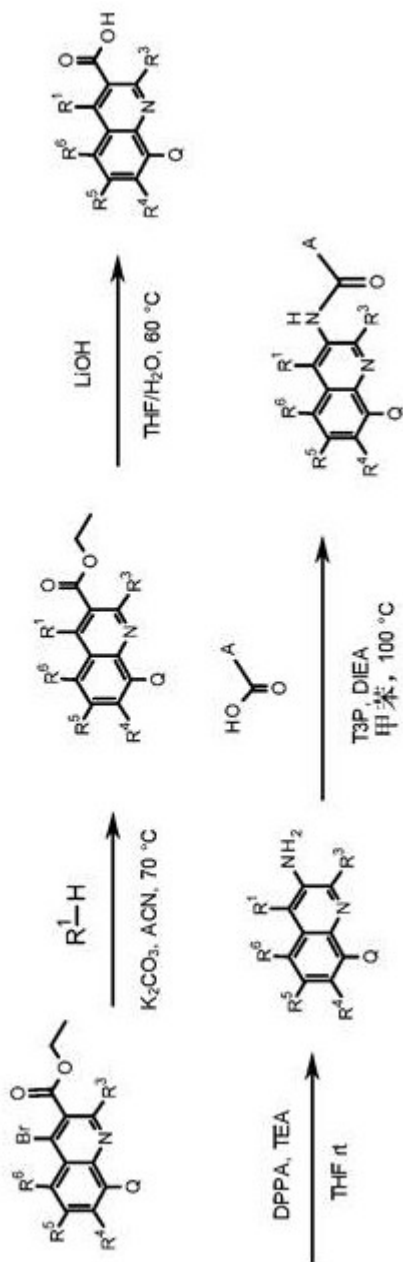
通用程序 - 用于制备化合物(II:)的方案4



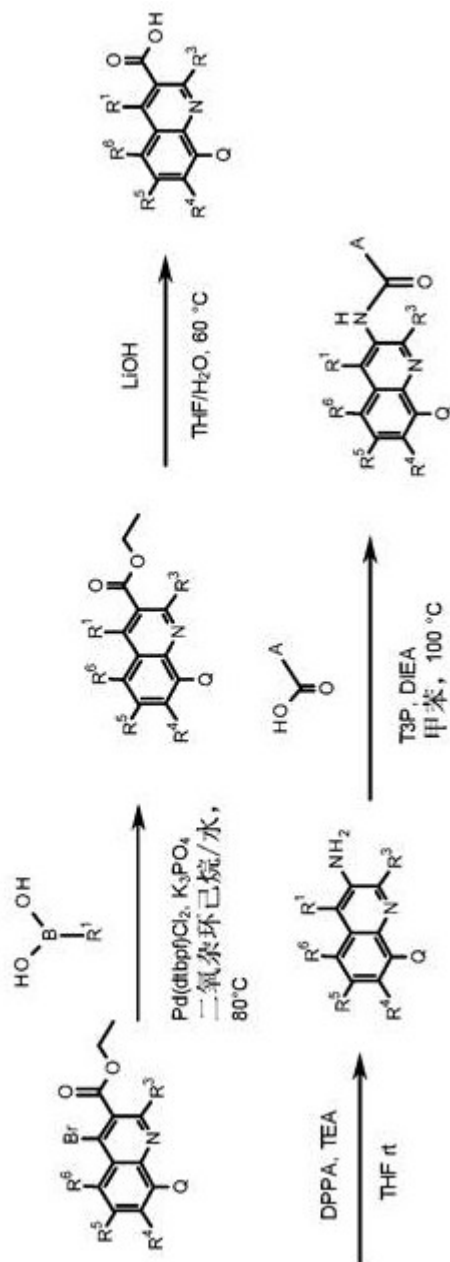
通用程序 - 用于制备化合物(II:)的方案5



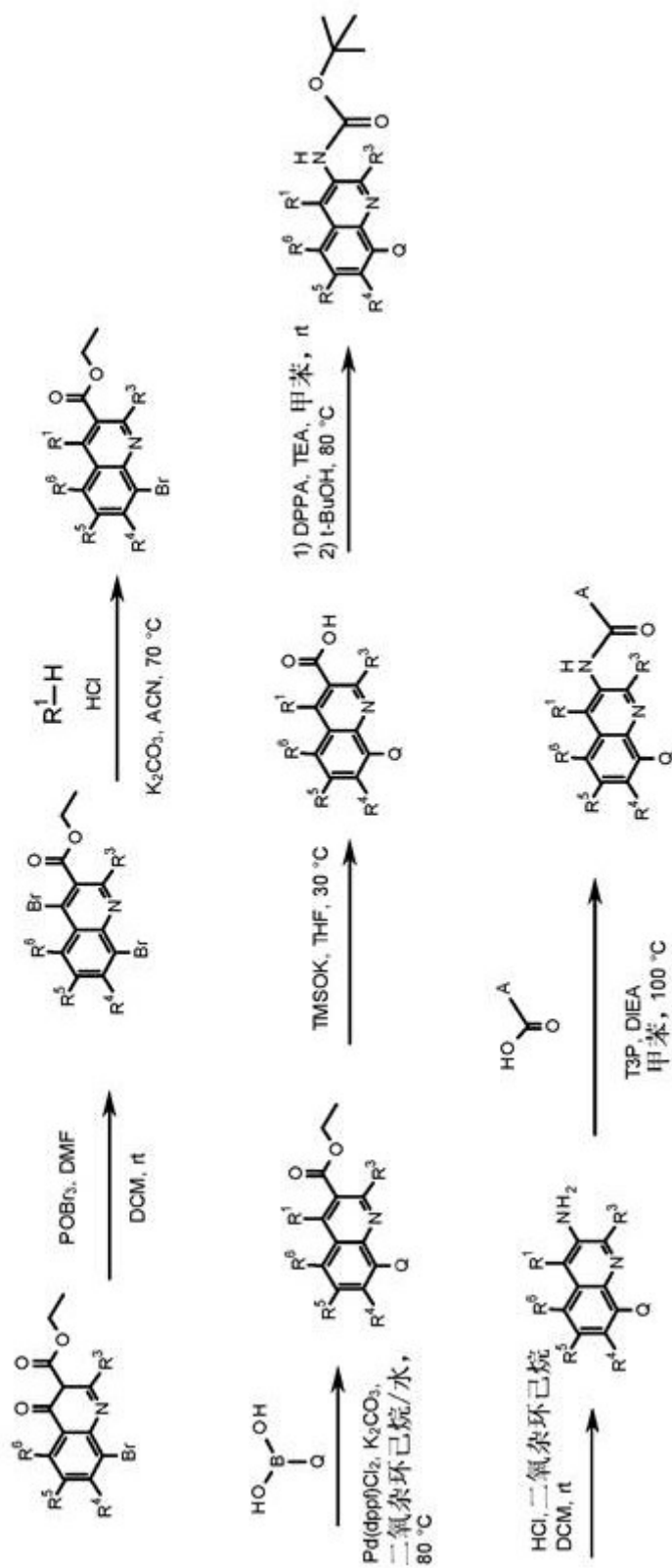
通用程序 - 用于制备化合物(II:)的方案6



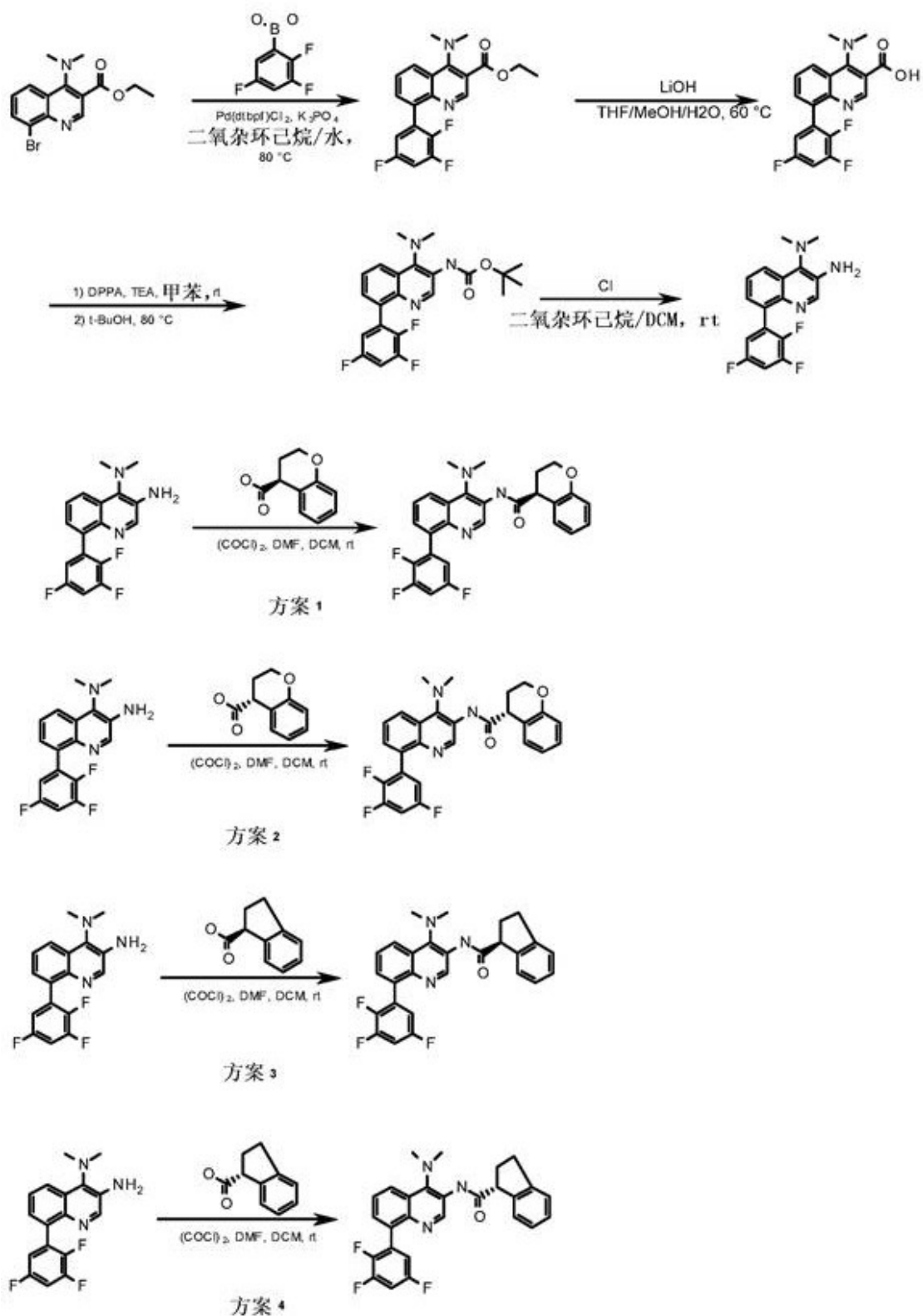
通用程序 - 用于制备化合物(II:)的方案7



通程序 - 用于制备化合物(II:)的方案8

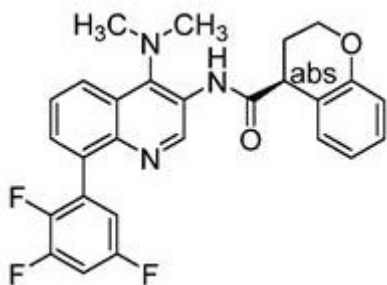


[0242] 实验部分 - 实施例
用于实施例1-4的合成方案:

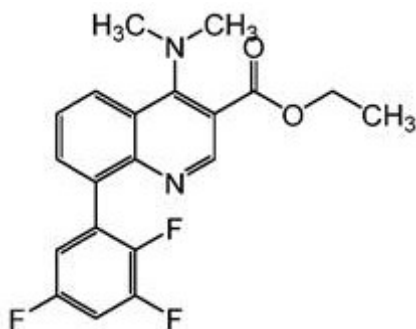


实施例1:

(S)-N-(4-(二甲基氨基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-基)色满-4-甲酰胺



步骤1: 4-(二甲基氨基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯



向8-溴-4-(二甲基氨基)喹啉-3-甲酸乙酯(5.4 g, 16 mmol)在1,4-二氧杂环己烷/水(v/v = 4:1, 300 mL)中的溶液中加入(2,3,5-三氟苯基)硼酸(5.9 g, 33 mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂(1.1 g, 1.7 mmol)和磷酸钾(7.1 g, 33 mmol)。所得混合物在氮气气氛下在80℃下搅拌3小时。在冷却至室温后,在真空中除去有机溶剂。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。残留物通过硅胶色谱法提纯(乙酸乙酯:石油醚 = 1:10)以提供5.0克(98%纯度,78%收率)作为浅黄色固体的产物。

[0243] LC-MS (分析方法F, 0-1.00 min 5-95% B): $R_t = 0.49$ min; MS (ESIpos): $m/z = 375$ [M+H]⁺。

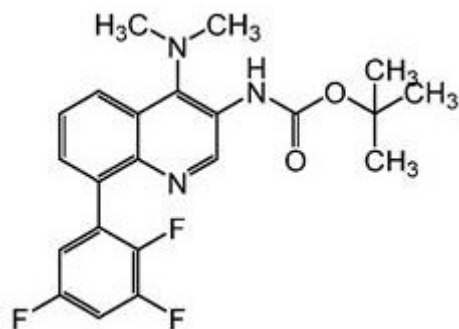
[0244] 步骤2: 4-(二甲基氨基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸



向4-(二甲基氨基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯(5.0 g, 13 mmol)在四氢呋喃(50 mL)和甲醇(10 mL)中的溶液中加入一水合氢氧化锂(3.4 g, 80 mmol)在水(20 mL)中的溶液。所得混合物在60℃下搅拌整夜。在冷却至室温后,用HCl (3 M)将混合物的pH值调节至3。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩以产生4.0克(收率83%,纯度96%)作为浅黄色固体的产物。

[0245] LC-MS (分析方法F, 0-1.00 min 5-95% B): $R_t = 0.46$ min; MS (ESIpos): $m/z = 347$ [M+H]⁺。

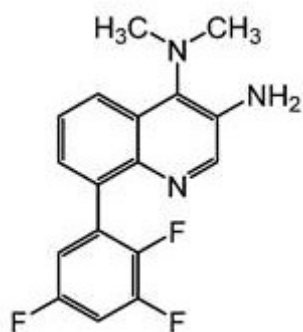
[0246] 步骤3: (4-(二甲基氨基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-基)氨基甲酸叔丁酯



向4-(二甲基氨基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸(2.0 g, 5.8 mmol)在甲苯(20 mL)中的溶液中加入叠氮磷酸二苯酯(1.6 g, 5.8 mmol)和三乙胺(0.80 mL)。所得混合物在氮气气氛下在室温下搅拌3小时。然后加入叔丁醇(10 mL)。所得混合物在氮气气氛下在80℃下搅拌2小时。在冷却至室温后,加入水。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩以产生3.0克(73%纯度,90%收率)作为黄色油的产物。

[0247] LC-MS (分析方法A, 0-1.80 min 5-100% B): $R_t = 1.25$ min; MS (ESIpos): $m/z = 418$ $[M+H]^+$ 。

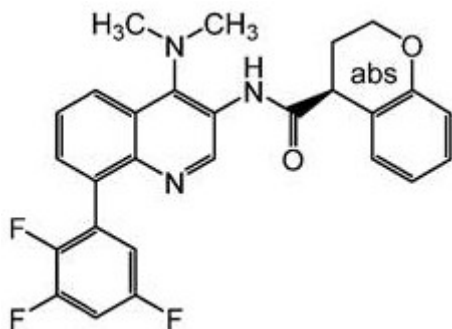
[0248] 步骤4: N^4, N^4 -二甲基-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3,4-二胺



向(4-(二甲基氨基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0 g, 2.4 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中的溶液中加入盐酸(4 M在1,4-二氧杂环己烷中,10 mL)。所得混合物在氮气气氛下在室温下搅拌整夜。在反应完成后,将反应混合物倒入冰-水中。用饱和碳酸钾溶液将混合物的pH值调节至7。然后加入水。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用盐水洗涤,并在真空下浓缩。残留物通过硅胶色谱法提纯(乙酸乙酯)以产生200毫克(80%纯度,21%收率)作为浅黄色油的产物。

[0249] LC-MS (分析方法A, 0-1.8 min 5-100% B): $R_t = 1.05$ min; MS (ESIpos): $m/z = 318$ $[M+H]^+$ 。

[0250] 步骤5: (S)- N -(4-(二甲基氨基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-基)色满-4-甲酰胺;



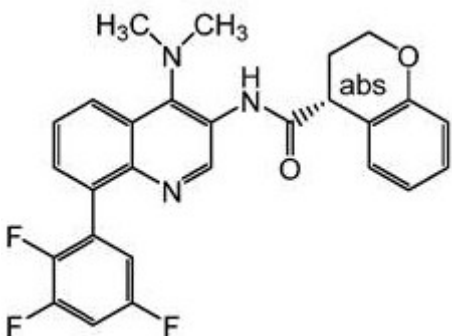
在0℃下向(S)-色满-4-甲酸(63 mg, 0.36 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中的溶液中加入草酰氯(113 mg, 0.90 mmol)和一滴DMF。所得混合物在室温下搅拌2小时,然后在真空下浓缩。将所得混合物添加到 N^4, N^4 -二甲基-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3,4-二胺(70 mg, 0.18 mmol)在二氯甲烷(3 mL)中的溶液中。所得混合物在室温下搅拌12小时。将反应混合物在真空下浓缩。残留物通过制备型-HPLC提纯(流动相A: 水(0.1% FA), 流动相B: ACN; 梯度: 在7 min内39% B至69% B; $R_t = 7.15$ min)。收集的级分直接冻干以产生15.9毫克(14%收率)作为灰白色固体的产物。

