



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108440571 B

(45) 授权公告日 2022.11.04

(21) 申请号 201810252982.1

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

(22) 申请日 2013.10.22

72002

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 108440571 A

专利代理人 过晓东

(43) 申请公布日 2018.08.24

(51) Int.CI.

C07D 513/18 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 487/04 (2006.01)

61/716,803 2012.10.22 US

A61K 31/4985 (2006.01)

61/799,160 2013.03.15 US

A61K 31/547 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61K 45/06 (2006.01)

201380065997.2 2013.10.22

A61P 35/00 (2006.01)

审查员 韦丹青

(73) 专利权人 希望之城

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 L·E·奥弗曼 M·博伊曼 S·南

权利要求书7页 说明书148页 附图32页

D·霍内 R·约韦 J·谢

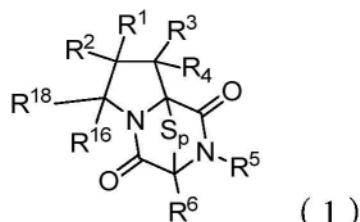
C·科沃利克

(54) 发明名称

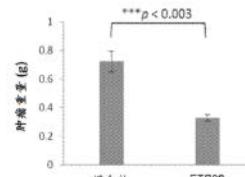
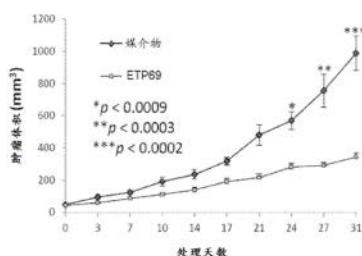
ETP衍生物

(57) 摘要

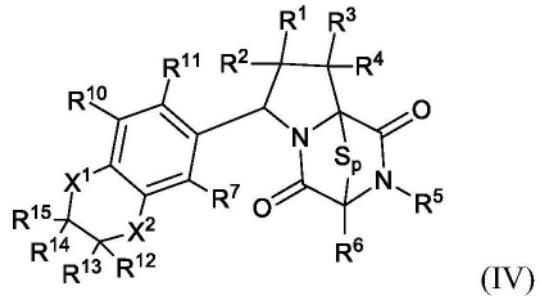
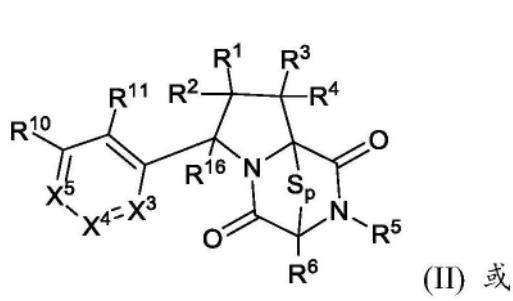
本申请提供式(1)的ETP衍生物，该ETP衍生物的用途以及包含该衍生物的药物组合物。



NSG小鼠，雌性  
媒介物组：10  
处理组：10  
口服施用 10 mg/kg，每日



1. 一种化合物, 其具有下式:



其中,

p是2;

R<sup>1</sup>独立地是-CN、或-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup>独立地是-CN、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、或未取代的包含N或O的2-5元杂烷基;

R<sup>3</sup>是氢;

R<sup>4</sup>是氢;

R<sup>5</sup>独立地是未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、或未取代的3-5元环烷基;

R<sup>6</sup>独立地是氢、或取代或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基, 其中所述取代基是C<sub>6</sub>芳基;

R<sup>16</sup>是氢;

X<sup>1</sup>是0;

X<sup>2</sup>是0;

X<sup>3</sup>是CR<sup>7</sup>;

X<sup>4</sup>是N或CR<sup>8</sup>;

X<sup>5</sup>是CR<sup>9</sup>;

R<sup>7</sup>独立地是氢或卤素;

R<sup>8</sup>独立地是氢或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基;

R<sup>9</sup>是氢或卤素;

R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>独立地是氢或卤素; 以及

R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>和R<sup>15</sup>独立地是氢。

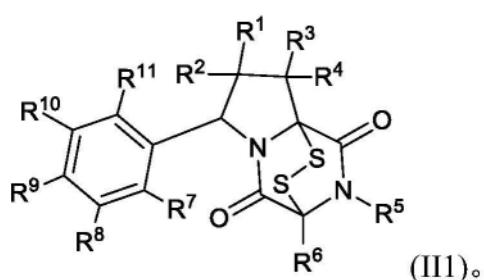
2. 如权利要求1所述的化合物, 其中R<sup>1</sup>是-CN。

3. 如权利要求1所述的化合物, 其中R<sup>2</sup>是未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基或未取代的包含N或O的2至3元杂烷基。

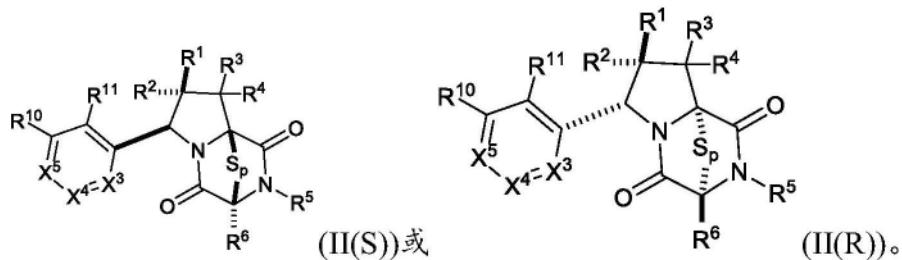
4. 如权利要求1所述的化合物, 其中R<sup>2</sup>是甲基或甲氧基。

5. 如权利要求1所述的化合物, 其中R<sup>5</sup>是甲基、乙基或环丙基。

6. 如权利要求1所述的化合物, 其具有式:

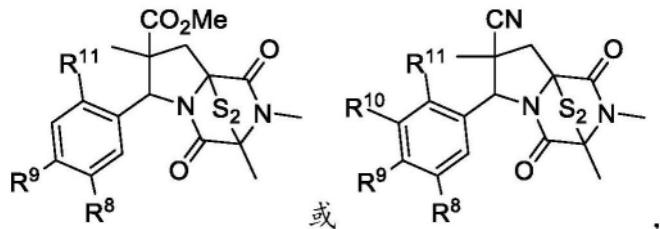


7. 如权利要求1所述的化合物,其具有式:



8. 如权利要求7所述的化合物,其中R<sup>1</sup>是-CN。

9. 如权利要求1所述的化合物,其具有式:

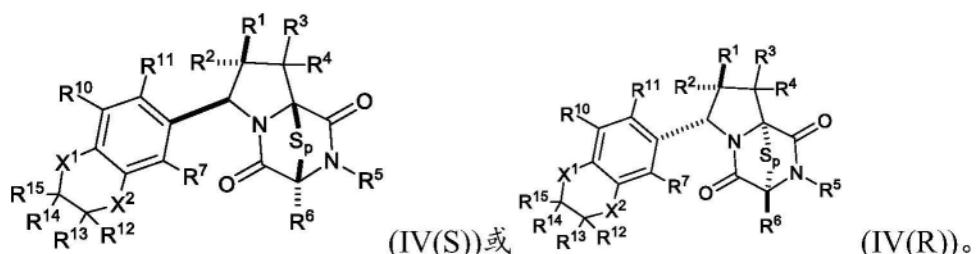


其中,

R<sup>8</sup>是氢;以及

R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>独立地是氢或卤素。

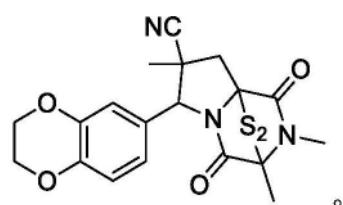
10. 如权利要求1所述的化合物,其具有式:



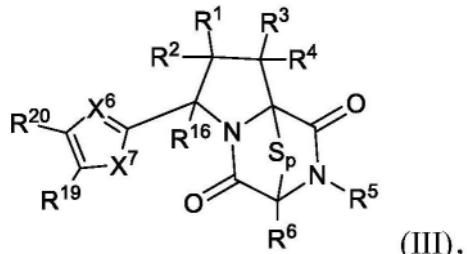
11. 如权利要求10所述的化合物,其中R<sup>1</sup>是-CN。

12. 如权利要求9至11中任一项所述的化合物,其中R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>是氢。

13. 如权利要求1所述的化合物,其具有式:



14. 一种化合物,其具有式:



其中,

p是2;

R<sup>1</sup>独立地是-CN;

R<sup>2</sup>独立地是未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

R<sup>3</sup>是氢;

R<sup>4</sup>是氢;

R<sup>5</sup>独立地是未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

R<sup>6</sup>独立地是未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

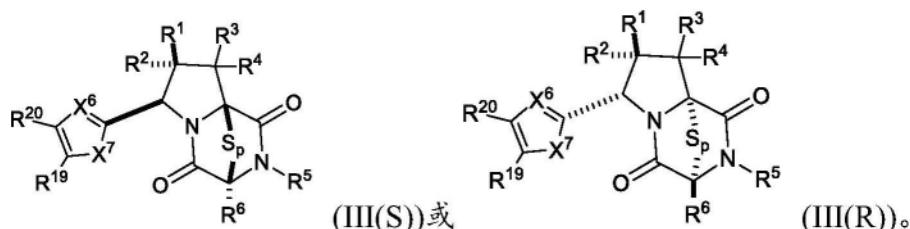
R<sup>16</sup>是H;

X<sup>6</sup>是CR<sup>21</sup>;

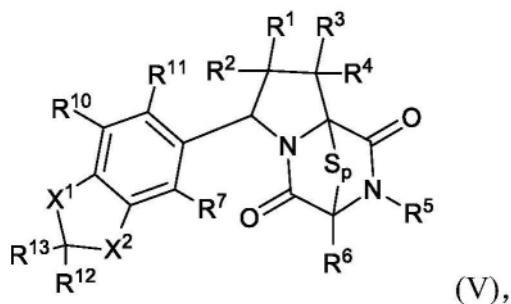
X<sup>7</sup>是S;以及

R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>和R<sup>21</sup>独立地是氢或卤素。

15. 如权利要求14所述的化合物,其具有式:



16. 一种化合物,其具有式:



其中,

p是2;

R<sup>1</sup>独立地是-CN、或-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup>独立地是-CN、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、或未取代的包含N或O的2-5元杂烷基;

R<sup>3</sup>是氢;

R<sup>4</sup>是氢;

R<sup>5</sup>独立地是未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、或未取代的3-5元环烷基;

R<sup>6</sup>独立地是氢、或取代或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,其中所述取代基是C<sub>6</sub>芳基;

X<sup>1</sup>是O;

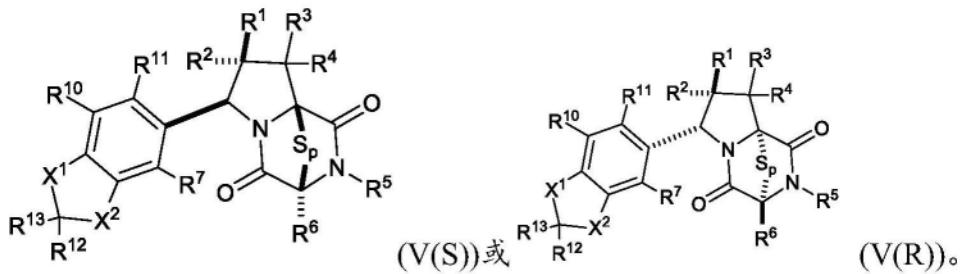
X<sup>2</sup>是O;

R<sup>7</sup>是氢或卤素;

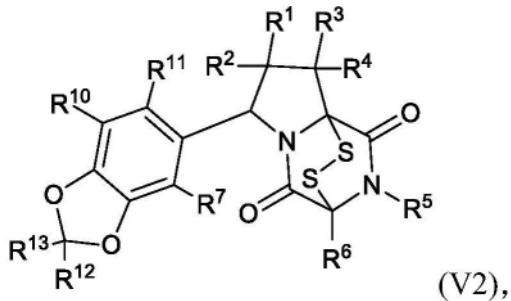
R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>独立地是氢或卤素;以及

R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>独立地是氢或卤素。

17. 如权利要求16所述的化合物,其具有式:



18. 如权利要求16所述的化合物,其具有式:



其中

R<sup>1</sup>独立地是-CN或-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup>独立地是未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、或未取代的包含N或O的2-5元杂烷基;

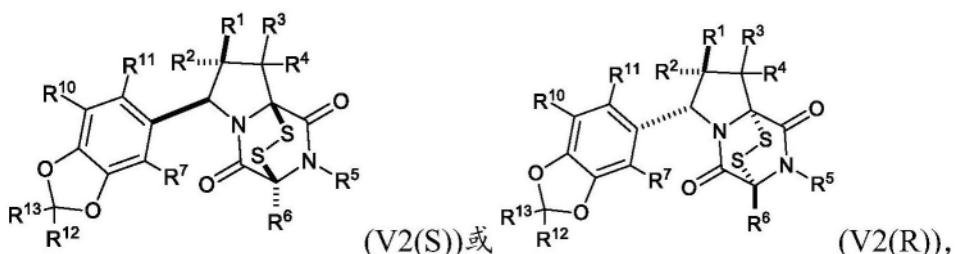
R<sup>5</sup>独立地是未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

R<sup>6</sup>独立地是未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>独立地是氢;以及

R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>独立地是氢。

19. 如权利要求18所述的化合物,其具有式:



其中

R<sup>1</sup>独立地是-CN或-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup>独立地是未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、或未取代的包含N或O的2-5元杂烷基;

R<sup>5</sup>独立地是未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

R<sup>6</sup>独立地是未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>独立地是氢;以及

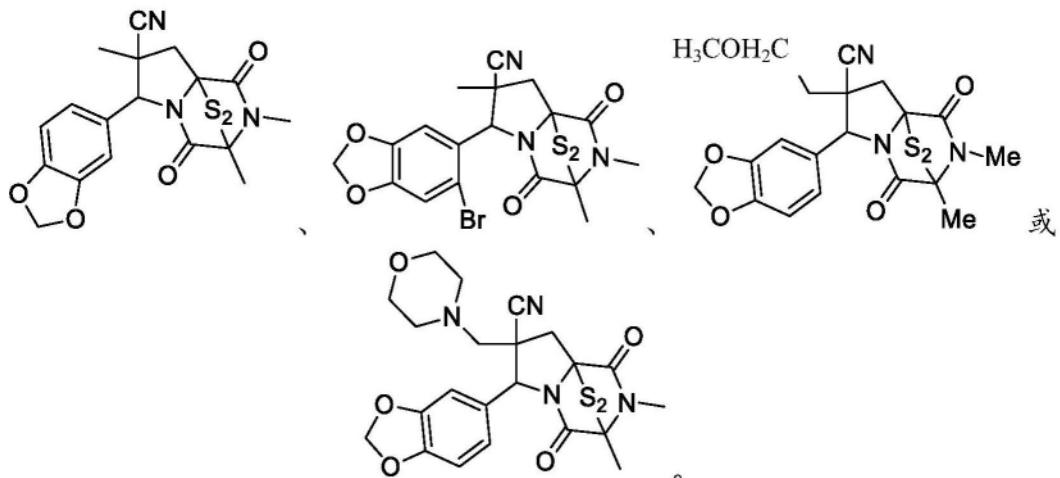
R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>独立地是氢。

20. 如权利要求18所述的化合物,其中R<sup>1</sup>是-CN。

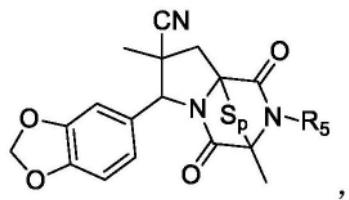
21. 如权利要求18所述的化合物,其中R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>是氢。

22. 如权利要求18所述的化合物,其中R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>是氢。

23. 一种化合物,其具有式:



24. 一种化合物, 其具有式:

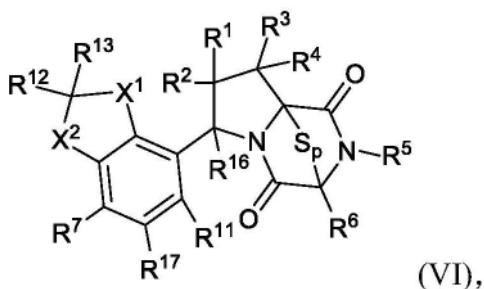


其中

p是2; 以及

R<sup>5</sup>是未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基。

25. 一种化合物, 其具有式:



其中,

p是2或3;

R<sup>1</sup>独立地是-CN;

R<sup>2</sup>独立地是未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

R<sup>3</sup>是氢;

R<sup>4</sup>是氢;

R<sup>5</sup>独立地是未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

R<sup>6</sup>独立地是未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

R<sup>16</sup>是H;

X<sup>1</sup>是O;

X<sup>2</sup>是O;

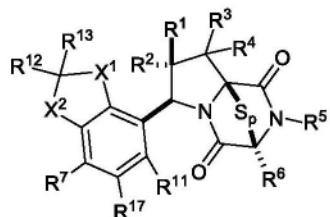
R<sup>7</sup>是氢;

R<sup>11</sup>是氢或卤素；

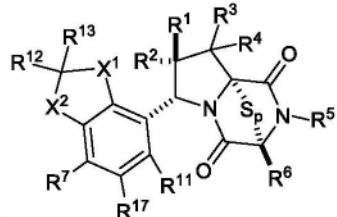
R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>独立地是氢；以及

R<sup>17</sup>是氢或卤素。

26. 如权利要求25所述的化合物，其具有式：



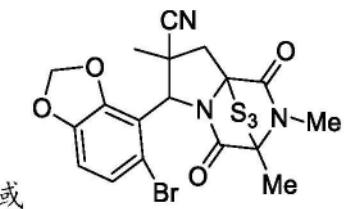
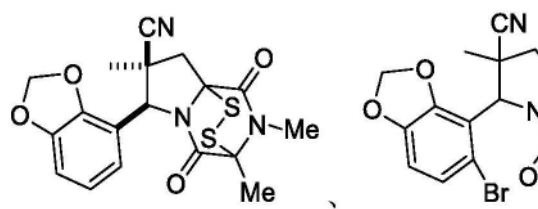
(VI(S)) 或



(VI(R))。

27. 如权利要求25所述的化合物，其中R<sup>7</sup>和R<sup>17</sup>是氢。

28. 如权利要求25所述的化合物，其具有式：



或

29. 如权利要求6-7、10、14-19和25-26中任一项所述的化合物，其中R<sup>2</sup>是甲基。

30. 如权利要求6-7、10和16-19中任一项所述的化合物，其中R<sup>2</sup>是甲氧基。

31. 如权利要求1-30中的任一项所述的化合物在制备用于治疗癌症的药物中的应用。

32. 如权利要求31所述的应用，其中所述癌症是实体或血液肿瘤。

33. 如权利要求31所述的应用，其中所述癌症是卵巢癌、乳腺癌、肺癌、白血病、淋巴瘤、胰腺癌、肾癌、黑素瘤、肝癌、结肠癌、肉瘤、多发性骨髓瘤、脑癌或前列腺癌。

34. 如权利要求31所述的应用，其中所述药物还包括至少一种另外的抗癌剂。

35. 如权利要求34所述的应用，其中所述至少一种另外的抗癌剂是表观遗传抑制剂或多激酶抑制剂。

36. 如权利要求34或35所述的应用，其中所述药物包括第一量的所述化合物和第二量的至少一种另外的抗癌剂，其中所述第一量和所述第二量一起是有效量以提供协同治疗作用。

37. 如权利要求34或35所述的应用，其中所述另外的抗癌剂是表观遗传抑制剂。

38. 如权利要求37所述的应用，其中所述表观遗传抑制剂是阿扎胞苷或地西他滨。

39. 如权利要求37所述的应用，其中所述化合物和所述表观遗传抑制剂是在一个药物组合物中。

40. 如权利要求35所述的应用，其中所述另外的抗癌剂是多激酶抑制剂。

41. 如权利要求35所述的应用，其中所述多激酶抑制剂是索拉非尼。

42. 如权利要求35所述的应用，其中所述化合物和所述多激酶抑制剂是在一个药物组合物中。

43. 如权利要求32所述的应用，其中所述癌症是卵巢癌。

44. 如权利要求33所述的应用，其中所述白血病为急性骨髓性白血病(AML)或慢性髓细胞性白血病(CML)。

45. 一种药物组合物,其包含如权利要求1-30中的任一项所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。

46. 一种药物组合物,其包含如权利要求1-30中的任一项所述的化合物和至少一种另外的抗癌剂。

47. 如权利要求46所述的药物组合物,其中所述至少一种另外的抗癌剂是多激酶抑制剂或表观遗传抑制剂。

48. 如权利要求47所述的药物组合物,其中所述组合物包括第一量的所述化合物和第二量的多激酶抑制剂,并且其中所述第一量和所述第二量一起是有效量以提供协同治疗作用。

49. 如权利要求47所述的药物组合物,其中所述组合物包括第一量的所述化合物和第二量的表观遗传抑制剂,并且其中所述第一量和所述第二量一起是有效量以提供协同治疗作用。

50. 如权利要求47所述的药物组合物,其中所述组合物包括第一量的所述化合物、第二量的多激酶抑制剂和第三量的表观遗传抑制剂,并且其中所述第一量、所述第二量和所述第三量一起是有效量以提供协同治疗作用。

51. 如权利要求47所述的药物组合物,其中所述多激酶抑制剂是索拉非尼并且所述表观遗传抑制剂是阿扎胞昔或地西他滨。

52. 如权利要求45所述的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的应用。

53. 如权利要求46所述的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的应用。

54. 如权利要求52或53所述的应用,其中所述癌症是实体或血液肿瘤。

55. 如权利要求52或53所述的应用,其中所述癌症是非小细胞肺癌。

56. 如权利要求52所述的应用,其中所述药物组合物还包括至少一种另外的抗癌剂。

57. 如权利要求53或56所述的应用,其中所述至少一种另外的抗癌剂是表观遗传抑制剂或多激酶抑制剂。

58. 如权利要求57所述的应用,其中所述化合物和所述多激酶抑制剂或所述表观遗传抑制剂是在单一剂型中。

## ETP衍生物

[0001] 本申请是于2013年10月22日递交的名称为“ETP衍生物”的第201380065997.2号中国专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2012年10月22日提交的美国临时申请No. 61/716,803和2013年3月15日提交的美国临时申请No. 61/799,160的优先权。

[0004] 关于在联邦资助的研究和开发下完成的发明的权利的声明

[0005] 本发明是在NIH美国国立综合医学研究所授予的许可2R01-GM030859和5F32GM090473下在政府支持下进行的。政府对本发明具有一定的权利。

### 技术领域

[0006] 本申请涉及ETP衍生物，该ETP衍生物的用途以及包含该衍生物的药物组合物。

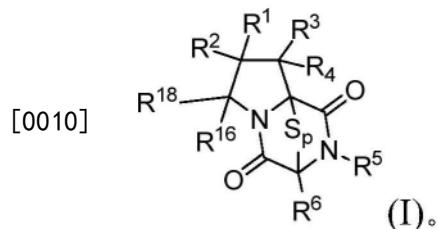
### 背景技术

[0007] ETP天然产物代表令人感兴趣的一类(通常)真菌次生代谢物，所述代谢物具有从抗菌至抗病毒特性至抗疟特性的各种各样的生物活性。然而，高水平的毒性迄今为止阻碍了已知ETP结构的任何临床研究。迄今为止尚未报道ETP及其类似物的详细SAR研究。此外，先前尚未报道用于ETP结构的官能团的引入和详细描述，从而阻碍关键特性如水溶性、膜渗透性或在生物系统中的代谢稳定性的修饰。因此，用于合成药用目的所用的ETP类似物的合成途径是至关重要的并且具有显著价值。本文提供对本领域中的这些和其它问题的解决方案。

### 发明内容

[0008] 本文尤其提供ETP化合物的合成类似物。所述类似物可用于治疗癌症并且可有效地与其它癌症治疗化合物协同组合。还提供合成方法和用途。

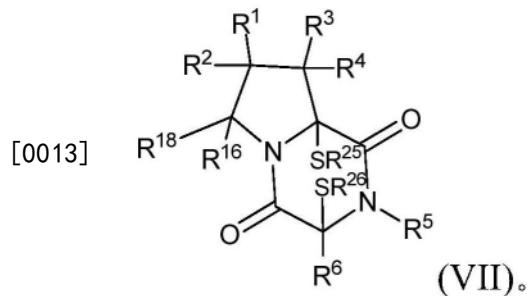
[0009] 在第一方面是具有下式的化合物：



[0011] 符号p是2、3或4。R<sup>1</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33A</sup>、-NR<sup>34A</sup>R<sup>35A</sup>、-COOR<sup>33A</sup>、-CONR<sup>34A</sup>R<sup>35A</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36A</sup>、-SO<sub>n1</sub>R<sup>34A</sup>、-SO<sub>n1</sub>OR<sup>34A</sup>、-SO<sub>n1</sub>NR<sup>34A</sup>R<sup>35A</sup>、-NHNR<sup>34A</sup>R<sup>35A</sup>、-ONR<sup>34A</sup>R<sup>35A</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34A</sup>R<sup>35A</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。R<sup>2</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33B</sup>、-NR<sup>34B</sup>R<sup>35B</sup>、-COOR<sup>33B</sup>、-CONR<sup>34B</sup>R<sup>35B</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36B</sup>、-SO<sub>n2</sub>R<sup>34B</sup>、-SO<sub>n2</sub>OR<sup>34B</sup>、-SO<sub>n2</sub>NR<sup>34B</sup>R<sup>35B</sup>、-

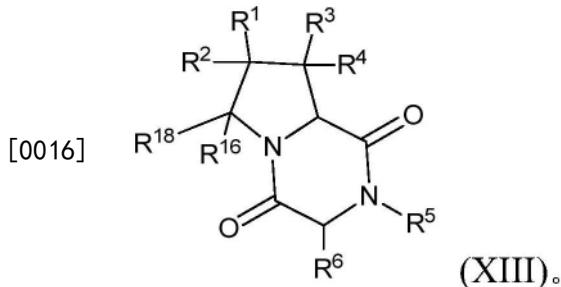
NHNR<sup>34B</sup>R<sup>35B</sup>、-ONR<sup>34B</sup>R<sup>35B</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34B</sup>R<sup>35B</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。R<sup>3</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33C</sup>、-NR<sup>34C</sup>R<sup>35C</sup>、-COOR<sup>33C</sup>、-CONR<sup>34C</sup>R<sup>35C</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36C</sup>、-SO<sub>n3</sub>R<sup>34C</sup>、-SO<sub>n3</sub>OR<sup>34C</sup>、-SO<sub>n3</sub>NR<sup>34C</sup>R<sup>35C</sup>、-NHNR<sup>34C</sup>R<sup>35C</sup>、-ONR<sup>34C</sup>R<sup>35C</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34C</sup>R<sup>35C</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。R<sup>4</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33D</sup>、-NR<sup>34D</sup>R<sup>35D</sup>、-COOR<sup>33D</sup>、-CONR<sup>34D</sup>R<sup>35D</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36D</sup>、-SO<sub>n4</sub>R<sup>34D</sup>、-SO<sub>n4</sub>OR<sup>34D</sup>、-SO<sub>n4</sub>NR<sup>34D</sup>R<sup>35D</sup>、-NHNR<sup>34D</sup>R<sup>35D</sup>、-ONR<sup>34D</sup>R<sup>35D</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34D</sup>R<sup>35D</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。R<sup>5</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33E</sup>、-NR<sup>34E</sup>R<sup>35E</sup>、-COOR<sup>33E</sup>、-CONR<sup>34E</sup>R<sup>35E</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36E</sup>、-SO<sub>n5</sub>R<sup>34E</sup>、-SO<sub>n5</sub>OR<sup>34E</sup>、-SO<sub>n5</sub>NR<sup>34E</sup>R<sup>35E</sup>、-NHNR<sup>34E</sup>R<sup>35E</sup>、-ONR<sup>34E</sup>R<sup>35E</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34E</sup>R<sup>35E</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。R<sup>6</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33F</sup>、-NR<sup>34F</sup>R<sup>35F</sup>、-COOR<sup>33F</sup>、-CONR<sup>34F</sup>R<sup>35F</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36F</sup>、-SO<sub>n6</sub>R<sup>34F</sup>、-SO<sub>n6</sub>OR<sup>34F</sup>、-SO<sub>n6</sub>NR<sup>34F</sup>R<sup>35F</sup>、-NHNR<sup>34F</sup>R<sup>35F</sup>、-ONR<sup>34F</sup>R<sup>35F</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34F</sup>R<sup>35F</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。R<sup>16</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33G</sup>、-NR<sup>34G</sup>R<sup>35G</sup>、-COOR<sup>33G</sup>、-CONR<sup>34G</sup>R<sup>35G</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36G</sup>、-SO<sub>n7</sub>R<sup>34G</sup>、-SO<sub>n7</sub>OR<sup>34G</sup>、-SO<sub>n7</sub>NR<sup>34G</sup>R<sup>35G</sup>、-NHNR<sup>34G</sup>R<sup>35G</sup>、-ONR<sup>34G</sup>R<sup>35G</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34G</sup>R<sup>35G</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。R<sup>18</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33H</sup>、-NR<sup>34H</sup>R<sup>35H</sup>、-COOR<sup>33H</sup>、-CONR<sup>34H</sup>R<sup>35H</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36H</sup>、-SO<sub>n8</sub>R<sup>34H</sup>、-SO<sub>n8</sub>OR<sup>34H</sup>、-SO<sub>n8</sub>NR<sup>34H</sup>R<sup>35H</sup>、-NHNR<sup>34H</sup>R<sup>35H</sup>、-ONR<sup>34H</sup>R<sup>35H</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34H</sup>R<sup>35H</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。R<sup>33A</sup>、R<sup>34A</sup>、R<sup>35A</sup>、R<sup>36A</sup>、R<sup>33B</sup>、R<sup>34B</sup>、R<sup>35B</sup>、R<sup>36B</sup>、R<sup>33C</sup>、R<sup>34C</sup>、R<sup>35C</sup>、R<sup>36C</sup>、R<sup>33D</sup>、R<sup>34D</sup>、R<sup>35D</sup>、R<sup>36D</sup>、R<sup>33E</sup>、R<sup>34E</sup>、R<sup>35E</sup>、R<sup>36E</sup>、R<sup>33F</sup>、R<sup>34F</sup>、R<sup>35F</sup>、R<sup>36F</sup>、R<sup>33G</sup>、R<sup>34G</sup>、R<sup>35G</sup>、R<sup>36G</sup>、R<sup>33H</sup>、R<sup>34H</sup>、R<sup>35H</sup>、以及R<sup>36H</sup>独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。符号n1、n2、n3、n4、n5、n6、n7以及n8独立地是1或2。

[0012] 另一方面是具有下式的化合物：



[0014]  $R^1$ 是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33A}$ 、 $-NR^{34A}R^{35A}$ 、 $-COOR^{33A}$ 、 $-CONR^{34A}R^{35A}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36A}$ 、 $-SO_{n1}R^{34A}$ 、 $-SO_{n1}OR^{34A}$ 、 $-SO_{n1}NR^{34A}R^{35A}$ 、 $-NHNR^{34A}R^{35A}$ 、 $-ONR^{34A}R^{35A}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34A}R^{35A}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。 $R^2$ 是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33B}$ 、 $-NR^{34B}R^{35B}$ 、 $-COOR^{33B}$ 、 $-CONR^{34B}R^{35B}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36B}$ 、 $-SO_{n2}R^{34B}$ 、 $-SO_{n2}OR^{34B}$ 、 $-SO_{n2}NR^{34B}R^{35B}$ 、 $-NHNR^{34B}R^{35B}$ 、 $-ONR^{34B}R^{35B}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34B}R^{35B}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。 $R^3$ 是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33C}$ 、 $-NR^{34C}R^{35C}$ 、 $-COOR^{33C}$ 、 $-CONR^{34C}R^{35C}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36C}$ 、 $-SO_{n3}R^{34C}$ 、 $-SO_{n3}OR^{34C}$ 、 $-SO_{n3}NR^{34C}R^{35C}$ 、 $-NHNR^{34C}R^{35C}$ 、 $-ONR^{34C}R^{35C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34C}R^{35C}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。 $R^4$ 是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33D}$ 、 $-NR^{34D}R^{35D}$ 、 $-COOR^{33D}$ 、 $-CONR^{34D}R^{35D}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36D}$ 、 $-SO_{n4}R^{34D}$ 、 $-SO_{n4}OR^{34D}$ 、 $-SO_{n4}NR^{34D}R^{35D}$ 、 $-NHNR^{34D}R^{35D}$ 、 $-ONR^{34D}R^{35D}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34D}R^{35D}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。 $R^5$ 是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33E}$ 、 $-NR^{34E}R^{35E}$ 、 $-COOR^{33E}$ 、 $-CONR^{34E}R^{35E}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36E}$ 、 $-SO_{n5}R^{34E}$ 、 $-SO_{n5}OR^{34E}$ 、 $-SO_{n5}NR^{34E}R^{35E}$ 、 $-NHNR^{34E}R^{35E}$ 、 $-ONR^{34E}R^{35E}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34E}R^{35E}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。 $R^6$ 是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33F}$ 、 $-NR^{34F}R^{35F}$ 、 $-COOR^{33F}$ 、 $-CONR^{34F}R^{35F}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36F}$ 、 $-SO_{n6}R^{34F}$ 、 $-SO_{n6}OR^{34F}$ 、 $-SO_{n6}NR^{34F}R^{35F}$ 、 $-NHNR^{34F}R^{35F}$ 、 $-ONR^{34F}R^{35F}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34F}R^{35F}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。 $R^{16}$ 是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33G}$ 、 $-NR^{34G}R^{35G}$ 、 $-COOR^{33G}$ 、 $-CONR^{34G}R^{35G}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36G}$ 、 $-SO_{n7}R^{34G}$ 、 $-SO_{n7}OR^{34G}$ 、 $-SO_{n7}NR^{34G}R^{35G}$ 、 $-NHNR^{34G}R^{35G}$ 、 $-ONR^{34G}R^{35G}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34G}R^{35G}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。 $R^{18}$ 是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33H}$ 、 $-NR^{34H}R^{35H}$ 、 $-COOR^{33H}$ 、 $-CONR^{34H}R^{35H}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36H}$ 、 $-SO_{n8}R^{34H}$ 、 $-SO_{n8}OR^{34H}$ 、 $-SO_{n8}NR^{34H}R^{35H}$ 、 $-NHNR^{34H}R^{35H}$ 、 $-ONR^{34H}R^{35H}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34H}R^{35H}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。 $R^{33A}$ 、 $R^{34A}$ 、 $R^{35A}$ 、 $R^{36A}$ 、 $R^{33B}$ 、 $R^{34B}$ 、 $R^{35B}$ 、 $R^{36B}$ 、 $R^{33C}$ 、 $R^{34C}$ 、 $R^{35C}$ 、 $R^{36C}$ 、 $R^{33D}$ 、 $R^{34D}$ 、 $R^{35D}$ 、 $R^{36D}$ 、 $R^{33E}$ 、 $R^{34E}$ 、 $R^{35E}$ 、 $R^{36E}$ 、 $R^{33F}$ 、 $R^{34F}$ 、 $R^{35F}$ 、 $R^{36F}$ 、 $R^{33G}$ 、 $R^{34G}$ 、 $R^{35G}$ 、 $R^{36G}$ 、 $R^{33H}$ 、 $R^{34H}$ 、 $R^{35H}$ 、以及 $R^{36H}$ 独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。符号n1、n2、n3、n4、n5、n6、n7以及n8独立地是1或2。 $R^{25}$ 和 $R^{26}$ 独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。符号n1、n2、n3、n4、n5、n6、n7以及n8独立地是1或2。

[0015] 另一方面是具有下式的化合物：



[0017]  $R^1$ 是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33A}$ 、 $-NR^{34A}R^{35A}$ 、 $-COOR^{33A}$ 、 $-CONR^{34A}R^{35A}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36A}$ 、 $-SO_{n1}R^{34A}$ 、 $-SO_{n1}OR^{34A}$ 、 $-SO_{n1}NR^{34A}R^{35A}$ 、 $-NHNR^{34A}R^{35A}$ 、 $-ONR^{34A}R^{35A}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34A}R^{35A}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。 $R^2$ 是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33B}$ 、 $-NR^{34B}R^{35B}$ 、 $-COOR^{33B}$ 、 $-CONR^{34B}R^{35B}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36B}$ 、 $-SO_{n2}R^{34B}$ 、 $-SO_{n2}OR^{34B}$ 、 $-SO_{n2}NR^{34B}R^{35B}$ 、 $-NHNR^{34B}R^{35B}$ 、 $-ONR^{34B}R^{35B}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34B}R^{35B}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。 $R^3$ 是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33C}$ 、 $-NR^{34C}R^{35C}$ 、 $-COOR^{33C}$ 、 $-CONR^{34C}R^{35C}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36C}$ 、 $-SO_{n3}R^{34C}$ 、 $-SO_{n3}OR^{34C}$ 、 $-SO_{n3}NR^{34C}R^{35C}$ 、 $-NHNR^{34C}R^{35C}$ 、 $-ONR^{34C}R^{35C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34C}R^{35C}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。 $R^4$ 是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33D}$ 、 $-NR^{34D}R^{35D}$ 、 $-COOR^{33D}$ 、 $-CONR^{34D}R^{35D}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36D}$ 、 $-SO_{n4}R^{34D}$ 、 $-SO_{n4}OR^{34D}$ 、 $-SO_{n4}NR^{34D}R^{35D}$ 、 $-NHNR^{34D}R^{35D}$ 、 $-ONR^{34D}R^{35D}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34D}R^{35D}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。 $R^5$ 是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33E}$ 、 $-NR^{34E}R^{35E}$ 、 $-COOR^{33E}$ 、 $-CONR^{34E}R^{35E}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36E}$ 、 $-SO_{n5}R^{34E}$ 、 $-SO_{n5}OR^{34E}$ 、 $-SO_{n5}NR^{34E}R^{35E}$ 、 $-NHNR^{34E}R^{35E}$ 、 $-ONR^{34E}R^{35E}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34E}R^{35E}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。 $R^6$ 是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33F}$ 、 $-NR^{34F}R^{35F}$ 、 $-COOR^{33F}$ 、 $-CONR^{34F}R^{35F}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36F}$ 、 $-SO_{n6}R^{34F}$ 、 $-SO_{n6}OR^{34F}$ 、 $-SO_{n6}NR^{34F}R^{35F}$ 、 $-NHNR^{34F}R^{35F}$ 、 $-ONR^{34F}R^{35F}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34F}R^{35F}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。 $R^{16}$ 是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33G}$ 、 $-NR^{34G}R^{35G}$ 、 $-COOR^{33G}$ 、 $-CONR^{34G}R^{35G}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36G}$ 、 $-SO_{n7}R^{34G}$ 、 $-SO_{n7}OR^{34G}$ 、 $-SO_{n7}NR^{34G}R^{35G}$ 、 $-NHNR^{34G}R^{35G}$ 、 $-ONR^{34G}R^{35G}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34G}R^{35G}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。 $R^{18}$ 是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33H}$ 、 $-NR^{34H}R^{35H}$ 、 $-COOR^{33H}$ 、 $-CONR^{34H}R^{35H}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36H}$ 、 $-SO_{n8}R^{34H}$ 、 $-SO_{n8}OR^{34H}$ 、 $-SO_{n8}NR^{34H}R^{35H}$ 、 $-NHNR^{34H}R^{35H}$ 、 $-ONR^{34H}R^{35H}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34H}R^{35H}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。

$R^{33A}$ 、 $R^{34A}$ 、 $R^{35A}$ 、 $R^{36A}$ 、 $R^{33B}$ 、 $R^{34B}$ 、 $R^{35B}$ 、 $R^{36B}$ 、 $R^{33C}$ 、 $R^{34C}$ 、 $R^{35C}$ 、 $R^{36C}$ 、 $R^{33D}$ 、 $R^{34D}$ 、 $R^{35D}$ 、 $R^{36D}$ 、 $R^{33E}$ 、 $R^{34E}$ 、 $R^{35E}$ 、 $R^{36E}$ 、 $R^{33F}$ 、 $R^{34F}$ 、 $R^{35F}$ 、 $R^{36F}$ 、 $R^{33G}$ 、 $R^{34G}$ 、 $R^{35G}$ 、 $R^{36G}$ 、 $R^{33H}$ 、 $R^{34H}$ 、 $R^{35H}$ 、以及 $R^{36H}$ 独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。符号n1、n2、n3、n4、n5、n6、n7以及n8独立地是1或2。

[0018] 另一方面，提供药物组合物。所述药物组合物包含如本文所提供的化合物（例如，式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)或(XVIII)的化合物）和药学上可接受的赋形剂。

[0019] 另一方面，提供药物组合物，所述药物组合物包含如本文所提供的化合物（例如，式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)或(XVIII)的化合物）、药学上可接受的赋形剂以及至少一种另外的抗癌剂。

[0020] 另一方面，提供一种治疗癌症的方法。所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)或(XVIII)的化合物，包括其实施方案。

## 附图说明

[0021] 图1:本文的外消旋ETP衍生物的合成:三步骤合成产生5:1比例的差向异构衍生物3和4。

[0022] 图2:ETP69的合成:二硫桥的安装产生化合物5(例如ETP69)和化合物6,总产率为10%。

[0023] 图3:ETP衍生物的对映选择性合成途径:ETP衍生物的对映异构体纯(S)和(R)衍生物可从外消旋原料1来合成。

[0024] 图4:MOLM-13 AML细胞上ETP69对映异构体活性的比较。当与(R)对映异构体相比时,ETP69的(S)对映异构体显示抑制能力约4倍增加。

[0025] 图5:对映异构体纯ETP69的测试显示(S)对映异构体比外消旋混合物或(R)对映异构体活性稍高;其中化合物以具有3倍连续稀释(起始于10 $\mu$ M)的10-剂量IC<sub>50</sub>模式进行测试;进行曲线拟合,其中在化合物的最高浓度下的活性是小于65%。

[0026] 图6:针对不同癌细胞系测试本文所述的ETP类似物:A)显示通过本文所述的ETP类似物对DU145前列腺癌细胞、A2058黑素瘤细胞和SKOV3卵巢癌细胞的存活力抑制;B)显示在施用ETP69之后对HCC38、HCC1937、MDA-MB-231以及MDA-MB-468三阴性乳腺癌细胞的存活力抑制;C)显示在A2058黑素瘤细胞中通过ETP69抑制H3K9三甲基化。

[0027] 图7:ETP69在体外选择性地抑制SUV39H1和G9a。ETP69和已知的HMT抑制剂毛壳素的抑制比较显示通过ETP69选择性地抑制的SUV39H1和G9a。

[0028] 图8:ETP衍生物诱导p16肿瘤抑制子。ETP69在DU145前列腺癌细胞和A2058黑素瘤细胞中诱导p16肿瘤抑制子.\*SKOV3卵巢癌细胞和A549非小细胞肺癌细胞是p16-无效的。

[0029] 图9:ETP衍生物诱导p53肿瘤抑制子、p21WAF1细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子1和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子1B p27(Kip1):ETP69在A2058黑素瘤细胞、DU145前列腺癌细胞、A549肺癌细胞和SKOV3卵巢癌细胞中诱导p53、p21WAF1和p27(Kip1)。\*SKOV3细胞

不表达p53蛋白。

[0030] 图10:用ETP衍生物ETP69的FLT3测定:在AML中表达的Fms-样酪氨酸激酶3(FLT3)不被ETP69(S)对映异构体直接抑制,从而显示来自ETP衍生物的抗肿瘤活性不是FLT3抑制的结果。MV4-11和MOLM-13 AML细胞具有FLT3(FLT-ITD)的内部串联重复-这些突变导致具有较高复发率的较低结果。

[0031] 图11:ETP69对SKOV3卵巢癌细胞的作用:ETP69诱导SKOV3卵巢癌细胞的细胞凋亡。

[0032] 图12:ETP和表观遗传抑制剂的协同作用。ETP69和阿扎胞苷表现出比单独施用时对降低SKOV3卵巢细胞存活力更佳的作用。

[0033] 图13:ETP和表观遗传抑制剂的协同作用。ETP69和地西他滨表现出比单独施用时对降低SKOV3卵巢细胞的存活力更佳的作用。

[0034] 图14:ETP衍生物和多激酶抑制剂的协同作用。ETP 69和索拉非尼表现出比单独施用时对降低A549非小细胞肺癌细胞的存活力更佳的作用。

[0035] 图15:ETP69对A549肺癌SQ异种移植物的功效。用ETP69处理产生减少的小鼠肿瘤体积和肿瘤重量,其中无可观察到的毒性症状。

[0036] 图16:ETP69对A2058黑素瘤SQ异种移植物的功效。用ETP69处理产生减少的小鼠肿瘤体积和肿瘤重量,其中无可观察到的毒性症状。

[0037] 图17:ETP69对SKOV3异种移植物的功效。用ETP69产生产生减少的小鼠肿瘤体积和肿瘤重量,其中无可观察到的毒性症状。

[0038] 图18:ETP417对MV4-11 AML SQ异种移植物的功效:用ETP417处理产生减少的小鼠肿瘤体积和肿瘤重量,其中无可观察到的毒性症状。

[0039] 图19:在雄性CD-1小鼠中腹膜内施用ETP69的药物动力学参数: $C_0$ :外推至 $t=0$ 的最大血浆浓度; $t_{max}$ :最大血浆浓度的时间; $t_{1/2}$ :半衰期,用于半衰期测定的数据点呈粗体; $AUC_{last}$ :被计算为最后可观察到的时间点的曲线下面积; $AUC_\infty$ :外推至无穷的曲线下面积;ND:未测定;BLOQ:低于定量限(2.5ng/mL);<sup>a</sup>值是估算值,因为半衰期测定的相关系数<0.85(实际值是0.838)。

[0040] 图20:在雄性CD-1小鼠中口服施用ETP69的药物动力学参数: $C_0$ :外推至 $t=0$ 的最大血浆浓度; $t_{max}$ :最大血浆浓度的时间; $t_{1/2}$ :半衰期,用于半衰期测定的数据点呈粗体; $AUC_{last}$ :被计算为最后可观察到的时间点的曲线下面积; $AUC_\infty$ :外推至无穷的曲线下面积;ND:未测定;BLOQ:低于定量限(2.5ng/mL)。

[0041] 图21:ETP69对A549肺癌细胞的作用:ETP69展示针对A549非小细胞肺癌细胞的抗肿瘤活性,IC<sub>50</sub>为0.1uM。

[0042] 图22:ETP69对肝癌细胞的作用:ETP69展示针对Huh-7和HepG2肝细胞癌细胞的IC<sub>50</sub>值分别为3.3nM和13.8nM。

[0043] 图23:ETP69对胰腺癌细胞的作用:ETP69展示针对Su.86.86、BxPC3和Panc1胰腺癌细胞系的IC<sub>50</sub>值分别为86nM、210nM和824nM。

[0044] 图24:ETP69对MV4-11 AML、KCL-22 CML和T315I突变KCL-22 CML细胞的作用:ETP69展示针对MV4-11 AML、KCL-22 CML和T315I突变KCL-22 CML细胞的IC<sub>50</sub>值分别为1.8nM、180nM和170nM。

[0045] 图25:ETP对映异构体对针对AML细胞的活性的作用:ETP417(例如S对映异构体)具

有比其对应的R对映异构体(ETP422)显著更佳的活性。

[0046] 图26:正常胰腺和Panc1癌细胞中的SUV39H1表达水平:正常胰腺细胞比Panc1癌细胞系表达更少的SUV39H1。

[0047] 图27:胰腺癌细胞中的稳定SUV39H1敲低:与未修饰的细胞相比,表达SUV39H1shRNA的BxPC3、SU.86.86和Panc1细胞的SUV39H1表达水平分别被降低73%、77%和90%。产生表达非靶向对照shRNA0(NT)的细胞系作为对照。

[0048] 图28:于Panc1细胞中在SUV39H1敲低或用ETP69处理之后的p53上调:用增加浓度(100nM-500nM)的ETP69处理或shRNA-介导的SUV39H1敲低导致在Panc1细胞中p53的≥3倍上调。

[0049] 图29:SUV39H1敲低增加胰腺癌细胞衰老相关的β-半乳糖苷酶活性的衰老:表达SUV39H1shRNA的SU.86.86和Panc1细胞显示增加的衰老相关的β-半乳糖苷酶活性,如由蓝色染色所证明。在表达非靶向(NT)shRNA的对照细胞中未检测到衰老相关的β-半乳糖苷酶活性。

[0050] 图30:SUV39H1敲低增加SU.86.86的衰老:表达SUV39H1shRNA的SU.86.86细胞显示增加的衰老相关的β-半乳糖苷酶活性,如由蓝色染色所证明。在表达非靶向(NT)shRNA的对照细胞中未检测到衰老相关的β-半乳糖苷酶活性。

[0051] 图31:ETP69诱导Panc1癌细胞中衰老相关的β-半乳糖苷酶活性的衰老:用ETP69处理5天的Panc1胰腺癌细胞显示与用DMSO(媒介物对照)处理的Panc1细胞相比增加的衰老相关的β-半乳糖苷酶活性(蓝色染色)。

[0052] 图32:SUV31H1敲低测定降低伤口愈合测定中的细胞迁移率。表达(shRNA介导的)低水平的SUV39H1的BxPC3细胞以比未修饰的BxPC3细胞更低的速率迁移至细胞单层中的裸露区域(箭头之间),从而未能在24小时内闭合“伤口”。

[0053] 图33:在用ETP69处理之后正常胰腺上皮细胞的存活力:用100nM至1000nM剂量的ETP69处理正常胰腺上皮细胞显示正常胰腺细胞基本上未破坏,但显著杀伤了来自BxPC3和SU86.86胰腺癌细胞系的细胞。

[0054] 图34:外消旋和对映异构体对结肠癌细胞的作用:ETP417展示比ETP422和ETP69对HCT116结肠癌细胞的更佳存活抑制。

[0055] 图35:不同HMT、组蛋白乙酰转移酶(HAT)和DNMT的抑制:ETP69显示HMT SUV31H1和G9a的特异性抑制,但不显示HAT p300和DNMT1的特异性抑制。

[0056] 图36:ETP69的两种对映异构体的CD数据:在EtOH( $c \approx 10^{-4} M$ )中,(3S,6S,7S,8aS): $t_{ret} = 1.40$ 分钟(红色);(3R,6R,7R,8aR): $t_{ret} = 2.11$ 分钟(蓝色)。关于细节参见正文。

## 具体实施方式

[0057] I. 定义

[0058] 本文所使用的缩写具有其在化学和生物学领域内的常规含义。本文所列出的化学结构和式是根据化学领域中已知的化学价的标准规则来构造的。

[0059] 在通过常规化学式(从左至右书写)规定取代基团的情况下,其同样涵盖从右到左书写结构得到的化学上相同的取代基,例如-CH<sub>2</sub>O-等同于-OCH<sub>2</sub>-。

[0060] 除非另外指明,否则术语“烷基”自身或作为另一取代基的一部分意指具有指定碳

原子数的直链(即,无支链)或支链碳链(或碳)或其组合(即C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>意指一至十个碳原子),其可以是完全饱和的、单不饱和的或多不饱和的并且可包括单、二和多价基团。饱和烃基的实例包括但不限于基团如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、(环己基)甲基、其同系物和异构体,例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。不饱和烷基是具有一个或多个双键或三键的烷基。不饱和烷基的实例包括但不限于,乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基以及高级同系物和异构体。烷氧基是经由氧接头(-O-)与分子的剩余部分连接的烷基。

[0061] 除非另外指明,否则术语“亚烷基”自身或作为另一取代基的一部分意指衍生自烷基的二价基团,例如但不限于-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。通常,烷基(或亚烷基)将具有1至24个碳原子,其中具有10个或更少碳原子的那些基团是在本发明中优选的。“低级烷基”或“低级亚烷基”是通常具有八个或更少碳原子的较短链烷基或亚烷基。除非另外指明,否则术语“亚烯基”自身或作为另一取代基的一部分意指衍生自烯基的二价基团。

[0062] 除非另外指明,否则术语“杂烷基”自身或与另一术语组合意指包括至少一个碳原子和至少一个杂原子的稳定直链或支链或其组合,所述杂原子选自由以下组成的组:O、N、P、Si和S,并且其中氮和硫原子可任选地被氧化,并且氮杂原子可任选地被季铵化。杂原子O、N、P、S、B、As和Si可位于杂烷基的任何内部位置处或在烷基与分子的剩余部分连接的位置处。实例包括但不限于:-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH=CH-O-CH<sub>3</sub>、-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH=N-OCH<sub>3</sub>、-CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>以及-CN。至多两个或三个杂原子可以是连续的,例如像-CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub>和-CH<sub>2</sub>-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>。

[0063] 类似地,除非另外指明,否则术语“杂亚烷基”自身或作为另一取代基的一部分意指衍生自杂烷基的二价基团,例如但不限于-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-和-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-。对于杂亚烷基,

[0064] 杂原子也可占据一个或两个链末端(例如,亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)。另外,对于亚烷基和杂亚烷基连接基团,连接基团的定向不通过书写连接基团的式的方向来暗示。例如,式-C(O)<sub>2</sub>R'-表示-C(O)<sub>2</sub>R'-和-R'C(O)<sub>2</sub>-两者。如上所述,如本文所用的杂烷基包括通过杂原子与分子的剩余部分连接的那些基团,如-C(O)R'、-C(O)NR'、-NR'R''、-OR'、-SR'和/或-SO<sub>2</sub>R'。当引用“杂烷基”,接着引用具体杂烷基如-NR'R''等时,将理解术语杂烷基和-NR'R''不是冗余或相互排斥的。相反,引用具体杂烷基以增加清楚性。因此,术语“杂烷基”在本文不应被解释为排除具体的杂烷基,如-NR'R''等。

[0065] 除非另外指明,否则术语“环烷基”和“杂环烷基”自身或与其它术语组合分别意指“烷基”和“杂烷基”的环状型式。另外,对于杂环烷基,杂原子可占据杂环与分子的剩余部分连接处的位置。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环烷基的实例包括但不限于,1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基等。“环亚烷基”和“亚杂环烷基”单独或作为另一取代基的一部分分别意指衍生自环烷基和杂环烷基的二价基团。

[0066] 除非另外指明,否则术语“卤基”或“卤素”自身或作为另一取代基的一部分意指

氟、氯、溴或碘原子。此外，术语如“卤代烷基”意指包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如，术语“卤代( $C_1-C_4$ )烷基”包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

[0067] 除非另外指明，否则术语“酰基”意指-C(=O)R，其中R是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。

[0068] 除非另外指明，否则术语“芳基”意指多不饱和的芳香族烃取代基，其可以是稠合在一起(即，稠环芳基)或共价连接的单个环或多个环(优选1至3个环)。稠环芳基是指稠合在一起的多个环，其中至少一个稠环是芳基环。术语“杂芳基”是指含有至少一个杂原子如N、O或S的芳基(或环)，其中氮和硫原子任选地被氧化，并且氮原子任选地被季铵化。因此，术语“杂芳基”包括稠环杂芳基(即，稠合在一起的多个环，其中至少一个稠环是杂芳基环)。5,6-稠环杂亚芳基是指稠合在一起的两个环，其中一个环具有5个成员，并且另一个环具有6个成员，并且其中至少一个环是杂芳基环。同样，6,6-稠环杂亚芳基是指稠合在一起的两个环，其中一个环具有6个成员，并且另一个环具有6个成员，并且其中至少一个环是杂芳基环。并且6,5-稠环杂亚芳基是指稠合在一起的两个环，其中一个环具有6个成员，并且另一个环具有5个成员，并且其中至少一个环是杂芳基环。杂芳基可通过碳或杂原子连接至分子的剩余部分。芳基和杂芳基的非限制性实例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噁唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吲哚基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基以及6-喹啉基。上述芳基和杂芳基环系统中的每一个的取代基选自下述可接受的取代基的组。“亚芳基”和“杂亚芳基”单独或作为另一取代基的一部分分别意指衍生自芳基和杂芳基的二价基团。杂芳基取代基可以是键合至环杂原子氮的-O-。

[0069] “稠环芳基-杂环烷基”是稠合至杂环烷基的芳基。“稠环杂芳基-杂环烷基”是稠合至杂环烷基的杂芳基。“稠环杂环烷基-环烷基”是稠合至环烷基的杂环烷基。“稠环杂环烷基-杂环烷基”是稠合至另一个杂环烷基的杂环烷基。稠环芳基-杂环烷基、稠环杂芳基-杂环烷基、稠环杂环烷基-环烷基或稠环杂环烷基-杂环烷基可各自独立地是未取代的或被本文所述的一个或多个取代基取代。稠环芳基-杂环烷基、稠环杂芳基-杂环烷基、稠环杂环烷基-环烷基或稠环杂环烷基-杂环烷基可各自独立地根据稠环中的每个的大小来命名。因此，例如，6,5芳基-杂环烷基稠环描述稠合至5元杂环烷基的6元芳基部分。螺环是两个或更多个环，其中相邻环通过单个原子连接。螺环内的单独环可以是相同的或不同的。螺环中的单独环可以是取代的或未取代的，并且可具有来自一组螺环内的其它单独环的不同取代基。当不是螺环的一部分(例如环烷基或杂环烷基环的取代基)时，螺环内的单独环的可能取代基是同一环的可能取代基。螺环可以是取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的环亚烷基、取代的或未取代的杂环烷基或取代的或未取代的杂环亚烷基，并且螺环基团内的单独环可以是先前列表中的任一个，包括具有一种类型的所有环(例如，所有环是取代的杂环亚烷基，其中每个环可以是相同或不同取代的杂环亚烷基)。当提及螺环系统时，杂环螺环意指其中至少一个环是杂环且其中每个环可以是不同环的螺环。当提及螺环系统时，

取代的螺环意指至少一个环被取代且每个取代基可任选地是不同的。

[0070] 如本文所用的术语“**氧代**”意指与碳原子双键键合的氧。

[0071] 如本文所用的术语“**硫代**”意指与碳或与另一个硫单键键合的硫。

[0072] 上述术语(例如，“烷基”、“杂烷基”、“芳基”以及“杂芳基”)中的每个包括所指示基团的取代的形式和未取代的形式两者。每种类型的基团的优选取代基在下文提供。

[0073] 烷基和杂烷基基团(包括经常被称为亚烷基、烯基、杂亚烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基和杂环烯基的那些基团)的取代基可以是选自但不限于以下各种基团中的一个或多个: $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、-卤素、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R'')$ 、 $=NR'''$ 、 $-NR-C(NR'R'')$ 、 $=NR''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NR'NR''R''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C=(O)NR''NR''R''$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C=(O)R'$ 、 $-N\ R'C(O)-OR'$ 、 $-NR'OR''$ ，数目范围为零至 $(2m'+1)$ ，其中 $m'$ 是所述基团中的碳原子总数。 $R$ 、 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 和 $R''''$ 各自优选独立地是指氢、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基(例如，被1-3个卤素取代的芳基)、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的烷基、烷氧基或硫代烷氧基或芳基烷基。例如，当本发明的化合物包括多于一个R基团时，每个R基团是独立选择的，如同当存在多于一个 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 和 $R''''$ 基团时，每个 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 和 $R''''$ 基团是独立选择的一样。当 $R'$ 和 $R''$ 连接至同一氮原子时，它们可与氮原子组合以形成4-、5-、6-或7-元环。例如， $-NR'R''$ 包括但不限于1-吡咯烷基和4-吗啉基。从取代基的上述讨论，本领域的技术人员将会理解，术语“烷基”意指包括包含结合至除氢基团之外的基团的碳原子的基团，如卤代烷基(例如， $-CF_3$ 和 $-CH_2CF_3$ )和酰基(例如， $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ 等)。

[0074] 与针对烷基基团所描述的取代基类似，芳基和杂芳基的取代基是各种各样的并且选自例如: $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、-卤素、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R'')$ 、 $=NR'''$ 、 $-NR-C(NR'R'')$ 、 $=NR''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NR'NR''R''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C=(O)NR''NR''R''$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R'$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、氟( $C_1-C_4$ )烷氧基和氟( $C_1-C_4$ )烷基、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C=(O)R''$ 、 $-NR'C(O)-OR''$ 、 $-NR'OR''$ ，数目范围为零至芳香族环系统上的开放化合价的总数；并且其中 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 和 $R''''$ 优选独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基以及取代的或未取代的杂芳基。例如，当本发明的化合物包括多于一个R基团时，每个R基团是独立选择的，如同当存在多于一个 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 和 $R''''$ 基团时，每个 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 和 $R''''$ 基团是独立选择的一样。

[0075] 环(例如，环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环亚烷基、亚杂环烷基、亚芳基或杂亚芳基)的取代基可被描绘为环上而不是环的特定原子上的取代基(通常被称为浮动取代基)。在这种情况下，取代基可连接至任何环原子(遵循化学价的规则)并且在稠环或螺环的情况下，被描绘为与稠环或螺环的一个成员缔合的取代基(单个环上的浮动取代基)可以是稠环或螺环中的任一个上的取代基(多个环上的浮动取代基)。当取代基连接至环但不是特定原子(浮动取代基)并且取代基的下标是大于一的整数时，多个取代基可在同一原子、同一环、不同原子、不同稠环、不同螺环上，并且每个取代基可任选地是不同的。当环与分子的

剩余部分的连接点不限于单个原子(浮动取代基)时,连接点可以是环的任何原子,并且在稠环或螺环的情况下,连接点可以是稠环或螺环中的任一个的任何原子,同时遵循化学价的规则。当环、稠环或螺环含有一个或多个环杂原子并且环、稠环或螺环被示出具有一个或多个浮动取代基(包括但不限于与分子的剩余部分的连接点)时,浮动取代基可键合至杂原子。当环杂原子被示出结合至具有浮动取代基的结构或式中的一个或多个氢(例如,具有与环原子的两个键和与氢的第三键的环氮)时,当杂原子键合至浮动取代基时,取代基将被理解为替代氢,同时遵循化学价的规则。

[0076] 两个或更多个取代基可任选地连接以形成芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基。这种所谓的环形成取代基通常但不一定被发现连接至环状基体结构。在一个实施方案中,环形成取代基连接至基体结构的相邻成员。例如,连接至环状基体结构的相邻成员的两个环形成取代基形成稠环结构。在另一个实施方案中,环形成取代基连接至基体结构的单个成员。例如,连接至环状基体结构的单个成员的两个环形成取代基形成螺环结构。在另一个实施方案中,环形成取代基连接至基体结构的非相邻成员。

[0077] 芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可任选地形成式-T-C(0)-(CRR')<sub>q</sub>-U-的环,其中T和U独立地是-NR-、-O-、-CRR'-或单键,并且q是0至3的整数。或者,芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可任选地被式-A-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-B-的取代基替代,其中A和B独立地是-CRR'-、-O-、-NR-、-S-、-S(0)-、-S(0)<sub>2</sub>-、-S(0)<sub>2</sub>NR'-或单键,并且r是1至4的整数。如此形成的新环的单键中的一个可任选地被双键替代。或者,芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可任选地被式-(CRR')<sub>s</sub>-X'--(C'R'R'')<sub>d</sub>-的取代基替代,其中s和d独立地是0至3的整数,并且X'是-O-、-NR'-、-S-、-S(0)-、-S(0)<sub>2</sub>-或-S(0)<sub>2</sub>NR'-。取代基R、R'、R''和R'''优选独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基。

[0078] 如本文所用,术语“杂原子”或“环杂原子”意指包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、磷(P)、硼(B)、砷(As)和硅(Si)。

[0079] 如本文所用的“取代基基团”意指选自以下部分的基团:

[0080] (A) 氧代、卤素、-CF<sub>3</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC=(O)NHNH<sub>2</sub>、-NHC=(O)NH<sub>2</sub>、-NHSO<sub>2</sub>H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、未取代的杂芳基,以及

[0081] (B) 被至少一个选自以下的取代基取代的烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基:

[0082] (i) 氧代、卤素、-CF<sub>3</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC=(O)NHNH<sub>2</sub>、-NHC=(O)NH<sub>2</sub>、-NHSO<sub>2</sub>H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、未取代的杂芳基,以及

[0083] (ii) 被至少一个选自以下的取代基取代的烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基:

[0084] (a) 氧代、卤素、-CF<sub>3</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC=(O)NHNH<sub>2</sub>、-NHC=(O)NH<sub>2</sub>、-NHSO<sub>2</sub>H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、未取代的杂芳基,以及

(O)-OH、-NHOH、-OCF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、未取代的杂芳基，以及

[0085] (b) 被至少一个选自以下的取代基取代的烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基：氧化、卤素、-CF<sub>3</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC=(O)NHNH<sub>2</sub>、-NHC=(O)NH<sub>2</sub>、-NHSO<sub>2</sub>H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、未取代的杂芳基。

[0086] 如本文所用的“大小限制的取代基”或“大小限制的取代基基团”意指选自上文针对“取代基基团”所述的所有取代基的基团，其中每个取代的或未取代的烷基是取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基，每个取代的或未取代的杂烷基是取代的或未取代的2至20元杂烷基，每个取代的或未取代的环烷基是取代的或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基，并且每个取代的或未取代的杂环烷基是取代的或未取代的3至8元杂环烷基。

[0087] 如本文所用的“低级取代基”或“低级取代基基团”意指选自上文针对“取代基基团”所述的所有取代基的基团，其中每个取代的或未取代的烷基是取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基，每个取代的或未取代的杂烷基是取代的或未取代的2至8元杂烷基，每个取代的或未取代的环烷基是取代的或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基，并且每个取代的或未取代的杂环烷基是取代的或未取代的3至7元杂环烷基。

[0088] 在一些实施方案中，在本文的化合物中描述的每个取代的基团被至少一个取代基基团取代。更具体地，在一些实施方案中，在本文的化合物中描述的每个取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的亚烷基、取代的杂亚烷基、取代的环亚烷基、取代的杂环亚烷基、取代的亚芳基和/或取代的杂亚芳基被至少一个取代基基团取代。在其它实施方案中，至少一个或所有这些基团被至少一个大小限制的取代基基团取代。在其它实施方案中，至少一个或所有这些基团被至少一个低级取代基基团取代。

[0089] 在本文化合物的其它实施方案中，每个取代的或未取代的烷基可以是取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基，每个取代的或未取代的杂烷基是取代的或未取代的2至20元杂烷基，每个取代的或未取代的环烷基是取代的或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基，和/或每个取代的或未取代的杂环烷基是取代的或未取代的3至8元杂环烷基。在本文化合物的一些实施方案中，每个取代的或未取代的亚烷基是取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>亚烷基，每个取代的或未取代的杂亚烷基是取代的或未取代的2至20元杂亚烷基，每个取代的或未取代的环亚烷基是取代的或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环亚烷基，和/或每个取代的或未取代的杂环亚烷基是取代的或未取代的3至8元杂环亚烷基。

[0090] 在一些实施方案中，每个取代的或未取代的烷基是取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基，每个取代的或未取代的杂烷基是取代的或未取代的2至8元杂烷基，每个取代的或未取代的环烷基是取代的或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基，和/或每个取代的或未取代的杂环烷基是取代的或未取代的3至7元杂环烷基。在一些实施方案中，每个取代的或未取代的亚烷基是取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>亚烷基，每个取代的或未取代的杂亚烷基是取代的或未取代的2至8元杂亚烷基，每个取代的或未取代的环亚烷基是取代的或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环亚烷基，和/或每个取代的或未取代的杂环亚烷基是取代的或未取代的3至7元杂环亚烷基。

[0091] 本发明的某些化合物具有不对称碳原子(光学或手性中心)或双键；对映异构体、外消旋体、非对映异构体、互变异构体、几何异构体、立体异构形式可根据绝对立体化学被定义为(R)-或(S)-、或为(D)-或(L)-氨基酸，并且各个异构体均涵盖在本发明的范围内。本发明的化合物不包括本领域已知太不稳定以至于不能合成和/或分离的那些。本发明意指包括呈外消旋和光学纯形式的化合物。光学活性(R)-和(S)-、或(D)-和(L)-异构体可使用手性合成子或手性试剂来制备，或使用常规技术来拆分。当本文所述的化合物含有烯烃键或其它几何不对称中心并且除非另外指出时，所述化合物意图包括E和Z几何异构体两者。

[0092] 如本文所用，术语“异构体”是指具有相同数目和种类的原子、并且因此相同分子量但在原子的结构排列或构型方面不同的化合物。

[0093] 如本文所用的术语“互变异构体”是指两种或更多种结构异构体中的一种，其以平衡形式存在并且其容易地从一种异构形式转化成另一种。

[0094] 对于本领域的技术人员将清楚的是，本发明的某些化合物可以互变异构形式存在，化合物的所有这类互变异构形式都在本发明的范围内。

[0095] 除非另外指明，否则本文所描绘的结构还意在包括所述结构的所有立体化学形式；即，每个不对称中心的R和S构型。因此，通常由本领域的技术人员认为稳定的本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体和非对映异构体混合物在本发明的范围内。

[0096] 除非另外指明，否则本文所描绘的结构也旨在包括这样的化合物，其不同之处仅在于存在一个或多个同位素富含的原子。例如，具有本发明结构的化合物(除了氢被氘或氚替代，或碳被富含<sup>13</sup>C-或<sup>14</sup>C-的碳替代)在本发明的范围内。

[0097] 本发明的化合物也可在组成所述化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。例如，所述化合物可用放射性同位素(例如像氚(<sup>3</sup>H)、碘-125(<sup>125</sup>I)或碳-14(<sup>14</sup>C))放射性标记。本发明的化合物的所有同位素变体(无论是否有放射性)均涵盖在本发明的范围内。

[0098] 符号“~~”表示化学部分与分子或化学式的剩余部分的连接点。

[0099] “S<sub>p</sub>”、“S<sub>t</sub>”或“S<sub>n</sub>”是指具有p、t、或n个硫的硫化物桥(例如，S<sub>2</sub>是-S-S-，S<sub>3</sub>是-S-S-S-，S<sub>4</sub>是-S-S-S-S-)。

[0100] 如本文中所用的术语“一个/种(a或an)”意指一个或多个。此外，如本文所用的术语“被a[n]取代”意指所指定的基团可被所命名的取代基中的任何或所有中的一个或多个取代。例如，当基团如烷基或杂芳基“被未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基或未取代的2至20元杂烷基取代”时，所述基团可含有一个或多个未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基和/或一个或多个未取代的2至20元杂烷基。

[0101] 此外，当部分被R取代基取代时，基团可被称为“R-取代的”。在部分是R-取代的情况下，所述部分被至少一个R取代基取代并且每个R取代基是任选不同的。当特定R基团存在于化学种类(如式(I))的描述中时，可使用罗马字母符号来区分所述特定R基团的每次出现。例如，当存在多个R<sup>13</sup>取代基时，每个R<sup>13</sup>取代基可被区分为R<sup>13A</sup>、R<sup>13B</sup>、R<sup>13C</sup>、R<sup>13D</sup>等，其中R<sup>13A</sup>、R<sup>13B</sup>、R<sup>13C</sup>、R<sup>13D</sup>等中的每个在R<sup>13</sup>的定义范围内定义并且任选地不同。

[0102] 本发明的化合物的描述受本领域技术人员已知的化学键合的原理限制。因此，当基团可被多个取代基中的一个或多个取代时，对这类取代进行选择以便符合化学键合的原理并且以便得到化合物，所述化合物不是固有地不稳定的和/或将是本领域的普通技术人

员已知为可能在环境条件如水性、中性和几种已知生理条件下是不稳定的。例如，杂环烷基或杂芳基按照本领域技术人员已知的化学键合的原理通过环杂原子与分子的剩余部分连接，从而避免固有不稳定的化合物。

[0103] 术语“药学上可接受的盐”意在包括取决于本文所述的化合物上发现的特定取代基，用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐。当本发明的化合物含有相对酸性的官能度时，碱加成盐可通过使中性形式的所述化合物与足够量的所需碱（纯净的或在适合的惰性溶剂中）相接触来获得。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机氨基盐或镁盐，或类似的盐。当本发明的化合物含有相对碱性的官能度时，酸加成盐可通过使中性形式的所述化合物与足够量的所需酸（纯净的或在适合的惰性溶剂中）相接触来获得。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自无机酸（如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等）的那些盐，以及衍生自相对无毒的有机酸（如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、草酸、甲磺酸等）的盐。还包括氨基酸的盐如精氨酸盐等，以及有机酸的盐如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等的盐（参见，例如，Berge等，“Pharmaceutical Salts”，Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19）。本发明的某些特定化合物含有使化合物转化成碱或酸加成盐的碱性和酸性官能度两者。

[0104] 因此，本发明的化合物可作为如与药学上可接受的酸的盐存在。本发明包括这类盐。这类盐的实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐（例如（+）-酒石酸盐、（-）-酒石酸盐或其混合物，包括外消旋混合物）、琥珀酸盐、苯甲酸盐以及与氨基酸如谷氨酸的盐。这些盐可通过本领域技术人员已知的方法来制备。

[0105] 优选地通过使盐与碱或酸相接触并且以常规方式分离母体化合物来再生化合物的中性形式。化合物的母体形式在某些物理特性（如在极性溶剂中的溶解度）方面不同于各种盐形式。

[0106] 除了盐形式，本发明还提供呈前药形式的化合物。本文所述的化合物的前药包括在生理条件下容易发生化学变化以提供本发明的化合物的那些化合物。此外，前药可在离体环境中通过化学或生物化学方法转化成本发明的化合物。例如，当与适合的酶或化学试剂置于透皮贴剂储库（reservoir）中时，前药可缓慢地转化成本发明的化合物。

[0107] 本发明的某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式（包括水合形式）存在。一般来说，溶剂化形式等效于非溶剂化形式，并且均涵盖在本发明的范围内。本发明的某些化合物可以多晶型或非晶形形式存在。一般来说，所有物理形式对于本发明所考虑的用途来说是等效的并且意在本发明的范围内。

[0108] 如本文所用，术语“盐”是指在本发明的方法中使用的化合物的酸式盐或碱式盐。可接受的盐的说明性实例是无机酸（盐酸、氢溴酸、磷酸等）盐、有机酸（乙酸、丙酸、谷氨酸、柠檬酸等）盐、季铵（甲基碘、乙基碘等）盐。

[0109] 术语“治疗（treating/treatment）”是指成功治疗或改善损伤、疾病、疾状或疾患的任何征候，包括任何客观或主观参数，如减轻；缓解；减退症状或使损伤、疾状或疾患更可被患者耐受；减缓退化或衰退的速率；使退化终点的致虚弱性较小；改善患者的身体或精神

健康。症状的治疗或改善可基于客观或主观参数；包括身体检查、神经精神病学测验和/或精神病学评估的结果。术语“治疗”及其词形变化包括预防损伤、疾状、疾患或疾病。

[0110] “治疗有效量”或“有效量”是足以用于化合物完成相对于不存在所述化合物的所说明的目的（例如，实现针对施用其的作用，治疗疾病、降低酶活性、提高酶活性、减少信号传导途径或减少疾病或疾患的一种或多种症状）的量。“有效量”的实例是足以有助于治疗、预防或减少疾病的一种或多种症状的量，其也可被称为“治疗有效量”。一种或多种症状的“减少”（和此短语的语法等效物）意指降低所述一种或多种症状的严重程度或频率或消除所述一种或多种症状。确切的量将取决于治疗的目的，并且将由本领域技术人员使用已知的技术确定（参见，例如，Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (第1-3卷, 1992)；Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999)；Pickar, *Dosage Calculations* (1999)；和Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版, 2003, Gennaro编著, Lippincott, Williams&Wilkins）。

[0111] “对照”或“对照实验”是根据其平常普通意义来使用，并且是指以下实验：其中实验的受试者或试剂如同在平行实验中一样进行处理，除了省略所述实验的程序、试剂或变量。在一些情况下，对照用作评估实验作用的比较标准。在一些实施方案中，对照是在不存在如本文所述的化合物的情况下测量蛋白质的活性（包括实施方案和实施例）。