[0251] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.23-2.24 (m, 2H), 3.02 (s, 6H), 4.04 (t, 1H), 4.18-4.20 (m, 1H), 4.35-4.38 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.90-6.92 (m, 1H), 7.13-7.28 (m, 3H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.99 (s, 1H)。

[0252] LC-MS (分析方法F, 0-3.0 min 5-95% B): $R_t = 1.31$ min; MS (ESIpos): $m/z = 478$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0253] 实施例2:

(R)- N -(4-(二甲基氨基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-基)色满-4-甲酰胺



在0℃下向(R)-色满-4-甲酸(78 mg, 0.44 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中的溶液中加入草酰氯(140 mg, 1.1 mmol)和一滴DMF。该混合物在室温下搅拌2小时,然后在真空下浓缩。将所得混合物添加到 N^4, N^4 -二甲基-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3,4-二胺(70 mg, 0.22 mmol)在二氯甲烷(3 mL)中的溶液中。所得混合物在室温下搅拌12小时。将反应混合物在真空下浓缩。残留物通过制备型-HPLC提纯(流动相A: 水(0.1% FA), 流动相B: ACN; 梯度: 在7 min内35% B至70% B; $R_t = 6.88$ min)。收集的级分直接冻干以产生16毫克(14%收率)作为灰白色固体的产物。

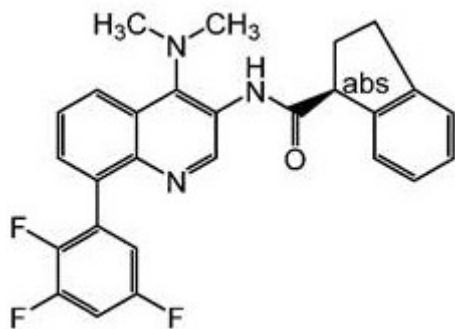
[0254] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.23-2.24 (m, 2H), 3.02 (s, 6H), 4.04 (t, 1H), 4.18-4.20 (m, 1H), 4.35-4.38 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.90-6.92

(m, 1H), 7.13-7.28 (m, 3H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.99 (s, 1H)。

[0255] LC-MS (分析方法F, 0-3.0 min 5-95% B): $R_t = 1.31$ min; MS (ESIpos): $m/z = 478$ $[M+H]^+$ 。

[0256] 实施例3:

(S)-N-(4-(二甲基氨基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酰胺



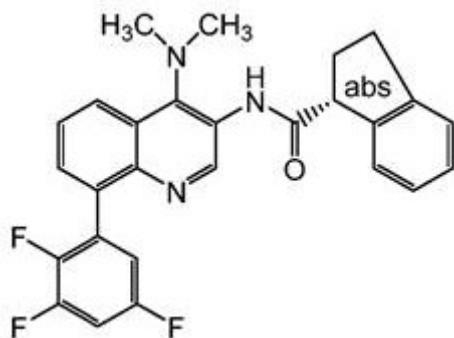
在0℃下向(S)-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酸(72 mg, 0.44 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中的溶液中加入草酰氯(140 mg, 1.1 mmol)和一滴DMF。该混合物在室温下搅拌2小时,然后在真空下浓缩。将所得混合物添加到N,N'-二甲基-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3,4-二胺(70 mg, 0.22 mmol)在二氯甲烷(3 mL)中的溶液中。所得混合物在室温下搅拌12小时。将反应混合物在真空下浓缩。残留物通过制备型-HPLC提纯(流动相A: 水(0.1% FA), 流动相B: ACN; 梯度: 在7 min内33% B至63% B; $R_t = 7.23$ min)。收集的级分直接冻干以产生20.6毫克(20%收率)作为灰白色固体的产物。

[0257] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.32-2.37 (m, 2H), 2.90-2.94 (m, 1H), 3.01 (s, 6H), 3.02-3.10 (m, 1H), 4.23 (t, 1H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.28 (t, 1H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.63-7.72 (m, 2H), 8.20-8.23 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.95 (s, 1H)。

[0258] LC-MS (分析方法E, 0-3.0 min 5-95% B): $R_t = 1.31$ min; MS (ESIpos): $m/z = 462$ $[M+H]^+$ 。

[0259] 实施例4:

(R)-N-(4-(二甲基氨基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酰胺

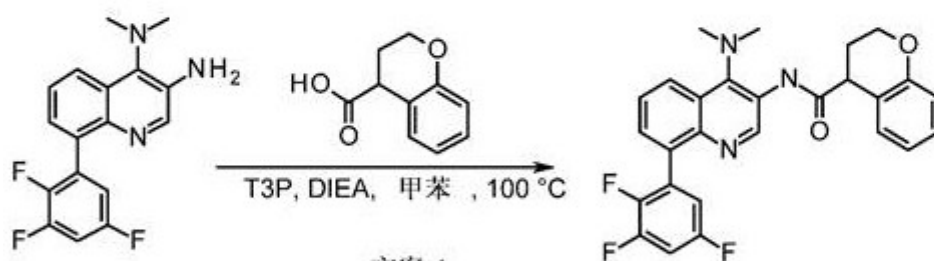
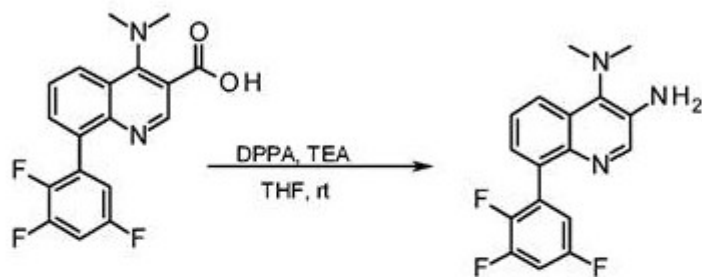
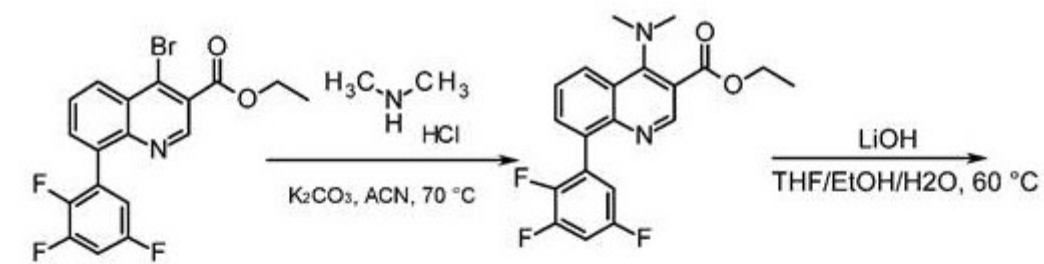


在0℃下向(R)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-甲酸(72 mg, 0.44 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中的溶液中加入草酰氯(140 mg, 1.1 mmol)和一滴DMF。该混合物在室温下搅拌2小时,然后在真空下浓缩。将所得混合物添加到 N^4, N^4 -二甲基-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3,4-二胺(70 mg, 0.22 mmol)在二氯甲烷(3 mL)中的溶液中。所得混合物在室温下搅拌12小时。将反应混合物在真空下浓缩。残留物通过制备型-HPLC提纯(流动相A: 水(0.1% FA), 流动相B: ACN; 梯度: 在7 min内33% B至63% B; $R_t = 7.23$ min)。收集的级分直接冻干以产生20.3毫克(20%收率)作为灰白色固体的产物。

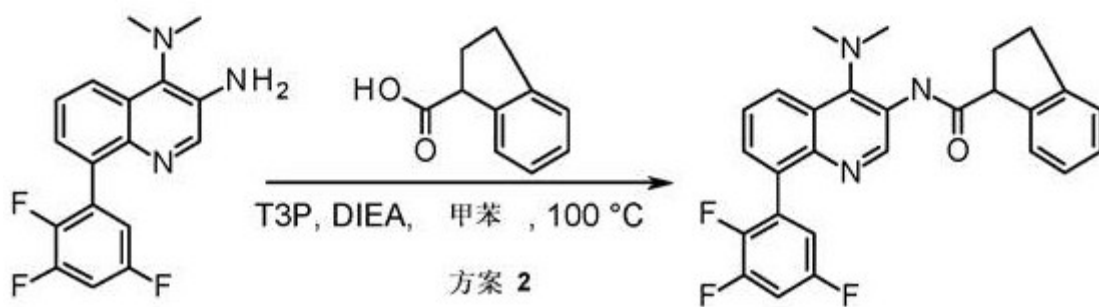
[0260] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.32-2.37 (m, 2H), 2.90-2.94 (m, 1H), 3.01 (s, 6H), 3.02-3.10 (m, 1H), 4.23 (t, 1H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.28 (t, 1H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.63-7.72 (m, 2H), 8.20-8.23 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.95 (s, 1H)。

[0261] LC-MS (分析方法E, 0-3.0 min 5-95% B): $R_t = 1.31$ min; MS (ESIpos): $m/z = 462$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

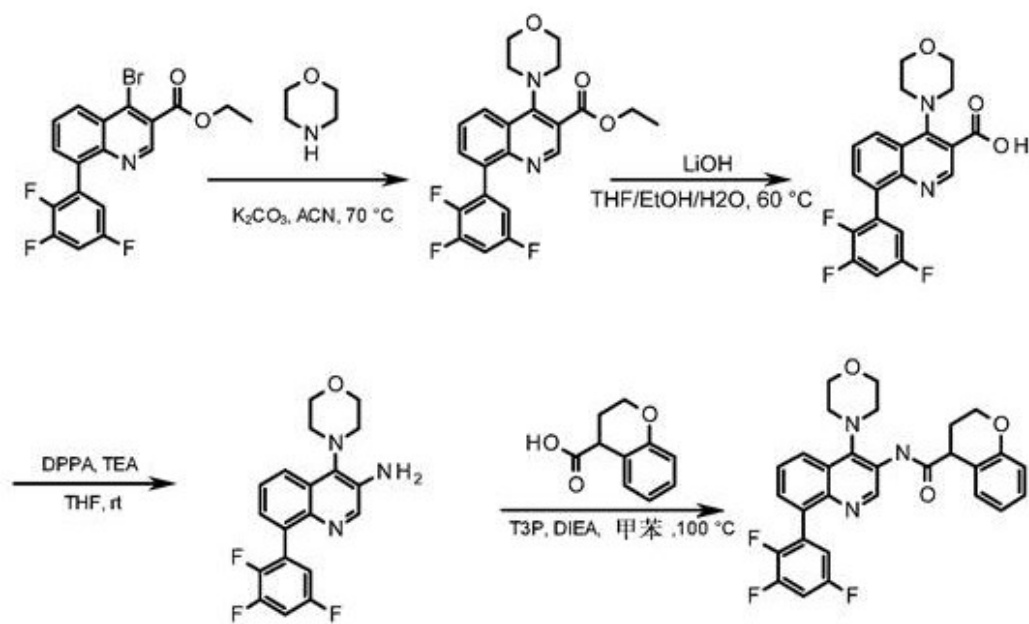
[0262] 用于实施例5-10的合成方案



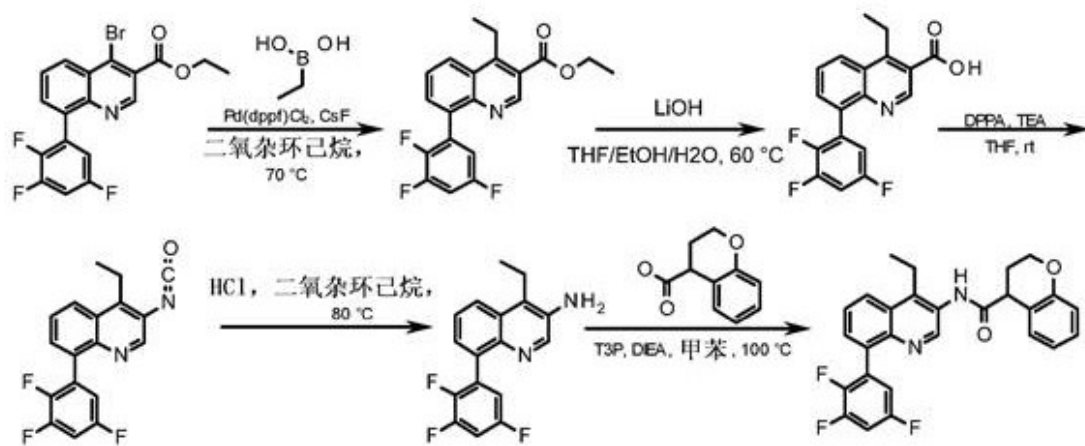
方案 1



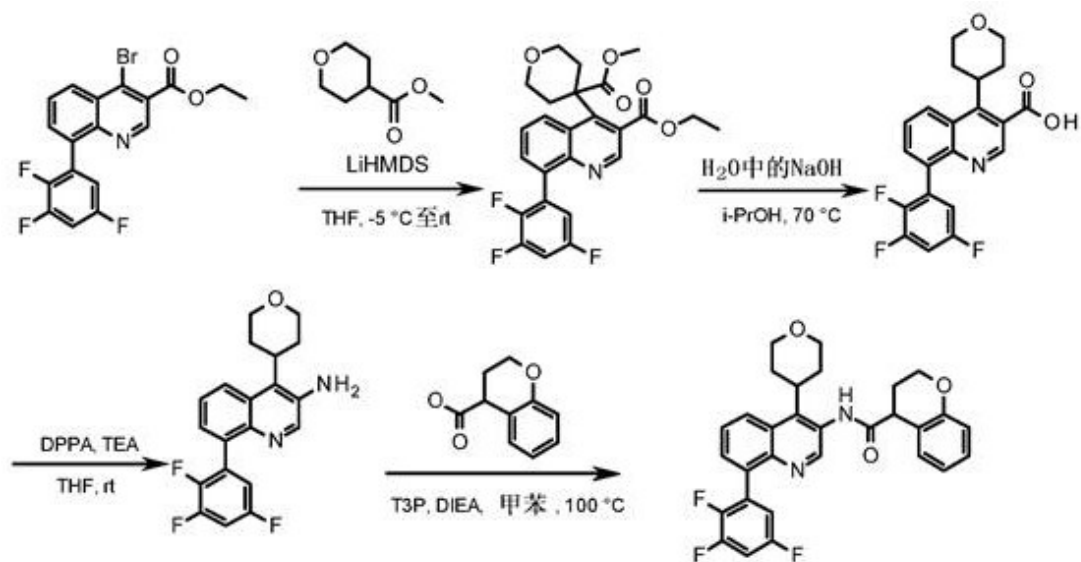
方案 2



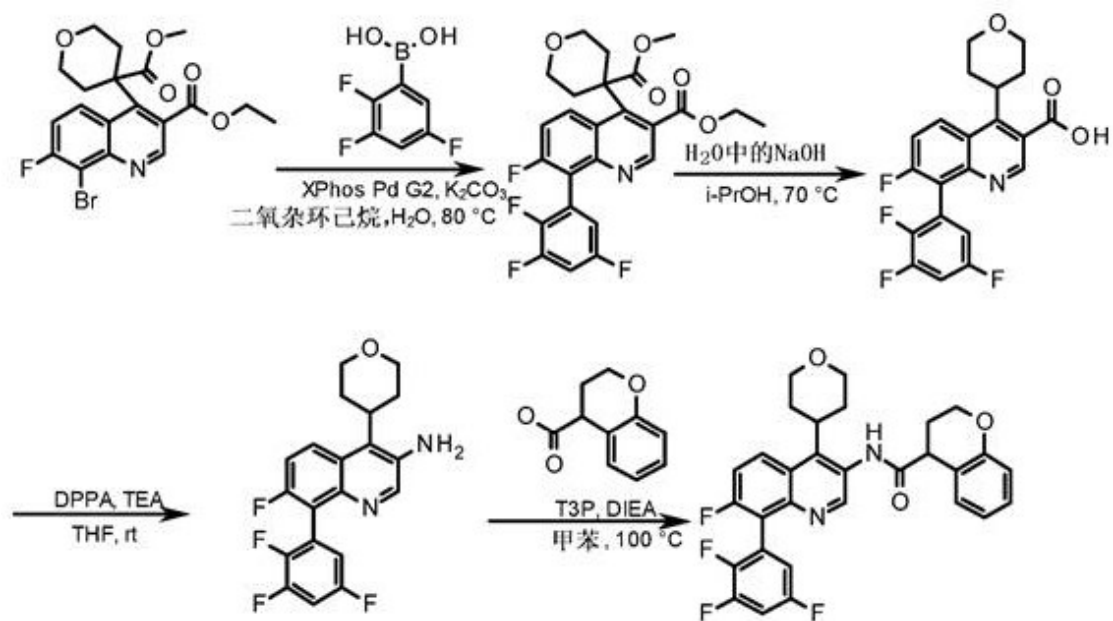
方案 3



方案 4



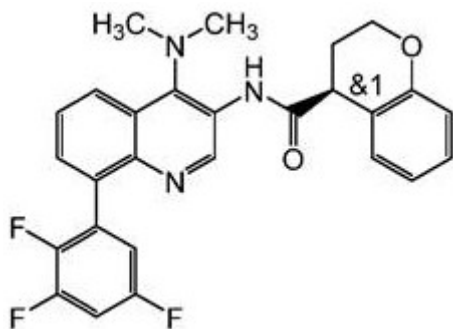
方案 5



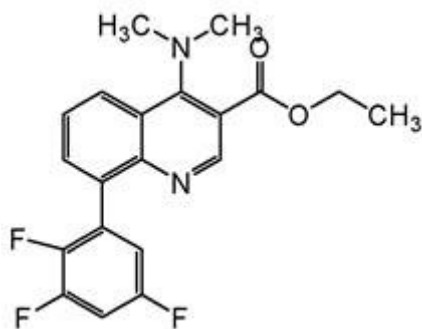
方案 6

实施例5:

N-(4-(二甲基氨基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-基)色满-4-甲酰胺



步骤1: 4-(二甲基氨基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯



向4-溴-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯(3.0 g, 7.3 mmol)在乙腈(60 mL)中的溶液中加入二甲胺盐酸盐(1.2 g, 15 mmol)和碳酸钾(5.1 g, 37 mmol)。所得混合物在70℃下搅拌1小时。在冷却至室温后,在真空中除去溶剂。然后加入水,所得混合物用乙酸乙酯萃取。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩以产生2.3克(94%纯度,79%收率)作为浅黄色油的产物。

[0263] LC-MS (分析方法D, 0.01-1.30 min 5%至100%B, 1.30-1.70 min, 100%B): $R_t = 1.12$ min; MS (ESIpos): $m/z = 375$ $[M+H]^+$ 。

[0264] 步骤2: 4-(二甲基氨基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸



向4-(二甲基氨基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯(2.3 g, 5.8 mmol)在四氢呋喃(30 mL)和乙醇(10 mL)中的溶液中加入一水合氢氧化锂(1.9 g, 46 mmol)在水(20 mL)中的溶液。所得混合物在60℃下搅拌整夜。在冷却至室温后,用HCl (3 M)将混合物的pH值调节至3。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩以产生2.0克(粗制)作为浅黄色固体的产物。

[0265] LC-MS (分析方法D, 0.01-1.30 min 5%至100%B, 1.30-1.70 min 100%B): $R_t = 0.87$ min; MS (ESIpos): $m/z = 347$ $[M+H]^+$ 。

[0266] 步骤3: N^4, N^4 -二甲基-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3,4-二胺

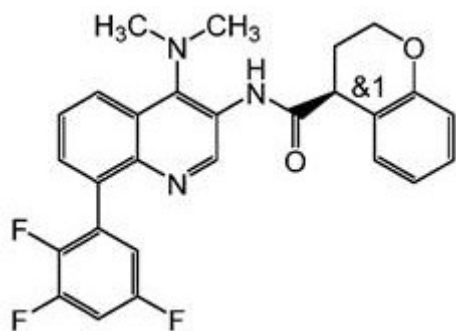


在0℃下向4-(二甲基氨基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸(1.0 g, 2.5

mmol) 在四氢呋喃 (40 mL) 中的溶液中加入三乙胺 (0.6 mL) 和叠氮磷酸二苯酯 (1.0 g, 3.7 mmol)。所得混合物在氮气气氛下在室温下搅拌 2 小时。在反应完成后, 加入 HCl (3 M, 0.5 mL) 和水。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。残留物通过硅胶色谱法提纯 (乙酸乙酯) 以产生 490 毫克 (64% 纯度, 40% 收率) 作为浅黄色油的产物。

[0267] LC-MS (分析方法 E, 0.01-1.10 min 5% 至 95%B, 1.10-1.60 min 95%B): $R_t = 0.90$ min; MS (ESIpos): $m/z = 318$ $[M+H]^+$ 。

[0268] 步骤 4: *N*-(4-(二甲基氨基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-基)色满-4-甲酰胺



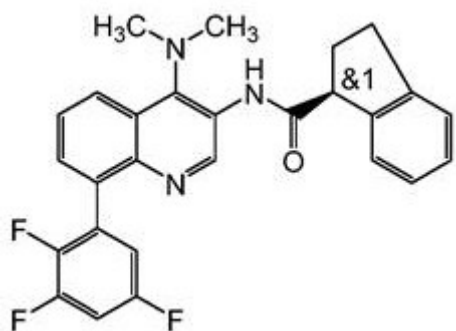
向 *N,N*-二甲基-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3,4-二胺 (200 mg, 0.40 mmol) 在甲苯 (20 mL) 中的溶液中加入色满-4-甲酸 (144 mg, 0.81 mmol)、T3P (50% 在 EA 中, 480 mg, 0.81 mmol) 和 DIEA (490 mg, 4.0 mmol)。所得混合物在 100°C 下搅拌 1 小时。在冷却至室温后, 在真空中除去溶剂。残留物通过制备型-TLC 提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 然后通过制备型-HPLC 进一步提纯 (流动相 A: 水 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 流动相 B: ACN; 梯度: 在 8 min 内 50% B 至 90% B; $R_t = 6.80$ min) 以产生 44.6 毫克 (97% 纯度, 22% 收率) 作为浅黄色固体的产物。

[0269] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.19-2.23 (m, 2H), 3.02 (s, 6H), 4.06 (t, 1H), 4.17-4.22 (m, 1H), 4.34-4.39 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.64-7.72 (m, 2H), 8.20-8.23 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.99 (s, 1H)。

[0270] LC-MS (分析方法 A, 0.01-2.00 min 5% 至 95%B, 2.00-2.60 min 95%B): $R_t = 1.78$ min; MS (ESIpos): $m/z = 478$ $[M+H]^+$ 。

[0271] 实施例 6:

N-(4-(二甲基氨基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-基)-2,3-二氢-1*H*-茚-1-甲酰胺



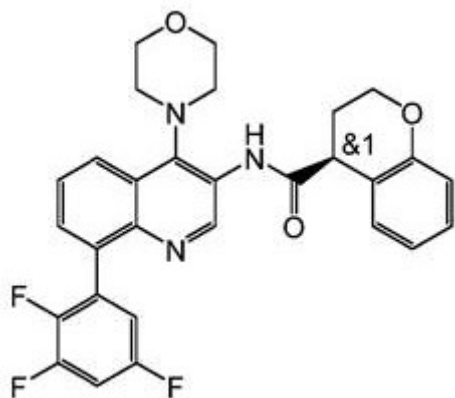
向 N^4, N^4 -二甲基-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3,4-二胺(200 mg, 0.40 mmol)在甲苯(30 mL)中的溶液中加入2,3-二氢-1*H*-茛-1-甲酸(131 mg, 0.81 mmol)、T3P(50%在EA中, 513 mg, 0.81 mmol)和DIEA(520 mg, 4.0 mmol)。所得混合物在100℃下搅拌1小时。在冷却至室温后,在真空中除去溶剂。残留物通过制备型-TLC提纯(石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 2),然后通过制备型-HPLC进一步提纯(流动相A: 水(10 mmol/L NH_4HCO_3),流动相B: ACN; 梯度: 在8 min内55% B至86% B; R_t = 6.72 min)以产生46.8毫克(99%纯度, 25%收率)作为浅黄色固体的产物。

[0272] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.36-2.37 (m, 2H), 2.88-2.96 (m, 1H), 3.02 (s, 6H), 3.05-3.11 (m, 1H), 4.26 (t, 1H), 7.20-7.21 (m, 3H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.62-7.72 (m, 2H), 8.20-8.23 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.96 (s, 1H)。

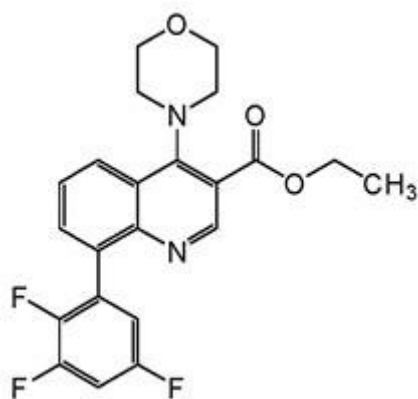
[0273] LC-MS (分析方法A, 0.01-1.50 min 5%至95%B, 1.50-2.60 min 95%B): R_t = 1.52 min; MS (ESIpos): m/z = 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0274] 实施例7:

N -(4-吗啉代-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-基)色满-4-甲酰胺



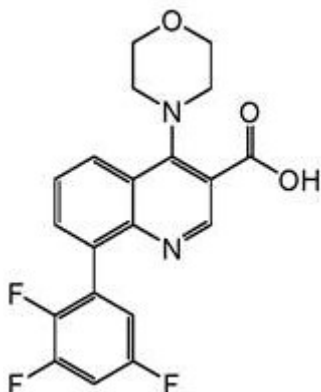
步骤1: 4-吗啉代-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯



向4-溴-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯(2.4 g, 5.9 mmol)在乙腈(60 mL)中的溶液中加入吗啉(5.1 g, 59 mmol)和碳酸钾(2.4 g, 18 mmol)。所得混合物在70℃下搅拌1小时。在冷却至室温后,在真空下除去溶剂。然后加入水,所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩以产生2.4克(89%纯度, 88%收率)作为浅黄色油的产物。

[0275] LC-MS (分析方法D, 0.01-1.30 min 5%至100% B, 1.30-1.70 min, 100% B): $R_t = 1.40$ min; MS (ESIpos): $m/z = 417$ $[M+H]^+$.

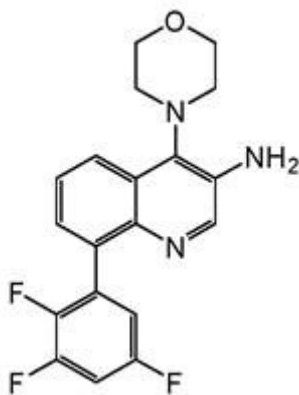
[0276] 步骤2: 4-吗啉代-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸



向4-吗啉代-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯(2.4 g, 5.1 mmol)在四氢呋喃(30 mL)和乙醇(10 mL)中的溶液中加入一水合氢氧化锂(1.7 g, 41 mmol)在水(20 mL)中的溶液。所得混合物在60℃下搅拌整夜。在冷却至室温后,用HCl (3 M)将混合物的pH值调节至3。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩以产生2.0克(粗制)作为浅黄色固体的产物。

[0277] LC-MS (分析方法D, 0.01-1.30 min 5%至100%B, 1.30-1.70 min 100%B): $R_t = 1.02$ min; MS (ESIpos): $m/z = 389$ $[M+H]^+$.

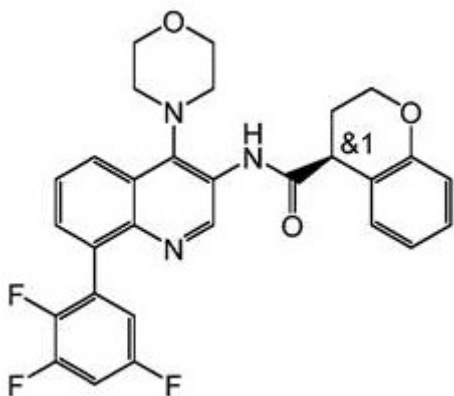
[0278] 步骤3: 4-吗啉代-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-胺



向4-吗啉代-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸(1.0 g, 2.6 mmol)在四氢呋喃(40 mL)中的溶液中加入叠氮磷酸二苯酯(1.1 g, 3.9 mmol)和三乙胺(0.57 mL, 4.1 mmol)。所得混合物在室温下搅拌2小时。在反应完成后,加入HCl (3 M, 0.5 mL)和水。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。残留物通过硅胶色谱法提纯(乙酸乙酯)以产生340毫克(70%纯度,26%收率)作为浅黄色油的产物。

[0279] LC-MS (分析方法A, 0.01-2.00 min 5%至95%B, 2.00-2.60 min 95%B): $R_t = 1.55$ min; MS (ESIpos): $m/z = 360$ $[M+H]^+$.

[0280] 步骤4: N-(4-吗啉代-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-基)色满-4-甲酰胺



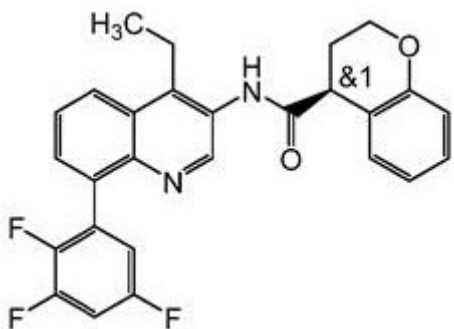
向4-吗啉代-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-胺(200 mg, 0.39 mmol)在甲苯(30 mL)中的溶液中加入色满-4-甲酸(139 mg, 0.78 mmol)、T3P(50%在EA中, 496 mg, 0.78 mmol)和DIEA(503 mg, 3.9 mmol)。所得混合物在100℃下搅拌1小时。在冷却至室温后,在真空中除去溶剂。残留物通过制备型-TLC提纯(石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1),然后通过制备型-HPLC进一步提纯(流动相A: 水(10 mmol/L NH_4HCO_3),流动相B: ACN;梯度: 在7 min内45% B至80% B;Rt: 6.72 min)以产生65.6毫克(99%纯度,32%收率)作为灰白色固体的产物。

[0281] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.23-2.25 (m, 2H), 3.29-3.30 (m, 4H), 3.81-3.83 (m, 4H), 4.05 (t, 1H), 4.20 (t, 1H), 4.38 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.68-7.70 (m, 1H), 7.72-7.76 (m, 2H), 8.26-8.28 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.06 (s, 1H)。

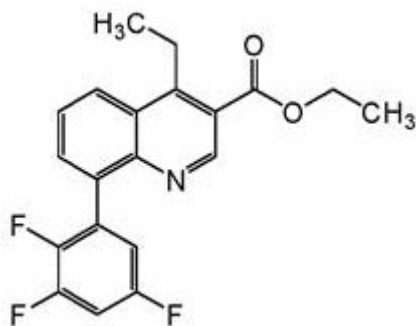
[0282] LC-MS (分析方法A, 0.01-2.00 min 5%至95%B, 2.00-2.60 min 95%B): R_t = 1.90 min;MS (ESIpos): m/z = 520 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0283] 实施例8:

N-(4-乙基-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-基)色满-4-甲酰胺



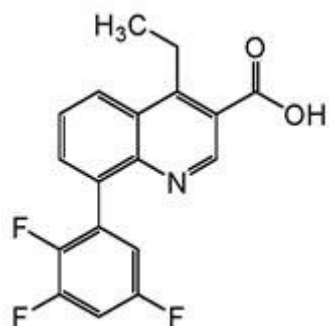
步骤1: 4-乙基-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯



向4-溴-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯(3.0 g, 7.3 mmol)在1,4-二氧杂环己烷(60 mL)中的溶液中加入乙基硼酸(1.0 g, 13 mmol)、CsF(2.5 g, 16 mmol)和Pd(dppf)Cl₂(360 mg, 0.44 mmol)。所得混合物在氮气气氛下在70℃下搅拌整夜。在冷却至室温后,在真空中除去溶剂。残留物通过硅胶柱提纯(PE: EA = 5:1)以产生2.6克(88%纯度,87%收率)作为灰白色固体的产物。

[0284] LC-MS (分析方法A, 0.01-2.00 min 5%至95%B, 2.00-2.60 min, 95%B): Rt = 2.14 min;MS (ESIpos): m/z = 360 [M+H]⁺。

[0285] 步骤2: 4-乙基-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸



向4-乙基-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯(2.6 g, 6.4 mmol)在四氢呋喃(60 mL)和乙醇(20 mL)中的溶液中加入一水合氢氧化锂(2.1 g, 51 mmol)在水(30 mL)中的溶液。所得混合物在60℃下搅拌3小时。在冷却至室温后,用HCl (3 M)将混合物的pH值调节至3。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩以产生2.0克(粗制)作为灰白色固体的产物。

[0286] LC-MS (分析方法A, 0.01-2.00 min 5%至95%B, 2.00-2.60 min 95%B): Rt = 1.79 min;MS (ESIpos): m/z = 332 [M+H]⁺。

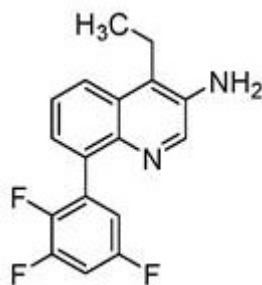
[0287] 步骤3: 4-乙基-3-异氰酸根合-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉



在0℃下向4-乙基-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸(1.0 g, 3.0 mmol)在四氢呋喃(30 mL)中的溶液中加入叠氮磷酸二苯酯(1.2 g, 4.5 mmol)和三乙胺(0.7 mL)。所得混合物在室温下搅拌2小时。在反应完成后,加入HCl(3 M, 0.5 mL)和水。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。残留物通过硅胶色谱法提纯(乙酸乙酯)以产生580毫克(70%纯度,41%收率)作为浅黄色油的产物。

[0288] LC-MS (分析方法A, 0.01-2.00 min 5%至100%B, 2.00-2.60 min 100%B): $R_t = 2.00$ min; MS (ESIpos): $m/z = 329$ $[M+H]^+$ 。

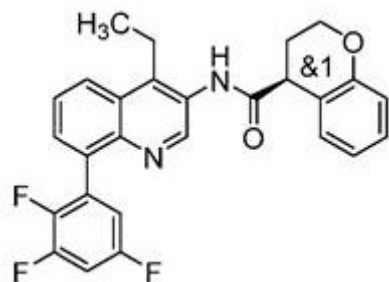
[0289] 步骤4: 4-乙基-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-胺