[0112] 如本文所定义，关于蛋白质-抑制剂相互作用的术语“抑制(inhibition/inhibit/inhibiting)”等意指相对于在抑制剂不存在下的蛋白质的活性或功能，不利地影响（例如降低）所述蛋白质的活性或功能。在一些实施方案中，抑制是指疾病或疾病的症状的减少。在一些实施方案中，抑制是指特定蛋白质或核酸靶标的活性的降低。因此，抑制至少部分地包括部分或完全阻断刺激、降低、预防、或延迟活化、或失活、脱敏或下调信号转导或酶活性或蛋白质的量。

[0113] “接触”是根据其平常普通意义使用，并且是指允许至少两种不同的物质（例如，化学化合物，包括生物分子或细胞）变得足够接近以反应、相互作用或物理接触的过程。然而，应该了解到，所得到的反应产物可直接由添加的试剂之间的反应产生或由可在反应混合物中产生的来自一种或多种添加的试剂的中间体产生。

[0114] 术语“接触”可包括允许两种物质反应、相互作用或物理接触，其中所述两种物质可以是如本文所述的化合物和蛋白质或酶。在一些实施方案中，接触包括允许本文所述的化合物与参与信号传导途径的蛋白质或酶相互作用。

[0115] “患者”、“受试者”、“有需要的患者”以及“有需要的受试者”在本文中可互换使用并且是指患有或易患可通过施用如本文所提供的药物组合物来治疗的疾病或疾患的活生物体。非限制性实例包括人、其它哺乳动物、牛、大鼠、小鼠、狗、猴、山羊、绵羊、牛、鹿以及其他非哺乳动物的动物。在一些实施方案中，患者是人。

[0116] “疾病”或“疾患”是指能够用本文所提供的化合物或方法治疗的患者或受试者的存在状态或健康状况。

[0117] “药学上可接受的赋形剂”和“药学上可接受的载体”是指有助于施用活性剂给受试者和被受试者吸收并且可包括于本发明的组合物中而不会引起对患者的显著不利毒理学作用的物质。药学上可接受的赋形剂的非限制性实例包括水、NaCl、生理盐水、乳酸林格氏溶液、正常葡萄糖、正常蔗糖、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣、甜味剂、调味剂、盐

溶液(如林格氏溶液)、醇、油、明胶、碳水化合物如乳糖、直链淀粉或淀粉、脂肪酸酯、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷以及颜料等。这类制剂可予以杀菌并且在需要时与助剂混合,所述助剂如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、着色物质和/或芳香物质等,所述助剂与本发明的化合物无有害反应。本领域技术人员将认识到其它药物赋形剂可用于本发明。

[0118] 术语“制剂”意图包括活性化合物与作为载体的封装材料的制剂,所述封装材料提供胶囊,其中具有或没有其它载体的活性组分被由此与其结合的载体包围。类似地,包括扁囊剂和锭剂。片剂、粉剂、胶囊剂、丸剂、扁囊剂和锭剂可用作适于口服施用的固体剂型。

[0119] 如本文所用,术语“施用”意指向受试者口服施用、作为栓剂施用、局部接触、静脉内、胃肠外、腹膜内、肌内、病灶内、鞘内、鼻内或皮下施用,或植入缓释装置,例如微量渗透泵。施用通过任何途径进行,包括胃肠外和透粘膜(例如,经颊、舌下、经腭、经齿龈、经鼻、经阴道、经直肠或透皮)。胃肠外施用包括,例如静脉内、肌内、小动脉内、皮内、皮下、腹膜内、心室内和颅内。其它递送模式包括但不限于,使用脂质体制剂、静脉内输注、透皮贴剂等。

[0120] “共同施用”意指在施用一种或多种另外的疗法(例如表观遗传抑制剂或多激酶抑制剂)同时、刚好之前、或刚好之后施用本文所述的组合物。本发明的化合物可单独施用或可共同施用给患者。共同施用意在包括同时或顺序施用单独或组合(多于一种化合物或药剂)的化合物。因此,在需要时,所述制剂还可与其它活性物质组合(例如,以降低代谢降解)。

[0121] 本文公开的组合物可通过透皮、通过局部途径递送,配制为涂药棒、溶液、混悬剂、乳液、凝胶剂、乳膏、软膏、糊剂、胶凝剂、颜料、粉剂和气溶胶。口服制剂包括适用于患者摄取的片剂、丸剂、粉剂、糖锭剂、胶囊、液体、锭剂、扁囊剂、凝胶剂、糖浆、浆液、混悬剂等。固体形式制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂。液体形式制剂包括溶液、混悬剂以及乳剂,例如水或水/丙二醇溶液。本发明的组合物可另外包括提供缓释和/或舒适性的组分。这类组分包括高分子量阴离子拟粘膜(*mucomimetic*)聚合物,胶凝多糖和细碎药物载体基质。这些组分在美国专利No.4,911,920;5,403,841;5,212,162;和4,861,760中进行更详细地讨论。这些专利的全部内容出于所有目的以引用的方式整体并入本文。本文所公开的组合物也可作为微球递送以用于在体内缓慢释放。例如,微球可经由皮内注射含有药物的微球来施用,所述微球在皮下缓慢释放(参见Rao, J.Biomater Sci.Polym.编著7:623-645,1995);作为可生物降解和可注射的凝胶制剂(参见,例如Gao Pharm.Res.12:857-863,1995);或作为用于口服施用的微球(参见,例如Eyles, J.Pharm.Pharmacol.49:669-674,1997)。在另一个实施方案中,本发明的组合物的制剂可通过使用与细胞膜融合或被内吞的脂质体来递送,即通过采用连接至脂质体的受体配体,所述受体配体与细胞的表面膜蛋白受体结合,从而引起内吞作用。通过使用脂质体,特别是当脂质体表面携带对于靶细胞具有特异性的受体配体,或以另外方式优先针对特定器官时,人们可集中在使本发明的组合物的递送至体内靶细胞中。(参见,例如Al-Muhammed, J.Microencapsul.13:293-306,1996;Chonn, Curr.Opin.Biotechnol.6:698-708,1995;Ostro, Am.J.Hosp.Pharm.46:1576-1587,1989)。组合物还可作为纳米颗粒递送。

[0122] 药物组合物可包括其中活性成分(例如,本文所述的化合物,包括实施方案或实施例)以治疗有效量,即,以有效于实现其预期目的的量包含的组合物。对于特定应用有效的

实际量将尤其取决于所治疗的疾患。当以用于治疗疾病的方法施用时，所述组合物将含有有效于实现所需结果的量，所述结果是例如调节靶分子的活性和/或减少、消除或减缓疾病症状的进展。

[0123] 施用至哺乳动物的剂量和频率(单个或多个剂量)可根据多种因素而变化，例如，哺乳动物是否患有另一种疾病以及其施用途径；接受者的大小、年龄、性别、健康、体重、身体质量指数和饮食；所治疗疾病的症状的性质和程度、同步治疗的种类、所治疗疾病的并发症或其它与健康相关的问题。其它治疗方案或药剂可与本申请人发明的方法和化合物结合使用。调整和操纵已确立的剂量(例如，频率和持续时间)在本领域技术人员的能力范围内。

[0124] 对于本文所述的任何化合物，可由细胞培养测定来初始地确定治疗有效量。目标浓度将是能够实现本文所述的方法的一种或多种活性化合物的那些浓度，如使用本文所述或本领域已知的方法所测量。

[0125] 如本领域中众所周知，用于人的治疗有效量也可从动物模型确定。例如，可配制用于人的剂量以实现已发现在动物中有效的浓度。可通过监测化合物有效性和向上或向下调整剂量来调整人体中的剂量，如上文所述。基于上述方法和其它方法调整剂量以在人体中实现最大功效在本领域普通技术人员的能力范围内。

[0126] 剂量可根据患者的需要和所采用的化合物而变化。在本发明的背景下，施用至患者的剂量应当足以随时间推移在患者中实现有益治疗反应。剂量的大小还将由任何不良副作用的存在、性质和程度来确定。用于具体情况的适当剂量的确定在从业者的技能范围内。通常，以小于化合物的最佳剂量的更小剂量开始治疗。此后，以小增量增加所述剂量直到实现条件下的最佳作用。可单独地调整剂量的量和间隔时间以提供对于所治疗的特定临床适应症有效的所施用化合物的水平。这将提供与个体的疾病状态的严重程度相称的治疗方案。

[0127] 在与疾病相关的物质或物质活性或功能的背景下术语“相关的”或“与…相关”意指疾病(全部或部分地)由所述物质或物质活性或功能引起，疾病的症状(全部或部分地)由所述物质或物质活性或功能引起，或化合物的副作用(例如毒性)(全部或部分地)由所述物质或物质活性或功能引起。

[0128] 如本文所用，术语“癌症”是指在哺乳动物中发现的所有类型的癌症、肿瘤或恶性肿瘤，包括白血病、癌和肉瘤。示例性癌症包括急性骨髓性白血病(“AML”)、慢性髓细胞性白血病(“CML”)和脑癌、乳腺癌、胰腺癌、结肠癌、肝癌、肾癌、肺癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、卵巢癌、肉瘤和前列腺癌。另外的实例包括：宫颈癌、胃癌、头颈癌、子宫癌、间皮瘤、转移性骨癌、成神经管细胞瘤、霍奇金氏病(Hodgkin’s Disease)、非霍奇金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤、卵巢癌、横纹肌肉瘤、原发性血小板增多症、原发性巨球蛋白血症、原发性脑肿瘤、癌症、恶性胰腺胰岛瘤(insulanoma)、恶性类癌、尿膀胱癌、癌变前皮肤病变、睾丸癌、淋巴瘤、甲状腺癌、成神经细胞瘤、食道癌、泌尿生殖道癌、恶性高钙血症、子宫内膜癌、肾上腺皮质癌、内分泌胰腺和外分泌胰腺的肿瘤以及前列腺癌。

[0129] 术语“白血病”泛指造血器官的进行性、恶性疾病，并且通常以血液和骨髓中白细胞及其前体的异常增殖和发展为特征。白血病通常基于以下在临幊上进行分类：(1)疾病的持续时间和特性-急性或慢性；(2)所涉及的细胞的类型：骨髓性(髓细胞性)、淋巴性(淋巴球性)或单核细胞性；和(3)血液中异常细胞数目的增加或不增加-白血病或非白血病(亚白

血病)。鼠白血病模型被广泛接受为预测体内抗白血病活性。据信,不管所治疗的白血病的类型,在P388细胞测定中测试为阳性的化合物通常将表现出一定水平的抗白血病活性。因此,本发明包括一种治疗白血病的方法,包括治疗急性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性粒细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、急性早幼粒细胞性白血病、成人T-细胞白血病、非白血性白血病(aleukemic leukemia)、白细胞不增多性白血病(aleukocytic leukemia)、嗜碱细胞性白血病(basophilic leukemia)、胚细胞性白血病、牛白血病、慢性髓细胞性白血病、皮肤白血病、干细胞性白血病、嗜酸性粒细胞性白血病、格罗斯白血病(Gross' leukemia)、毛细胞白血病、成血细胞性白血病(hemoblastic leukemia)、血胚细胞性白血病(hemocytoblastic leukemia)、组织细胞性白血病、干细胞白血病、急性单核细胞性白血病、白细胞减少性白血病(leukopenic leukemia)、淋巴细胞性白血病、成淋巴细胞性白血病、淋巴细胞性白血病、淋巴球细胞性白血病、淋巴细胞性白血病(lymphoid leukemia)、淋巴肉瘤细胞白血病、肥大细胞白血病、巨核细胞白血病、小成髓细胞性白血病(micromyeloblastic leukemia)、单核细胞性白血病、成髓细胞性白血病(myeloblastic leukemia)、髓细胞性白血病、骨髓性粒细胞性白血病、骨髓单核细胞性白血病、内格利白血病(Naegeli leukemia)、浆细胞白血病、多发性骨髓瘤、浆细胞性白血病、早幼粒细胞性白血病、里德尔(Rieder)细胞白血病、希林氏(Schilling's)白血病、干细胞白血病、亚白血病性白血病以及未分化细胞白血病。

[0130] 术语“肉瘤”通常是指由类似胚性结缔组织的物质组成并且通常包括包埋于纤维状或均质物质中的紧密堆积的细胞的肿瘤。可用抗肿瘤硫醇结合线粒体氧化剂与抗癌剂的组合治疗的肉瘤包括软骨肉瘤、纤维肉瘤、淋巴肉瘤、黑素肉瘤、粘液肉瘤、骨肉瘤、艾伯内西氏肉瘤(Abernethy's sarcoma)、脂肉瘤(adipose sarcoma)、脂肪肉瘤(liposarcoma)、腺泡状软组织肉瘤、成釉细胞肉瘤、葡萄状肉瘤、绿色肉瘤、绒毛膜癌、胚胎肉瘤、维尔姆斯氏(Wilms')肿瘤肉瘤、子宫内膜肉瘤、间质肉瘤、尤文氏(Ewing's)肉瘤、筋膜肉瘤、成纤维细胞肉瘤、巨细胞肉瘤、粒细胞肉瘤、霍奇金氏肉瘤、特发性多发性色素沉着出血性肉瘤、B细胞免疫母细胞肉瘤、淋巴瘤、T-细胞免疫母细胞肉瘤、詹恩逊氏肉瘤(Jensen's sarcoma)、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、库普弗细胞肉瘤(Kupffer cell sarcoma)、血管肉瘤、白色肉瘤、恶性间质瘤肉瘤、骨膜外肉瘤、网状细胞肉瘤、劳斯氏肉瘤(Rous sarcoma)、浆液囊性(serocystic sarcoma)肉瘤、滑膜肉瘤以及毛细血管扩张性肉瘤(telangiectatic sarcoma)。

[0131] 术语“黑素瘤”意指起源于皮肤和其它器官的黑色素细胞系统的肿瘤。可用抗肿瘤硫醇结合线粒体氧化剂与抗癌剂的组合治疗的黑素瘤包括,例如肢端雀斑样痣黑素瘤、无黑色素性黑素瘤、良性幼年黑素瘤、克劳德曼氏黑素瘤(Cloudman's melanoma)、S91黑素瘤、哈-帕二氏黑素瘤(Harding-Passey melanoma)、幼年黑素瘤、恶性雀斑样痣黑素瘤、恶性黑素瘤、结节性黑素瘤、指甲下黑素瘤以及浅表扩散性黑素瘤。

[0132] 术语“癌”是指由倾向于浸润周围组织并且引起转移的上皮细胞组成的恶性新生。可用抗肿瘤硫醇结合线粒体氧化剂与抗癌剂的组合治疗的示例性癌包括,例如腺泡癌、腺泡状癌、腺样囊性癌(adenocystic carcinoma)、腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma)、腺瘤性癌(carcinoma adenomatous)、肾上腺皮质癌、肺泡癌、肺泡细胞癌、基底细胞癌(basal cell carcinoma)、基底细胞癌(carcinoma basocellulare)、基底细胞样

癌、基底鳞状细胞癌、细支气管肺泡癌、细支气管癌、支气管癌、脑样癌、胆管细胞癌、绒毛膜癌、胶样癌、粉刺癌、子宫体癌 (corpus carcinoma)、筛状癌、铠甲状癌、皮肤癌、柱状癌、柱状细胞癌、胆管癌、硬癌、胚胎性癌、脑样癌、表皮样癌 (epidermoid carcinoma)、腺样上皮癌 (carcinoma epitheliale adenoide)、外生性癌、溃疡性癌 (carcinoma ex ulcere)、纤维癌 (carcinoma fibrosum)、胶样癌 (gelatiniform carcinoma)、胶状癌 (gelatinous carcinoma)、巨细胞癌 (giant cell carcinoma)、巨细胞癌 (carcinoma gigantocellulare)、腺癌、粒层细胞癌、基底细胞癌 (hair-matrix carcinoma)、血样癌 (hematoid carcinoma)、肝细胞癌、许特耳氏细胞癌 (Hurthle cell carcinoma)、透明质癌 (hyaline carcinoma)、类肾透明细胞癌 (hypemephroid carcinoma)、幼稚型胚胎性癌、原位癌、表皮内癌、上皮内癌、克氏癌 (Krompecher's carcinoma)、库尔奇茨基细胞癌 (Kulchitzky-cell carcinoma)、大细胞癌、豆状癌 (lenticular carcinoma)、豆状癌 (carcinoma lenticulare)、脂瘤样癌 (lipomatous carcinoma)、淋巴上皮癌、髓样癌 (carcinoma medullare)、髓样癌 (medullary carcinoma)、黑色素癌、软癌 (carcinoma molle)、粘液癌 (mucinous carcinoma)、粘液癌 (carcinoma muciparum)、粘液细胞癌、粘液表皮样癌、粘液癌 (carcinoma mucosum)、粘液癌 (mucous carcinoma)、粘液瘤样癌 (carcinoma myxomatode)、鼻咽癌、燕麦细胞癌、骨化性癌 (carcinoma ossifican)、骨样癌、乳头状癌、门静脉周癌 (periportal carcinoma)、浸润前癌 (preinvasive carcinoma)、棘细胞癌 (prickle cell carcinoma)、软糊状癌 (pultaceous carcinoma)、肾的肾细胞癌、补充细胞癌 (reserve cell carcinoma)、肉瘤样癌 (carcinoma sarcomatode)、施耐德氏癌 (schneiderian carcinoma)、硬癌 (scirrhous carcinoma)、阴囊癌 (carcinoma scroti)、印戒细胞癌、单纯癌、小细胞癌、马铃薯状癌 (solanoid carcinoma)、球状细胞癌、梭形细胞癌、海绵样癌 (carcinoma spongiosum)、鳞状癌、鳞状细胞癌、绳捆癌 (string carcinoma)、血管扩张性癌 (carcinoma telangiectaticum)、血管扩张性癌 (carcinoma telangiectode)、移行细胞癌、结节性皮癌 (carcinoma tuberosum)、结节性皮癌 (tuberous carcinoma)、疣状癌以及绒毛状癌。

[0133] 如本文所用，癌症模型生物体是表现出指示癌症的表型或引起生物体内癌症的元件的活性的生物体。术语癌症如上文所定义。各种各样的生物体可用作癌症模型生物体，并且包括例如癌细胞和哺乳动物生物体，如啮齿类动物（例如小鼠或大鼠）和灵长类动物（如人）。癌细胞系被本领域技术人员广泛地理解为表现出类似于体内癌症的表型或基因型的细胞。如本文所用的癌细胞系包括来自动物（例如小鼠）和人的细胞系。

[0134] 如本文所用的“抗癌剂”是指用于通过破坏或抑制癌细胞或组织治疗癌症的分子（例如，化合物、肽、蛋白质、核酸、抗体）。抗癌剂对于某些癌症或某些组织可以是选择性的。在实施方案中，本文的抗癌剂可包括表观遗传抑制剂和多激酶抑制剂。

[0135] 如本文所用的“表观遗传抑制剂”是指表观遗传过程，如DNA甲基化的抑制剂（DNA甲基化抑制剂）或组蛋白的修饰的抑制剂（组蛋白修饰抑制剂）。表观遗传抑制剂可以是组蛋白去乙酰化酶（HDAC）抑制剂、DNA甲基转移酶（DNMT）抑制剂、组蛋白甲基转移酶（HMT）抑制剂、组蛋白去甲基化酶（HDM）抑制剂或组蛋白乙酰转移酶（HAT）。HDAC抑制剂的实例包括伏立诺他（Vorinostat）、罗米地辛（romidepsin）、CI-994、贝林司他（Belinostat）、帕比司他（Panobinostat）、吉维斯他（Givinostat）、恩替诺特（Entinostat）、莫替司他

(Mocetinostat)、SRT501、CUDC-101、JNJ-26481585或PCI24781。DNMT抑制剂的实例包括阿扎胞昔和地西他滨。HMT抑制剂的实例包括EPZ-5676。HDM抑制剂的实例包括帕吉林和反苯环丙胺。HAT抑制剂的实例包括CCT077791和山竹子素(garcinol)。

[0136] “多激酶抑制剂”是至少一种蛋白激酶(包括酪氨酸蛋白激酶和丝氨酸/苏氨酸激酶)的小分子抑制剂。多激酶抑制剂可包括单激酶抑制剂。多激酶抑制剂可阻断磷酸化。多激酶抑制剂可充当蛋白激酶的共价修饰剂。多激酶抑制剂可结合激酶活性位点或二级或三级位点,从而抑制蛋白激酶活性。多激酶抑制剂可以是抗癌多激酶抑制剂。示例性抗癌多激酶抑制剂包括达沙替尼、舒尼替尼、埃罗替尼、贝伐单抗、瓦他拉尼、威罗菲尼、凡德他尼、卡博替尼、帕纳替尼(poatinib)、阿西替尼、卢佐替尼、瑞格非尼、克唑替尼(crizotinib)、博舒替尼、西妥昔单抗、吉非替尼、伊马替尼、拉帕替尼、乐伐替尼(lenvatinib)、木利替尼(mubritinib)、尼罗替尼、帕尼单抗、帕唑帕尼、曲妥珠单抗或索拉非尼。

[0137] 化合物的“选择的”或“选择性”等是指化合物辨别分子靶标的能力(例如,针对HMT SUV39H1和/或HMT G9a具有选择性的化合物)。

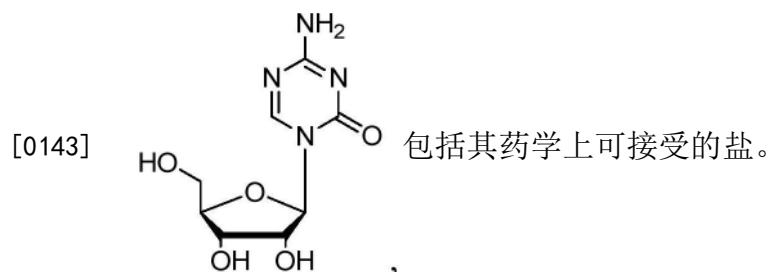
[0138] 化合物的“特异性的”、“特异性地”、“特异性”等是指化合物引起对特定分子靶标的特定行为(如抑制)而对细胞中的其它蛋白质有最小作用或无作用的能力(例如,具有针对HMT SUV39H1和/或HMT G9a的特异性的化合物展示对那些HMT的活性的抑制,而同一化合物展示对其它HMT如DOT1、EZH1、EZH2、GLP、MLL1、MLL2、MLL3、MLL4、NSD2、SET1b、SET7/9、SET8、SETMAR、SMYD2、SUV39H2几乎不抑制到没有抑制)。

[0139] “HMT SUV39H1”、“SUV39H1”或“变异3-9同源物1的抑制子”是使H3K9三甲基化的组蛋白甲基转移酶蛋白(NCBI GI No.49456451)。HMT SUV39H1可使H3K9甲基化。

[0140] “HMT G9a”或“G9a”是使H3K9二甲基化的组蛋白甲基转移酶(NCBI GI No.287865)。HMT G9a可使H3K9二甲基化。

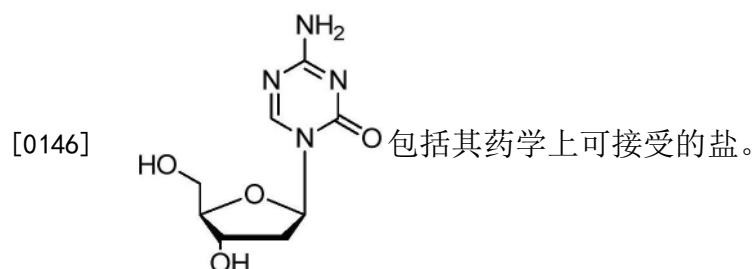
[0141] “H3K9三甲基化”是指组蛋白H3的赖氨酸9的三甲基化。H3K9三甲基化可通过组蛋白甲基转移酶如SUV39H1来进行。

[0142] 阿扎胞昔是具有下式的表观遗传抑制剂:



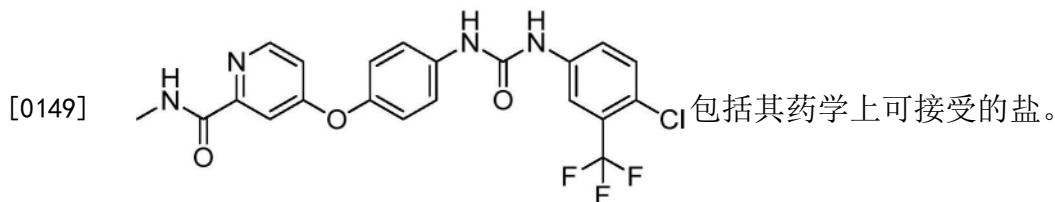
[0144] 阿扎胞昔是抗癌表观遗传抑制剂。

[0145] 地西他滨是具有下式的表观遗传抑制剂:



[0147] 地西他滨是抗癌表观遗传抑制剂。

[0148] 索拉非尼是具有下式的多激酶抑制剂：

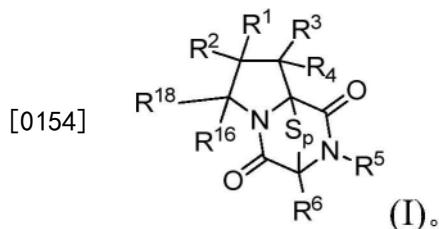


[0150] 索拉非尼是抗癌多激酶抑制剂。

[0151] 术语“协同作用 (synergy)”、“协同作用 (synergism)”、“协同作用的 (synergistic)”和“协同治疗作用”在本文可互换地使用，并且是指组合施用的化合物的测量的作用，其中所测量的作用大于作为单一药剂单独施用的每种化合物的单独作用的和。

[0152] II. 组合物

[0153] 在第一方面是具有下式的化合物：

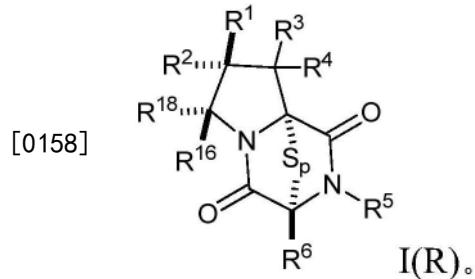


[0155] 符号p是2、3或4。R<sup>1</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33A</sup>、-NR<sup>34A</sup>R<sup>35A</sup>、-COOR<sup>33A</sup>、-CONR<sup>34A</sup>R<sup>35A</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36A</sup>、-SO<sub>n1</sub>R<sup>34A</sup>、-SO<sub>n1</sub>OR<sup>34A</sup>、-SO<sub>n1</sub>NR<sup>34A</sup>R<sup>35A</sup>、-NHNR<sup>34A</sup>R<sup>35A</sup>、-ONR<sup>34A</sup>R<sup>35A</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34A</sup>R<sup>35A</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。R<sup>2</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33B</sup>、-NR<sup>34B</sup>R<sup>35B</sup>、-COOR<sup>33B</sup>、-CONR<sup>34B</sup>R<sup>35B</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36B</sup>、-SO<sub>n2</sub>R<sup>34B</sup>、-SO<sub>n2</sub>OR<sup>34B</sup>、-SO<sub>n2</sub>NR<sup>34B</sup>R<sup>35B</sup>、-NHNR<sup>34B</sup>R<sup>35B</sup>、-ONR<sup>34B</sup>R<sup>35B</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34B</sup>R<sup>35B</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。R<sup>3</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33C</sup>、-NR<sup>34C</sup>R<sup>35C</sup>、-COOR<sup>33C</sup>、-CONR<sup>34C</sup>R<sup>35C</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36C</sup>、-SO<sub>n3</sub>R<sup>34C</sup>、-SO<sub>n3</sub>OR<sup>34C</sup>、-SO<sub>n3</sub>NR<sup>34C</sup>R<sup>35C</sup>、-NHNR<sup>34C</sup>R<sup>35C</sup>、-ONR<sup>34C</sup>R<sup>35C</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34C</sup>R<sup>35C</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。R<sup>4</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33D</sup>、-NR<sup>34D</sup>R<sup>35D</sup>、-COOR<sup>33D</sup>、-CONR<sup>34D</sup>R<sup>35D</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36D</sup>、-SO<sub>n4</sub>R<sup>34D</sup>、-SO<sub>n4</sub>OR<sup>34D</sup>、-SO<sub>n4</sub>NR<sup>34D</sup>R<sup>35D</sup>、-NHNR<sup>34D</sup>R<sup>35D</sup>、-ONR<sup>34D</sup>R<sup>35D</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34D</sup>R<sup>35D</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。R<sup>5</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33E</sup>、-NR<sup>34E</sup>R<sup>35E</sup>、-COOR<sup>33E</sup>、-CONR<sup>34E</sup>R<sup>35E</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36E</sup>、-SO<sub>n5</sub>R<sup>34E</sup>、-SO<sub>n5</sub>OR<sup>34E</sup>、-SO<sub>n5</sub>NR<sup>34E</sup>R<sup>35E</sup>、-NHNR<sup>34E</sup>R<sup>35E</sup>、-ONR<sup>34E</sup>R<sup>35E</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34E</sup>R<sup>35E</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。R<sup>6</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33F</sup>、-

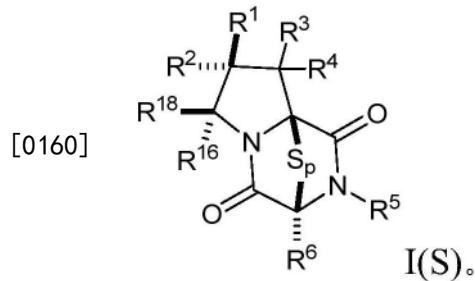
$\text{NR}^{34F}\text{R}^{35F}$ 、 $-\text{COOR}^{33F}$ 、 $-\text{CONR}^{34F}\text{R}^{35F}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^{36F}$ 、 $-\text{SO}_{n_6}\text{R}^{34F}$ 、 $-\text{SO}_{n_6}\text{OR}^{34F}$ 、 $-\text{SO}_{n_6}\text{NR}^{34F}\text{R}^{35F}$ 、 $-\text{NHNR}^{34F}\text{R}^{35F}$ 、 $-\text{ONR}^{34F}\text{R}^{35F}$ 、 $-\text{NHC(O)NHNR}^{34F}\text{R}^{35F}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。 $\text{R}^{16}$ 是氢、卤素、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OR}^{33G}$ 、 $-\text{NR}^{34G}\text{R}^{35G}$ 、 $-\text{COOR}^{33G}$ 、 $-\text{CONR}^{34G}\text{R}^{35G}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^{36G}$ 、 $-\text{SO}_{n_7}\text{R}^{34G}$ 、 $-\text{SO}_{n_7}\text{OR}^{34G}$ 、 $-\text{SO}_{n_7}\text{NR}^{34G}\text{R}^{35G}$ 、 $-\text{NHNR}^{34G}\text{R}^{35G}$ 、 $-\text{ONR}^{34G}\text{R}^{35G}$ 、 $-\text{NHC(O)NHNR}^{34G}\text{R}^{35G}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。 $\text{R}^{18}$ 是氢、卤素、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OR}^{33H}$ 、 $-\text{NR}^{34H}\text{R}^{35H}$ 、 $-\text{COOR}^{33H}$ 、 $-\text{CONR}^{34H}\text{R}^{35H}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^{36H}$ 、 $-\text{SO}_{n_8}\text{R}^{34H}$ 、 $-\text{SO}_{n_8}\text{OR}^{34H}$ 、 $-\text{SO}_{n_8}\text{NR}^{34H}\text{R}^{35H}$ 、 $-\text{NHNR}^{34H}\text{R}^{35H}$ 、 $-\text{ONR}^{34H}\text{R}^{35H}$ 、 $-\text{NHC(O)NHNR}^{34H}\text{R}^{35H}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。 $\text{R}^{33A}$ 、 $\text{R}^{34A}$ 、 $\text{R}^{35A}$ 、 $\text{R}^{36A}$ 、 $\text{R}^{33B}$ 、 $\text{R}^{34B}$ 、 $\text{R}^{35B}$ 、 $\text{R}^{36B}$ 、 $\text{R}^{33C}$ 、 $\text{R}^{34C}$ 、 $\text{R}^{35C}$ 、 $\text{R}^{36C}$ 、 $\text{R}^{33D}$ 、 $\text{R}^{34D}$ 、 $\text{R}^{35D}$ 、 $\text{R}^{36D}$ 、 $\text{R}^{33E}$ 、 $\text{R}^{34E}$ 、 $\text{R}^{35E}$ 、 $\text{R}^{36E}$ 、 $\text{R}^{33F}$ 、 $\text{R}^{34F}$ 、 $\text{R}^{35F}$ 、 $\text{R}^{36F}$ 、 $\text{R}^{33G}$ 、 $\text{R}^{34G}$ 、 $\text{R}^{35G}$ 、 $\text{R}^{36G}$ 、 $\text{R}^{33H}$ 、 $\text{R}^{34H}$ 、 $\text{R}^{35H}$ 、以及 $\text{R}^{36H}$ 独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。符号 $n_1$ 、 $n_2$ 、 $n_3$ 、 $n_4$ 、 $n_5$ 、 $n_6$ 、 $n_7$ 以及 $n_8$ 独立地是1或2。

[0156]  $\text{R}^{33A}$ 、 $\text{R}^{34A}$ 、 $\text{R}^{35A}$ 、 $\text{R}^{36A}$ 、 $\text{R}^{33B}$ 、 $\text{R}^{34B}$ 、 $\text{R}^{35B}$ 、 $\text{R}^{36B}$ 、 $\text{R}^{33C}$ 、 $\text{R}^{34C}$ 、 $\text{R}^{35C}$ 、 $\text{R}^{36C}$ 、 $\text{R}^{33D}$ 、 $\text{R}^{34D}$ 、 $\text{R}^{35D}$ 、 $\text{R}^{36D}$ 、 $\text{R}^{33E}$ 、 $\text{R}^{34E}$ 、 $\text{R}^{35E}$ 、 $\text{R}^{36E}$ 、 $\text{R}^{33F}$ 、 $\text{R}^{34F}$ 、 $\text{R}^{35F}$ 、 $\text{R}^{36F}$ 、 $\text{R}^{33G}$ 、 $\text{R}^{34G}$ 、 $\text{R}^{35G}$ 、 $\text{R}^{36G}$ 、 $\text{R}^{33H}$ 、 $\text{R}^{34H}$ 、 $\text{R}^{35H}$ 、以及 $\text{R}^{36H}$ 可独立地是氢、未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基或未取代的杂芳基。

[0157] 在实施方案中，化合物可具有下式：



[0159] 在实施方案中，化合物可具有下式：



[0161] 符号 $p$ 可以是2。符号 $p$ 可以是3。符号 $p$ 可以是4。

[0162]  $\text{R}^1$ 可以是氢、卤素、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC(O)NH}_2$ 、取代的或未取代的烷基(例如 $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ 烷基)或取代的或未取代的杂烷基(例如2至8元杂烷基)。 $\text{R}^1$ 可以是卤

素、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、取代的或未取代的烷基或取代的或未取代的杂烷基。 $R^1$ 可以是 $-CN$ 、取代的或未取代的烷基或取代的或未取代的杂烷基。 $R^1$ 可以是 $-CN$ 或取代的或未取代的烷基。 $R^1$ 可以是 $-CN$ 或未取代的烷基。 $R^1$ 可以是 $-CN$ 或未取代的杂烷基。

[0163]  $R^1$ 可以是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。 $R^1$ 可以是未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、未取代的杂芳基或未取代的元杂芳基。

[0164]  $R^1$ 可以是取代的或未取代的 $C_1-C_8$ 烷基、取代的或未取代的2至8元杂烷基、取代的或未取代的3至8元环烷基、取代的或未取代的3至8元杂环烷基、取代的或未取代的5至8元芳基或取代的或未取代的5或8元杂芳基。 $R^1$ 可以是未取代的 $C_1-C_8$ 烷基、未取代的2至8元杂烷基、未取代的3至8元环烷基、未取代的3至8元杂环烷基、未取代的5至8元芳基或未取代的5或8元杂芳基。

[0165]  $R^1$ 可以是取代的或未取代的 $C_1-C_5$ 烷基、取代的或未取代的2至5元杂烷基、取代的或未取代的3至5元环烷基、取代的或未取代的3-6元杂环烷基、取代的或未取代的5至6元芳基或取代的或未取代的5至6元杂芳基。 $R^1$ 可以是未取代的 $C_1-C_5$ 烷基、未取代的2至5元杂烷基、未取代的3至5元环烷基、未取代的3-6元杂环烷基、未取代的5至6元芳基或未取代的5至6元杂芳基。

[0166]  $R^1$ 可以是取代的或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基、取代的或未取代的2至3元杂烷基。 $R^1$ 可以是取代的或未取代的3元环烷基、取代的或未取代的4元环烷基或取代的或未取代的5元环烷基。 $R^1$ 可以是取代的或未取代的4元杂环烷基、取代的或未取代的5元杂环烷基或者取代的或未取代的6元杂环烷基。 $R^1$ 可以是取代的或未取代的5元芳基、取代的或未取代的5元芳基、取代的或未取代的6元芳基或者取代的或未取代的6元杂芳基。 $R^1$ 可以是未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或未取代的2至3元杂烷基。 $R^1$ 可以是未取代的3元环烷基、未取代的4元环烷基或未取代的5元环烷基。 $R^1$ 可以是未取代的4元杂环烷基、未取代的5元杂环烷基或未取代的6元杂环烷基。 $R^1$ 可以是未取代的5元芳基、未取代的5元芳基、未取代的6元芳基或未取代的6元杂芳基。

[0167]  $R^1$ 可以是 $R^{1a}$ -取代的或未取代的烷基、 $R^{1a}$ -取代的或未取代的杂烷基、 $R^{1a}$ -取代的或未取代的环烷基、 $R^{1a}$ -取代的或未取代的杂环烷基、 $R^{1a}$ -取代的或未取代的芳基或 $R^{1a}$ -取代的或未取代的杂芳基。 $R^1$ 可以是未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基或未取代的杂芳基。

[0168]  $R^1$ 可以是 $R^{1a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_8$ 烷基、 $R^{1a}$ -取代的或未取代的2至8元杂烷基、 $R^{1a}$ -取代的或未取代的3至8元环烷基、 $R^{1a}$ -取代的或未取代的3至8元杂环烷基、 $R^{1a}$ -取代的或未取代的5至8元芳基或 $R^{1a}$ -取代的或未取代的5至8元杂芳基。 $R^1$ 可以是未取代的 $C_1-C_8$ 烷基、未取代的2至8元杂烷基、未取代的3至8元环烷基、未取代的3至8元杂环烷基、未取代的5至8元芳基或未取代的5至8元杂芳基。

[0169]  $R^1$ 可以是 $R^{1a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_5$ 烷基、 $R^{1a}$ -取代的或未取代的2至5元杂烷基、 $R^{1a}$ -取代的或未取代的3至5元环烷基、 $R^{1a}$ -取代的或未取代的3-6元杂环烷基、 $R^{1a}$ -取代的或未取代的5至6元芳基或 $R^{1a}$ -取代的或未取代的5至6元杂芳基。 $R^1$ 可以是未取代的 $C_1-C_5$ 烷基、未取代的2至5元杂烷基、未取代的3至5元环烷基、未取代的3至6元杂环烷基或未取代的5至

6元芳基或未取代的5至6元杂芳基。

[0170]  $R^1$ 可以是 $R^{1a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或 $R^{1a}$ -取代的或未取代的2至3元杂烷基。 $R^1$ 可以是 $R^{1a}$ -取代的或未取代的3元环烷基、 $R^{1a}$ -取代的或未取代的4元环烷基或 $R^{1a}$ -取代的或未取代的5元环烷基。 $R^1$ 可以是 $R^{1a}$ -取代的或未取代的5元杂环烷基、 $R^{1a}$ -取代的或未取代的6元杂环烷基、 $R^{1a}$ -取代的或未取代的5元芳基、 $R^{1a}$ -取代的或未取代的6元芳基、 $R^{1a}$ -取代的或未取代的5元杂芳基或 $R^{1a}$ -取代的或未取代的6元杂芳基。 $R^1$ 可以是未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或未取代的2至3元杂烷基。 $R^1$ 可以是未取代的3元环烷基、未取代的4元环烷基、未取代的5元环烷基、未取代的5元杂环烷基、未取代的6元杂环烷基、未取代的5元芳基、未取代的6元芳基、未取代的5元杂芳基或未取代的6元杂芳基。

[0171]  $R^1$ 可以是 $R^{1a}$ -取代的或未取代的甲基、 $R^{1a}$ -取代的或未取代的乙基或 $R^{1a}$ -取代的或未取代的丙基。 $R^1$ 可以是甲基、乙基或丙基。

[0172]  $R^1$ 可以是卤素、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $NO_2$ 或 $-COOR^{33A}$ 。 $R^{33A}$ 可以是氢、 $C_1-C_3$ 未取代的烷基、2至5元未取代的杂烷基或5或6元未取代的芳基。在实施方案中， $R^1$ 是 $-COOR^{33A}$ ，其中 $R^{33A}$ 是 $C_1-C_3$ 未取代的烷基。 $R^{33}$ 可以是未取代的甲基、未取代的乙基或未取代的丙基。 $R^1$ 可以是 $-COOCH_3$ 。 $R^1$ 可以是卤素、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 或 $NO_2$ 。 $R^1$ 可以是 $-CN$ 。 $R^1$ 可以是未取代的2至5元杂烷基。

[0173]  $R^{1a}$ 是卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $R^{1b}$ -取代的或未取代的烷基(例如 $C_1-C_8$ 烷基)、 $R^{1b}$ -取代的或未取代的杂烷基(例如2至8元杂烷基)、 $R^{1b}$ -取代的或未取代的环烷基(例如 $C_3-C_8$ 环烷基)、 $R^{1b}$ -取代的或未取代的杂环烷基(例如3至6元杂环烷基)、 $R^{1b}$ -取代的或未取代的芳基(例如5或6元芳基)或 $R^{1b}$ -取代的或未取代的杂芳基(例如5或6元杂芳基)。

[0174]  $R^{1b}$ 是卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、未取代的烷基(例如 $C_1-C_8$ 烷基)、杂烷基(例如2至8元杂烷基)、未取代的环烷基(例如 $C_3-C_8$ 环烷基)、未取代的杂环烷基(例如3至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如5或6元芳基)或未取代的杂芳基(例如5或6元杂芳基)。

[0175]  $R^1$ 可以是吸电子基团(EWG)(例如，卤素、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-CONH_2$ 或取代的或未取代的2至8元杂烷基)。“吸电子基团”在本文中根据其在本领域中的通常意义使用，并且是指倾向于从它所连接的化合物的一部分中除去电子(电子密度)的化学部分(例如钝化基团)。 $R^1$ 可以是 $-CN$ 。 $R^1$ 可以是 $-NO_2$ 。 $R^1$ 可以是 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 或 $-Cl_3$ 。 $R^1$ 可以是取代的或未取代的2至8元杂烷基。 $R^1$ 可以是 $-COOCH_3$ 。

[0176]  $R^2$ 可以是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、取代的或未取代的烷基(例如 $C_1-C_8$ 烷基)、或取代的或未取代的杂烷基(例如2至8元杂烷基)、或取代的或未取代的杂环烷基(例如3至6元杂环烷基)。 $R^2$ 可以是卤素、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、取代的或未取代的烷基，或取代的或未取代的杂烷基。 $R^2$ 可以是 $-CN$ 、取代的或未取代的烷基，或取代的或未取代的杂烷基。 $R^2$ 可以是 $-CN$ 或取代的或未取代的烷基。 $R^2$ 可以是 $-CN$ 或未取代的甲基。 $R^2$ 可以是 $-CN$ 或未取代的杂烷基。 $R^2$ 可以是取代的烷基或取代的杂烷基。

[0177]  $R^2$ 可以是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。 $R^2$ 可以是未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基或未取代的杂芳基。

[0178]  $R^2$ 可以是取代的或未取代的 $C_1-C_8$ 烷基、取代的或未取代的2至8元杂烷基、取代的或未取代的3至8元环烷基、取代的或未取代的3至8元杂环烷基、取代的或未取代的5或8元芳基或者取代的或未取代的5或8元杂芳基。 $R^2$ 可以是未取代的 $C_1-C_8$ 烷基、未取代的2至8元杂烷基、未取代的3至8元环烷基、未取代的3至8元杂环烷基、未取代的5或8元芳基或未取代的5或8元杂芳基。

[0179]  $R^2$ 可以是取代的或未取代的 $C_1-C_5$ 烷基、取代的或未取代的2至5元杂烷基、取代的或未取代的3至5元环烷基、或取代的或未取代的3至6元杂环烷基、取代的或未取代的5或6元芳基或者取代的或未取代的5或6元杂芳基。 $R^2$ 可以是未取代的 $C_1-C_5$ 烷基、未取代的2至5元杂烷基、未取代的3至5元环烷基、或未取代的3至6元杂环烷基、未取代的5或6元芳基或者未取代的5或6元杂芳基。 $R^2$ 可以是未取代的 $C_1-C_5$ 烷基或未取代的2至5元杂烷基。

[0180]  $R^2$ 可以是取代的或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或者取代的或未取代的2至3元杂烷基。 $R^2$ 可以是取代的或未取代的3元环烷基、取代的或未取代的4元环烷基、或取代的或未取代的5元环烷基。 $R^2$ 可以是取代的或未取代的4元杂环烷基、取代的或未取代的5元杂环烷基、取代的或未取代的6元杂环烷基、取代的或未取代的5元芳基、取代的或未取代的6元芳基、取代的或未取代的5元杂芳基或者取代的或未取代的6元杂芳基。 $R^2$ 可以是未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或未取代的2至3元杂烷基。 $R^2$ 可以是未取代的3元环烷基、未取代的4元环烷基或未取代的5元环烷基。 $R^2$ 可以是未取代的4元杂环烷基、未取代的5元杂环烷基、未取代的6元杂环烷基、未取代的5元芳基、未取代的6元芳基、未取代的5元杂芳基或未取代的6元杂芳基。

[0181]  $R^2$ 可以是 $R^{2a}$ -取代的或未取代的烷基、 $R^{2a}$ -取代的或未取代的杂烷基、 $R^{2a}$ -取代的或未取代的环烷基、 $R^{2a}$ -取代的或未取代的杂环烷基、 $R^{2a}$ -取代的或未取代的芳基或者 $R^{2a}$ -取代的或未取代的杂芳基。 $R^2$ 可以是 $R^{2a}$ -取代的或未取代的烷基或者 $R^{2a}$ -取代的或未取代的杂烷基。

[0182]  $R^2$ 可以是 $R^{2a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_8$ 烷基、 $R^{2a}$ -取代的或未取代的2至8元杂烷基、 $R^{2a}$ -取代的或未取代的3至8元环烷基、 $R^{2a}$ -取代的或未取代的3至8元杂环烷基、 $R^{2a}$ -取代的或未取代的5或8元芳基或者 $R^{2a}$ -取代的或未取代的5或8元杂芳基。 $R^2$ 可以是 $R^{2a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_8$ 烷基或者 $R^{2a}$ -取代的或未取代的2至8元杂烷基、 $R^{2a}$ -取代的或未取代的3至8元环烷基、 $R^{2a}$ -取代的或未取代的3至8元杂环烷基、 $R^{2a}$ -取代的或未取代的5至8元芳基或者 $R^{2a}$ -取代的或未取代的5至8元杂芳基。

[0183]  $R^2$ 可以是 $R^{2a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_5$ 烷基、 $R^{2a}$ -取代的或未取代的2至5元杂烷基、 $R^{2a}$ -取代的或未取代的3至5元环烷基、 $R^{2a}$ -取代的或未取代的3至6元杂环烷基、 $R^{2a}$ -取代的或未取代的5或6元芳基或者 $R^{2a}$ -取代的或未取代的5至6元杂芳基。 $R^2$ 可以是 $R^{2a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_5$ 烷基或者 $R^{2a}$ -取代的或未取代的2至5元杂烷基。

[0184]  $R^2$ 可以是 $R^{2a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或者 $R^{2a}$ -取代的或未取代的2至3元杂烷基。 $R^2$ 可以是 $R^{2a}$ -取代的或未取代的3元环烷基、 $R^{2a}$ -取代的或未取代的4元环烷基或者 $R^{2a}$ -取代的或未取代的5元环烷基。 $R^2$ 可以是 $R^{2a}$ -取代的或未取代的4元杂环烷基、 $R^{2a}$ -取代的或

未取代的5元杂环烷基、R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的6元杂环烷基、R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的5元芳基、R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的6元芳基、R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的5元杂芳基或者R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的6元杂芳基。

[0185] R<sup>2a</sup>是卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-HNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)HNH<sub>2</sub>、R<sup>2b</sup>-取代的或未取代的烷基(例如C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)、R<sup>2b</sup>-取代的或未取代的杂烷基(例如2至8元杂烷基)、R<sup>2b</sup>-取代的或未取代的环烷基(例如3至8元环烷基)、R<sup>2b</sup>-取代的或未取代的杂环烷基(例如3至6元杂环烷基)、R<sup>2b</sup>-取代的或未取代的芳基(例如5或6元芳基)或R<sup>2b</sup>-取代的或未取代的杂芳基(例如5或6元杂芳基)。R<sup>2a</sup>可以是3至6元杂环烷基、R<sup>2b</sup>-取代的或未取代的5或6元芳基或者R<sup>2b</sup>-取代的或未取代的5或6元杂芳基。R<sup>2a</sup>可以是未取代的吡啶。R<sup>2a</sup>可以是未取代的吗啉代。R<sup>2a</sup>可以是未取代的甲基。

[0186] R<sup>2b</sup>是卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-HNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)HNH<sub>2</sub>、未取代的烷基(例如C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)、未取代的杂烷基(例如2至8元杂烷基)、未取代的环烷基(例如3至8元环烷基)、未取代的杂环烷基(例如3至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如5或6元芳基)或未取代的杂芳基(例如5或6元杂芳基)。

[0187] R<sup>2</sup>可以是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-HNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)HNH<sub>2</sub>、R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的2至8元杂烷基、R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的3至8元环烷基、R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的3至6元杂环烷基、R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的5或6元芳基或者R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的5或6元杂芳基。R<sup>2</sup>可以是-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>Ph、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-HNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或者1至3元R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的杂烷基。在实施方案中，R<sup>2</sup>是未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基或未取代的2至5元杂烷基。在实施方案中，R<sup>2</sup>是未取代的甲基。在实施方案中，R<sup>2</sup>是未取代的甲氧基(例如-OCH<sub>3</sub>)。

[0188] R<sup>2</sup>可以是R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基(例如R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的亚甲基)。R<sup>2</sup>可以是R<sup>2a</sup>-取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基。当R<sup>2</sup>是取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基时，R<sup>2a</sup>可以是未取代的杂环烷基、未取代的芳基或未取代的杂芳基。R<sup>2a</sup>可以是未取代的或未取代的吗啉代(例如R<sup>2b</sup>-取代的或未取代的吗啉代)。R<sup>2</sup>可以是R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的2至5元杂烷基。当R<sup>2</sup>是取代的或未取代的2至5元杂烷基时，R<sup>2a</sup>可以是未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基或未取代的杂芳基。R<sup>2</sup>可以是-OCH<sub>3</sub>。R<sup>2</sup>可以是未取代的甲基。R<sup>2</sup>可以是-CN。

[0189] 在实施方案中，R<sup>1</sup>是卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、CCl<sub>3</sub>、CBr<sub>3</sub>、Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-CONH<sub>2</sub>或者取代的或未取代的2至8元杂烷基，并且R<sup>2</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-HNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)HNH<sub>2</sub>、R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的2至8元杂烷基、R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的3至8元环烷基、R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的3至6元杂环烷基、R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的5或6元芳基或者R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的5或6元杂芳基杂芳基。在实施方案中，R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>中的至少一个是吸电子基团(EWG)(例如，卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、CCl<sub>3</sub>、CBr<sub>3</sub>、Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-CONH<sub>2</sub>或者取代的或未取代的2至8元杂烷基。当R<sup>1</sup>是CN时，R<sup>2</sup>可以是-CN。当R<sup>1</sup>是卤素时，R<sup>2</sup>可以是卤素。

当R<sup>1</sup>是-CN时,R<sup>2</sup>可以是未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基。当R<sup>1</sup>是-CN时,R<sup>2</sup>可以是未取代的甲基。当R<sup>1</sup>是未取代的2至8元杂烷基(例如-COOCH<sub>3</sub>)时,R<sup>2</sup>可以是未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基。当R<sup>1</sup>是-CN时,R<sup>2</sup>可以是R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基。当R<sup>1</sup>是-CN时,R<sup>2</sup>可以是R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>杂烷基。R<sup>2a</sup>可以是未取代的烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基或未取代的杂芳基。

[0190] 在实施方案中,R<sup>2</sup>是极性取代基并且向本文所提供的化合物提供极性(例如,其中R<sup>2</sup>是取代的或未取代的2至8元杂烷基)。“极性取代基”被本领域技术人员理解为是产生偶极矩、从而在分子上形成正电荷或负电荷的部分。R<sup>2</sup>可以是增强水溶解性的取代基(例如增加化合物的水溶性的部分),其中在R<sup>2</sup>处被除甲基以外的取代基偕取代改进化合物在水性介质中的溶解性。增强溶解性的取代基可包括增加极性的碱性取代基或基团。

[0191] R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>可独立地是取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的2至8元杂烷基、取代的或未取代的2至5元杂烷基、取代的或未取代的2至3元杂烷基、R<sup>30a</sup>-取代的或未取代的杂烷基、R<sup>30a</sup>-取代的或未取代的2至8元杂烷基、R<sup>30a</sup>-取代的或未取代的2至5元杂烷基或者R<sup>30a</sup>-取代的或未取代的2至3元杂烷基。R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>可独立地是未取代的杂烷基、未取代的2至8元杂烷基或未取代的2至5元杂烷基、未取代的2至3元杂烷基。

[0192] R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>可独立地是取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的3至8元环烷基、取代的或未取代的3至5元环烷基、取代的或未取代的3元环烷基、取代的或未取代的4元环烷基、取代的或未取代的5元环烷基。R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>可独立地是R<sup>30a</sup>-取代的或未取代的环烷基、R<sup>30a</sup>-取代的或未取代的3至8元环烷基、R<sup>30a</sup>-取代的或未取代的3至5元环烷基、R<sup>30a</sup>-取代的或未取代的4元环烷基或者R<sup>30a</sup>-取代的或未取代的5元环烷基。

[0193] R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>可独立地是取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的3至6元杂环烷基、取代的或未取代的4元杂环烷基、取代的或未取代的5元杂环烷基、取代的或未取代的6元杂环烷基。R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>可独立地是R<sup>30a</sup>-取代的或未取代的杂环烷基、R<sup>30a</sup>-取代的或未取代的3至6元杂环烷基、R<sup>30a</sup>-取代的或未取代的4元杂环烷基、R<sup>30a</sup>-取代的或未取代的5元杂环烷基或者R<sup>30a</sup>-取代的或未取代的6元杂环烷基。

[0194] R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>可独立地是取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的5至6元芳基、取代的或未取代的5元芳基或者取代的或未取代的6元芳基。R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>可独立地是R<sup>30a</sup>-取代的或未取代的芳基、R<sup>30a</sup>-取代的或未取代的5至6元芳基、R<sup>30a</sup>-取代的或未取代的5元芳基或者R<sup>30a</sup>-取代的或未取代的6元芳基。R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>可独立地是取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的5至6元杂芳基、取代的或未取代的5元杂芳基或者取代的或未取代的6元杂芳基。R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>可独立地是R<sup>30a</sup>-取代的或未取代的杂芳基、R<sup>30a</sup>-取代的或未取代的5至6元杂芳基、R<sup>30a</sup>-取代的或未取代的5元杂芳基或者R<sup>30a</sup>-取代的或未取代的6元杂芳基。

[0195] R<sup>3</sup>可以是氢、卤素或R<sup>30a</sup>-取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基。R<sup>3</sup>可以是氢。R<sup>3</sup>可以是未取代的甲基、未取代的乙基或未取代的丙基。

[0196] R<sup>4</sup>可以是氢、卤素或R<sup>30a</sup>-取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基。R<sup>4</sup>可以是氢。R<sup>4</sup>可以是未取代的甲基、未取代的乙基或未取代的丙基。在实施方案中,R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>是氢。

[0197] R<sup>30a</sup>是卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>、R<sup>30b</sup>-取代的或未取代的烷基(例如C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)、R<sup>30b</sup>-取代的或未取代的杂烷基(例如2至8元杂烷基)、R<sup>30b</sup>-取代的

或未取代的环烷基(例如3至8元环烷基)、 $R^{30b}$ -取代的或未取代的杂环烷基(例如3至6元杂环烷基)、 $R^{30b}$ -取代的或未取代的芳基(例如5至6元芳基)或 $R^{30b}$ -取代的或未取代的杂芳基(例如5至6元杂芳基)。

[0198]  $R^{30b}$ 是卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、未取代的烷基(例如 $C_1-C_8$ 烷基)、未取代的杂烷基(例如2至8元杂烷基)、未取代的环烷基(例如3至8元环烷基)、未取代的杂环烷基(例如3至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如5至6元芳基)或未取代的杂芳基(例如5至6元杂芳基)。

[0199]  $R^5$ 可以是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 。 $R^5$ 可以是卤素、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SH$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、取代的或未取代的烷基(例如 $C_1-C_5$ 烷基)或者取代的或未取代的杂烷基(例如2至6元杂烷基)。 $R^5$ 可以是卤素、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SH$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $R^{5a}$ -取代的或未取代的烷基(例如 $C_1-C_5$ 烷基)或者 $R^{5a}$ -取代的或未取代的杂烷基(例如2至6元杂烷基)。

[0200]  $R^5$ 可以是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基。 $R^5$ 可以是未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基或未取代的杂芳基。

[0201]  $R^5$ 可以是取代的或未取代的 $C_1-C_8$ 烷基、取代的或未取代的2至8元杂烷基、取代的或未取代的3至8元环烷基、取代的或未取代的3至8元杂环烷基、或取代的或未取代的5至8元芳基或者取代的或未取代的5至8元杂芳基。 $R^5$ 可以是未取代的 $C_1-C_8$ 烷基、未取代的2至8元杂烷基、未取代的3至8元环烷基、未取代的3至8元杂环烷基或未取代的5至8元芳基或未取代的5至8元杂芳基。

[0202]  $R^5$ 可以是取代的或未取代的 $C_1-C_5$ 烷基、取代的或未取代的2至5元杂烷基、取代的或未取代的3至5元环烷基、或是取代的或未取代的3至6元杂环烷基、取代的或未取代的5至6元芳基或取代的或未取代的5至6元杂芳基。 $R^5$ 可以是未取代的 $C_1-C_5$ 烷基、未取代的2至5元杂烷基、未取代的3至5元环烷基、未取代的3至6元杂环烷基、未取代的5至6元芳基或未取代的5至6元杂芳基。

[0203]  $R^5$ 可以是取代的或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或取代的或未取代的2至3元杂烷基。 $R^5$ 可以是取代的或未取代的3元环烷基。 $R^5$ 可以是取代的或未取代的4元环烷基或者取代的或未取代的5元环烷基。 $R^5$ 可以是取代的或未取代的4元杂环烷基、取代的或未取代的5元杂环烷基、取代的或未取代的6元杂环烷基。 $R^5$ 可以是取代的或未取代的5元芳基、取代的或未取代的6元芳基、取代的或未取代的5元杂芳基或者取代的或未取代的6元杂芳基。 $R^5$ 可以是未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或未取代的2至3元杂烷基。 $R^5$ 可以是未取代的3元环烷基。 $R^5$ 可以是未取代的4元环烷基或未取代的5元环烷基。 $R^5$ 可以是未取代的4元杂环烷基、未取代的5元杂环烷基、未取代的6元杂环烷基。 $R^5$ 可以是未取代的5元芳基、未取代的6元芳基、未取代的5元杂芳基或未取代的6元杂芳基。

[0204]  $R^5$ 可以是 $R^{5a}$ -取代的或未取代的烷基、 $R^{5a}$ -取代的或未取代的杂烷基、 $R^{5a}$ -取代的或未取代的环烷基、 $R^{5a}$ -取代的或未取代的杂环烷基、 $R^{5a}$ -取代的或未取代的芳基或取代的

或未取代的杂芳基。 $R^5$ 可以是未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基。

[0205]  $R^5$ 可以是 $R^{5a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_8$ 烷基、 $R^{5a}$ -取代的或未取代的3至8元杂烷基、 $R^{5a}$ -取代的或未取代的3至8元环烷基、 $R^{5a}$ -取代的或未取代的3至8元杂环烷基、 $R^{5a}$ -取代的或未取代的5至8元芳基或 $R^{5a}$ -取代的或未取代的5至8元杂芳基。 $R^5$ 可以是未取代的 $C_1-C_8$ 烷基、未取代的3至8元杂烷基、未取代的3至8元环烷基、未取代的3至8元杂环烷基、未取代的5至8元芳基或未取代的5至8元杂芳基。

[0206]  $R^5$ 可以是 $R^{5a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_5$ 烷基、 $R^{5a}$ -取代的或未取代的2至5元杂烷基、 $R^{5a}$ -取代的或未取代的3至5元环烷基、 $R^{5a}$ -取代的或未取代的3至6元杂环烷基、 $R^{5a}$ -取代的或未取代的5至6元芳基或 $R^{5a}$ -取代的或未取代的5至6元杂芳基。 $R^5$ 可以是未取代的 $C_1-C_5$ 烷基、未取代的2至5元杂烷基、未取代的3至5元环烷基、未取代的3至6元杂环烷基、未取代的5至6元芳基或未取代的5至6元杂芳基。

[0207]  $R^5$ 可以是 $R^{5a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或 $R^{5a}$ -取代的或未取代的2至3元杂烷基。 $R^5$ 可以是 $R^{5a}$ -取代的或未取代的3元环烷基、 $R^{5a}$ -取代的或未取代的4元环烷基或 $R^{5a}$ -取代的或未取代的5元环烷基。 $R^5$ 可以是 $R^{5a}$ -取代的或未取代的4元杂环烷基、 $R^{5a}$ -取代的或未取代的5元杂环烷基或 $R^{5a}$ -取代的或未取代的6元杂环烷基。 $R^5$ 可以是 $R^{5a}$ -取代的或未取代的5元芳基、 $R^{5a}$ -取代的或未取代的6元芳基、 $R^{5a}$ -取代的或未取代的5元杂芳基或 $R^{5a}$ -取代的或未取代的6元杂芳基。 $R^5$ 可以是未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或未取代的2至3元杂烷基。 $R^5$ 可以是未取代的3元环烷基或未取代的4元环烷基或未取代的5元环烷基。 $R^5$ 可以是未取代的4元杂环烷基、或未取代的5元杂环烷基或未取代的6元杂环烷基。 $R^5$ 可以是未取代的5元芳基、或未取代的6元芳基、或未取代的5元杂芳基或未取代的6元杂芳基。

[0208]  $R^{5a}$ 是卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-HNHN_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $R^{5b}$ -取代的或未取代的烷基(例如 $C_1-C_8$ 烷基)、 $R^{5b}$ -取代的或未取代的杂烷基(例如2至8元杂烷基)、 $R^{5b}$ -取代的或未取代的环烷基(例如3至8元环烷基)、 $R^{5b}$ -取代的或未取代的杂环烷基(例如3至6元杂环烷基)、 $R^{5b}$ -取代的或未取代的芳基(例如5至6元芳基)或 $R^{5b}$ -取代的或未取代的杂芳基(例如5至6元杂芳基)。

[0209]  $R^{5b}$ 是卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-HNHN_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、未取代的烷基(例如 $C_1-C_8$ 烷基)、未取代的杂烷基(例如2至8元杂烷基)、未取代的环烷基(例如3至8元环烷基)、未取代的杂环烷基(例如3至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如5至6元芳基)或未取代的杂芳基(例如5至6元杂芳基)。

[0210]  $R^5$ 可以是 $R^{5a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_8$ 烷基、 $R^{5a}$ -取代的或未取代的2至8元杂烷基、未取代的3至5元环烷基或未取代的3至5元杂环烷基。 $R^5$ 可以是未取代的 $C_1-C_8$ 烷基。 $R^5$ 可以是未取代的甲基、未取代的乙基或未取代的丙基。 $R^5$ 可以是甲基、乙基或丙基。 $R^5$ 可以是未取代的甲基。 $R^5$ 可以是未取代的乙基。 $R^5$ 可以是未取代的丙基。 $R^5$ 可以是未取代的烯丙基。 $R^5$ 可以是 $R^{5a}$ -取代的烷基。 $R^{5a}$ 可以是未取代的5或6元杂环烷基。 $R^{5a}$ 可以是未取代的吗啉代。在实施方案中， $R^5$ 是取代的或未取代的2至8元杂烷基。 $R^5$ 可以是 $-(CH_2)_3N(CH_3)_3$ 。 $R^5$ 可以是未取代的3至5元环烷基。在实施方案中， $R^5$ 是未取代的环丙烷。

[0211]  $R^6$ 可以是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 。 $R^6$ 可以是氢、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、或取代的或未取代的烷基(例如 $C_1-C_5$ 烷基)、或者取代的或未取代的杂烷基(例如2至6元杂烷基)。 $R^6$ 可以是卤素、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SH$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $R^{6a}$ -取代的或未取代的烷基(例如 $C_1-C_5$ 烷基)、或 $R^{6a}$ -取代的或未取代的杂烷基(例如2至6元杂烷基)。

[0212]  $R^6$ 可以是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基。 $R^6$ 可以是未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基或未取代的杂芳基。

[0213]  $R^6$ 可以是取代的或未取代的 $C_1-C_8$ 烷基、取代的或未取代的2至8元杂烷基、取代的或未取代的3至8元环烷基、取代的或未取代的3至8元杂环烷基、或取代的或未取代的5至8元芳基故意整个取代的或未取代的5至8元杂芳基。 $R^6$ 可以是未取代的 $C_1-C_8$ 烷基、未取代的2至8元杂烷基、未取代的3至8元环烷基、未取代的3至8元杂环烷基或未取代的5至8元芳基或未取代的5至8元杂芳基。

[0214]  $R^6$ 可以是取代的或未取代的 $C_1-C_5$ 烷基、取代的或未取代的2至5元杂烷基、取代的或未取代的3至5元环烷基、或是取代的或未取代的3至6元杂环烷基、取代的或未取代的5至6元芳基或者取代的或未取代的5至6元杂芳基。 $R^6$ 可以是未取代的 $C_1-C_5$ 烷基、未取代的2至5元杂烷基、未取代的3至5元环烷基、或是未取代的3至6元杂环烷基、未取代的5至6元芳基或未取代的5至6元杂芳基。

[0215]  $R^6$ 可以是取代的或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或者取代的或未取代的2至3元杂烷基。 $R^6$ 可以是取代的或未取代的3元环烷基、取代的或未取代的4元环烷基或者取代的或未取代的5元环烷基。 $R^6$ 可以是取代的或未取代的4元杂环烷基、取代的或未取代的5元杂环烷基、取代的或未取代的6元杂环烷基。 $R^6$ 可以是取代的或未取代的5元芳基、取代的或未取代的6元芳基、取代的或未取代的5元杂芳基或者取代的或未取代的6元杂芳基。 $R^6$ 可以是未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或未取代的2至3元杂烷基。 $R^6$ 可以是未取代的3元环烷基、未取代的4元环烷基或未取代的5元环烷基。 $R^6$ 可以是未取代的4元杂环烷基、未取代的5元杂环烷基、未取代的6元杂环烷基。 $R^6$ 可以是未取代的5元芳基、未取代的6元芳基、未取代的5元杂芳基或未取代的6元杂芳基。

[0216]  $R^6$ 可以是 $R^{6a}$ -取代的或未取代的烷基、 $R^{6a}$ -取代的或未取代的杂烷基、 $R^{6a}$ -取代的或未取代的环烷基、 $R^{6a}$ -取代的或未取代的杂环烷基、 $R^{6a}$ -取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基。 $R^6$ 可以是未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基。

[0217]  $R^6$ 可以是 $R^{6a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_8$ 烷基、 $R^{6a}$ -取代的或未取代的3至8元杂烷基、 $R^{6a}$ -取代的或未取代的3至8元环烷基、 $R^{6a}$ -取代的或未取代的3至8元杂环烷基、 $R^{6a}$ -取代的或未取代的5至8元芳基或者 $R^{6a}$ -取代的或未取代的5至8元杂芳基。 $R^6$ 可以是未取代的 $C_1-C_8$ 烷基、未取代的3至8元杂烷基、未取代的3至8元环烷基、未取代的3至8元杂环烷基、未取代的5至8元芳基或未取代的5至8元杂芳基。

[0218]  $R^6$ 可以是 $R^{6a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_5$ 烷基、 $R^{6a}$ -取代的或未取代的2至5元杂烷基、

$R^{6a}$ -取代的或未取代的3至5元环烷基、 $R^{6a}$ -取代的或未取代的3至6元杂环烷基、 $R^{6a}$ -取代的或未取代的5至6元芳基或者 $R^{6a}$ -取代的或未取代的5至6元杂芳基。 $R^6$ 可以是未取代的 $C_1-C_5$ 烷基、未取代的2至5元杂烷基、未取代的3至5元环烷基、未取代的3至6元杂环烷基、未取代的5至6元芳基或未取代的5至6元杂芳基。

[0219]  $R^6$ 可以是 $R^{6a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或 $R^{6a}$ -取代的或未取代的2至3元杂烷基。 $R^6$ 可以是 $R^{6a}$ -取代的或未取代的3元环烷基、 $R^{6a}$ -取代的或未取代的4元环烷基或者 $R^{6a}$ -取代的或未取代的5元环烷基。 $R^6$ 可以是 $R^{6a}$ -取代的或未取代的4元杂环烷基、 $R^{6a}$ -取代的或未取代的5元杂环烷基或者 $R^{6a}$ -取代的或未取代的6元杂环烷基。 $R^6$ 可以是 $R^{6a}$ -取代的或未取代的5元芳基、 $R^{6a}$ -取代的或未取代的6元芳基、 $R^{6a}$ -取代的或未取代的5元杂芳基或者 $R^{6a}$ -取代的或未取代的6元杂芳基。 $R^6$ 可以是未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或未取代的2至3元杂烷基。 $R^6$ 可以是未取代的3元环烷基或未取代的4元环烷基或未取代的5元环烷基。 $R^6$ 可以是未取代的4元杂环烷基或未取代的5元杂环烷基或未取代的6元杂环烷基。 $R^6$ 可以是未取代的5元芳基、或未取代的6元芳基、或未取代的5元杂芳基或未取代的6元杂芳基。

[0220]  $R^{6a}$ 是卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $R^{6b}$ -取代的或未取代的烷基(例如 $C_1-C_8$ 烷基)、 $R^{6b}$ -取代的或未取代的杂烷基(例如2至8元杂烷基)、 $R^{6b}$ -取代的或未取代的环烷基(例如3至8元环烷基)、 $R^{6b}$ -取代的或未取代的杂环烷基(例如3至6元杂环烷基)、 $R^{6b}$ -取代的或未取代的芳基(例如5至6元芳基)或 $R^{6b}$ -取代的或未取代的杂芳基(例如5至6元杂芳基)。

[0221]  $R^{6b}$ 是卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、未取代的烷基(例如 $C_1-C_8$ 烷基)、未取代的杂烷基(例如2至8元杂烷基)、未取代的环烷基(例如3至8元环烷基)、未取代的杂环烷基(例如3至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如5至6元芳基)或未取代的杂芳基(例如5至6元杂芳基)。

[0222]  $R^6$ 可以是氢、卤素、 $R^{6a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_8$ 烷基或未取代的5或6元芳基。 $R^6$ 可以是氢。 $R^6$ 可以是卤素。 $R^6$ 可以是 $R^{6a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_8$ 烷基。 $R^6$ 可以是 $R^{6a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_5$ 烷基。 $R^6$ 可以是未取代的 $C_1-C_8$ 烷基。 $R^6$ 可以是未取代的甲基。 $R^6$ 可以是未取代的乙基。 $R^6$ 可以是未取代的丙基。 $R^6$ 可以是未取代的烯丙基。 $R^6$ 可以是未取代的芳基。 $R^6$ 可以是未取代的苯基。

[0223]  $R^5$ 和 $R^6$ 可独立地是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、未取代的烷基或未取代的环烷基。 $R^5$ 和 $R^6$ 独立地是氢、 $C_1-C_3$ 未取代的烷基或3至5元环烷基。 $R^5$ 和 $R^6$ 独立地是氢、未取代的甲基、未取代的乙基、未取代的烯丙基或未取代的环丙基。 $R^5$ 和 $R^6$ 可独立地是氢或卤素。 $R^5$ 和 $R^6$ 可独立地是 $C_1-C_3$ 取代的或未取代的烷基。 $R^5$ 和 $R^6$ 可以是未取代的甲基。 $R^5$ 和 $R^6$ 可独立地是未取代的甲基或未取代的乙基。

[0224]  $R^{16}$ 可以是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 。 $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的烷基。 $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的 $C_1-C_8$ 烷基。 $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的 $C_1-C_5$ 烷基。 $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的烷基。

$R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_8$ 烷基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_5$ 烷基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基。

[0225]  $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的杂烷基。 $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的2至8元杂烷基。 $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的2至5元杂烷基。 $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的2至3元杂烷基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的杂烷基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的2至8元杂烷基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的2至5元杂烷基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的2至3元杂烷基。

[0226]  $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的环烷基。 $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的3至8元环烷基。 $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的3至5元环烷基。 $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的3元环烷基。 $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的4元环烷基。 $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的5元环烷基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的环烷基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的3至8元环烷基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的3至5元环烷基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的3元环烷基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的4元环烷基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的5元环烷基。

[0227]  $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的杂环烷基。 $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的3至6元杂环烷基。 $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的4元杂环烷基。 $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的5元杂环烷基。 $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的6元杂环烷基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的杂环烷基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的3至6元杂环烷基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的4元杂环烷基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的5元杂环烷基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的6元杂环烷基。

[0228]  $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的芳基。 $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的5至6元芳基。 $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的5元芳基。 $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的6元芳基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的芳基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的5至6元芳基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的5元芳基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的6元芳基。 $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的杂芳基。 $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的5至6元杂芳基。 $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的5元杂芳基。 $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的6元杂芳基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的杂芳基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的5至6元杂芳基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的5元杂芳基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的6元杂芳基。

[0229]  $R^{16a}$ 是卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $R^{16b}$ -取代的或未取代的烷基(例如 $C_1-C_8$ 烷基)、 $R^{16b}$ -取代的或未取代的杂烷基(例如2至8元杂烷基)、 $R^{16b}$ -取代的或未取代的环烷基(例如3至8元环烷基)、 $R^{16b}$ -取代的或未取代的杂环烷基(例如3至6元杂环烷基)、 $R^{16b}$ -取代的或未取代的芳基(例如5至6元芳基)或 $R^{16b}$ -取代的或未取代的杂芳基(例如5至6元杂芳基)。

[0230]  $R^{16b}$ 是卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、未取代的烷基(例如 $C_1-C_8$ 烷基)、未取代的杂烷基(例如2至8元杂烷基)、未取代的环烷基(例如3至8元环烷基)、未取代的杂环烷基(例如3至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如5至6元芳基)或未取代的杂芳基(例如5至6元杂芳基)。

[0231]  $R^{16}$ 可以是氢、卤素或取代的或未取代的烷基。 $R^{16}$ 可以是氢。 $R^{16}$ 可以是卤素。 $R^{16}$ 可以

是取代的或未取代的烷基。 $R^{16}$ 可以是取代的或未取代的 $C_1-C_5$ 烷基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的烷基。 $R^{16}$ 可以是 $R^{16a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_5$ 烷基。在实施方案中， $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^{16}$ 是氢。  
[0232]  $R^{18}$ 可以是卤素、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基。

[0233]  $R^{18}$ 可以是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基。 $R^{18}$ 可以是未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、未取代的杂芳基或未取代的元杂芳基。

[0234]  $R^{18}$ 可以是取代的或未取代的 $C_1-C_8$ 烷基、取代的或未取代的2至8元杂烷基、取代的或未取代的3至8元环烷基、取代的或未取代的3至8元杂环烷基、取代的或未取代的5至8元芳基或者取代的或未取代的5或8元杂芳基。 $R^{18}$ 可以是未取代的 $C_1-C_8$ 烷基、未取代的2至8元杂烷基、未取代的3至8元环烷基、未取代的3至8元杂环烷基、未取代的5至8元芳基或未取代的5或8元杂芳基。