将4-乙基-3-异氰酸根合-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉(500 mg, 1.5 mmol)溶解在盐酸(20 mL, 4 M在1,4-二氧杂环己烷中)中。所得混合物在80℃下搅拌整夜。在冷却至室温后,在真空中除去溶剂。然后用氢氧化钠水溶液(1 M)将所得混合物的pH值调节至6~7。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩以产生230毫克(73%纯度,36%收率)作为黄色固体的产物。

[0290] LC-MS (分析方法D, 0.01-2.00 min 5-95% B, 2.00-2.70 min 95% B): $R_t = 1.17$ min; MS (ESIpos): $m/z = 303$ $(M+H)^+$ 。

[0291] 步骤5: N-(4-乙基-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-基)色满-4-甲酰胺



向4-乙基-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-胺(230 mg, 73%纯度,0.56 mmol)在甲苯(15 mL)中的溶液中加入1,2,3,4-四氢化萘-1-甲酸(149 mg, 0.83 mmol)、T3P(50%在EA中,844 mg, 2.2 mmol)和三乙胺(562 mg, 5.6 mmol)。所得混合物在100℃下搅拌1小时。在冷却至室温后,除去溶剂并加入乙酸乙酯。所得混合物用水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。残留物通过制备型-HPLC提纯(流动相A: 水(10 mmol/L NH_4HCO_3),流动相B: ACN;梯度: 在7 min内50% B至87% B; $R_t = 6.72$ min)以提供174.4毫克(99%纯度,67%收率)作为浅黄色固体的产物。

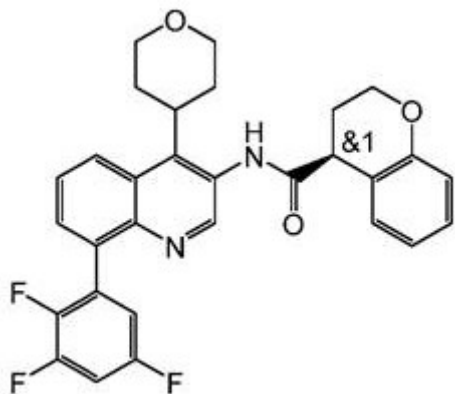
[0292] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.21-2.25 (m, 2H), 3.12-3.16 (m, 2H), 4.06-4.10 (m, 1H), 4.18-4.22 (m, 1H), 4.38-4.43 (m, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H), 6.89-6.95 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.23-7.33 (m, 2H),

7.60-7.63 (m, 1H), 7.74-7.81 (m, 2H), 8.30-8.33 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.19 (s, 1H)。

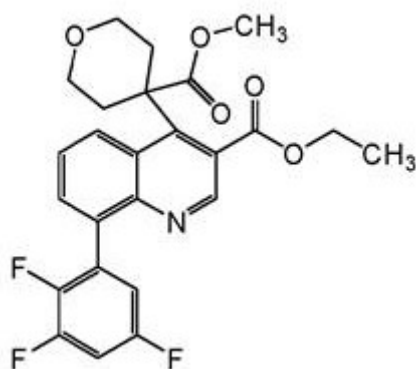
[0293] LC-MS (分析方法A, 0.01-2.00 min 5-95% B, 2.00-2.60 min 95% B): $R_t = 1.97$ min; MS (ESIpos): $m/z = 463$ $[M+H]^+$ 。

[0294] 实施例9:

N-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-基)色满-4-甲酰胺



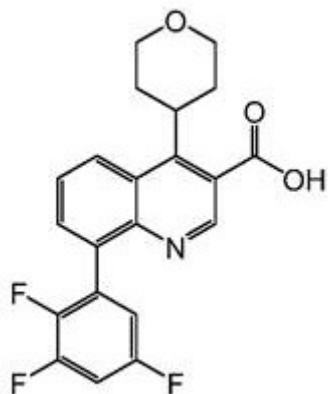
步骤1: 4-(4-(甲氧基羰基)-四氢-2H-吡喃-4-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯



在氮气气氛下在-5℃下向四氢-2H-吡喃-4-甲酸甲酯(1.6 g, 11 mmol)在四氢呋喃(30 mL)中的溶液中加入LiHMDS(1 M在THF中, 14.6 mL, 15 mmol)。所得混合物在-5℃下搅拌10分钟。然后在-5℃下加入4-溴-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯(3.0 g, 7.3 mmol)在四氢呋喃(60 mL)中的溶液。所得混合物在-5℃下搅拌30分钟,然后自然升温到室温并在室温下搅拌45分钟。在反应完成后,加入水并用乙酸将pH值调节至7。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。残留物通过硅胶柱提纯(石油醚: 乙酸乙酯 = 4:1)以产生2.6克(97%纯度,73%收率)作为灰白色固体的产物。

[0295] LC-MS (分析方法D, 0.01-1.30 min 5%至100%B, 1.30-1.70 min, 100%B): $R_t = 1.42$ min; MS (ESIpos): $m/z = 474$ $[M+H]^+$ 。

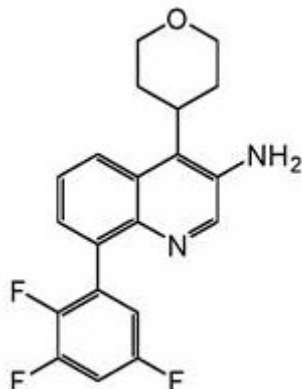
[0296] 步骤2: 4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸



向4-(4-(甲氧基羰基)-四氢-2H-吡喃-4-基)-8-(2,3,5三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯(2.6 g, 5.5 mmol)在2-丙醇(20 mL)中的溶液中加入氢氧化钠的水溶液(20 mL, 20 M)。所得混合物在70℃下搅拌100小时。在冷却至室温后,用HCl (3 M)将pH值调节至3。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩以产生1.9克(粗制)作为浅黄色油的产物。

[0297] LC-MS (分析方法A, 0.01-1.10 min 5%至100%B, 1.10-1.70 min 100%B): $R_t = 1.12$ min; MS (ESIpos): $m/z = 388$ $[M+H]^+$ 。

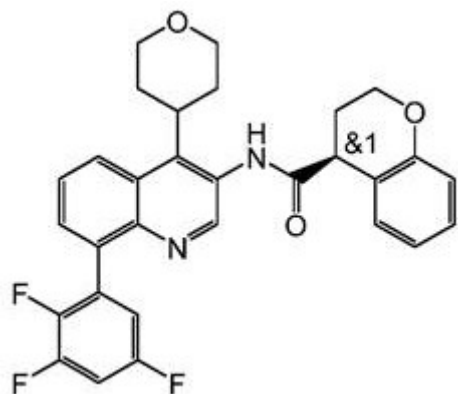
[0298] 步骤3: 4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-胺



在0℃下向4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8-(2,3,5三氟苯基)喹啉-3-甲酸(1.0 g, 2.6 mmol)在四氢呋喃(30 mL)中的溶液中加入叠氮磷酸二苄酯(1.1 g, 3.9 mmol)和三乙胺(0.58 mL, 4.1 mmol),所得混合物在室温下搅拌整夜。在反应完成后,加入HCl(3 M, 0.5 mL)和水。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。残留物通过硅胶柱提纯(二氯甲烷: 甲醇 = 13:1)以产生175毫克(90%纯度,17%收率)作为浅黄色油的产物。

[0299] LC-MS (分析方法A, 0.01-1.10 min 5%至100%B, 1.10-1.60 min 100%B): $R_t = 1.22$ min; MS (ESIpos): $m/z = 359$ $[M+H]^+$ 。

[0300] 步骤4: N-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-基)色满-4-甲酰胺



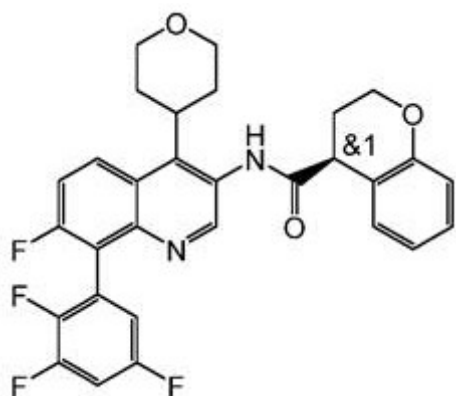
向4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-胺(175 mg, 0.44 mmol)在甲苯(20 mL)中的溶液中加入色满-4-甲酸(156 mg, 0.9 mmol)、T3P(50%在EA中, 560 mg, 0.88 mmol)和DIEA(568 mg, 4.4 mmol)。所得混合物在100℃下搅拌1小时。在冷却至室温后,在真空中除去溶剂。残留物通过制备型-TLC提纯(石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1),并通过制备型-HPLC进一步提纯(流动相A: 水(10 mmol/L NH_4HCO_3),流动相B: ACN;梯度: 在7 min内45% B至85% B; R_t = 6.52 min)以产生84.8毫克(97%纯度,36%收率)作为灰白色固体的产物。

[0301] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.62-1.63 (m, 2H), 2.23-2.26 (m, 2H), 2.41-2.50 (m, 2H), 3.38-3.40 (m, 1H), 3.48-3.50 (m, 1H), 3.66-3.67 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 3H), 4.20-4.23 (m, 1H), 4.41-4.44 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 8.56-8.58 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.29 (s, 1H)。

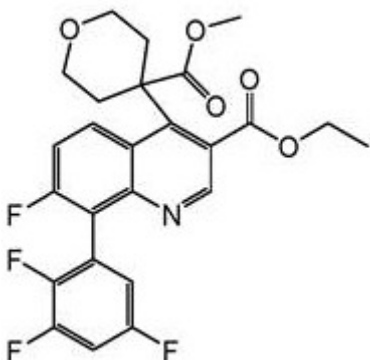
[0302] LC-MS (分析方法A, 0.01-2.00 min 5%至95%B, 2.00-2.60 min 95%B): R_t = 1.88 min;MS (ESIpos): m/z = 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0303] 实施例10:

N-(7-氟-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-基)色满-4-甲酰胺



步骤1: 7-氟-4-(4-(甲氧基羰基)-四氢-2H-吡喃-4-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯



向8-溴-7-氟-4-(4-(甲氧基羰基)四氢2H-吡喃-4-基)喹啉-3-甲酸乙酯(2.0 g, 4.5 mmol)在1,4-二氧杂环己烷/水(v/v = 4:1, 30 mL)中的溶液中加入2,3,5-三氟苯基硼酸(1.6 g, 9.1 mmol)、碳酸钾(1.3 g, 9.1 mmol)和XPhos Pd G2(360 mg, 0.45 mmol)。所得混合物在氮气气氛下在80℃下搅拌整夜。在冷却至室温后,在真空中除去溶剂。残留物通过硅胶柱提纯(石油醚:乙酸乙酯 = 2:1)以产生1.7克(90%纯度,69%收率)作为灰色固体的产物。

[0304] LC-MS (分析方法D, 0.01-2.00 min 5%至100%B, 2.00-2.70 min, 100%B): $R_t = 1.88$ min; MS (ESIpos): $m/z = 492$ $[M+H]^+$ 。

[0305] 步骤2: 7-氟-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸



向7-氟-4-(4-(甲氧基羰基)-四氢2H-吡喃-4-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯(1.7 g, 3.1 mmol)在2-丙醇(20 mL)中的溶液中加入氢氧化钠的水溶液(20 mL, 20 M)。所得混合物在70℃下搅拌100小时。在冷却至室温后,用HCl (3 M)将混合物的pH值调节至3。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩以产生730毫克(粗制)作为浅黄色油的产物。

[0306] LC-MS (分析方法D, 0.01-1.30 min 5%至100%B, 1.30-1.70 min 100%B): $R_t = 1.24$ min; MS (ESIpos): $m/z = 406$ $[M+H]^+$ 。

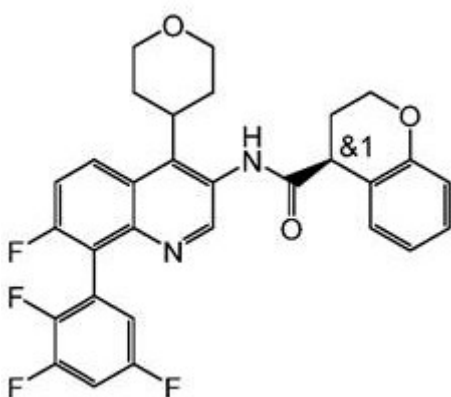
[0307] 步骤3: 7-氟-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-胺



在0℃下向7-氟-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸(730 mg, 1.1 mmol)在四氢呋喃(30 mL)中的溶液中加入叠氮磷酸二苯酯(446 mg, 1.6 mmol)和三乙胺(0.24 mL, 1.7 mmol)。所得混合物在氮气气氛下在室温下搅拌整夜。在反应完成后,加入HCl(3 M, 0.5 mL)和水。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。残留物通过硅胶色谱法提纯(二氯甲烷: 甲醇 = 13:1)以产生251毫克(87%纯度,54%收率)作为浅黄色油的产物。

[0308] LC-MS (分析方法A, 0.01-1.10 min 5%至100%B, 1.10-1.60 min 100%B): $R_t = 1.23$ min; MS (ESIpos): $m/z = 377$ $[M+H]^+$ 。

[0309] 步骤4: *N*-(7-氟-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-基)色满-4-甲酰胺



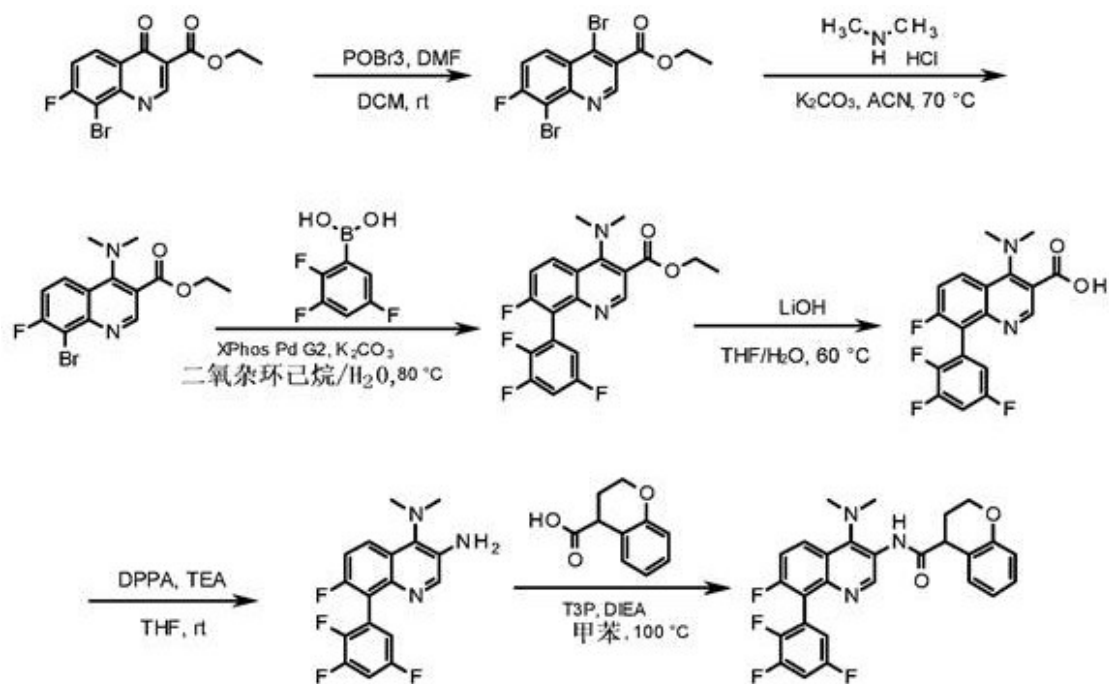
向7-氟-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-胺(251 mg, 0.58 mmol)在甲苯(20 mL)中的溶液中加入色满-4-甲酸(207 mg, 1.2 mmol)、T3P(50%在EA中, 849 mg, 1.2 mmol)和DIEA(861 mg, 5.8 mmol)。所得混合物在100℃下搅拌1小时。在冷却至室温后,在真空中除去溶剂。残留物通过制备型-TLC提纯(石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1),然后通过制备型-HPLC进一步提纯(流动相A: 水(0.05% $NH_3 \cdot H_2O$),流动相B: ACN;梯度: 在7 min内53% B至63% B; $R_t = 6.08$ min)以产生46.6毫克(94%纯度,14%收率)作为灰白色固体的产物。

[0310] ^1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ [ppm] = 2.55-2.65 (m, 2H), 2.15-2.20 (m, 2H), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.66-3.67 (m, 1H), 4.00-4.07 (m, 3H), 4.18-4.23 (m, 1H), 4.40-4.45 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.70-7.78

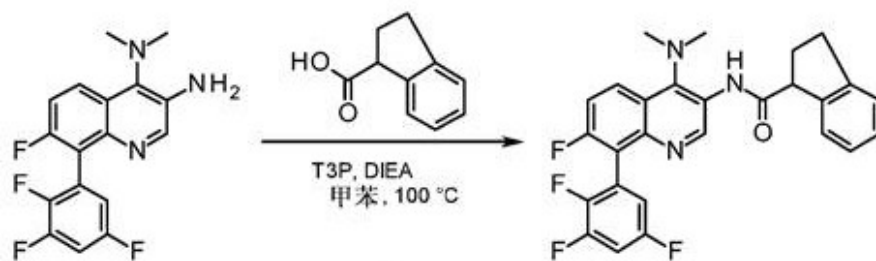
(m, 1H), 8.67 (t, 2H), 10.28 (s, 1H)。

[0311] LC-MS (分析方法A, 0.01-2.00 min 5%至95%B, 2.00-2.60 min 95%B): $R_t = 1.88$ min; MS (ESIpos): $m/z = 537$ $[M+H]^+$ 。