[0235]  $R^{18}$ 可以是取代的或未取代的 $C_1-C_5$ 烷基、取代的或未取代的2至5元杂烷基、取代的或未取代的3至5元环烷基、取代的或未取代的3至6元杂环烷基、取代的或未取代的5至6元芳基或取代的或未取代的5或6元杂芳基。 $R^{18}$ 可以是未取代的 $C_1-C_5$ 烷基、未取代的2至5元杂烷基、未取代的3至5元环烷基、未取代的3至6元杂环烷基、未取代的5至6元芳基或未取代的5或6元杂芳基。

[0236]  $R^{18}$ 可以是取代的或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基、取代的或未取代的2至3元杂烷基。 $R^{18}$ 可以是取代的或未取代的3元环烷基、取代的或未取代的4元环烷基或取代的或未取代的5元环烷基。 $R^{18}$ 可以是取代的或未取代的4元杂环烷基、取代的或未取代的5元杂环烷基或取代的或未取代的6元杂环烷基。 $R^{18}$ 可以是取代的或未取代的5元芳基、取代的或未取代的6元芳基、取代的或未取代的6元杂芳基或取代的或未取代的6元杂芳基。 $R^{18}$ 可以是未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或未取代的2至3元杂烷基。 $R^{18}$ 可以是未取代的3元环烷基、未取代的4元环烷基或未取代的5元环烷基。 $R^{18}$ 可以是未取代的4元杂环烷基、未取代的5元杂环烷基或未取代的6元杂环烷基。 $R^{18}$ 可以是未取代的5元芳基、未取代的6元芳基、未取代的5元杂芳基或未取代的6元杂芳基。

[0237]  $R^{18}$ 可以是 $R^{18a}$ -取代的或未取代的烷基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的杂烷基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的环烷基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的杂环烷基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的芳基或 $R^{18a}$ -取代的或未取代的杂芳基。

[0238]  $R^{18}$ 可以是 $R^{18a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_8$ 烷基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的2至8元杂烷基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的3至8元环烷基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的3至8元杂环烷基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的5至8元芳基或 $R^{18a}$ -取代的或未取代的5至8元杂芳基。

[0239]  $R^{18}$ 可以是 $R^{18a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_5$ 烷基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的2至5元杂烷基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的3至5元环烷基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的3-6元杂环烷基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的5至6元芳基或 $R^{18a}$ -取代的或未取代的5至6元杂芳基。

[0240]  $R^{18}$ 可以是 $R^{18a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或 $R^{18a}$ -取代的或未取代的2至3元杂烷基。 $R^{18}$ 可以是 $R^{18a}$ -取代的或未取代的3元环烷基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的4元环烷基或 $R^{18a}$ -

取代的或未取代的5元环烷基。 $R^{18}$ 可以是 $R^{18a}$ -取代的或未取代的5元杂环烷基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的6元杂环烷基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的5元芳基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的6元芳基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的5元杂芳基或 $R^{18a}$ -取代的或未取代的6元杂芳基。

[0241]  $R^{18a}$ 是卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>Ph、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、 $R^{18b}$ -取代的或未取代的烷基(例如C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)、 $R^{18b}$ -取代的或未取代的烷基(例如2至8元杂烷基)、 $R^{18b}$ -取代的或未取代的环烷基(例如3至8元环烷基)、 $R^{18b}$ -取代的或未取代的杂环烷基(例如3至6元杂环烷基)、 $R^{18b}$ -取代的或未取代的芳基(例如5至6元芳基)或 $R^{18b}$ -取代的或未取代的杂芳基(例如5至6元杂芳基)。

[0242]  $R^{18b}$ 是卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、未取代的烷基(例如C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)、未取代的杂环烷基(例如2至8元杂烷基)、未取代的环烷基(例如3至8元环烷基)、未取代的杂环烷基(例如3至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如5至6元芳基)或未取代的杂芳基(例如5至6元杂芳基)。

[0243]  $R^{18}$ 可以是取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。 $R^{18}$ 可以是 $R^{18a}$ -取代的或未取代的5元杂环烷基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的6元芳基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的6元杂芳基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的6,6稠环芳基-杂环烷基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的6,5稠环芳基-杂环烷基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的5,6稠环芳基-杂环烷基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的5,6稠环杂芳基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的6,6稠环杂芳基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的6,5稠环杂芳基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的5,6稠环芳基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的5,6稠环杂芳基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的6,6稠环芳基-杂环烷基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的6,5稠环芳基-杂环烷基或 $R^{18a}$ -取代的或未取代的5,6稠环芳基-杂环烷基。

[0244]  $R^{18}$ 可以是 $R^{18a}$ -取代的或未取代的5元杂环烷基、 $R^{18a}$ -取代的6元芳基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的6元杂芳基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的6,6稠环芳基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的6,6稠环杂芳基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的6,5稠环芳基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的6,5稠环杂芳基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的5,6稠环芳基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的5,6稠环杂芳基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的6,6稠环芳基-杂环烷基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的6,6稠环芳基-杂芳基可以是 $R^{18a}$ -取代的或未取代的二氢苯并[1,4]二氧芑基。 $R^{18}$ 可以是 $R^{18a}$ -取代的或未取代的6,5稠环芳基-杂环烷基或 $R^{18a}$ -取代的或未取代的5,6稠环芳基-杂环烷基。 $R^{18a}$ -取代的或未取代的6,5或5,6稠环芳基-杂环烷基可以是二氢-茚基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基或吲哚基。 $R^{18a}$ 可以是卤素、SO<sub>2</sub>Ph、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> $R^{18b}$ -取代的或未取代的烷基或2至5元 $R^{18b}$ -取代的或未取代的杂烷基。

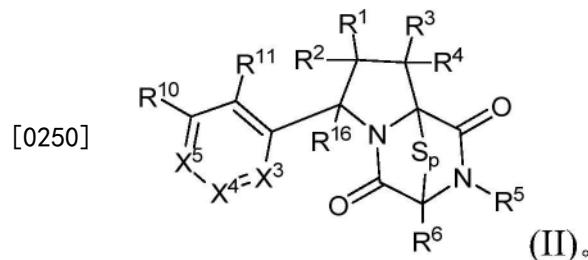
[0246] 在一个实施方案中， $R^1$ 和 $R^{18}$ 未连接来形成取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基(包括稠环烷基-芳基、杂环烷基-芳基和芳基环)或取代的或未取代的杂芳基(包括稠环烷基-杂芳基、杂环烷基-杂芳基和杂芳基环)。在一个实施方案中， $R^1$ 和 $R^{16}$ 未连接来形成取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基(包括稠环烷基-芳基、杂环烷基-芳基和芳基环)或取代的或未

取代的杂芳基(包括稠环烷基-杂芳基、杂环烷基-杂芳基和杂芳基环)。

[0247] 在一个实施方案中,R<sup>2</sup>和R<sup>18</sup>未连接来形成取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基(包括稠环烷基-芳基、杂环烷基-芳基和芳基环)或取代的或未取代的杂芳基(包括稠环烷基-杂芳基、杂环烷基-杂芳基和杂芳基环)。在一个实施方案中,R<sup>2</sup>和R<sup>16</sup>未连接来形成取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基(包括稠环烷基-芳基、杂环烷基-芳基和芳基环)或取代的或未取代的杂芳基(包括稠环烷基-杂芳基、杂环烷基-杂芳基和杂芳基环)。

[0248] 在一个实施方案中,R<sup>1</sup>和R<sup>18</sup>不是氢。在一个实施方案中,式(I)的化合物不具有式(3R,8S,8aR)-8-羟基-2-甲基四氢-1H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4(6H)-二酮。在一个实施方案中,式(I)的化合物不具有式(3R,8S,8aR)-2-甲基-1,4-二氧化六氢-1H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-8-基乙酸酯。在一个实施方案中,式(I)的化合物不具有式(3R,6R,8S,8aR)-6-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-8-羟基-2-甲基四氢-1H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4(6H)-二酮。在一个实施方案中,化合物不具有式2,3-二甲基四氢-1H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4(6H)-二酮。在一个实施方案中,化合物不具有式3-(羟甲基)-2-甲基四氢-1H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4(6H)-二酮。

[0249] 式(I)的化合物可具有下式:



[0251] P、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>和R<sup>16</sup>如本文所描述。

[0252] X<sup>3</sup>是N或CR<sup>7</sup>。X<sup>4</sup>是N或CR<sup>8</sup>。X<sup>5</sup>是N或CR<sup>9</sup>。R<sup>7</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33I</sup>、-NR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-COOR<sup>33I</sup>、-CONR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36I</sup>、-SO<sub>n9</sub>R<sup>34I</sup>、-SO<sub>n9</sub>OR<sup>34I</sup>、-SO<sub>n9</sub>NR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-NHNR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-ONR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。R<sup>8</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33J</sup>、-NR<sup>34J</sup>R<sup>35J</sup>、-COOR<sup>33J</sup>、-CONR<sup>34J</sup>R<sup>35J</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36J</sup>、-SO<sub>n10</sub>R<sup>34J</sup>、-SO<sub>n10</sub>OR<sup>34J</sup>、-SO<sub>n10</sub>NR<sup>34J</sup>R<sup>35J</sup>、-NHNR<sup>34J</sup>R<sup>35J</sup>、-ONR<sup>34J</sup>R<sup>35J</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34J</sup>R<sup>35J</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基。R<sup>9</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33K</sup>、-NR<sup>34K</sup>R<sup>35K</sup>、-COOR<sup>33K</sup>、-CONR<sup>34K</sup>R<sup>35K</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36K</sup>、-SO<sub>n11</sub>R<sup>34K</sup>、-SO<sub>n11</sub>OR<sup>34K</sup>、-SO<sub>n11</sub>NR<sup>34K</sup>R<sup>35K</sup>、-NHNR<sup>34K</sup>R<sup>35K</sup>、-ONR<sup>34K</sup>R<sup>35K</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34K</sup>R<sup>35K</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基。R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>独立地是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33L</sup>、-NR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-COOR<sup>33L</sup>、-CONR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36L</sup>、-SO<sub>n12</sub>R<sup>34L</sup>、-SO<sub>n12</sub>OR<sup>34L</sup>、-SO<sub>n12</sub>NR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-NHNR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-ONR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基。

取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基、或任选地连接在一起以形成取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。 $R^{33I}$ 、 $R^{34I}$ 、 $R^{35I}$ 、 $R^{36I}$ 、 $R^{33J}$ 、 $R^{34J}$ 、 $R^{35J}$ 、 $R^{36J}$ 、 $R^{33K}$ 、 $R^{34K}$ 、 $R^{35K}$ 、 $R^{36K}$ 、 $R^{33L}$ 、 $R^{34L}$ 、 $R^{35L}$ 和 $R^{36L}$ 独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基。符号n9、n10、n11和n12独立地是1或2。

[0253]  $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 任选地连接在一起以形成取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。 $R^7$ 和 $R^8$ 任选地连接在一起以形成取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。 $R^8$ 和 $R^9$ 任选地连接在一起以形成取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。 $R^9$ 和 $R^{10}$ 任选地连接在一起以形成取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。 $P$ 可以是2、3或4。

[0254] 当 $X^3$ 是N时， $X^4$ 可以是CR<sup>8</sup>并且 $X^5$ 可以是CR<sup>9</sup>。当 $X^4$ 是N时， $X^3$ 可以是CR<sup>7</sup>并且 $X^5$ 可以是CR<sup>9</sup>。当 $X^5$ 是N时， $X^3$ 可以是CR<sup>7</sup>并且 $X^4$ 可以是CR<sup>8</sup>。 $X^3$ 、 $X^4$ 和 $X^5$ 可分别是CR<sup>7</sup>、CR<sup>8</sup>和CR<sup>9</sup>。

[0255]  $R^7$ 可以是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>、取代的或未取代的烷基(例如C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)或取代的或未取代的杂烷基(例如2至8元杂烷基)。 $R^7$ 可以是卤素、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、取代的或未取代的烷基或取代的或未取代的杂烷基。 $R^7$ 可以是卤素、取代的或未取代的烷基或取代的或未取代的杂烷基。 $R^7$ 可以是卤素或取代的或未取代的烷基。 $R^7$ 可以是卤素或未取代的烷基。 $R^7$ 可以是卤素或未取代的杂烷基。 $R^7$ 可以是卤素、卤素、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>或-Cl<sub>3</sub>。

[0256]  $R^7$ 可以是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。 $R^7$ 可以是未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基或未取代的元杂芳基。

[0257]  $R^7$ 可以是取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、取代的或未取代的2至8元杂烷基、取代的或未取代的3至8元环烷基、取代的或未取代的3至8元杂环烷基、取代的或未取代的5至8元芳基或取代的或未取代的5或8元杂芳基。 $R^7$ 可以是未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、未取代的2至8元杂烷基、未取代的3至8元环烷基、未取代的3至8元杂环烷基、未取代的5至8元芳基或未取代的5或8元杂芳基。

[0258]  $R^7$ 可以是取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基、取代的或未取代的2至5元杂烷基、取代的或未取代的3至5元环烷基、取代的或未取代的3至6元杂环烷基、取代的或未取代的5至6元芳基或取代的或未取代的5至6元杂芳基。 $R^7$ 可以是未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基、未取代的2至5元杂烷基、未取代的3至5元环烷基、未取代的3至6元杂环烷基、未取代的5至6元芳基或未取代的5至6元杂芳基。

[0259]  $R^7$ 可以是取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、取代的或未取代的2至3元杂烷基。 $R^7$ 可以是取代的或未取代的3元环烷基、取代的或未取代的4元环烷基或取代的或未取代的5元环烷基。 $R^7$ 可以是取代的或未取代的4元杂环烷基、取代的或未取代的5元杂环烷基或取代的

或未取代的6元杂环烷基。 $R^7$ 可以是取代的或未取代的5元芳基、取代的或未取代的6元芳基、取代的或未取代的5元杂芳基或取代的或未取代的6元杂芳基。 $R^7$ 可以是未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或未取代的2至3元杂烷基。 $R^7$ 可以是未取代的3元环烷基、未取代的4元环烷基或未取代的5元环烷基。 $R^7$ 可以是未取代的4元杂环烷基、未取代的5元杂环烷基或未取代的6元杂环烷基。 $R^7$ 可以是未取代的5元芳基、未取代的6元芳基、未取代的5元芳基或未取代的6元杂芳基。

[0260]  $R^7$ 可以是 $R^{7a}$ -取代的或未取代的烷基、 $R^{7a}$ -取代的或未取代的杂烷基、 $R^{7a}$ -取代的或未取代的环烷基、 $R^{7a}$ -取代的或未取代的杂环烷基、 $R^{7a}$ -取代的或未取代的芳基或 $R^{7a}$ -取代的或未取代的杂芳基。

[0261]  $R^7$ 可以是 $R^{7a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_8$ 烷基、 $R^{7a}$ -取代的或未取代的2至8元杂烷基、 $R^{7a}$ -取代的或未取代的3至8元环烷基、 $R^{7a}$ -取代的或未取代的3至8元杂环烷基、 $R^{7a}$ -取代的或未取代的5至8元芳基或 $R^{7a}$ -取代的或未取代的5至8元杂芳基。

[0262]  $R^7$ 可以是 $R^{7a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_5$ 烷基、 $R^{7a}$ -取代的或未取代的2至5元杂烷基、 $R^{7a}$ -取代的或未取代的3至5元环烷基、 $R^{7a}$ -取代的或未取代的3至6元杂环烷基、 $R^{7a}$ -取代的或未取代的5至6元芳基或 $R^{7a}$ -取代的或未取代的5至6元杂芳基。

[0263]  $R^7$ 可以是 $R^{7a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或 $R^{7a}$ -取代的或未取代的2至3元杂烷基。 $R^7$ 可以是 $R^{7a}$ -取代的或未取代的3元环烷基、 $R^{7a}$ -取代的或未取代的4元环烷基或 $R^{7a}$ -取代的或未取代的5元环烷基。 $R^7$ 可以是 $R^{7a}$ -取代的或未取代的5元杂环烷基、 $R^{7a}$ -取代的或未取代的6元杂环烷基、 $R^{7a}$ -取代的或未取代的5元芳基、 $R^{7a}$ -取代的或未取代的6元芳基、 $R^{7a}$ -取代的或未取代的5元杂芳基或 $R^{7a}$ -取代的或未取代的6元杂芳基。

[0264]  $R^{7a}$ 是卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>、 $R^{7b}$ -取代的或未取代的烷基(例如C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)、 $R^{7b}$ -取代的或未取代的杂烷基(例如2至8元杂烷基)、 $R^{7b}$ -取代的或未取代的环烷基(例如3至8元环烷基)、 $R^{7b}$ -取代的或未取代的杂环烷基(例如3至6元杂环烷基)、 $R^{7b}$ -取代的或未取代的芳基(例如5至6元芳基)或 $R^{7b}$ -取代的或未取代的杂芳基(例如5至6元杂芳基)。

[0265]  $R^{7b}$ 是卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>、未取代的烷基(例如C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)、未取代的杂烷基(例如2至8元杂烷基)、未取代的环烷基(例如3至8元环烷基)、未取代的杂环烷基(例如3至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如5至6元芳基)或未取代的杂芳基(例如5至6元杂芳基)。

[0266] R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>可独立地是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>。R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>可独立地是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH或-SO<sub>2</sub>。R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>可独立地是氢、卤素、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-OH或-NH<sub>2</sub>。

[0267] R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>可独立地是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>、取代的或未取代的烷基(例如C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)或取代的或未取代的杂烷基(例如2至8元杂烷基)。

[0268] R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>可独立地是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未

取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。 $R^8$ 和 $R^9$ 可独立地是未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、未取代的杂芳基或未取代的元杂芳基。

[0269]  $R^8$ 和 $R^9$ 可独立地是取代的或未取代的 $C_1-C_8$ 烷基、取代的或未取代的2至8元杂烷基、取代的或未取代的3至8元环烷基、取代的或未取代的3至8元杂环烷基、取代的或未取代的5至8元芳基或取代的或未取代的5或8元杂芳基。 $R^8$ 和 $R^9$ 可独立地是未取代的 $C_1-C_8$ 烷基、未取代的2至8元杂烷基、未取代的3至8元环烷基、未取代的3至8元杂环烷基、未取代的5至8元芳基或未取代的5或8元杂芳基。

[0270]  $R^8$ 和 $R^9$ 可独立地是取代的或未取代的 $C_1-C_5$ 烷基、取代的或未取代的2至5元杂烷基、取代的或未取代的3至5元环烷基、取代的或未取代的3至6元杂环烷基、取代的或未取代的5至6元芳基或取代的或未取代的5或6元杂芳基。 $R^8$ 和 $R^9$ 可独立地是未取代的 $C_1-C_5$ 烷基、未取代的2至5元杂烷基、未取代的3至5元环烷基、未取代的3至6元杂环烷基、未取代的5至6元芳基或未取代的5或6元杂芳基。

[0271]  $R^8$ 和 $R^9$ 可独立地是取代的或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基、取代的或未取代的2至3元杂烷基。 $R^8$ 和 $R^9$ 可独立地是取代的或未取代的3元环烷基、取代的或未取代的4元环烷基或取代的或未取代的5元环烷基。 $R^8$ 和 $R^9$ 可独立地是取代的或未取代的4元杂环烷基、取代的或未取代的5元杂环烷基或取代的或未取代的6元杂环烷基。 $R^8$ 和 $R^9$ 可独立地是取代的或未取代的5元芳基、取代的或未取代的5元芳基、取代的或未取代的6元芳基或取代的或未取代的6元杂芳基。 $R^8$ 和 $R^9$ 可独立地是未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或未取代的2至3元杂烷基。 $R^8$ 和 $R^9$ 可独立地是未取代的3元环烷基、未取代的4元环烷基或未取代的5元环烷基。 $R^8$ 和 $R^9$ 可独立地是未取代的4元杂环烷基、未取代的5元杂环烷基或未取代的6元杂环烷基。 $R^8$ 和 $R^9$ 可独立地是未取代的5元芳基、未取代的6元芳基、未取代的5元芳基或未取代的6元杂芳基。

[0272]  $R^8$ 和 $R^9$ 可独立地是 $R^{31a}$ -取代的或未取代的烷基、 $R^{31a}$ -取代的或未取代的杂烷基、 $R^{31a}$ -取代的或未取代的环烷基、 $R^{31a}$ -取代的或未取代的杂环烷基、 $R^{31a}$ -取代的或未取代的芳基或 $R^{31a}$ -取代的或未取代的杂芳基。

[0273]  $R^8$ 和 $R^9$ 可独立地是 $R^{31a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_8$ 烷基、 $R^{31a}$ -取代的或未取代的2至8元杂烷基、 $R^{31a}$ -取代的或未取代的3至8元环烷基、 $R^{31a}$ -取代的或未取代的3至8元杂环烷基、 $R^{31a}$ -取代的或未取代的5至8元芳基或 $R^{31a}$ -取代的或未取代的5至8元杂芳基。

[0274]  $R^8$ 和 $R^9$ 可独立地是 $R^{31a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_5$ 烷基、 $R^{31a}$ -取代的或未取代的2至5元杂烷基、 $R^{31a}$ -取代的或未取代的3至5元环烷基、 $R^{31a}$ -取代的或未取代的3-6元杂环烷基、 $R^{31a}$ -取代的或未取代的5至6元芳基或 $R^{31a}$ -取代的或未取代的5至6元杂芳基。

[0275]  $R^8$ 和 $R^9$ 可独立地是 $R^{31a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或 $R^{31a}$ -取代的或未取代的2至3元杂烷基。 $R^8$ 和 $R^9$ 可独立地是 $R^{31a}$ -取代的或未取代的3元环烷基、 $R^{31a}$ -取代的或未取代的4元环烷基或 $R^{31a}$ -取代的或未取代的5元环烷基。 $R^8$ 和 $R^9$ 可独立地是 $R^{31a}$ -取代的或未取代的5元杂环烷基、 $R^{31a}$ -取代的或未取代的6元杂环烷基、 $R^{31a}$ -取代的或未取代的5元芳基、 $R^{31a}$ -取代的或未取代的6元芳基、 $R^{31a}$ -取代的或未取代的5元杂芳基或 $R^{31a}$ -取代的或未取代的6元杂芳基。

[0276]  $R^8$ 可以是氢、卤素或取代的或未取代的烷基。 $R^8$ 可以是氢。 $R^8$ 可以是卤素。 $R^8$ 可以是取代的或未取代的烷基。 $R^8$ 可以是取代的或未取代的 $C_1-C_5$ 烷基。 $R^8$ 可以是 $R^{31a}$ -取代的烷基。

$R^8$ 可以是氢或 $-OR^{33J}$ , 并且 $R^9$ 、 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是氢或卤素。 $R^{33}$ 可以是氢或未取代的烷基。 $R^8$ 可以是 $R^{31a}$ -取代的 $C_1-C_5$ 烷基。 $R^9$ 可以是氢、卤素、取代的或未取代的烷基或取代的或未取代的杂烷基。 $R^9$ 可以是取代的或未取代的 $C_1-C_5$ 烷基。 $R^9$ 可以是 $R^{8a}$ -取代的或未取代的烷基。 $R^9$ 可以是 $R^{31a}$ -取代的 $C_1-C_5$ 或未取代的烷基。 $R^9$ 可以是 $R^{31a}$ -取代的或未取代的杂烷基。 $R^9$ 可以是 $R^{31a}$ -取代的或未取代的2至6元杂烷基。

[0277]  $R^{31a}$ 是卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $R^{31b}$ -取代的或未取代的烷基(例如 $C_1-C_8$ 烷基)、 $R^{31b}$ -取代的或未取代的杂烷基(例如2至8元杂烷基)、 $R^{31b}$ -取代的或未取代的环烷基(例如3至8元环烷基)、 $R^{31b}$ -取代的或未取代的杂环烷基(例如3至6元杂环烷基)、 $R^{31b}$ -取代的或未取代的芳基(例如5至6元芳基)或 $R^{31b}$ -取代的或未取代的杂芳基(例如5至6元杂芳基)。

[0278]  $R^{31b}$ 是卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、未取代的烷基(例如 $C_1-C_8$ 烷基)、未取代的杂烷基(例如2至8元杂烷基)、未取代的环烷基(例如3至8元环烷基)、未取代的杂环烷基(例如3至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如5至6元芳基)或未取代的杂芳基(例如5至6元杂芳基)。

[0279]  $R^8$ 和 $R^9$ 可连接在一起以形成取代的或未取代的环烷基(例如3至8元环烷基)。 $R^8$ 和 $R^9$ 可连接在一起以形成取代的或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基)。 $R^8$ 和 $R^9$ 可连接在一起以形成取代的或未取代的芳基(例如3至8元芳基)。 $R^8$ 和 $R^9$ 可连接在一起以形成取代的或未取代的杂芳基(例如3至8元杂芳基)。

[0280]  $R^7$ 和 $R^8$ 可连接在一起以形成取代的或未取代的环烷基(例如3至8元环烷基)。 $R^7$ 和 $R^8$ 可连接在一起以形成取代的或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基)。 $R^7$ 和 $R^8$ 可连接在一起以形成取代的或未取代的芳基(例如3至8元芳基)。 $R^7$ 和 $R^8$ 可连接在一起以形成取代的或未取代的杂芳基(例如3至8元杂芳基)。

[0281]  $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 。 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 或 $-SO_2$ 。 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是氢、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-OH$ 或 $-NH_2$ 。

[0282]  $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、取代的或未取代的烷基(例如 $C_1-C_8$ 烷基)或取代的或未取代的杂烷基(例如2至8元杂烷基)。

[0283]  $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、未取代的杂芳基或未取代的元杂芳基。

[0284]  $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是取代的或未取代的 $C_1-C_8$ 烷基、取代的或未取代的2至8元杂烷基、取代的或未取代的3至8元环烷基、取代的或未取代的3至8元杂环烷基、取代的或未取代的5至8元芳基或取代的或未取代的5或8元杂芳基。 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是未取代的 $C_1-C_8$ 烷基、未取代的2至8元杂烷基、未取代的3至8元环烷基、未取代的3至8元杂环烷基、未取代的5至8

元芳基或未取代的5或8元杂芳基。

[0285]  $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是取代的或未取代的 $C_1-C_5$ 烷基、取代的或未取代的2至5元杂烷基、取代的或未取代的3至5元环烷基、取代的或未取代的3-6元杂环烷基、取代的或未取代的5至6元芳基或取代的或未取代的5或6元杂芳基。 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是未取代的 $C_1-C_5$ 烷基、未取代的2至5元杂烷基、未取代的3至5元环烷基、未取代的3-6元杂环烷基、未取代的5至6元芳基或未取代的5或6元杂芳基。

[0286]  $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是取代的或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基、取代的或未取代的2至3元杂烷基。 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是取代的或未取代的3元环烷基、取代的或未取代的4元环烷基或取代的或未取代的5元环烷基。 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是取代的或未取代的4元杂环烷基、取代的或未取代的5元芳基、取代的或未取代的5元芳基、取代的或未取代的6元芳基或取代的或未取代的6元杂芳基。 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或未取代的2至3元杂烷基。 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是未取代的3元环烷基、未取代的4元环烷基或未取代的5元环烷基。 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是未取代的4元杂环烷基、未取代的5元杂环烷基或未取代的6元杂环烷基。 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是未取代的5元芳基、未取代的5元芳基、未取代的6元芳基或未取代的6元杂芳基。

[0287]  $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是 $R^{32a}$ -取代的或未取代的烷基、 $R^{32a}$ -取代的或未取代的杂烷基、 $R^{32a}$ -取代的或未取代的环烷基、 $R^{32a}$ -取代的或未取代的杂环烷基、 $R^{32a}$ -取代的或未取代的芳基或 $R^{32a}$ -取代的或未取代的杂芳基。

[0288]  $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是 $R^{32a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_8$ 烷基、 $R^{32a}$ -取代的或未取代的2至8元杂烷基、 $R^{32a}$ -取代的或未取代的3至8元环烷基、 $R^{32a}$ -取代的或未取代的3至8元杂环烷基、 $R^{32a}$ -取代的或未取代的5至8元芳基或 $R^{32a}$ -取代的或未取代的5至8元杂芳基。

[0289]  $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是 $R^{32a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_5$ 烷基、 $R^{32a}$ -取代的或未取代的2至5元杂烷基、 $R^{32a}$ -取代的或未取代的3至5元环烷基、 $R^{32a}$ -取代的或未取代的3-6元杂环烷基、 $R^{32a}$ -取代的或未取代的5至6元芳基或 $R^{32a}$ -取代的或未取代的5至6元杂芳基。

[0290]  $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是 $R^{32a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或 $R^{32a}$ -取代的或未取代的2至3元杂烷基。 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是 $R^{32a}$ -取代的或未取代的3元环烷基、 $R^{32a}$ -取代的或未取代的4元环烷基或 $R^{32a}$ -取代的或未取代的5元环烷基。 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是 $R^{32a}$ -取代的或未取代的5元杂环烷基、 $R^{32a}$ -取代的或未取代的6元杂环烷基、 $R^{32a}$ -取代的或未取代的5元芳基、 $R^{32a}$ -取代的或未取代的6元芳基、 $R^{32a}$ -取代的或未取代的5元杂芳基或 $R^{32a}$ -取代的或未取代的6元杂芳基。

[0291]  $R^{32a}$ 是卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $R^{32b}$ -取代的或未取代的烷基(例如 $C_1-C_8$ 烷基)、 $R^{32b}$ -取代的或未取代的杂烷基(例如2至8元杂烷基)、 $R^{32b}$ -取代的或未取代的环烷基(例如3至8元环烷基)、 $R^{32b}$ -取代的或未取代的杂环烷基(例如3至6元杂环烷基)、 $R^{32b}$ -取代的或未取代的芳基(例如5至6元芳基)或 $R^{32b}$ -取代的或未取代的杂芳基(例如5至6元杂芳基)。

[0292]  $R^{32b}$ 是卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、未取代的烷基(例如 $C_1-C_8$ 烷基)、未取代的杂烷基(例如2至8元杂烷基)、未取代的环烷基(例如3至8元环烷基)、

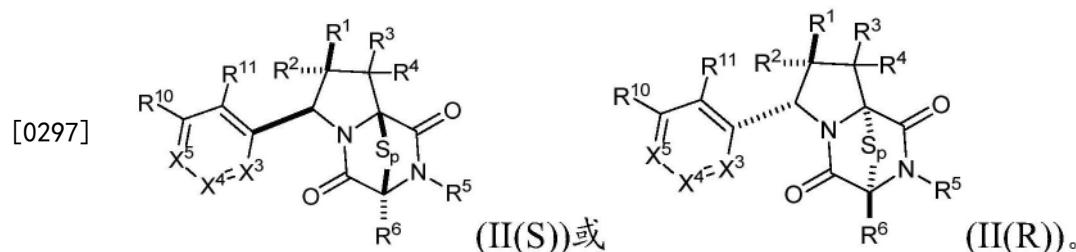
未取代的杂环烷基(例如3至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如5至6元芳基)或未取代的杂芳基(例如5至6元杂芳基)。

[0293]  $R^9$ 和 $R^{10}$ 可连接在一起以形成取代的或未取代的3至8元环烷基。 $R^9$ 和 $R^{10}$ 可连接在一起以形成取代的或未取代的3至8元杂环烷基。 $R^9$ 和 $R^{10}$ 可连接在一起以形成取代的或未取代的3至8元芳基。 $R^9$ 和 $R^{10}$ 可连接在一起以形成取代的或未取代的3至8元杂芳基。

[0294]  $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可连接在一起以形成取代的或未取代的3至8元环烷基。 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可连接在一起以形成取代的或未取代的3至8元杂环烷基。 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可连接在一起以形成取代的或未取代的3至8元芳基。 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可连接在一起以形成取代的或未取代的3至8元杂芳基。

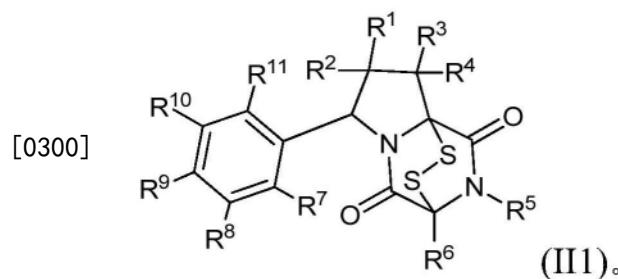
[0295] 在实施方案中, $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 独立地是氢、卤素、 $C_1-C_5$ 未取代的烷基、2至5元未取代的杂烷基。 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是氢、卤素、未取代的甲基、 $-OCH_3$ 或 $-O(CH_2)_2=CH_2$ 。 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可以是氢。

[0296] 式(II)的化合物可具有下式:



[0298] 符号p、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、p、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ (包括其实施方案)如本文所描述。 $R^5$ 和 $R^6$ 可独立地是未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或未取代的3至5元环烷基。 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 和 $R^{10}$ 可独立地是氢、卤素、未取代的甲基、 $-OCH_3$ 或 $-O(CH_2)_2=CH_2$ 。 $R^1$ 可以是-CN或未取代的2至5元杂烷基。 $R^1$ 可以是-CN。 $R^1$ 可以是-COOCH<sub>3</sub>。 $R^1$ 可以是未取代的甲基。 $R^2$ 可以是 $C_1-C_3$ 未取代的烷基。当 $R^1$ 是-CN时, $R^2$ 可以是未取代的甲基。 $R^3$ 和 $R^4$ 可以是氢。 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可以是氢。

[0299] 式(II)的化合物可具有下式:



[0301] 在实施方案中, $R^8$ 是氢或 $-OR^{33J}$ 。 $R^9$ 、 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是氢或卤素。 $R^{33J}$ 可以是氢或未取代的烷基(例如,未取代的甲基、未取代的乙基或未取代的丙基)。

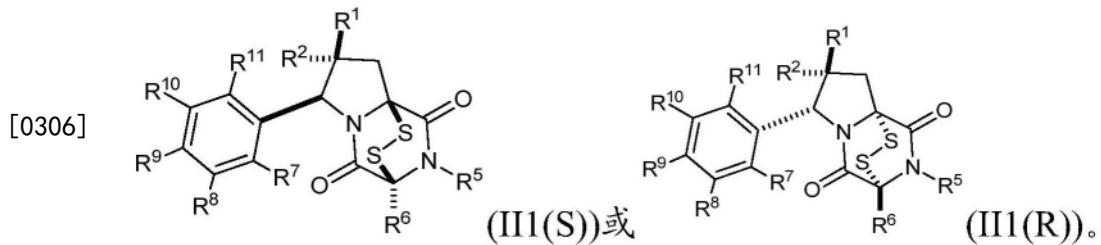
[0302] 式(II)的化合物可具有下式:



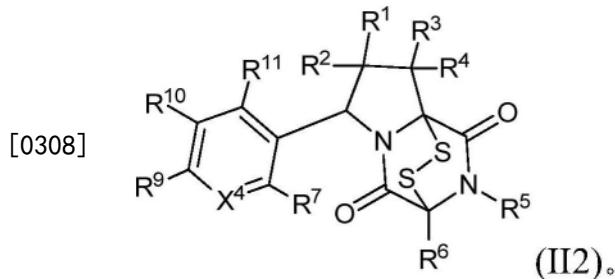
[0304]  $R^8$ 可以是氢或 $-OR^{33J}$ 。 $R^9$ 、 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是氢或卤素。 $R^{33J}$ 可以是氢或未取代的烷

基。

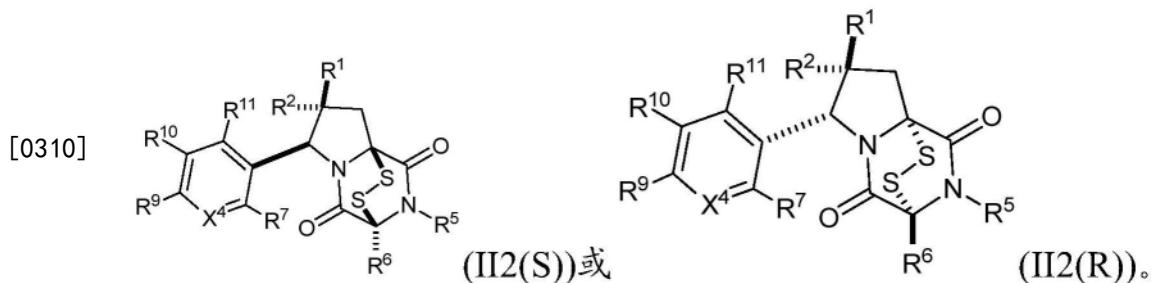
[0305] 式(II1)的化合物可具有下式：



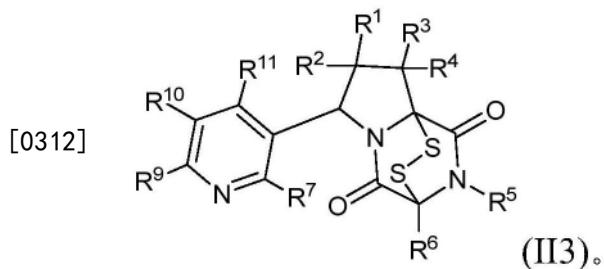
[0307] 式(II)的化合物可具有下式：



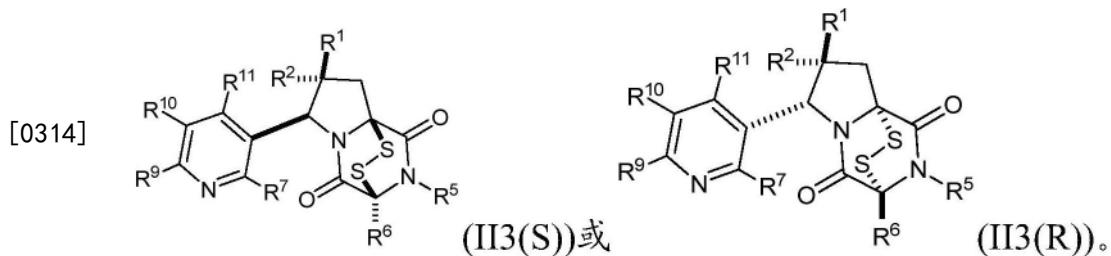
[0309] 式(II2)的化合物可具有下式：



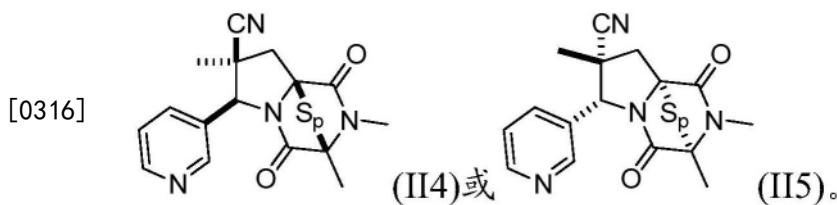
[0311] 式(II)的化合物可具有下式：



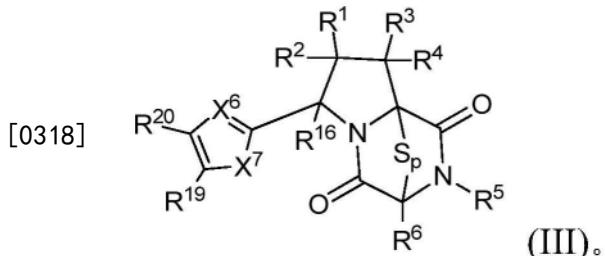
[0313] 式(II3)的化合物可具有下式：



[0315] 式(II)的化合物可具有下式：



[0317] 式(I)的化合物可具有下式:



[0319] 符号p、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>和R<sup>16</sup>是如本文所描述,包括其实施方案。R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>可独立地是未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或未取代的3至5元环烷基。R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>可独立地是氢、卤素、未取代的甲基、-OCH<sub>3</sub>或-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>。R<sup>1</sup>可以是-CN或未取代的2至5元杂烷基。R<sup>1</sup>可以是-CN。R<sup>1</sup>可以是-COOCH<sub>3</sub>。R<sup>1</sup>可以是未取代的甲基。R<sup>2</sup>可以是C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>未取代的烷基。当R<sup>1</sup>是-CN时,R<sup>2</sup>可以是未取代的甲基。R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>可以是氢。R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>可以是氢。

[0320] X<sup>6</sup>是CR<sup>21</sup>或N。X<sup>7</sup>是CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>、S、O或NR<sup>23</sup>。R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>23</sup>独立地是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33M</sup>、-NR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、-COOR<sup>33M</sup>、-CONR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36M</sup>、-SO<sub>n13</sub>R<sup>34M</sup>、-SO<sub>n13</sub>OR<sup>34M</sup>、-SO<sub>n13</sub>NR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、-NHNR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、-ONR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。R<sup>33M</sup>、R<sup>34M</sup>、R<sup>35M</sup>和R<sup>36M</sup>独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。符号n13是1或2。

[0321] R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>23</sup>可独立地是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-HNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>。R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>23</sup>可独立地是取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、取代的或未取代的2至8元杂烷基、取代的或未取代的3至6元环烷基、取代的或未取代的3至6元杂环烷基、取代的或未取代的5至6元芳基、取代的或未取代的5至6元杂芳基。R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>23</sup>可稠合以形成取代的或未取代的5或6元杂环烷基、取代的或未取代的5或6元芳基或取代的或未取代的5或6元杂芳基。

[0322] R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>23</sup>可独立地是取代的或未取代的烷基。R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>23</sup>可独立地是取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基。R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>23</sup>可独立地是取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基。R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>23</sup>可独立地是取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>23</sup>可独立地是R<sup>37a</sup>-取代的或未取代的烷基。R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>23</sup>可独立地是R<sup>37a</sup>-取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基。R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>23</sup>可独立地是R<sup>37a</sup>-取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。

[0323] R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>23</sup>可独立地是取代的或未取代的杂烷基。R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>23</sup>可

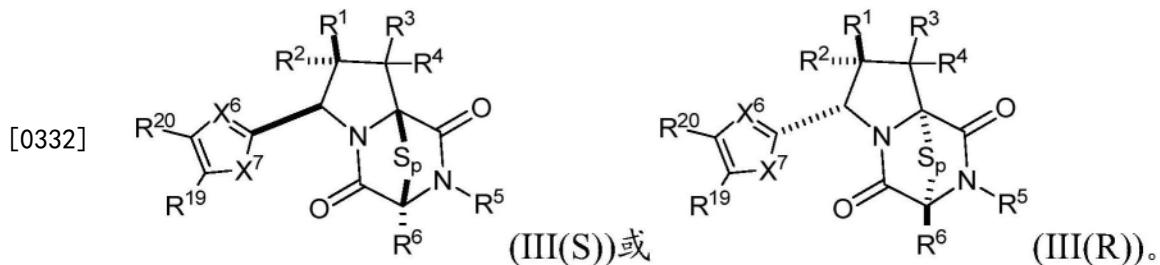


基。

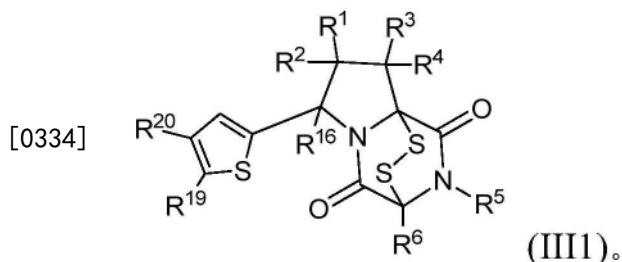
[0329]  $R^{20}$ 和 $R^{21}$ 可任选地键合在一起以形成取代的或未取代的3至6元环烷基、取代的或未取代的3至6元杂环烷基、取代的或未取代的5至6元芳基或取代的或未取代的5至6元杂芳基。

[0330] 当 $X^7$ 是S时， $X^6$ 可以是N或CR<sup>21</sup>。当 $X^7$ 是NH时， $X^6$ 可以是N或CR<sup>21</sup>。当 $X^7$ 是NR<sup>23</sup>时， $X^6$ 可以是CR<sup>21</sup>或N。当 $X^7$ 是O时， $X^6$ 可以是N、CH或CR<sup>21</sup>。在某些实施方案中， $X^7$ 是S并且 $X^6$ 是CH。 $P$ 可以是2、3或4。在某些实施方案中， $p$ 是2。

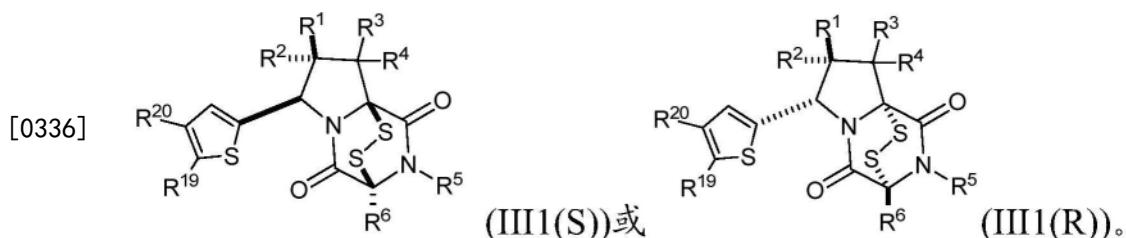
[0331] 式(III)的化合物可具有下式：



[0333] 式(III)的化合物可具有下式：



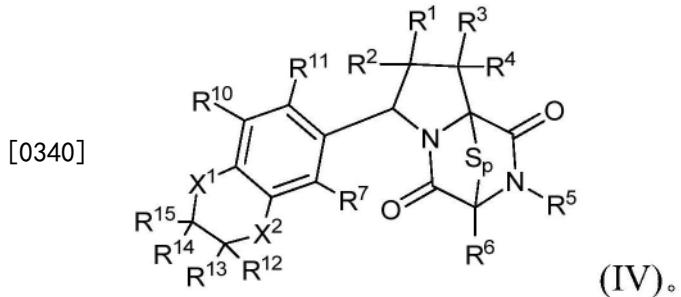
[0335] 式(III1)的化合物可具有下式：



[0337] 式(III)的化合物可具有下式：



[0339] 式(I)的化合物可具有下式：



[0341] 符号p、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>和R<sup>16</sup>是如本文所描述，包括其实施方案。R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>21A</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>22A</sup>独立地是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33M</sup>、-NR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、-COOR<sup>33M</sup>、-CONR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36M</sup>、-SO<sub>n13</sub>R<sup>34M</sup>、-SO<sub>n13</sub>OR<sup>34M</sup>、-SO<sub>n13</sub>NR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、-NHNR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、-ONR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。R<sup>33M</sup>、R<sup>34M</sup>、R<sup>35M</sup>和R<sup>36M</sup>独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。符号n13是1或2。

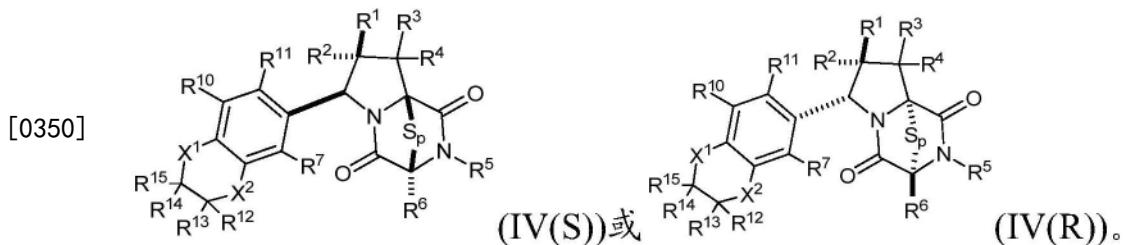
[0342] X<sup>1</sup>是CR<sup>21</sup>R<sup>21A</sup>、O、NR<sup>21A</sup>或S。X<sup>2</sup>是CR<sup>22</sup>R<sup>22A</sup>、O、NR<sup>22A</sup>或S。R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>可独立地是未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或未取代的3至5元环烷基。R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>可独立地是氢、卤素、未取代的甲基、-OCH<sub>3</sub>或-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>。R<sup>1</sup>可以是-CN或未取代的2至5元杂烷基。R<sup>1</sup>可以是-CN。R<sup>1</sup>可以是-COOCH<sub>3</sub>。R<sup>1</sup>可以是未取代的甲基。R<sup>2</sup>可以是C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>未取代的烷基。当R<sup>1</sup>是-CN时，R<sup>2</sup>可以是未取代的甲基。R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>可以是氢。R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>可以是氢。R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>和R<sup>15</sup>可以是氢。

[0343] R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>21A</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>22A</sup>可独立地是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NNH<sub>2</sub>。R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>21A</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>22A</sup>可独立地是取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、取代的或未取代的2至8元杂烷基、取代的或未取代的3至6元环烷基、取代的或未取代的3至6元杂环烷基、取代的或未取代的5至6元芳基、取代的或未取代的5至6元杂芳基。R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>21A</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>22A</sup>可稠合以形成取代的或未取代的5或6元杂环烷基、取代的或未取代的5或6元芳基或取代的或未取代的5或6元杂芳基。

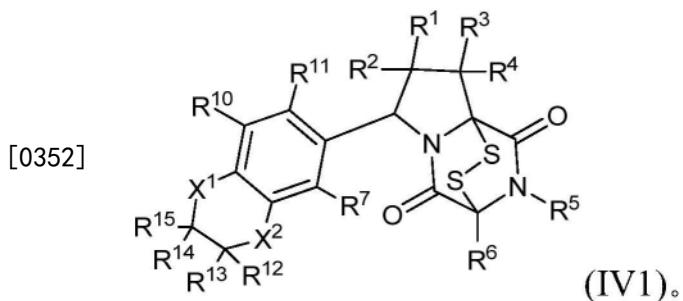
[0344] R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>和R<sup>15</sup>可独立地是取代的或未取代的烷基。R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>21A</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>22A</sup>可独立地是取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基。R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>21A</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>22A</sup>可独立地是取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基。R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>21A</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>22A</sup>可独立地是R<sup>37a</sup>-取代的或未取代的烷基。R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>21A</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>22A</sup>可独立地是R<sup>37a</sup>-取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基。R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>21A</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>22A</sup>可独立地是R<sup>37a</sup>-取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基。R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>21A</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>22A</sup>可独立地是R<sup>37a</sup>-取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。

[0345] R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>21A</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>22A</sup>可独立地是取代的或未取代的杂烷基。R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>21A</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>22A</sup>可独立地是取代的或未取代的2至8元杂烷基。R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>21A</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>22A</sup>可独立地是取代的或未取代的2至5元杂烷基。R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>21A</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>22A</sup>可独立地是取代的或未取代的2至3元杂烷基。R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>21A</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>22A</sup>可独立地是R<sup>37a</sup>-取代的或未取代的杂烷基。R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>21A</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>22A</sup>可独立地是R<sup>37a</sup>-取代

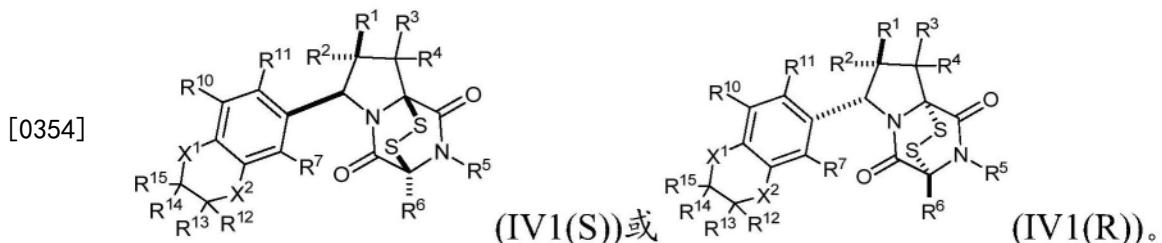




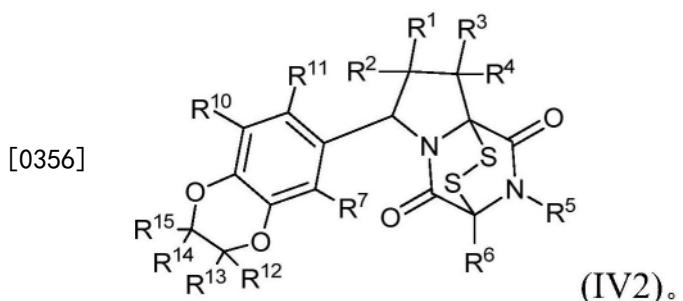
[0351] 式(IV)的化合物可具有下式：



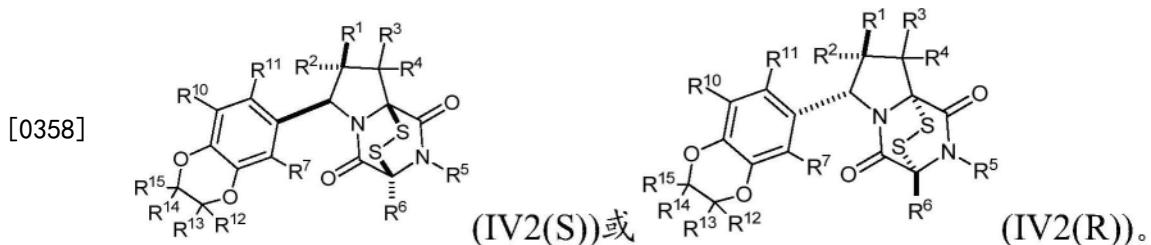
[0353] 式(IV1)的化合物可具有下式：



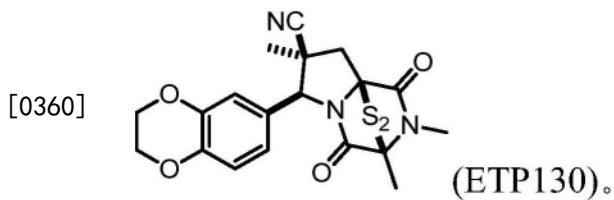
[0355] 式(IV1)的化合物可具有下式：



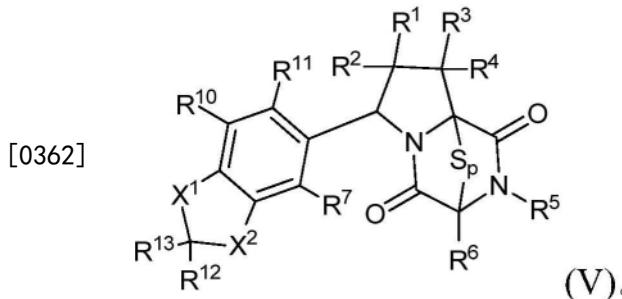
[0357] 式(IV2)的化合物可具有下式：



[0359] 式(IV2)的化合物可具有下式：



[0361] 式(I)的化合物可具有下式：

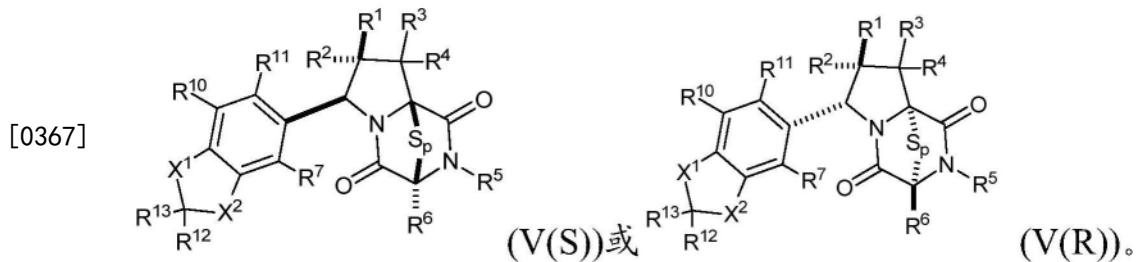


[0363] X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、p、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>16</sup>(包括其实施方案)如本文所描述。

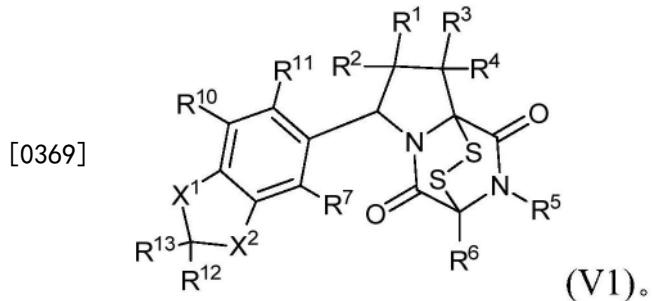
[0364] 在实施方案中,  $R^7$  是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33I}$ 、 $NR^{34I}R^{35I}$ 、 $-COOR^{33I}$ 、 $-CONR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36I}$ 、 $-SO_{n9}R^{34I}$ 、 $-SO_{n9}OR^{34I}$ 、 $-SO_{n9}NR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NHNR^{34I}R^{35I}$ 、 $-ONR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34I}R^{35I}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。在实施方案中,  $R^{10}$  和  $R^{11}$  独立地是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33L}$ 、 $-NR^{34L}R^{35L}$ 、 $-COOR^{33L}$ 、 $-CONR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36L}$ 、 $-SO_{n12}R^{34L}$ 、 $-SO_{n12}OR^{34L}$ 、 $-SO_{n12}NR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NHNR^{34L}R^{35L}$ 、 $-ONR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34L}R^{35L}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基、或任选地连接在一起以形成取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。在实施方案中,  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{21A}$ 、 $R^{22}$  和  $R^{22A}$  独立地是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33M}$ 、 $-NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-COOR^{33M}$ 、 $-CONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36M}$ 、 $-SO_{n13}R^{34M}$ 、 $-SO_{n13}OR^{34M}$ 、 $-SO_{n13}NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHNR^{34M}R^{35M}$ 、 $-ONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34M}R^{35M}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。 $R^{33M}$ 、 $R^{34M}$ 、 $R^{35M}$  和  $R^{36M}$  独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。符号  $n9$ 、 $n11$  和  $n13$  可独立地是 1 或 2。

[0365]  $R^5$ 和 $R^6$ 可独立地是未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或未取代的3至5元环烷基。 $R^7$ 、 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是氢、卤素、未取代的甲基、-OCH<sub>3</sub>或-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>。 $R^1$ 可以是-CN或未取代的2至5元杂烷基。 $R^1$ 可以是-CN。 $R^1$ 可以是-COOCH<sub>3</sub>。 $R^1$ 可以是未取代的甲基。 $R^2$ 可以是C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>未取代的烷基。当 $R^1$ 是-CN时， $R^2$ 可以是未取代的甲基。 $R^3$ 和 $R^4$ 可以是氢。 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可以是氢。 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 可以是氢。

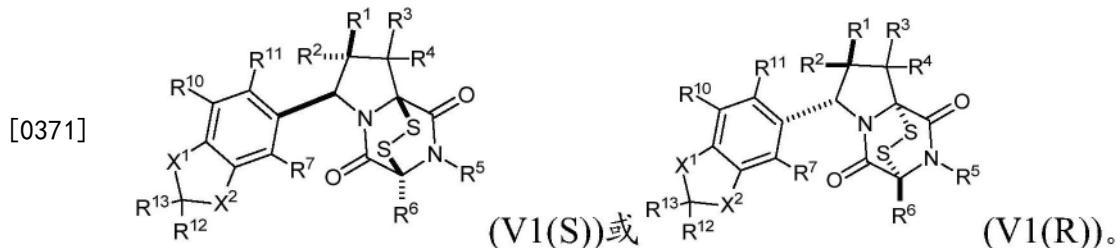
[0366] 式(V)的化合物可具有下式：



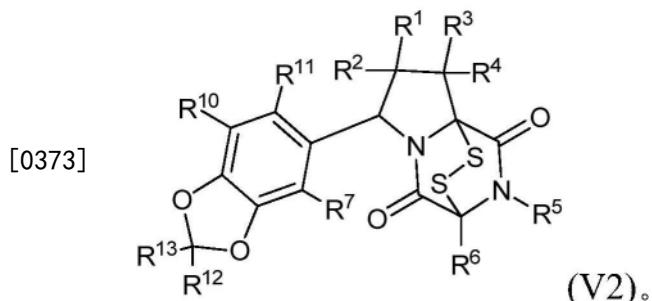
[0368] 式(V)的化合物可具有下式：



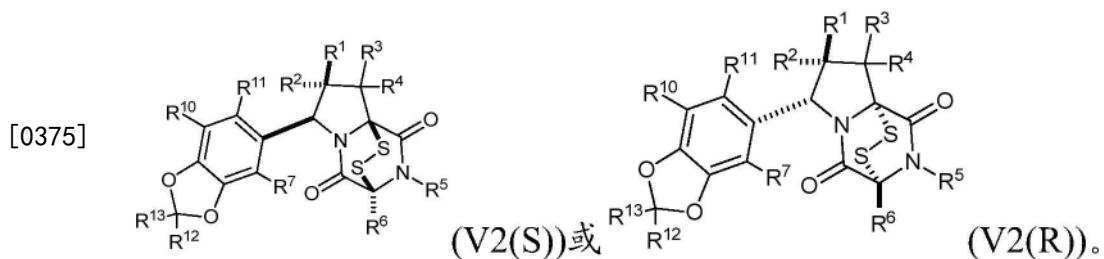
[0370] 式(V1)的化合物可具有下式：



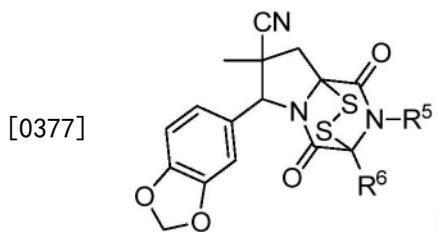
[0372] 式(V1)的化合物可具有下式：



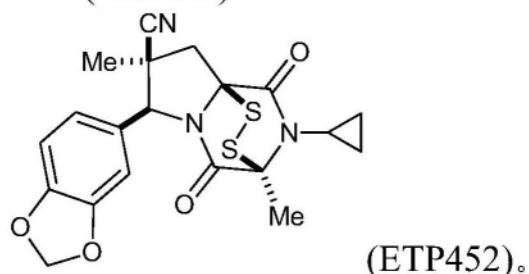
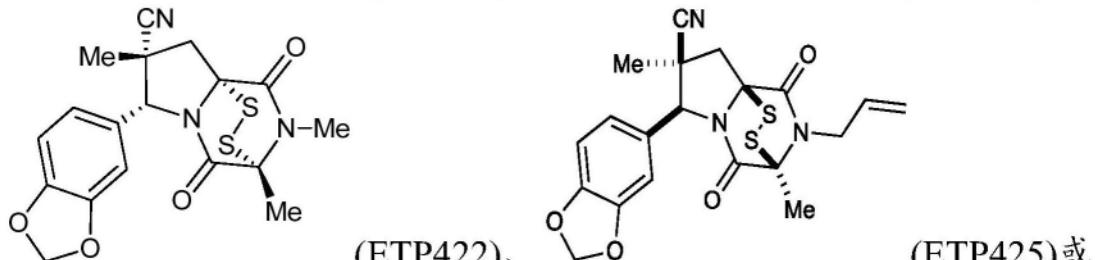
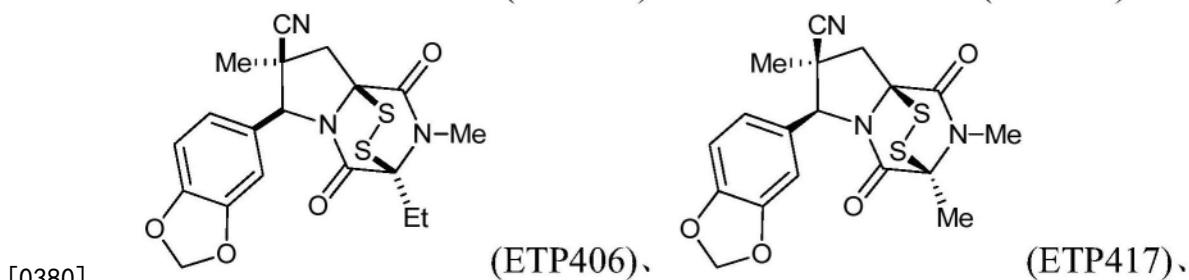
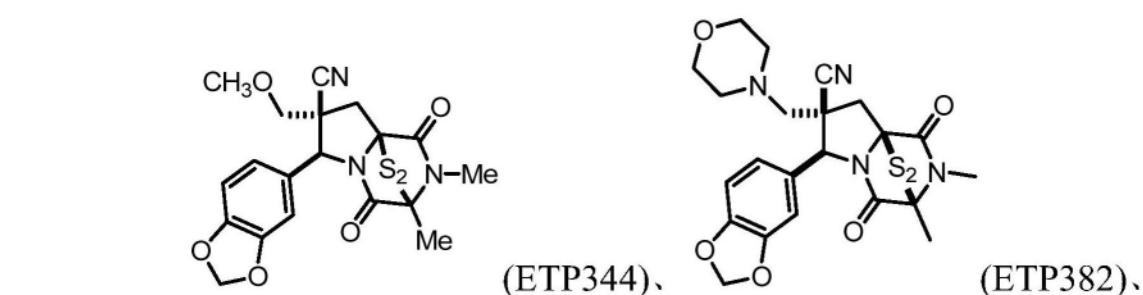
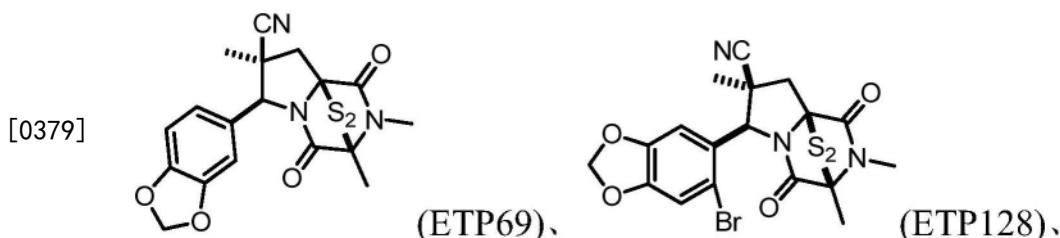
[0374] 式(V2)的化合物可具有下式：



[0376] 式(V)的化合物可具有下式：



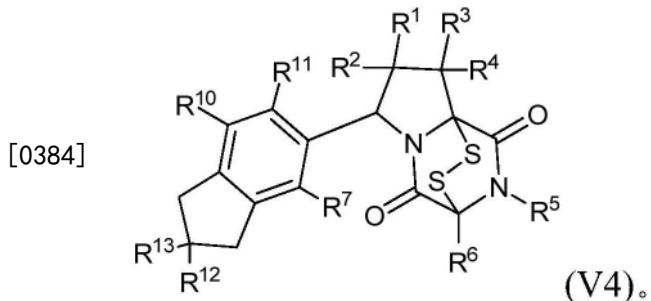
[0378] 式(V2)的化合物可具有下式：



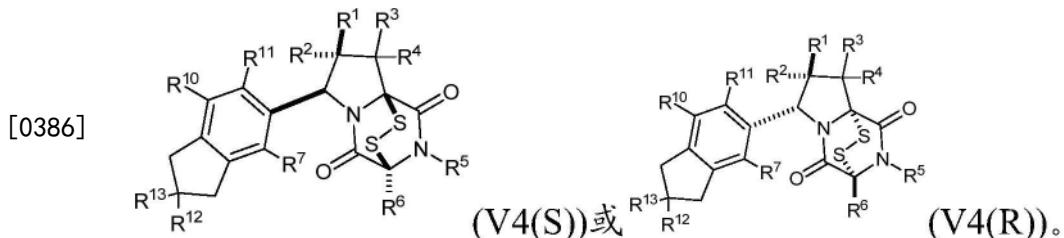
[0381] 式(V)的化合物可具有下式：

[0382]  (ETP341).