[0312] 用于实施例11-12的合成方案



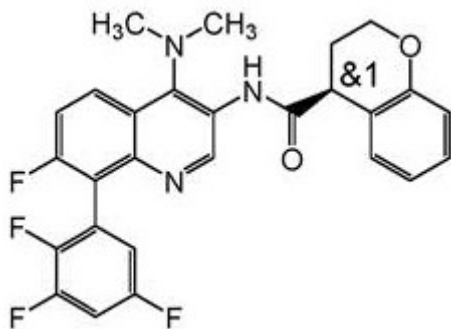
方案 1



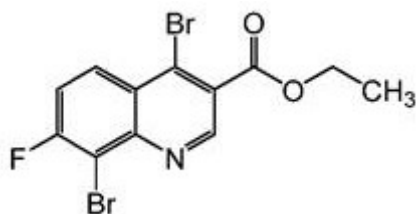
方案 2

实施例11:

N-(4-(二甲基氨基)-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-基)色满-4-甲酰胺



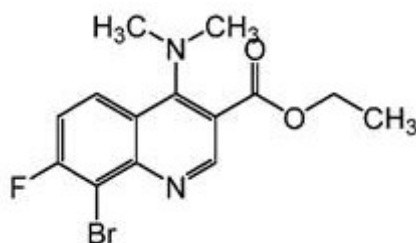
步骤1: 4,8-二溴-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯



向8-溴-7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(30 g, 85 mmol)和*N,N*-二甲基甲酰胺(15 g, 205 mmol)在二氯甲烷(300 mL)中的溶液中加入磷酰溴(41 g, 143 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。在反应完成后,用饱和碳酸氢钠水溶液将混合物的pH值调节至7。所得混合物用二氯甲烷萃取。合并有机层,用水洗涤,并在真空下浓缩。残留物通过硅胶色谱法提纯(乙酸乙酯: 二氯甲烷 = 1: 100)以产生32.4克(98%纯度,99%收率)作为浅黄色固体的产物。

[0313] LC-MS (分析方法D, 0-1.30 min 5-100% B): $R_t = 1.66$ min; MS (ESIpos): $m/z = 378$ $[M+H]^+$ 。

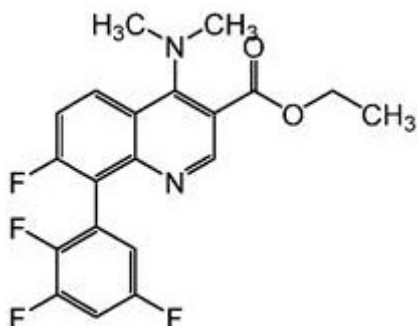
[0314] 步骤2: 8-溴-4-(二甲基氨基)-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯



向4,8-二溴-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯(7.0 g, 18 mmol)在乙腈(120 mL)中的溶液中加入二甲基氯化铵(4.8 g, 58 mmol)和碳酸钾(13 g, 93 mmol)。所得混合物在70℃下搅拌3小时。在冷却至室温后,在真空中除去溶剂,然后加入水。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩以产生6.5克(93%纯度,98%收率)作为浅黄色固体的产物。

[0315] LC-MS (分析方法D, 0-1.30 min 5-100% B): $R_t = 1.11$ min; MS (ESIpos): $m/z = 341$ $[M+H]^+$ 。

[0316] 步骤3: 4-(二甲基氨基)-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯



向8-溴-4-(二甲基氨基)-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯(3.0 g, 8.8 mmol)在1,4-二氧杂环己烷/水($v/v = 4:1$, 250 mL)中的溶液中加入2,3,5-三氟苯基硼酸(3.1 g, 18 mmol)、碳酸钾(2.4 g, 18 mmol)和XPhos Pd G2(691 mg, 0.88 mmol)。所得混合物在氮气气氛下在80℃下搅拌整夜。在冷却至室温后,在真空中除去有机溶剂。所得混合物用乙酸乙

酯萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。残留物通过硅胶色谱法提纯(乙酸乙酯:石油醚 = 1:15)以产生3.17克(99%纯度,91%收率)作为黄色油的产物。

[0317] LC-MS (分析方法D, 0-1.10 min 5-100% B): $R_t = 1.24$ min; MS (ESIpos): $m/z = 393$ $[M+H]^+$ 。

[0318] 步骤4: 4-(二甲基氨基)-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸



向4-(二甲基氨基)-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯(3.2 g, 8.1 mmol)在四氢呋喃(70 mL)中的溶液中加入一水合氢氧化锂(2.0 g, 48 mmol)在水(70 mL)中的溶液。所得混合物在60°C下搅拌整夜。在冷却至室温后,在真空中除去溶剂并加入水。用HCl (3 M)将pH值调节至4。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用水、盐水洗涤,然后在真空下浓缩以产生3.14克(88%纯度,94%收率)作为浅黄色油的产物。

[0319] LC-MS (分析方法D, 0-1.30 min 5-100% B): $R_t = 0.92$ min; MS (ESIpos): $m/z = 365$ $[M+H]^+$ 。

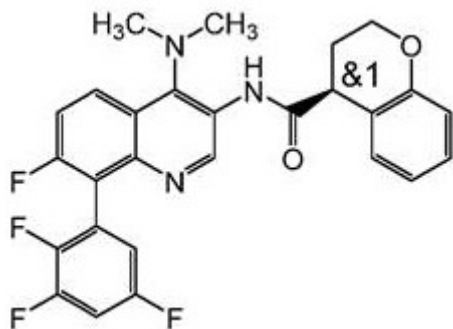
[0320] 步骤5: 7-氟- N^4, N^4 -二甲基-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3,4-二胺



向4-(二甲基氨基)-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸(3.1 g, 7.6 mmol)在四氢呋喃(80 mL)中的溶液中加入叠氮磷酸二苯酯(3.6 g, 13 mmol)和三乙胺(1.4 g, 14 mmol)。所得混合物在氮气气氛下在室温下搅拌整夜。在反应完成后,在真空中除去溶剂。残留物通过硅胶色谱法提纯(乙酸乙酯:石油醚 = 1:3)以产生300毫克(100%纯度,12%收率)作为浅黄色固体的产物。

[0321] LC-MS (分析方法D, 0-1.30 min 5-100% B): $R_t = 1.19$ min; MS (ESIpos): $m/z = 336$ $[M+H]^+$ 。

[0322] 步骤6: N -(4-(二甲基氨基)-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-基)色满-4-甲酰胺



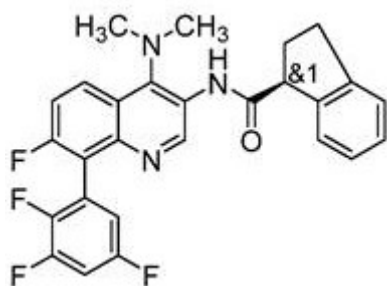
向7-氟- N^d, N^d -二甲基-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3,4-二胺(140 mg, 0.42 mmol)在甲苯(25 mL)中的溶液中加入色满-4-甲酸(111 mg, 0.62 mmol)、 N,N -二异丙基乙基胺(538 mg, 4.2 mmol)和T3P(530 mg, 1.7 mmol)。所得混合物在100℃下搅拌2小时。在冷却至室温后,在真空中除去溶剂。残留物通过硅胶色谱法提纯(乙酸乙酯:石油醚 = 1:2),并通过制备型-HPLC进一步提纯(流动相A: 水(10 mmol/L NH_4HCO_3),流动相B: ACN;梯度: 在7 min内55% B至75% B; R_t = 6.72 min)以产生95.9毫克(99%纯度,46%收率)作为灰白色固体的产物。

[0323] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.08-2.32 (m, 2H), 3.02 (s, 6H), 4.02-4.07 (m, 1H), 4.15-4.22 (m, 1H), 4.33-4.41 (m, 1H), 6.79-6.83 (m, 1H), 6.86-6.92 (m, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.60-7.71 (m, 2H), 8.25-8.31 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 10.00 (s, 1H)。

[0324] LC-MS (分析方法A, 0-2.00 min 5-95% B): R_t = 1.88 min; MS (ESIpos): m/z = 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0325] 实施例12:

N -(4-(二甲基氨基)-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酰胺



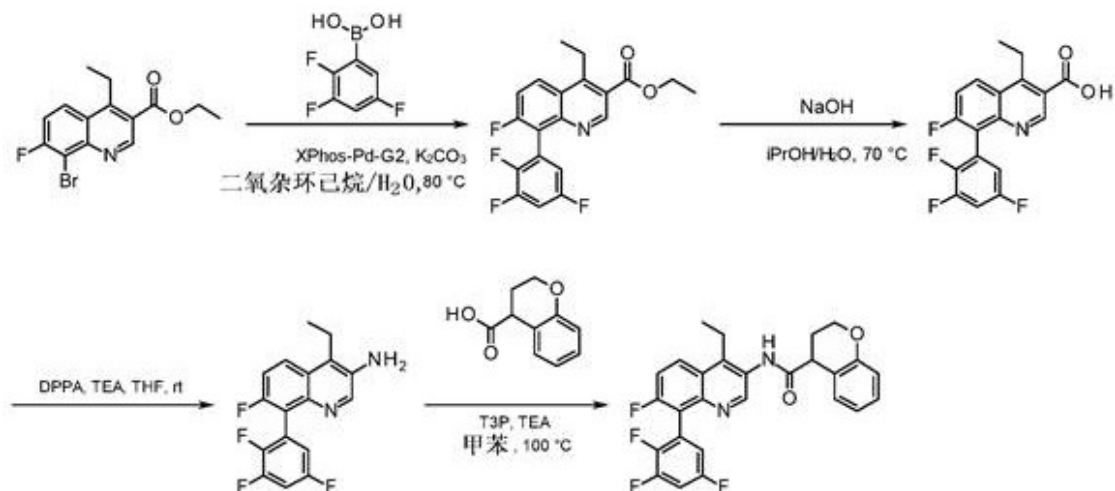
向7-氟- N^d, N^d -二甲基-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3,4-二胺(140 mg, 0.42 mmol)在甲苯(25 mL)中的溶液中加入2,3-二氢-1H-茚-1-甲酸(101 mg, 0.63 mmol)、 N,N -二异丙基乙基胺(538 mg, 4.2 mmol)和T3P(530 mg, 1.7 mmol)。所得混合物在100℃下搅拌2小时。在冷却至室温后,在真空中除去溶剂。残留物通过硅胶色谱法提纯(乙酸乙酯:石油醚 = 1:2),并通过制备型-HPLC进一步提纯(流动相A: 水(10 mmol/L NH_4HCO_3),流动相B: ACN;梯度: 在7 min内60% B至70% B; R_t = 6.95 min)以产生77.0毫克(99%纯度,38%收率)作为灰白色固体的产物。

[0326] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.34-2.40 (m, 2H), 2.86-2.97 (m, 1H), 3.02 (s, 6H), 3.08-3.33 (m, 1H), 4.22-4.27 (m, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H),

7.23-7.30 (m, 2H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.64-7.71 (m, 2H), 8.25-8.31 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.98 (s, 1H)。

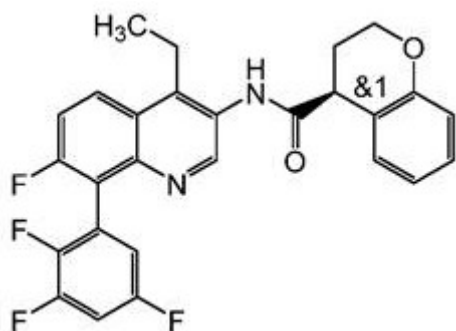
[0327] LC-MS (分析方法A, 0-2.00 min 5-95% B): $R_t = 1.88$ min; MS (ESIpos): $m/z = 480$ $[M+H]^+$ 。

[0328] 用于实施例13的合成方案:

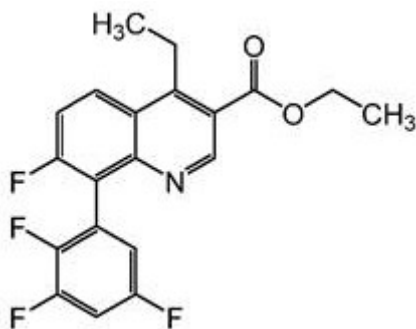


实施例13:

N-(4-乙基-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-基)色满-4-甲酰胺



步骤1: 4-乙基-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯

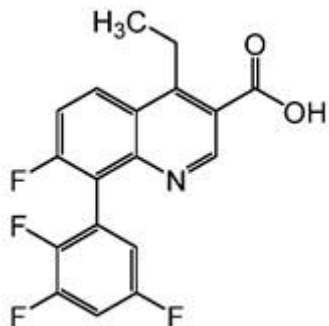


向8-溴-4-乙基-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯(1.2 g, 3.7 mmol)在1,4-二氧杂环己烷/水(v/v = 4:1, 50 mL)中的溶液中加入(2,3,5-三氟苯基)硼酸(1.3 g, 7.4 mmol)、碳酸钾(1.5 g, 11 mmol)和XPhos Pd G2(290 mg, 0.37 mmol)。所得混合物在氮气气氛下在80 °C下搅拌3小时。在冷却至室温后,在真空中除去有机溶剂。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。残留物通过硅胶色谱法

提纯(乙酸乙酯:石油醚 = 1:25)以产生1.3克(72%纯度,67%收率)作为灰白色固体的产物。

[0329] LC-MS (分析方法A, 0.01-1.10 min 5-100% B, 1.10-1.70 min 100% B): $R_t = 1.36$ min; MS (ESIpos): $m/z = 378$ (M+H)⁺。

[0330] 步骤2: 4-乙基-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸



向4-乙基-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯(1.3 g, 2.5 mmol)在2-丙醇(15 mL)中的溶液中加入氢氧化钠水溶液(15 mL, 5.0 M)。所得混合物在70℃下搅拌1.5小时。在冷却至室温后,用HCl (3 M)将pH值调节至3。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩以产生1.0克(粗制)作为浅黄色油的产物。

[0331] LC-MS (分析方法E, 0.01-1.10 min 5-95% B, 1.10-1.80 min 95% B): $R_t = 0.73$ min; MS (ESIpos): $m/z = 350$ (M+H)⁺。

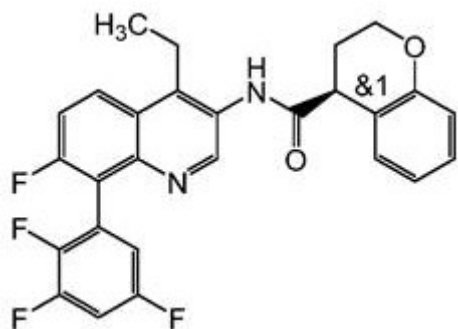
[0332] 步骤3: 4-乙基-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-胺



向4-乙基-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸(1.0 g, 1.8 mmol)在四氢呋喃(30 mL)中的溶液中加入叠氮磷酸二苯酯(700 mg, 2.5 mmol)和三乙胺(0.37 mL)。所得混合物在室温下搅拌整夜。在反应完成后,加入HCl(3 M, 0.5 mL)和水。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。残留物通过硅胶色谱法提纯(二氯甲烷:甲醇 = 13:1)以产生460毫克(95%纯度,82%收率)作为浅黄色油的产物。

[0333] LC-MS (分析方法A, 0.01-1.10 min 5-100% B, 1.10-1.70 min 100% B): $R_t = 1.19$ min; MS (ESIpos): $m/z = 321$ (M+H)⁺。

[0334] 步骤4: N-(4-乙基-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-基)色满-4-甲酰胺

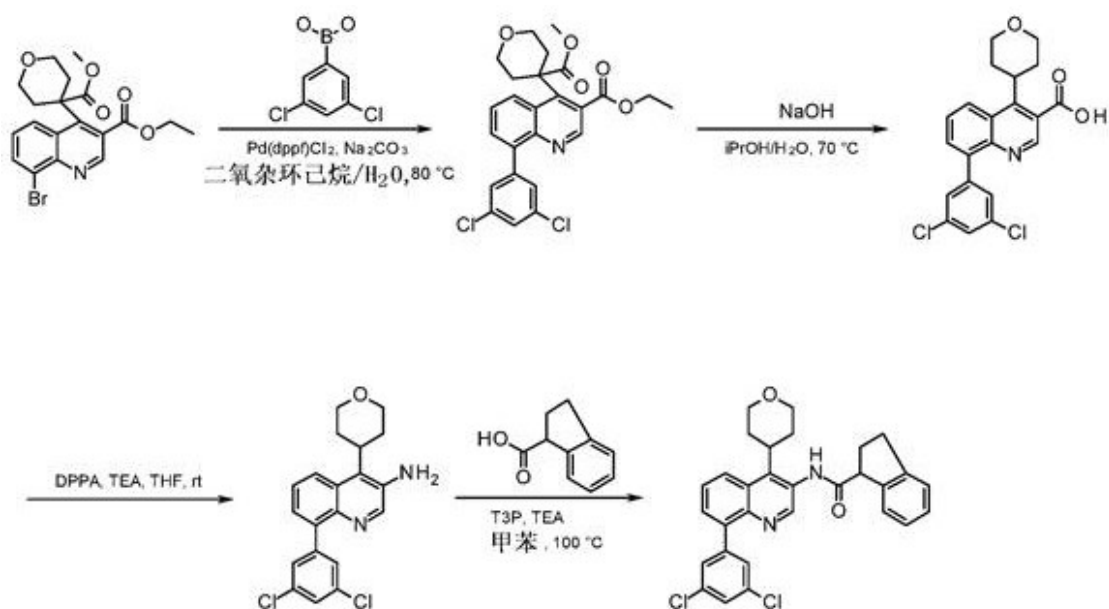


向4-乙基-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-胺(190 mg, 0.85 mmol)在甲苯(5 mL)中的溶液中加入1,2,3,4-四氢化萘-1-甲酸(227 mg, 1.3 mmol)、T3P(50%在乙酸乙酯中, 755 mg, 3.4 mmol)和三乙胺(858 mg, 8.5 mmol)。所得混合物在100℃下搅拌1小时。在冷却至室温后,除去溶剂,然后加入乙酸乙酯。所得混合物用水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。残留物通过制备型-HPLC提纯(流动相A: 水(10MMOL/L NH_4HCO_3),流动相B: ACN;梯度: 在8 min内55% B至65% B;RT = 7.72 min)以产生93.2毫克(98%纯度,22%收率)作为灰白色固体的产物。