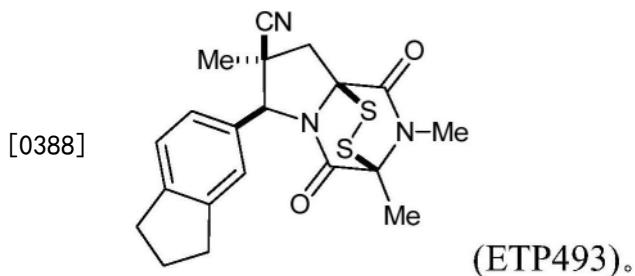
[0383] 式(V1)的化合物可具有下式：



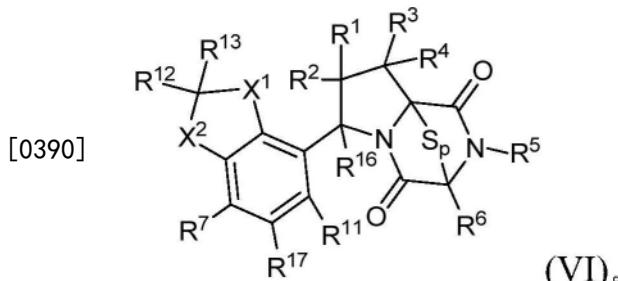
[0385] 式(V3)的化合物可具有下式：



[0387] 式(V4)的化合物可具有下式：



[0389] 式(I)的化合物可具有下式：



[0391]  $X^1$ 、 $X^2$ 、p、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{16}$ （包括其实实施方案）如本文所描述。 $R^{17}$ 是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-ClI<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33P</sup>、-NR<sup>34P</sup>R<sup>35P</sup>、-COOR<sup>33P</sup>、-CONR<sup>34P</sup>R<sup>35P</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36P</sup>、-SO<sub>n15</sub>R<sup>34P</sup>、-SO<sub>n15</sub>OR<sup>34P</sup>、-SO<sub>n15</sub>NR<sup>34P</sup>R<sup>35P</sup>、-NHNR<sup>34P</sup>R<sup>35P</sup>、-ONR<sup>34P</sup>R<sup>35P</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34P</sup>R<sup>35P</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳

基、或任选地键合在一起以形成取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。 $R^{33I}$ 、 $R^{34I}$ 、 $R^{35I}$ 、 $R^{36I}$ 、 $R^{33L}$ 、 $R^{34L}$ 、 $R^{35L}$ 、 $R^{36L}$ 、 $R^{33M}$ 、 $R^{34M}$ 、 $R^{35M}$ 、 $R^{36M}$ 、 $R^{33P}$ 、 $R^{34P}$ 、 $R^{35P}$ 以及 $R^{36P}$ 独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。符号n9、n12、n13和n15独立地是1或2。

[0392] 在实施方案中， $X^1$ 是 $CR^{21}R^{21A}$ 、0、 $NR^{21A}$ 或S。在实施方案中， $X^2$ 是 $CR^{22}R^{22A}$ 、0、 $NR^{22A}$ 或S。在实施方案中， $R^7$ 是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33I}$ 、 $-NR^{34I}R^{35I}$ 、 $-COOR^{33I}$ 、 $-CONR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36I}$ 、 $-SO_{n9}R^{34I}$ 、 $-SO_{n9}OR^{34I}$ 、 $-SO_{n9}NR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NHNR^{34I}R^{35I}$ 、 $-ONR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34I}R^{35I}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。在实施方案中， $R^{11}$ 是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33L}$ 、 $-NR^{34L}R^{35L}$ 、 $-COOR^{33L}$ 、 $-CONR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36L}$ 、 $-SO_{n12}R^{34L}$ 、 $-SO_{n12}OR^{34L}$ 、 $-SO_{n12}NR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NHNR^{34L}R^{35L}$ 、 $-ONR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34L}R^{35L}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。在实施方案中， $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{21A}$ 、 $R^{22}$ 和 $R^{22A}$ 独立地是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33M}$ 、 $-NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-COOR^{33M}$ 、 $-CONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36M}$ 、 $-SO_{n13}R^{34M}$ 、 $-SO_{n13}OR^{34M}$ 、 $-SO_{n13}NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHNR^{34M}R^{35M}$ 、 $-ONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34M}R^{35M}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。

[0393]  $R^5$ 和 $R^6$ 可独立地是未取代的 $C_1-C_3$ 烷基或未取代的3至5元环烷基。 $R^7$ 、 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可独立地是氢、卤素、未取代的甲基、 $-OCH_3$ 或 $-O(CH_2)_2=CH_2$ 。 $R^1$ 可以是 $-CN$ 或未取代的2至5元杂烷基。 $R^1$ 可以是 $-CN$ 。 $R^1$ 可以是 $-COOCH_3$ 。 $R^1$ 可以是未取代的甲基。 $R^2$ 可以是 $C_1-C_3$ 未取代的烷基。当 $R^1$ 是 $-CN$ 时， $R^2$ 可以是未取代的甲基。 $R^3$ 和 $R^4$ 可以是氢。 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 可以是氢。 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 可以是氢。 $R^7$ 、 $R^{10}$ 和 $R^{17}$ 可以是氢。

[0394]  $R^{17}$ 可以是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 。 $R^{17}$ 可以是取代的或未取代的烷基。 $R^{17}$ 可以是取代的或未取代的 $C_1-C_8$ 烷基。 $R^{17}$ 可以是取代的或未取代的 $C_1-C_5$ 烷基。 $R^{17}$ 可以是取代的或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基。 $R^1$ 可以是 $R^{17a}$ -取代的或未取代的烷基。 $R^{17}$ 可以是 $R^{17a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_8$ 烷基。 $R^1$ 可以是 $R^{17a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_5$ 烷基。 $R^{17}$ 可以是 $R^{17a}$ -取代的或未取代的 $C_1-C_3$ 烷基。

[0395]  $R^{17}$ 可以是取代的或未取代的杂烷基。 $R^{17}$ 可以是取代的或未取代的2至8元杂烷基。 $R^{17}$ 可以是取代的或未取代的2至5元杂烷基。 $R^{17}$ 可以是取代的或未取代的2至3元杂烷基。 $R^{17}$ 可以是 $R^{17a}$ -取代的或未取代的杂烷基。 $R^{17}$ 可以是 $R^{17a}$ -取代的或未取代的2至8元杂烷基。 $R^{17}$ 可以是 $R^{17a}$ -取代的或未取代的2至5元杂烷基。 $R^{17}$ 可以是 $R^{17a}$ -取代的或未取代的2至3元杂烷基。

[0396]  $R^{17}$ 可以是取代的或未取代的环烷基。 $R^{17}$ 可以是取代的或未取代的3至8元环烷基。 $R^{17}$ 可以是取代的或未取代的3至5元环烷基。 $R^{17}$ 可以是取代的或未取代的3元环烷基。 $R^{17}$ 可

以是取代的或未取代的4元环烷基。 $R^{17}$ 可以是取代的或未取代的5元环烷基。 $R^{17}$ 可以是 $R^{17a}$ -取代的或未取代的环烷基。 $R^{17}$ 可以是 $R^{17a}$ -取代的或未取代的3至8元环烷基。 $R^{17}$ 可以是 $R^{17a}$ -取代的或未取代的3至5元环烷基。 $R^{17}$ 可以是 $R^{17a}$ -取代的或未取代的3元环烷基。 $R^{17}$ 可以是 $R^{17a}$ -取代的或未取代的4元环烷基。 $R^{17}$ 可以是 $R^{17a}$ -取代的或未取代的5元环烷基。

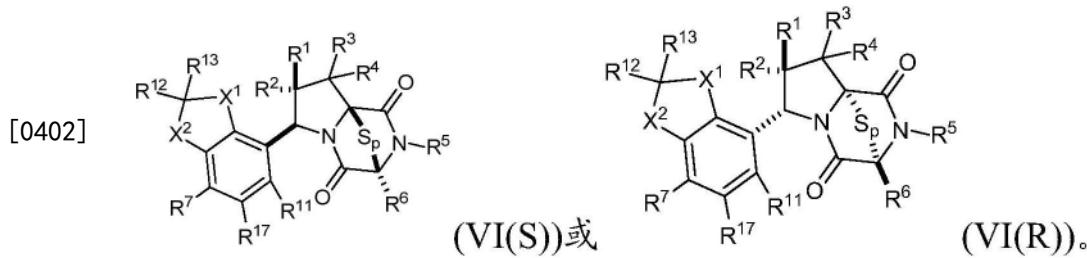
[0397]  $R^{17}$ 可以是取代的或未取代的杂环烷基。 $R^{17}$ 可以是取代的或未取代的3至6元杂环烷基。 $R^{17}$ 可以是取代的或未取代的4元杂环烷基。 $R^{17}$ 可以是取代的或未取代的5元杂环烷基。 $R^{17}$ 可以是取代的或未取代的6元杂环烷基。 $R^{17}$ 可以是 $R^{17a}$ -取代的或未取代的杂环烷基。 $R^{17}$ 可以是 $R^{17a}$ -取代的或未取代的3至6元杂环烷基。 $R^{17}$ 可以是 $R^{17a}$ -取代的或未取代的4元杂环烷基。 $R^{17}$ 可以是 $R^{17a}$ -取代的或未取代的5元杂环烷基。 $R^{17}$ 可以是 $R^{17a}$ -取代的或未取代的6元杂环烷基。

[0398]  $R^{17}$ 可以是取代的或未取代的芳基。 $R^{17}$ 可以是取代的或未取代的5至6元芳基。 $R^{17}$ 可以是取代的或未取代的5元芳基。 $R^{17}$ 可以是取代的或未取代的6元芳基。 $R^{17}$ 可以是 $R^{17a}$ -取代的或未取代的芳基。 $R^{17}$ 可以是 $R^{17a}$ -取代的或未取代的5至6元芳基。 $R^{17}$ 可以是 $R^{17a}$ -取代的或未取代的5元芳基。 $R^{17}$ 可以是 $R^{17a}$ -取代的或未取代的6元芳基。 $R^{17}$ 可以是取代的或未取代的杂芳基。 $R^{17}$ 可以是取代的或未取代的5至6元杂芳基。 $R^{17}$ 可以是取代的或未取代的5元杂芳基。 $R^{17}$ 可以是取代的或未取代的6元杂芳基。 $R^{17}$ 可以是 $R^{17a}$ -取代的或未取代的杂芳基。 $R^{17}$ 可以是 $R^{17a}$ -取代的或未取代的5至6元杂芳基。 $R^{17}$ 可以是 $R^{17a}$ -取代的或未取代的5元杂芳基。 $R^{17}$ 可以是 $R^{17a}$ -取代的或未取代的6元杂芳基。

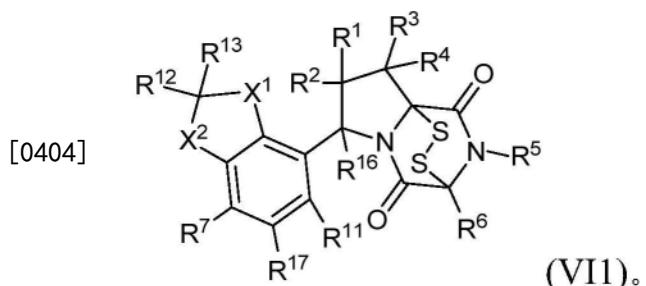
[0399]  $R^{17a}$ 是卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $R^{17b}$ -取代的或未取代的烷基(例如 $C_1-C_8$ 烷基)、 $R^{17b}$ -取代的或未取代的杂烷基(例如2至8元杂烷基)、 $R^{17b}$ -取代的或未取代的环烷基(例如 $C_3-C_8$ 环烷基)、 $R^{17b}$ -取代的或未取代的杂环烷基(例如3至6元杂环烷基)、 $R^{17b}$ -取代的或未取代的芳基(例如5或6元芳基)或 $R^{17b}$ -取代的或未取代的杂芳基(例如5或6元杂芳基)。

[0400]  $R^{17b}$ 是卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、未取代的烷基(例如 $C_1-C_8$ 烷基)、未取代的杂烷基(例如2至8元杂烷基)、未取代的环烷基(例如 $C_3-C_8$ 环烷基)、未取代的杂环烷基(例如3至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如5或6元芳基)或未取代的杂芳基(例如5或6元杂芳基)。

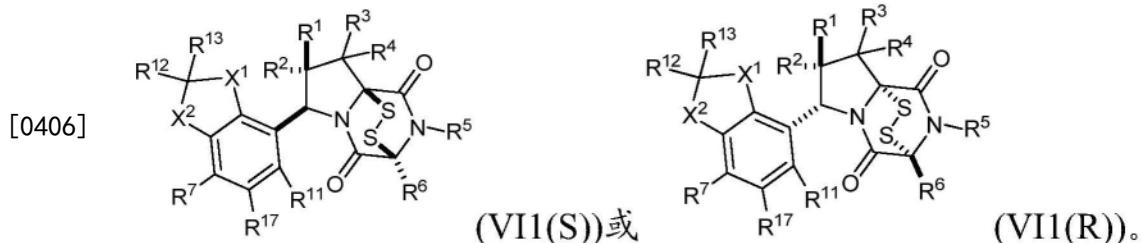
[0401] 式(VI)的化合物可具有下式：



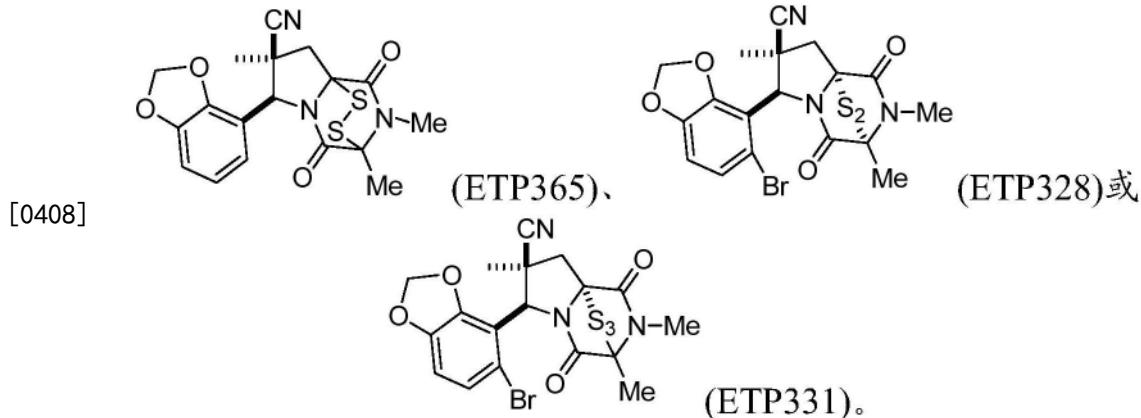
[0403] 式(VI)的化合物可具有下式：



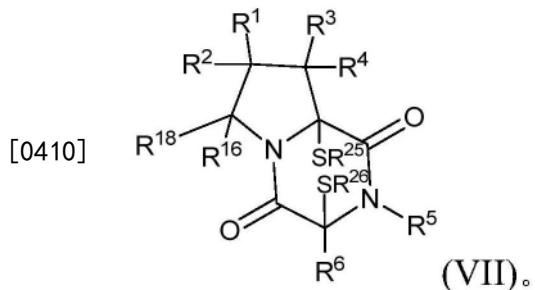
[0405] 式(VI1)的化合物可具有下式：



[0407] 式(VI)的化合物可具有下式：



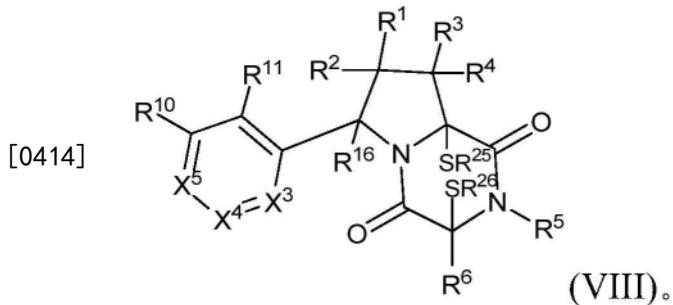
[0409] 另一方面是具有下式的化合物：



[0411]  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{16}$ 以及 $R^{18}$ (包括其实施方案)如本文所描述。 $R^{25}$ 和 $R^{26}$ 独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。

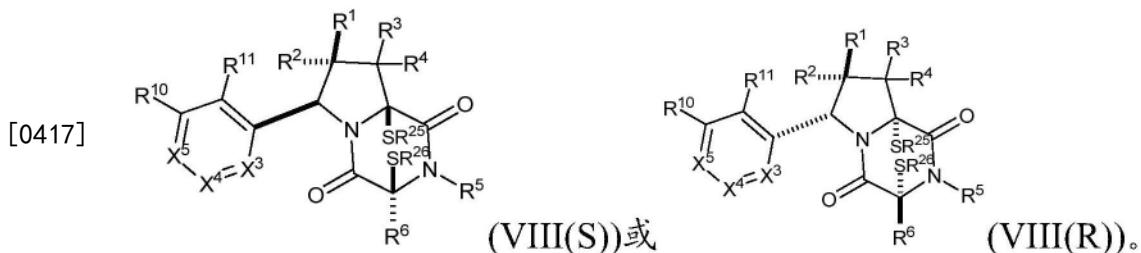
[0412] 在实施方案中, $R^{25}$ 和 $R^{26}$ 独立地是氢、三苯甲基、对甲氧基苄基、对甲基苄基、乙酰胺基甲基、叔丁基、叔丁基硫醇、未取代的苄基、未取代的甲基、苯基酰基或未取代的苄基酰基。

[0413] 式(VII)的化合物可具有下式：

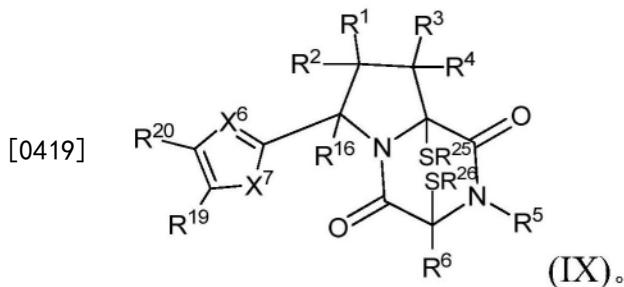


[0415]  $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 和 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{25}$ 以及 $R^{26}$ 是如本文所描述，包括其实施方案。 $R^8$ 和 $R^9$ 可结合在一起以形成未取代的或 $R^{31a}$ -取代的5或6元杂环烷基。 $R^8$ 和 $R^9$ 可以是氧化代。 $R^5$ 和 $R^6$ 可独立地是氢、未取代的3至5元环烷基或 $R^{5a}$ -取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基。 $R^{5a}$ 可以是未取代的2至5元杂烷基或5至6元杂环烷基。 $R^{5a}$ 可以是-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或未取代的吗啉代。 $R^1$ 可以是-CN。 $R^1$ 可以是-COOCH<sub>3</sub>。 $R^1$ 可以是未取代的甲基。 $R^2$ 可以是C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>未取代的烷基。当 $R^1$ 是-CN时， $R^2$ 可以是未取代的甲基。 $R^{11}$ 可以是氢或卤素。

[0416] 式(VIII)的化合物可具有下式：

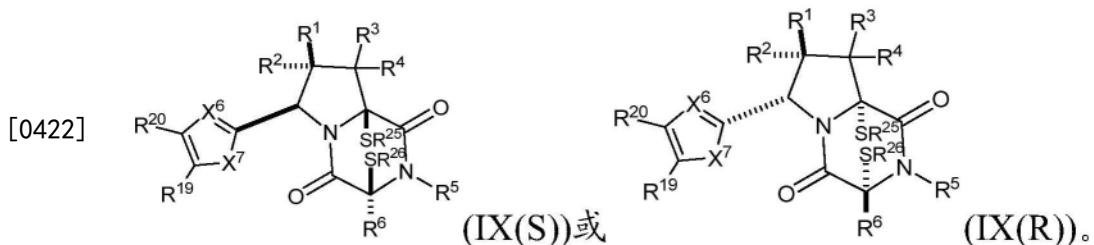


[0418] 式(VII)的化合物可具有下式：

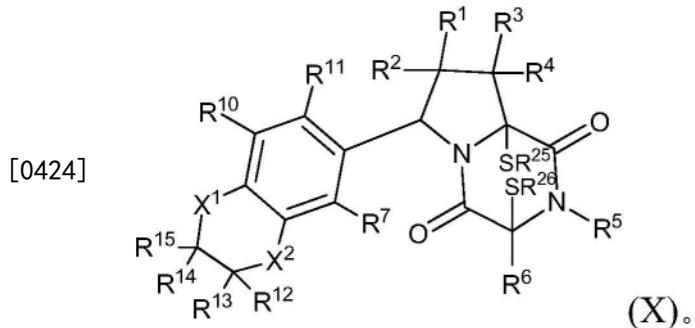


[0420]  $X^6$ 、 $X^7$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{25}$ 以及 $R^{26}$ (包括其实施方案)如本文所描述。 $R^5$ 和 $R^6$ 可独立地是未取代的3至5元环烷基或 $R^{5a}$ -取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基。 $R^{5a}$ 可以是未取代的2至5元杂烷基或5至6元杂环烷基。 $R^{5a}$ 可以是-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或未取代的吗啉代。 $R^1$ 可以是-CN。 $R^1$ 可以是-COOCH<sub>3</sub>。 $R^1$ 可以是未取代的甲基。 $R^2$ 可以是C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>未取代的烷基。当 $R^1$ 是-CN时， $R^2$ 可以是未取代的甲基。 $R^{11}$ 可以是氢或卤素。

[0421] 式(IX)的化合物可具有下式：

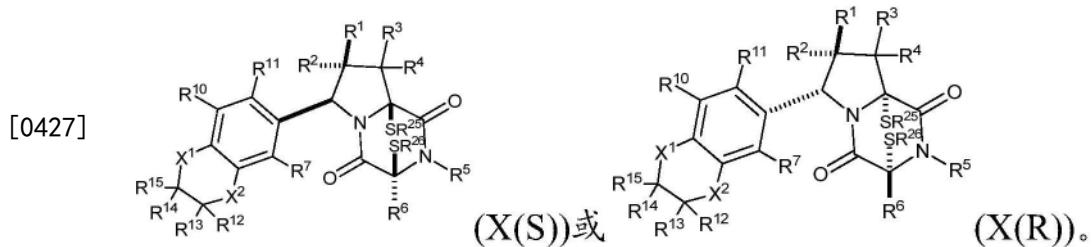


[0423] 式(VII)的化合物可具有下式:

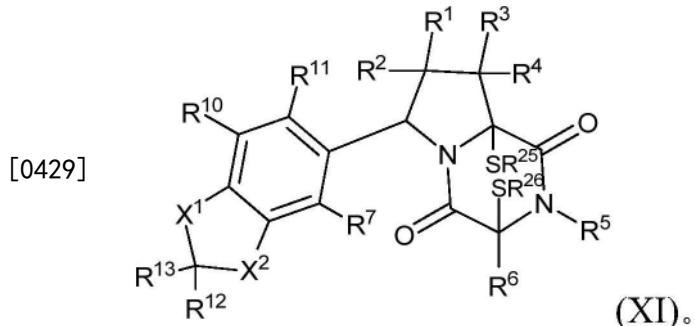


[0425]  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{25}$ 以及 $R^{26}$ (包括其实施方案)如本文所描述。 $R^5$ 和 $R^6$ 可独立地是未取代的3至5元环烷基或 $R^{5a}$ -取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基。 $R^{5a}$ 可以是未取代的2至5元杂烷基或5至6元杂环烷基。 $R^{5a}$ 可以是-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或未取代的吗啉代。 $R^1$ 可以是-CN。 $R^1$ 可以是-COOCH<sub>3</sub>。 $R^1$ 可以是未取代的甲基。 $R^2$ 可以是C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>未取代的烷基。当 $R^1$ 是-CN时， $R^2$ 可以是未取代的甲基。 $R^{11}$ 可以是氢或卤素。

[0426] 式(X)的化合物可具有下式:

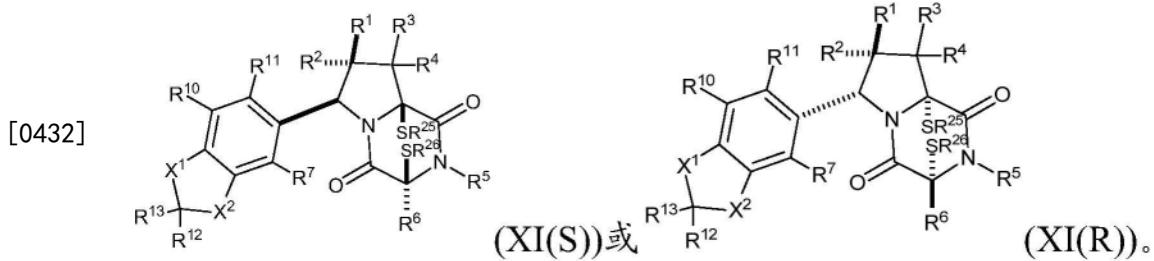


[0428] 式(VII)的化合物可具有下式:

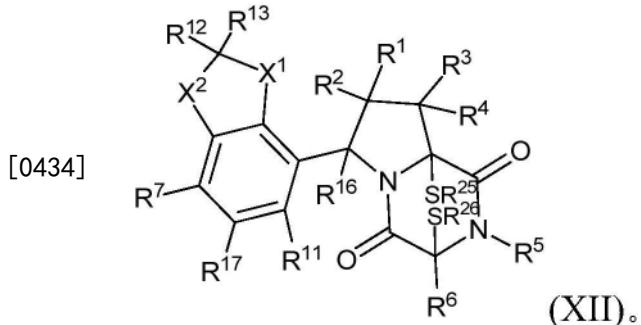


[0430]  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{25}$ 以及 $R^{26}$ (包括其实施方案)如本文所描述。 $R^5$ 和 $R^6$ 可独立地是未取代的3至5元环烷基或 $R^{5a}$ -取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基。 $R^{5a}$ 可以是未取代的2至5元杂烷基或5至6元杂环烷基。 $R^{5a}$ 可以是-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或未取代的吗啉代。 $R^1$ 可以是-CN。 $R^1$ 可以是-COOCH<sub>3</sub>。 $R^1$ 可以是未取代的甲基。 $R^2$ 可以是C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>未取代的烷基。当 $R^1$ 是-CN时， $R^2$ 可以是未取代的甲基。 $R^{11}$ 可以是氢或卤素。

[0431] 式(XI)的化合物可具有下式:

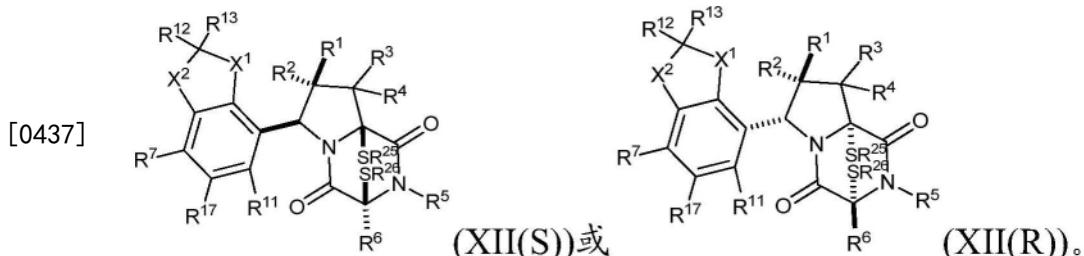


[0433] 式(VII)的化合物可具有下式：

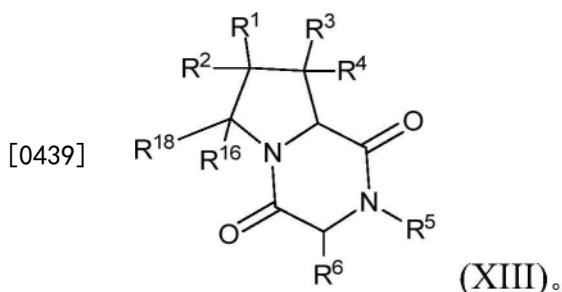


[0435]  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{25}$ 以及 $R^{26}$ （包括其实施方案）如本文所描述。 $R^5$ 和 $R^6$ 可独立地是未取代的3至5元环烷基或 $R^{5a}$ -取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基。 $R^{5a}$ 可以是未取代的2至5元杂烷基或5至6元杂环烷基。 $R^{5a}$ 可以是-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或未取代的吗啉代。 $R^1$ 可以是-CN。 $R^1$ 可以是-COOCH<sub>3</sub>。 $R^1$ 可以是未取代的甲基。 $R^2$ 可以是C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>未取代的烷基。当 $R^1$ 是-CN时， $R^2$ 可以是未取代的甲基。 $R^{11}$ 可以是氢或卤素。

[0436] 式(XII)的化合物可具有下式：

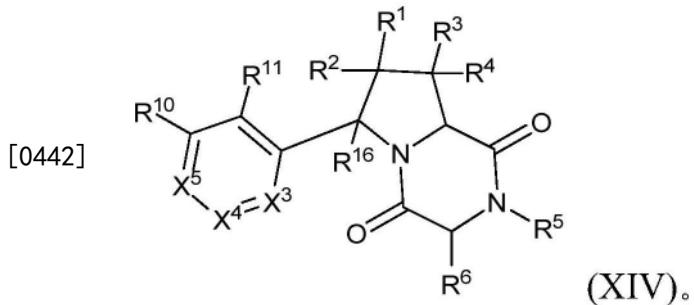


[0438] 另一方面是具有下式的化合物：

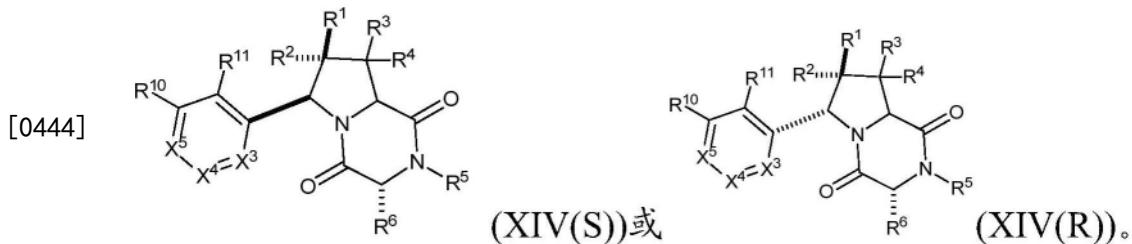


[0440]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{16}$ 以及 $R^{18}$ （包括其实施方案）如本文所描述。

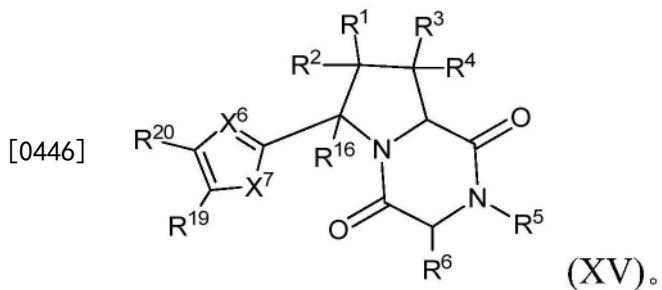
[0441] 式(XIII)的化合物可具有下式：



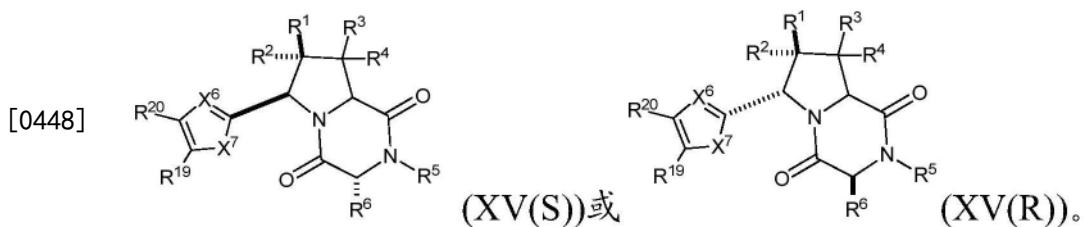
[0443] 式(XIV)的化合物可具有下式：



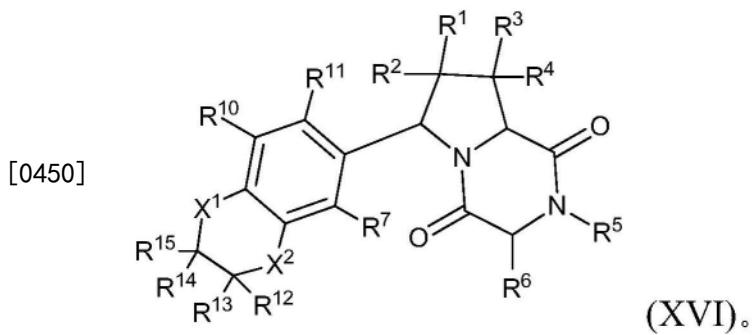
[0445] 式(XIII)的化合物可具有下式：



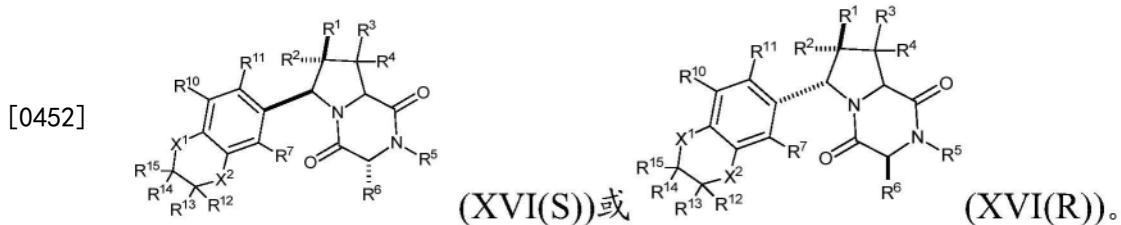
[0447] 式(XV)的化合物可具有下式：



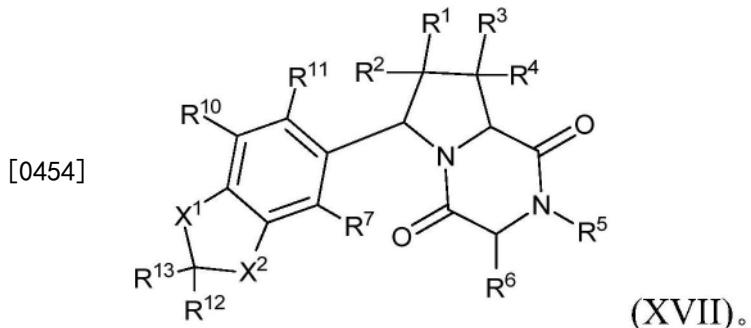
[0449] 式(XIII)的化合物可具有下式：



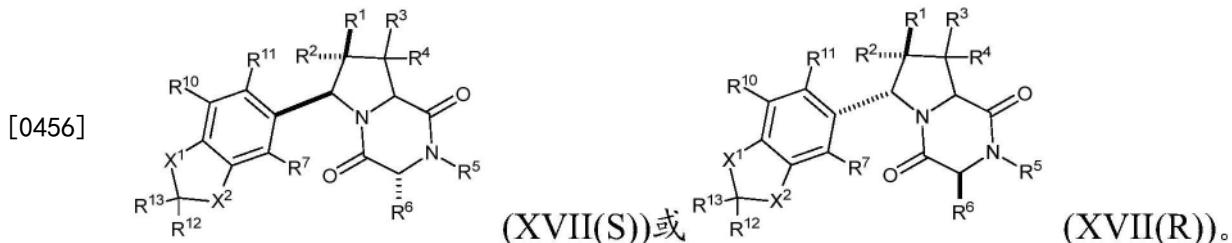
[0451] 式(XVI)的化合物可具有下式：



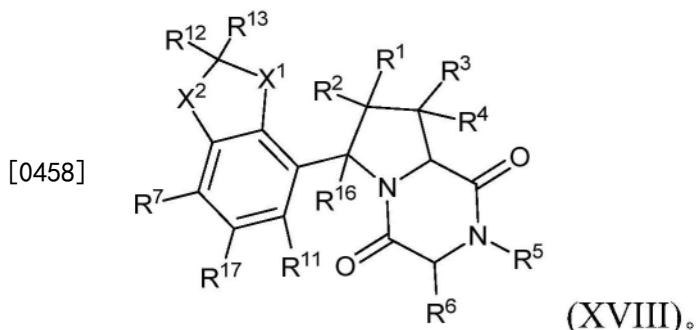
[0453] 式(XIII)的化合物可具有下式：



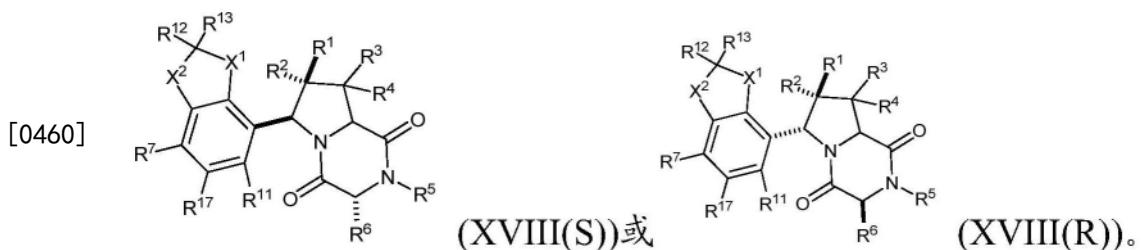
[0455] 式(XVII)的化合物可具有下式：



[0457] 式(XIII)的化合物可具有下式：



[0459] 式(XVIII)的化合物可具有下式：



[0461] 在实施方案中，本文所提供的化合物（例如，式(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)或(XVIII)，包括其实施方案）的R<sup>2</sup>是极性取代基。在实施方案中，本文所提供的化合物（例如，式(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)或(XVIII)，包括其实施方案）的R<sup>2</sup>是N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-

$\text{CBr}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $\text{R}^{2a}$ -取代的或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或1至3元 $\text{R}^{2a}$ -取代的或未取代的杂烷基。 $\text{R}^{2a}$ 可以是 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $\text{R}^{2b}$ -取代的或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基、 $\text{R}^{2b}$ -取代的或未取代的2至5元杂烷基、 $\text{R}^{2b}$ -取代的或未取代的3至6元杂环烷基、 $\text{R}^{2b}$ -取代的或未取代的5或6元芳基或 $\text{R}^{2b}$ -取代的或未取代的5或6元杂芳基。 $\text{R}^{2b}$ 可以是卤素、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC(O)NHNH}_2$ 、未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、未取代的2至8元杂烷基、未取代的3至8元环烷基、未取代的3至6元杂环烷基、未取代的5至6元芳基或未取代的5至6元杂芳基。

[0462] 在实施方案中,本文所提供的化合物(例如,式(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)或(XVII),包括其实施方案)的 $\text{R}^2$ 是 $\text{R}^{2a}$ -取代的或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或1至3元 $\text{R}^{2a}$ -取代的或未取代的杂烷基,其中 $\text{R}^{2a}$ 是未取代的3至6元杂环烷基、未取代的5或6元芳基或未取代的5或6元杂芳基。在实施方案中,本文所提供的化合物(例如,式(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)或(XVII),包括其实施方案)的 $\text{R}^2$ 是未取代的甲基或未取代的甲氧基。在实施方案中,本文所提供的化合物(例如,式(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)或(XVII),包括其实施方案)的 $\text{R}^{2a}$ 是未取代的吡啶。

[0463] 在实施方案中,本文所提供的化合物(例如,式(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)或(XVII),包括其实施方案)的 $\text{R}^5$ 和 $\text{R}^6$ 独立地是氢、卤素、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、未取代的烷基或未取代的环烷基。在实施方案中,本文所提供的化合物(例如,式(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)或(XVII),包括其实施方案)的 $\text{R}^5$ 和 $\text{R}^6$ 独立地是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 未取代的烷基或3至5元环烷基。在实施方案中,本文所提供的化合物(例如,式(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)或(XVII),包括其实施方案)的 $\text{R}^5$ 和 $\text{R}^6$ 独立地是氢、未取代的甲基、未取代的乙基、未取代的烯丙基或未取代的环丙基。

[0464] 在实施方案中,本文所提供的化合物(例如,式(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)或(XVII),包括其实施方案)的 $\text{R}^1$ 是 $-\text{CN}$ 或未取代的杂烷基。在实施方案中,本文所提供的化合物(例如,式(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)或(XVII),包括其实施方案)的 $\text{R}^1$ 是 $-\text{CN}$ 。

[0465] 在实施方案中,本文所提供的化合物是如本文所述的前药,包括其实施方案。所述前药可采取式(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)或(XVII)的形式,包括其实施方案。在实施方案中,本文所述的前药以无活性形式存在,因此所述化合物可在体内转化成活性形式。前药还可在施用之前离体转化成活性形式(例如,通过在递送之前所述前药的化学修饰)。

[0466] 在实施方案中,本文所提供的化合物抑制HMT SUV39H1活性。在实施方案中,本文所提供的化合物特异性地抑制HMT SUV39H1活性(例如相对于其它HMT,如G9a、DOT1、EZH1、EZH2、GLP、MLL1、MLL2、MLL3、MLL4、NSD2、SET1b、SET7/9、SET8、SETMAR、SMYD2、SUV39H2中的

一种或多种)。所述抑制可以是相对于其它HMT如G9a、DOT1、EZH1、EZH2、GLP、MLL1、MLL2、MLL3、MLL4、NSD2、SET1b、SET7/9、SET8、SETMAR、SMYD2、SUV39H2中的一种或多种的抑制大至少约2、3、4、5、10、100或1000倍的抑制。在实施方案中,SUV39H1的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少2倍。在实施方案中,SUV39H1的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少3倍。在实施方案中,SUV39H1的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少4倍。在实施方案中,SUV39H1的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少5倍。在实施方案中,SUV39H1的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少6倍。在实施方案中,SUV39H1的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少7倍。在实施方案中,SUV39H1的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少8倍。在实施方案中,SUV39H1的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少9倍。在实施方案中,SUV39H1的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少10倍。

[0467] 在实施方案中,SUV39H1的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少10倍。在实施方案中,SUV39H1的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少20倍。在实施方案中,SUV39H1的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少30倍。在实施方案中,SUV39H1的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少40倍。在实施方案中,SUV39H1的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少50倍。在实施方案中,SUV39H1的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少60倍。在实施方案中,SUV39H1的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少70倍。在实施方案中,SUV39H1的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少80倍。在实施方案中,SUV39H1的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少90倍。在实施方案中,SUV39H1的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少100倍。

[0468] 本文所提供的化合物可抑制HMT G9a活性。本文所提供的化合物可特异性地抑制HMT G9a活性(例如相对于其它HMT,如SUV39H1、DOT1、EZH1、EZH2、GLP、MLL1、MLL2、MLL3、MLL4、NSD2、SET1b、SET7/9、SET8、SETMAR、SMYD2、SUV39H2中的一种或多种)。所述抑制可以是相对于其它HMT如SUV39H1、DOT1、EZH1、EZH2、GLP、MLL1、MLL2、MLL3、MLL4、NSD2、SET1b、SET7/9、SET8、SETMAR、SMYD2、SUV39H2中的一种或多种的抑制大至少约2、3、4、5、10、100或1000倍的抑制。在实施方案中,G9A的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少2倍。在实施方案中,G9A的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少3倍。在实施方案中,G9A的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少4倍。在实施方案中,G9A的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少5倍。在实施方案中,G9A的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少6倍。在实施方案中,G9A的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少7倍。在实施方案中,G9A的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少8倍。在实施方案中,G9A的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少9倍。在实施方案中,G9A的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少10倍。

[0469] 在实施方案中,G9A的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制的至少10倍。在实施方案中,G9A的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制的至少20倍。在实施方案中,G9A的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制的至少30倍。在实施方案中,G9A的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制的至少40倍。在实施方案中,G9A的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制的至少50倍。在实施方案中,G9A的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制的至少60倍。在实施方案中,G9A的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制的至少70倍。在实施方案中,G9A

的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制的至少80倍。在实施方案中,G9A的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制的至少90倍。在实施方案中,G9A的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制的至少100倍。

[0470] 本文所提供的化合物还可抑制HMT SUV39H1和HMT G9a的活性两者。本文所提供的化合物可特异性地抑制HMT SUV39H1和HMT G9a的活性两者(例如相对于其它HMT,如DOT1、EZH1、EZH2、GLP、MLL1、MLL2、MLL3、MLL4、NSD2、SET1b、SET7/9、SET8、SETMAR、SMYD2、SUV39H2中的一种或多种)。所述抑制可以是相对于其它HMT如DOT1、EZH1、EZH2、GLP、MLL1、MLL2、MLL3、MLL4、NSD2、SET1b、SET7/9、SET8、SETMAR、SMYD2、SUV39H2中的一种或多种的抑制大至少约2、3、4、5、10、100或1000倍的抑制。因此,在实施方案中,本文所提供的化合物能够特异性地抑制H3K9二甲基化或三甲基化(例如,相对于其它表观遗传事件)。本文所提供的化合物可能能够特异性地抑制H3K9二甲基化。本文所提供的化合物可能能够特异性地抑制三甲基化。本文所提供的化合物可能能够特异性地抑制H3K9二甲基化和H3K9三甲基化两者。

[0471] 在实施方案中,SUV39H1和G9a的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少2倍。在实施方案中,SUV39H1和G9a的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少3倍。在实施方案中,SUV39H1和G9a的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少4倍。在实施方案中,SUV39H1和G9a的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少5倍。在实施方案中,SUV39H1和G9a的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少6倍。在实施方案中,SUV39H1和G9a的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少7倍。在实施方案中,SUV39H1和G9a的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少8倍。在实施方案中,SUV39H1和G9a的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少9倍。在实施方案中,SUV39H1和G9a的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少10倍。

[0472] 在实施方案中,SUV39H1和G9a的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少10倍。在实施方案中,SUV39H1和G9a的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少20倍。在实施方案中,SUV39H1和G9a的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少30倍。在实施方案中,SUV39H1和G9a的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少40倍。在实施方案中,SUV39H1和G9a的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少50倍。在实施方案中,SUV39H1和G9a的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少60倍。在实施方案中,SUV39H1和G9a的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少70倍。在实施方案中,SUV39H1和G9a的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少80倍。在实施方案中,SUV39H1和G9a的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少90倍。在实施方案中,SUV39H1和G9a的抑制可以比本文所述的其它HMT的抑制大至少100倍。

[0473] 在实施方案中,本文的化合物(例如,式(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)或(XVII),包括其实施方案)是表观遗传抑制剂。在实施方案中,化合物抑制H3K9三甲基化或二甲基化。

[0474] 在某些实施方案中,化合物是如表1中所列出的化合物。

[0475] 表1:本文提供的化合物的示例性实施方案

结构	参考	结构	参考	结构	参考	结构	参考
	ETP6		ETP128		ETP303		ETP390
	ETP8		ETP130		ETP309		ETP406
	ETP12		ETP154		ETP313		ETP417
	ETP14		ETP167		ETP326		ETP422
	ETP27		ETP178		ETP331		ETP425
	ETP49		ETP195		ETP341		ETP442
	ETP56		ETP204		ETP344		ETP450
	ETP69		ETP206		ETP356		ETP452
	ETP95		ETP214		ETP359		ETP469
	ETP100		ETP218		ETP365		ETP484
	ETP120		ETP223		ETP382		ETP493
	ETP125		ETP229		ETP384		

[0476]

### III. 药物组合物

[0478] 另一方面，提供药物组合物。所述药物组合物包含如本文所提供的化合物（例如，式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)或(XVIII)的化合物）和药学上可接受的赋形剂。所述化合物可以治疗有效量提供（例如用于治疗如本文所述的癌症）。所述化合物可作为前药提供，如本文所述，包括其实施方案。当作为前药提供时，所述前药根据本文所述的方法在体内或离体转化成

活性形式。

[0479] 另一方面,提供药物组合物,所述药物组合物包含如本文所提供的化合物(例如,式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)或(XVIII)的化合物)、药学上可接受的赋形剂以及另外的抗癌剂。抗癌剂可以是表观遗传抑制剂或多激酶抑制剂。表观遗传抑制剂可以是DNA甲基转移酶(DNMT)抑制剂。表观遗传抑制剂可以是阿扎胞苷或地西他滨。多激酶抑制剂可包括单激酶抑制剂。多激酶抑制剂可以是索拉非尼。在实施方案中,所述药物组合物包含多于一种多激酶抑制剂或多于一种表观遗传抑制剂和如本文所提供的化合物(例如,式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)或(XVIII)的化合物)。在实施方案中,所述药物组合物包含如本文所提供的化合物(例如,式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)或(XVIII)的化合物)、药学上可接受的赋形剂、至少一种多激酶抑制剂(例如单激酶抑制剂)以及至少一种表观遗传抑制剂。在实施方案中,表观遗传抑制剂、DNMT抑制剂、多激酶抑制剂和单激酶抑制剂是抗癌剂。抗癌剂包括本文所述的那些及其实施方案。

[0480] 所述药物组合物可包含第一量的如本文所述的化合物(包括其实实施方案)和第二量的多激酶抑制剂。第一量和第二量一起可以是有效量以提供协同治疗作用(例如组合施用的化合物的所测量的作用大于作为单一药剂单独施用的每种化合物的单独作用的和)。多激酶抑制剂可以是索拉非尼。所述药物组合物可包含第一量的如本文所述的化合物(包括其实实施方案)和第二量的表观遗传抑制剂,其中所述第一量和第二量一起是有效量以提供协同治疗作用。表观遗传抑制剂可以是阿扎胞苷或地西他滨。

[0481] 药物组合物的多激酶抑制剂可以是达沙替尼、舒尼替尼、埃罗替尼、贝伐单抗、瓦他拉尼、威罗菲尼、凡德他尼、卡博替尼、帕纳替尼、阿西替尼、卢佐替尼、瑞格非尼、克唑替尼(crizotinib)、博舒替尼、西妥昔单抗、吉非替尼、伊马替尼、拉帕替尼、乐伐替尼(lenvatinib)、木利替尼(mubritinib)、尼罗替尼、帕尼单抗、帕唑帕尼、曲妥珠单抗或索拉非尼。药物组合物的多激酶抑制剂可以是索拉非尼。表观遗传抑制剂可以是阿扎胞苷或地西他滨。表观遗传抑制剂可以是阿扎胞苷。表观遗传抑制剂可以是地西他滨。在一些剂型中,所述化合物和多激酶抑制剂或表观遗传抑制剂可作为单一剂型共同施用。

[0482] 本文所述的药物组合物(包括其实实施方案)可用于治疗癌症。本文所述的药物组合物(包括其实实施方案)可用于治疗实体和血液肿瘤,包括卵巢癌、乳腺癌、肺癌、白血病(例如,AML或CML)、淋巴瘤、胰腺癌、肾癌、黑素瘤、肝癌、结肠癌、肉瘤、多发性骨髓瘤、脑癌或前列腺癌。本文所述的药物组合物(包括其实实施方案)可用于治疗非小细胞肺癌。所述药物组合物可用于治疗结肠癌。所述药物组合物可用于治疗AML。所述药物组合物可用于治疗CML。所述药物组合物可用于治疗卵巢癌。所述药物组合物可用于治疗黑素瘤。所述药物组合物可用于治疗乳腺癌。所述药物组合物可用于治疗前列腺癌。所述药物组合物可用于治疗胰腺癌。所述药物组合物可用于治疗肝癌。

[0483] IV.方法

[0484] 另一方面,提供一种治疗癌症的方法。所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、

(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)或(XVIII)的化合物,包括其实施方案。在实施方案中,治疗有效量是具有式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)或(VII)的化合物,包括其实施方案。所述化合物可具有式(I)。所述化合物可具有式(II)。所述化合物可具有式(III)。所述化合物可具有式(IV)。所述化合物可具有式(V)。所述化合物可具有式(VI)。所述化合物可具有式(VII)。所述化合物可以是如表1中所列出的化合物。在实施方案中,所述化合物被配制为如本文所述的药物组合物,包括其实施方案。

[0485] 所述癌症可以是实体和血液肿瘤,包括卵巢癌、乳腺癌、肺癌、白血病(例如,AML或CML)、淋巴瘤、胰腺癌、肾癌、黑素瘤、肝癌、结肠癌、肉瘤、多发性骨髓瘤、脑癌或前列腺癌。所述癌症可以是卵巢癌。所述癌症可以是肺癌。所述肺癌可以是非小细胞肺癌。所述癌症可以是胰腺癌。所述癌症可以是肾癌。所述癌症可以是黑素瘤。所述癌症可以是肝癌。所述癌症可以是结肠癌。所述癌症可以是脑癌。所述癌症可以是前列腺癌。所述癌症可以是肉瘤。所述癌症可以是白血病。白血病可以是CML。所述癌症可以是AML。在实施方案中,所治疗的癌症是AML,其中所述AML表达F1t3激酶蛋白。

[0486] 在实施方案中,癌症是由组蛋白甲基转移酶(HMT)的错误调控引起。所述错误调控可以是过表达、下调、基因内突变、易位或启动子DNA甲基化。HMT可以是SUV39H1/2(KMT1A/B)、G9a(KMT1C)、MLL1(KMT2A)、MLL4(KMT2D)、SMYD3、DOT1L(KMT4)、SET8/PR-SET7(KMT5A)或EZH2(KMT6)。在实施方案中,HMT是SUV39H1/2(KMT1A/B)。在实施方案中,HMT是SUV39H1。

[0487] 所述方法还可包括施用另外的抗癌剂。抗癌剂可以是表观遗传抑制剂或多激酶抑制剂。施用可包括第一量的化合物和第二量的表观遗传抑制剂,其中所述第一量和第二量一起是有效量以提供协同治疗作用。表观遗传抑制剂可以是阿扎胞苷或地西他滨。所述化合物和表观遗传抑制剂可作为药物组合物共同施用。在某些实施方案中,表观遗传抑制剂是DNMT抑制剂。施用所述药物化合物可用于治疗卵巢癌。施用所述药物化合物可用于治疗肺癌。肺癌可以是非小细胞肺癌。

[0488] 所述方法可包括施用第一量的化合物和第二量的多激酶抑制剂,其中所述第一量和第二量一起是有效量以提供协同治疗作用。多激酶抑制剂可以是索拉非尼。所述化合物和多激酶抑制剂可作为药物组合物共同施用。施用所述药物化合物可用于治疗卵巢癌。施用所述药物化合物可用于治疗肺癌。肺癌可以是非小细胞肺癌。

[0489] 在实施方案中,本文所述的治疗方法产生肿瘤生长的抑制。抑制的肿瘤生长可指示不存在毒性症状(例如体重减轻)。本领域的技术人员理解,在癌症治疗期间观察到的体重损失是与治疗相关的毒性的结果(例如健康组织的杀死)。因此,本文所述的化合物可提供有效的治疗价值而无通常与癌症治疗相关的毒性问题。

[0490] 本文所述的化合物(包括其实施方案)可以治疗有效量施用。所述化合物可以任何有效大小的剂量或效应剂量方案(例如每日一个剂量)来施用。治疗有效剂量可由本领域的技术人员使用本文所述的方法和本领域已知的那些方法来确定。

[0491] 另一方面,提供一种抑制组蛋白甲基转移酶(HMT)的方法。所述方法包括使甲基转移酶与本文所提供的化合物(式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)或(XVIII)的化合物,包括其实施方案)相接触。在实施方案中,组蛋白甲基转移酶是赖氨酸特异性HMT。在实施方案中,组蛋白甲基转移酶是精氨酸特异性HMT。HMT可以是SUV39H1/2(KMT1A/B)、G9a(KMT1C)、MLL1

(KMT2A)、MLL4 (KMT2D)、SMYD3、DOT1L (KMT4)、SET8/PR-SET7 (KMT5A) 或 EZH2 (KMT6)。在实施方案中, HMT 是 SUV39H1/2 (KMT1A/B)。在实施方案中, HMT 是 SUV39H1。在实施方案中, 抑制方法在体外进行。

[0492] 在实施方案中, HMT 在细胞内。因此, 在实施方案中, 细胞在生物体内。

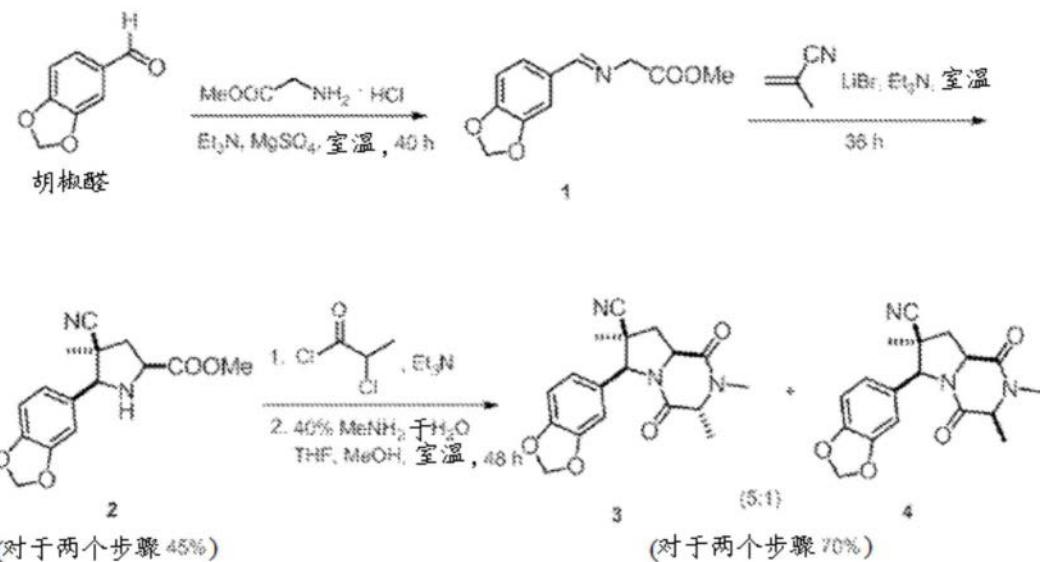
[0493] 另一方面, 提供一种抑制体内癌细胞生长的方法。所述方法包括使癌细胞与本文所提供的化合物(式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII) 或 (XVIII) 的化合物, 包括其实施方案) 相接触。癌细胞可源自实体和血液肿瘤, 包括卵巢癌、乳腺癌、肺癌、白血病(例如, AML 或 CML)、淋巴瘤、胰腺癌、肾癌、黑素瘤、肝癌、结肠癌、肉瘤、多发性骨髓瘤、脑癌或前列腺癌。癌细胞可以是卵巢癌细胞。癌细胞可以是肺癌细胞。肺癌细胞可以是非小细胞肺癌细胞。癌细胞可以是胰腺癌细胞。癌细胞可以是肾癌细胞。癌细胞可以是黑素瘤细胞。癌细胞可以是肝癌细胞。癌细胞可以是结肠癌细胞。癌细胞可以是脑癌细胞。癌细胞可以是前列腺癌细胞。癌细胞可以是肉瘤细胞。癌细胞可以是白血病细胞。白血病细胞可以是 CML 细胞。癌细胞可以是 AML 细胞。在实施方案中, 癌细胞是 AML 细胞, 其中所述 AML 细胞表达 Flt3 激酶蛋白。

[0494] V. 实施例

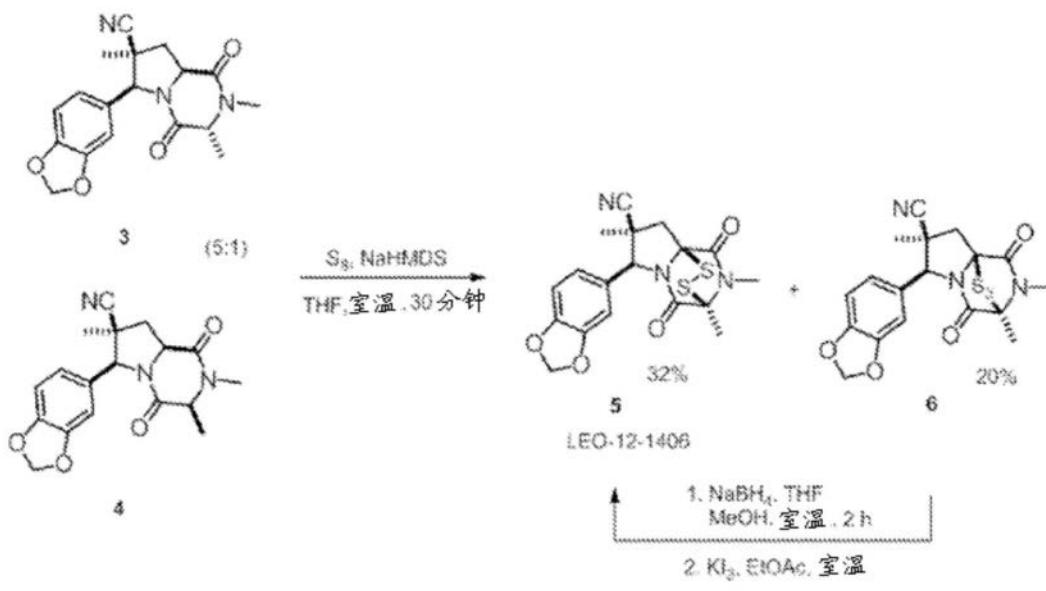
[0495] 实施例1

[0496] 式 I-XVIII 的化合物可以本领域技术人员熟知的多种方式来制备, 包括固相和溶液相技术两者。所述化合物可例如通过下文所描述的方法或如熟练的技术人员理解的其变化形式来合成。虽然这些合成是针对制备在 C6 处具有取代的芳基取代基的 ETP 来说明, 但相同的顺序可用于制备在 C6 处具有取代的杂芳基取代基的 ETP。参见例如 Martins, M.M.; Carvalho Tetrahedron 2007, 63, 9923-9932; Borthwick, A.D. Chem Rev 2012, 112, 3641-3716; Iwasa, E.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. Isr. J. Chem. 2011, 51, 420-433; Nicolaou, K.C.; Lu, M.; Totokotsopoulos, S.; Heretsch, P.; Giguère, D.; Sun, Y.-P.; Sarlah, D.; Nguyen, T.H.; Wolf, I.C.; Smee, D.F.; Day, C.W.; Bopp, S.; Winzeler, E.A. J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 17320-17332。与本发明相关公开的所有方法被考虑以任何规模实践, 包括毫克、克、多克、千克、多千克或商业工业规模。

[0497] 方案1: 本文所述的外消旋 ETP 衍生物的合成。



[0498]



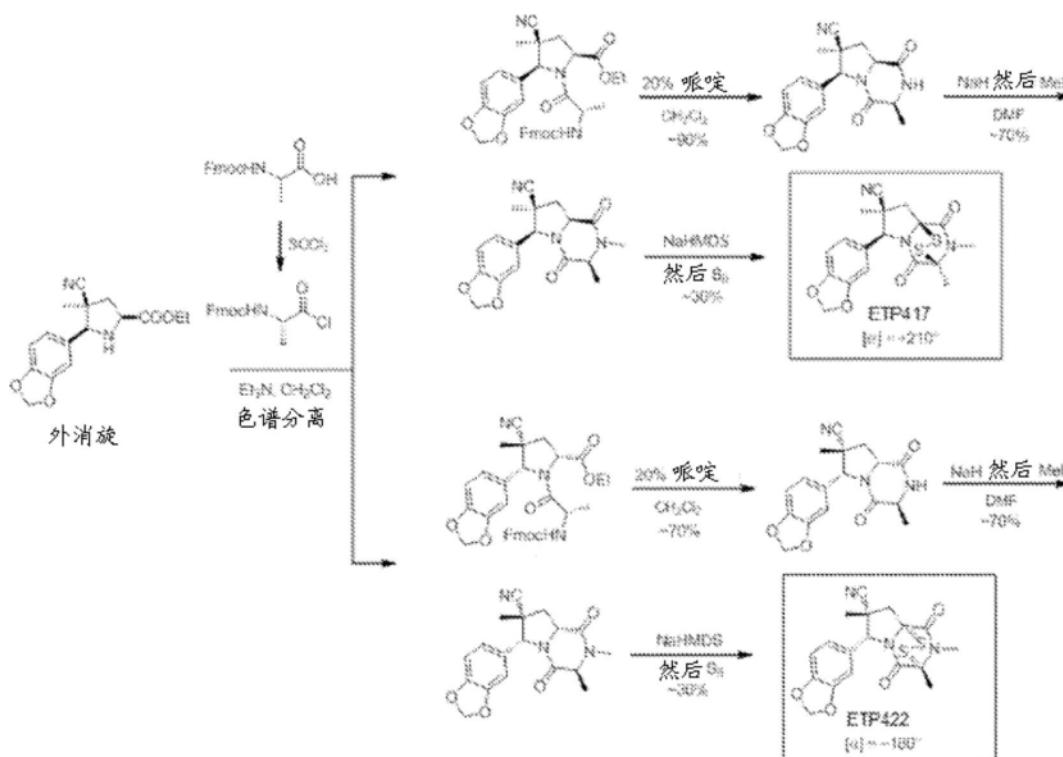
[0499] 式I的实施方案可如上述方案1中所示来制备。醛与甘氨酸衍生物的脱水缩合得到中间体亚胺如1，所述中间体亚胺当在溴化锂存在下用碱处理时产生甲亚胺叶立德，所述甲亚胺叶立德随后经历偶极环加成反应以产生所需的吡咯烷产物如2。可以本领域中已知的许多方式产生甲亚胺叶立德并且完成环加成(Grigg, R. 和 V. Sridharan (1993). Azomethine Ylide Cycloadditions via 1,2-Prototropic and Metalloc-Dipole Formation from Imines. *Advances in Cycloaddition*. D.P. Curran. Greenwich, CT, Jai Press Inc. 3:161-204)。例如，可通过简单地在溶剂中加热组分或通过使用其它金属络合物或盐和其它碱来进行环加成。化合物2通常作为非对映异构体的混合物产生，由2例示的异构体可基于其在溶剂混合物如MeOH/DCM(1:1)中降低的溶解性来从混合物中分离。如果需要，可通过柱色谱以高纯度获得非对映异构体产物；随后步骤可用所分离的立体异构体进行或用立体异构体的混合物进行，其中分离是在掺入多硫桥之后通过柱色谱、结晶或其它常用技术完成的。

[0500] 这种环加成反应的产物是吡咯烷酯，所述吡咯烷酯可以许多熟知的方式转化成二氧代哌嗪(Martins, M.B., Ivone, C. (2007) Diketopiperazines: biological activity and synthesis. *Tetrahedron* 63, 9923-9932)。例如，可用α-卤代酰基氯在游离氮上使吡咯烷酯

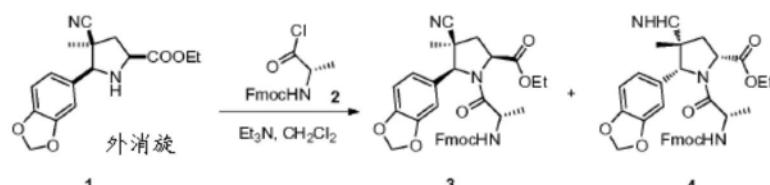
酰化以得到对应的酰胺。这些化合物可用过量伯胺进行处理以经历环化缩合反应,从而提供所需的二酮哌嗪环,由3和4例示的化合物。一般来说,使二酮哌嗪分离为非对映异构体的混合物,所述非对映异构体不需要在此阶段进行分离。或者,可使吡咯烷酯与 $\alpha$ -氨基酯(通常在氮上受保护)偶联以得到二肽,可使所述二肽直接或在除去氮保护基团之后环化成二氧化代哌嗪中间体。

[0501] 二酮哌嗪然后经历硫化过程(硫化过程的一个实例在方案1中示出)以得到所需的ETP。或者,可使此顺序中的中间体还原并且二硫醇产物在两个硫原子上受保护。二氧化代哌嗪中间体转化成ETP产物可以本领域中熟知的许多方式来完成(Iwasa,E.;Hamashima,Y.;So deoka,M.(2011)Epipolythiodiketopiperazine Alkaloids:Total Syntheses and Biological Activities Isr.J.Chem.51,420-433.Nicolaou,K.C.,等(2011)Synthesis and Biological Evaluation of Epidithio-,Epitetrahathio-,and bis-(Methylthio)diketopiperazines:Synthetic Methodology,Enantioselective Total Synthesis of Epicoccin G,8,8'-epi-en t-Rostratin B,Gliotoxin,Gliotoxin G,Emethallicin E, and Haematocin and Discovery of New Antiviral and Antimalarial Agents J.Am.Chem.Soc.,133,8150-8153.)

[0502] 本文所述的ETP类似物的对映选择性合成的合成方案。



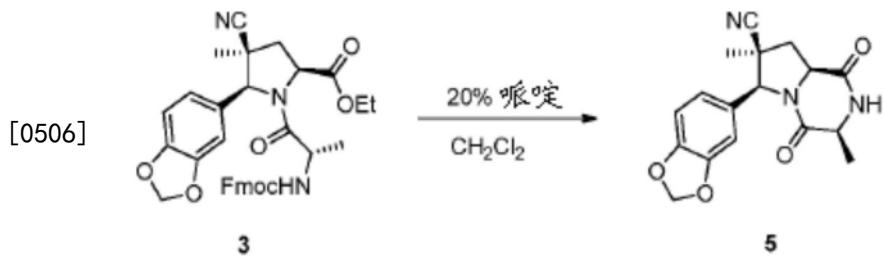
[0503]



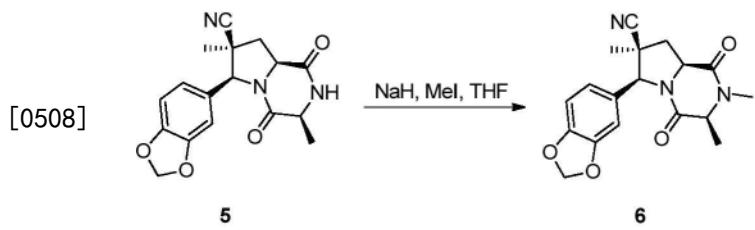
[0504] 在0℃下向外消旋1(2.1g,7mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(14mL)中的搅拌溶液中添加在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

(14mL) 中的 Et<sub>3</sub>N (1.4g, 14mmol) 和酰氯 2 (3.25g, 10mmol)。将反应物搅拌过夜。将反应物用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 猥灭并且用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。将合并的有机层经 MgSO<sub>4</sub> 干燥并且蒸发至干。将粗产物通过硅胶柱色谱通过用 33% EtOAc/己烷洗脱进行纯化以得到 1.9g (46%) 的化合物 3 和 1.7g (40%) 的化合物 4。对于化合物 3: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 7.75 (d, 2H, J=7.4Hz), 7.55 (d, 2H, J=7.4Hz), 7.40 (t, 2H, J=7.4Hz), 7.30 (t, 2H, J=7.4Hz), 7.30 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H, J=1.4, 8.0Hz), 6.86 (d, 2H, J=7.8Hz), 6.00 (d, 2H, J=6.6Hz), 5.22 (s, 1H), 5.19 (d, 2H, J=7.8Hz), 4.60 (dd, 1H, J=7.4, 9.8Hz), 4.39-4.22 (m, 4H), 4.20-4.14 (m, 2H), 2.59 (dd, 1H, J=9.8, 13.8Hz), 2.35 (dd, 1H, J=7.0, 13.8Hz), 1.61 (s, 3H), 1.35 (t, 3H, J=7.0Hz), 0.98 (d, 3H, J=7.0Hz); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 174.0, 170.2, 156.1, 148.31, 148.27, 143.70, 143.65, 141.3, 131.8, 127.75, 127.72, 127.0, 125.1, 125.0, 121.3, 120.0, 108.6, 107.8, 101.4, 70.3, 67.2, 61.9, 58.2, 47.8, 47.0, 44.5, 37.3, 24.3, 17.4, 14.1;

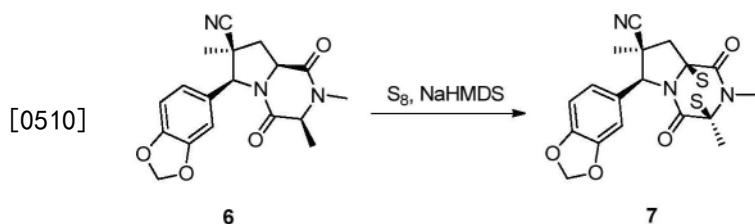
[0505] 对于化合物4(主要旋转异构体):  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm 7.75 (d, 2H,  $J$ =7.4Hz), 7.55 (d, 2H,  $J$ =7.4Hz), 7.40 (t, 2H,  $J$ =7.4Hz), 7.30 (t, 2H,  $J$ =7.4Hz), 7.30 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H,  $J$ =1.4, 8.0Hz), 7.03 (s, 1H), 6.93 (d, 1H,  $J$ =7.8Hz), 6.80 (d, 1H,  $J$ =8.2Hz), 5.95 (d, 2H,  $J$ =2.2Hz), 5.37 (dd, 1H,  $J$ =3.4, 8.2Hz), 5.27 (d, 1H,  $J$ =7.6Hz), 4.76 (s, 1H), 4.40-4.10 (m, 6H), 2.90 (dd, 1H,  $J$ =3.4, 13.2Hz), 2.41 (dd, 1H,  $J$ =2.3, 13.2Hz), 1.62 (s, 3H), 1.40 (d, 3H,  $J$ =7.0Hz), 1.39 (t, 3H,  $J$ =7.0Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm 174.0, 170.9, 156.3, 147.9, 147.7, 143.64, 143.62, 141.3, 130.6, 127.8, 127.7, 127.0, 125.1, 125.0, 120.2, 120.0, 108.3, 107.0, 101.1, 70.8, 67.2, 62.6, 59.3, 48.4, 47.0, 43.4, 40.8, 23.1, 17.8, 14.1;



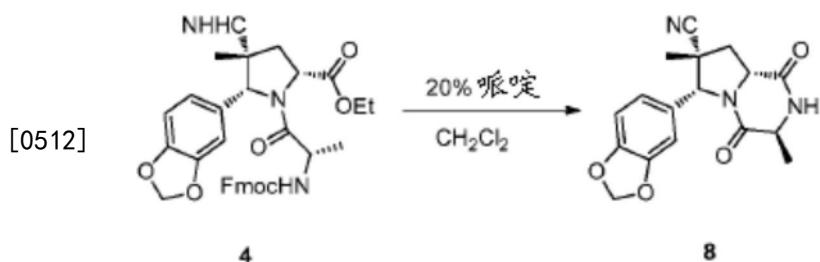
[0507] 向化合物3 (2.8g, 4.7mmol) 于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18mL) 中的搅拌溶液中添加哌啶 (4.0g, 47mmol)。在30分钟后,除去溶剂。将粗产物通过硅胶柱色谱通过用3%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗脱进行纯化以得到呈白色固体的1.4g (91%) 的化合物5。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ ppm 6.79 (d, 2H, J=7.8Hz), 6.63 (dd, 1H, J=2.0, 8.2Hz), 6.57 (d, 2H, J=2.0Hz), 5.96 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.43 (dd, 1H, J=6.6, 11.0Hz), 4.17 (q, 1H, J=6.6Hz), 2.82 (dd, 1H, J=11.4, 13.4Hz), 2.35 (dd, 1H, J=6.6, 13.4Hz), 1.68 (s, 3H), 1.44 (d, 3H, J=6.6Hz); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ ppm 168.9, 166.9, 148.3, 148.2, 130.8, 119.7, 108.7, 106.2, 101.4, 69.3, 57.5, 51.6, 42.8, 35.8, 25.3, 15.4;



[0509] 在0℃下向化合物5(1.4g,4.3mmol)于THF(43mL)中的搅拌溶液添加NaH(60%,260mg,6.5mmol)。在23℃下20分钟之后,在0℃下添加MeI(1.85g,13mmol)。在23℃下2小时之后,将反应物用饱和NH<sub>4</sub>Cl猝灭。除去溶剂并且用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取残余物。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥并且蒸发至干。将粗产物通过硅胶柱色谱通过用25%EtOAc/己烷洗脱进行纯化以得到1.25g(86%)的化合物6。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ/ppm 6.82(d,2H,J=8.2Hz),6.73(d,1H,J=2.0Hz),6.71(s,1H),5.98(s,2H),4.73(dd,1H,J=6.2,10.6Hz),3.88(q,1H,J=7.0Hz),3.01(s,3H),2.93(dd,1H,J=6.2,13.0Hz),2.26(dd,1H,J=10.6,13.0Hz),1.60(s,3H),1.54(d,3H,J=7.4Hz);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ/ppm 165.9,165.2,148.2,148.1,129.3,120.3,119.4,108.6,106.1,101.4,70.2,60.6,58.4,44.1,41.6,32.1,22.7,16.7;

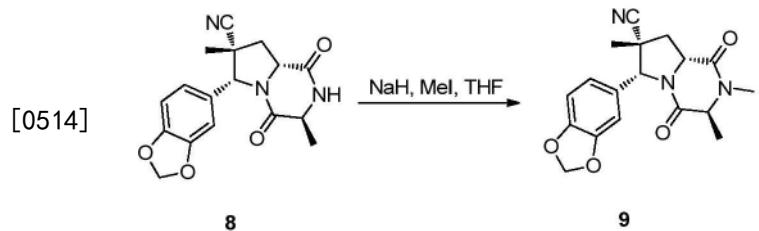


[0511] 向元素硫(300mg,9.4mmol)于无水THF(10mL)中的混悬液中逐滴添加NaHMDS(0.6M于甲苯中,7.40mL)。将所得黄色反应混合物在环境温度下搅拌一分钟并且然后与底物6(340mg,1.0mmol于5mL无水THF中)的浆液合并。随后添加第二部分的NaHMDS(0.6M于甲苯中,4.8mL),从而得到橙色混合物,将所述橙色混合物在环境温度下搅拌30分钟。在用饱和氯化铵水溶液猝灭之后,除去溶剂并且用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取残余物。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥并且蒸发至干。将粗产物通过硅胶柱色谱通过用2%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗脱进行纯化以得到129mg(32%)的化合物7。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ/ppm 6.96(s,1H),6.91(s,2H),6.06(s,2H),4.89(s,1H),3.36(d,1H,J=14.5Hz),3.14(s,3H),3.06(d,1H,J=14.5Hz),2.00(s,3H),1.73(s,3H);<sup>13</sup>C-NMR(100MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ/ppm 165.6,162.1,148.6,148.3,127.5,120.7,120.3,108.6,107.2,101.6,73.4,73.3,72.4,44.4,42.8,27.8,24.8,18.1。<sup>a</sup>[D]<sub>20</sub>=+240°,ee%>99%

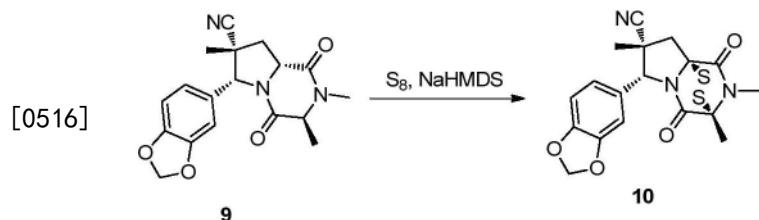


[0513] 参见如制备化合物5的工序。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ/ppm 8.45(d,1H,J=4.2Hz),6.88(d,1H,J=8.2Hz),6.70(s,1H),6.60(d,1H,J=7.4Hz),6.00(s,2H),4.87(s,1H),4.73(dd,1H,J=6.6,11.0Hz),3.78-3.70(m,1H),2.42-2.26(m,2H),1.62(s,3H),

1.35 (d, 3H,  $J=7.4\text{Hz}$ ) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta/\text{ppm}$  168.6, 167.6, 147.7, 147.4, 133.2, 121.4, 119.8, 108.6, 107.1, 101.7, 68.3, 55.8, 53.5, 42.6, 36.1, 24.4, 18.8;



[0515] 参见如制备化合物6的工序。 $^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta/\text{ppm}$  6.79 (d, 1H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 6.63 (d, 1H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 6.57 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.36 (dd, 1H,  $J=6.5, 11.0\text{Hz}$ ), 3.90 (q, 1H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.04 (s, 3H), 2.76 (t, 1H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.45 (dd, 1H,  $J=6.5, 13.5\text{Hz}$ ), 1.66 (s, 3H), 1.47 (d, 3H,  $J=7.0\text{Hz}$ ) ;  $^{13}\text{C}$ -NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta/\text{ppm}$  166.6, 166.0, 148.2, 148.1, 130.8, 119.9, 119.8, 108.6, 106.2, 101.4, 69.6, 60.8, 56.1, 42.6, 36.7, 32.0, 25.1, 15.3;

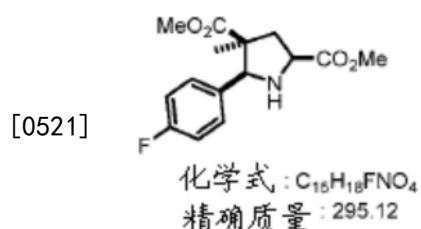


[0517] 参见如制备化合物7的工序。 $^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta/\text{ppm}$  6.96 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.06 (s, 2H), 4.89 (s, 1H), 3.36 (d, 1H,  $J=14.5\text{Hz}$ ), 3.14 (s, 3H), 3.06 (d, 1H,  $J=14.5\text{Hz}$ ), 2.00 (s, 3H), 1.73 (s, 3H) ;  $^{13}\text{C}$ -NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta/\text{ppm}$  165.6, 162.1, 148.6, 148.3, 127.5, 120.7, 120.3, 108.6, 107.2, 101.6, 73.4, 73.3, 72.4, 44.4, 42.8, 27.8, 24.8, 18.1。<sup>a</sup> $[\text{D}]_{20} = -216^\circ$ , ee% > 95%

[0518] 实施例2

[0519] 用于合成多官能化的吡咯烷酯的一般工序

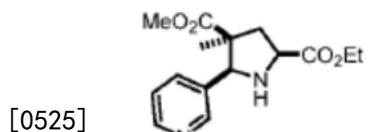
[0520] 外消旋-(2S,4S,5S)-5-(4-氟苯基)-4-甲基吡咯烷-2,4-二甲酸二甲酯:



[0522] 将4-氟苯甲醛(1.24g, 10mmol)溶解于15mL的含有三乙胺(1.5mL, 11mmol)和甘氨酸甲酯盐酸盐(1.35g, 11mmol)的MeCN中。将反应混合物在室温下搅拌5小时。在真空中除去溶剂之后, 将固体残余物再溶解于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中并且用水洗涤两次以得到呈无色油状的亚胺中间体。向此材料于20mL的THF中的溶液中分批添加固体LiBr(1.1g, 12mmol)和三乙胺(1.7mL, 12mmol)。在2分钟之后, 添加甲基丙烯酸甲酯(1.5g, 15mmol)并且将所得溶液在室温下搅拌8小时。在真空中蒸发溶剂和萃取后处理(3次,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /水)之后, 分离得到呈黄色油状物的所需产物(2.6g, 90%产率, 作为单一非对映异构体)。在一些情况下, 环加合物被分离为C4差向异构体的混合物, 所述差向异构体通过结晶或色谱分离。

[0523]  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta/\text{ppm}$  7.30 (2H, m), 7.03 (2H, t,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 4.09 (1H, s), 4.06 (1H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.86 (3H, s), 3.30 (3H, s), 2.95 (1H, br.s, NH), 2.76 (1H, dd,  $J=7.0, 13.5\text{Hz}$ ), 2.14 (1H, dd,  $J=13.0, 13.5\text{Hz}$ ), 1.43 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta/\text{ppm}$  174.6 (C), 174.3 (C), 162.3 (C,  $J_{\text{C-F}}=245\text{Hz}$ ), 134.7 (C,  $J_{\text{C-F}}=3\text{Hz}$ ), 128.4 (2CH, d,  $J_{\text{C-F}}=8\text{Hz}$ ), 115.0 (2CH, d,  $J_{\text{C-F}}=21\text{Hz}$ ), 73.1 (CH), 58.8 (CH), 54.6 (C), 52.3 (CH<sub>3</sub>), 51.5 (CH<sub>3</sub>), 41.1 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>3</sub>)。LR-MS: 295.96;  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{FC1}$  的HR-MS (ESI) 计算值: 296.1298 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 实测值: 296.1302。

[0524] 外消旋-4-甲基 (2S,4S,5S)-4-甲基-5-(吡啶-3-基) 吡咯烷-2,4-二甲酸2-乙酯:

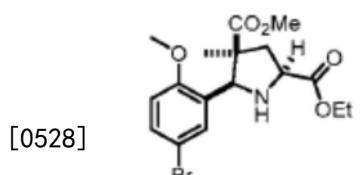


化学式:  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$

精确质量: 292.14

[0526] 分离为淡黄色油状物, dr (非对映异构体比率) >9:1。 $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta/\text{ppm}$  8.26 (1H, s), 8.23 (1H, dd,  $J=1.5, 4.5\text{Hz}$ ), 7.45 (1H, dd,  $J=1.5, 8.0\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, dd,  $J=4.5, 9.0\text{Hz}$ ), 4.00-4.12 (2H, m), 3.85 (2H, s), 3.78 (1H, app.t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.99 (3H, s), 2.48 (1H, dd,  $J=8.0, 13.0\text{Hz}$ ), 1.86 (1H, dd,  $J=8.0, 13.0\text{Hz}$ ), 1.17 (3H, s), 1.07 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta/\text{ppm}$  173.9 (C), 173.3 (C), 148.9 (CH), 148.6 (CH), 134.9 (C), 133.9 (CH), 122.8 (CH), 70.7 (CH), 60.8 (CH<sub>2</sub>), 58.5 (CH), 54.4 (C), 51.1 (CH<sub>3</sub>), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>)。IR (膜):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  3380, 2981, 2950, 1732, 1430, 1210, 1110, 1029, 716。LR-MS: 293.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ );  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$  的HR-MS (ESI) 计算值: 315.1321 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 实测值 315.1315。

[0527] 外消旋-(2S,4S,5S)-5-(5-溴-2-甲氧基苯基)-4-甲基吡咯烷-2,4-二甲酸2-乙基4-甲酯:

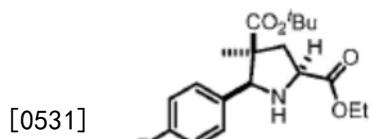


化学式:  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrNO}_5$

精确质量: 399.07

[0529] 分离为棕色油状物(单一非对映异构体)。 $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta/\text{ppm}$  7.45 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, dd,  $J=2.5, 9.0\text{Hz}$ ), 6.70 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 4.45 (1H, s), 4.25 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.96 (1H, app.t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 3.74 (3H, s), 3.30 (3H, s), 2.72 (1H, dd,  $J=9.0, 13.0\text{Hz}$ ), 2.05 (1H, dd,  $J=9.0, 13.0\text{Hz}$ ), 1.36 (3H, s), 1.24 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta/\text{ppm}$  174.7 (C), 173.4 (C), 156.3 (C), 131.1 (CH), 130.4 (CH), 129.4 (C), 112.7 (C), 112.0 (CH), 66.8 (CH), 61.0 (CH<sub>2</sub>), 59.0 (CH<sub>3</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 54.5 (C), 51.3 (CH), 41.7 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>)。IR (膜):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  3366, 2980, 2938, 2839, 2236, 1736, 1486, 1252, 1202, 1134, 1028, 809。LR-MS: 389.0 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ );  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{BrNa}$  的HR-MS (ESI) 计算值: 389.0477 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 实测值: 389.0471。

[0530] 外消旋-(2S,4S,5S)-5-(4-氟苯基)-4-甲基吡咯烷-2,4-二甲酸4-(叔丁基)2-乙酯:

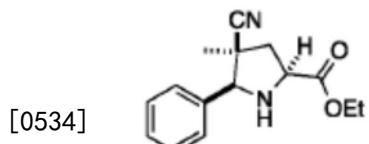


化学式:  $C_{19}H_{26}FNO_4$

精确质量: 351.18

[0532] 分离为黄色油状物 ( $dr > 9:1$ )。 $^1H$ -NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm 7.37 (2H, dd,  $J = 5.5, 8.0$ Hz), 7.04 (2H, app. t,  $J = 8.0$ Hz), 4.31 (2H, q,  $J = 7.0$ Hz), 4.08 (1H, s), 4.03 (1H, t,  $J = 8.5$ Hz), 2.69 (1H, br. s), 2.66 (1H, dd,  $J = 9.0, 13.0$ Hz), 2.12 (1H, dd,  $J = 8.5, 13.0$ Hz), 1.49 (3H, s), 1.36 (3H, t,  $J = 7.0$ Hz), 1.13 (9H, s);  $^{13}C$ -NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm 173.7 (C), 173.4 (C), 162.3 (C, d,  $J = 244$ Hz), 135.9 (C), 128.9 (2CH, d,  $J = 8$ Hz), 114.9 (2CH, d,  $J = 21$ Hz), 80.8 (C), 72.3 (CH), 61.2 (CH<sub>2</sub>), 58.9 (CH), 55.1 (C), 41.9 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (3CH<sub>3</sub>), 24.3 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>)。IR (膜):  $\nu/cm^{-1}$  3368, 2979, 2935, 1724, 1511, 1369, 1224, 1154。LR-MS: 352.2M+H<sup>+</sup>; C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>FNa的HR-MS (ESI) 计算值: 374.1743 (M+Na<sup>+</sup>), 实测值: 374.1742。

[0533] 外消旋-(2S,4S,5S)-4-氰基-4-甲基-5-苯基吡咯烷-2-甲酸乙酯:

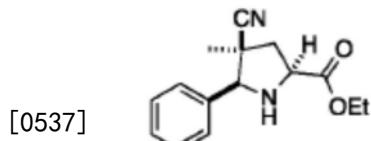


化学式:  $C_{15}H_{18}N_2O_2$

精确质量: 258.1368

[0535]  $^1H$ -NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm 7.52 (2H, d,  $J = 7.1$ Hz), 7.41-7.34 (3H, m), 4.34-4.24 (2H, m), 3.98 (1H, dd,  $J = 4.2, 9.7$ Hz), 3.93 (1H, s), 2.90 (1H, s), 2.82 (1H, dd,  $J = 4.2, 13.6$ Hz), 2.29 (1H, dd,  $J = 9.6, 13.6$ Hz), 1.42 (3H, s), 1.34 (3H, t,  $J = 7.1$ Hz);  $^{13}C$ -NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm 173.0 (C), 136.5 (C), 128.9 (CH), 128.6 (2CH), 127.6 (2CH), 121.9 (C), 72.4 (CH), 61.7 (CH<sub>2</sub>), 57.3 (CH), 44.1 (C), 42.5 (CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>); IR (膜):  $\nu/cm^{-1}$  3348, 2980, 2234, 1734, 1454; LR-MS: 281.1 [M+Na]<sup>+</sup>; C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na的HR-MS (ESI) 计算值: 281.1266, 实测值: 281.1263。

[0536] 外消旋-(2S,4S,5S)-4-氰基-5-(4-氟苯基)-4-甲基吡咯烷-2-甲酸乙酯:



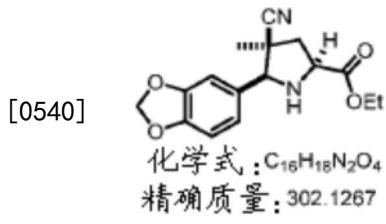
化学式:  $C_{15}H_{17}FN_2O_2$

精确质量: 276.1274

[0538]  $^1H$ -NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm 7.52 (2H, dd,  $J = 5.4, 8.7$ Hz), 7.09 (2H, t,  $J = 8.7$ Hz), 4.34-4.24 (2H, m), 4.00 (1H, dd,  $J = 4.2, 9.6$ Hz), 3.95 (1H, s), 2.83 (1H, dd,  $J = 4.2, 13.7$ Hz), 2.82 (1H, s), 2.30 (1H, dd,  $J = 9.6, 13.7$ Hz), 1.41 (3H, s), 1.34 (3H, t,  $J = 7.1$ Hz);  $^{13}C$ -NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm 172.9 (C), 163.2 (C, d,  $J = 246$ Hz), 132.4 (C), 129.4 (2CH, d,

$J=8\text{Hz}$ , 121.8 (C), 115.7 (2CH, d,  $J=22\text{Hz}$ ), 71.7 (CH), 61.9 ( $\text{CH}_2$ ), 57.3 (CH), 44.0 (C), 42.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.0 ( $\text{CH}_3$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ); IR (膜):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  3348, 2982, 2235, 1736, 1605, 1510; LR-MS: 299.1 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ];  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2\text{Na}$  的 HR-MS (ESI) 计算值: 299.1172, 实测值: 299.1177。

[0539] 外消旋-(2S,4S,5S)-5-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-4-氰基-4-甲基吡咯烷-2-甲酸乙酯:



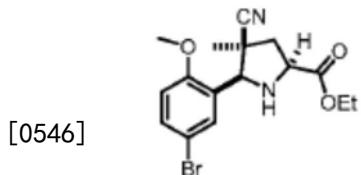
[0541] 分离为棕色油状物 ( $\text{dr}=3:2$ )。 $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm}$  7.12 (1H, s), 6.98 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 5.99 (2H, s), 4.31 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.98 (1H, dd,  $J=4.5, 9.5\text{Hz}$ ), 3.89 (1H, s), 2.83 (1H, dd,  $J=4.0, 13.5\text{Hz}$ ), 2.75 (1H, br. s), 2.29 (1H, dd,  $J=9.5, 13.5\text{Hz}$ ), 1.44 (3H, s), 1.36 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm}$  173.0 (C), 148.0 (C), 147.9 (C), 130.6 (C), 122.1 (C), 121.1 (CH), 108.2 (CH), 107.9 (CH), 101.3 ( $\text{CH}_2$ ), 72.1 (CH), 61.6 ( $\text{CH}_2$ ), 57.0 (CH), 43.8 (C), 42.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ )。IR (膜):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  3361, 2984, 2900, 2254, 1734, 1490, 1447, 1265, 1041, 909。LR-MS: 325.1 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ];  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$  的 HR-MS (ESI) 计算值: 325.1164 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 实测值: 325.1161。

[0542] 外消旋-(2S,4S,5R)-5-(6-溴苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-4-氰基-4-甲基吡咯烷-2-甲酸乙酯:



[0544] 分离为棕色油状物 (单一非对映异构体)。 $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm}$  7.48 (1H, s), 6.96 (1H, s), 5.97 (1H, s), 5.92 (1H, s), 4.56 (1H, s), 4.20 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.00 (1H, m), 2.67 (1H, dd,  $J=6.0, 8.0\text{Hz}$ ), 2.65 (1H, 宽单峰), 2.27 (1H, dd,  $J=9.0, 13.5\text{Hz}$ ), 1.53 (3H, s), 1.27 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm}$  172.8 (C), 148.3 (C), 147.6 (C), 130.9 (C), 122.0 (C), 114.5 (C), 112.4 (CH), 109.4 (CH), 102.0 ( $\text{CH}_2$ ), 68.5 (CH), 61.4 ( $\text{CH}_2$ ), 57.1 (CH), 44.3 (C), 41.4 ( $\text{CH}_2$ ), 23.3 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ )。IR (膜):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  3366, 2981, 2904, 2237, 1737, 1504, 1477, 1408, 1241, 1205, 1117, 1037, 931, 846。LR-MS: 381.2 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]。

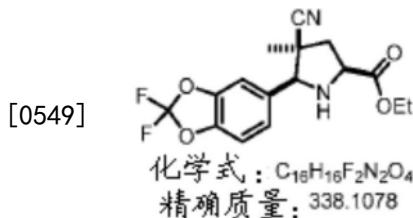
[0545] 外消旋-(2S,4S,5R)-5-(5-溴-2-甲氧基苯基)-4-氰基-4-甲基吡咯烷-2-甲酸乙酯:

化学式:  $C_{16}H_{19}BrN_2O_3$ 

精确质量: 366.0579

[0547] 分离为棕色油状物(单一非对映异构体)。 $^1H$ -NMR (500MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$ /ppm 7.89 (1H, d,  $J=2.5Hz$ ), 7.37 (1H, dd,  $J=2.5, 9.0Hz$ ), 6.77 (1H, d,  $J=9.0Hz$ ), 4.47 (1H, s), 4.27 (2H, q,  $J=7.5Hz$ ), 3.98 (1H, t,  $J=7.5Hz$ ), 3.83 (3H, s), 2.71 (1H, br s), 2.62 (1H, dd,  $J=7.0, 13.0Hz$ ), 2.26 (1H, dd,  $J=8.5, 13.0Hz$ ), 1.49 (3H, s), 1.34 (3H, t,  $J=7.5Hz$ );  $^{13}C$ -NMR (125MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$ /ppm 172.7 (C), 156.4 (C), 131.9 (CH), 131.1 (CH), 129.1 (C), 122.3 (C), 113.1 (C), 112.2 (CH), 64.5 (CH), 61.5 ( $CH_2$ ), 57.7 (CH), 55.5 ( $CH_3$ ), 43.9 (C), 41.8 ( $CH_2$ ), 23.6 ( $CH_3$ ), 14.3 ( $CH_3$ )。IR (膜) :  $\nu/cm^{-1}$  3366, 2980, 2938, 2904, 2839, 2236, 1736, 1486, 1463, 1252, 1202, 1134, 1028, 809。LR-MS: 389.0M+ $Na^+$ ;  $C_{16}H_{19}N_2O_3Na$ 的HR-MS (ESI) 计算值: 389.0477, 实测值: 389.0471。

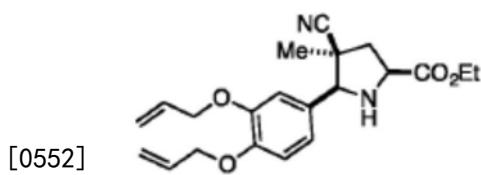
[0548] 外消旋-(2S,4S,5S)-4-氰基-5-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧化杂环戊烯-5-基)-4-甲基吡咯烷-2-甲酸乙酯:

化学式:  $C_{16}H_{16}F_2N_2O_4$ 

精确质量: 338.1078

[0550] 分离为黄色油状物( $dr=4:1$ )。 $^1H$ -NMR (500MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$ /ppm 7.38 (1H, s), 7.22 (1H, d,  $J=8.5Hz$ ), 7.06 (1H, d,  $J=8.5Hz$ ), 4.24-4.34 (2H, m), 3.97 (1H, s), 3.95-4.01 (1H, m), 2.84 (1H, dd,  $J=4.5, 9.0Hz$ ), 2.68 (1H, s), 2.29 (1H, dd,  $J=4.5, 8.5Hz$ ), 1.44 (3H, s), 1.33 (3H, t,  $J=9.0Hz$ );  $^{13}C$ -NMR (125MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$ /ppm 172.7 (C), 144.1 (C), 133.7 (C), 133.3 (C), 131.8 (C, t,  $J=250Hz$ ), 123.1 (CH), 121.6 (C), 109.3 (CH), 109.1 (CH), 71.9 (CH), 61.8 ( $CH_2$ ), 57.0 (CH), 43.9 (C), 41.8 ( $CH_2$ ), 22.1 ( $CH_3$ ), 14.2 ( $CH_3$ )。IR (膜) :  $\nu/cm^{-1}$  3351, 3078, 2983, 2236, 1738, 1497, 1448, 1382, 1239, 1148, 1034, 818, 703。

[0551] 外消旋-(2S,4S,5S)-5-(3,4-双(烯丙氧基)苯基)-4-氰基-4-甲基吡咯烷-2-甲酸乙酯:

化学式:  $C_{21}H_{26}N_2O_4$ 

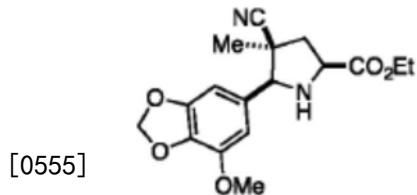
精确质量: 370.1893

分子量: 370.4490

[0553] 分离为黄色油状物( $dr=4:1$ )。 $^1H$ -NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ /ppm 7.17 (d,  $J=1.5Hz$ , 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.89 (d,  $J=8.2Hz$ , 1H), 6.13-6.04 (m, 2H), 5.47-5.40 (m, 2H), 5.31-

5.26 (m, 2H), 4.66-4.60 (m, 4H), 4.33-4.26 (m, 2H), 3.96 (dd,  $J=9.6, 3.9\text{Hz}$ , 1H), 3.85 (s, 1H), 2.82 (dd,  $J=13.6, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 2.75 (宽单峰, 1H), 2.27 (dd,  $J=13.6, 9.7\text{Hz}$ , 1H), 1.40 (s, 3H), 1.33 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  173.2 (C), 149.1 (C), 148.6 (C), 133.5 (2 x CH), 129.4 (C), 122.2 (C), 120.5 (CH), 118.0 ( $\text{CH}_2$ ), 117.8 ( $\text{CH}_2$ ), 113.8 (CH), 113.4 (CH), 72.4 (CH), 70.2 ( $\text{CH}_2$ ), 70.0 ( $\text{CH}_2$ ), 61.8 ( $\text{CH}_2$ ), 57.3 (CH), 44.0 (C), 42.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_3$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; IR (膜)  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2982, 2936, 1735, 1649, 1513, 1454, 1426, 1378, 1265, 1217, 1138, 1021, 997, 929, 810  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}^+$  的 HRMS (ESI) 计算值: (M+Na) 393.1790, 实测值 393.1796。

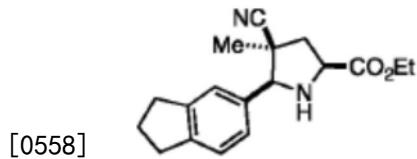
[0554] 外消旋-(2S,4S,5S)-4-氰基-5-(7-甲氧基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-4-甲基吡咯烷-2-甲酸乙酯:



**化学式:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$   
**精确质量:** 332.1372  
**分子量:** 332,3560

[0556] 分离为黄色油状物 ( $\text{dr}=3:2$ )。 $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  6.78 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.93 (dd,  $J=9.5, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 2.78 (dd,  $J=13.6, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 2.68 (宽单峰, 1H), 2.24 (dd,  $J=13.6, 9.6\text{Hz}$ , 1H), 1.40 (s, 3H), 1.31 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  172.9 (C), 148.8 (C), 143.6 (C), 135.6 (C), 131.4 (C), 122.0 (C), 107.1 (CH), 101.9 (CH), 101.7 ( $\text{CH}_2$ ), 72.3 (CH), 61.7 ( $\text{CH}_2$ ), 57.1 ( $\text{CH}_3$ ), 56.7 (CH), 43.9 (C), 42.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; IR (膜)  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2979, 2235, 1735, 1635, 1510, 1452, 1381, 1323, 1291, 1202, 1138, 1094, 1043, 929, 855, 831, 733  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}^+$  的 HRMS (ESI) 计算值: (M+Na) 355.1270, 实测值 355.1261。

[0557] 外消旋-(2S,4S,5S)-4-氰基-5-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-4-甲基吡咯烷-2-甲酸乙酯:

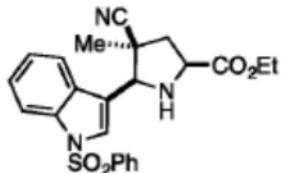


**化学式:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$   
**精确质量:** 298.1681  
**分子量:** 298,3860

[0559] 分离为黄色油状物 ( $\text{dr}=1:1$ )。 $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  7.40 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 4.34-4.26 (m, 2H), 3.98 (dd,  $J=9.6, 3.9\text{Hz}$ , 1H), 3.90 (s, 1H), 2.97-2.89 (m, 4H), 2.83 (dd,  $J=13.8, 4.2\text{Hz}$ , 1H), 2.30 (dd,  $J=13.8, 9.7\text{Hz}$ , 1H), 2.09 (app. 五重峰,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 1.62 (宽单峰, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.35 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  173.2 (C), 145.3 (C), 144.8 (C), 134.3 (C), 125.6 (CH), 124.5 (CH), 123.4 (CH), 122.2 (C), 72.8 (CH), 61.8 ( $\text{CH}_2$ ), 57.5 (CH), 44.2 (C), 42.8 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.1

$(\text{CH}_3)_2$ , 14.4 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; IR (膜)  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2940, 2234, 1735, 1447, 1378, 1209, 1139, 1097, 1032, 826  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}^+$  的 HRMS (ESI) 计算值: ( $\text{M}+\text{Na}$ ) 321.1579, 实测值 321.1577。

[0560] 外消旋- (2S,4S,5S)-4-氰基-4-甲基-5- (1- (苯磺酰基) -1H-吲哚-3-基) 吡咯烷-2-甲酸乙酯:



[0561]

化学式:  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 

精确质量: 437.1409

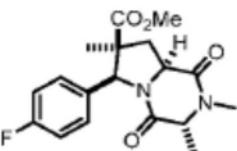
分子量: 437.5140

[0562] 分离为黄色高粘性油。 $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 7.93 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.59 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 7.32 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.23 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 4.35-4.28 (m, 2H), 4.27 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 2.88 (dd,  $J=13.7, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 2.81 (宽单峰, 1H), 2.33 (dd,  $J=13.7, 9.8\text{Hz}$ , 1H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.7 (C), 137.9 (C), 135.1 (C), 134.0 (CH), 129.8 (C), 129.4 (CH), 127.2 (CH), 125.2 (CH), 125.1 (CH), 123.4 (CH), 122.2 (C), 119.8 (CH), 119.1 (C), 113.9 (CH), 64.6 (CH), 61.9 (CH<sub>2</sub>), 57.4 (CH), 44.6 (C), 42.6 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>) ppm; IR (膜)  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2980, 2235, 1735, 1606, 1447, 1369, 1273, 1212, 1176, 1125, 1092, 1024, 979, 858, 750, 722  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{SNa}^+$  的 HRMS (ESI) 计算值: ( $\text{M}+\text{Na}$ ) 460.1307, 实测值 460.1305。

[0563] 实施例3

[0564] 用于通过吡咯烷酯与2-氯烷酰基氯和胺的顺序反应形成二酮哌嗪的一般工序。

[0565] 外消旋- (3R,6S,7S,8aS)-6- (4-氟苯基) -2,3,7-三甲基-1,4-二氧代八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲酸甲酯:



[0566]

化学式:  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_4$ 

精确质量: 348.1485

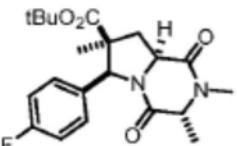
[0567] 将对应吡咯烷 (1.0当量) 溶解于10mL的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 并且用冰浴冷却至0°C。添加三乙胺 (1.2当量), 接着逐滴添加2-氯丙酰氯的溶液 (1.2当量, 50% v/v 于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中)。将此混合物在冷却下搅拌1小时, 接着在除去冰浴之后搅拌1小时。然后将中间体  $\alpha$ -氯酰胺直接萃取 (3x  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 并且在真空中除去挥发物之后分离为棕色泡沫。将对应的酰胺再溶解于10mL的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中并且与相等体积的40%  $\text{MeNH}_2$  水溶液合并以得到双相混合物, 将所述双相混合物在室温下搅拌12-16小时。萃取此混合物得到呈黄色泡沫的粗二酮哌嗪 (DKP) 产物 (纯度50%-80%)。将此残余物与  $\text{MeOH}$  (1M) 搅拌1小时, 因此获得约70%产率的无色固体。用于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的甲醇溶液研磨此材料 (通常通过剧烈搅拌加速), 在过滤并在高真空下干燥之后得到呈无色固体的主要DKP立体异构体。纯DKP立体异构体或DKP异构体的固体5:1混合物可用于随后

硫化步骤中。

[0568]  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta/\text{ppm}$  7.00-7.10 (2H, m), 6.91 (2H, t,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 4.81 (1H, s), 4.36 (1H, dd,  $J=6.5, 11.5\text{Hz}$ ), 3.81 (1H, q,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 3.22 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.90-2.95 (1H, m), 2.16 (1H, dd,  $J=6.5, 14.0\text{Hz}$ ), 1.53 (3H, s), 1.44 (3H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta/\text{ppm}$  172.1 (C), 167.3 (C), 166.9 (C), 162.3 (C, d,  $J=249\text{Hz}$ ), 133.6 (C, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 128.3 (2CH, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 115.2 (2CH, d,  $J=21\text{Hz}$ ), 69.4 (CH), 60.9 (CH), 56.9 (CH), 53.3 (C), 51.9 ( $\text{CH}_3$ ), 34.4 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_3$ ), 24.2 ( $\text{CH}_3$ ), 15.3 ( $\text{CH}_3$ )。IR (膜) :  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2975, 2929, 1736, 1677, 1605, 1509, 1433, 1401, 1299, 1248, 1225, 1126, 1158, 849。LR-MS: 371.07 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ );  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}$  的 HR-MS (ESI) 计算值: 349.1564 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 实测值: 349.1570。

[0569] 外消旋-(3R,6S,7S,8aS)-6-(4-氟苯基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧代八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲酸叔丁酯:

[0570]

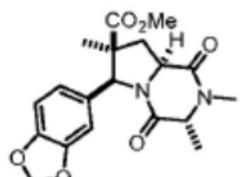


化学式:  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_4$   
精确质量: 390.1955

[0571]  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta/\text{ppm}$  7.06-7.13 (2H, m), 6.91-6.95 (2H, m), 4.76 (1H, s), 4.34 (1H, dd,  $J=7.0, 12.0\text{Hz}$ ), 3.79 (1H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.00 (3H, s), 2.92-3.00 (1H, m), 2.17 (1H, dd,  $J=6.5, 14.0\text{Hz}$ ), 1.51 (3H, s), 1.45 (3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.05 (9H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta/\text{ppm}$  170.8 (C), 167.3 (C), 166.7 (C), 162.3 (C, d,  $J=250\text{Hz}$ ), 134.2 (C), 129.2 (2CH), 115.1 (2CH, d,  $J=21\text{Hz}$ ), 81.4 (C), 69.3 (CH), 60.8 (CH), 56.7 (CH), 53.4 (C), 34.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.9 ( $\text{CH}_3$ ), 27.3 (3 $\text{CH}_3$ ), 25.2 ( $\text{CH}_3$ ), 15.2 ( $\text{CH}_3$ )。IR (膜) :  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2977, 2934, 1724, 1673, 1510, 1452, 1430, 1401, 1369, 1304, 1250, 1228, 1167, 1124, 848, 734。LR-MS: 413.2 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ );  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4\text{FNa}$  的 HR-MS (ESI) 计算值: 413.1852 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 实测值: 413.1846。

[0572] 外消旋-(3R,6S,7S,8aS)-6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧代八氢吡咯并-[1,2-a]吡嗪-7-甲酸甲酯:

[0573]

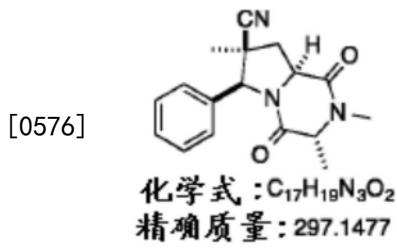


化学式:  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$   
精确质量: 374.1478

[0574] 分离为非对映异构体的8:1混合物, 报道了主要异构体的数据。 $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta/\text{ppm}$  6.68 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.54 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.51 (1H, s), 5.90 (2H, s), 4.78 (1H), 4.36 (1H, dd,  $J=6.5, 11.5\text{Hz}$ ), 3.85 (1H, app. t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.32 (3H, s), 3.03 (3H, s), 2.90-3.00 (1H, m), 2.16 (1H, dd,  $J=6.5, 8.5\text{Hz}$ ), 1.53 (3H, s), 1.41 (3H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta/\text{ppm}$  172.09 (C), 167.2 (C), 166.8 (C), 147.5 (C), 147.3 (C), 131.4 (C), 120.3 (CH), 108.0 (CH), 106.9 (CH), 101.1 ( $\text{CH}_2$ ), 69.8 (CH), 60.8 (CH), 56.8 ( $\text{CH}_3$ ), 53.2 (C),

51.9 (CH), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>3</sub>), 24.1 (CH<sub>3</sub>), 15.2 (CH<sub>3</sub>)。LR-MS: 416.1 [M+Na]<sup>+</sup>; IR (膜) : v/cm<sup>-1</sup> 2953, 2949, 1735, 1672, 1490, 1432, 1294, 1245, 1122, 1037。C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na的HR-MS (ESI) 计算值: 397.1375 [M+Na]<sup>+</sup>, 实测值: 397.1367。

[0575] 外消旋-(3R,6S,7S,8aS)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧代-6-苯基八氢吡咯并-[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



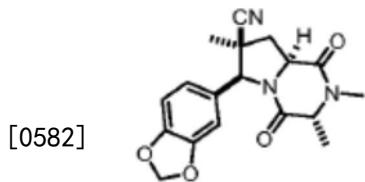
[0577] <sup>1</sup>H-NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm 7.39-7.33 (3H, m), 7.12 (2H, d, J=7.2Hz), 4.91 (1H, s), 4.40 (1H, dd, J=6.6, 11.4Hz), 3.91 (1H, q, J=3.6, 7.2Hz), 3.05 (3H, s), 2.79 (1H, t, J=11.4Hz), 2.46 (1H, dd, J=6.6, 13.2Hz), 1.69 (3H, s), 1.48 (3H, d, J=7.2Hz); <sup>13</sup>C-NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm 166.7 (C), 166.2 (C), 136.9 (C), 129.2 (2CH), 129.1 (2CH), 126.1 (CH), 119.9 (C), 69.8 (CH), 60.9 (CH), 56.3 (CH), 42.6 (C), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>3</sub>), 25.3 (CH<sub>3</sub>), 15.4 (CH<sub>3</sub>); IR (膜) : v/cm<sup>-1</sup> 2981, 2937, 2244, 1673; LR-MS: 320.1 [M+Na]<sup>+</sup>; C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na的HR-MS (ESI) 计算值: 320.1375, 实测值: 320.1380。

[0578] 外消旋-(3R,6S,7S,8aS)-6-(4-氟苯基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧代八氢吡咯并-[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



[0580] <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm 7.13-7.05 (4H, m), 4.90 (1H, s), 4.39 (1H, dd, J=6.5, 11.0Hz), 3.90 (1H, q, J=7.0Hz), 3.06 (3H, s), 2.76 (1H, t, J=12.0Hz), 2.47 (1H, dd, J=6.5, 13.5Hz), 1.69 (3H, s), 1.49 (3H, d, J=7.5Hz); <sup>13</sup>C-NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm 166.8 (C), 166.1 (C), 163.0 (C, d, J=247Hz), 132.8 (C, d, J=3Hz), 127.9 (2CH, d, J=8Hz), 119.8 (C), 116.2 (2CH, d, J=22Hz), 69.2 (CH), 60.9 (CH), 56.3 (CH), 42.6 (C), 36.8 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>3</sub>), 25.3 (CH<sub>3</sub>), 15.4 (CH<sub>3</sub>); IR (膜) : v/cm<sup>-1</sup> 2989, 2940, 2241, 1681; LR-MS: 338.1 [M+Na]<sup>+</sup>; C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na的HR-MS (ESI) 计算值: 338.1281, 实测值338.1283。

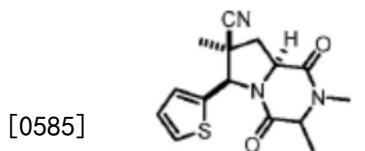
[0581] 外消旋-(3R,6S,7S,8aS)-6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧代八氢吡咯并[1,2-a]-吡嗪-7-甲腈:

化学式:  $C_{18}H_{19}N_3O_4$ 

精确质量: 341.1376

[0583]  $^1H$ -NMR (500MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$ /ppm 6.79 (1H, d,  $J=9.0Hz$ ) , 6.63 (1H, d,  $J=9.0Hz$ ) , 6.57 (1H, s) , 5.96 (2H, s) , 4.82 (1H, s) , 4.36 (1H, dd,  $J=6.5,11.0Hz$ ) , 3.90 (1H, app q,  $J=7.0Hz$ ) , 3.04 (3H, s) , 2.76 (1H, app t,  $J=7.0Hz$ ) , 2.45 (1H, dd,  $J=6.5,13.5Hz$ ) , 1.66 (3H, s) , 1.47 (3H, d,  $J=7.0Hz$ ) ;  $^{13}C$ -NMR (125MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$ /ppm 166.6 (C) , 166.0 (C) , 148.2 (C) , 148.1 (C) , 130.8 (C) , 119.9 (CH) , 119.8 (C) , 108.6 (CH) , 106.2 (CH) , 101.4 ( $CH_2$ ) , 69.6 (CH) , 60.8 (CH) , 56.1 (CH) , 42.6 (C) , 36.7 ( $CH_2$ ) , 32.0 ( $CH_3$ ) , 25.1 ( $CH_3$ ) , 15.3 ( $CH_3$ ) 。LR-MS: 364.0M + $Na^+$ ; IR (膜)  $\nu/cm^{-1}$ : 2982, 2917, 2244, 1671, 1491, 1447, 1246, 1037, 925, 721  $\nu/cm^{-1}$ 。 $C_{18}H_{19}N_3O_4Na$ 的HR-MS (ESI) 计算值: 364.1273 ( $M+Na^+$ ) , 实测值: 364.1273。

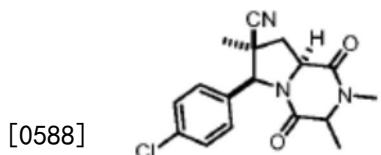
[0584] 外消旋- (6R,7S,8aS) -2,3,7-三甲基-1,4-二氧代-6- (噻吩-2-基) 八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:

化学式:  $C_{15}H_{17}N_3O_2S$ 

精确质量: 303.1041

[0586]  $^1H$ -NMR (500MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$ /ppm 7.31 (1H, m) , 7.11 (1H, s) , 7.06 (1H, m) , 5.27 (1H, s) , 4.39 (1H, dd,  $J=6.5,11.0Hz$ ) , 3.95 (1H, q,  $J=7.5Hz$ ) , 3.08 (3H, s) , 3.00 (1H, app t,  $J=13.0Hz$ ) , 2.56 (1H, dd,  $J=6.5,13.0Hz$ ) , 1.72 (3H, s) , 1.52 (3H, d,  $J=7.5Hz$ ) ;  $^{13}C$ -NMR (125MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$ /ppm 166.9 (C) , 166.0 (C) , 140.4 (C) , 127.5 (CH) , 127.0 (CH) , 125.5 (CH) , 119.6 (C) , 65.3 (CH) , 60.8 (CH) , 55.8 (CH) , 42.9 (C) , 36.8 ( $CH_2$ ) , 32.2 ( $CH_3$ ) , 24.5 ( $CH_3$ ) , 15.4 ( $CH_3$ ) 。IR (膜) :  $\nu/cm^{-1}$  2981, 2935, 2246, 1672, 1447, 1428, 1402, 1301, 1229, 1065, 915, 722。LR-MS: 326.0M + $Na^+$ 。 $C_{15}H_{17}N_3O_2SNa$ 的HR-MS (ESI) 计算值: 326.0939 ( $M+Na^+$ ) , 实测值: 326.0942。

[0587] 外消旋- (6S,7S,8aS) -6- (4-氯苯基) -2,3,7-三甲基-1,4-二氧代八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:

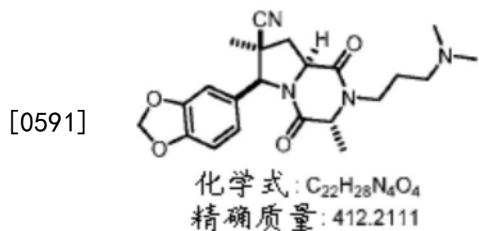
化学式:  $C_{17}H_{18}ClN_3O_2$ 

精确质量: 331.1068

[0589]  $^1H$ -NMR (500MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$ /ppm 7.35 (2H, d,  $J=8.5Hz$ ) , 7.07 (2H, d,  $J=8.5Hz$ ) , 4.88 (1H, s) , 4.39 (1H, dd,  $J=6.5,11.5Hz$ ) , 3.90 (1H, q,  $J=7.5Hz$ ) , 3.06 (3H, s) , 2.76 (1H,

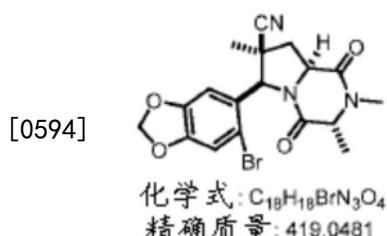
app t,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 2.48 (1H, dd,  $J=6.5, 8.5\text{Hz}$ ), 1.70 (3H, s), 1.49 (3H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm}$  166.7 (C), 166.0 (C), 135.4 (C), 135.1 (C), 129.4 (2CH), 127.5 (2CH), 119.7 (C), 69.2 (CH), 60.9 (CH), 56.3 (CH), 42.4 (C), 36.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_3$ ), 25.3 ( $\text{CH}_3$ ), 15.4 ( $\text{CH}_3$ )。IR (膜):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2981, 2919, 2852, 2246, 1673, 1490, 1430, 1303, 1235, 1093, 731。LR-MS: 354.0M+ $\text{Na}^+$ 。 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{ClNa}$ 的HR-MS (ESI) 计算值: 354.0985 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 实测值: 354.0981。

[0590] 外消旋-(3R,6S,7S,8aS)-6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2-(3-(二甲基氨基)丙基)-3,7-二甲基-1,4-二氧化代八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



[0592] 分离为非对映异构体的8:1混合物, 报道了主要异构体的数据。 $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm}$  6.74 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.56 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, s), 5.91 (2H, s), 4.80 (1H, s), 4.35 (1H, dd,  $J=6.5, 11.0\text{Hz}$ ), 4.02 (1H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.83 (1H, dt,  $J=7.5, 13.5\text{Hz}$ ), 3.00 (1H, dt,  $J=7.5, 13.5\text{Hz}$ ), 2.74 (1H, app t,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 2.40 (1H, dd,  $J=6.5, 13.5\text{Hz}$ ), 2.20-2.30 (2H, m), 2.14 (6H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.62 (3H, s), 1.43 (3H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm}$  167.1 (C), 166.3 (C), 148.3 (C), 148.2 (C), 131.0 (C), 119.9 (C), 119.7 (CH), 108.6 (CH), 106.3 (CH), 101.5 ( $\text{CH}_2$ ), 69.4 (CH), 59.3 (CH), 56.3 ( $\text{CH}_2$ ), 56.2 (CH), 45.4 (2 $\text{CH}_3$ ), 43.3 (C), 42.7 ( $\text{CH}_2$ ), 36.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_3$ ), 16.0 ( $\text{CH}_3$ )。IR (膜):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2979, 2943, 2822, 2781, 2244, 1672, 1491, 1448, 1427, 1245, 1037, 929, 811, 735。LR-MS: 435.3M+ $\text{Na}^+$ 。 $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$ 的HR-MS (ESI) 计算值: 435.2008 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 实测值: 435.2015。

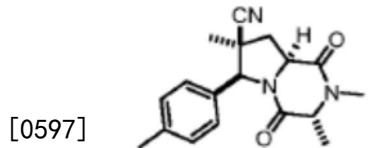
[0593] 外消旋-(3R,6R,7S,8aS)-6-(6-溴苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧化代八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



[0595] 分离为非对映异构体的3:1混合物, 报道了主要异构体的数据。 $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm}$  7.07 (1H, s), 6.34 (1H, s), 5.98 (2H, s), 5.34 (1H, s), 4.36 (1H, dd,  $J=6.5, 12.0\text{Hz}$ ), 3.92 (1H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.04 (3H, s), 2.66 (1H, app t,  $J=13.0\text{Hz}$ ), 2.48 (1H, dd,  $J=6.5, 13.0\text{Hz}$ ), 1.74 (3H, s), 1.47 (3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm}$  166.5 (C), 166.0 (C), 148.7 (C), 148.1 (C), 129.1 (C), 119.7 (C), 115.0 (C), 113.5 (CH), 105.0 (CH), 102.3 ( $\text{CH}_2$ ), 68.2 (CH), 60.8 (CH), 56.4 (CH), 42.2 (C), 37.4 ( $\text{CH}_2$ ), 31.8 ( $\text{CH}_3$ ), 24.9 ( $\text{CH}_3$ ), 15.5 ( $\text{CH}_3$ )。IR (膜):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2982, 2246, 1675, 1503, 1478, 1429, 1402, 1307, 1248,

1120, 1036, 928。LR-MS: 435.3;  $C_{18}H_{18}BrN_3O_4Na$  的 HR-MS (ESI) 计算值: 442.0378 ( $M+Na^+$ ) , 实测值: 442.0369。

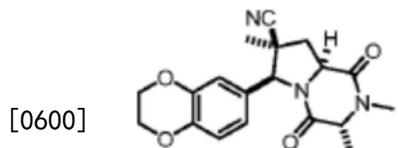
[0596] 外消旋- (3R,6S,7S,8aS) -2,3,7-三甲基-1,4-二氧代-6- (对甲苯基) 八氢吡咯并 [1,2-a] 吡嗪-7-甲腈:



化学式:  $C_{18}H_{21}N_3O_2$   
精确质量: 311.1634

[0598]  $^1H$ -NMR (500MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ /ppm 7.17 (2H, d,  $J=7.5Hz$ ) , 7.01 (2H, d,  $J=7.5Hz$ ) , 4.88 (1H, s) , 4.38 (1H, dd,  $J=7.0, 11.0Hz$ ) , 3.89 (1H, q,  $J=7.0Hz$ ) , 3.04 (3H, s) , 2.79 (1H, app t,  $J=12.5Hz$ ) , 2.44 (1H, dd,  $J=6.5, 12.5Hz$ ) , 2.32 (3H, s) , 1.67 (3H, s) , 1.47 (3H, d,  $J=7.0Hz$ ) ;  $^{13}C$ -NMR (125MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ /ppm 166.7 (C) , 166.2 (C) , 138.9 (C) , 134.0 (C) , 129.8 (2CH) , 125.9 (2CH) , 120.0 (C) , 69.6 (CH) , 60.9 (CH) , 56.2 (CH) , 42.6 (C) , 36.7 ( $CH_2$ ) , 32.1 ( $CH_3$ ) , 25.2 ( $CH_3$ ) , 21.3 ( $CH_3$ ) , 15.4 ( $CH_3$ ) 。IR (膜):  $\nu/cm^{-1}$  3054, 2982, 2935, 2877, 2243, 1681, 1515, 1452, 1430, 1402, 1306, 1246, 1230, 1063, 804, 734。LR-MS: 334.0M+ $Na^+$ 。 $C_{18}H_{21}N_3O_2Na$  的 HR-MS (ESI) 计算值: 334.1531, 实测值: 334.1536。此样品的结构和相对构型通过单晶X-射线分析来确认。

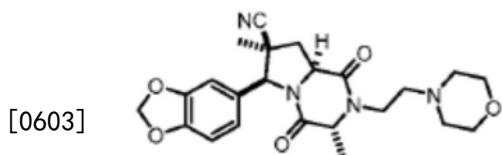
[0599] 外消旋- (3R,6S,7S,8aS) -6- (2,3-二氢苯并 [b] [1,4] 二氧芑-6-基) -2,3,7-三甲基-1,4-二氧代八氢-吡咯并 [1,2-a] 吡嗪-7-甲腈:



化学式:  $C_{19}H_{21}N_3O_4$   
精确质量: 355.1532

[0601]  $^1H$ -NMR (500MHz, 1:1  $d_4$ -MeOD/ $CDCl_3$ ):  $\delta$ /ppm 6.61 (1H, d,  $J=7.0Hz$ ) , 6.38 (2H, m) , 4.59 (1H, s) , 4.28 (1H, m) , 4.00 (4H, m) , 3.69 (1H, q,  $J=9.0Hz$ ) , 2.82 (3H, s) , 2.48 (1H, app t,  $J=12.0Hz$ ) , 2.23 (1H, dd,  $J=8.5, 12.0Hz$ ) , 1.45 (3H, s) , 1.26 (3H, d,  $J=9.0Hz$ ) ;  $^{13}C$ -NMR (125MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ /ppm 167.3 (C) , 166.6 (C) , 144.0 (C) , 143.7 (C) , 130.2 (C) , 120.0 (C) , 119.1 (CH) , 117.6 (CH) , 114.9 (CH) , 69.3 (CH) , 64.3 (2CH<sub>2</sub>) , 60.8 (CH) , 56.1 (CH) , 42.7 (C) , 36.5 (CH<sub>2</sub>) , 31.9 (CH<sub>3</sub>) , 24.7 (CH<sub>3</sub>) , 14.9 (CH<sub>3</sub>) 。IR (膜):  $\nu/cm^{-1}$  3056.3, 2982.2, 2936.7, 2878.2, 2244.2, 1672.0, 1509.0, 1450.8, 1432.5, 1307.3, 1287.9, 1067.0, 886.5。LR-MS: 378.1M+ $Na^+$ 。 $C_{19}H_{21}N_3O_4Na$  的 HR-MS (ESI) 计算值: 378.1430, 实测值: 378.1433。

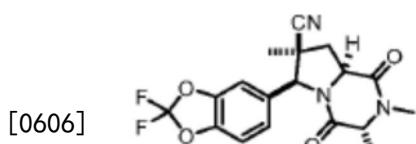
[0602] 外消旋- (3R,6S,7S,8aS) -6- (苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基) -3,7-二甲基-2- (2-吗啉代乙基) -1,4-二氧代八氢吡咯并 [1,2-a] 吡嗪-7-甲腈:



化学式:  $C_{23}H_{28}N_4O_5$   
精确质量: 440.2060

[0604]  $^1H$ -NMR (500MHz, 1:1d<sub>4</sub>-MeOD/CDCl<sub>3</sub>) : δ/ppm 6.61 (1H, d, J=9.5Hz) , 6.49 (1H, d, J=9.5Hz) , 6.36 (1H, s) , 5.77 (2H, s) , 4.67 (1H, s) , 4.31 (1H, dd, J=6.5, 11.0Hz) , 3.88 (1H, q, J=9.0Hz) , 3.80 (1H, m) , 3.44-3.50 (4H, m) , 2.88-2.95 (1H, m) , 2.55 (1H, app t, J=6.5Hz) , 2.20-2.45 (7H, m) , 1.49 (3H, s) , 1.31 (3H, d, J=9.0Hz) ;  $^{13}C$ -NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ/ppm 167.4 (C) , 166.5 (C) , 148.2 (C) , 148.1 (C) , 131.0 (C) , 120.2 (CH) , 120.0 (C) , 108.5 (CH) , 105.8 (CH) , 101.5 (CH<sub>2</sub>) , 69.4 (CH) , 66.9 (2CH<sub>2</sub>) , 59.7 (CH) , 56.4 (CH<sub>2</sub>) , 56.1 (CH) , 53.7 (2CH<sub>2</sub>) , 42.8 (C) , 41.6 (CH<sub>2</sub>) , 36.5 (CH<sub>2</sub>) , 24.8 (CH<sub>3</sub>) , 15.6 (CH<sub>3</sub>) 。IR (膜) : v/cm<sup>-1</sup> 2955.4, 2858.2, 2812.5, 2243.7, 1672.0, 1491.0, 1448.4, 1426.9, 1295.8, 1245.8, 1115.3, 1036.5, 922.1。LR-MS: 441.3M+H<sup>+</sup>。 $C_{23}H_{28}N_4O_5Na$ 的HR-MS (ESI) 计算值: 463.1957, 实测值463.1946。

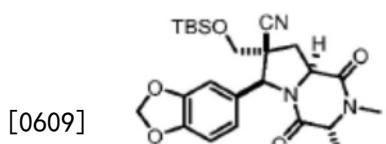
[0605] 外消旋-(3R,6S,7S,8aS)-6-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧代八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



化学式:  $C_{18}H_{17}F_2N_3O_4$   
分子量: 377.3478

[0607]  $^1H$ -NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ/ppm 7.07 (1H, d, J=8.0Hz) , 6.90 (1H, d, J=8.0Hz) , 6.83 (1H, s) , 4.88 (1H, s) , 4.36-4.43 (1H, dd, J=6.5, 11.5Hz) , 3.92 (1H, q, J=7.0Hz) , 3.07 (3H, s) , 2.76 (1H, app t, J=12.0Hz) , 2.51 (1H, dd, J=6.5, 13.5Hz) , 1.71 (3H, s) , 1.50 (3H, d, J=7.0Hz) ;  $^{13}C$ -NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ/ppm 166.8 (C) , 165.9 (C) , 144.2 (C) , 144.1 (C) , 133.3 (C) , 131.7 (CF<sub>2</sub>, t, J=255Hz) , 121.9 (CH) , 119.6 (C) , 110.0 (CH) , 107.4 (CH) , 69.4 (CH) , 60.5 (CH) , 56.3 (CH) , 42.6 (C) , 36.9 (CH<sub>2</sub>) , 32.2 (CH<sub>3</sub>) , 25.3 (CH<sub>3</sub>) , 15.4 (CH<sub>3</sub>) 。IR (膜) : v/cm<sup>-1</sup> 2984, 2939, 2246, 1674, 1500, 1452, 1429, 1403, 1241, 1150, 912, 732。LR-MS: 400.2 (M+Na<sup>+</sup>) ;  $C_{18}H_{17}N_3O_4F_2Na$ 的HR-MS (ESI) 计算值: 400.1085, 实测值: 400.1092。

[0608] 外消旋-(3R,6S,7R,8aS)-6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-7-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,3-二甲基-1,4-二氧代八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:

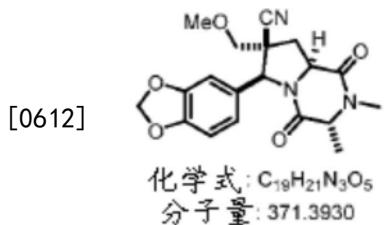


化学式:  $C_{24}H_{33}N_3O_5Si$   
分子量: 471.6290

[0610]  $^1H$ -NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ/ppm 6.73 (1H, d, J=9.0Hz) , 6.2-7.0 (2H, br s) , 5.95 (2H, d, J=9.0Hz) , 5.35 (1H, s) , 4.62 (1H, 1H, m) , 3.88 (1H, q, J=7.5Hz) , 3.29 (1H, d, J=9.5Hz) , 3.21 (1H, d, J=9.5Hz) , 3.05 (3H, s) , 2.58-2.62 (1H, m) , 2.26 (1H, app t, J=

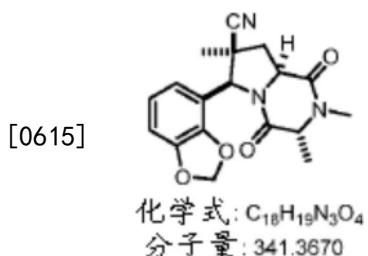
12.0Hz), 1.52(3H,d,J=7.5Hz), 0.88(9H,s), 0.01(3H,s), -0.02(3H,s);  $^{13}\text{C}$ -NMR(125MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm 166.4(C), 166.2(C), 148.0(2C), 128.2(C), 121.7(C), 108.5(CH), 101.5(CH<sub>2</sub>), 66.6(CH), 63.5(CH<sub>2</sub>), 61.1(CH), 57.0(CH), 49.2(C), 33.1(CH<sub>2</sub>), 32.1(CH<sub>3</sub>), 25.7(3CH<sub>3</sub>), 18.2(C), 15.4(CH<sub>3</sub>), -5.6(2CH<sub>3</sub>), 未观察到2芳香族CH。IR(膜): ν/cm<sup>-1</sup> 2930, 2884, 2857, 2240, 1678, 1490, 1448, 1402, 1245, 1105, 1039, 928, 840, 780, 732。LR-MS: 494.3(M+Na<sup>+</sup>); C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>SiNa的HR-MS(ESI)计算值: 494.2087, 实测值: 494.2068。

[0611] 外消旋-(3R,6S,7R,8aS)-6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-7-(甲氧基甲基)-2,3-二甲基-1,4-二氧化代-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



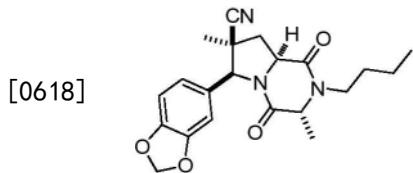
[0613]  $^1\text{H}$ -NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm 6.78(1H,d,J=8.0Hz), 6.65(1H,d,J=8.0Hz), 6.59(1H,s), 5.95(2H,s), 5.03(1H,s), 4.36(1H,dd,J=7.0,11.0Hz), 3.88(1H,q,J=7.0Hz), 3.62(2H,s), 3.48(3H,s), 3.02(3H,s), 2.74(1H,app t,J=11.5Hz), 2.67(1H,dd,J=7.5,14.0Hz), 1.44(3H,d,J=7.0Hz);  $^{13}\text{C}$ -NMR(125MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm 166.7(C), 166.2(C), 148.3(C), 148.2(C), 130.8(C), 120.0(CH), 118.3(C), 108.8(CH), 106.4(CH), 101.5(CH<sub>2</sub>), 74.8(CH<sub>2</sub>), 65.4(CH), 60.8(CH), 59.8(CH<sub>3</sub>), 56.8(CH), 48.7(C), 33.7(CH<sub>2</sub>), 32.1(CH<sub>3</sub>), 15.3(CH<sub>3</sub>)。

[0614] 外消旋-(3R,6R,7S,8aS)-6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧化代八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



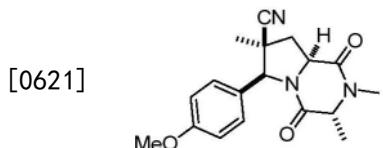
[0616]  $^1\text{H}$ -NMR(500MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 390K): δ/ppm 6.85(2H,br s), 6.65(1H,br s), 6.00(1H, s), 5.92(1H,s), 4.96(1H,s), 4.67(1H,dd,J=6.5,10.5Hz), 3.95(1H,q,J=7.0Hz), 2.97(3H,s), 2.58-2.67(1H,m), 2.44-2.55(1H,m), 1.72(3H,s), 1.46(3H,d,J=7.0Hz);  $^{13}\text{C}$ -NMR(125MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 390K): δ/ppm 166.8(C), 166.6(C), 147.9(C), 145.0(C), 122.1(CH), 121.1(C), 120.5(CH), 108.7(CH), 101.4(CH<sub>2</sub>), 65.6(CH), 60.6(CH), 56.4(CH), 42.7(C), 38.1(CH<sub>2</sub>), 31.8(CH<sub>3</sub>), 25.0(CH<sub>3</sub>), 15.6(CH<sub>3</sub>)。IR(膜): ν/cm<sup>-1</sup> 3056, 2981, 2895, 2244, 1672, 1460, 1432, 1402, 1251, 1066, 928, 731。LR-MS: 342.1(M+H<sup>+</sup>); C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Na的HR-MS(ESI)计算值: 364.1273, 实测值364.1267。

[0617] 外消旋-(3R,6S,7S,8aS)-6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2-丁基-3,7-二甲基-1,4-二氧化代-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



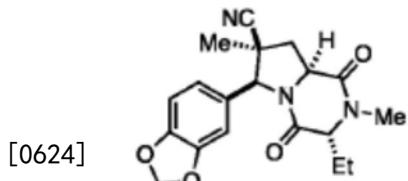
[0619]  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta/\text{ppm}$  6.79 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ) , 6.60 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ) , 6.55 (1H, s) , 5.96 (2H, s) , 4.82 (1H, s) , 4.38 (1H, dd,  $J=6.5, 11.0\text{Hz}$ ) , 3.95 (1H, app q,  $J=7.0\text{Hz}$ ) , 2.99 (1H, m) , 2.81 (1H, app t,  $J=7.0\text{Hz}$ ) , 2.43 (1H, dd,  $J=6.5, 13.5\text{Hz}$ ) , 1.60 (2H, m) , 1.56 (3H, s) , 1.45 (3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ) , 1.38 (2H, m) , 0.96 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) ;  $^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta/\text{ppm}$  167.2 (C) , 166.3 (C) , 148.6 (C) , 148.4 (C) , 131.1 (C) , 120.0 (CH) , 119.9 (C) , 108.8 (CH) , 106.4 (CH) , 101.7 ( $\text{CH}_2$ ) , 69.7 (CH) , 59.0 (CH) , 56.5 (CH) , 44.8 (C) , 42.9 ( $\text{CH}_2$ ) , 36.9 ( $\text{CH}_2$ ) , 30.0 ( $\text{CH}_2$ ) , 25.4 ( $\text{CH}_3$ ) , 20.2 ( $\text{CH}_2$ ) , 16.2 ( $\text{CH}_3$ ) . LR-MS: 406.2M $+\text{Na}^+$ ; IR(膜):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2982, 2917, 2244, 1671, 1491, 1447, 1246, 1037, 925, 721 $\nu/\text{cm}^{-1}$ 。  
 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ 的HR-MS(ESI)计算值: 406.1713 (M $+\text{Na}^+$ ) , 实测值: 406.1730。

[0620] 外消旋-(3R,6S,7S,8aS)-6-(4-甲氧基苯基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧代八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



[0622]  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta/\text{ppm}$  7.05 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ) , 6.88 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ) , 4.88 (1H, s) , 4.39 (1H, dd,  $J=6.5, 11.5\text{Hz}$ ) , 3.90 (1H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ) , 3.79 (3H, s) , 3.05 (3H, s) , 2.80 (1H, app t,  $J=12.0\text{Hz}$ ) , 2.46 (1H, dd,  $J=6.5, 8.5\text{Hz}$ ) , 1.70 (3H, s) , 1.48 (3H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ) ;  $^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta/\text{ppm}$  166.6 (C) , 166.2 (C) , 159.9 (C) , 128.9 (C) , 127.2 (2CH) , 119.9 (C) , 114.4 (2CH) , 69.3 (CH) , 60.9 (CH) , 56.1 (CH) , 55.2 (CH<sub>3</sub>) , 42.6 (C) , 36.6 ( $\text{CH}_2$ ) , 32.1 ( $\text{CH}_3$ ) , 25.1 ( $\text{CH}_3$ ) , 15.3 ( $\text{CH}_3$ ) 。IR(膜):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2981, 2919, 2852, 2246, 1673, 1490, 1303, 1235, 1093, 756。 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}$ 的HR-MS(ESI)计算值: 350.1475 (M $+\text{Na}^+$ ) , 实测值: 350.1465。

[0623] 外消旋-(3R,6S,7S,8aS)-6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-3-乙基-2,7-二甲基-1,4-二氧代-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:

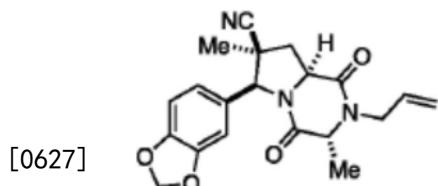


化学式:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$   
 精确质量: 355.1532  
 分子量: 355,3940

[0625] 通过在60°C下进行与甲胺的反应过夜来从对应的吡咯烷酯和2-氯丁酰氯制备。分离为非对映异构体的9:1混合物;报道主要异构体的NMR数据。 $^1\text{H-NMR}$  (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.79 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) , 6.63 (dd,  $J=8.0, 1.9\text{Hz}$ , 1H) , 6.56 (t,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H) , 5.96 (s, 2H) , 4.83 (s, 1H) , 4.41 (dd,  $J=8.0, 1.9\text{Hz}$ , 1H) , 3.77 (dd,  $J=7.5, 6.3\text{Hz}$ , 1H) , 3.08 (s, 3H) , 2.76 (dd, J

$\delta = 13.0, 11.7\text{Hz}, 1\text{H}$ , 2.45 (dd,  $J = 13.2, 6.7\text{Hz}, 1\text{H}$ , 1.95-1.92 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.07 (t,  $J = 7.4\text{Hz}, 3\text{H}$ ) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.4 (C), 166.2 (C), 148.4 (C), 148.3 (C), 131.0 (C), 120.0 (CH), 119.9 (C), 108.8 (CH), 106.3 (CH), 101.6 ( $\text{CH}_2$ ), 69.9 (CH), 66.8 (CH), 56.3 (CH), 42.7 (C), 37.0 ( $\text{CH}_2$ ), 33.5 ( $\text{CH}_3$ ), 25.4 ( $\text{CH}_3$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2$ ), 10.6 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; IR (膜)  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2929, 2245, 1672, 1491, 1446, 1402, 1246, 1038, 916, 821, 730  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}^+$  的 HRMS (ESI) 计算值: (M+Na) 378.1430, 实测值 378.1433。

[0626] 外消旋-(3R,6S,7S,8aS)-2-烯丙基-6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-3,7-二甲基-1,4-二氧化代-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



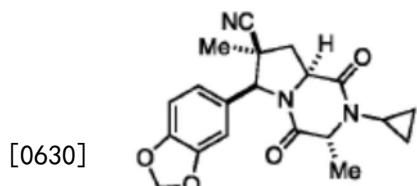
化学式:  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$

精确质量: 367.1532

分子量: 367,4050

[0628] 环化成二酮哌嗪在  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1) 溶剂混合物中在 80 °C 下进行过夜。 $^1\text{H-NMR}$  (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.80-6.78 (m, 1H), 6.63-6.61 (m, 1H), 6.56 (d,  $J = 1.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 5.98-5.96 (m, 2H), 5.81-5.74 (m, 1H), 5.27 (dd,  $J = 10.2, 1.1\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 5.24 (dd,  $J = 17.0, 1.1\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 4.84 (s, 1H), 4.50 (ddt,  $J = 15.3, 5.3, 1.4\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 4.41 (dd,  $J = 11.7, 6.7\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 3.97 (q,  $J = 7.4\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 3.68 (dd,  $J = 15.2, 6.8\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 2.82 (dd,  $J = 13.3, 11.5\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 2.46 (dd,  $J = 13.3, 6.8\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 1.68 (s, 3H), 1.48 (d,  $J = 7.4\text{Hz}, 3\text{H}$ ) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.0 (C), 166.1 (C), 148.4 (C), 148.3 (C), 131.8 (CH), 131.0 (C), 119.9 (CH), 119.3 ( $\text{CH}_2$ ), 108.8 (CH), 106.3 (CH), 101.6 ( $\text{CH}_2$ ), 69.6 (CH), 58.2 (CH), 56.3 (CH), 54.7 (C), 47.1 ( $\text{CH}_2$ ), 42.8 (C), 36.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_3$ ), 16.0 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; IR (膜)  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2924, 2853, 2244, 1674, 1505, 1448, 1427, 1294, 1246, 1184, 1101, 1038, 933, 859, 809, 735  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}^+$  的 HRMS (ESI) 计算值: (M+Na) 390.1430, 实测值 390.1438。

[0629] 外消旋-(3R,6S,7S,8aS)-6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2-环丙基-3,7-二甲基-1,4-二氧化代-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



化学式:  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$

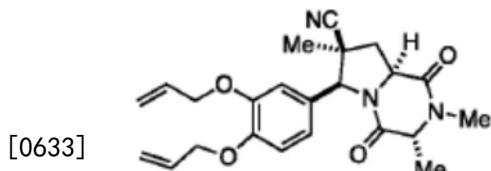
精确质量: 367.1532

分子量: 367,4050

[0631] 环化成二酮哌嗪是使用于经 2 天加热至 80 °C-100 °C 的  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1) 溶剂混合物中的环丙胺 (3.5 当量) 来进行。 $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.76 (d,  $J = 8.0\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 6.56 (d,  $J = 8.0\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 6.47 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.38 (dd,  $J = 11.3, 6.7\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 3.98 (q,  $J = 7.3\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 2.74-2.69 (m, 2H), 2.45 (dd,  $J = 13.3, 6.7\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 1.65 (s, 3H), 1.49 (d,  $J = 7.3\text{Hz}, 3\text{H}$ ), 1.09 (dq,  $J = 9.5, 6.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 0.88-0.83 (m, 1H), 0.79 (dq,  $J = 9.5, 6.5\text{Hz}, 1\text{H}$ ),

0.58 (dq,  $J=10.4, 5.2\text{Hz}$ , 1H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.2 (C), 167.2 (C), 148.3 (C), 148.2 (C), 130.9 (C), 119.9 (CH), 119.8 (CH), 108.7 (CH), 106.1 (CH), 101.5 ( $\text{CH}_2$ ), 69.4 (CH), 59.8 (CH), 56.7 (CH), 42.7 (C), 36.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.0 (CH), 25.2 ( $\text{CH}_3$ ), 16.2 ( $\text{CH}_3$ ), 8.7 ( $\text{CH}_2$ ), 5.7 ( $\text{CH}_2$ ) ppm; IR (膜)  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2984, 1675, 1490, 1424, 1376, 1245, 1189, 1036, 932, 733  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}^+$  的 HRMS (ESI) 计算值: (M+Na) 390.1430, 实测值 390.1433。

[0632] 外消旋-(3R,6S,7S,8aS)-6-(3,4-双(烯丙氧基)苯基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧代八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



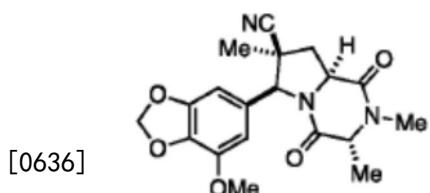
化学式:  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$

精确质量: 409,2002

分子量: 409,4860

[0634]  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.86 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.65-6.63 (m, 2H), 6.09-6.01 (m, 2H), 5.39 (dd,  $J=17.2\text{Hz}, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 5.37 (dd,  $J=17.3\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 5.26 (app. dt,  $J=10.6, 0.2\text{Hz}$ , 2H), 4.85 (s, 1H), 4.60-4.57 (m, 4H), 4.37 (dd,  $J=11.3, 6.8\text{Hz}$ , 1H), 3.91 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 3.06 (s, 3H), 2.78 (app t,  $J=12.2\text{Hz}$ , 1H), 2.44 (dd,  $J=13.3, 6.8\text{Hz}$ , 1H), 1.68 (s, 3H), 1.49 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.8 (C), 166.3 (C), 149.2 (C), 148.7 (C), 133.4 (CH), 133.4 (CH), 129.6 (C), 119.9 (C), 118.7 (CH), 117.9 ( $\text{CH}_2$ ), 117.9 ( $\text{CH}_2$ ), 113.9 (CH), 112.4 (CH), 70.2 ( $\text{CH}_2$ ), 69.9 ( $\text{CH}_2$ ), 69.5 (CH), 61.1 (CH), 56.2 (CH), 42.7 (C), 36.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_3$ ), 25.3 ( $\text{CH}_3$ ), 15.4 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; IR (膜)  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2983, 1672, 1515, 1451, 1426, 1306, 1259, 1224, 1206, 1139, 1017, 996, 924, 806, 732  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}^+$  的 HRMS (ESI) 计算值: (M+Na) 432.1899, 实测值 432.1888。

[0635] 外消旋-(3R,6S,7S,8aS)-6-(7-甲氧基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧代八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



化学式:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$

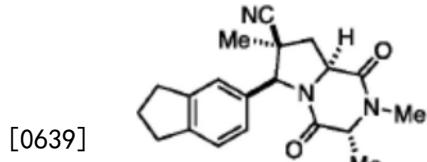
精确质量: 371,1481

分子量: 371,3930

[0637] 分离为非对映异构体的 8:1 混合物; 报道了主要异构体的 NMR 数据。 $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.34 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.36 (dd,  $J=11.3, 6.6\text{Hz}$ , 1H), 3.92 (q,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 3.89 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.78 (app. t,  $J=12.4\text{Hz}$ , 1H), 2.46 (dd,  $J=13.3, 6.6\text{Hz}$ , 1H), 1.68 (s, 3H), 1.49 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.9 (C), 166.2 (C), 149.5 (C), 143.8 (C), 135.9 (C), 131.6 (C), 119.9 (C), 107.0 (CH), 102.0 ( $\text{CH}_2$ ), 99.7 (CH), 69.8 (CH), 61.0 (CH), 56.8 ( $\text{CH}_3$ ), 56.3 (CH), 42.8 (C), 36.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_3$ ), 25.4 ( $\text{CH}_3$ ), 15.5 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; IR (膜)  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2981, 1143, 1673, 1512, 1452,

1433, 1402, 1324, 1240, 1199, 1135, 1093, 1043, 927, 735cm<sup>-1</sup>; C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup>的HRMS (ESI) 计算值: (M+Na) 394.1379, 实测值394.1371。

[0638] 外消旋-(3R,6S,7S,8aS)-6-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧化八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



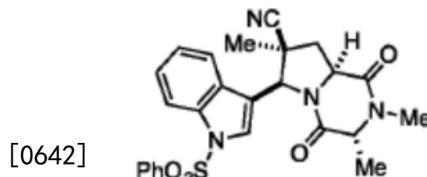
化学式: C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

精确质量: 337.1790

分子量: 337,4230

[0640] <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.19 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.93 (d, J=7.7Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.38 (dd, J=11.6, 6.7Hz, 1H), 3.91 (q, J=7.3Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.90-2.80 (m, 5H), 2.45 (dd, J=13.3, 6.6Hz, 1H), 2.05 (app.五重峰, J=7.5Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.49 (d, J=7.3Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.8 (C), 166.3 (C), 145.5 (C), 145.2 (C), 134.8 (C), 125.0 (CH), 123.9 (CH), 122.1 (CH), 120.1 (C), 70.1 (CH), 61.0 (CH), 56.3 (CH), 42.8 (C), 36.8 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 15.5 (CH<sub>2</sub>) ppm; IR (膜) ν/cm<sup>-1</sup> 1940, 1673, 1431, 1402, 1306, 1239, 1062, 814, 733cm<sup>-1</sup>; C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>的HRMS (ESI) 计算值: (M+Na) 360.1688, 实测值360.1684。

[0641] 外消旋(3R,6S,7S,8aS)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧化-6-(1-(苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



化学式: C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S

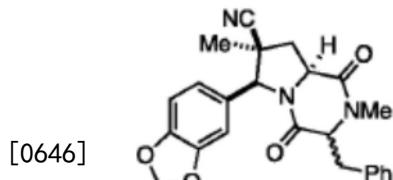
精确质量: 476,1518

分子量: 476,5510

[0643] 分离为非对映异构体的7:1混合物; 报道了主要异构体的NMR数据。<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.51 (app. t, J=7.3Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 4H), 7.31 (app. t, J=7.3Hz, 1H), 7.25 (app. t, J=7.3Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.40 (dd, J=12.4, 6.3Hz, 1H), 3.92 (q, J=7.4Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.83 (app. t, J=11.9Hz, 1H), 2.57 (dd, J=13.3, 6.3Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.49 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.7 (C), 166.0 (C), 137.9 (C), 135.4 (C), 134.1 (CH), 129.5 (CH), 126.8 (CH), 125.6 (CH), 124.1 (CH), 123.9 (CH), 119.9 (CH), 119.6 (C), 119.5 (C), 119.4 (C), 114.1 (CH), 62.4 (CH), 60.9 (CH), 56.2 (CH), 42.2 (C), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>3</sub>), 25.1 (CH<sub>3</sub>), 15.7 (CH<sub>3</sub>) ppm; IR (膜) ν/cm<sup>-1</sup> 2982, 1675, 1448, 1367, 1307, 1175, 1124, 1095, 977, 748, 725cm<sup>-1</sup>; C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Sn<sup>+</sup>的HRMS (ESI) 计算值: (M+Na) 499.1416, 实测值499.1412。

[0644] 用于从取代的吡咯烷酯(prolidine)和受保护的α-氨基酸形成二酮哌嗪的替代工序。

[0645] 外消旋-(3R,6S,7S,8aS)-6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-3-苄基-2,7-二甲基-1,4-二氧化代八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



化学式: C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>  
精确质量: 417,1689  
分子量: 417,4650

[0647] 在0℃下向N-Boc-苯丙氨酸(263mg,1.00mmol,1.5当量)于无水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.12mL,0.66mmol,1当量)和BOPCl(253mg,1.00mmol,1.5当量),并且使反应经1小时升温至室温。在再冷却至0℃之后,添加另外的N,N-二异丙基乙胺(0.23mL,1.3mmol,2当量),接着逐滴添加对应的吡咯烷酯(200mg,0.66mmol,1当量)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.3mL)中的溶液。使反应升温至室温过夜,在其之后TLC分析显示原料的完全转化。在萃取后处理(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/水)之后,使用己烷/乙酸乙酯(1:1)作为洗脱剂将粗产物过滤通过硅胶塞并且在真空中除去挥发物。将粗酰化的吡咯烷酯溶解于无水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.1mL)中并且冷却至0℃。添加三氟乙酸(0.8mL),使反应经3小时升温至室温,并且在减压下除去挥发物。将所得残余物溶解于含有N,N-二异丙基乙胺(0.46mL,2.65mmol,4当量)的4:1混合物i-BuOH/甲苯(18mL)中。将小瓶用特氟龙盖子密封并且加热至100℃过夜。在萃取后处理(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/水)和浓缩之后,通过硅胶色谱(洗脱剂:己烷/EtOAc 1:3)分离两种非对映异构体DKP。

[0648] 非对映异构体A的NMR数据:<sup>1</sup>H-NMR(600MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ7.38-7.35(m,3H),7.26-7.25(m,2H),7.00(d,J=3.7Hz,1H),6.78(d,J=8.0Hz,1H),6.63(d,J=7.2Hz,1H),6.55(s,1H),5.92(s,2H),4.71(s,1H),4.29(app.q,J=4.2Hz,1H),3.31(dd,J=13.9,4.6Hz,1H),2.95(dd,J=13.9,4.4Hz,1H),2.64(dd,J=11.9,6.2Hz,1H),2.44(app.t,J=12.5Hz,1H),2.05(dd,J=13.0,6.3Hz,1H),1.32(s,3H)ppm。非对映异构体B的NMR数据:<sup>1</sup>H-NMR(600MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ7.37-7.34(m,2H),7.32-7.29(m,1H),7.22-7.19(m,2H),6.81(d,J=8.0Hz,1H),6.64(dd,J=8.8,1.7Hz,1H),6.60(d,J=1.8Hz,1H),6.00(d,J=1.5Hz,1H),5.99(d,J=1.5Hz,1H),5.69(宽单峰,1H),4.91(s,1H),4.40(dd,J=11.3,6.9Hz,1H),4.32(dd,J=10.2,4.2Hz,1H),3.51(dd,J=14.7,3.9Hz,1H),2.79(dd,J=11.5,4.1Hz,1H),2.77(dd,J=10.3,4.4Hz,1H),2.40(dd,J=13.4,6.8Hz,1H),1.68(s,3H)ppm。

[0649] 通过以下工序使两种DKP产物单独地在分开的反应容器中甲基化:向丙酮(2.8mL)中的中间体DKP(91mg,0.23mmol,1当量)中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(620mg,4.5mmol,20当量)和MeI(1.4mL,23mmol,100当量),并且将反应物在室温下在避光条件下搅拌2天。在萃取后处理(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/水)之后,获得呈非晶固体的每种非对映异构体DKP。

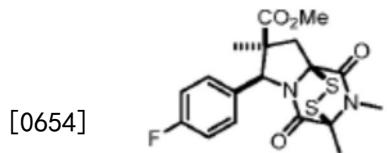
[0650] 非对映异构体A:<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ7.34-7.31(m,3H),7.18-7.13(m,2H),6.77(d,J=7.8Hz,1H),6.59(d,J=7.8Hz,1H),6.51(s,1H),5.95(s,2H),4.65(s,1H),4.18(t,J=4.1Hz,1H),3.28(dd,J=14.1,3.9Hz,1H),3.14-3.10(m,4H),2.40-2.39(m,2H),2.04-2.01(m,1H),1.26(s,3H)ppm;<sup>13</sup>C-NMR(126MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ166.5(C),165.5(C),148.3(C),148.2(C),135.4(C),131.1(C),129.9(CH),129.2(CH),128.1(CH),120.0(C),119.9

(CH), 108.8 (CH), 106.1 (CH), 101.5 (CH<sub>2</sub>), 69.5 (CH), 66.4 (CH), 55.4 (CH), 42.3 (C), 36.8 (CH<sub>2</sub>), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>3</sub>), 24.8 (CH<sub>3</sub>) ppm; IR (膜)  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2934, 2247, 1673, 1505, 1491, 1446, 1403, 1304, 1247, 1102, 1053  $\text{cm}^{-1}$ ; C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup>的HRMS (ESI) 计算值: (M+Na) 440.1586, 实测值440.1580。非对映异构体B: <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm 87.26-7.19 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 2H), 6.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.99-5.96 (m, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.43 (t, J=5.2Hz, 1H), 4.37 (dd, J=11.3, 6.8Hz, 1H), 3.48 (dd, J=16.0, 5.6Hz, 1H), 3.42 (dd, J=16.0, 5.5Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.81 (dd, J=13.1, 11.5Hz, 1H), 2.46 (dd, J=13.4, 6.6Hz, 1H), 1.66 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm 168.1 (C), 165.8 (C), 148.3 (2xC), 136.5 (C), 130.8 (C), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 127.1 (CH), 120.1 (C), 120.0 (CH), 108.8 (CH), 106.7 (CH), 101.2 (CH<sub>2</sub>), 69.8 (CH), 61.3 (CH), 57.4 (CH), 42.8 (C), 37.0 (CH<sub>2</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>3</sub>), 25.6 (CH<sub>3</sub>) ppm; IR (膜)  $\nu/\text{cm}^{-1}$  1675, 1504, 1491, 1448, 1390, 1306, 1244, 1039, 912, 733, 700  $\text{cm}^{-1}$ ; C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup>的HRMS (ESI) 计算值: (M+Na) 440.1586, 实测值440.1577。