[0335] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.19-1.23 (m, 3H), 2.23 (d, 2H), 3.13-3.18 (m, 2H), 4.06-4.09 (m, 1H), 4.18-4.22 (m, 1H), 4.39-4.42 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.16-7.18 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.68-7.70 (m, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 8.41-8.45 (m, 1H), 10.21 (s, 1H)。

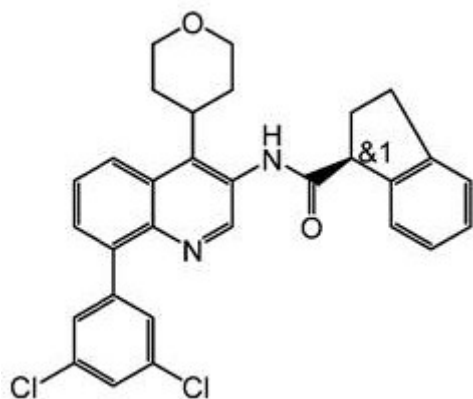
[0336] LC-MS (分析方法A, 0.01-2.00 min 5-95% B, 2.00-2.60 min 95% B): R_t = 1.94 min;MS (ESIpos): m/z = 481 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0337] 用于实施例14的合成方案:

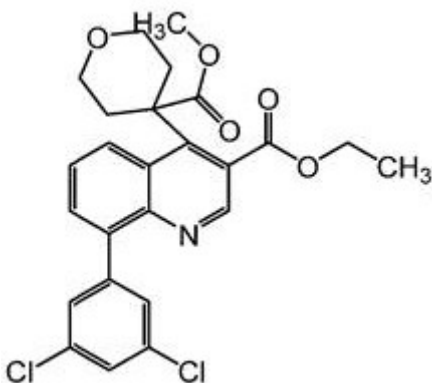


实施例14:

N-(8-(3,5-二氯苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酰胺



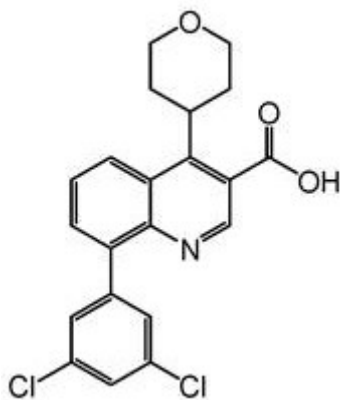
步骤1: 8-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(甲氧基羰基)四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-3-甲酸乙酯



向8-溴-4-(4-(甲氧基羰基)四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-3-甲酸乙酯(6.0 g, 12.8 mmol)在1,4-二氧杂环己烷/水(v/v = 4:1, 100 mL)中的溶液中加入3,5-二氯苯基硼酸(4.9 g, 25.6 mmol)、碳酸钠(4.1 g, 38.4 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(2.1 g, 2.56 mmol)。所得混合物在氮气气氛下在80℃下搅拌3小时。在冷却至室温后,在真空中除去有机溶剂。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。残留物通过硅胶色谱法提纯(乙酸乙酯:石油醚 = 1:25)以产生5.6克(57%纯度,51%收率)作为灰白色固体的产物。

[0338] LC-MS (分析方法A, 0.01-1.10 min 5-95% B, 1.10-1.60 min 95% B): R_t = 1.27 min; MS (ESIpos): m/z = 488 (M+H)⁺。

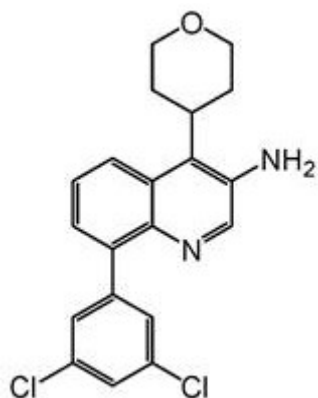
[0339] 步骤2: 8-(3,5-二氯苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-3-甲酸



向8-(3,5-二氯苯基)-4-(4-(甲氧基羰基)四氢2H-吡喃-4-基)喹啉-3-甲酸乙酯(5.6 g, 6.5 mmol)在2-丙醇(50 mL)中的溶液中加入饱和氢氧化钠水溶液(20 mL)。所得混合物在70℃下搅拌1.5小时。在冷却至室温后,用HCl (3 M)将pH值调节至3。所得混合物用乙酸乙酯萃取。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩以产生4克(粗制)作为浅黄色油的产物。

[0340] LC-MS (分析方法E, 0.01-2.10 min 5-95% B, 2.10-2.70 min 95% B): $R_t = 1.35$ min; MS (ESIpos): $m/z = 350$ (M+H)⁺。

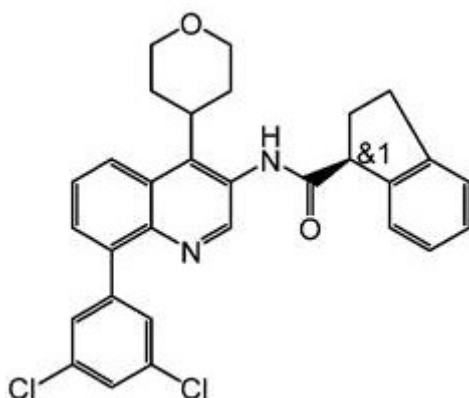
[0341] 步骤3: 8-(3,5-二氯苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-3-胺



向8-(3,5-二氯苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-3-甲酸(4.0 g, 3.2 mmol)在四氢呋喃(50 mL)中的溶液中加入叠氮磷酸二苄酯(1.4 g, 5.1 mmol)和三乙胺(0.6 mL)。所得混合物在室温下搅拌整夜。在反应完成后,加入HCl (3 M, 0.5 mL)和水。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。残留物通过硅胶色谱法提纯(二氯甲烷: 甲醇 = 13:1)以产生350毫克(55%纯度,16%收率)作为浅黄色油的产物。

[0342] LC-MS (分析方法A, 0.01-0.60 min 5-95% B, 0.60-1.00 min 95% B): $R_t = 0.73$ min; MS (ESIpos): $m/z = 373$ (M+H)⁺。

[0343] 步骤4: N-(8-(3,5-二氯苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酰胺



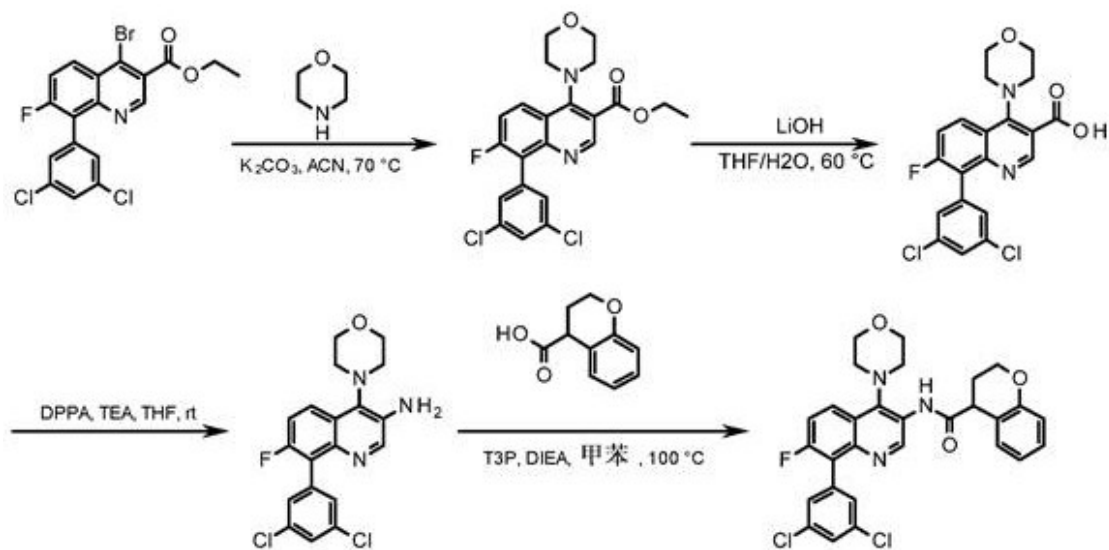
向8-(3,5-二氯苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-3-胺(350 mg, 55%纯度, 0.52 mmol)在甲苯(10 mL)中的溶液中加入2,3-二氢-1H-茚-1-甲酸(167 mg, 1.0 mmol)、T3P(50%在乙酸乙酯中, 1.3 g, 2.1 mmol)和三乙胺(522 mg, 5.2 mmol)。所得混合物在

100℃下搅拌1小时。在冷却至室温后,除去溶剂并加入乙酸乙酯。所得混合物用水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。残留物通过制备型-HPLC提纯(流动相A: 水(10 mmol/L NH_4HCO_3),流动相B: ACN;梯度: 在7 min内50% B至87% B; R_t : 6.72 min)以提供49.9毫克(99%纯度,18%收率)作为浅黄色固体的产物。

[0344] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.60 (s, 2H), 2.36-2.50 (m, 3H), 3.31-3.32 (m, 6H), 4.00 (s, 2H), 4.28 (s, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.62 (s, 3H), 7.72-7.78 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.22 (s, 1H)。

[0345] LC-MS (分析方法A, 0.01-2.00 min 5-95% B, 2.00-2.60 min 95% B): R_t = 2.13 min;MS (ESIpos): m/z = 517 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

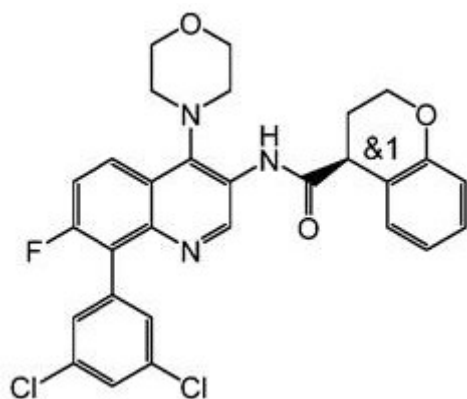
[0346] 用于实施例15的合成方案:



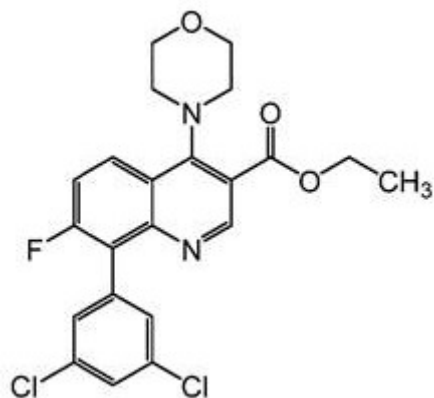
方案 1

实施例15:

N-(8-(3,5-二氯苯基)-7-氟-4-吗啉代喹啉-3-基)色满-4-甲酰胺



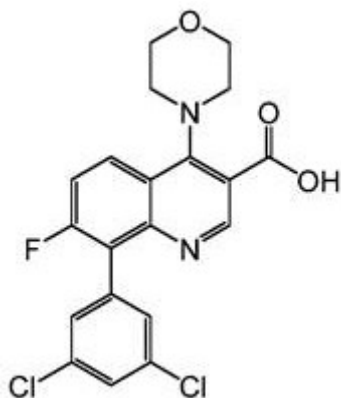
步骤1: 8-(3,5-二氯苯基)-7-氟-4-吗啉代喹啉-3-甲酸乙酯



向4-溴-8-(3,5-二氯苯基)-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯(1.0 g, 2.3 mmol)在乙腈(14 mL)中的溶液中加入吗啉(393 mg, 4.5 mmol)和碳酸钾(1.6 g, 11.3 mmol)。所得混合物在氮气气氛下在70℃下搅拌2小时。在冷却至室温后,加入水。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩产生1.02克(85%纯度,85%收率)作为浅黄色油的产物。

[0347] LC-MS (分析方法E, 0-2.00 min 5-100% B): $R_t = 1.00$ min; MS (ESIpos): $m/z = 449$ $[M+H]^+$ 。

[0348] 步骤2: 8-(3,5-二氯苯基)-7-氟-4-吗啉代喹啉-3-甲酸



向8-(3,5-二氯苯基)-7-氟-4-吗啉代喹啉-3-甲酸酯(1.0 g, 2.3 mmol)在四氢呋喃(8 mL)中的溶液中加入一水合氢氧化锂(476 mg, 11.4 mmol)在水(5 mL)中的溶液。所得混合物在60℃下搅拌10小时。在冷却至室温后,在真空中除去溶剂并加入水。用HCl (1 M)将pH值调节至4。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用水、盐水洗涤,然后经无水硫酸钠干燥,并在真空中浓缩以产生1.02克(85%纯度,89%收率)作为黄色固体的产物。

[0349] LC-MS (分析方法E, 0-1.00 min 5-100% B): $R_t = 0.59$ min; MS (ESIpos): $m/z = 421$ $[M+H]^+$ 。

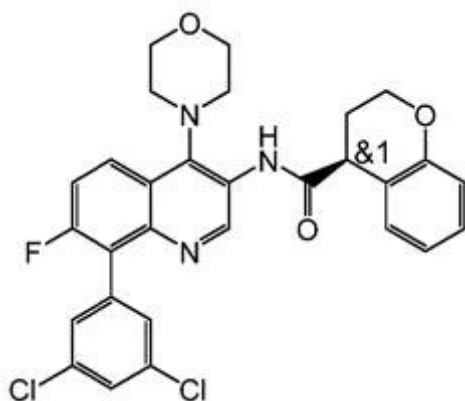
[0350] 步骤3: 8-(3,5-二氯苯基)-7-氟-4-吗啉代喹啉-3-胺



向8-(3,5-二氯苯基)-7-氟-4-吗啉代喹啉-3-甲酸(1.0 g, 85%纯度, 2.1 mmol)在四氢呋喃(100 mL)中的溶液中加入叠氮磷酸二苯酯(1.1 g, 4.1 mmol)和三乙胺(420 mg, 4.1 mmol)。所得混合物在氮气气氛下在室温下搅拌10小时。在反应完成后,加入HCl(3 M, 0.5 mL)和水。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用水、盐水洗涤,并在真空中浓缩。残留物通过硅胶色谱法提纯(乙酸乙酯:石油醚 = 1:1)以产生150毫克(18%收率)作为白色固体的产物。

[0351] LC-MS (分析方法A, 0-2.00 min 5-100% B): $R_t = 1.30$ min; MS (ESIpos): $m/z = 392$ $[M+H]^+$ 。

[0352] 步骤4: *N*-(8-(3,5-二氯苯基)-7-氟-4-吗啉代喹啉-3-基)色满-4-甲酰胺



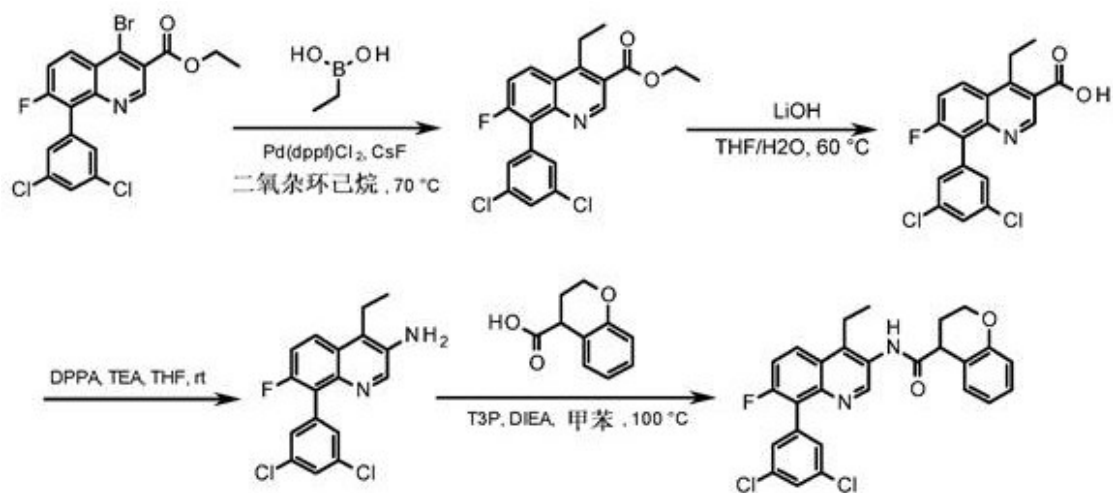
向8-(3,5-二氯苯基)-7-氟-4-吗啉代喹啉-3-胺(150 mg, 0.38 mmol)在甲苯(10 mL)中的溶液中加入色满-4-甲酸(136 mg, 0.76 mmol)、T3P(50%在乙酸乙酯中, 486 mg, 1.5 mmol)和*N,N*-二异丙基乙基胺(554 mg, 3.8 mmol)。所得混合物在100℃下搅拌2小时。在冷却至室温后,将反应混合物在真空下浓缩。残留物通过硅胶色谱法提纯(石油醚:乙酸乙酯 = 3:2),然后通过制备型-HPLC进一步提纯[流动相A:水(10 mmol/L NH_4HCO_3),流动相B: ACN;梯度:在8 min内48% B至88% B; $R_t = 7.90$ min]以产生82.9毫克(38.8%收率)作为白色固体的产物。

[0353] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.25-2.26 (m, 2H), 3.32 (t, 4H), 3.83 (t, 4H), 4.06 (t, 1H), 4.25 (t, 1H), 4.44 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.66-7.71 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 10.1 (s, 1H)。

[0354] LC-MS (分析方法A, 0-3.00 min 5-95% B): $R_t = 2.12$ min; MS (ESIpos): m/z

= 552 [M+H]⁺。

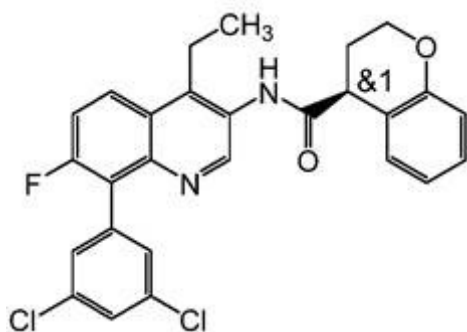
[0355] 用于实施例16的合成方案:



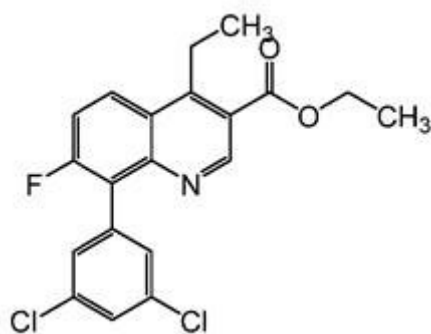
方案 1

实施例16:

N-(8-(3,5-二氯苯基)-4-乙基-7-氟喹啉-3-基)色满-4-甲酰胺



步骤1: 8-(3,5-二氯苯基)-4-乙基-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯

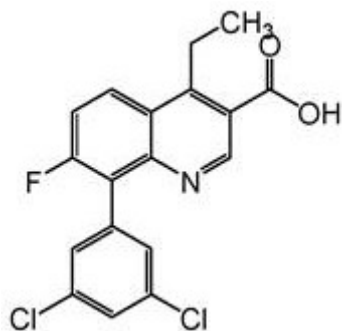


向4-溴-8-(3,5-二氯苯基)-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯(1.5 g, 3.4 mmol)在1,4-二氧杂环己烷(20 mL)中的溶液中加入乙基硼酸(450 mg, 6.1 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(166 mg, 0.2 mmol)和CsF(1.1 g, 7.5 mmol)。所得混合物在氮气气氛下在70℃下搅拌4小时。在冷却至室温后,在真空中除去溶剂。残留物通过硅胶色谱法提纯(石油醚:乙酸乙酯 = 5:1)以产生1.1克(80%收率)作为白色固体的产物。

[0356] LC-MS (分析方法E, 0-3.00 min 5-95% B): R_t = 2.35 min; MS (ESIpos): m/z

= 392 $[M+H]^+$ 。

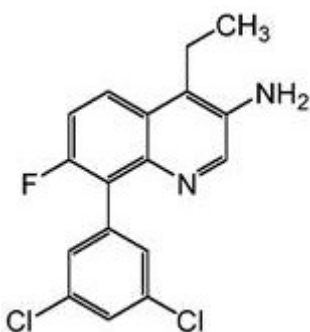
[0357] 步骤2: 8-(3,5-二氯苯基)-4-乙基-7-氟喹啉-3-甲酸



向8-(3,5-二氯苯基)-4-乙基-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯(1.1 g, 2.8 mmol)在四氢呋喃(10 mL)中的溶液中加入一水合氢氧化锂(588 mg, 14 mmol)在水(5 mL)中的溶液。所得混合物在60℃下搅拌10小时。在冷却至室温后,在真空中除去溶剂并加入水。用HCl (1 M)将pH值调节至4。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用水、盐水洗涤,然后经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩以产生1.1克(87%收率)作为白色固体的产物。

[0358] LC-MS (分析方法E, 0-3.00 min 5-95% B): $R_t = 2.01$ min; MS (ESIpos): $m/z = 364$ $[M+H]^+$ 。

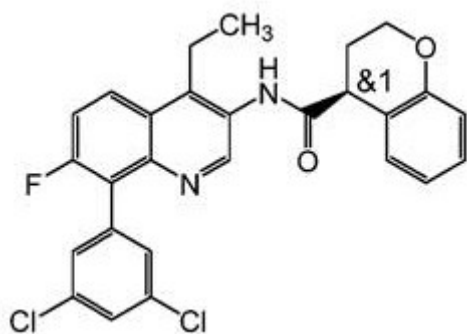
[0359] 步骤3: 8-(3,5-二氯苯基)-4-乙基-7-氟喹啉-3-胺



向8-(3,5-二氯苯基)-4-乙基-7-氟喹啉-3-甲酸(230 mg, 0.6 mmol)在四氢呋喃(15 mL)中的溶液中加入叠氮磷酸二苄酯(278 mg, 1.0 mmol)和三乙胺(172 mg, 1.7 mmol)。所得混合物在氮气气氛下在室温下搅拌整夜。在反应完成后,在真空中除去溶剂,所得混合物通过硅胶柱色谱法提纯(石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1)以提供130毫克(61%收率)作为白色固体的产物。

[0360] LC-MS (分析方法A, 0-2.00 min 5-100% B): $R_t = 1.37$ min; MS (ESIpos): $m/z = 335$ $[M+H]^+$ 。

[0361] 步骤4: N-(8-(3,5-二氯苯基)-4-乙基-7-氟喹啉-3-基)色满-4-甲酰胺

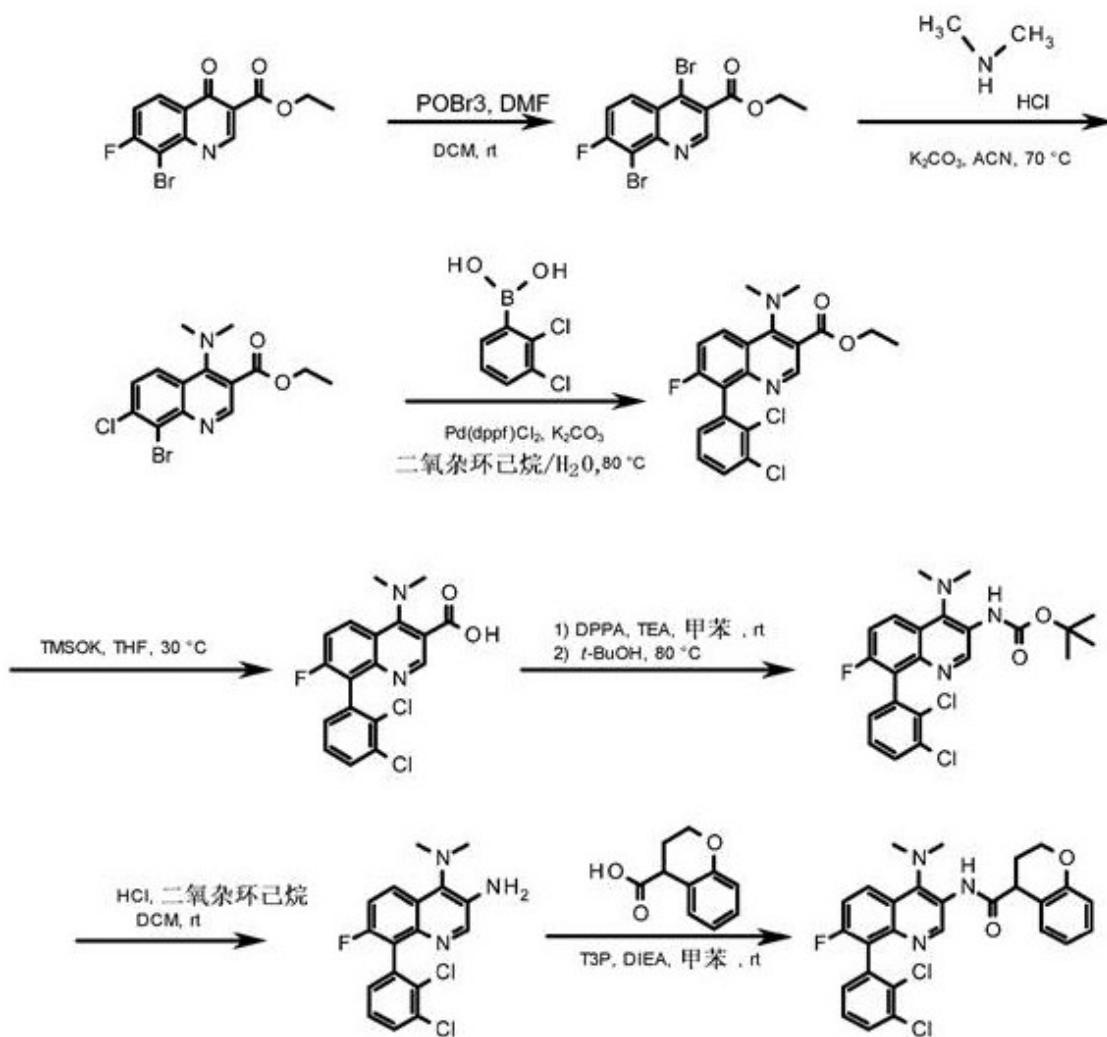


向8-(3,5-二氯苯基)-4-乙基-7-氟喹啉-3-胺(130 mg, 0.4 mmol)在甲苯(7.0 mL)中的溶液中加入色满-4-甲酸(138 mg, 0.78 mmol)、T3P(50%在乙酸乙酯中, 987 mg, 1.6 mmol)和*N,N*-二异丙基乙基胺(500 mg, 3.9 mmol)。所得混合物在100℃下搅拌2小时。在冷却至室温后,该混合物在真空下浓缩。残留物通过硅胶色谱法提纯(石油醚: 乙酸乙酯 = 3: 2),并通过制备型-HPLC进一步提纯[流动相A:水(10 mmol/L NH_4HCO_3),流动相B: ACN;梯度: 在7 min内72 B至82 B; R_t : 5.13 min]以产生53.1毫克(27.5%收率)作为白色固体的产物。

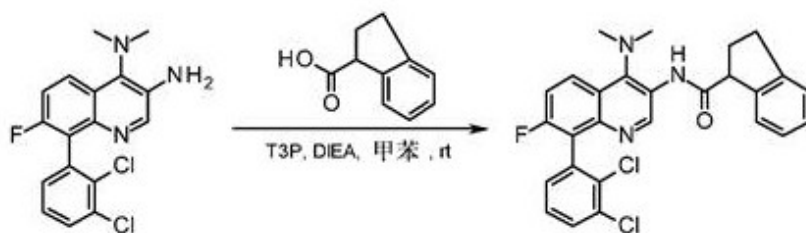
[0362] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.12 (t, 3H), 2.22-2.23 (q, 2H), 3.10-3.15 (m, 2H), 4.07 (t, 1H), 4.19-4.20 (m, 1H), 4.40 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.69-7.73 (m, 2H), 8.32-8.36 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 10.18 (s, 1H)。

[0363] LC-MS (分析方法A, 0-3.00 min 5-95% B): R_t = 2.14 min;MS (ESIpos): m/z = 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0364] 用于实施例17-18的合成方案:



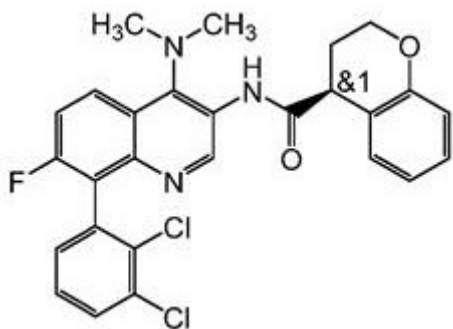
方案 1



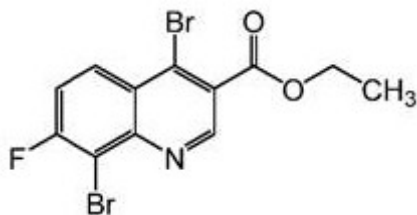
方案 2

实施例17:

N-(8-(2,3-二氯苯基)-4-(二甲基氨基)-7-氟喹啉-3-基)色满-4-甲酰胺



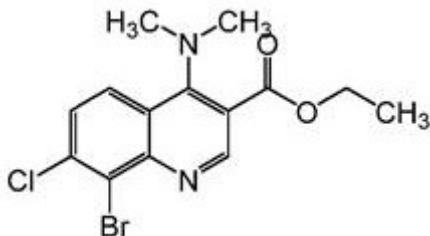
步骤1: 4,8-二溴-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯



向8-溴-7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(10 g, 29 mmol)在二氯甲烷(150 mL)中的溶液中加入磷酰溴(13 g, 44 mmol)和*N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)。所得混合物在氮气气氛下在室温下搅拌2小时。在反应完成后,在真空中除去溶剂并加入水。所得混合物用饱和碳酸氢钠溶液碱化,然后用乙酸乙酯萃取。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。残留物通过硅胶色谱法提纯(甲醇:二氯甲烷 = 1:100)以产生11.0克(92%纯度,93%收率)作为浅黄色固体的产物。

[0365] LC-MS (分析方法F, 0-1.80 min 5-95% B): $R_t = 1.25$ min; MS (ESIpos): $m/z = 378$ $[M+H]^+$ 。

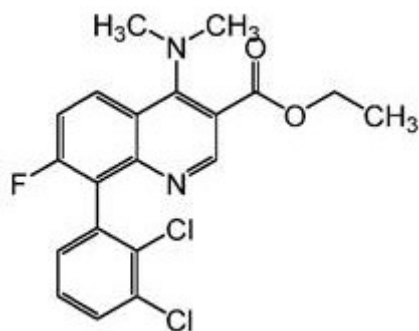
[0366] 步骤2: 8-溴-4-(二甲基氨基)-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯



向4,8-二溴-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯(11 g, 29 mmol)在乙腈(200 mL)中的溶液中加入二甲基氯化铵(2.6 g, 32 mmol)和碳酸钾(10 g, 73 mmol)。所得混合物在70℃下搅拌3小时。在反应完成后,在真空下除去溶剂并加入水。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩以产生10克(94%纯度,98%收率)作为浅黄色固体的产物。

[0367] LC-MS (分析方法F, 0-3.00 min 5-95% B): $R_t = 0.97$ min; MS (ESIpos): $m/z = 357$ $[M+H]^+$ 。

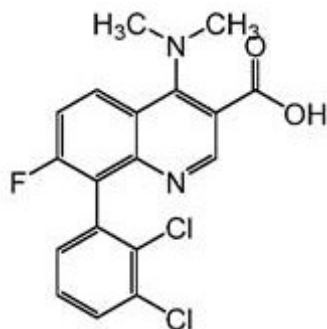
[0368] 步骤3: 8-(2,3-二氯苯基)-4-(二甲基氨基)-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯



向8-溴-4-(二甲基氨基)-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯(10 g, 29 mmol)在1,4-二氧杂环己烷/水(v/v = 4:1, 250 mL)中的溶液中加入2,3-二氯苯基硼酸(11 g, 59 mmol)、碳酸钾(10 g, 73 mmol)和Pd(dppf)Cl₂(2.1 g, 2.9 mmol)。所得混合物在氮气气氛下在80 °C下搅拌整夜。在冷却至室温后,在真空中除去溶剂并加入盐水。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。残留物通过硅胶色谱法提纯(乙酸乙酯:石油醚 = 1:20)以产生5.0克(94%纯度,39%收率)作为黄色油的产物。

[0369] LC-MS (分析方法E, 0-1.80 min 5-95% B): R_t = 0.90 min; MS (ESIpos): m/z = 407 [M+H]⁺。

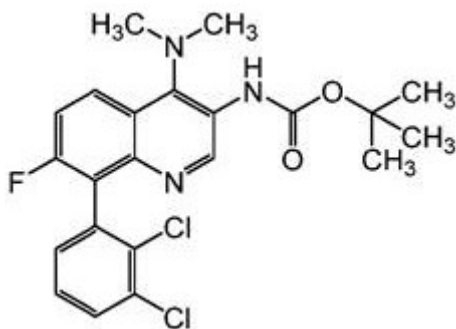
[0370] 步骤4: 8-(2,3-二氯苯基)-4-(二甲基氨基)-7-氟喹啉-3-甲酸



向8-(2,3-二氯苯基)-4-(二甲基氨基)-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯(5.0 g, 12 mmol)在四氢呋喃(100 mL)中的溶液中加入三甲基硅烷醇钾(4.7 g, 37 mmol)。所得混合物在30 °C下搅拌整夜。然后用饱和氯化铵溶液猝灭该反应。在真空下除去有机溶剂。用HCl (4 M)将混合物的pH调节至5。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩以产生4.7克作为黄色油的粗产物,其未经进一步提纯而直接使用。

[0371] LC-MS (分析方法A, 0-3.00 min 5-95% B): R_t = 1.33 min; MS (ESIpos): m/z = 379 [M+H]⁺。