[0651] 实施例4

[0652] 用于合成环二硫二酮哌嗪的一般工序

[0653] 外消旋-(3S,6S,7S,8aS)-6-(4-氟苯基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧化六氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲酸甲酯:



化学式: C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>  
精确质量: 410.0770

[0655] 在室温下向元素硫 (32mg, 1.0mmol) 于无水THF (5mL) 中的混悬液中添加NaHMDS (0.25mL, 2M于THF中) 的溶液。在1分钟之后, 添加二酮哌嗪 (70mg, 0.2mmol, 于2mL THF中) 的溶液, 接着在另外2分钟内添加NaHMDS (0.25mL, 2M于THF中) 的第二等分试样。将所得橙棕色溶液在室温下搅拌30分钟, 冷却至0℃并且通过添加NH<sub>4</sub>Cl水溶液猝灭。在萃取后处理 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/水) 和蒸发溶剂之后, 获得黄色残余物。将此残余物再溶解于MeOH/THF (5mL) 的混合物中, 在0℃下向所述混合物中分批添加NaBH<sub>4</sub> (350mg, 1mmol)。在搅拌30分钟之后, 将此混合物用NH<sub>4</sub>Cl水溶液猝灭, 萃取 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/水) 并且将萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在蒸发溶剂之后, 获得黄色残余物, 随后将所述残余物溶解于EtOAc (10mL) 中。添加KI<sub>3</sub> (0.5M, 2mL) 于水中的溶液, 并且将双相系统在室温下搅拌15分钟, 在其之后添加3mL的饱和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液以得到淡黄色EtOAc层。水性萃取和蒸发有机相得到黄色油状物, 将所述黄色油状物通过制备型TLC (Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 进行纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物。

[0656] <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm 7.41 (2H, m), 7.03 (2H, t, J=9.0Hz), 5.09 (1H, s), 3.36 (3H, s), 3.34 (1H, d, J=14.5Hz), 3.25 (1H, d, J=14.5Hz), 3.11 (3H, s), 1.97 (3H, s), 1.55 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm 171.8 9 (C), 166.2 (C), 163.1 (C), 162.6 (C, d, J=250Hz), 131.8 (C), 129.4 (2CH, d, J=8Hz), 115.5 (2CH, d, J=22Hz), 74.6 (C), 73.4 (C), 72.4 (CH), 55.1 (C), 52.3 (CH<sub>3</sub>), 38.9 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>3</sub>), 25.5 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (CH<sub>3</sub>)。IR (膜):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2951, 1736, 1692, 1606, 1511, 1255, 1228, 1161, 1129, 848, 733。LR-MS: 432.85 (M+Na<sup>+</sup>) ;

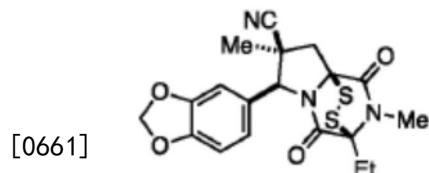
$C_{18}H_{19}N_2O_4FS_2Na$ 的HR-MS (ESI) 计算值:433.0668, 实测值433.0660。

[0657] 实施例5

[0658] 用于合成环二硫二酮哌嗪的替代简化一般工序

[0659] 外消旋-(3S,6S,7S,8aS)-6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-3-乙基-2,7-二甲基-1,4-二氧化代-六氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:

[0660] 在室温下经40秒向 $S_8$  (83mg, 0.32mmol) 于无水THF (3.4mL) 中的混悬液中添加NaHMDS的溶液 (1.7mL, 0.93mmol, 3.3当量, 2M于THF中)。在1分钟之后, 逐滴添加二酮哌嗪 (100mg, 0.28mmol, 于2.6mL THF中) 的溶液, 接着在另外30-40秒内添加NaHMDS (1.1mL, 0.62mmol, 2.2当量, 2M于THF中) 的第二等分试样。将所得橙黄色溶液在室温下搅拌50分钟, 并且通过添加饱和 $NH_4Cl$ 水溶液猝灭。在萃取后处理 ( $CH_2Cl_2$ /水) 和蒸发溶剂之后, 获得黄棕色非晶残余物。将此残余物蒸发到2.2g  $SiO_2$ 上并且放置在含有12g  $SiO_2$ 的过滤器砂芯的顶部上。用150mL的己烷洗涤此 $SiO_2$ 塞除去大部分HMDS-相关材料。随后用150mL的MeCN洗涤洗脱作为环二硫化物和环三硫化物产物(环二:环三通常约9:1)的混合物的硫化产物。通过制备型TLC (2%-4%EtOAc/ $CH_2Cl_2$ ) 分离这些产物。在真空中除去挥发物之后, 将所需环二硫化物产物 ( $R_f$ 约0.3) 分离为灰白色固体(纯度约95%)。

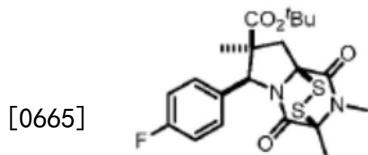


化学式:  $C_{19}H_{19}N_3O_4S_2$   
精确质量: 417,0817  
分子量: 417,4980

[0662]  $^1H$ -NMR (600MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.88 (s, 1H), 6.84 (app.s, 2H), 5.99 (app.m, 2H), 4.83 (s, 1H), 3.28 (d,  $J=15.0Hz$ , 1H), 3.10 (s, 3H), 3.01 (d,  $J=15.0Hz$ , 1H), 2.39 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.25 (t,  $J=7.2Hz$ , 3H) ppm;  $^{13}C$ -NMR (126MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  166.6 (C), 161.0 (C), 148.6 (C), 148.3 (C), 127.5 (C), 120.8 (CH), 120.4 (C), 108.6 (CH), 107.3 (CH), 101.6 ( $CH_2$ ), 78.0 (C), 73.5 (C), 72.6 (CH), 44.5 (C), 42.9 ( $CH_2$ ), 28.8 ( $CH_3$ ), 25.4 ( $CH_2$ ), 24.9 ( $CH_3$ ), 9.9 ( $CH_3$ ) ppm; IR (膜)  $\nu/cm^{-1}$  2917, 1685, 1558, 1506, 1491, 1357, 1249, 1001, 928  $cm^{-1}$ ;  $C_{19}H_{19}N_3O_4S_2Na^+$  (M+Na) 的HRMS (ESI) 计算值: 440.0715, 实测值440.0718。

[0663] 在浓缩过程结束时, 可添加MeOH (1-2mL) 和 $CH_2Cl_2$  (1-2mL) 并且然后再次在真空中除去以有助于形成无色粉末。在其它情况下, 可使用 $CH_2Cl_2$ 和EtOAc的混合物作为洗脱剂通过硅胶柱色谱来分离环二硫化物和环三硫化物产物。通常上述两种工序中的任一者可用于制备环二硫二酮哌嗪产物。

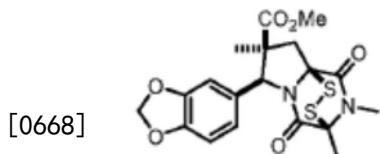
[0664] 外消旋-(3S,6S,7S,8aS)-6-(4-氟苯基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧化代六氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲酸叔丁酯:



化学式:  $C_{21}H_{25}FN_2O_4S_2$   
精确质量: 452.1240

[0666]  $^1H$ -NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ /ppm 7.52-7.55 (2H, m), 7.09 (2H, t, J=8.5Hz), 5.04 (1H, s), 3.36 (1H, d, J=14.5Hz), 3.31 (1H, d, J=14.5Hz), 3.14 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.17 (9H, s);  $^{13}C$ -NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ /ppm 170.4 (C), 166.3 (C), 163.0 (C), 161.7 (C, d, J=247Hz), 132.3 (C), 130.4 (2CH, d, J=8Hz), 115.5 (2CH, d, J=22Hz), 82.2 (C), 74.4 (C), 73.5 (C), 72.2 (CH), 55.0 (C), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>3</sub>), 27.5 (3CH<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>3</sub>), 18.3 (CH<sub>3</sub>)。IR (膜) : v/cm<sup>-1</sup> 2977, 2935, 1693, 1511, 1367, 1310, 1229, 1132, 847。LR-MS: 475.1 (M+Na);  $C_{21}H_{25}N_2O_4FS_2Na$  的HR-MS (ESI) 计算值: 475.1137, 实测值: 475.1132。

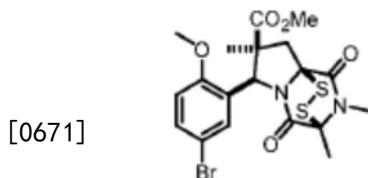
[0667] 外消旋-(3S,6S,7S,8aS)-6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧化代六氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲酸甲酯:



化学式:  $C_{19}H_{20}N_2O_6S_2$   
精确质量: 436.0763

[0669]  $^1H$ -NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ /ppm 6.98 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.0Hz), 6.76 (1H, d, J=8.0Hz), 5.96 (2H, s), 5.03 (1H, s), 3.42 (3H, s), 3.34 (1H, d, J=14.0Hz), 3.22 (1H, d, J=14.0Hz), 3.10 (3H, s), 1.96 (3H, s), 1.52 (3H);  $^{13}C$ -NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ /ppm 171.6 (C), 166.3 (C), 163.1 (C), 147.9 (C), 147.6 (C), 129.6 (C), 121.3 (CH), 108.2 (CH), 108.0 (CH), 101.3 (CH<sub>2</sub>), 74.6 (C), 73.4 (C), 72.9 (CH), 55.1 (C), 52.3 (CH<sub>3</sub>), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (CH<sub>3</sub>)。IR (膜) : v/cm<sup>-1</sup> 2953, 1736, 1692, 1490, 1447, 1356, 1250, 1038。LR-MS: 459.2M+Na<sup>+</sup>;  $C_{19}H_{20}N_2O_6S_2Na$  的HR-MS (ESI) 计算值: 459.0660, 实测值: 459.0652。

[0670] 外消旋-(3S,6S,7S,8aS)-6-(5-溴-2-甲氧基苯基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧化代六氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲酸甲酯:

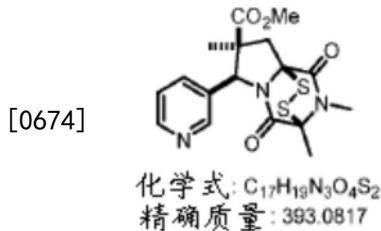


化学式:  $C_{19}H_{21}BrN_2O_5S_2$   
精确质量: 500.0075

[0672]  $^1H$ -NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ /ppm 7.54 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=9.0Hz), 6.70 (1H, d, J=9.0Hz), 5.52 (1H, s), 3.78 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.26 (1H, d, J=14.5Hz), 3.21 (1H, d, J=14.5Hz), 3.09 (3H, s), 1.96 (3H, s), 1.52 (3H, s);  $^{13}C$ -NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ /ppm 171.7 (C), 166.3 (C), 162.8 (C), 155.5 (C), 132.1 (CH), 130.9 (CH), 126.9 (C), 113.2 (C), 111.8 (CH), 74.8 (C), 73.3 (C), 67.2 (CH), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 54.4 (C), 52.2 (CH<sub>3</sub>), 40.6 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>3</sub>), 25.0

(CH<sub>3</sub>) , 18.4 (CH<sub>3</sub>) 。IR (膜) : v/cm<sup>-1</sup> 2939, 1734, 1692, 1489, 1356, 1253, 1129, 1028, 914。LR-MS: 523.2 (M+Na<sup>+</sup>) ; C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>BrNa的HR-MS (ESI) 计算值: 522.9973 (M+Na<sup>+</sup>) , 实测值: 522.9972。

[0673] 外消旋-(3S,6S,7S,8aS)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧代-6-(吡啶-3-基)六氢-6H-3,8a-环二硫-吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲酸甲酯:



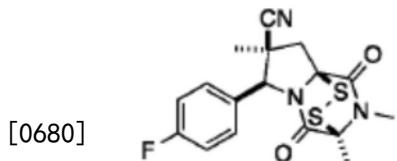
[0675] 分离为非对映异构体的4:1混合物, 报道了主要异构体的数据。<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ/ppm 8.63 (1H, d, J=2.0Hz) , 8.54 (1H, dd, J=2.0, 5.0Hz) , 7.81 (1H, d, J=8.0Hz) , 7.27-7.30 (1H, m) , 5.10 (1H, s) , 3.36 (3H, s) , 3.25-3.34 (2H, m) , 3.10 (3H, s) , 1.96 (3H, s) , 1.57 (3H, s) ; <sup>13</sup>C-NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ/ppm 171.4 (C) , 166.2 (C) , 163.1 (C) , 149.8 (CH) , 149.2 (CH) , 135.1 (CH) , 131.8 (C) , 123.5 (CH) , 74.6 (C) , 73.4 (C) , 70.5 (CH) , 55.1 (C) , 52.5 (CH<sub>3</sub>) , 39.1 (CH<sub>2</sub>) , 27.8 (CH<sub>3</sub>) , 25.5 (CH<sub>3</sub>) , 18.3 (CH<sub>3</sub>) 。IR (膜) : v/cm<sup>-1</sup> 2927, 1735, 1690, 1354, 1309, 1261, 1129, 916。LR-MS: 416.1 (M+Na<sup>+</sup>) ; C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na的HR-MS (ESI) 计算值: 416.0715 (M+Na<sup>+</sup>) , 实测值: 416.0715。

[0676] 外消旋-(3S,6S,7S,8aS,9S)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧代-6-苯基六氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



[0678] <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ/ppm 7.46-7.38 (5H, m) , 4.91 (1H, s) , 3.32 (1H, d, J=14.5Hz) , 3.09 (3H, s) , 3.00 (1H, d, J=14.9Hz) , 1.94 (3H, s) , 1.69 (3H, s) ; <sup>13</sup>C-NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ/ppm 165.7 (C) , 162.2 (C) , 133.8 (C) , 129.6 (CH) , 129.1 (2CH) , 126.9 (2CH) , 120.2 (C) , 73.4 (C) , 72.5 (CH) , 44.5 (C) , 43.0 (CH<sub>2</sub>) , 29.8 (C) , 27.9 (CH<sub>3</sub>) , 24.9 (CH<sub>3</sub>) , 18.2 (CH<sub>3</sub>) ; IR (膜) : v/cm<sup>-1</sup> 2917, 2849, 2361, 2341, 2241, 1705, 1680; LR-MS: 382.0 [M+Na]<sup>+</sup>; C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Na的HR-MS (ESI) 计算值: 382.0660, 实测值: 382.0671。

[0679] 外消旋-(3S,6S,7S,8aS,9S)-6-(4-氟苯基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧代六氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:

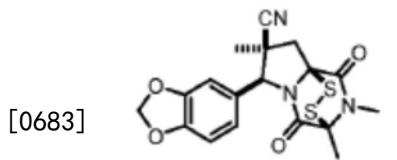


化学式:  $C_{17}H_{16}FN_3O_2S_2$

精确质量: 377.0668

[0681]  $^1H$ -NMR (500MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$ /ppm 7.37 (2H, dd,  $J=5.4, 8.4Hz$ ) , 7.13 (2H, t,  $J=8.7Hz$ ) , 4.89 (1H, s) , 3.31 (1H, d,  $J=14.7Hz$ ) , 3.08 (3H, s) , 2.99 (1H, d,  $J=15.0Hz$ ) , 1.94 (3H, s) , 1.68 (3H, s) ;  $^{13}C$ -NMR (125MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$ /ppm 165.6 (C) , 163.4 (C, d,  $J=247Hz$ ) , 162.2 (C) , 129.6 (C, d,  $J=3Hz$ ) , 128.8 (2CH, d,  $J=8Hz$ ) , 120.2 (C) , 116.2 (2CH, d,  $J=22Hz$ ) , 73.52 (C) , 73.46 (C) , 71.9 (CH) , 44.5 (C) , 42.9 ( $CH_2$ ) , 27.9 ( $CH_3$ ) , 24.7 ( $CH_3$ ) , 18.2 ( $CH_3$ ) ; IR (膜) :  $\nu/cm^{-1}$  2991, 2356, 2239, 1706, 1682, 1512; LR-MS: 400.0 [ $M+Na$ ] $^+$ ;  $C_{17}H_{16}FN_3O_2S_2$  的 HR-MS (ESI) 计算值: 400.0566, 实测值: 400.0582。

[0682] 外消旋- (3S,6S,7S,8aS)-6- (苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基) -2,3,7-三甲基-1,4-二氧化代六氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:

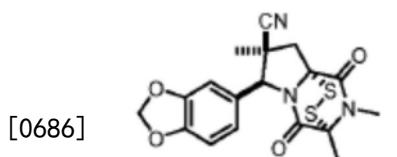


化学式:  $C_{18}H_{17}N_3O_4S_2$

精确质量: 403.0660

[0684] 主要ETP立体异构体。 $^1H$ -NMR (500MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$ /ppm 6.96 (1H, s) , 6.91 (2H, app.s) , 6.06 (2H, s) , 4.89 (1H, s) , 3.36 (1H, d,  $J=14.5Hz$ ) , 3.14 (3H, s) , 3.06 (1H, d,  $J=14.5Hz$ ) , 2.00 (3H, s) , 1.73 (3H, s) ;  $^{13}C$ -NMR (125MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$ /ppm 165.6 (C) , 162.1 (C) , 148.6 (C) , 148.3 (C) , 127.5 (C) , 120.7 (CH) , 120.3 (C) , 108.6 (CH) , 107.2 (CH) , 101.6 ( $CH_2$ ) , 73.4 (C) , 73.3 (C) , 72.4 (CH) , 44.4 (C) , 42.8 ( $CH_2$ ) , 27.8 ( $CH_3$ ) , 24.8 ( $CH_3$ ) , 18.1 ( $CH_3$ ) 。IR (膜) :  $\nu/cm^{-1}$  2984, 2902, 2250, 1688, 1491, 1446, 1358, 1250, 1038, 731。LR-MS: 426.1  $M+Na$  $^+$ ;  $C_{18}H_{17}N_3O_4S_2Na$  的 HR-MS (ESI) 计算值: 426.0558, 实测值: 426.0555。此产物的组成和相对构型通过单晶X-射线分析进行测定。

[0685] 外消旋- (3R,6S,7S,8aR)-6- (苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基) -2,3,7-三甲基-1,4-二氧化代六氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



化学式:  $C_{18}H_{17}N_3O_4S_2$

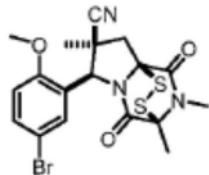
精确质量: 403.0660

[0687] 次要ETP立体异构体。 $^1H$ -NMR (500MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$ /ppm 6.80 (1H, d,  $J=8.0Hz$ ) , 6.60 (1H, d,  $J=8.0Hz$ ) , 6.55 (1H, s) , 5.99 (2H, s) , 5.03 (1H, s) , 3.80 (1H, d,  $J=15.0Hz$ ) , 3.12 (3H, s) , 2.51 (1H, d,  $J=15.0Hz$ ) , 1.99 (3H, s) , 1.94 (3H, s) ;  $^{13}C$ -NMR (125MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$ /ppm 165.3 (C) , 162.4 (C) , 148.6 (C) , 148.5 (C) , 129.4 (C) , 120.1 (CH) , 119.6 (C) , 108.9 (CH) ,

106.3 (CH), 101.6 (CH<sub>2</sub>), 73.8 (C), 73.7 (C), 71.6 (CH), 43.8 (C), 42.3 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>3</sub>), 27.2 (CH<sub>3</sub>), 18.3 (CH<sub>3</sub>)。IR (膜) :  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2988, 2940, 2900, 2249, 1694, 1504, 1448, 1355, 1248, 1111, 1038, 912, 731。LR-MS: 426.0M+Na<sup>+</sup>; C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na的HR-MS (ESI) 计算值: 426.0558, 实测值: 426.0553。

[0688] 外消旋-(3S,6R,7S,8aS)-6-(5-溴-2-甲氧基苯基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧代六氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:

[0689]

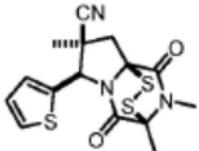


化学式: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>  
精确质量: 466.9973

[0690] <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta/\text{ppm}$  7.50 (1H, s), 7.45 (1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 6.83 (1H, d, J=8.5Hz), 5.49 (1H, s), 3.90 (3H, s), 3.45 (1H, d, J=14.5Hz), 3.10 (3H, s), 2.91 (1H, d, J=14.5Hz), 1.98 (3H, s), 1.65 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta/\text{ppm}$  165.7 (C), 162.7 (C), 155.8 (C), 133.2 (CH), 129.9 (CH), 120.0 (C), 113.4 (C), 112.5 (CH), 73.7 (C), 73.3 (C), 65.5 (CH), 55.6 (CH<sub>3</sub>), 43.5 (C), 41.9 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>3</sub>), 25.7 (CH<sub>3</sub>), 18.3 (CH<sub>3</sub>)。IR (膜) :  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2937, 2359, 1692, 1488, 1359, 1252, 729。LR-MS: 490.0 (M+Na); C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>BrS<sub>2</sub>Na的HR-MS (ESI) 计算值: 489.9871, 实测值: 489.9862。

[0691] 外消旋-(3S,6R,7S,8aS)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧代-6-(噻吩-2-基)六氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:

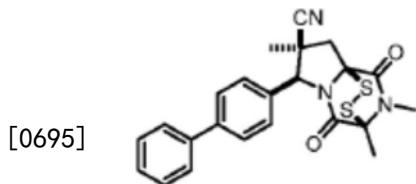
[0692]



化学式: C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>  
精确质量: 365.0326

[0693] <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta/\text{ppm}$  7.36 (1H, d, J=4.5Hz), 7.30 (1H, br. s), 7.07 (1H, t, J=4.5Hz), 5.30 (1H, s), 3.43 (1H, d, J=14.5Hz), 3.00-3.15 (4H, m), 1.96 (3H, s), 1.66 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta/\text{ppm}$  165.5 (C), 162.2 (C), 136.2 (C), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 126.8 (CH), 119.6 (C), 73.4 (C), 72.9 (C), 67.3 (CH), 44.3 (C), 42.0 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>3</sub>), 25.2 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>)。IR (膜) :  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2917, 2361, 1699, 1403, 1360, 1251, 1068, 848。LR-MS: 388.1 (M+Na<sup>+</sup>); C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>Na的HR-MS (ESI) 计算值: 388.0224, 实测值: 388.0221。

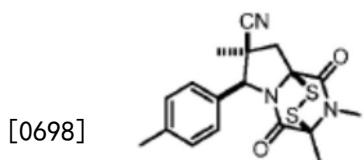
[0694] 外消旋-(3S,6S,7S,8aS)-6-([1,1'-联苯基]-4-基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧代六氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



化学式:  $C_{23}H_{21}N_3O_2S_2$   
精确质量: 435.1075

[0696]  $^1H$ -NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ /ppm 7.72 (2H, d, J=8.5Hz), 7.66 (2H, d, J=8.5Hz), 7.45-7.53 (4H, m), 7.41 (1H, t, J=7.5Hz), 5.02 (1H, s), 3.41 (1H, d, J=15.0Hz), 3.16 (3H, s), 3.09 (1H, d, J=15.0Hz), 2.02 (3H, s), 1.78 (3H, s);  $^{13}C$ -NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ /ppm 165.6 (C), 162.2 (C), 142.3 (C), 140.4 (C), 132.6 (C), 128.8 (2CH), 127.7 (2CH), 127.6 (2CH), 127.2 (CH+2CH), 120.2 (C), 73.5 (C), 73.4 (C), 72.2 (CH), 44.4 (C), 42.9 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>3</sub>), 24.8 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>)。IR (膜) :  $\nu$ /cm<sup>-1</sup> 2935, 2250, 1689, 1488, 1448, 1414, 1358, 1252, 910。LR-MS: 458.2 (M+Na<sup>+</sup>) ; C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Na的HR-MS (ESI) 计算值: 458.0973, 实测值: 458.0972。

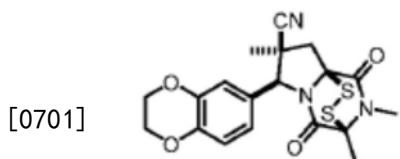
[0697] 外消旋-(3S,6S,7S,8aS)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧代-6-(对甲苯基)六氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



化学式:  $C_{18}H_{19}N_3O_2S_2$   
精确质量: 373.0919

[0699]  $^1H$ -NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ /ppm 7.28-7.35 (4H, m), 4.94 (1H, s), 3.37 (1H, d, J=15.0Hz), 3.14 (3H, s), 3.06 (1H, d, J=15.0Hz), 2.43 (3H, s), 2.00 (3H, s), 1.74 (3H, s), ;  $^{13}C$ -NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ /ppm 165.7 (C), 162.1 (C), 139.3 (C), 130.7 (C), 129.7 (2CH), 126.7 (2CH), 120.3 (C), 73.5 (C), 73.3 (C), 72.4 (CH), 44.5 (C), 42.9 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>3</sub>), 24.7 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>)。IR (膜) :  $\nu$ /cm<sup>-1</sup> 2990, 2921, 2245, 1685, 1516, 1358, 1253, 816。LR-MS: 396.2 (M+Na<sup>+</sup>) ; C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Na的HR-MS (ESI) 计算值: 396.0816, 实测值: 396.0800。此产物的组成和相对构型通过单晶X-射线分析进行确认。

[0700] 外消旋-(3S,6S,7S,8aS)-6-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧芑-6-基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧代六氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:

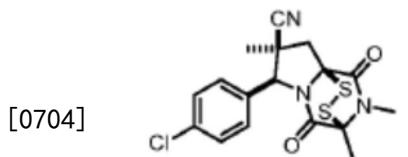


化学式:  $C_{19}H_{19}N_3O_4S_2$   
精确质量: 417.0817

[0702]  $^1H$ -NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ /ppm 6.90-7.00 (3H, m), 4.88 (1H, s), 4.32 (4H, m), 3.36 (1H, d, J=14.5Hz), 3.14 (3H, s), 3.05 (1H, d, J=14.5Hz), 2.00 (3H, s), 1.72 (3H, s);  $^{13}C$ -NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ /ppm 165.7 (C), 162.2 (C), 144.4 (C), 143.7 (C), 126.9 (C), 120.2 (C),

119.9 (CH), 117.9 (CH), 115.9 (CH), 73.4 (C), 73.3 (C), 72.0 (CH), 64.3 (2CH<sub>2</sub>), 44.4 (C), 42.7 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>3</sub>), 24.9 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>)。IR (膜) :  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2984, 2938, 2251, 1690, 1592, 1509, 1360, 1288, 1260, 1067, 912。LR-MS: 439.9 (M+Na<sup>+</sup>) ; C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na的HR-MS (ESI) 计算值: 440.0715, 实测值: 440.0728。

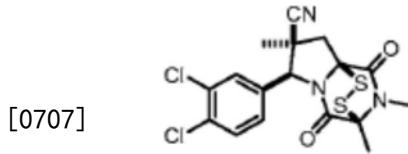
[0703] 外消旋-(3S,6S,7S,8aS)-6-(4-氯苯基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧代六氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



化学式: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>  
精确质量: 393.0372

[0705] <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta/\text{ppm}$  7.42 (2H, d, J=8.5Hz), 7.32 (2H, d, J=8.5Hz), 4.87 (1H, s), 3.32 (1H, d, J=15.0Hz), 3.08 (3H, s), 2.99 (1H, d, J=15.0Hz), 1.94 (3H, s), 1.68 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta/\text{ppm}$  165.5 (C), 162.1 (C), 135.5 (C), 132.2 (C), 129.3 (2CH), 128.2 (2CH), 120.0 (C), 73.5 (C), 73.4 (C), 71.8 (CH), 44.3 (C), 42.9 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>3</sub>), 24.7 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>)。IR (膜) :  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2992, 2941, 2246, 1690, 1493, 1359, 1255, 1090, 825。LR-MS: 416.2 (M+Na<sup>+</sup>) ; C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>ClS<sub>2</sub>Na的HR-MS (ESI) 计算值: 416.0270, 实测值: 416.0261。

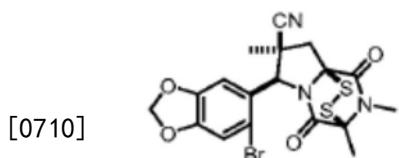
[0706] 外消旋-(3S,6S,7S,8aS)-6-(3,4-二氯苯基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧代六氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



化学式: C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>  
分子量: 426.9983

[0708] <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta/\text{ppm}$  7.53 (1H, d, J=8.0Hz), 7.46 (1H, s), 7.25 (1H, d, J=8.0Hz), 4.85 (1H, s), 3.33 (1H, d, J=15.0Hz), 3.09 (3H, s), 3.00 (1H, d, J=15.0Hz), 1.95 (3H, s), 1.70 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta/\text{ppm}$  165.4 (C), 162.0 (C), 133.9 (2C), 133.2 (C), 131.2 (CH), 129.0 (CH), 126.2 (CH), 119.8 (C), 73.4 (2C), 71.2 (CH), 44.2 (C), 42.9 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>3</sub>), 24.8 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>)。IR (膜) :  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2936, 2250, 1696, 1472, 1359, 1252, 1136, 1031, 912, 730。LR-MS: 449.9 (M+Na<sup>+</sup>) ; C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Na的HR-MS (ESI) 计算值: 449.9880, 实测值: 449.9853。

[0709] 外消旋-(3S,6R,7S,8aS)-6-(6-溴苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧代六氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:

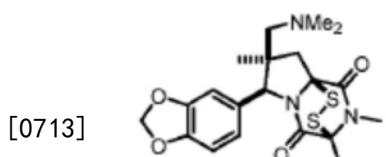


化学式:  $C_{18}H_{16}BrN_3O_4S_2$

分子量: 480.9766

[0711]  $^1H$ -NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ /ppm 7.07 (1H, s), 7.05 (1H, s), 6.02 (2H, s), 5.22 (1H, s), 3.41 (1H, d, J=15.0Hz), 3.08 (3H, s), 2.98 (1H, d, J=15.0Hz), 1.95 (3H, s), 1.75 (3H, s);  $^{13}C$ -NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ /ppm 165.5 (C), 162.2 (C), 149.1 (C), 148.3 (C), 126.8 (C), 120.0 (C), 114.4 (C), 113.2 (CH), 108.0 (CH), 102.3 (CH<sub>2</sub>), 73.6 (C), 73.3 (C), 71.0 (CH), 44.2 (C), 42.8 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>3</sub>), 25.5 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>)。IR (膜) :  $\nu$ /cm<sup>-1</sup> 3043, 2986, 2913, 2243, 1694, 1504, 1480, 1355, 1242, 1118, 1037, 931, 734。LR-MS: 504.1 (M+Na<sup>+</sup>) ; C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>BrS<sub>2</sub>Na的HR-MS (ESI) 计算值: 503.9663, 实测值: 503.9647。

[0712] 外消旋-(3S,6S,7R,8aS)-6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-7-((二甲基氨基)甲基)-2,3,7-三甲基-四氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮:



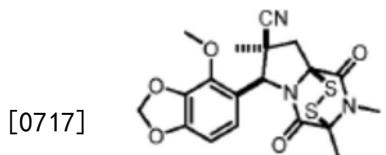
化学式:  $C_{20}H_{25}N_3O_4S_2$

分子量: 435.1286

[0714] 通过腈的常规NiCl<sub>2</sub>/NaBH<sub>4</sub>还原从外消旋-(3R,6S,7S,8aS)-6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧化代-八氢吡咯并[1,2-a]-吡嗪-7-甲腈制备,所得伯胺的埃施魏勒-克拉克 (Eschweiler-Clarke) 的二甲基化以及硫化。

[0715] H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ /ppm 6.91 (1H, s), 6.76-6.83 (2H, m), 5.97 (2H, s), 4.77 (1H, s), 3.18 (1H, d, J=14.5Hz), 3.07 (3H, s), 2.55 (1H, d, J=14.5Hz), 2.15 (6H, s), 1.97 (2H, s), 1.94 (3H, s), 1.27 (3H, s);  $^{13}C$ -NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ /ppm 166.6 (C), 163.1 (C), 148.0 (C), 147.3 (C), 130.0 (C), 121.3 (CH), 108.4 (CH), 108.1 (CH), 101.3 (CH<sub>2</sub>), 74.9 (C), 74.2 (CH), 73.5 (C), 66.1 (CH<sub>2</sub>), 8.2 (2CH<sub>3</sub>), 47.8 (C), 41.8 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>3</sub>), 26.5 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (CH<sub>3</sub>)。IR (膜) :  $\nu$ /cm<sup>-1</sup> 2940, 2821, 2770, 1690, 1490, 1445, 1379, 1353, 1249, 1104, 1038, 932, 734。LR-MS: 458.2 (M+Na<sup>+</sup>) ; C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na的HR-MS (ESI) 计算值: 458.1184, 实测值: 458.1185。

[0716] 外消旋-(3S,6R,7S,8aS)-6-(4-甲氧基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧化代六氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



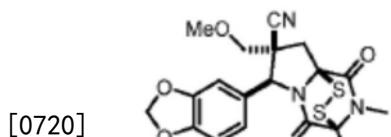
化学式:  $C_{19}H_{19}N_3O_5S_2$

分子量: 433.4970

[0718]  $^1H$ -NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ /ppm 6.52-6.62 (2H, m), 6.01 (2H, s), 4.84 (1H, s), 3.89

(3H, s) , 3.31 (1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ) , 3.09 (3H, s) , 3.01 (1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ) , 1.96 (3H, s) , 1.68 (3H, s) ;  $^{13}\text{C}$ -NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta/\text{ppm}$  165.5 (C) , 162.0 (C) , 149.2 (C) , 143.8 (C) , 136.0 (C) , 128.1 (C) , 120.2 (C) , 106.1 (CH) , 102.1 ( $\text{CH}_2$ ) , 101.2 (CH) , 73.6 (C) , 73.5 (C) , 72.4 (CH) , 56.6 ( $\text{CH}_3$ ) , 44.5 (C) , 42.7 ( $\text{CH}_2$ ) , 27.9 ( $\text{CH}_3$ ) , 25.1 ( $\text{CH}_3$ ) , 18.2 ( $\text{CH}_3$ ) 。IR (膜) :  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2940, 2902, 2241, 1696, 1636, 1513, 1453, 1358, 1250, 1201, 1130, 1093, 1044, 874, 734。LR-MS: 456.0M $+\text{Na}^+$ ;  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$ 的HR-MS (ESI) 计算值: 456.0664, 实测值: 456.0653。

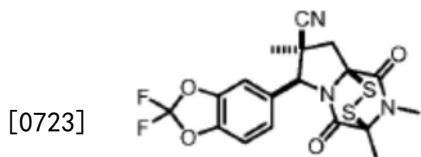
[0719] 外消旋- (3S,6S,7R,8aS)-6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-7-(甲氧基甲基)-2,3-二甲基-1,4-二氧化代六-氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



化学式:  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$   
分子量: 433.4970

[0721]  $^1\text{H}$ -NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta/\text{ppm}$  6.91 (1H, s) , 6.80-6.88 (2H, m) , 5.99 (2H, s) , 5.26 (1H, s) , 3.61 (1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ) , 3.58 (1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ) , 3.54 (1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ) , 3.47 (3H, s) , 3.08 (3H, s) , 2.88 (1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ) , 1.94 (3H, s) ;  $^{13}\text{C}$ -NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta/\text{ppm}$  165.5 (C) , 162.0 (C) , 148.4 (C) , 148.3 (C) , 128.0 (C) , 120.9 (CH) , 118.4 (C) , 108.7 (CH) , 107.4 (CH) , 101.5 ( $\text{CH}_2$ ) , 73.8 (C) , 73.5 (C) , 73.0 ( $\text{CH}_2$ ) , 67.2 (CH) , 59.7 ( $\text{CH}_3$ ) , 49.6 (C) , 38.5 ( $\text{CH}_2$ ) , 27.8 ( $\text{CH}_3$ ) , 18.1 ( $\text{CH}_3$ ) 。IR (膜) :  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2993, 2928, 2898, 2250, 1693, 1497, 1491, 1447, 1358, 1250, 1118, 1038, 914, 731。LR-MS: 456.0M $+\text{Na}^+$ ;  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$ 的HR-MS (ESI) 计算值: 456.0664, 实测值: 456.0650。

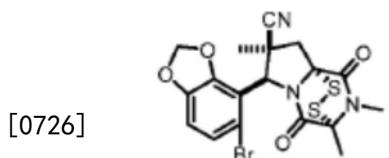
[0722] 外消旋- (3S,6S,7S,8aS)-6-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧化代六-氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



化学式:  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$   
分子量: 439.4518

[0724]  $^1\text{H}$ -NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta/\text{ppm}$  7.09-7.15 (3H, m) , 4.89 (1H, s) , 3.33 (1H, d,  $J=14.5\text{Hz}$ ) , 3.08 (3H, s) , 3.00 (1H, d,  $J=14.5\text{Hz}$ ) , 1.95 (3H, s) , 1.69 (3H, s) ;  $^{13}\text{C}$ -NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta/\text{ppm}$  165.4 (C) , 162.1 (C) , 144.4 (C) , 144.2 (C) , 131.7 (C, t,  $J=255\text{Hz}$ ) , 130.0 (C) , 122.6 (CH) , 119.9 (C) , 109.8 (CH) , 108.3 (CH) , 77.3 (C) , 73.4 (C) , 72.0 (CH) , 44.4 (C) , 42.9 ( $\text{CH}_2$ ) , 27.9 ( $\text{CH}_3$ ) , 24.8 ( $\text{CH}_3$ ) , 18.1 ( $\text{CH}_3$ ) 。IR (膜) :  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2986, 2942, 2253, 1697, 1501, 1450, 1358, 1240, 1154, 1034, 903, 731。LR-MS: 462.0M $+\text{Na}^+$ ;  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_2\text{S}_2\text{Na}$ 的HR-MS (ESI) 计算值: 462.0370, 实测值: 462.0377。

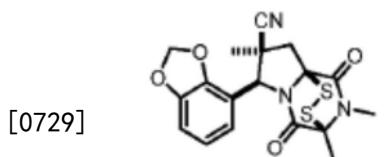
[0725] 外消旋- (3R,6R,7S,8aR)-6-(5-溴苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧化代六-氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:

化学式:  $C_{18}H_{16}BrN_3O_4S_2$ 

分子量: 482.3670

[0727]  $^1H$ -NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ /ppm 7.13 (1H, d, J=8.5Hz) , 6.69 (1H, d, J=8.5Hz) , 5.90 (1H, s) , 5.80 (1H, s) , 5.65 (1H, s) , 3.88 (1H, d, J=15.5Hz) , 3.06 (3H, s) , 2.57 (1H, d, J=15.5Hz) , 2.12 (3H, s) , 1.95 (3H, s) ;  $^{13}C$ -NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ /ppm 165.5 (C) , 161.6 (C) , 147.6 (C) , 145.1 (C) , 126.4 (CH) , 119.6 (C) , 117.7 (C) , 114.9 (C) , 110.5 (CH) , 102.1 (CH<sub>2</sub>) , 74.6 (C) , 73.7 (C) , 68.5 (CH) , 44.3 (CH<sub>2</sub>) , 43.1 (C) , 27.6 (CH<sub>3</sub>) , 27.5 (CH<sub>3</sub>) , 18.3 (CH<sub>3</sub>) 。IR (膜) :  $\nu$ /cm<sup>-1</sup> 2986, 2880, 2250, 1695, 1457, 1357, 1242, 1059, 1035, 932, 731。LR-MS: 503.9M+ Na<sup>+</sup>;  $C_{18}H_{16}N_3O_4S_2BrNa$  的HR-MS (ESI) 计算值: 503.9663, 实测值: 503.9655。此产物的组成和相对构型通过单晶X-射线分析进行测定。

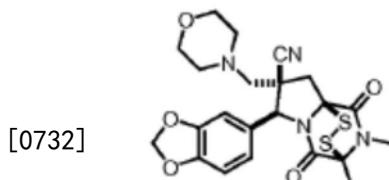
[0728] 外消旋-(3S,6R,7S,8aS)-6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧化代六氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:

化学式:  $C_{18}H_{17}N_3O_4S_2$ 

分子量: 403.4710

[0730]  $^1H$ -NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ /ppm 6.80-6.96 (3H, m) , 6.02 (1H, s) , 6.00 (1H, s) , 5.22 (1H, s) , 3.35 (1H, d, J=15.0Hz) , 3.08 (3H, s) , 2.98 (1H, d, J=15.0Hz) , 1.95 (3H, s) , 1.70 (3H, s) ;  $^{13}C$ -NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ /ppm 165.6 (C) , 162.2 (C) , 147.6 (C) , 145.2 (C) , 122.3 (CH) , 120.1 (C) , 119.5 (CH) , 115.7 (C) , 109.5 (CH) , 101.3 (CH<sub>2</sub>) , 73.6 (C) , 73.3 (C) , 66.2 (CH) , 44.1 (C) , 42.7 (CH<sub>2</sub>) , 27.8 (CH<sub>3</sub>) , 25.1 (CH<sub>3</sub>) , 18.2 (CH<sub>3</sub>) 。IR (膜) :  $\nu$ /cm<sup>-1</sup> 2991, 2905, 2241, 1697, 1462, 1357, 1249, 1063, 1029, 931, 731。LR-MS: 426.0M+Na<sup>+</sup>;  $C_{18}H_{17}N_3O_4S_2Na$  的HR-MS (ESI) 计算值: 426.0558, 实测值: 426.0552。此产物的组成和相对构型通过单晶X-射线分析进行测定。

[0731] 外消旋-(3S,6S,7R,8aS)-6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2,3-二甲基-7-(吗啉代甲基)-1,4-二氧化代六氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:

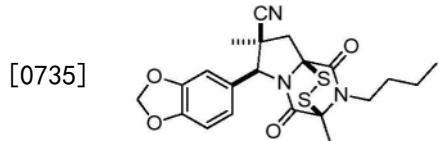
化学式:  $C_{22}H_{24}N_4O_5S_2$ 

分子量: 488.5770

[0733]  $^1H$ -NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ /ppm 6.96 (1H, s) , 6.91 (1H, d, J=8.0Hz) , 6.84 (1H, d, J=7.0Hz) , 5.99 (2H, s) , 5.17 (1H, s) , 3.65-3.74 (4H, m) , 3.56 (1H, d, J=14.5Hz) , 3.04 (3H,

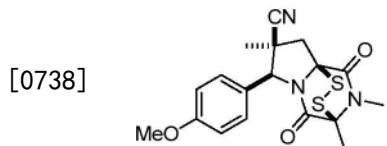
s) ,2.92 (1H,d,J=14.5Hz),2.70-2.80 (2H,m),2.60-2.75 (4H,m),1.94 (3H,s);<sup>13</sup>C-NMR (125MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ/ppm 165.6 (C),162.2 (C),148.4 (C),148.3 (C),128.2 (C),121.1 (CH),119.7 (C),108.7 (CH),107.6 (CH),101.5 (CH<sub>2</sub>),73.7 (C),73.5 (C),68.7 (CH),67.1 (2CH<sub>2</sub>),63.4 (CH<sub>2</sub>),55.3 (2CH<sub>2</sub>),49.6 (C),39.5 (CH<sub>2</sub>),27.9 (CH<sub>3</sub>),18.2 (CH<sub>3</sub>)。IR (膜):ν/cm<sup>-1</sup> 2958,2855,2816,2248,1688,1491,1447,1356,1260,1116,1037,914,864,730。LR-MS:511.1M+Na<sup>+</sup>;C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>Na的HR-MS (ESI) 计算值:511.1086,实测值:511.1068。

[0734] 外消旋-(3S,6S,7S,8aS)-6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2-丁基-3,7-二甲基-1,4-二氧化代六氢-1H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



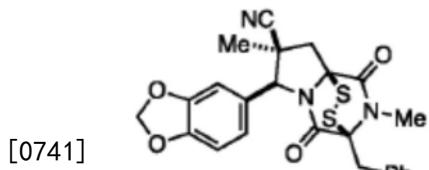
[0736] <sup>1</sup>H-NMR (500MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ/ppm 6.88 (1H,s),6.82 (2H,app.s),5.99 (2H,s),4.81 (1H,s),3.78,(1H,m),3.30 (1H,d,J=14.5Hz),2.99 (1H,d,J=14.5Hz),1.98 (3H,s),1.66 (3H,s),1.62 (2H,m),1.38 (2H,m),0.96 (3H,t,J=7.2Hz);<sup>13</sup>C-NMR (125MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ/ppm 165.2 (C),162.4 (C),148.7 (C),148.4 (C),127.7 (C),120.8 (CH),120.5 (C),108.7 (CH),107.4 (CH),101.7 (CH<sub>2</sub>),73.8 (C),73.0 (C),72.5 (CH),44.6 (C),43.3 (CH<sub>2</sub>),43.0 (CH<sub>2</sub>),29.9 (CH<sub>2</sub>),25.0 (CH<sub>3</sub>),24.8 (CH<sub>2</sub>),20.4 (CH<sub>2</sub>),17.8 (CH<sub>3</sub>),14.0 (CH<sub>3</sub>)。IR (膜):ν/cm<sup>-1</sup> 2984,2902,2250,1688,1491,1446,1358,1250,1038,731。C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na的HR-MS (ESI) 计算值:468.1022,实测值:468.1018。

[0737] 外消旋-(3S,6S,7S,8aS)-6-(4-甲氧基苯基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧化代六氢-1H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



[0739] <sup>1</sup>H-NMR (500MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ/ppm 7.30 (2H,d,J=8.5Hz),6.96 (2H,d,J=8.5Hz),4.85 (1H,s),3.79 (3H,s),3.28 (1H,d,J=15.0Hz),3.08 (3H,s),2.99 (1H,d,J=15.0Hz),1.94 (3H,s),1.66 (3H,s);<sup>13</sup>C-NMR (125MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ/ppm 165.0 (C),162.3 (C),159.9 (C),128.7 (C),127.3 (2CH),117.8 (C),114.7 (2CH),73.6 (C),73.4 (C),72.0 (CH),55.2 (CH3),44.2 (C),42.7 (CH<sub>2</sub>),27.7 (CH<sub>3</sub>),24.8 (CH<sub>3</sub>),18.0 (CH<sub>3</sub>)。IR (膜):ν/cm<sup>-1</sup> 2988,2940,2246,1690,1493,1359,1255,1093,756。C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>Na的HR-MS (ESI) 计算值:412.0760,实测值:412.0753。

[0740] 外消旋-(3S,6S,7S,8aS)-6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-3-苄基-2,7-二甲基-1,4-二氧化代六氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:

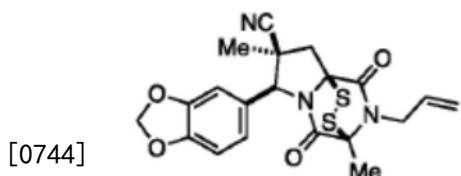
化学式:  $C_{24}H_{21}N_3O_4S_2$ 

精确质量: 479.0973

分子量: 479.5690

[0742]  $^1H$ -NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.33-7.31 (m, 2H) , 7.29-7.24 (m, 3H) , 6.86 (s, 1H) , 6.82-6.81 (m, 2H) , 5.99-5.98 (m, 2H) , 4.90 (s, 1H) , 3.82 (d,  $J=15.3Hz$ , 1H) , 3.75 (d,  $J=15.3Hz$ , 1H) , 3.32 (d,  $J=14.9Hz$ , 1H) , 3.07 (s, 3H) , 3.02 (d,  $J=14.9Hz$ , 1H) , 1.70 (s, 3H) ppm;  $^{13}C$ -NMR (126MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  166.4 (C) , 161.4 (C) , 148.6 (C) , 148.3 (C) , 133.6 (C) , 129.9 (CH) , 128.7 (CH) , 127.8 (CH) , 127.4 (C) , 120.8 (CH) , 120.3 (C) , 108.7 (CH) , 107.4 (CH) , 101.6 ( $CH_2$ ) , 77.8 (C) , 73.5 (C) , 72.7 (CH) , 44.5 (C) , 42.9 ( $CH_2$ ) , 36.6 ( $CH_2$ ) , 29.4 ( $CH_3$ ) , 25.0 ( $CH_3$ ) ppm; IR (膜)  $v/cm^{-1}$  2917, 1695, 1491, 1447, 1357, 1249, 1190, 1037, 931, 817cm $^{-1}$ ;  $C_{24}H_{21}N_3O_4S_2Na^+$  (M+Na) 的HRMS (ESI) 计算值: 502.0871, 实测值502.0867。

[0743] 外消旋- (3S,6S,7S,8aS) -2-烯丙基-6- (苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基) -3,7-二甲基-1,4-二氧化代六氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:

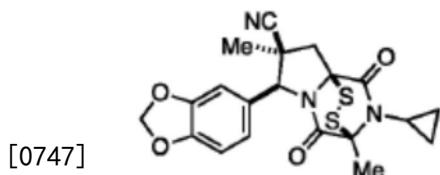
化学式:  $C_{20}H_{19}N_3O_4S_2$ 

精确质量: 429.0817

分子量: 429.5090

[0745]  $^1H$ -NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.88 (s, 1H) , 6.84 (app.s, 2H) , 5.99 (s, 2H) , 5.89-5.82 (m, 1H) , 5.28 (d,  $J=17.6Hz$ , 1H) , 5.25 (d,  $J=10.6Hz$ , 1H) , 4.83 (s, 1H) , 4.41-4.37 (m, 1H) , 4.02 (dd,  $J=16.2, 5.6Hz$  1H) , 3.30 (d,  $J=14.9Hz$ , 1H) , 3.01 (d,  $J=14.9Hz$ , 1H) , 1.98 (s, 3H) , 1.66 (s, 3H) ppm;  $^{13}C$ -NMR (126MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  165.1 (C) , 162.2 (C) , 148.6 (C) , 148.3 (C) , 131.5 (CH) , 127.6 (C) , 120.7 (CH) , 120.4 (C) , 118.4 ( $CH_2$ ) , 108.6 (CH) , 107.2 (CH) , 101.6 ( $CH_2$ ) , 73.6 (C) , 73.1 (C) , 72.4 (CH) , 45.2 ( $CH_2$ ) , 44.5 (C) , 42.9 ( $CH_2$ ) , 24.8 ( $CH_3$ ) , 17.5 ( $CH_3$ ) ppm; IR (膜)  $v/cm^{-1}$  1688, 1491, 1446, 1359, 1249, 1191, 1103, 1038, 929cm $^{-1}$ ;  $C_{20}H_{19}N_3O_4S_2Na^+$  (M+Na) 的HRMS (ESI) 计算值: 452.0715, 实测值452.0719。

[0746] 外消旋- (3S,6S,7S,8aS) -6- (苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基) -2-环丙基-3,7-二甲基-1,4-二氧化代六氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



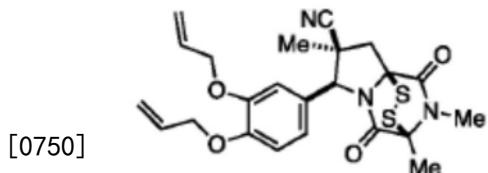
化学式:  $C_{20}H_{19}N_3O_4S_2$

精确质量: 429.0817

分子量: 429.5090

[0748]  $^1H$ -NMR (500MHz,  $CDCl_3$ ) δ 6.87 (s, 1H), 6.84-6.81 (app.s, 2H), 5.99 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 3.27 (d,  $J=14.9Hz$ , 1H), 2.93 (d,  $J=14.9Hz$ , 1H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.29-1.24 (m, 1H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.96-0.90 (m, 1H) ppm;  $^{13}C$ -NMR (126MHz,  $CDCl_3$ ) δ 165.7 (C), 162.3 (C), 148.6 (C), 148.3 (C), 127.6 (C), 120.7 (CH), 120.4 (C), 108.6 (CH), 107.2 (CH), 101.6 ( $CH_2$ ), 74.4 (C), 74.1 (C), 72.4 (CH), 44.5 (C), 42.9 ( $CH_2$ ), 25.8 (CH), 24.8 ( $CH_3$ ), 17.8 ( $CH_3$ ), 8.2 ( $CH_2$ ), 7.7 ( $CH_2$ ) ppm; IR (膜)  $\nu/cm^{-1}$  1696, 1491, 1446, 1348, 1248, 1189, 1037, 930, 735  $cm^{-1}$ ;  $C_{20}H_{19}N_3O_4S_2Na^+$ 的HRMS (ESI) 计算值: (M+Na) 452.0715, 实测值 452.0702。

[0749] 外消旋-(3S,6S,7S,8aS)-6-(3,4-双(烯丙氧基)苯基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧代六氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:



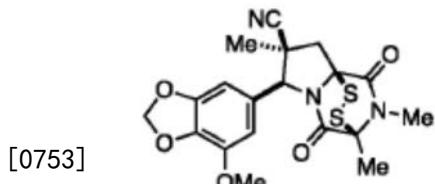
化学式:  $C_{23}H_{25}N_3O_4S_2$

精确质量: 471.1286

分子量: 471.5900

[0751]  $^1H$ -NMR (500MHz,  $CDCl_3$ ) δ 6.95 (s, 1H), 6.92-6.88 (m, 2H), 6.11-6.03 (m, 2H), 5.45-5.38 (m, 2H), 5.29-5.24 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.63-4.60 (m, 4H), 3.31 (d,  $J=14.8Hz$ , 1H), 3.08 (s, 3H), 2.98 (d,  $J=14.8Hz$ , 1H), 1.95 (s, 3H), 1.66 (s, 3H) ppm;  $^{13}C$ -NMR (126MHz,  $CDCl_3$ ) δ 165.6 (C), 162.2 (C), 149.3 (C), 148.8 (C), 133.4 (CH), 133.3 (CH), 126.5 (C), 120.3 (CH), 119.8, 117.9 ( $CH_2$ ), 117.8 ( $CH_2$ ), 113.7 (CH), 112.2 (CH), 73.8 (C), 73.6 (C), 72.4 (C), 70.0 ( $CH_2$ ), 69.9 ( $CH_2$ ), 44.5 (C), 42.8 ( $CH_2$ ), 27.9 ( $CH_3$ ), 25.1 ( $CH_3$ ), 18.3 ( $CH_3$ ) ppm; IR (膜)  $\nu/cm^{-1}$  1695, 1607, 1593, 1516, 1424, 1380, 1360, 1262, 1218, 1141, 996, 919, 731  $cm^{-1}$ ;  $C_{23}H_{25}N_3O_4S_2Na^+$ 的HRMS (ESI) 计算值: (M+Na) 494.1184, 实测值 494.1188。

[0752] 外消旋-(3S,6S,7S,8aS)-6-(7-甲氧基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧代六-氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:

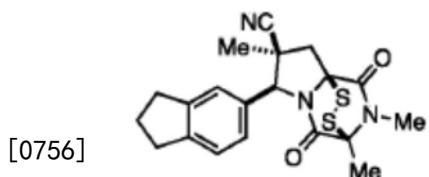
化学式:  $C_{19}H_{19}N_3O_5S_2$ 

精确质量: 433,0766

分子量: 433,4970

[0754]  $^1H$ -NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.60 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.00 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.31 (d,  $J=14.8Hz$ , 1H), 3.08 (s, 3H), 2.99 (d,  $J=14.8Hz$ , 1H), 1.95 (s, 3H), 1.67 (s, 3H) ppm;  $^{13}C$ -NMR (126MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  165.5 (C), 162.1 (C), 149.3 (C), 143.9 (C), 136.1 (C), 128.2 (C), 120.2 (C), 106.5 (CH), 102.0 ( $CH_2$ ), 101.3 (CH), 73.7 (C), 73.6 (C), 72.5 ( $CH_2$ ), 56.7 ( $CH_3$ ), 44.5 (C), 42.8 ( $CH_2$ ), 27.9 ( $CH_3$ ), 25.2 ( $CH_3$ ), 18.2 ( $CH_3$ ) ppm; IR (膜)  $\nu/cm^{-1}$  2984, 2250, 1696, 1637, 1512, 1453, 1358, 1246, 1201, 1129, 1093, 1044, 913, 731  $cm^{-1}$ ;  $C_{19}H_{19}N_3O_5S_2Na^+$ 的HRMS (ESI) 计算值: (M+Na) 456.0664, 实测值456.0648。

[0755] 外消旋-(3S,6S,7S,8aS)-6-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧化六氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:

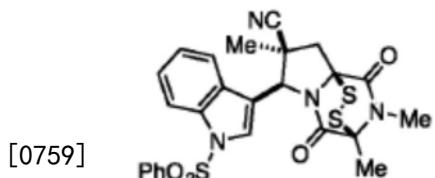
化学式:  $C_{20}H_{21}N_3O_2S_2$ 

精确质量: 399,1075

分子量: 399,5270

[0757]  $^1H$ -NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.26 (d,  $J=7.2Hz$ , 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (d,  $J=7.2Hz$ , 1H), 4.87 (s, 1H), 3.30 (d,  $J=14.9Hz$ , 1H), 3.07 (s, 3H), 3.00 (d,  $J=14.9Hz$ , 1H), 2.94-2.89 (m, 4H), 2.08 (app. 五重峰,  $J=7.5Hz$ , 2H), 1.93 (s, 3H), 1.67 (s, 3H) ppm;  $^{13}C$ -NMR (126MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  165.8 (C), 162.2 (C), 145.8 (C), 145.0 (C), 131.5 (C), 124.9 (CH), 124.8 (CH), 122.9 (CH), 120.5 (C), 73.6 (C), 73.4 (C), 72.8 (CH), 44.6 (C), 43.0 ( $CH_2$ ), 33.0 ( $CH_2$ ), 32.8 ( $CH_2$ ), 27.9 ( $CH_3$ ), 25.4 ( $CH_2$ ), 24.8 ( $CH_3$ ), 18.2 ( $CH_3$ ) ppm; IR (膜)  $\nu/cm^{-1}$  2941, 2251, 1696, 1440, 1359, 1254, 1202, 1145, 1112, 1067, 1030, 911, 731  $cm^{-1}$ ;  $C_{20}H_{21}N_3O_2S_2Na^+$ 的HRMS (ESI) 计算值: (M+Na) 422.0973, 实测值: 422.0965。

[0758] 外消旋-(3S,6S,7S,8aS)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧化-6-(1-(苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)六氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈:

化学式:  $C_{25}H_{22}N_4O_4S_3$ 

精确质量: 538,0803

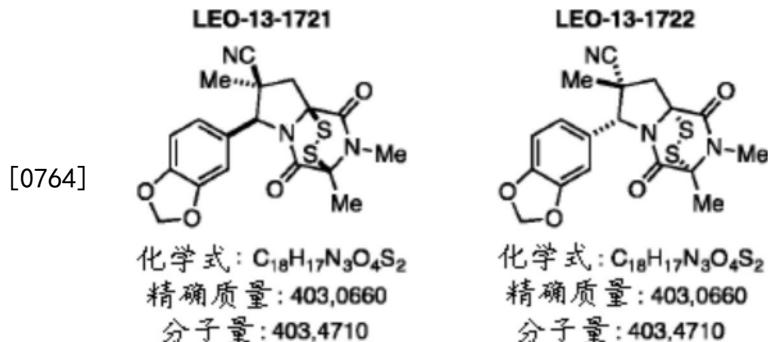
分子量: 538,6550

[0760]  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.86-7.84 (m, 3H), 7.55 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 7.34 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 5.29 (s, 1H), 3.43 (d,  $J=14.7\text{Hz}$ , 1H), 3.10 (s, 3H), 3.05 (d,  $J=14.7\text{Hz}$ , 1H), 1.96 (s, 3H), 1.70 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.5 (C), 162.0 (C), 137.8 (C), 135.3 (C), 134.2 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (C), 127.1 (CH), 125.8 (CH), 125.5 (CH), 123.8 (CH), 120.1 (C), 119.5 (CH), 116.6 (C), 114.1 (CH), 73.6 (C), 73.3 (C), 64.2 (CH), 43.8 (C), 42.8 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>3</sub>), 25.2 (CH<sub>3</sub>), 18.3 (CH<sub>3</sub>) ppm; IR (膜)  $\nu/\text{cm}^{-1}$  2360, 1696, 1447, 1361, 1214, 1176, 1120, 1095, 974, 747, 725, 684  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_3\text{Na}^+$  的 HRMS (ESI) 计算值: (M+Na) 561.0701, 实测值 561.0703。

[0761] 实施例6

[0762] ETP产物的对映异构体的分离

[0763] (3S,6S,7S,8aS)-和(3R,6R,7R,8aR)-6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-2,3,7-三甲基-1,4-二氧化代六氢-6H-3,8a-环二硫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈的分离:



[0765] 通过制备型手性HPLC分离两种对映异构体(固定相:CHIRALPAK IA (250x50mm i.d., 5微米),流动相:试剂醇100%),流动速率2.5mL/分钟)。通过分析型手性HPLC测定对映异构体过量(固定相CHIRALPAK IA-3 (50x4.6mm i.d., 3微米),流动相:试剂醇100%,流动速率1mL/分钟,254nm): (3S,6S,7S,8aS)-对映异构体:  $t_{\text{ret}} = 1.40$  分钟; (3R,6R,7R,8aR)-对映异构体:  $t_{\text{ret}} = 2.11$  分钟。

[0766] 绝对构型是基于CD数据(图36)和现有先例进行分配[Carmack, M.; Neubert, L.A.J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 7134-7136. Hauser, D.; Weber, H.P.; Sigg, H.P. Helv. Chim. Acta 1970, 53, 1061-1073. Minato, H.; Matsumoto, M.; Katayama, T. J. Chem. Soc. D. 1971, 44-45. Nagarajan, R.; Woody, R.W. J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 7212-7222. Woody, R.W. Tetrahedron 1973, 29, 1273-1283]。

[0767] 实施例7

[0768] 细胞培养物:从ATCC (Manassas, VA) 获得HT1080、293T细胞和胰腺癌细胞系Panc1、BxPC3、SU.86.86。将Panc1、HT1080和293T细胞维持在补充有10%热灭活的FBS (Gemini Bio-products, West Sacramento, CA) 的DMEM培养基 (Mediatech, Manassas, VA) 中。将BxPC3 和SU.86.86细胞维持在补充有10%热灭活的FBS的RPMI-1640培养基 (Mediatech) 中。

[0769] MTS测定:在用增加量的ETP69或DMSO媒介物对照处理之前,将Panc1、BxPC3或SU.86.86细胞以7500细胞/孔的密度接种在96-孔板中。将处理后四十八小时的细胞与MTS底物 (CellTiter 96 AQueous One Solution Cell Proliferation Assay, Promega,

Madison, WI)一起根据制造商的说明进行孵育。使用96孔板读数器(Synergy 4, Biotek)在490nm下测量吸光度,并且将数据标准化至DMSO-处理的细胞的吸光度。使用GraphPad Prism的非线性回归函数测定IC<sub>50</sub>值。参见图11、21-25。

[0770] 慢性病毒载体产生:将293T细胞以 $4 \times 10^6$ 个细胞/10-cm培养皿的密度接种。将细胞通过磷酸钙与20μl的pPACK包装质粒混合物(SBI, Mountain View, CA)和15μg的pLK0.1-SUV39H1 shRNA (TRCN0000275322, Sigma St. Louis, MO)或pLK0.1非沉默shRNA (Sigma)共沉淀来进行共转染。在6小时之后用新鲜培养基更换培养基。在转染后24小时和48小时收集上清液。为了测定病毒滴度,将 $10^5$ 个HT1080细胞接种在六孔板中并且在4μg的聚凝胺/ml (Sigma, St. Louis, MO)存在下用载体的不同稀释液转导。在48小时之后用含有1.5μg/ml浓度的嘌呤霉素(Sigma)的新鲜培养基更换培养基。在转导之后10天对嘌呤霉素抗性菌落进行计数。将胰腺癌细胞(Panc1、BxPC3和SU.86.86)用病毒载体以0.5的MOI进行转导。用嘌呤霉素(对于BxPC3和SU.86.86, 1.5μg/ml; 对于Panc1, 2μg/ml)选择转导的细胞。参见图24-26。

[0771] QPCR: 使用RNeasy试剂盒(Qiagen)从细胞分离总RNA。Tetro cDNA试剂盒(Bioline)和SensiFast探针试剂盒(Bioline)用于根据制造商的方案逆转录和扩增总RNA。ProbeFinder软件(Roche Applied Science)用于设计SUV39H1、p53和GAPDH的引物组并且用于从通用探针库(Roche Applied Science)选择相应的探针。探针#13和以下引物用于SUV39H1测定: 5' gtcatggagtagtggagag 和 5' cctgacggtcgttagatctgg。探针#21和以下引物用于p53测定: 5' tagtgtggtggtgccatg 和 5' cacatgttagttgttagtgatgg。探针#60和以下引物用于GAPDH测定: 5' agccacatcgctcagacac 和 5' gcccaatacgaccaaatcc。所有样品以一式三份进行。在Bio-Rad CFX96 Touch多色实时PCR检测系统上进行扩增。将数据标准化至GAPDH表达并且使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算相对表达水平。

[0772] 衰老测定: 将Panc1细胞以 $3 \times 10^4$ 个细胞/孔的密度接种于24-孔板中。然后用100nM ETP69或0.3%DMSO(媒介物对照)处理细胞。将表达SUV39H1 shRNA和非靶向(NT)对照shRNA的Panc-1和SU.86.86细胞分别以 $3 \times 10^4$ 个细胞/孔和 $5 \times 10^4$ 个细胞/孔的密度也接种于24-孔板中。在5天之后,将细胞用PBS洗涤,用3%甲醛/PBS固定,并且在37°C下用新鲜制备的染色溶液(1mg/ml 5-溴-4-氯-3-吲哚基b-D-半乳糖苷酶于40mM柠檬酸/磷酸钠(pH 6.0)中、5mM亚铁氰化钾、5mM铁氰化钾、150mM NaCl、2mM MgCl<sub>2</sub>)染色过夜。蓝色染色指示衰老相关的β-半乳糖苷酶活性。使用安装在Nikon Eclipse TS100倒置显微镜上的INFINITY2数字CCD照相机(Lumenera, Canada)在明场照明下用10倍或20倍物镜拍摄照片。参见图29-31。

[0773] 迁移(“伤口愈合”)测定: 将表达SUV39H1 shRNA或非靶向(NT)对照shRNA的Panc1、BxPC3和SU.86.86胰腺癌细胞生长在6-孔板中。在达到汇合之后,用移液管尖端刮擦细胞单层以产生均匀的“伤口”。然后允许细胞迁移至裸露区域中。在0小时和24小时使用安装在Nikon Eclipse TS100倒置显微镜上的INFINITY2数字CCD照相机(Lumenera, Canada)在明场照明下用10倍物镜拍摄照片。参见图32。

#### [0774] 实施例8

[0775] FLT3抑制研究: 使用HotSpot方案(Reaction Biology Corp, Malvern, PA)用重组FLT3蛋白进行体外激酶测定。简言之,将蛋白质、新鲜制备的底物和<sup>33</sup>P-ATP(特异性活性0.01μCi/μl最终)在存在作为对照的DMSO或ETP69的S对映异构体的情况下在反应缓冲液

(20mM HEPES pH 7.5、10mM MgCl<sub>2</sub>、1mM EGTA、0.02% Br i j35、0.02mg/ml BSA、0.1mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>、2mM DTT) 中进行混合。使混合物在室温下反应120分钟。将样品转移至P81离子交换纸上并且将过滤器用0.75% 磷酸充分洗涤。监测放射性。

[0776] 用特异性抗体进行蛋白质免疫印迹分析。简言之，将人A2058黑素瘤细胞、DU145前列腺癌细胞、A549非小细胞肺癌细胞和SKOV3卵巢癌细胞用ETP69进行处理。将全细胞裂解物(40g)或组蛋白提取物(10g)通过SDS-PAGE进行解析。在4°C下将组蛋白H3的第一特异性抗体和组蛋白H3(三甲基K9)在具有0.1% (v/v) Tween-20和5% (w/v) BSA的PBS (pH 7.5) 中在温和搅拌下孵育过夜。在4°C下将其它特异性抗体稀释在具有5% (w/v) 脱脂奶和0.1% (v/v) Tween-20的PBS (pH 7.5) 中过夜。在室温下将辣根过氧化酶-缀合的第二抗体在具有5% (w/v) 脱脂奶和0.1% (v/v) Tween-20的PBS (pH 7.5) 中孵育1小时。使用ECL系统(Pierce, Rockford, IL) 检测阳性免疫反应性蛋白。

[0777] 对于组蛋白甲基转移酶(HMT)、DNA甲基转移酶(DNMT) 和组蛋白乙酰转移酶(HAT)体外测定，将人重组HMT、DNMT和HAT蛋白与底物一起在反应缓冲液(50mM Tris-HCl (pH 8.5)、5mM MgCl<sub>2</sub>、50mM NaCl、1mM DTT、1mM PMSF、1%DMSO) 中进行混合，包括组蛋白H3、组蛋白H4、核小体或核心组蛋白。将外消旋ETP69、S对映异构体或作为媒介物对照的DMSO在混合物中进行预孵育。接着，对于HMT和DNMT测定，将1mM的<sup>3</sup>H-SAM添加至所述混合物以用于反应起始，并且用微型放射性配体-过滤器结合平台来监测<sup>3</sup>H-SAM+组蛋白L-赖氨酸至SAH+组蛋白N<sup>6</sup>-[甲基-<sup>3</sup>H]-L-赖氨酸的转化。对于p300HAT测定，监测乙酰基-<sup>3</sup>H-乙酰辅酶A至辅酶A的转化。反应在30°C下进行。使用Excel和GraphPad Prism软件测定IC<sub>50</sub>值。

[0778] 用于肺癌、黑素瘤和卵巢癌的体内异种移植植物工序(参见图15-18)：将人A2058黑素瘤细胞( $3 \times 10^6$ )再悬浮于不含血清的RPMI1640培养基中并且皮下注射至5-6周龄无胸腺的雌性裸小鼠(NCI)的侧腹中。当可触知的肿瘤大小达到大约100mm<sup>3</sup>时，将小鼠分成两组(媒介物=5,治疗=5)。然后，用腹膜内(IP)注射施用20mg/kg的ETP69与媒介物(10%DMSO+0.5%Teen 20+89.5%盐水)，每日一次持续13天。通过式 $1/2a \times b^2$ 计算肿瘤体积，其中a是长径，并且b是短径。肿瘤体积与肿瘤重量相关。使用学生t检验与双尾分配分析组差异的统计学显著性。小于0.05的P值被认为是统计学上显著的。

[0779] 将人A549非小细胞肺癌细胞( $5 \times 10^6$ )再悬浮于不含血清的DMEM培养基和Matrigel(1:1的比率)中并且皮下注射至5-6周龄雌性NOD/SCID/IL-2rg(ko)(NSG)的侧腹中。当可触知的肿瘤大小达到大约50mm<sup>3</sup>时，将小鼠分成两组(媒介物=10,治疗=10)。然后，口服施用10mg/kg的ETP69与媒介物(10%DMSO+30%Solutol+60%盐水)，每日一次持续31天。通过式 $1/2a \times b^2$ 计算肿瘤体积，其中a是长径，并且b是短径。肿瘤体积与肿瘤重量相关。使用学生t检验与双尾分配分析组差异的统计学显著性。小于0.05的p值被认为是统计学上显著的。

[0780] 将具有FLT-ITD突变的人MV4-11急性髓系白血病(AML)癌细胞( $5 \times 10^6$ )再悬浮于不含血清的RPMI1640培养基和Matrigel(1:1的比率)中并且皮下注射至5-6周龄雌性NOD/SCID/IL-2rg(ko)(NSG)的侧腹中。当可触知的肿瘤大小达到大约50mm<sup>3</sup>时，将小鼠分成三组(媒介物=9,5mg/kg剂量组=8,10mg/kg剂量组=8)。然后，口服施用5mg/kg或10mg/kg的S对映异构体与媒介物(10%DMSO+30%Solutol+60%盐水)，每日一次持续20天。通过式 $1/2a \times b^2$ 计算肿瘤体积，其中a是长径，并且b是短径。肿瘤体积与肿瘤重量相关。使用学生t检验

与双尾分配分析组差异的统计学显著性。小于0.05的p值被认为是统计学上显著的。

[0781] 将人SKOV3癌细胞( $4 \times 10^6$ )再悬浮于不含血清的McCoy培养基和Matrigel(1:1的比率)中并且皮下注射至5-6周龄雌性NOD/SCID/IL-2rg (ko) (NSG)的侧腹中。当可触知的肿瘤大小达到大约 $50\text{mm}^3$ 时,将小鼠分成两组(媒介物=9,治疗=9)。然后,用IP注射施用2.5mg/kg的ETP69与媒介物(5%DMSO+15%Solutol+80%H<sub>2</sub>O),每日一次持续18天。通过式 $1/2a \times b^2$ 计算肿瘤体积,其中a是长径,并且b是短径。肿瘤体积与肿瘤重量相关。使用学生t检验与双尾分配分析组差异的统计学显著性。小于0.05的p值被认为是统计学上显著的。

[0782] 用ETP衍生物与DNMT抑制剂和多激酶抑制剂的组合的细胞测试测定(参见图12-14):针对与ETP69+DNMT抑制剂或多激酶抑制剂的组合研究的细胞存活力进行MTS测定。将人SKOV3卵巢癌和A549非小癌细胞接种于96-孔板(5000/孔)中,在37°C下在5%CO<sub>2</sub>中孵育过夜,并且暴露于ETP69+阿扎胞苷、地西他滨或索拉非尼持续48。二甲亚砜(DMSO)用作媒介物对照。通过四氮唑转化成其甲臜染料来测定存活细胞数目,并且使用自动ELISA板读数器在490nm下测量吸光度。每个实验一式四份地进行。

[0783] p16、p53、p21waf1和p27的诱导(图8和9):用特异性抗体进行蛋白质免疫印迹分析。简言之,将人A2058黑素瘤癌细胞黑素瘤、DU145前列腺癌细胞、A549非小细胞肺癌细胞和SKOV3卵巢癌细胞用ETP69进行处理。将全细胞裂解物(40g)通过SDS-PAGE进行解析。在4°C下将p53、p21<sup>WAF1</sup>、p27(Kip1)、p16和肌动蛋白的第一特异性抗体稀释在具有5%(w/v)脱脂奶和0.1%(v/v)Tween-20的PBS(pH 7.5)中过夜。在室温下将辣根过氧化酶-缀合的第二抗体在具有5%(w/v)脱脂奶和0.1%(v/v)Tween-20的PBS(pH 7.5)中孵育1小时。使用ECL系统(Pierce, Rockford, IL)检测阳性免疫反应性蛋白。

[0784] 细胞凋亡测定(图11):使用膜联蛋白V-FITC进行基于膜完整性损失的人SKOV3卵巢癌细胞的细胞凋亡测定。简言之,将细胞接种在6-孔板中,在37°C下在5%(v/v)CO<sub>2</sub>中孵育过夜并且以剂量依赖性方式暴露于ETP69持续48小时。DMSO用作媒介物对照。使用FACScan流式细胞仪来对细胞进行分析以量化荧光。细胞凋亡细胞被定义为膜联蛋白V-FITC阳性。每个实验一式四份地进行。

[0785] 卵巢、肝、胰腺、CML、AML癌细胞系的IC50测定(参见例如图4、6、21-25、34):针对细胞存活力进行MTS测定。将SKOV3卵巢癌、Huh-7肝细胞癌、MIA-PaCa2胰腺癌、KCL-22 CML、T315I突变KCL-22 CML、MOLM-13 AML以及MV4-11 AML细胞接种在96-孔板(对于实体肿瘤,5000个细胞/孔;对于血液肿瘤,10000个细胞/孔)中,在37°C下在5%CO<sub>2</sub>中孵育过夜,并且以剂量依赖性方式暴露于外消旋ETP69或S对映异构体48小时。二甲亚砜(DMSO)用作媒介物对照。通过四氮唑转化成其甲臜染料来测定存活细胞数目,并且使用自动ELISA板读数器在490nm下测量吸光度。每个实验一式四份地进行。

[0786] 实施例9

[0787] ETP类似物活性

[0788] 据发现所制备的ETP显示从0.1至>5μM范围的不同IC<sub>50</sub>值。一般来说,在早期阶段掺入的芳香族环似乎对所观察到的活性基本没有影响;然而,腈基而不是不同酯的存在显著增强这类化合物的效力。如此,ETP69被鉴别为有希望的前导结构,其中IC<sub>50</sub>介于单体与二聚体ETP天然产物(约0.6与0.07μM)之间。

[0789] 将ETP69针对大量转移酶进行筛选并且展示针对几种转移酶比毛壳素本身高大约

10倍的效力。此外,所获得的数据表明相对于组蛋白乙酰化酶(p300)和DNA甲基转移酶(DNMT1),ETP69针对组蛋白甲基转移酶(SUV39H1;G9a)具有选择性。

[0790] 在腹膜内注射(IP)或口服施用的情况下,ETP69在高达20mg/kg的浓度下未显示显著毒性。

[0791] VI.参考文献

[0792] Iwasa,E.;Hamashima,Y.;Sodeoka,M.J.Isr.Chem.2011,51,420-433.

[0793] Isham,C.R.;Tibodeau,J.D.;Jin,W.;Xu,R.;Timm,M.M.;Bible,K.C.Blood2007,109,2579-2588.

[0794] Scharf,D.H.;Remme,N.;Heinekamp,T.;Hortschansky,P.;Brakhage,A.A.;Hertweck,C.J.Am.Chem.Soc.2010,132,10136-10141.

[0795] Cook,K.M.;Hilton,S.T.;Mecinovic,J.;Motherwell,W.B.;Figg,W.D.;Schofield,C.J.J.Biomol.Chem.2008,284,26831-26838.

[0796] Kishi,Y.;Nakatsuka,S.;Fukuyama,T.;Havel,M.J.Am.Chem.Soc.1973,95,6493-6495.

[0797] Kishi,Y.;Nakatsuka,S.;Fukuyama,T.J.Am.Chem.Soc.1973,95,6492-6493.

[0798] Kim,J.;Ashenhurst,J.A.;Movassaghi,M.Science 2009,10,238-241.

[0799] Iwasa,E.;Hamashima,Y.;Fujishiro,S.;Higuchi,E.;Ito,A.;Yoshida,M.;Sodeoka,M.J.Am.Chem.Soc.2010,132,4078-4079.

[0800] Kim,J.;Movassaghi,M.J.Am.Chem.Soc.2010,132,14376-14378.

[0801] DeLorbe,J.E.;Jabri,S.Y.;Mennen,S.M.;Overman,L.E.;Zhang,F.-L.J.Am.Chem.Soc.2011,133,6549-6552.

[0802] Block,K.M.;Wang,H.;Szabo,L.Z.;Polaske,N.W.;Henchey,L.K.;Dubey,R.;Kushal,S.;Laszlo,C.F.;Makhoul,J.;Song,Z.;Meuillet,E.J.;Olenyuk,B.Z.J.Am.Chem.Soc.2009,131,18078-18088.

[0803] Tsuge,O.;Kanemasa,S.;Yoshioka,M.J.Org.Chem.1988,53,1384-1391.

[0804] Adrio,J.;Carretero,J.C.Chem.Commun.2011,47,6784-6794.

[0805] Nobuyuki,K.;Ryuzou,A.;Junichi,U.Tetrahedron Lett.2009,50,6580-6583.

[0806] Firouzabadi,H.;Vessal,B.;Naderi,M.Tetrahedron Lett.1982,23,1847-1850.

[0807] Friedrich,A.;Jainta,M.;Nieger,M.;Braese,S.Synlett 2007,13,2127-2729.

[0808] Nicolaou,K.C.;Totokotsopoulos,S.;Giguerre,D.;Sun,Y.-P.;Sarlah,D.J.Am.Chem.Soc.2011,133,8150-8153.

[0809] Nicolaou,K.C.;Totokotsopoulos,S.;Giguerre,D.;Sun,Y.-P.Angew.Chem.Int.Ed.2012,124,752-756.

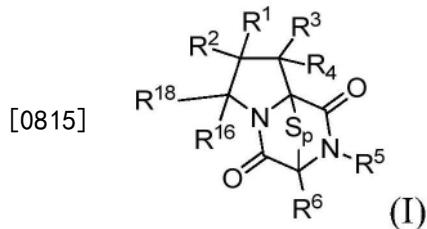
[0810] Seephonkai,P.;Kongsaeree,P.;Prabpai,S.;Isaka,M.;Thebtaranonth,Y.Org.Lett.2006,14,3073-3075.

[0811] Codelli,J.A.;Puchlopek,A.L.A.;Reisman,S.E.J.Am.Chem.Soc.2012,134,1930-1933.

[0812] Öhler,E.;Tataruch,F.;Schmidt,U.Chem.Ber.1973,106,396-398.

[0813] VII.实施方案:

[0814] 实施方案1:一种具有下式的化合物:



[0816] 其中,p是2、3或4;R<sup>1</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33A</sup>、-NR<sup>34A</sup>R<sup>35A</sup>、-COOR<sup>33A</sup>、-CONR<sup>34A</sup>R<sup>35A</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36A</sup>、-SO<sub>n1</sub>R<sup>34A</sup>、-SO<sub>n1</sub>OR<sup>34A</sup>、-SO<sub>n1</sub>NR<sup>34A</sup>R<sup>35A</sup>、-NHNR<sup>34A</sup>R<sup>35A</sup>、-ONR<sup>34A</sup>R<sup>35A</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34A</sup>R<sup>35A</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基;R<sup>2</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33B</sup>、-NR<sup>34B</sup>R<sup>35B</sup>、-COOR<sup>33B</sup>、-CONR<sup>34B</sup>R<sup>35B</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36B</sup>、-SO<sub>n2</sub>R<sup>34B</sup>、-SO<sub>n2</sub>OR<sup>34B</sup>、-SO<sub>n2</sub>NR<sup>34B</sup>R<sup>35B</sup>、-NHNR<sup>34B</sup>R<sup>35B</sup>、-ONR<sup>34B</sup>R<sup>35B</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34B</sup>R<sup>35B</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基;R<sup>3</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33C</sup>、-NR<sup>34C</sup>R<sup>35C</sup>、-COOR<sup>33C</sup>、-CONR<sup>34C</sup>R<sup>35C</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36C</sup>、-SO<sub>n3</sub>R<sup>34C</sup>、-SO<sub>n3</sub>OR<sup>34C</sup>、-SO<sub>n3</sub>NR<sup>34C</sup>R<sup>35C</sup>、-NHNR<sup>34C</sup>R<sup>35C</sup>、-ONR<sup>34C</sup>R<sup>35C</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34C</sup>R<sup>35C</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基;R<sup>4</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33D</sup>、-NR<sup>34D</sup>R<sup>35D</sup>、-COOR<sup>33D</sup>、-CONR<sup>34D</sup>R<sup>35D</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36D</sup>、-SO<sub>n4</sub>R<sup>34D</sup>、-SO<sub>n4</sub>OR<sup>34D</sup>、-SO<sub>n4</sub>NR<sup>34D</sup>R<sup>35D</sup>、-NHNR<sup>34D</sup>R<sup>35D</sup>、-ONR<sup>34D</sup>R<sup>35D</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34D</sup>R<sup>35D</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基;R<sup>5</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33E</sup>、-NR<sup>34E</sup>R<sup>35E</sup>、-COOR<sup>33E</sup>、-CONR<sup>34E</sup>R<sup>35E</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36E</sup>、-SO<sub>n5</sub>R<sup>34E</sup>、-SO<sub>n5</sub>OR<sup>34E</sup>、-SO<sub>n5</sub>NR<sup>34E</sup>R<sup>35E</sup>、-NHNR<sup>34E</sup>R<sup>35E</sup>、-ONR<sup>34E</sup>R<sup>35E</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34E</sup>R<sup>35E</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基;R<sup>6</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33F</sup>、-NR<sup>34F</sup>R<sup>35F</sup>、-COOR<sup>33F</sup>、-CONR<sup>34F</sup>R<sup>35F</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36F</sup>、-SO<sub>n6</sub>R<sup>34F</sup>、-SO<sub>n6</sub>OR<sup>34F</sup>、-SO<sub>n6</sub>NR<sup>34F</sup>R<sup>35F</sup>、-NHNR<sup>34F</sup>R<sup>35F</sup>、-ONR<sup>34F</sup>R<sup>35F</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34F</sup>R<sup>35F</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基;R<sup>16</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33G</sup>、-NR<sup>34G</sup>R<sup>35G</sup>、-COOR<sup>33G</sup>、-CONR<sup>34G</sup>R<sup>35G</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36G</sup>、-SO<sub>n7</sub>R<sup>34G</sup>、-SO<sub>n7</sub>OR<sup>34G</sup>、-SO<sub>n7</sub>NR<sup>34G</sup>R<sup>35G</sup>、-NHNR<sup>34G</sup>R<sup>35G</sup>、-ONR<sup>34G</sup>R<sup>35G</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34G</sup>R<sup>35G</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基;R<sup>18</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33H</sup>、-NR<sup>34H</sup>R<sup>35H</sup>、-COOR<sup>33H</sup>、-CONR<sup>34H</sup>R<sup>35H</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36H</sup>、-SO<sub>n8</sub>R<sup>34H</sup>、-SO<sub>n8</sub>OR<sup>34H</sup>、-SO<sub>n8</sub>NR<sup>34H</sup>R<sup>35H</sup>、-NHNR<sup>34H</sup>R<sup>35H</sup>、-ONR<sup>34H</sup>R<sup>35H</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34H</sup>R<sup>35H</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基;R<sup>33A</sup>、R<sup>34A</sup>、R<sup>35A</sup>、R<sup>36A</sup>、R<sup>33B</sup>、R<sup>34B</sup>、R<sup>35B</sup>、R<sup>36B</sup>、R<sup>33C</sup>、R<sup>34C</sup>、R<sup>35C</sup>、R<sup>36C</sup>、R<sup>33D</sup>、

$R^{34D}$ 、 $R^{35D}$ 、 $R^{36D}$ 、 $R^{33E}$ 、 $R^{34E}$ 、 $R^{35E}$ 、 $R^{36E}$ 、 $R^{33F}$ 、 $R^{34F}$ 、 $R^{35F}$ 、 $R^{36F}$ 、 $R^{33G}$ 、 $R^{34G}$ 、 $R^{35G}$ 、 $R^{36G}$ 、 $R^{33H}$ 、 $R^{34H}$ 、 $R^{35H}$ 以及 $R^{36H}$ 独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基；并且n1、n2、n3、n4、n5、n6、n7和n8独立地是1或2。

[0817] 实施方案2：实施方案1的化合物，其中 $R^{18}$ 是取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基。

[0818] 实施方案3：实施方案1或2的化合物，其中 $R^{18}$ 是 $R^{18a}$ -取代的或未取代的5元杂环烷基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的6元芳基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的6元杂芳基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的6,6稠环芳基-杂环烷基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的6,5稠环芳基-杂环烷基、 $R^{18a}$ -取代的或未取代的5,6稠环芳基-杂环烷基； $R^{18a}$ 是卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>Ph、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-HNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>、 $R^{18b}$ -取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、 $R^{18b}$ -取代的或未取代的2至8元杂烷基、 $R^{18b}$ -取代的或未取代的3至8元环烷基、 $R^{18b}$ -取代的或未取代的3至6元杂环烷基、 $R^{18b}$ -取代的或未取代的5至6元芳基或 $R^{18b}$ -取代的或未取代的5至6元杂芳基；并且 $R^{18b}$ 是卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-HNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、未取代的2至8元杂烷基、未取代的3至8元环烷基、未取代的3至6元杂环烷基、未取代的5至6元芳基或未取代的5至6元杂芳基。

[0819] 实施方案4：实施方案1-3的化合物，其中 $R^{18a}$ 是卤素、-SO<sub>2</sub>Ph、 $R^{18b}$ -取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基或 $R^{18b}$ -取代的或未取代的2至5元杂烷基、未取代的5至6元杂环烷基或未取代的苯基；并且 $R^{18b}$ 是卤素、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基或未取代的2至8元杂烷基。

[0820] 实施方案5：实施方案1-4的化合物，其中所述 $R^{18a}$ -取代的5元杂环烷基是 $R^{18a}$ -取代的苯硫基、 $R^{18a}$ -取代的噻唑基、 $R^{18a}$ -取代的噁唑基或 $R^{18a}$ -取代的咪唑基；并且 $R^{18a}$ 是卤素、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基或未取代的2至5元杂烷基。

[0821] 实施方案6：实施方案1-3的化合物，其中 $R^{18}$ 是未取代的杂环烷基、未取代的芳基或未取代的杂芳基。

[0822] 实施方案7：实施方案1至6中任一项的化合物，其中 $R^{16}$ 是氢。

[0823] 实施方案8：实施方案1至6中任一项的化合物，其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>是氢。

[0824] 实施方案9：实施方案1至6中任一项的化合物，其中R<sup>1</sup>是-CN或未取代的2至5元杂烷基。

[0825] 实施方案10：实施方案1-9的化合物，其中R<sup>1</sup>是-CN。

[0826] 实施方案11：实施方案1-9的化合物，其中R<sup>1</sup>是-COOR<sup>33A</sup>，其中R<sup>33A</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>未取代的烷基。

[0827] 实施方案12：实施方案1至6或10-11中任一项的化合物，其中R<sup>2</sup>是-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>Ph、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-HNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、 $R^{2a}$ -取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或2至3元 $R^{2a}$ -取代的或未取代的杂烷基； $R^{2a}$ 是-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>Ph、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-HNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、 $R^{2b}$ -取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基、 $R^{2b}$ -取代的或未取代的2至5元杂烷基、 $R^{2b}$ -取代的或未取代的3至6元杂环烷基、 $R^{2b}$ -取代的

或未取代的5或6元芳基或R<sup>2b</sup>-取代的或未取代的5或6元杂芳基；并且R<sup>2b</sup>是卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、未取代的2至8元杂烷基、未取代的3至8元环烷基、未取代的3至6元杂环烷基、未取代的5至6元芳基或未取代的5至6元杂芳基。

[0828] 实施方案13：实施方案1至6或10-11中任一项的化合物，其中R<sup>2</sup>是甲基或甲氧基。

[0829] 实施方案14：实施方案1至6或10-11中任一项的化合物，其中R<sup>2</sup>是R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基或者R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的2至5元杂烷基，并且R<sup>2a</sup>是未取代的3至6元杂环烷基、未取代的5或6元芳基或者未取代的5或6元杂芳基。

[0830] 实施方案15：实施方案1至6或-中任一项的化合物，其中R<sup>2a</sup>是未取代的吡啶基。

[0831] 实施方案16：实施方案1至6或至11中任一项的化合物，其中R<sup>2</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>取代的或未取代的杂烷基。

[0832] 实施方案17：实施方案1至6或10-11中任一项的化合物，其中R<sup>2</sup>是极性取代基。

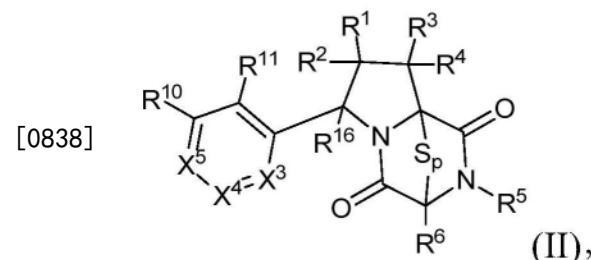
[0833] 实施方案18：实施方案1-17的化合物，其中R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、未取代的烷基或未取代的环烷基。

[0834] 实施方案19：实施方案1-18的化合物，其中R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地是氢、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或3至5元环烷基。

[0835] 实施方案20：实施方案1-18的化合物，其中R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地是氢、甲基、乙基、烯丙基或环丙基。

[0836] 实施方案21：实施方案1至6或10至11或18中任一项的化合物，其中p是2。

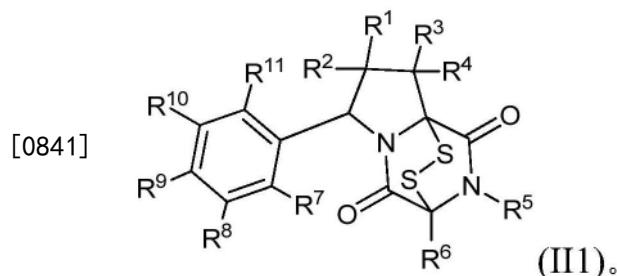
[0837] 实施方案22：实施方案1-21的化合物，其具有下式：



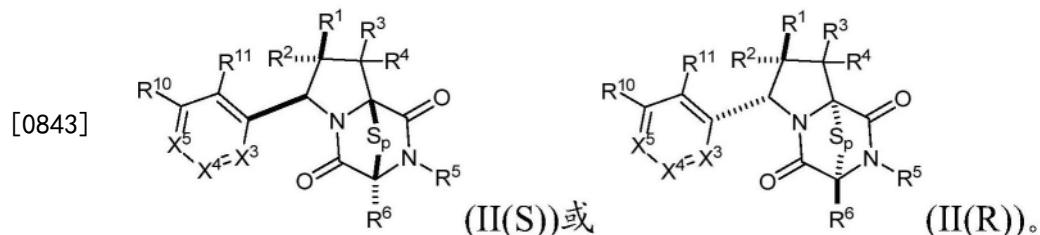
[0839] 其中，X<sup>3</sup>是N或CR<sup>7</sup>；X<sup>4</sup>是N或CR<sup>8</sup>；X<sup>5</sup>是N或CR<sup>9</sup>；R<sup>7</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33I</sup>、-NR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-COOR<sup>33I</sup>、-CONR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36I</sup>、-SO<sub>n9</sub>R<sup>34I</sup>、-SO<sub>n9</sub>OR<sup>34I</sup>、-SO<sub>n9</sub>NR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-NHN<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-ONR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-NHC(O)NHN<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基；R<sup>8</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33J</sup>、-NR<sup>34J</sup>R<sup>35J</sup>、-COOR<sup>33J</sup>、-CONR<sup>34J</sup>R<sup>35J</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36J</sup>、-SO<sub>n10</sub>R<sup>34J</sup>、-SO<sub>n10</sub>OR<sup>34J</sup>、-SO<sub>n10</sub>NR<sup>34J</sup>R<sup>35J</sup>、-NHN<sup>34J</sup>R<sup>35J</sup>、-ONR<sup>34J</sup>R<sup>35J</sup>、-NHC(O)NHN<sup>34J</sup>R<sup>35J</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基；R<sup>9</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33K</sup>、-NR<sup>34K</sup>R<sup>35K</sup>、-COOR<sup>33K</sup>、-CONR<sup>34K</sup>R<sup>35K</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36K</sup>、-SO<sub>n11</sub>R<sup>34K</sup>、-SO<sub>n11</sub>OR<sup>34K</sup>、-SO<sub>n11</sub>NR<sup>34K</sup>R<sup>35K</sup>、-NHN<sup>34K</sup>R<sup>35K</sup>、-ONR<sup>34K</sup>R<sup>35K</sup>、-NHC(O)NHN<sup>34K</sup>R<sup>35K</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基。

或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基；R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>独立地是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33L</sup>、-NR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-COOR<sup>33L</sup>、-CONR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36L</sup>、-SO<sub>n12</sub>R<sup>34L</sup>、-SO<sub>n12</sub>OR<sup>34L</sup>、-SO<sub>n12</sub>NR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-NHNR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-ONR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基、或任选地连接在一起以形成取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基；R<sup>33I</sup>、R<sup>34I</sup>、R<sup>35I</sup>、R<sup>36I</sup>、R<sup>33J</sup>、R<sup>34J</sup>、R<sup>35J</sup>、R<sup>33K</sup>、R<sup>34K</sup>、R<sup>35K</sup>、R<sup>36K</sup>、R<sup>33L</sup>、R<sup>34L</sup>、R<sup>35L</sup>以及R<sup>36L</sup>独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基；并且n9、n10、n11和n12独立地是1或2。

[0840] 实施方案23：实施方案1-22的化合物，其具有下式：



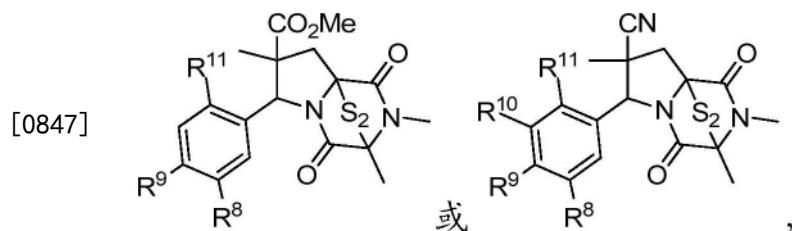
[0842] 实施方案24：实施方案1-22的化合物，其具有下式：



[0844] 实施方案25：实施方案1-22的化合物，其中R<sup>1</sup>是-CN或未取代的2至5元杂烷基。

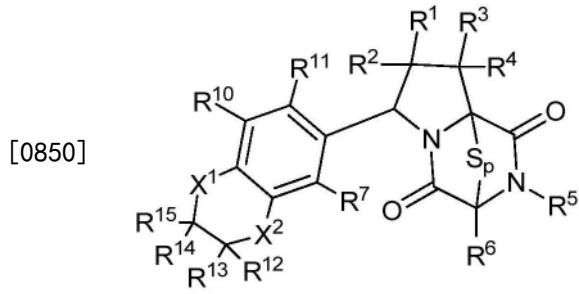
[0845] 实施方案26：实施方案1-25中任一项的化合物，其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>是氢。

[0846] 实施方案27：实施方案1-22的化合物，其具有下式：



[0848] 其中，R<sup>8</sup>是氢或-OR<sup>33</sup>；R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>独立地是氢或卤素；并且R<sup>33</sup>是氢或未取代的烷基。

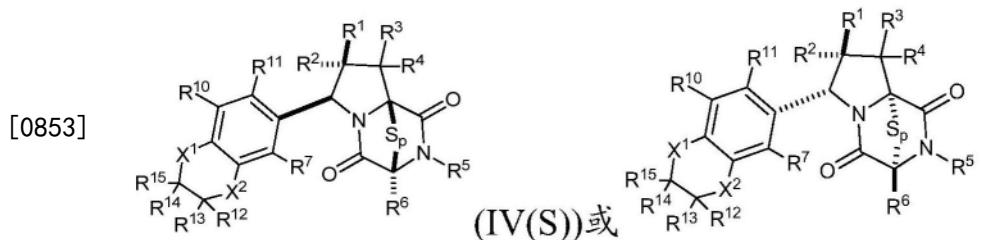
[0849] 实施方案28：实施方案1或22的化合物，其具有下式：



(IV),

[0851] 其中,  $X^1$  是  $CR^{21}R^{21A}$ 、0、 $NR^{21A}$  或 S;  $X^2$  是  $CR^{22}R^{22A}$ 、0、 $NR^{22A}$  或 S;  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{21A}$ 、 $R^{22}$  和  $R^{22A}$  独立地是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33M}$ 、 $-NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-COOR^{33M}$ 、 $-CONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36M}$ 、 $-SO_{n13}R^{34M}$ 、 $-SO_{n13}OR^{34M}$ 、 $-SO_{n13}NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHNR^{34M}R^{35M}$ 、 $-ONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34M}R^{35M}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;  $R^{33M}$ 、 $R^{34M}$ 、 $R^{35M}$  和  $R^{36M}$  独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基; 并且  $n13$  是 1 或 2。

[0852] 实施方案29:实施方案28的化合物,其具有下式:



(IV(S))或

(IV(R))。

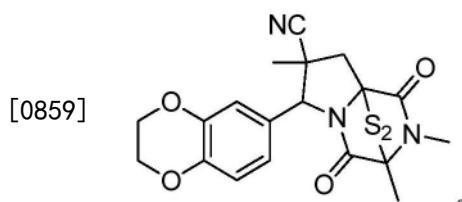
[0854] 实施方案30:实施方案28-29的化合物,其中  $R^1$  是  $-CN$  或未取代的2至5元杂环烷基。

[0855] 实施方案31:实施方案28-30中任一项的化合物,其中  $R^3$  和  $R^4$  是氢。

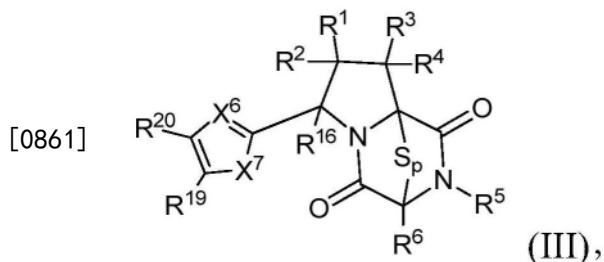
[0856] 实施方案32:实施方案28-30中任一项的化合物,其中  $R^{10}$  和  $R^{11}$  是氢。

[0857] 实施方案33:实施方案28-30中任一项的化合物,其中  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$  和  $R^{15}$  是氢。

[0858] 实施方案34:实施方案28-33的化合物,其具有下式:



[0860] 实施方案35:实施方案1的化合物,其具有下式:

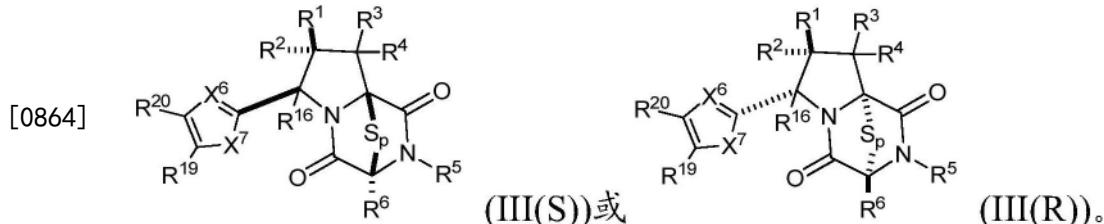


(III),

[0862] 其中,  $X^6$  是  $CR^{21}$  或 N;  $X^7$  是  $CR^{22}R^{23}$ 、S、0 或  $NR^{23}$ ;  $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$  和  $R^{23}$  独立地是氢、卤素、-

$N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33M}$ 、 $-NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-COOR^{33M}$ 、 $-CONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36M}$ 、 $-SO_{n13}R^{34M}$ 、 $-SO_{n13}OR^{34M}$ 、 $-SO_{n13}NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHNR^{34M}R^{35M}$ 、 $-ONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34M}R^{35M}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基； $R^{33M}$ 、 $R^{34M}$ 、 $R^{35M}$ 和 $R^{36M}$ 独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基；并且n13是1或2。

[0863] 实施方案36：实施方案1或35中任一项的化合物，其具有下式：

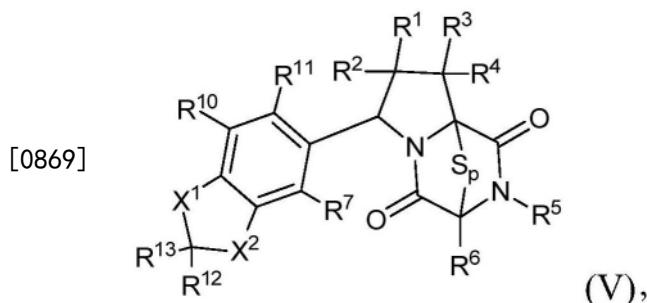


[0865] 实施方案37：实施方案35-36的化合物，其中 $R^1$ 是-CN或未取代的2至5元杂烷基。

[0866] 实施方案38：实施方案35至37中任一项的化合物，其中 $R^3$ 和 $R^4$ 是氢。

[0867] 实施方案39：实施方案35至37中任一项的化合物，其中 $R^{19}$ 和 $R^{20}$ 是氢。

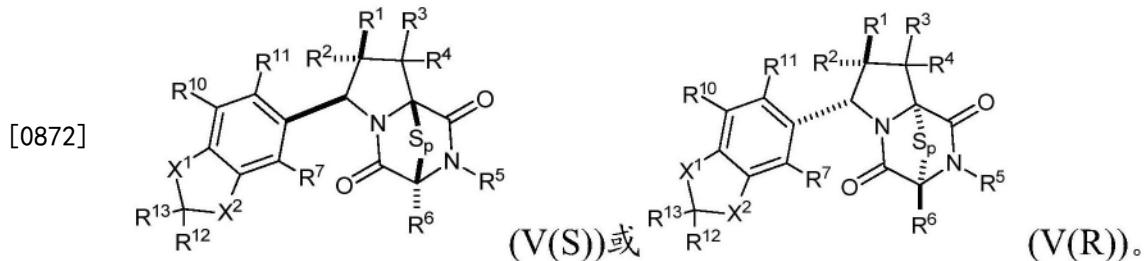
[0868] 实施方案40：实施方案1的化合物，其具有下式：



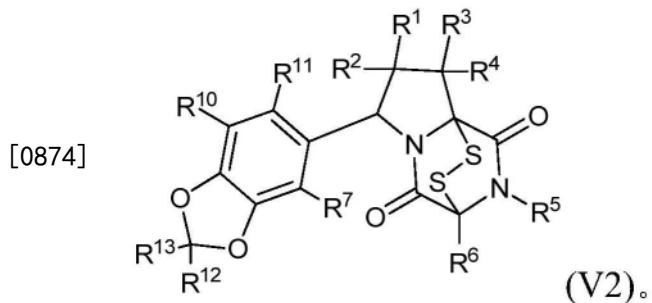
[0870] 其中， $X^1$ 是 $CR^{21}R^{21A}$ 、0、 $NR^{21A}$ 或S； $X^2$ 是 $CR^{22}R^{22A}$ 、0、 $NR^{22A}$ 或S； $R^7$ 是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33I}$ 、 $-NR^{34I}R^{35I}$ 、 $-COOR^{33I}$ 、 $-CONR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36I}$ 、 $-SO_{n9}R^{34I}$ 、 $-SO_{n9}OR^{34I}$ 、 $-SO_{n9}NR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NHNR^{34I}R^{35I}$ 、 $-ONR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34I}R^{35I}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基； $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 独立地是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33L}$ 、 $-NR^{34L}R^{35L}$ 、 $-COOR^{33L}$ 、 $-CONR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36L}$ 、 $-SO_{n12}R^{34L}$ 、 $-SO_{n12}OR^{34L}$ 、 $-SO_{n12}NR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NHNR^{34L}R^{35L}$ 、 $-ONR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34L}R^{35L}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基、或任选地连接在一起以形成取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基； $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{21A}$ 、 $R^{22}$ 和 $R^{22A}$ 独立地是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33M}$ 、 $-NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-COOR^{33M}$ 、 $-CONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36M}$ 、 $-SO_{n13}R^{34M}$ 、 $-SO_{n13}OR^{34M}$ 、 $-SO_{n13}NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHNR^{34M}R^{35M}$ 、 $-ONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34M}R^{35M}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基； $R^{33M}$ 、 $R^{34M}$ 、 $R^{35M}$ 和 $R^{36M}$ 独立地是氢、取代的或未取代的

烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基；并且n9、n11和n13独立地是1或2。

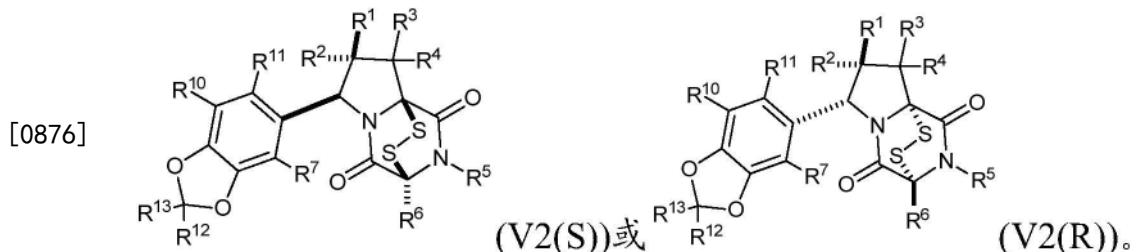
[0871] 实施方案41：实施方案40的化合物，其具有下式：



[0873] 实施方案42：实施方案40-41的化合物，其具有下式：



[0875] 实施方案43：实施方案40-42的化合物，其具有下式：



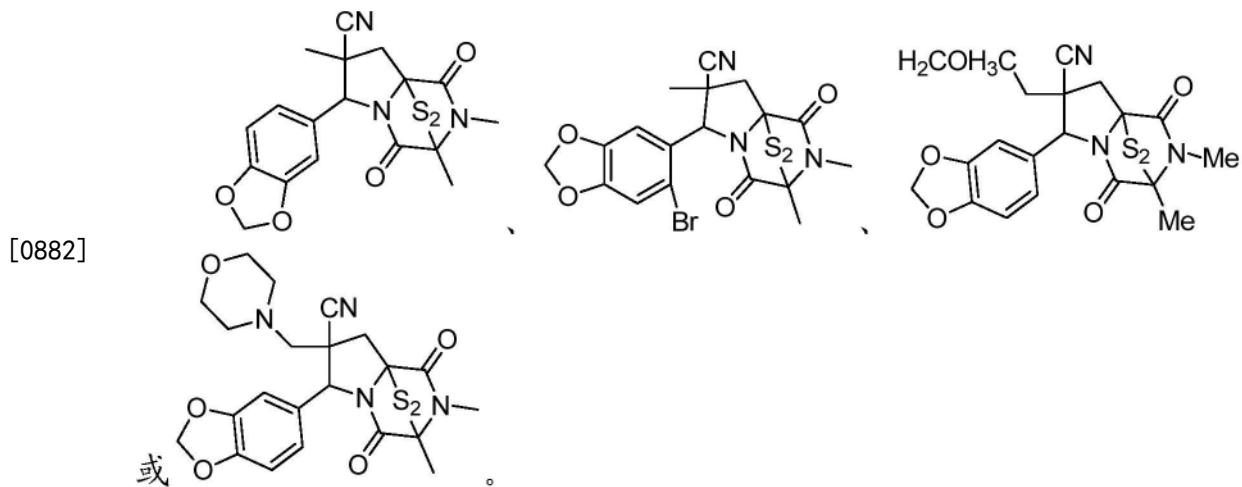
[0877] 实施方案44：实施方案40-43的化合物，其中R<sup>1</sup>是-CN或未取代的2至5元杂烷基。

[0878] 实施方案45：实施方案40至44中任一项的化合物，其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>是氢。

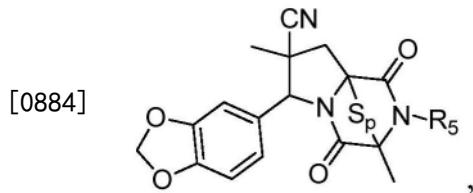
[0879] 实施方案46：实施方案40至45中任一项的化合物，其中R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>是氢。

[0880] 实施方案47：实施方案40至46中任一项的化合物，其中R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>是氢。

[0881] 实施方案48：实施方案1、40-47中任一项的化合物，其具有下式：

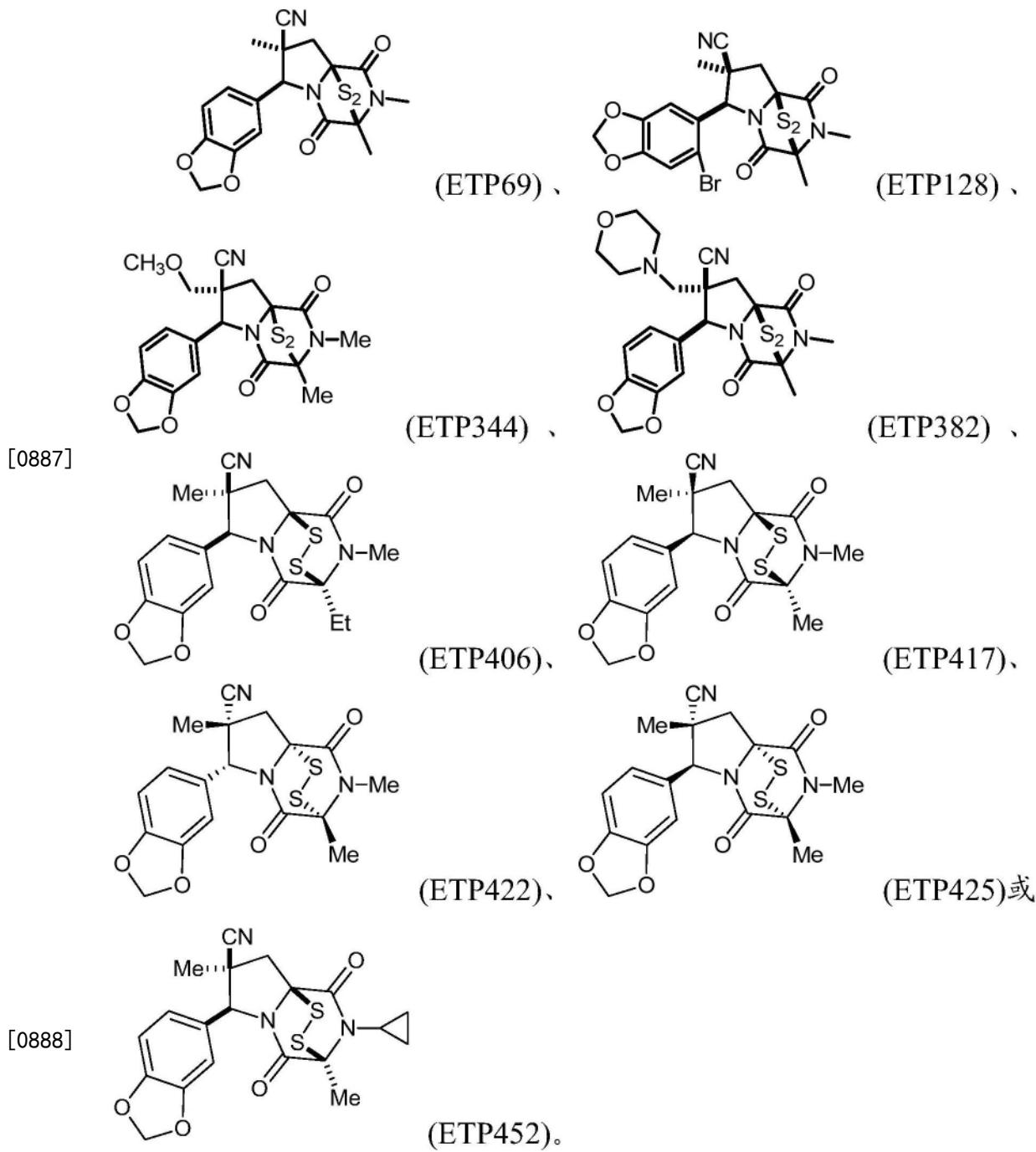


[0883] 实施方案49:实施方案1、40-47中任一项的化合物,其具有下式:

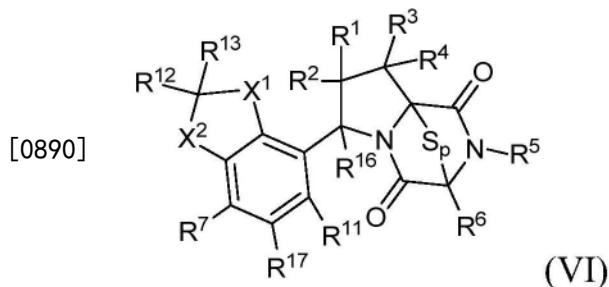


[0885] 其中;R<sup>5</sup>是未取代的3至5元环烷基或者R<sup>5a</sup>-取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基;R<sup>5a</sup>是未取代的2至5元杂烷基或5至6元杂环烷基,并且p是2或3。

[0886] 实施方案50:实施方案1、40-49中任一项的化合物,其具有下式:

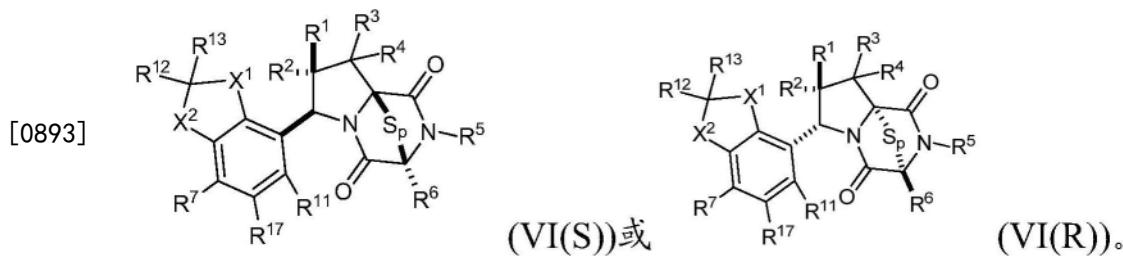


[0889] 实施方案51:实施方案1的化合物,其具有下式:



[0891] 其中,  $X^1$  是  $CR^{21}R^{21A}$ 、 $O$ 、 $NR^{21A}$  或  $S$ ;  $X^2$  是  $CR^{22}R^{22A}$ 、 $O$ 、 $NR^{22A}$  或  $S$ ;  $R^7$  是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33I}$ 、 $-NR^{34I}R^{35I}$ 、 $-COOR^{33I}$ 、 $-CONR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36I}$ 、 $-SO_{n9}R^{34I}$ 、 $-SO_{n9}OR^{34I}$ 、 $-SO_{n9}NR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NHNR^{34I}R^{35I}$ 、 $-ONR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34I}R^{35I}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基;  $R^{11}$  是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33L}$ 、 $-NR^{34L}R^{35L}$ 、 $-COOR^{33L}$ 、 $-CONR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36L}$ 、 $-SO_{n12}R^{34L}$ 、 $-SO_{n12}OR^{34L}$ 、 $-SO_{n12}NR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NHNR^{34L}R^{35L}$ 、 $-ONR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34L}R^{35L}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基;  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{21A}$ 、 $R^{22}$  和  $R^{22A}$  独立地是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33M}$ 、 $-NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-COOR^{33M}$ 、 $-CONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36M}$ 、 $-SO_{n13}R^{34M}$ 、 $-SO_{n13}OR^{34M}$ 、 $-SO_{n13}NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHNR^{34M}R^{35M}$ 、 $-ONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34M}R^{35M}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基;  $R^{17}$  是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33P}$ 、 $-NR^{34P}R^{35P}$ 、 $-COOR^{33P}$ 、 $-CONR^{34P}R^{35P}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36P}$ 、 $-SO_{n15}R^{34P}$ 、 $-SO_{n15}OR^{34P}$ 、 $-SO_{n15}NR^{34P}R^{35P}$ 、 $-NHNR^{34P}R^{35P}$ 、 $-ONR^{34P}R^{35P}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34P}R^{35P}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基、或取代的或未取代的杂芳基、或任选地键合在一起以形成取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基;  $R^{33I}$ 、 $R^{34I}$ 、 $R^{35I}$ 、 $R^{36I}$ 、 $R^{33L}$ 、 $R^{34L}$ 、 $R^{35L}$ 、 $R^{36L}$ 、 $R^{33M}$ 、 $R^{34M}$ 、 $R^{35M}$ 、 $R^{36M}$ 、 $R^{33P}$ 、 $R^{34P}$ 、 $R^{35P}$  以及  $R^{36P}$  独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基; 并且  $n9$ 、 $n12$ 、 $n13$  和  $n15$  独立地是 1 或 2。

[0892] 实施方案52: 实实施方案51的化合物, 其具有下式:



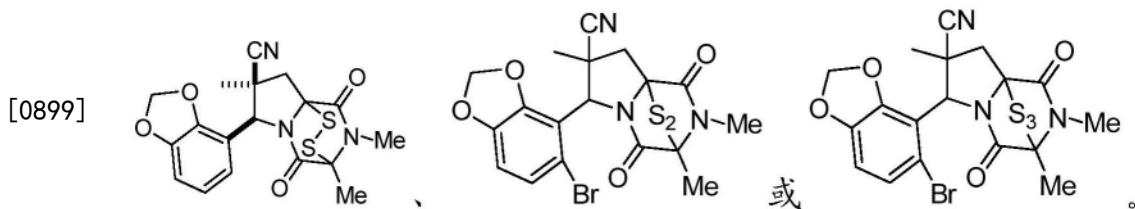
[0894] 实实施方案53: 实实施方案51-52的化合物, 其中  $R^1$  是  $-CN$  或未取代的2至5元杂烷基。

[0895] 实实施方案54: 实实施方案51至53中任一项的化合物, 其中  $R^3$  和  $R^4$  是氢。

[0896] 实施方案55:实施方案51至53中任一项的化合物,其中R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>是氢。

[0897] 实施方案56:实施方案51至53中任一项的化合物,其中R<sup>7</sup>、R<sup>10</sup>和R<sup>17</sup>是氢。

[0898] 实施方案57:实施方案51-56的化合物,其具有下式:



[0900] 实施方案58:实施方案1-57中任一项的化合物,其中R<sup>2</sup>是极性取代基。

[0901] 实施方案59:实施方案1-58中任一项的化合物,其中R<sup>2</sup>是-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>Ph、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或1至3元R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的杂烷基;R<sup>2a</sup>是-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>Ph、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、R<sup>2b</sup>-取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基、R<sup>2b</sup>-取代的或未取代的2至5元杂烷基、R<sup>2b</sup>-取代的或未取代的3至6元杂环烷基、R<sup>2b</sup>-取代的或未取代的5或6元芳基或R<sup>2b</sup>-取代的或未取代的5或6元杂芳基;R<sup>2b</sup>是卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>Ph、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、未取代的2至8元杂烷基、未取代的3至8元环烷基、未取代的3至6元杂环烷基、未取代的5至6元芳基或未取代的5至6元杂芳基。

[0902] 实施方案60:实施方案1-59中任一项的化合物,其中R<sup>2</sup>是R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基或2至3元R<sup>2a</sup>-取代的或未取代的杂烷基,其中R<sup>2a</sup>是未取代的3至6元杂环烷基、未取代的5或6元芳基或未取代的5或6元杂芳基。

[0903] 实施方案61:实施方案1-60中任一项的化合物,其中R<sup>2</sup>是未取代的甲基或未取代的甲氧基。

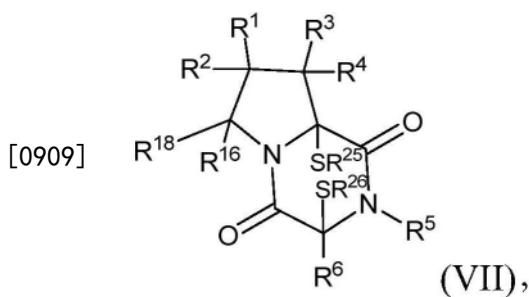
[0904] 实施方案62:实施方案1-61中任一项的化合物,其中R<sup>2a</sup>是未取代的吡啶。

[0905] 实施方案63:实施方案1-62中任一项的化合物,其中R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、未取代的烷基或未取代的环烷基。

[0906] 实施方案64:实施方案1-63中任一项的化合物,其中R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地是氢、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>未取代的烷基或3至5元环烷基。

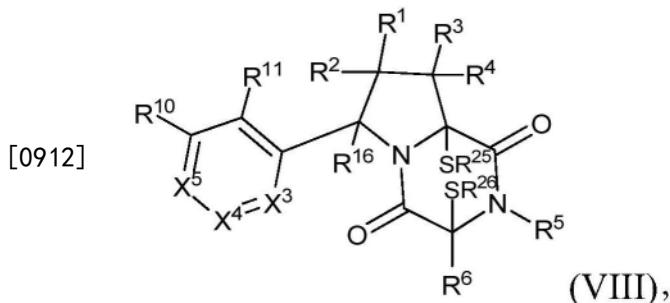
[0907] 实施方案65:实施方案1-64中任一项的化合物,其中R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地是氢、未取代的甲基、未取代的乙基、未取代的烯丙基或未取代的环丙基。

[0908] 实施方案66:一种具有下式的化合物:



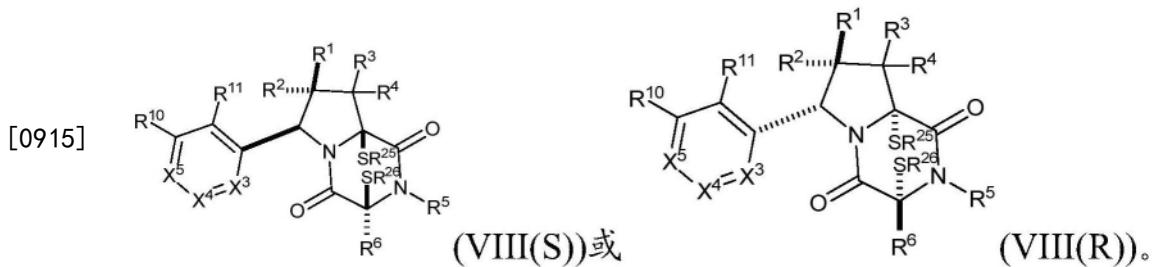
[0910] 其中R<sup>1</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33A</sup>、-NR<sup>34A</sup>R<sup>35A</sup>、-COOR<sup>33A</sup>、-CONR<sup>34A</sup>R<sup>35A</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36A</sup>、-SO<sub>n1</sub>R<sup>34A</sup>、-SO<sub>n1</sub>OR<sup>34A</sup>、-SO<sub>n1</sub>NR<sup>34A</sup>R<sup>35A</sup>、-NHNR<sup>34A</sup>R<sup>35A</sup>、-ONR<sup>34A</sup>R<sup>35A</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34A</sup>R<sup>35A</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基；R<sup>2</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33B</sup>、-NR<sup>34B</sup>R<sup>35B</sup>、-COOR<sup>33B</sup>、-CONR<sup>34B</sup>R<sup>35B</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36B</sup>、-SO<sub>n2</sub>R<sup>34B</sup>、-SO<sub>n2</sub>OR<sup>34B</sup>、-SO<sub>n2</sub>NR<sup>34B</sup>R<sup>35B</sup>、-NHNR<sup>34B</sup>R<sup>35B</sup>、-ONR<sup>34B</sup>R<sup>35B</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34B</sup>R<sup>35B</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基；R<sup>3</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33C</sup>、-NR<sup>34C</sup>R<sup>35C</sup>、-COOR<sup>33C</sup>、-CONR<sup>34C</sup>R<sup>35C</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36C</sup>、-SO<sub>n3</sub>R<sup>34C</sup>、-SO<sub>n3</sub>OR<sup>34C</sup>、-SO<sub>n3</sub>NR<sup>34C</sup>R<sup>35C</sup>、-NHNR<sup>34C</sup>R<sup>35C</sup>、-ONR<sup>34C</sup>R<sup>35C</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34C</sup>R<sup>35C</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基；R<sup>4</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33D</sup>、-NR<sup>34D</sup>R<sup>35D</sup>、-COOR<sup>33D</sup>、-CONR<sup>34D</sup>R<sup>35D</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36D</sup>、-SO<sub>n4</sub>R<sup>34D</sup>、-SO<sub>n4</sub>OR<sup>34D</sup>、-SO<sub>n4</sub>NR<sup>34D</sup>R<sup>35D</sup>、-NHNR<sup>34D</sup>R<sup>35D</sup>、-ONR<sup>34D</sup>R<sup>35D</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34D</sup>R<sup>35D</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基；R<sup>5</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33E</sup>、-NR<sup>34E</sup>R<sup>35E</sup>、-COOR<sup>33E</sup>、-CONR<sup>34E</sup>R<sup>35E</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36E</sup>、-SO<sub>n5</sub>R<sup>34E</sup>、-SO<sub>n5</sub>OR<sup>34E</sup>、-SO<sub>n5</sub>NR<sup>34E</sup>R<sup>35E</sup>、-NHNR<sup>34E</sup>R<sup>35E</sup>、-ONR<sup>34E</sup>R<sup>35E</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34E</sup>R<sup>35E</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基；R<sup>6</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33F</sup>、-NR<sup>34F</sup>R<sup>35F</sup>、-COOR<sup>33F</sup>、-CONR<sup>34F</sup>R<sup>35F</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36F</sup>、-SO<sub>n6</sub>R<sup>34F</sup>、-SO<sub>n6</sub>OR<sup>34F</sup>、-SO<sub>n6</sub>NR<sup>34F</sup>R<sup>35F</sup>、-NHNR<sup>34F</sup>R<sup>35F</sup>、-ONR<sup>34F</sup>R<sup>35F</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34F</sup>R<sup>35F</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基；R<sup>16</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33G</sup>、-NR<sup>34G</sup>R<sup>35G</sup>、-COOR<sup>33G</sup>、-CONR<sup>34G</sup>R<sup>35G</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36G</sup>、-SO<sub>n7</sub>R<sup>34G</sup>、-SO<sub>n7</sub>OR<sup>34G</sup>、-SO<sub>n7</sub>NR<sup>34G</sup>R<sup>35G</sup>、-NHNR<sup>34G</sup>R<sup>35G</sup>、-ONR<sup>34G</sup>R<sup>35G</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34G</sup>R<sup>35G</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基；R<sup>18</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33H</sup>、-NR<sup>34H</sup>R<sup>35H</sup>、-COOR<sup>33H</sup>、-CONR<sup>34H</sup>R<sup>35H</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36H</sup>、-SO<sub>n8</sub>R<sup>34H</sup>、-SO<sub>n8</sub>OR<sup>34H</sup>、-SO<sub>n8</sub>NR<sup>34H</sup>R<sup>35H</sup>、-NHNR<sup>34H</sup>R<sup>35H</sup>、-ONR<sup>34H</sup>R<sup>35H</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34H</sup>R<sup>35H</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基；R<sup>33A</sup>、R<sup>34A</sup>、R<sup>35A</sup>、R<sup>36A</sup>、R<sup>33B</sup>、R<sup>34B</sup>、R<sup>35B</sup>、R<sup>36B</sup>、R<sup>33C</sup>、R<sup>34C</sup>、R<sup>35C</sup>、R<sup>36C</sup>、R<sup>33D</sup>、R<sup>34D</sup>、R<sup>35D</sup>、R<sup>36D</sup>、R<sup>33E</sup>、R<sup>34E</sup>、R<sup>35E</sup>、R<sup>36E</sup>、R<sup>33F</sup>、R<sup>34F</sup>、R<sup>35F</sup>、R<sup>36F</sup>、R<sup>33G</sup>、R<sup>34G</sup>、R<sup>35G</sup>、R<sup>36G</sup>、R<sup>33H</sup>、R<sup>34H</sup>、R<sup>35H</sup>以及R<sup>36H</sup>独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基；n1、n2、n3、n4、n5、n6、n7和n8独立地是1或2；并且R<sup>25</sup>和R<sup>26</sup>独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基。

[0911] 实施方案67：实施方案66的化合物，其具有下式：

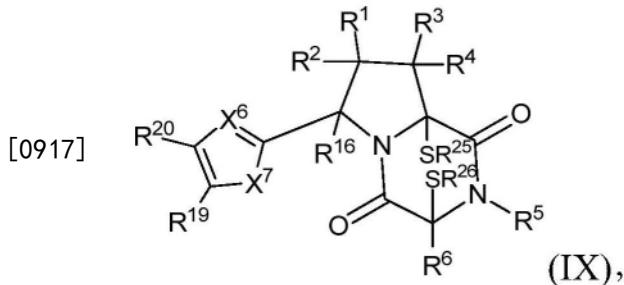


[0913] 其中,  $X^3$ 是N或CR<sup>7</sup>;  $X^4$ 是N或CR<sup>8</sup>;  $X^5$ 是N或CR<sup>9</sup>;  $R^7$ 是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33I</sup>、-NR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-COOR<sup>33I</sup>、-CONR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36I</sup>、-SO<sub>n9</sub>R<sup>34I</sup>、-SO<sub>n9</sub>NR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-NHNR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-ONR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;  $R^8$ 是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33J</sup>、-NR<sup>34J</sup>R<sup>35J</sup>、-COOR<sup>33J</sup>、-CONR<sup>34J</sup>R<sup>35J</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36J</sup>、-SO<sub>n10</sub>R<sup>34J</sup>、-SO<sub>n10</sub>NR<sup>34J</sup>R<sup>35J</sup>、-NHNR<sup>34J</sup>R<sup>35J</sup>、-ONR<sup>34J</sup>R<sup>35J</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34J</sup>R<sup>35J</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;  $R^9$ 是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33K</sup>、-NR<sup>34K</sup>R<sup>35K</sup>、-COOR<sup>33K</sup>、-CONR<sup>34K</sup>R<sup>35K</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36K</sup>、-SO<sub>n11</sub>R<sup>34K</sup>、-SO<sub>n11</sub>OR<sup>34K</sup>、-SO<sub>n11</sub>NR<sup>34K</sup>R<sup>35K</sup>、-NHNR<sup>34K</sup>R<sup>35K</sup>、-ONR<sup>34K</sup>R<sup>35K</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34K</sup>R<sup>35K</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;  $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 独立地是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33L</sup>、-NR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-COOR<sup>33L</sup>、-CONR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36L</sup>、-SO<sub>n12</sub>R<sup>34L</sup>、-SO<sub>n12</sub>OR<sup>34L</sup>、-SO<sub>n12</sub>NR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-NHNR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-ONR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;  $R^{33I}$ 、 $R^{34I}$ 、 $R^{35I}$ 、 $R^{36I}$ 、 $R^{33J}$ 、 $R^{34J}$ 、 $R^{35J}$ 、 $R^{36J}$ 、 $R^{33K}$ 、 $R^{34K}$ 、 $R^{35K}$ 、 $R^{36K}$ 、 $R^{33L}$ 、 $R^{34L}$ 、 $R^{35L}$ 和 $R^{36L}$ 独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基; 并且n9、n10、n11和n12独立地是1或2。

[0914] 实施方案68:实施方案66或67的化合物,其具有下式:

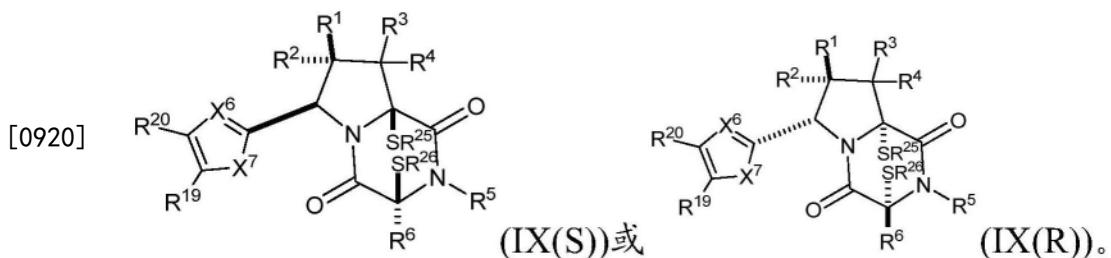


[0916] 实施方案69:实施方案66-68的化合物,其具有下式:

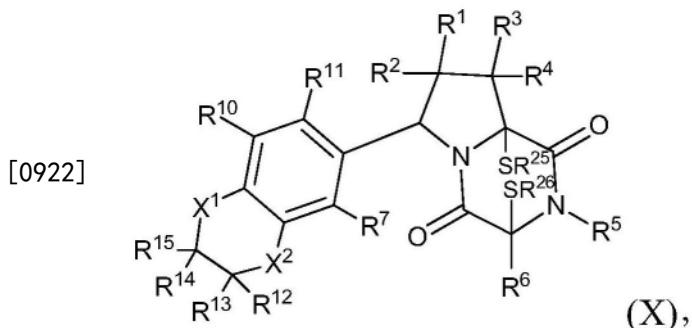


[0918]  $X^6$ 是 $CR^{21}$ 或N;  $X^7$ 是 $CR^{22}R^{23}$ 、S、O或 $NR^{23}$ ;  $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 和 $R^{23}$ 独立地是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33M}$ 、 $-NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-COOR^{33M}$ 、 $-CONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36M}$ 、 $-SO_{n13}R^{34M}$ 、 $-SO_{n13}OR^{34M}$ 、 $-SO_{n13}NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHNR^{34M}R^{35M}$ 、 $-ONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34M}R^{35M}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;  $R^{33M}$ 、 $R^{34M}$ 、 $R^{35M}$ 和 $R^{36M}$ 独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基; 并且n13是1或2。

[0919] 实施方案70:实施方案66-69的化合物,其具有下式:

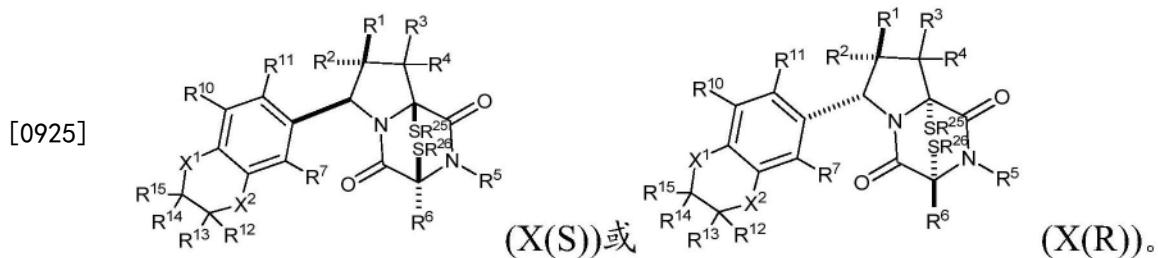


[0921] 实施方案71:实施方案66-70的化合物,其具有下式:

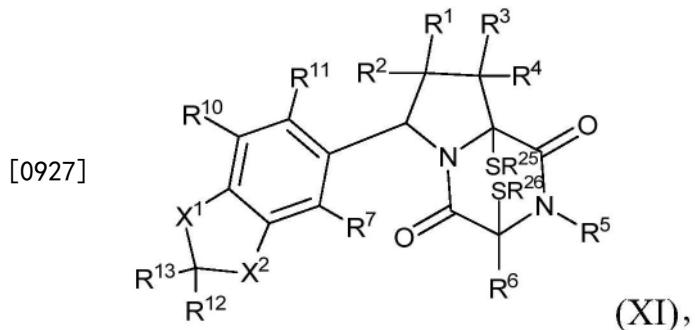


[0923] 其中 $X^1$ 是 $CR^{21}R^{21A}$ 、O、 $NR^{21A}$ 或S;  $X^2$ 是 $CR^{22}R^{22A}$ 、O、 $NR^{22A}$ 或S; 并且 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{21A}$ 、 $R^{22}$ 和 $R^{22A}$ 独立地是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33M}$ 、 $-NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-COOR^{33M}$ 、 $-CONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36M}$ 、 $-SO_{n13}R^{34M}$ 、 $-SO_{n13}OR^{34M}$ 、 $-SO_{n13}NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHNR^{34M}R^{35M}$ 、 $-ONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34M}R^{35M}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;  $R^{33M}$ 、 $R^{34M}$ 、 $R^{35M}$ 和 $R^{36M}$ 独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基; 并且n13是1或2。

[0924] 实施方案72:实施方案66-71的化合物,其具有下式:

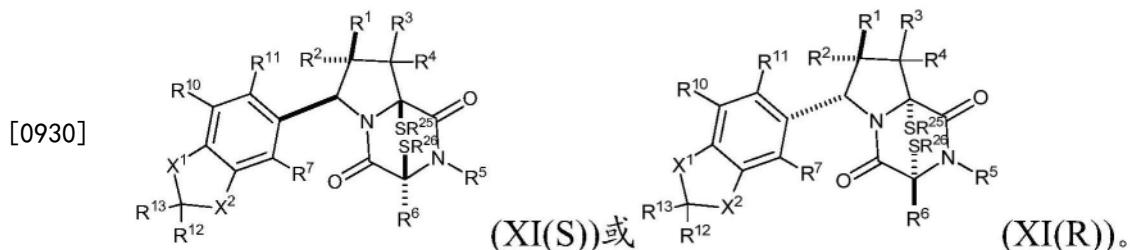


[0926] 实施方案73:实施方案66-72的化合物,其具有下式:

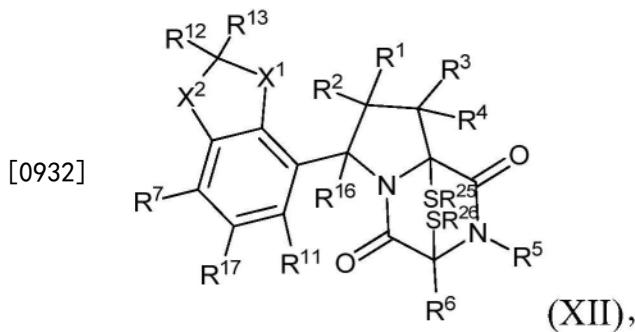


[0928] 其中,  $X^1$ 是 $CR^{21}R^{21A}$ 、0、 $NR^{21A}$ 或S;  $X^2$ 是 $CR^{22}R^{22A}$ 、0、 $NR^{22A}$ 或S;  $R^7$ 是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33I</sup>、-NR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-COOR<sup>33I</sup>、-CONR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36I</sup>、-SO<sub>n9</sub>R<sup>34I</sup>、-SO<sub>n9</sub>OR<sup>34I</sup>、-SO<sub>n9</sub>NR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-NHNR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-ONR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;  $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 独立地是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33L</sup>、-NR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-COOR<sup>33L</sup>、-CONR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36L</sup>、-SO<sub>n12</sub>R<sup>34L</sup>、-SO<sub>n12</sub>OR<sup>34L</sup>、-SO<sub>n12</sub>NR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-NHNR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-ONR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{21A}$ 、 $R^{22}$ 和 $R^{22A}$ 独立地是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33M</sup>、-NR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、-COOR<sup>33M</sup>、-CONR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36M</sup>、-SO<sub>n13</sub>R<sup>34M</sup>、-SO<sub>n13</sub>OR<sup>34M</sup>、-SO<sub>n13</sub>NR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、-NHNR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、-ONR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;  $R^{33M}$ 、 $R^{34M}$ 、 $R^{35M}$ 和 $R^{36M}$ 独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基; 并且n9、n11和n13独立地是1或2。

[0929] 实施方案74:实施方案66-73的化合物,其具有下式:

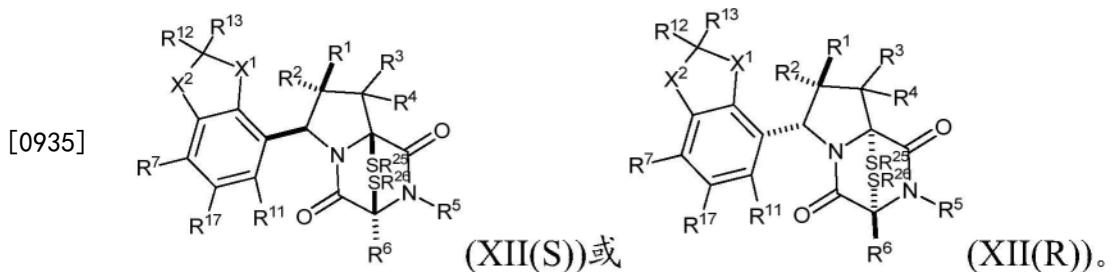


[0931] 实施方案75:实施方案66-74的化合物,其具有下式:

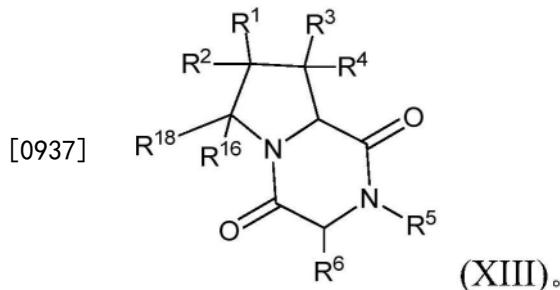


[0933] 其中,  $X^1$  是  $CR^{21}R^{21A}$ 、0、 $NR^{21A}$  或 S;  $X^2$  是  $CR^{22}R^{22A}$ 、0、 $NR^{22A}$  或 S; 并且  $R^7$  是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33I}$ 、 $-NR^{34I}R^{35I}$ 、 $-COOR^{33I}$ 、 $-CONR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36I}$ 、 $-SO_{n9}R^{34I}$ 、 $-SO_{n9}OR^{34I}$ 、 $-SO_{n9}NR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NHNR^{34I}R^{35I}$ 、 $-ONR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34I}R^{35I}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;  $R^{11}$  是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33L}$ 、 $-NR^{34L}R^{35L}$ 、 $-COOR^{33L}$ 、 $-CONR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36L}$ 、 $-SO_{n12}R^{34L}$ 、 $-SO_{n12}OR^{34L}$ 、 $-SO_{n12}NR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NHNR^{34L}R^{35L}$ 、 $-ONR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34L}R^{35L}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基、或任选地连接在一起以形成取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{21A}$ 、 $R^{22}$  和  $R^{22A}$  独立地是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33M}$ 、 $-NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-COOR^{33M}$ 、 $-CONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36M}$ 、 $-SO_{n13}R^{34M}$ 、 $-SO_{n13}OR^{34M}$ 、 $-SO_{n13}NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHNR^{34M}R^{35M}$ 、 $-ONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34M}R^{35M}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;  $R^{17}$  是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33P}$ 、 $-NR^{34P}R^{35P}$ 、 $-COOR^{33P}$ 、 $-CONR^{34P}R^{35P}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36P}$ 、 $-SO_{n15}R^{34P}$ 、 $-SO_{n15}OR^{34P}$ 、 $-SO_{n15}NR^{34P}R^{35P}$ 、 $-NHNR^{34P}R^{35P}$ 、 $-ONR^{34P}R^{35P}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34P}R^{35P}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基、或任选地键合在一起以形成取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;  $R^{33I}$ 、 $R^{34I}$ 、 $R^{35I}$ 、 $R^{36I}$ 、 $R^{33L}$ 、 $R^{34L}$ 、 $R^{35L}$ 、 $R^{36L}$ 、 $R^{33M}$ 、 $R^{34M}$ 、 $R^{35M}$ 、 $R^{36M}$ 、 $R^{33P}$ 、 $R^{34P}$ 、 $R^{35P}$  以及  $R^{36P}$  独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基; 并且  $n9$ 、 $n12$ 、 $n13$  和  $n15$  独立地是 1 或 2。

[0934] 实施方案 76: 实施方案 66-75 的化合物, 其具有下式:



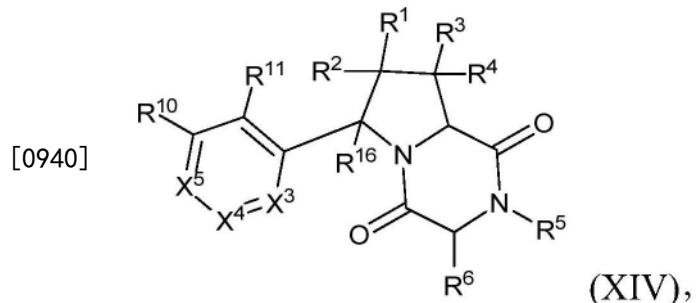
[0936] 实施方案77:一种具有下式的化合物:



[0938] 其中,  $R^1$  是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33A}$ 、 $-NR^{34A}R^{35A}$ 、 $-COOR^{33A}$ 、 $-CONR^{34A}R^{35A}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36A}$ 、 $-SO_{n1}R^{34A}$ 、 $-SO_{n1}OR^{34A}$ 、 $-SO_{n1}NR^{34A}R^{35A}$ 、 $-NHNR^{34A}R^{35A}$ 、 $-ONR^{34A}R^{35A}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34A}R^{35A}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;  $R^2$  是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33B}$ 、 $-NR^{34B}R^{35B}$ 、 $-COOR^{33B}$ 、 $-CONR^{34B}R^{35B}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36B}$ 、 $-SO_{n2}R^{34B}$ 、 $-SO_{n2}OR^{34B}$ 、 $-SO_{n2}NR^{34B}R^{35B}$ 、 $-NHNR^{34B}R^{35B}$ 、 $-ONR^{34B}R^{35B}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34B}R^{35B}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;  $R^3$  是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33C}$ 、 $-NR^{34C}R^{35C}$ 、 $-COOR^{33C}$ 、 $-CONR^{34C}R^{35C}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36C}$ 、 $-SO_{n3}R^{34C}$ 、 $-SO_{n3}OR^{34C}$ 、 $-SO_{n3}NR^{34C}R^{35C}$ 、 $-NHNR^{34C}R^{35C}$ 、 $-ONR^{34C}R^{35C}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34C}R^{35C}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;  $R^4$  是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33D}$ 、 $-NR^{34D}R^{35D}$ 、 $-COOR^{33D}$ 、 $-CONR^{34D}R^{35D}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36D}$ 、 $-SO_{n4}R^{34D}$ 、 $-SO_{n4}OR^{34D}$ 、 $-SO_{n4}NR^{34D}R^{35D}$ 、 $-NHNR^{34D}R^{35D}$ 、 $-ONR^{34D}R^{35D}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34D}R^{35D}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基;  $R^5$  是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33E}$ 、 $-NR^{34E}R^{35E}$ 、 $-COOR^{33E}$ 、 $-CONR^{34E}R^{35E}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36E}$ 、 $-SO_{n5}R^{34E}$ 、 $-SO_{n5}OR^{34E}$ 、 $-SO_{n5}NR^{34E}R^{35E}$ 、 $-NHNR^{34E}R^{35E}$ 、 $-ONR^{34E}R^{35E}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34E}R^{35E}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;  $R^6$  是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33F}$ 、 $-NR^{34F}R^{35F}$ 、 $-COOR^{33F}$ 、 $-CONR^{34F}R^{35F}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36F}$ 、 $-SO_{n6}R^{34F}$ 、 $-SO_{n6}OR^{34F}$ 、 $-SO_{n6}NR^{34F}R^{35F}$ 、 $-NHNR^{34F}R^{35F}$ 、 $-ONR^{34F}R^{35F}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34F}R^{35F}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;  $R^{16}$  是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33G}$ 、 $-NR^{34G}R^{35G}$ 、 $-COOR^{33G}$ 、 $-CONR^{34G}R^{35G}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36G}$ 、 $-SO_{n7}R^{34G}$ 、 $-SO_{n7}OR^{34G}$ 、 $-SO_{n7}NR^{34G}R^{35G}$ 、 $-NHNR^{34G}R^{35G}$ 、 $-ONR^{34G}R^{35G}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34G}R^{35G}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;  $R^{18}$  是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33H}$ 、 $-NR^{34H}R^{35H}$ 、 $-COOR^{33H}$ 、 $-CONR^{34H}R^{35H}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36H}$ 、 $-SO_{n8}R^{34H}$ 、 $-SO_{n8}OR^{34H}$ 、 $-SO_{n8}NR^{34H}R^{35H}$ 、 $-NHNR^{34H}R^{35H}$ 、 $-ONR^{34H}R^{35H}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34H}R^{35H}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。

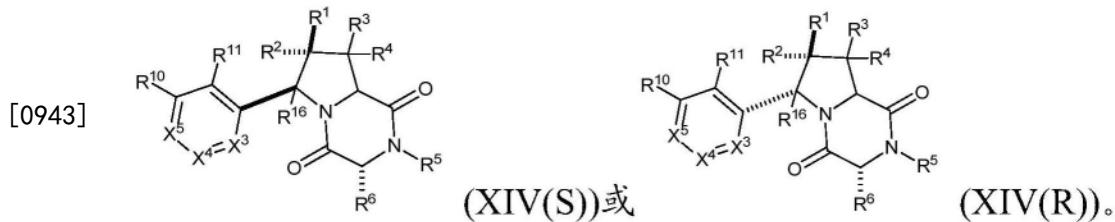
或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;R<sup>33A</sup>、R<sup>34A</sup>、R<sup>35A</sup>、R<sup>36A</sup>、R<sup>33B</sup>、R<sup>34B</sup>、R<sup>35B</sup>、R<sup>36B</sup>、R<sup>33C</sup>、R<sup>34C</sup>、R<sup>35C</sup>、R<sup>36C</sup>、R<sup>33D</sup>、R<sup>34D</sup>、R<sup>35D</sup>、R<sup>36D</sup>、R<sup>33E</sup>、R<sup>34E</sup>、R<sup>35E</sup>、R<sup>36E</sup>、R<sup>33F</sup>、R<sup>34F</sup>、R<sup>35F</sup>、R<sup>36F</sup>、R<sup>33G</sup>、R<sup>34G</sup>、R<sup>35G</sup>、R<sup>36G</sup>、R<sup>33H</sup>、R<sup>34H</sup>、R<sup>35H</sup>以及R<sup>36H</sup>独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基;并且n1、n2、n3、n4、n5、n6、n7和n8独立地是1或2。