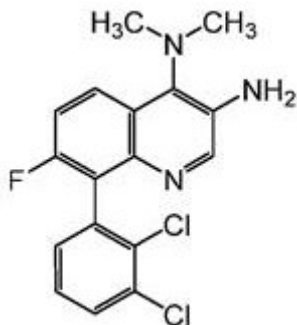
[0372] 步骤5: (8-(2,3-二氯苯基)-4-(二甲基氨基)-7-氟喹啉-3-基)氨基甲酸叔丁酯



向8-(2,3-二氯苯基)-4-(二甲基氨基)-7-氟喹啉-3-甲酸(4.7 g, 12 mmol)在甲苯(40 mL)中的溶液中加入叠氮磷酸二苯酯(5.1 g, 19 mmol)和三乙胺(3.1 g, 31 mmol)。所得混合物在室温下搅拌3小时。然后加入叔丁醇(20 mL)并将所得混合物在80℃下搅拌3小时。在冷却至室温后,加入水,所得溶液用乙酸乙酯萃取。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。残留物通过硅胶色谱法提纯(石油醚: 乙酸乙酯 = 1:3)以产生3克(90%纯度,48%收率)作为黄色油的产物。

[0373] LC-MS (分析方法C2, 0-3.00 min 5-95% B): $R_t = 2.22$ min; MS (ESIpos): $m/z = 450$ $[M+H]^+$ 。

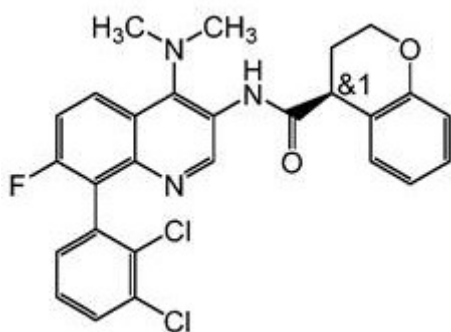
[0374] 步骤6: 8-(2,3-二氯苯基)-7-氟- N,N' -二甲基喹啉-3,4-二胺



向(8-(2,3-二氯苯基)-4-(二甲基氨基)-7-氟喹啉-3-基)氨基甲酸叔丁酯(3.0 g, 6.7 mmol)在二氯甲烷(15 mL)中的溶液中加入盐酸在1,4-二氧杂环己烷(15 mL, 4 M)中的溶液。所得混合物在室温下搅拌3小时。在反应完成后,在真空下除去溶剂并加入水。用饱和碳酸氢钠溶液将混合物的pH值调节至8。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩以产生1.5克作为黄色固体的粗产物,其未经进一步提纯而直接使用。

[0375] LC-MS (分析方法C2, 0-3.00 min 5-95% B): $R_t = 1.98$ min; MS (ESIpos): $m/z = 350$ $[M+H]^+$ 。

[0376] 步骤7: N -(8-(2,3-二氯苯基)-4-(二甲基氨基)-7-氟喹啉-3-基)色满-4-甲酰胺



向8-(2,3-二氯苯基)-7-氟- N,N' -二甲基喹啉-3,4-二胺(100 mg, 0.29 mmol)在甲苯(10 mL)中的溶液中加入色满-4-甲酸(76 mg, 0.43 mmol)、 N,N -二异丙基乙基胺(369 mg, 2.9 mmol)和T3P(363 mg, 1.1 mmol)。所得混合物在室温下搅拌6小时。在反应完成后,在真空中除去溶剂。残留物通过硅胶色谱法提纯(乙酸乙酯: 石油醚 = 1:2),并通过制备型-HPLC进一步提纯(流动相A: 水(10 mmol/L NH_4HCO_3),流动相B: ACN;梯度: 在7 min内68% B至77% B; $R_t = 6.27$ min)以产生83.8毫克(99%纯度,57%收率)作为灰白色固体的

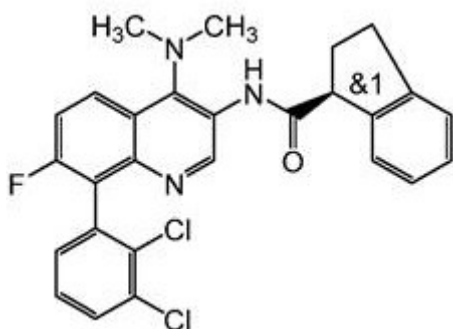
产物。

[0377] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.20-2.24 (m, 2H), 3.03 (s, 6H), 4.03-4.06 (m, 1H), 4.17-4.21 (m, 1H), 4.35-4.38 (m, 1H), 6.80-6.83 (m, 1H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 8.23-8.28 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.97 (s, 1H)。

[0378] LC-MS (分析方法A, 0-2.00 min 5-95% B): $R_t = 1.81$ min; MS (ESIpos): $m/z = 510$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0379] 实施例18:

N-(8-(2,3-二氯苯基)-4-(二甲基氨基)-7-氟喹啉-3-基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-甲酰胺



向8-(2,3-二氯苯基)-7-氟-*N,N*-二甲基喹啉-3,4-二胺(120 mg, 0.34 mmol)在甲苯(10 mL)中的溶液中加入2,3-二氢-1*H*-茛-1-甲酸(84 mg, 0.51 mmol)、*N,N*-二异丙基乙基胺(442 mg, 3.4 mmol)和T3P(436 mg, 1.4 mmol)。所得混合物在室温下搅拌6小时。在反应完成后,在真空中除去溶剂。残留物通过硅胶色谱法提纯(乙酸乙酯:石油醚 = 1:2),并通过制备型-HPLC进一步提纯(流动相A: 水(10 mmol/L NH_4HCO_3),流动相B: ACN;梯度: 在7 min内70% B至80% B; $R_t = 6.07$ min)以产生93.1毫克(97%纯度,53%收率)作为灰白色固体的产物。

[0380] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.33-2.39 (m, 2H), 2.87-2.95 (m, 1H), 3.03 (s, 6H), 3.07-3.10 (m, 1H), 4.21-4.26 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 8.22-8.27 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.93 (s, 1H)。

[0381] LC-MS (分析方法A, 0-2.00 min 5-95% B): $R_t = 1.80$ min; MS (ESIpos): $m/z = 494$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0382] 实验部分 - 生物检测

在所选生物检测中一次或多次测试实施例。当测试多于一次时,作为平均值或中值报告数据,其中

- 平均值,也称为算术平均值,代表所得值的总和除以测试次数,和
- 中值代表以升序或降序排列时数值组的中间数。如果数据集中的数值数目为奇数,中值为中间值。如果数据集中的数值数目为偶数,中值为两个中间值的算术平均数。

[0383] 一次或者多次合成实施例。当合成多于一次时,来自生物检测的数据代表使用获

自一个或多个合成批次的测试的数据集计算而得的平均值或中值。

[0384] 可在以下检测法中证实本发明的化合物的体外活性：

体外检测1：秀丽隐杆线虫Slo-1a - 作用于重组秀丽隐杆线虫细胞系稳定的秀丽隐杆线虫CHO细胞系的生成

CHO细胞系获自ATCC,代码ATCC CRL-9096。为了用质粒DNA转染以表达秀丽隐杆线虫Slo-1a(登录号AAL28102),在将转染溶液添加到细胞培养物中之前,将CHO细胞传代至40%汇合度。转染溶液包括300 μ L OptiMEM (Life Technologies, Nr.: 31985)、2 μ L(= 6 μ g)含有秀丽隐杆线虫Slo 1a基因的质粒DNA和9 μ L FugeneHD (Promega, Nr.: E2311),并添加到细胞中,然后在37 $^{\circ}$ C、5% CO₂下培育48小时。将转染培养基更换为含有附加的G418(2 mg/ml,Invitrogen,Nr.: 10131)的选择培养基,并将细胞接种到384孔板(300个细胞/孔)中。几周后,用电压敏感染料(Membrane Potential Assay Kit,Molecular Devices Nr.: R8034)测试剩余存活细胞的K⁺通道表达。阳性细胞克隆通过有限稀释技术纯化。为此,在电压敏感染料检测中具有最高和最鲁棒信号的克隆在384孔板(0.7个细胞/孔)中进一步亚克隆(培育)以获得克隆纯度。这生成表达秀丽隐杆线虫Slo-1a的最终稳定CHO细胞系。

[0385] 细胞培养条件

细胞在补充了10% (v/v)热灭活胎牛血清(Invitrogen,Nr.: 10500)、G418(1 mg/ml,Invitrogen,Nr.: 10131)的含Gutamax I的MEMalpha(Invitrogen,Nr.: 32571)中在37 $^{\circ}$ C和5% CO₂下培育。使用Accutase(Sigma,Nr.: A6964)分离细胞。

[0386] 膜电位测量

在384孔微量滴定板(MTP,Greiner,Nr.: 781092)上进行实验室化合物测试。将8000个细胞/孔接种到384孔MTP上并在37 $^{\circ}$ C和5% CO₂下培养20至24小时。在除去细胞培养基后,细胞用台氏液(150 mM NaCl、0.3 mM KCl、2 mM CaCl₂、1mM MgCl₂、0.8 mM NaH₂PO₄、5mM葡萄糖、28mM Hepes,pH 7.4)洗涤一次,然后在室温下加载在台氏液中稀释的膜电位测定试剂盒(Membrane Potential Assay Kit)的电压敏感染料1小时。

[0387] 在使用FLIPR Tetra(Molecular Devices,Exc. 510-545 nm,Emm. 565-625 nm)开始测量荧光后,加入受试化合物,然后加入KCl台氏液(最终测定浓度:70 mM KCl、2 mM CaCl₂、1mM MgCl₂、0.8 mM NaH₂PO₄、5mM葡萄糖、28 mM Hepes,pH 7.4,包括电压敏感染料)。测量在7分钟后完成。

[0388] 统计学

使用用于曲线拟合和计算半数最大有效浓度(EC₅₀)的ActivityBase XLfit软件(IDBS)评估数据并报道为负十进制对数(pE₅₀)。

[0389] 体外检测2：犬恶丝虫(D. immitis)Slo-1 - 作用于重组犬恶丝虫细胞系稳定的犬恶丝虫Slo-1 CHO细胞系的生成

CHO细胞系获自ATCC,代码ATCC CRL-9096。为了用质粒DNA转染以表达犬恶丝虫Slo-1(基于蛋白质序列JQ730003,为仓鼠优化的密码子),在将转染溶液添加到细胞培养物中之前,将CHO细胞传代至40%汇合度。转染溶液包括300 μ L OptiMEM (Life Technologies, Nr.: 31985)、2 μ L(= 6 μ g)含有犬恶丝虫Slo 1基因的质粒DNA和9 μ L FugeneHD (Promega, Nr.: E2311),并添加到细胞中,然后在37 $^{\circ}$ C、5% CO₂下培育48小时。将转染培养基更换为含有附加的G418(2 mg/ml,Invitrogen,Nr.: 10131)的选择培养基,

并将细胞接种到384孔板(300个细胞/孔)中。几周后,用电压敏感染料(Membrane Potential Assay Kit,Molecular Devices Nr.: R8034)测试剩余存活细胞的K⁺通道表达。阳性细胞克隆通过有限稀释技术纯化。为此,在电压敏感染料检测中具有最高和最鲁棒信号的克隆在384孔板(0.7个细胞/孔)中进一步亚克隆(培育)以获得克隆纯度。这生成表达犬恶丝虫S1o-1的最终稳定CHO细胞系。

[0390] 细胞培养条件

细胞在补充了10% (v/v) 热灭活胎牛血清(Invitrogen,Nr.: 10500)、G418(1 mg/ml,Invitrogen,Nr.: 10131)的含Gutamax I的MEMalpha(Invitrogen,Nr.: 32571)中在37℃和5% CO₂下培育。使用Accutase(Sigma,Nr.: A6964)分离细胞。

[0391] 膜电位测量

在384孔微量滴定板(MTP,Greiner,Nr.: 781092)上进行实验室化合物测试。将8000个细胞/孔接种到384孔MTP上并在37℃和5% CO₂下培养20至24小时。在除去细胞培养基后,细胞用台氏液(150 mM NaCl、0.3 mM KCl、2 mM CaCl₂、1mM MgCl₂、0.8 mM NaH₂PO₄、5mM葡萄糖、28mM Hepes,pH 7.4)洗涤一次,然后在室温下加载在台氏液中稀释的膜电位测定试剂盒(Membrane Potential Assay Kit)的电压敏感染料1小时。

[0392] 在使用FLIPR Tetra(Molecular Devices,Exc. 510-545 nm,Emm. 565-625 nm)开始测量荧光后,加入受试化合物,然后加入KCl台氏液(最终测定浓度:70 mM KCl、2 mM CaCl₂、1mM MgCl₂、0.8 mM NaH₂PO₄、5mM葡萄糖、28 mM Hepes,pH 7.4,包括电压敏感染料)。测量在7分钟后完成。

[0393] 统计学

使用用于曲线拟合和计算半数最大有效浓度(EC₅₀)的ActivityBase XLfit软件(IDBS)评估数据并报道为负十进制对数(pE₅₀)。

[0394] 对于以下实施例,已经发现pE₅₀ >5.3 - 6.0:

对于以下实施例,已经发现pE₅₀ >6.0-7.0:1、4、5、6、8、9、12、14、16、17、18

对于以下实施例,已经发现pE₅₀ >7.0-8.0:7、10、11、13、15

体外检测3: 巴西钩虫(Nippostrongylus brasiliensis) (NIPOBR)

成年巴西钩虫(Nippostrongylus brasiliensis)用含有100 U/ml青霉素、0.1 mg/ml链霉素和2.5 µg/ml两性霉素B的盐水缓冲液洗涤。将受试化合物溶解在DMSO中并在最终浓度分别为10 µg/ml (10 ppm)或1µg/ml (1 ppm)的培养基中培育蠕虫(worms)。使用该培养基的等分试样测定与阴性对照相比的乙酰胆碱酯酶活性。Rapson等人(1986)和Rapson等人(1987)描述了作为驱虫活性的读数测量乙酰胆碱酯酶的原理。

[0395] 对于以下实施例,活性(与阴性对照相比的AChE减少)在10 µg/ml下高于80%:

对于以下实施例,活性(与阴性对照相比的AChE减少)在10 µg/ml下高于80%:1、5、7、8、9、10、11、13、14、15、16、17、18

对于以下实施例,活性(与阴性对照相比的AChE减少)在1 µg/ml下高于80%:1、5、7、8、9、10、11、13、14、15、16、17、18

对于以下实施例,活性(与阴性对照相比的AChE减少)在0.1 µg/ml下高于80%:5、9、10、11、13、14、16、17

体外检测4: 犬恶丝虫微丝蚴(Dirofilaria immitis microfilariae) (DIROIM)

L1)

将 ≥ 250 个从血液中新分离的犬恶丝虫微丝蚴添加到含有营养培养基和在DMSO中的受试化合物的微量滴定板的孔中。化合物在浓度响应检测中一式两份进行测试。使用暴露于无受试化合物的DMSO的幼虫作为阴性对照。在用化合物培育72小时后评估幼虫。效能被测定为与阴性对照相比运动性的降低。基于对宽浓度范围的评估,计算浓度响应曲线以及 EC_{50} 值。

[0396] 对于以下实施例, EC_{50} 为 < 0.1 ppm: 1、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18
体外检测5: 犬恶丝虫(Dirofilaria immitis) (DIR0IM L4)

将10个从它们的媒介(中间宿主)中新分离的犬恶丝虫(Dirofilaria immitis)第三期幼虫添加到含有营养培养基和在DMSO中的受试化合物的微量滴定板的孔中。化合物在浓度响应检测中一式两份进行测试。使用暴露于无受试化合物的DMSO的幼虫作为阴性对照。在用化合物培育72小时后评估幼虫。在这些72小时培育内,阴性对照中的大多数幼虫蜕皮为第四期幼虫。效能被测定为与阴性对照相比运动性的降低。基于对宽浓度范围的评估,计算浓度响应曲线以及 EC_{50} 值。

[0397] 对于以下实施例, EC_{50} 为 < 0.1 ppm: 1、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18

体外检测6: 棉鼠丝虫(Litomosoides sigmodontis) (LTMOSI L3)

将10个从受感染的啮齿动物的胸膜腔中新分离的棉鼠丝虫第三期幼虫添加到含有营养培养基和在DMSO中的受试化合物的微量滴定板的孔中。化合物在浓度响应检测中一式两份进行测试。使用暴露于无受试化合物的DMSO的幼虫作为阴性对照。在用化合物培育72小时后评估幼虫。效能被测定为与阴性对照相比运动性的降低。基于对宽浓度范围的评估,计算浓度响应曲线以及 EC_{50} 值。

[0398] 制剂实施例

示例性制剂由在10% Transcutol、10% Cremophor EL和80%等渗盐水溶液中的活性物质组成。首先将活性物质溶解在Transcutol中。在溶解在Transcutol中之后,加入Cremophor和等渗盐水溶液。这些制剂用作以下体内检测中的工作制剂(service formulations)。

[0399] 根据本发明的制剂的一个实例是以下制剂实施例F1。在此,将活性物质溶解在Transcutol中以形成储液A。然后取0.100毫升这种储液A并加入0.100毫升Cremophor EL和0.800毫升等渗盐水溶液。所得液体制剂(制剂实施例F1)具有1毫升体积。

[0400] 储液A:

4.0 mg	要配制的实施例化合物
0.100 mL	Transcutol。

[0401] 制剂实施例F1:

0.100 mL	储液A,
0.100 mL	Cremophor EL,和
0.800 mL	等渗盐水溶液。