[0939] 实施方案78:实施方案77的化合物,其具有下式

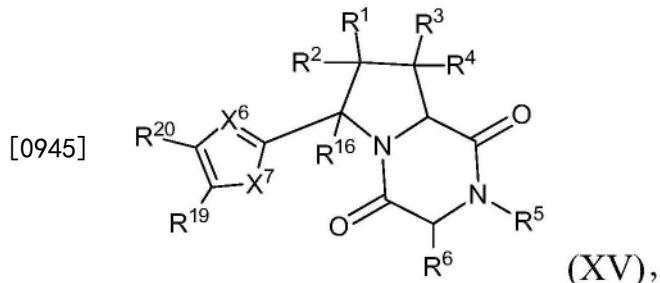


[0941] 其中,X<sup>3</sup>是N或CR<sup>7</sup>;X<sup>4</sup>是N或CR<sup>8</sup>;X<sup>5</sup>是N或CR<sup>9</sup>;R<sup>7</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33I</sup>、-NR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-COOR<sup>33I</sup>、-CONR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36I</sup>、-SO<sub>n9</sub>R<sup>34I</sup>、-SO<sub>n9</sub>OR<sup>34I</sup>、-SO<sub>n9</sub>NR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-NHNR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-ONR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;R<sup>8</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33J</sup>、-NR<sup>34J</sup>R<sup>35J</sup>、-COOR<sup>33J</sup>、-CONR<sup>34J</sup>R<sup>35J</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36J</sup>、-SO<sub>n10</sub>R<sup>34J</sup>、-SO<sub>n10</sub>OR<sup>34J</sup>、-SO<sub>n10</sub>NR<sup>34J</sup>R<sup>35J</sup>、-NHNR<sup>34J</sup>R<sup>35J</sup>、-ONR<sup>34J</sup>R<sup>35J</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34J</sup>R<sup>35J</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;R<sup>9</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33K</sup>、-NR<sup>34K</sup>R<sup>35K</sup>、-COOR<sup>33K</sup>、-CONR<sup>34K</sup>R<sup>35K</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36K</sup>、-SO<sub>n11</sub>R<sup>34K</sup>、-SO<sub>n11</sub>OR<sup>34K</sup>、-SO<sub>n11</sub>NR<sup>34K</sup>R<sup>35K</sup>、-NHNR<sup>34K</sup>R<sup>35K</sup>、-ONR<sup>34K</sup>R<sup>35K</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34K</sup>R<sup>35K</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>独立地是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33L</sup>、-NR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-COOR<sup>33L</sup>、-CONR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36L</sup>、-SO<sub>n12</sub>R<sup>34L</sup>、-SO<sub>n12</sub>OR<sup>34L</sup>、-SO<sub>n12</sub>NR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-NHNR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-ONR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;R<sup>33I</sup>、R<sup>34I</sup>、R<sup>35I</sup>、R<sup>36I</sup>、R<sup>33J</sup>、R<sup>34J</sup>、R<sup>35J</sup>、R<sup>36J</sup>、R<sup>33K</sup>、R<sup>34K</sup>、R<sup>35K</sup>、R<sup>36K</sup>、R<sup>33L</sup>、R<sup>34L</sup>、R<sup>35L</sup>以及R<sup>36L</sup>独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;并且n9、n10、n11和n12独立地是1或2。

[0942] 实施方案79:实施方案77-78的化合物,其具有下式:

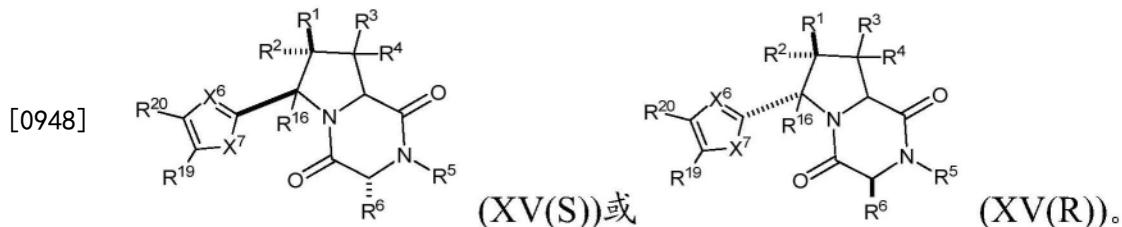


[0944] 实施方案80:实施方案77的化合物,其具有下式:

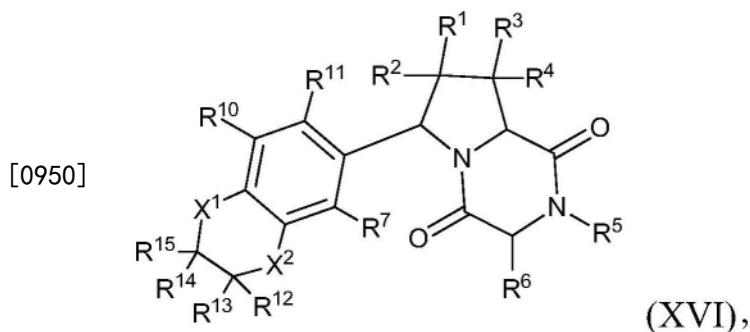


[0946] 其中,  $X^6$ 是 $CR^{21}$ 或 $N$ ;  $X^7$ 是 $CR^{22}R^{23}$ 、 $S$ 、 $O$ 或 $NR^{23}$ ;  $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 和 $R^{23}$ 独立地是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33M}$ 、 $-NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-COOR^{33M}$ 、 $-CONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36M}$ 、 $-SO_{n13}R^{34M}$ 、 $-SO_{n13}OR^{34M}$ 、 $-SO_{n13}NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHNR^{34M}R^{35M}$ 、 $-ONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34M}R^{35M}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;  $R^{33M}$ 、 $R^{34M}$ 、 $R^{35M}$ 和 $R^{36M}$ 独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基; 并且 $n13$ 是1或2。

[0947] 实施方案81:实施方案77或80的化合物,其具有下式:



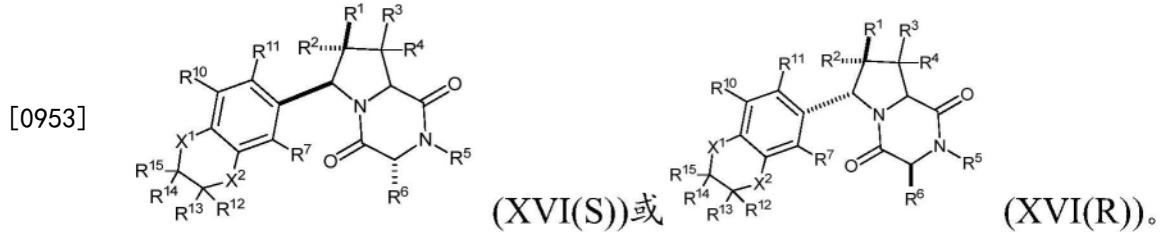
[0949] 实施方案82:实施方案77的化合物,其具有下式:



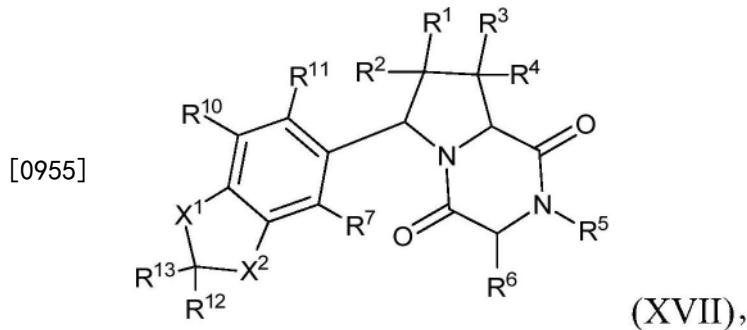
[0951] 其中,  $X^1$ 是 $CR^{21}R^{21A}$ 、 $O$ 、 $NR^{21A}$ 或 $S$ ;  $X^2$ 是 $CR^{22}R^{22A}$ 、 $O$ 、 $NR^{22A}$ 或 $S$ ; 并且  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{21A}$ 、 $R^{22}$ 和 $R^{22A}$ 独立地是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33M}$ 、 $-NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-COOR^{33M}$ 、 $-CONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36M}$ 、 $-SO_{n13}R^{34M}$ 、 $-SO_{n13}OR^{34M}$ 、 $-SO_{n13}NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHNR^{34M}R^{35M}$ 、 $-ONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{34M}R^{35M}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。

或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;R<sup>33M</sup>、R<sup>34M</sup>、R<sup>35M</sup>和R<sup>36M</sup>独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;并且n13是1或2。

[0952] 实施方案83:实施方案77或82的化合物,其具有下式:



[0954] 实施方案84:实施方案77的化合物,其具有下式:

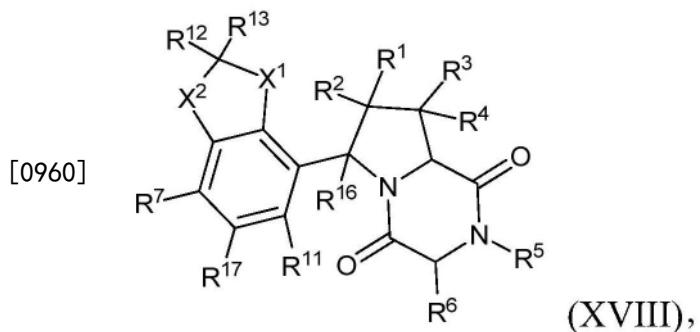


[0956] 其中,X<sup>1</sup>是CR<sup>21</sup>R<sup>21A</sup>、O、NR<sup>21A</sup>或S;X<sup>2</sup>是CR<sup>22</sup>R<sup>22A</sup>、O、NR<sup>22A</sup>或S;R<sup>7</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33I</sup>、-NR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-COOR<sup>33I</sup>、-CONR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36I</sup>、-SO<sub>n9</sub>R<sup>34I</sup>、-SO<sub>n9</sub>OR<sup>34I</sup>、-SO<sub>n9</sub>NR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-NHNR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-ONR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>独立地是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33L</sup>、-NR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-COOR<sup>33L</sup>、-CONR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36L</sup>、-SO<sub>n12</sub>R<sup>34L</sup>、-SO<sub>n12</sub>OR<sup>34L</sup>、-SO<sub>n12</sub>NR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-NHNR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-ONR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>21A</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>22A</sup>独立地是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33M</sup>、-NR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、-COOR<sup>33M</sup>、-CONR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36M</sup>、-SO<sub>n13</sub>R<sup>34M</sup>、-SO<sub>n13</sub>OR<sup>34M</sup>、-SO<sub>n13</sub>NR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、-NHNR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、-ONR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;R<sup>33M</sup>、R<sup>34M</sup>、R<sup>35M</sup>和R<sup>36M</sup>独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;并且n9、n11和n13独立地是1或2。

[0957] 实施方案85:实施方案77或84的化合物,其具有下式:

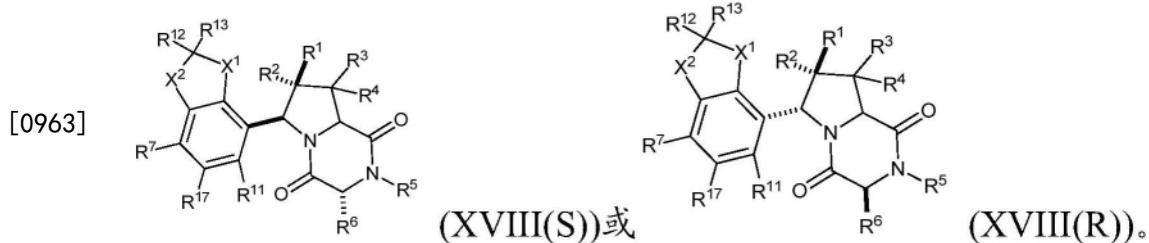


[0959] 实施方案86:实施方案77的化合物,其具有下式:



[0961] 其中,  $X^1$  是  $CR^{21}R^{21A}$ 、0、 $NR^{21A}$  或 S;  $X^2$  是  $CR^{22}R^{22A}$ 、0、 $NR^{22A}$  或 S; 并且  $R^7$  是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33I</sup>、-NR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-COOR<sup>33I</sup>、-CONR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36I</sup>、-SO<sub>n9</sub>R<sup>34I</sup>、-SO<sub>n9</sub>OR<sup>34I</sup>、-SO<sub>n9</sub>NR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-NHNR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-ONR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34I</sup>R<sup>35I</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;  $R^{11}$  是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33L</sup>、-NR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-COOR<sup>33L</sup>、-CONR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36L</sup>、-SO<sub>n12</sub>R<sup>34L</sup>、-SO<sub>n12</sub>OR<sup>34L</sup>、-SO<sub>n12</sub>NR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-NHNR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-ONR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34L</sup>R<sup>35L</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基、或任选地连接在一起以形成取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{21A}$ 、 $R^{22}$  和  $R^{22A}$  独立地是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33M</sup>、-NR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、-COOR<sup>33M</sup>、-CONR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36M</sup>、-SO<sub>n13</sub>R<sup>34M</sup>、-SO<sub>n13</sub>OR<sup>34M</sup>、-SO<sub>n13</sub>NR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、-NHNR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、-ONR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34M</sup>R<sup>35M</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;  $R^{17}$  是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OR<sup>33P</sup>、-NR<sup>34P</sup>R<sup>35P</sup>、-COOR<sup>33P</sup>、-CONR<sup>34P</sup>R<sup>35P</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SR<sup>36P</sup>、-SO<sub>n15</sub>R<sup>34P</sup>、-SO<sub>n15</sub>OR<sup>34P</sup>、-SO<sub>n15</sub>NR<sup>34P</sup>R<sup>35P</sup>、-NHNR<sup>34P</sup>R<sup>35P</sup>、-ONR<sup>34P</sup>R<sup>35P</sup>、-NHC(O)NHNR<sup>34P</sup>R<sup>35P</sup>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基、或任选地键合在一起以形成取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;  $R^{33I}$ 、 $R^{34I}$ 、 $R^{35I}$ 、 $R^{36I}$ 、 $R^{33L}$ 、 $R^{34L}$ 、 $R^{35L}$ 、 $R^{36L}$ 、 $R^{33M}$ 、 $R^{34M}$ 、 $R^{35M}$ 、 $R^{36M}$ 、 $R^{33P}$ 、 $R^{34P}$ 、 $R^{35P}$  以及  $R^{36P}$  独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基; 并且 n9、n12、n13 和 n15 独立地是 1 或 2。

[0962] 实施方案87:实施方案77或86的化合物,其具有下式:



- [0964] 实施方案88:实施方案1的化合物,其中所述化合物是表观遗传抑制剂。
- [0965] 实施方案89:实施方案88的化合物,其中所述化合物抑制HMT SUV39H1的活性。
- [0966] 实施方案90:实施方案88-89的化合物,其中所述化合物特异性地抑制HMT SUV39H1的活性。
- [0967] 实施方案91:实施方案88-90的化合物,其中所述化合物抑制HMT G9a的活性。
- [0968] 实施方案92:实施方案88-91的化合物,其中所述化合物特异性地抑制HMT G9a的活性
- [0969] 实施方案93:实施方案88-92中任一项的化合物,其中所述化合物抑制HMT SUV39H1的活性和HMT G9a的活性。
- [0970] 实施方案94:实施方案88-93中任一项的化合物,其中所述化合物特异性地抑制HMT SUV39H1的活性和HMT G9a的活性。
- [0971] 实施方案95:实施方案1的化合物,其中所述化合物抑制H3K9三甲基化或二甲基化。
- [0972] 实施方案96:一种治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的实施方案1中的一种化合物。
- [0973] 实施方案97:实施方案95-96的方法,其中所述癌症是实体肿瘤或血液肿瘤。
- [0974] 实施方案98:实施方案96或97的方法,其中所述癌症是卵巢癌、乳腺癌、肺癌、白血病、AML、CML、淋巴瘤、胰腺癌、肾癌、黑素瘤、肝癌、结肠癌、肉瘤、多发性骨髓瘤、脑癌或前列腺癌。
- [0975] 实施方案99:实施方案96-98的方法,其还包括施用至少一种另外的抗癌剂。
- [0976] 实施方案100:实施方案96至99的方法,其中所述至少一种另外的抗癌剂包括表观遗传抑制剂或多激酶抑制剂。
- [0977] 实施方案101:实施方案96至100的方法,其中所述方法包括施用第一量的所述化合物和第二量的至少一种另外的抗癌剂,其中所述第一量和第二量一起是有效量以提供协同治疗作用。
- [0978] 实施方案102:实施方案96至101的方法,其中所述另外的抗癌剂是表观遗传抑制剂。
- [0979] 实施方案103:实施方案96或102的方法,其中所述表观遗传抑制剂是阿扎胞苷或地西他滨。
- [0980] 实施方案104:实施方案96至103的方法,其中所述化合物和所述表观遗传抑制剂作为药物组合物共同施用。
- [0981] 实施方案105:实施方案96-101的方法,其中所述另外的抗癌剂是多激酶抑制剂。
- [0982] 实施方案106:实施方案96-105的方法,其中所述多激酶抑制剂是索拉非尼。

[0983] 实施方案107:实施方案96-105的方法,其中所述化合物和所述多激酶抑制剂作为药物组合物共同施用。

[0984] 实施方案108:实施方案96至107的方法,其中所述癌症是卵巢癌。

[0985] 实施方案109:一种药物组合物,其包含实施方案1的化合物和药学上可接受的赋形剂。

[0986] 实施方案110:一种药物组合物,其包含实施方案1的化合物和至少一种另外的抗癌剂。

[0987] 实施方案111:实施方案110的药物组合物,其中所述至少一种另外的抗癌剂包括多激酶抑制剂或表观遗传抑制剂。

[0988] 实施方案112:实施方案110或111的药物组合物,其中所述组合包括第一量的所述化合物和第二量的多激酶抑制剂,其中所述第一量和第二量一起是有效量以提供协同治疗作用。

[0989] 实施方案113:实施方案110至112的药物组合物,其中所述组合包括第一量的所述化合物和第二量的表观遗传抑制剂,其中所述第一量和第二量一起是有效量以提供协同治疗作用。

[0990] 实施方案114:实施方案110至113的药物组合物,其中所述组合包括第一量的所述化合物、第二量的多激酶抑制剂和第三量的表观遗传抑制剂,其中所述第一量、第二量和第三量一起是有效量以提供协同治疗作用。

[0991] 实施方案115:实施方案109至113中任一项的药物组合物,其中所述多激酶抑制剂是索拉非尼并且所述表观遗传抑制剂是阿扎胞苷或地西他滨。

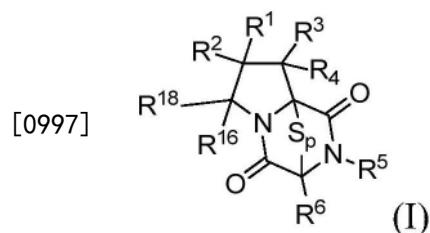
[0992] 实施方案116:实施方案109至115中任一项的药物组合物,其用于癌症中。

[0993] 实施方案117:实施方案109至116中任一项的药物组合物,其用于实体和血液肿瘤中使用,所述实体和血液肿瘤包括卵巢癌、乳腺癌、肺癌、白血病、AML、CML、淋巴瘤、胰腺癌、肾癌、黑素瘤、肝癌、结肠癌、肉瘤、多发性骨髓瘤、脑癌或前列腺癌。

[0994] 实施方案118:实施方案109至117中任一项的药物组合物,其用于在非小细胞肺癌中。

[0995] 实施方案119:实施方案109至118中任一项的药物组合物,其中所述化合物和所述多激酶抑制剂或所述表观遗传抑制剂作为单一剂型共同施用。

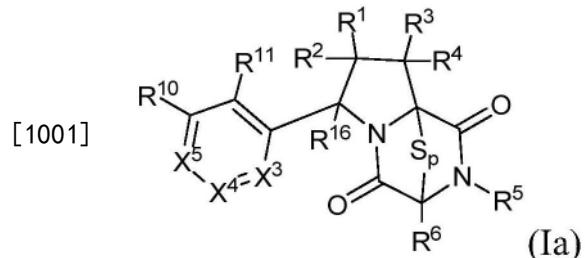
[0996] 实施方案120:具有下式的化合物:



[0998] 其中,p是2、3或4;并且R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>16</sup>和R<sup>18</sup>独立地是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或者取代的或未取代的杂芳基。

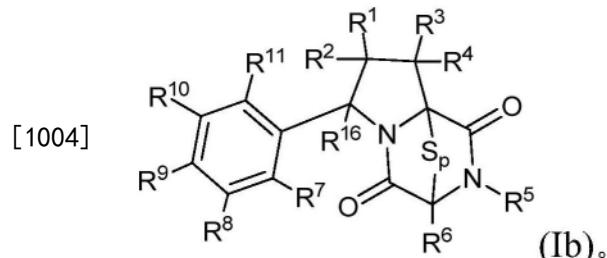
[0999] 实施方案121:实施方案120的化合物,其中R<sup>18</sup>是取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。

[1000] 实施方案122:实施方案120-121的化合物,其具有下式:

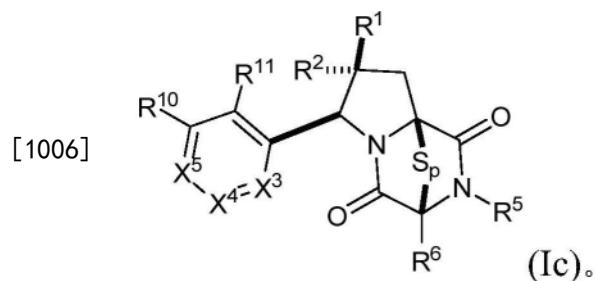


[1002] 其中,X<sup>3</sup>是N或CR<sup>7</sup>;X<sup>4</sup>是N或CR<sup>8</sup>;X<sup>5</sup>是N或CR<sup>9</sup>;R<sup>7</sup>、R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>独立地是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-HNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>独立地是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-HNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-NHCNHNH<sub>2</sub>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基,其中R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>任选地连接在一起以形成取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基;并且p是2、3或4。

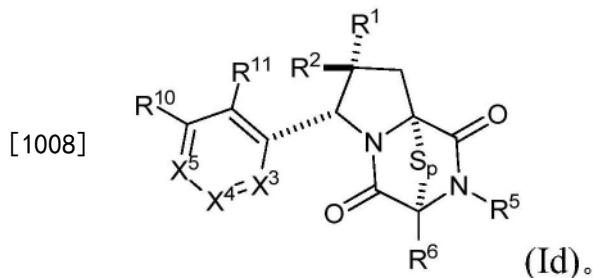
[1003] 实施方案123:实施方案120-122的化合物,其具有下式:



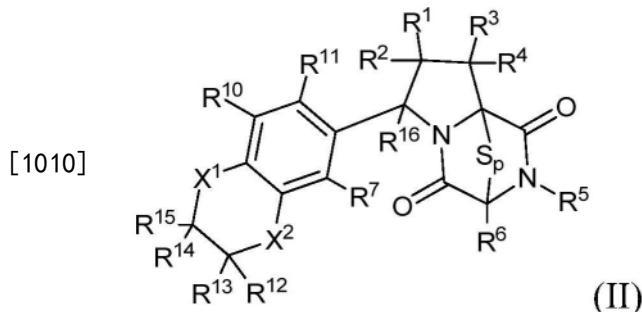
[1005] 实施方案124:实施方案120-122的化合物,其具有下式:



[1007] 实施方案125:实施方案120-122的化合物,其具有下式:

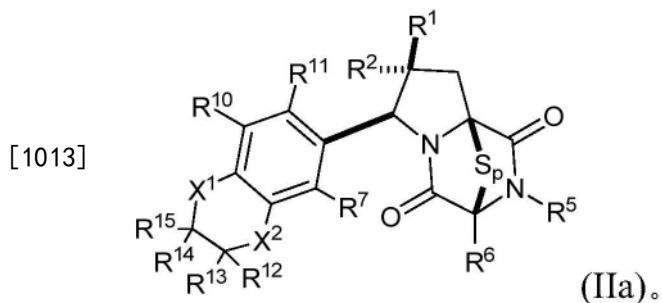


[1009] 实施方案126:实施方案122-125中任一项的化合物,其具有下式:

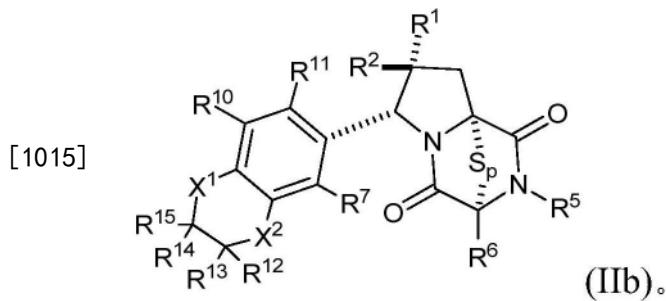


[1011] 其中,X<sup>1</sup>和X<sup>2</sup>独立地是CH<sub>2</sub>、O、NH、N、S或Se;并且R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>和R<sup>15</sup>独立地是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、CCl<sub>3</sub>、CBr<sub>3</sub>、Cl<sub>3</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC=(O)NNH<sub>2</sub>;取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基、或任选地键合在一起以形成取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。

[1012] 实施方案127:实施方案126的化合物,其具有下式:

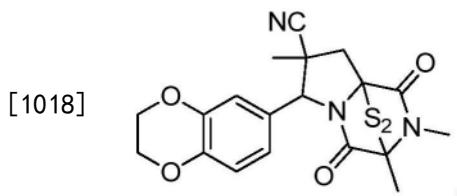


[1014] 实施方案128:实施方案127的化合物,其具有下式:

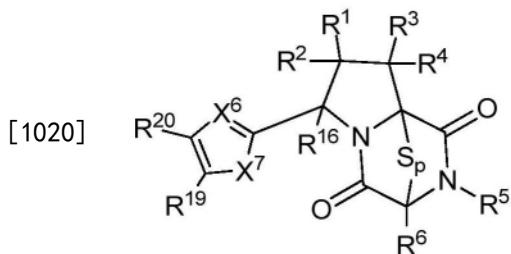


[1016] 实施方案129:实施方案120至129中的一项的化合物,其中p是2。

[1017] 实施方案130:实施方案126-129中任一项的化合物,其具有下式:

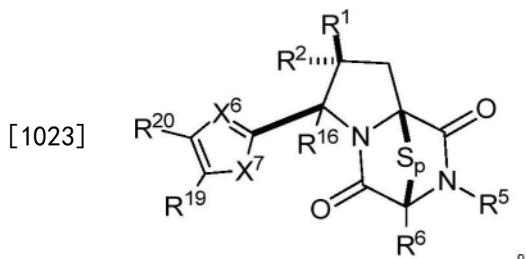


[1019] 实施方案131:实施方案120的化合物,其具有下式:

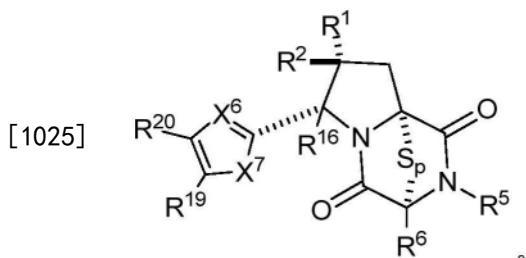


[1021] 其中,  $X^6$ 是 $CH$ 、 $CR^{21}$ 、 $S$ 、 $O$ 或 $N$ ;  $X^7$ 是 $CH_2$ 、 $CR^{22}$ 、 $S$ 、 $O$ 、 $N$ 或 $NH$ ;  $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 和 $R^{22}$ 独立地是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ ;取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基、或任选地键合在一起以形成取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。

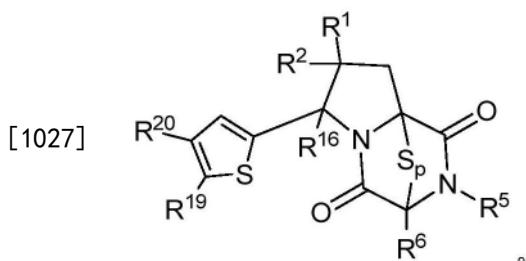
[1022] 实施方案132:实施方案120或131中任一项的化合物,其具有下式:



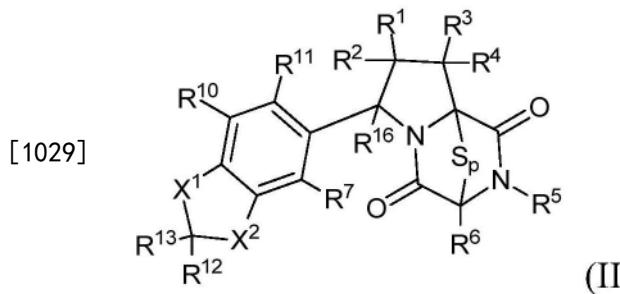
[1024] 实施方案133:实施方案120或131中任一项的化合物,其具有下式:



[1026] 实施方案134:实施方案120或131-133中任一项的化合物,其具有下式:

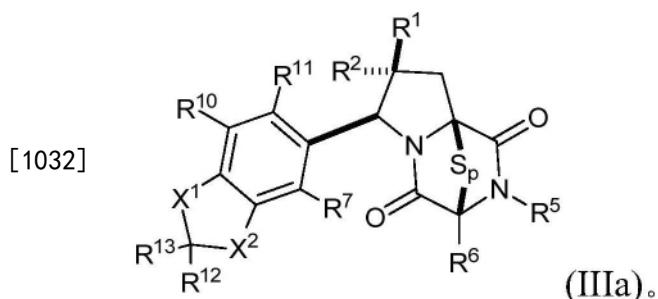


[1028] 实施方案135:实施方案120-125中任一项的化合物,其具有下式:

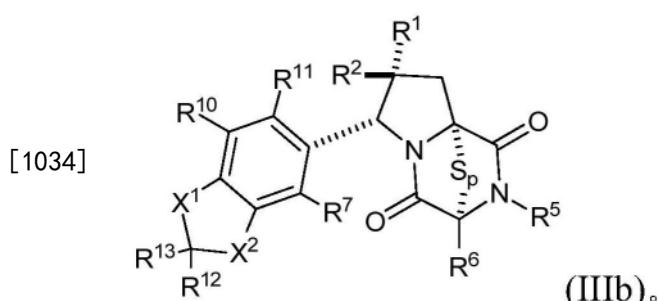


[1030] 其中,  $R^{12}$  和  $R^{13}$  独立地是氢、卤素、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $CCl_3$ 、 $CBr_3$ 、 $Cl_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=O$ 、 $NHNH_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基、或任选地键合在一起以形成取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。

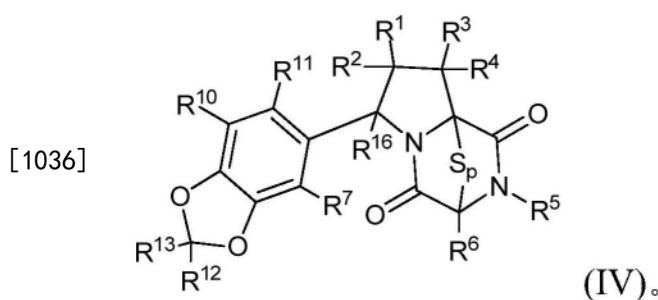
[1031] 实施方案136:实施方案135的化合物,其具有下式:



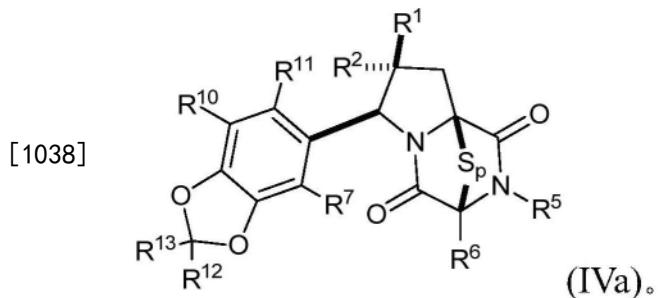
[1033] 实施方案137:实施方案135的化合物,其具有下式:



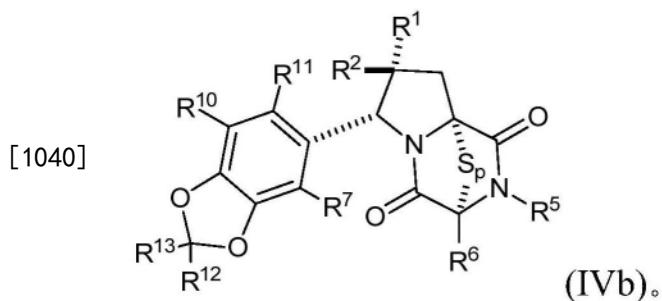
[1035] 实施方案138:实施方案120-125或135-137中任一项的化合物,其具有下式:



[1037] 实施方案139:实施方案138的化合物,其具有下式:



[1039] 实施方案140:实施方案138的化合物,其具有下式:



[1041] 实施方案141:实施方案135至140中任一项的化合物,其中p是2。

[1042] 实施方案142:实施方案120-128或135-141中任一项的化合物,其中R<sup>1</sup>是卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、CCl<sub>3</sub>、CBr<sub>3</sub>、CI<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-CONH<sub>2</sub>或取代的或未取代的杂烷基。

[1043] 实施方案143:实施方案120-128或135-142中任一项的化合物,其中R<sup>2</sup>是卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、CCl<sub>3</sub>、CBr<sub>3</sub>、CI<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-CONH<sub>2</sub>或取代的或未取代的杂烷基。

[1044] 实施方案144:实施方案120-128或135-142中任一项的化合物,其中R<sup>1</sup>是CN。

[1045] 实施方案145:实施方案120-128或135-144中任一项的化合物,其中R<sup>1</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>取代的或未取代的杂烷基。

[1046] 实施方案146:实施方案120-128或135-145中任一项的化合物,其中R<sup>2</sup>是CN。

[1047] 实施方案147:实施方案120-128或135-146中任一项的化合物,其中R<sup>2</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>取代的或未取代的杂烷基。

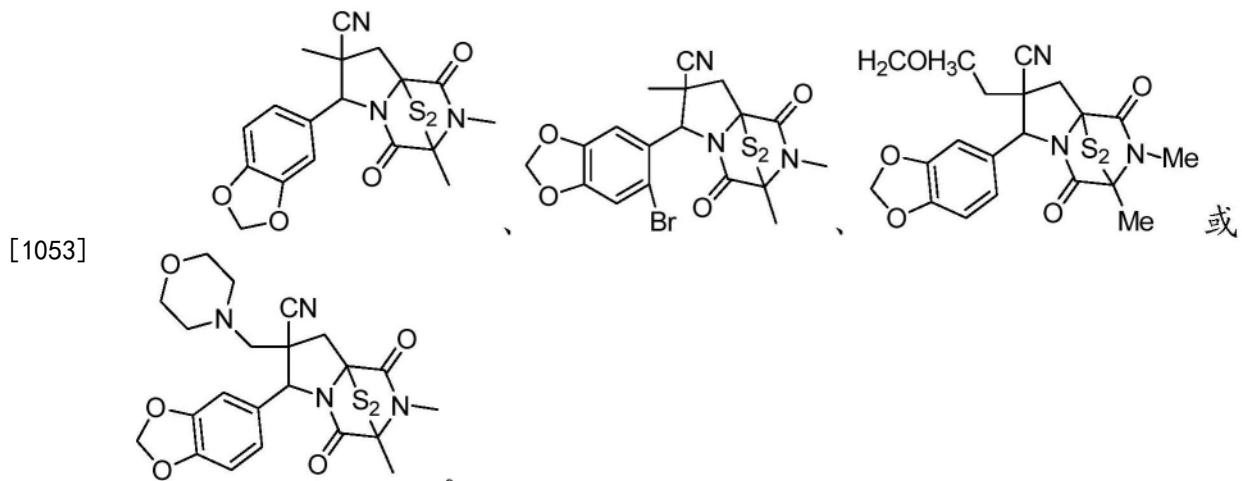
[1048] 实施方案148:实施方案142的化合物,其中所述取代的或取代的杂烷基提供极性。

[1049] 实施方案149:实施方案120-128、135-148中任一项的化合物,其中R<sup>6</sup>是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。

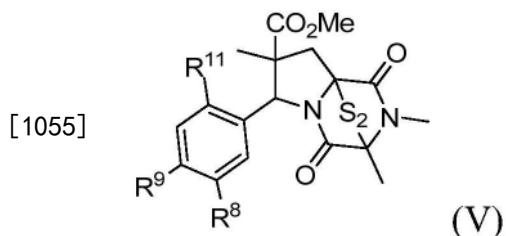
[1050] 实施方案150:实施方案120-122、126、135或138中任一项的化合物,其中R<sup>16</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHNH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>取代的或未取代的烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>取代的或未取代的杂烷基。

[1051] 实施方案151:实施方案120-128或135-140中任一项的化合物,其中p是3。

[1052] 实施方案152:实施方案135、136、138或140中任一项的化合物,其具有下式:

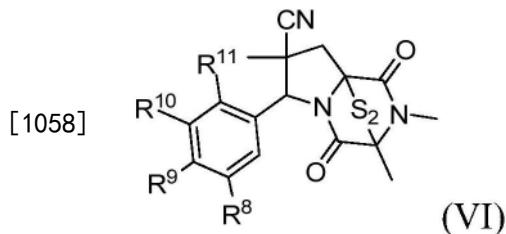


[1054] 实施方案153:实施方案120-125中任一项的化合物,其具有下式:



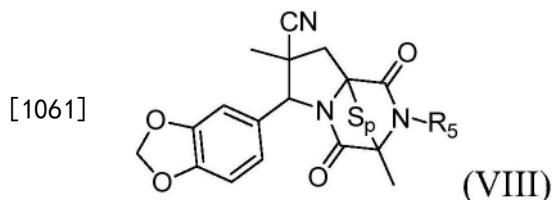
[1056] 其中,R<sup>8</sup>是氢或OCH<sub>3</sub>;并且R<sup>9</sup>和R<sup>11</sup>独立地是氢或卤素。

[1057] 实施方案154:实施方案120-125中任一项的化合物,其具有下式:



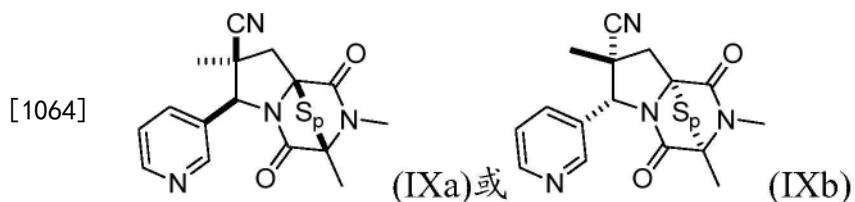
[1059] 其中,R<sup>8</sup>是氢或-OCH<sub>3</sub>;并且R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>独立地是氢或卤素。

[1060] 实施方案155:实施方案135-140中任一项的化合物,其具有下式:



[1062] 其中;R<sup>5</sup>是未取代的烷基、未取代的杂烷基或未取代的杂环烷基;并且p是2或3。

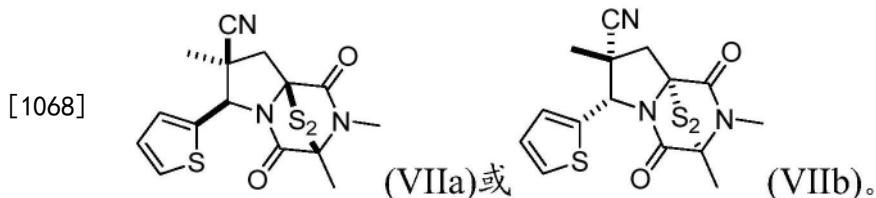
[1063] 实施方案156:实施方案120的化合物,其具有下式:



[1065] 其中,p是2或4。

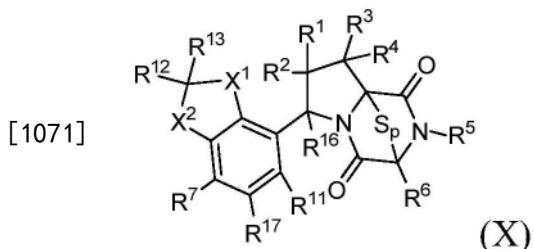
[1066] 实施方案157:实施方案155或156的化合物,其中p是2。

[1067] 实施方案158:实施方案120的化合物,其具有下式:



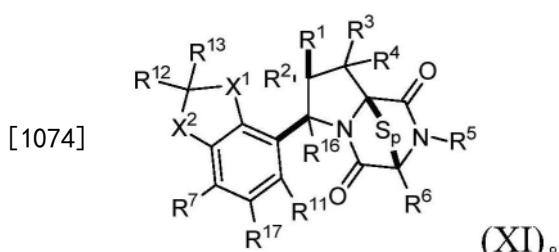
[1069] 实施方案159:实施方案120-128或135-140中任一项的化合物,其中R<sup>1</sup>是CN并且R<sup>2</sup>是取代的或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>烷基、取代的或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。

[1070] 实施方案160:一种具有下式的化合物:

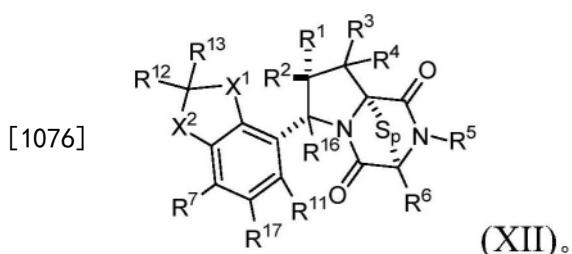


[1072] 其中,R<sup>17</sup>是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、CCl<sub>3</sub>、CBr<sub>3</sub>、Cl<sub>3</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NNHNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(=O)NNH<sub>2</sub>;取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基、或任选地键合在一起以形成取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。

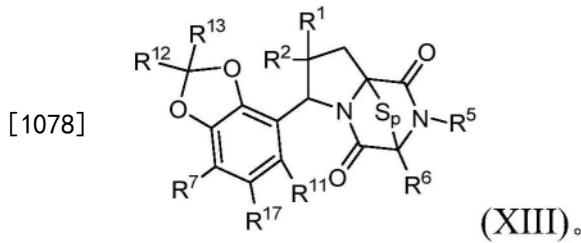
[1073] 实施方案161:实施方案160的化合物,其具有下式:



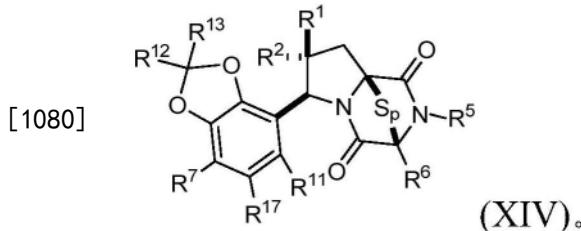
[1075] 实施方案162:实施方案160的化合物,其具有下式:



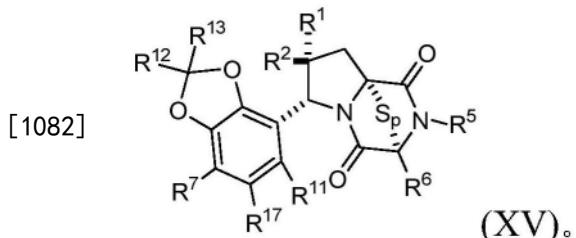
[1077] 实施方案163:实施方案160的化合物,其具有下式:



[1079] 实施方案164:实施方案160或163中任一项的化合物,其具有下式:

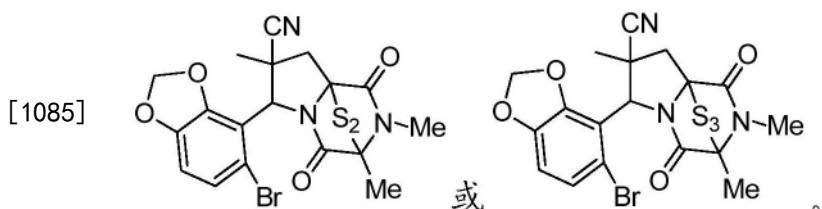


[1081] 实施方案165:实施方案152或160中任一项的化合物,其具有下式:

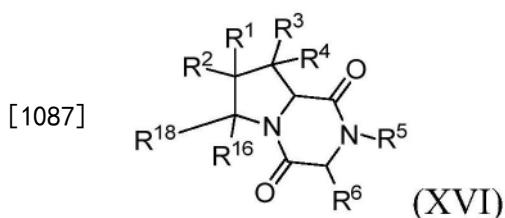


[1083] 实施方案166:实施方案160-165中任一项的化合物,其中p是2。

[1084] 实施方案167:实施方案160-165中任一项的化合物,其具有下式:

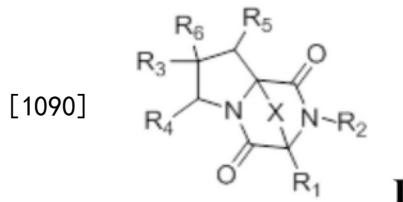


[1086] 实施方案168:一种具有下式的化合物:



[1088] 其中,R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>16</sup>和R<sup>18</sup>独立地是氢、卤素、-N<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-Cl<sub>3</sub>、-CN、-CHO、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SH、-SO<sub>2</sub>Cl、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>4</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-HNH<sub>2</sub>、-ONH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。

[1089] 实施方案169:一种式I的化合物:



[1091] 其中:X选自S<sub>2</sub>、S<sub>3</sub>或S<sub>4</sub>;R<sub>1</sub>选自H、烷基、-C(=O)O-烷基、烷氧基、R<sub>7</sub>NHR<sub>7</sub>、R<sub>7</sub>NHR<sub>8</sub>、R<sub>7</sub>环烷基、R<sub>7</sub>芳基、R<sub>7</sub>吗啉基、杂芳基烷基、R<sub>7</sub>哌嗪基或具有取代哌嗪环的4-N位置的烷基的R<sub>7</sub>哌嗪基;R<sub>2</sub>选自H、烷基、R<sub>7</sub>NHR<sub>7</sub>、R<sub>7</sub>NHR<sub>8</sub>、R<sub>7</sub>环烷基、R<sub>7</sub>芳基、R<sub>7</sub>吗啉基、杂芳基烷基、R<sub>7</sub>哌嗪基或具有取代哌嗪环的4-N位置的烷基的R<sub>7</sub>哌嗪基;R<sub>3</sub>选自H、烷基、芳基、杂芳基、腈、F、Cl、OAc、-O-烷基或-O-芳基;R<sub>4</sub>选自烷基、卤代烷基、联苯基、苯硫基、哌啶基、吗啉基、咪唑基、胡椒基、苄基、环烷基、苯并二氧芑基、二氧芑基、苯并二噁烷基、二噁烷基、苯并噁嗪基、哌啶基-1-甲基、杂环、吲哚基、吡啶基、哌嗪基、呋喃基、噻吩基、杂芳基烷基或苯基或其任选取代的变体;R<sub>5</sub>选自H、芳基、烷基、卤代烷基、杂芳基、苯基、联苯基、苯硫基、哌啶基、吗啉基、咪唑基、胡椒基、苄基、环烷基、苯并二氧芑基、二氧芑基、杂环、吲哚基或吡啶基或其任选取代的变体;R<sub>6</sub>选自CN、NO<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>烷基、-S(O)<sub>2</sub>芳基、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN、-(C=O)NH<sub>2</sub>、-(N=H)OMe、-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CN、-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CO<sub>2</sub>H、-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>5</sub>、-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>OH、-(C=O)OH、-(C=O)O-烷基、CH<sub>2</sub>NHR<sub>9</sub>或CHR<sub>10</sub>NHR<sub>11</sub>;R<sub>7</sub>是烷基;R<sub>8</sub>选自烷基、杂芳基、卤基、烷氧基、硫代烷基、卤代烷基、NO<sub>2</sub>、CN、-C(=O)O-烷基、磺酰基或磺酰胺;R<sub>9</sub>选自H、烷基、芳基、杂芳基、酰基或-O-羧基;R<sub>10</sub>选自烷基、芳基或杂芳基;并且R<sub>11</sub>选自H、烷基、芳基、杂芳基、酰基或-O-羧基。

[1092] 实施方案170:实施方案169的化合物,其中X是S<sub>2</sub>。

[1093] 实施方案171:实施方案169-170的化合物,其中R<sup>1</sup>是甲基。

[1094] 实施方案172:实施方案169-171中任一项的化合物,其中R<sub>2</sub>是甲基。

[1095] 实施方案173:实施方案169-172中任一项的化合物,其中R<sub>3</sub>是甲基。

[1096] 实施方案174:实施方案169-173中任一项的化合物,其中R<sub>4</sub>选自苯并二氧芑基、任选地被一个或多个选自由卤基和烷氧基组成的组的取代基取代的苯基、或胡椒基。

[1097] 实施方案175:实施方案174的化合物,其中R<sub>4</sub>是胡椒基。

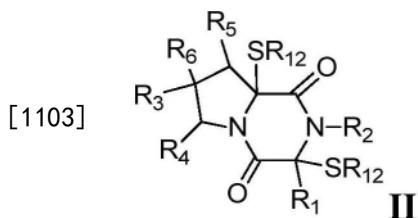
[1098] 实施方案176:实施方案169-175中任一项的化合物,其中R<sub>5</sub>是H。

[1099] 实施方案177:实施方案169-175中任一项的化合物,其中R<sub>5</sub>是任选地被一个或多个选自以下的基团取代的芳基:-OH、-CN、NO<sub>2</sub>、-C(=O)、卤基、卤代烷基、卤代芳基以及杂芳基烷基。

[1100] 实施方案178:实施方案169-177中任一项的化合物,其中R<sub>6</sub>选自由以下组成的组:CN、-(C=O)O-tBu和-(C=O)OMe。

[1101] 实施方案179:实施方案169-178中任一项的化合物,其中R<sub>7</sub>是烷基。

[1102] 实施方案180:一种式II的化合物:

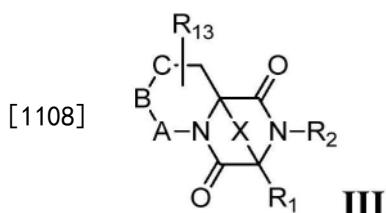


[1104] 其中:R<sub>1</sub>选自H、烷基、-C(=O)O-烷基、-C(=O)OR<sub>7</sub>芳基、烷氧基、R<sub>7</sub>NHR<sub>8</sub>、R<sub>7</sub>环烷基、R<sub>7</sub>芳基、R<sub>7</sub>吗啉基、杂芳基烷基、R<sub>7</sub>哌嗪基或具有取代哌嗪环的4-N位置的烷基的R<sub>7</sub>哌嗪基;R<sub>2</sub>选自H、烷基、R<sub>7</sub>NHR<sub>7</sub>、R<sub>7</sub>NHR<sub>8</sub>、R<sub>7</sub>环烷基、R<sub>7</sub>芳基、R<sub>7</sub>吗啉基、杂芳基烷基、R<sub>7</sub>哌嗪基或具有取代哌嗪环的4-N位置的烷基的R<sub>7</sub>哌嗪基;R<sub>3</sub>选自H、烷基、芳基、杂芳基、腈、F、Cl、OAc、O-烷基和O-芳基;R<sub>4</sub>选自烷基、卤代烷基、联苯基、苯硫基、哌啶基、吗啉基、咪唑基、胡椒基、苄基、环烷基、苯并二氧芑基、二氧芑基、苯并二噁烷基、二噁烷基、苯并噁嗪基、哌啶基-1-甲基、杂环、吲哚基、吡啶基、哌嗪基、呋喃基、噻吩基、杂芳基烷基或苯基或其任选取代的变体;R<sub>5</sub>选自H、芳基、烷基、卤代烷基、杂芳基、苯基、联苯基、苯硫基、哌啶基、吗啉基、咪唑基、胡椒基、苄基、环烷基、苯并二氧芑基、二氧芑基、杂环、吲哚基或吡啶基或其任选取代的变体;R<sub>6</sub>选自CN、NO<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>烷基、-S(O)<sub>2</sub>芳基、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN、-(C=O)NH<sub>2</sub>、-(N=H)OMe、-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CN、-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CO<sub>2</sub>H、-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>5</sub>、-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>OH、-(C=O)OH、-(C=O)O-烷基;CH<sub>2</sub>NHR<sub>9</sub>或CHR<sub>10</sub>NHR<sub>11</sub>;R<sub>7</sub>是烷基;R<sub>8</sub>选自烷基、杂芳基、卤基、烷氧基、硫代烷基、卤代烷基、NO<sub>2</sub>、CN、-C(=O)O-烷基、磺酰基或磺酰胺;R<sub>9</sub>选自H、烷基、芳基、杂芳基、酰基或-O-羧基;R<sub>10</sub>选自烷基、芳基或杂芳基;R<sub>11</sub>选自H、烷基、芳基、杂芳基、酰基或-O-羧基;并且R<sub>12</sub>选自甲基或硫醇保护基团。

[1105] 实施方案181:实施方案180的化合物,其中R<sub>4</sub>选自苯并二氧芑基、任选地被一个或多个选自由卤基和烷氧基组成的组的取代基取代的苯基、或胡椒基。

[1106] 实施方案182:实施方案180的化合物,其中R<sub>5</sub>是任选地被一个或多个选自以下的基团取代的芳基:-OH、-CN、NO<sub>2</sub>、-C(=O)、卤基、卤代烷基、卤代芳基以及杂芳基烷基。

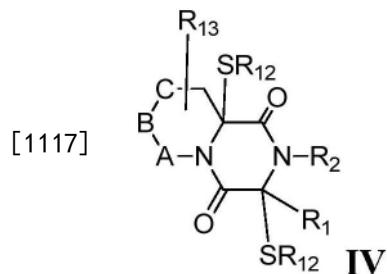
[1107] 实施方案183:一种式III的化合物:



[1109] 其中:X选自S<sub>2</sub>、S<sub>3</sub>或S<sub>4</sub>;R<sub>1</sub>选自H、烷基、-C(=O)O-烷基、烷氧基、R<sub>7</sub>NHR<sub>7</sub>、R<sub>7</sub>NHR<sub>8</sub>、R<sub>7</sub>环烷基、R<sub>7</sub>芳基、R<sub>7</sub>吗啉基、杂芳基烷基、R<sub>7</sub>哌嗪基或具有取代哌嗪环的4-N位置的烷基的R<sub>7</sub>哌嗪基;R<sub>2</sub>选自H、烷基、R<sub>7</sub>NHR<sub>7</sub>、R<sub>7</sub>NHR<sub>8</sub>、R<sub>7</sub>环烷基、R<sub>7</sub>芳基、R<sub>7</sub>吗啉基、杂芳基烷基、R<sub>7</sub>哌嗪基或具有取代哌嗪环的4-N位置的烷基的R<sub>7</sub>哌嗪基;R<sub>7</sub>是烷基;R<sub>8</sub>选自烷基、杂芳基、卤代、烷氧基、硫代烷基、卤代烷基、NO<sub>2</sub>、CN、-C(=O)O-烷基、磺酰基或磺酰胺;R<sub>13</sub>选自H、烷基、芳基、杂芳基、卤基、烷氧基、硫代烷基、卤代烷基、NO<sub>2</sub>、CN、-C(=O)O-烷基、磺酰基、磺酰胺或其任选取代的变体;A选自由以下组成的组:CH<sub>2</sub>、C=O、NH、NR<sub>14</sub>、O、S和SO<sub>2</sub>;B选自由以下组成的组:CH<sub>2</sub>、C=O、NH、NR<sub>14</sub>、O、S和SO<sub>2</sub>;C选自由以下组成的组:CH<sub>2</sub>、C=O、NH、NR<sub>14</sub>、O、S和SO<sub>2</sub>;并且R<sub>14</sub>选自

由以下组成的组：烷基、芳基、酰基和-0-羧基。

- [1110] 实施方案184：实施方案183的化合物，其中R<sub>1</sub>是甲基。
- [1111] 实施方案185：实施方案183-184中任一项的化合物，其中R<sub>2</sub>是甲基。
- [1112] 实施方案186：实施方案183-185中任一项的化合物，其中A选自C=O、NH、NR<sub>14</sub>、O、S和SO<sub>2</sub>，并且B和C两者均是CH<sub>2</sub>。
- [1113] 实施方案187：实施方案183-185中任一项的化合物，其中B选自C=O、NH、NR<sub>14</sub>、O、S和SO<sub>2</sub>，并且A和C两者均是CH<sub>2</sub>。
- [1114] 实施方案188：实施方案183-185中任一项的化合物，其中C选自C=O、NH、NR<sub>14</sub>、O、S和SO<sub>2</sub>，并且A和B两者均是CH<sub>2</sub>。
- [1115] 实施方案189：实施方案183-185中任一项的化合物，其中A、B和C的每一个是CH<sub>2</sub>。
- [1116] 实施方案190：一种来自式IV类的化合物：



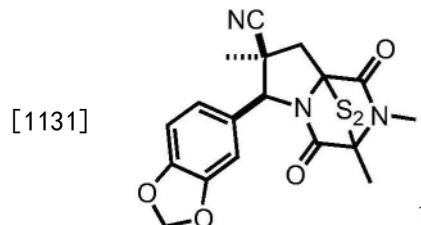
- [1118] 其中：X选自S<sub>2</sub>、S<sub>3</sub>或S<sub>4</sub>；R<sub>1</sub>选自H、烷基、-C(=O)O、烷基、烷氧基、R<sub>7</sub>NHR<sub>7</sub>、R<sub>7</sub>NHR<sub>8</sub>、R<sub>7</sub>环烷基、R<sub>7</sub>芳基、R<sub>7</sub>吗啉基、杂芳基烷基、R<sub>7</sub>哌嗪基或具有取代哌嗪环的4-N位置的烷基的R<sub>7</sub>哌嗪基；R<sub>2</sub>选自H、烷基、R<sub>7</sub>NHR<sub>7</sub>、R<sub>7</sub>NHR<sub>8</sub>、R<sub>7</sub>环烷基、R<sub>7</sub>芳基、R<sub>7</sub>吗啉基、杂芳基烷基、R<sub>7</sub>哌嗪基或具有取代哌嗪环的4-N位置的烷基的R<sub>7</sub>哌嗪基；R<sub>7</sub>是烷基；R<sub>8</sub>选自烷基、杂芳基、卤基、烷氧基、硫代烷基、卤代烷基、NO<sub>2</sub>、CN、-C(=O)O-烷基、磺酰基或磺酰胺；R<sub>12</sub>选自甲基或硫醇保护基团；R<sub>13</sub>选自H、烷基、芳基、杂芳基、卤基、烷氧基、硫代烷基、卤代烷基、NO<sub>2</sub>、CN、-C(=O)O-烷基、磺酰基、或磺酰胺或其任选取代的变体；A选自由以下组成的组：CH<sub>2</sub>、C=O、NH、NR<sub>14</sub>、O、S和SO<sub>2</sub>；B选自由以下组成的组：CH<sub>2</sub>、C=O、NH、NR<sub>14</sub>、O、S和SO<sub>2</sub>；C选自由以下组成的组：CH<sub>2</sub>、C=O、NH、NR<sub>14</sub>、O、S和SO<sub>2</sub>；并且R<sub>14</sub>选自由以下组成的组：烷基、芳基、酰基和-0-羧基。

- [1119] 实施方案191：实施方案190的化合物，其中R<sub>1</sub>选自甲基或氢。
- [1120] 实施方案192：实施方案190-191的化合物，其中R<sub>2</sub>选自甲基或氢。
- [1121] 实施方案193：实施方案190-192中任一项的化合物，其中R<sub>13</sub>是胡椒基。
- [1122] 实施方案194：实施方案190-192中任一项的化合物，其中R<sub>13</sub>是被一个或多个选自卤基和烷氧基的取代基取代的苯基。
- [1123] 实施方案195：实施方案190-192中任一项的化合物，其中R<sub>13</sub>是氢。
- [1124] 实施方案196：实施方案190-192中任一项的化合物，其中R<sub>13</sub>是CN。
- [1125] 实施方案197：实施方案190-192中任一项的化合物，其中R<sub>13</sub>是-C(=O)O-烷基。
- [1126] 实施方案198：实施方案190-197中任一项的化合物，其中A选自C=O、NH、NR<sub>14</sub>、O、S和SO<sub>2</sub>，并且B和C两者均是CH<sub>2</sub>。
- [1127] 实施方案199：实施方案190-197中任一项的化合物，其中B选自C=O、NH、NR<sub>14</sub>、O、S和SO<sub>2</sub>，并且A和C两者均是CH<sub>2</sub>。
- [1128] 实施方案200：实施方案190-197中任一项的化合物，其中C选自C=O、NH、NR<sub>14</sub>、O、S

和SO<sub>2</sub>,并且A和B两者均是CH<sub>2</sub>。

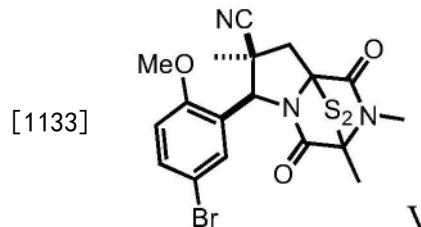
[1129] 实施方案201:实施方案189-196中任一项的化合物,其中A、B和C的每一个是CH<sub>2</sub>。

[1130] 实施方案202:一种用于治疗患病状态的式V的化合物:



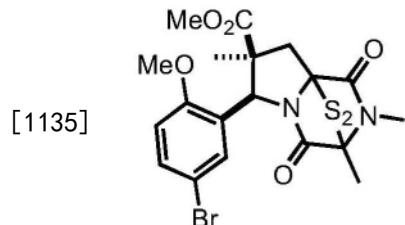
V。

[1132] 实施方案203:一种用于治疗患病状态的式VI的化合物:



VI。

[1134] 实施方案204:一种用于治疗患病状态的式VII的化合物:



。VII

[1136] 实施方案205:实施方案170-204中任一项的化合物的药学上可接受的盐、前药、水合物、溶剂化物或酸式盐水合物。

[1137] 实施方案206:一种药物组合物,其包含有效量的实施方案170-204中任一项的化合物或实施方案205的化合物的药学上可接受的盐、前药、水合物、溶剂化物或酸式盐水合物。

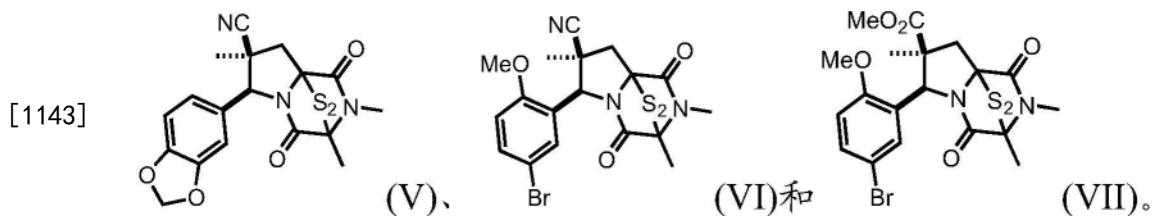
[1138] 实施方案207:实施方案206的药物组合物,其中所述组合物含有所述化合物的立体异构体、前药、药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、酸式盐水合物、N-氧化物、前药酯或同形晶体形式。

[1139] 实施方案208:实施方案206-207中任一项的药物组合物,其中所述化合物与药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或其组合进行混合。

[1140] 实施方案209:一种使组蛋白甲基转移酶失调的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的实施方案170-204中任一项的化合物、实施方案205的药学上可接受的盐、前药、水合物、溶剂化物或酸式盐水合物或实施方案206-208中任一项的药物组合物。

[1141] 实施方案210:实施方案209的方法,其中所述受试者是人。

[1142] 实施方案211:实施方案209-210中任一项的方法,其中所述化合物选自由以下组成的组:

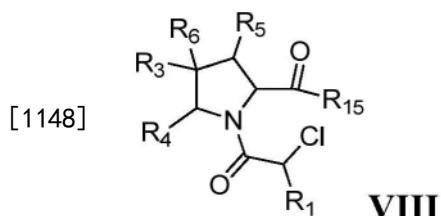


[1144] 实施方案212:一种用于治疗或预防疾病状态的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的实施方案170-204中任一项的化合物、实施方案205的药学上可接受的盐、前药、水合物、溶剂化物或酸式盐水合物或实施方案206-208中任一项的药物组合物。

[1145] 实施方案213:实施方案212的方法,其中所述疾病状态选自癌症、糖尿病、传染病、自身免疫性疾病或疼痛。

[1146] 实施方案214:实施方案213的方法,其中所述癌症选自前列腺癌、卵巢癌、胰腺癌、慢性髓细胞性(骨髓性)白血病或黑素瘤。

[1147] 实施方案215:一种式VIII的化合物:



[1149] 其中:X选自S<sub>2</sub>、S<sub>3</sub>或S<sub>4</sub>;R<sub>1</sub>选自H或烷基、-C(=O)O-烷基、烷氧基、R<sub>7</sub>NHR<sub>7</sub>、R<sub>7</sub>NHR<sub>8</sub>、R<sub>7</sub>环烷基、R<sub>7</sub>芳基、R<sub>7</sub>吗啉基、杂芳基烷基、R<sub>7</sub>哌嗪基或具有取代哌嗪环的4-N位置的烷基的R<sub>7</sub>哌嗪基;R<sub>3</sub>选自H、烷基、芳基或杂芳基;R<sub>4</sub>选自烷基、卤代烷基、联苯基、苯硫基、哌啶基、吗啉基、咪唑基、胡椒基、苄基、环烷基、苯并二氧芑基、二氧芑基、苯并二噁烷基、二噁烷基、苯并噁唑基、哌啶基-1-甲基、杂环、吲哚基、吡啶基、哌嗪基、呋喃基、噻吩基、杂芳基烷基或苯基或其任选取代的变体;R<sub>5</sub>选自H、芳基、烷基、卤代烷基、杂芳基、苯基、联苯基、苯硫基、哌啶基、吗啉基、咪唑基、胡椒基、苄基、环烷基、苯并二氧芑基、二氧芑基、杂环、吲哚基或吡啶基或其任选取代的变体;R<sub>6</sub>选自CN、NO<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>烷基、-S(O)<sub>2</sub>芳基、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN、-(C=O)NH<sub>2</sub>、-(N=H)OMe、-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CN、-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CO<sub>2</sub>H、-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>5</sub>、-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>OH、-(C=O)OH、-(C=O)O-烷基;CH<sub>2</sub>NHR<sub>9</sub>或CHR<sub>10</sub>NHR<sub>11</sub>;R<sub>7</sub>选自H或烷基;R<sub>8</sub>选自烷基、杂芳基、卤基、烷氧基、硫代烷基、卤代烷基、NO<sub>2</sub>、CN、-C(=O)O-烷基、磺酰基或磺酰胺;R<sub>9</sub>选自H、烷基、芳基、杂芳基、酰基或-O-羧基;R<sub>10</sub>选自烷基、芳基或杂芳基;并且R<sub>11</sub>选自H、烷基、芳基、杂芳基、酰基或-O-羧基;并且R<sub>15</sub>选自-OH、-O芳基、-O烷基、Cl、F、-O-羧基或N<sub>3</sub>。

[1150] 实施方案216:实施方案215的化合物,其中R<sub>1</sub>是甲基。

[1151] 实施方案217:实施方案215-216的化合物,其中R<sub>3</sub>是甲基。

[1152] 实施方案218:实施方案215-216中任一项的化合物,其中R<sub>4</sub>选自苯并二氧芑基、任选地被一个或多个选自由卤基和烷氧基组成的组的取代基取代的苯基、或胡椒基。

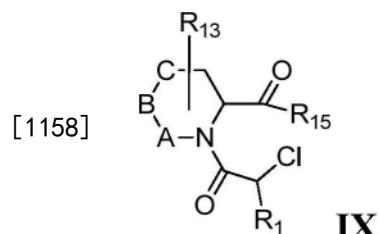
[1153] 实施方案219:实施方案218的化合物,其中R<sub>4</sub>是胡椒基。

[1154] 实施方案220:实施方案215-219中任一项的化合物,其中R<sub>5</sub>是H。

[1155] 实施方案221:实施方案215-219中任一项的化合物,其中R<sub>5</sub>是任选地被一个或多个选自以下的基团取代的芳基:-OH、-CN、NO<sub>2</sub>、-C(=O)、卤基、卤代烷基、卤代芳基以及杂芳基烷基。

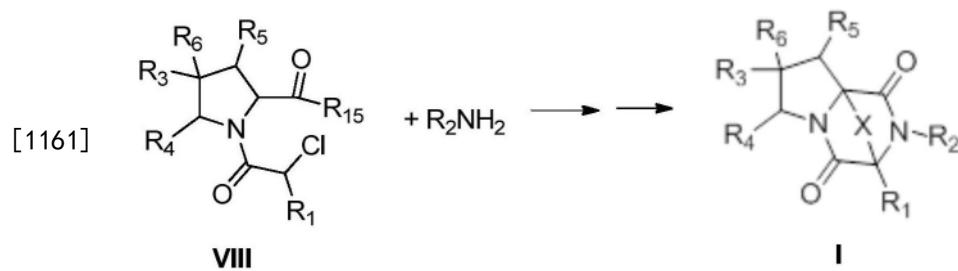
[1156] 实施方案222:实施方案215-219中任一项的化合物,其中R<sub>6</sub>选自由以下组成的组:CN、-(C=O)O-tBu和-(C=O)OMe。

### [1157] 实施方案223:一种式IX的化合物:



[1159] 其中:X选自S<sub>2</sub>、S<sub>3</sub>或S<sub>4</sub>;R<sub>1</sub>选自H、烷基、-C(=O)O、烷基、烷氧基、R<sub>7</sub>NHR<sub>7</sub>、R<sub>7</sub>NHR<sub>8</sub>、R<sub>7</sub>环烷基、R<sub>7</sub>芳基、R<sub>7</sub>吗啉基、杂芳基烷基、R<sub>7</sub>哌嗪基或具有取代哌嗪环的4-N位置的烷基的R<sub>7</sub>哌嗪基;R<sub>2</sub>选自H、烷基、R<sub>7</sub>NHR<sub>7</sub>、R<sub>7</sub>NHR<sub>8</sub>、R<sub>7</sub>环烷基、R<sub>7</sub>芳基、R<sub>7</sub>吗啉基、杂芳基烷基、R<sub>7</sub>哌嗪基或具有取代哌嗪环的4-N位置的烷基的R<sub>7</sub>哌嗪基;R<sub>7</sub>选自H或烷基;R<sub>8</sub>选自烷基、杂芳基、卤基、烷氧基、硫代烷基、卤代烷基、NO<sub>2</sub>、CN、-C(=O)O-烷基、磺酰基或磺酰胺;R<sub>13</sub>选自H、烷基、芳基、杂芳基、卤基、烷氧基、硫代烷基、卤代烷基、NO<sub>2</sub>、CN、-C(=O)O-烷基、磺酰基或磺酰胺;或其任选取代的变体;A选自由以下组成的组:CH<sub>2</sub>、C=O、NH、NR<sub>14</sub>、O、S和SO<sub>2</sub>;B选自由以下组成的组:CH<sub>2</sub>、C=O、NH、NR<sub>14</sub>、O、S和SO<sub>2</sub>;C选自由以下组成的组:CH<sub>2</sub>、C=O、NH、NR<sub>14</sub>、O、S和SO<sub>2</sub>;并且R<sub>15</sub>选自由以下组成的组:烷基、芳基、酰基和-O-羧基。

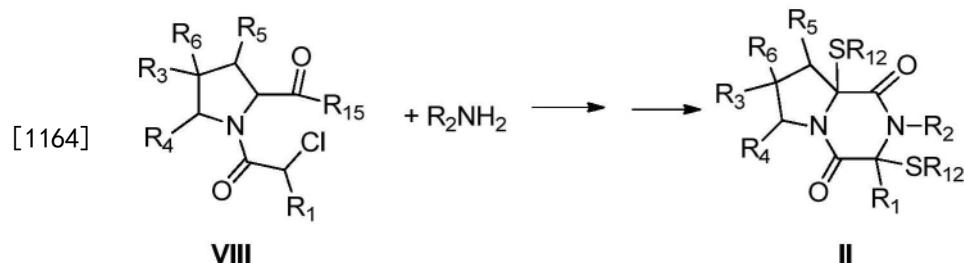
[1160] 实施方案224:一种用于合成实施方案170的化合物的方法,所述方法包括使式VIII的化合物与R<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>反应以形成二酮哌嗪环;引入硫环以形成式I的化合物:



[1162] 其中X选自S<sub>2</sub>、S<sub>3</sub>或S<sub>4</sub>;R<sub>1</sub>选自H、烷基、-C(=O)O-烷基、烷氧基、R<sub>7</sub>NHR<sub>7</sub>、R<sub>7</sub>NHR<sub>8</sub>、R<sub>7</sub>环烷基、R<sub>7</sub>芳基、R<sub>7</sub>吗啉基、杂芳基烷基、R<sub>7</sub>哌嗪基或具有取代哌嗪环的4-N位置的烷基的R<sub>7</sub>哌嗪基;R<sub>2</sub>选自H、烷基、R<sub>7</sub>NHR<sub>7</sub>、R<sub>7</sub>NHR<sub>8</sub>、R<sub>7</sub>环烷基、R<sub>7</sub>芳基、R<sub>7</sub>吗啉基、杂芳基烷基、R<sub>7</sub>哌嗪基或具有取代哌嗪环的4-N位置的烷基的R<sub>7</sub>哌嗪基;R<sub>3</sub>选自H、烷基、芳基或杂芳基;R<sub>4</sub>选自烷基、卤代烷基、联苯基、苯硫基、哌啶基、吗啉基、咪唑基、胡椒基、苄基、环烷基、苯并二氧芑基、二氧芑基、苯并二噁烷基、二噁烷基、苯并噁嗪基、哌啶基-1-甲基、杂环、吲哚基、吡啶基、哌嗪基、呋喃基、噻吩基、杂芳基烷基或苯基或其任选取代的变体;R<sub>5</sub>选自H、芳基、烷基、卤代烷基、杂芳基、苯基、联苯基、苯硫基、哌啶基、吗啉基、咪唑基、胡椒基、苄基、环烷基、苯并二氧芑基、二氧芑基、杂环、吲哚基或吡啶基或其任选取代的变体;R<sub>6</sub>选自CN、NO<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>烷基、-S(O)<sub>2</sub>芳基、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN、-(C=O)NH<sub>2</sub>、-(N=H)OMe、-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CN、-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CO<sub>2</sub>H、-(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-(C=O)

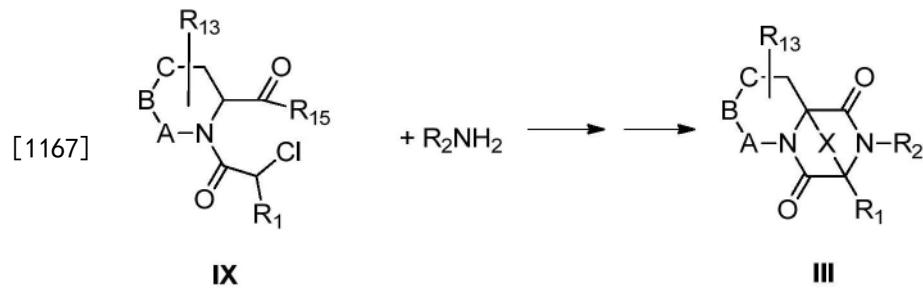
$(CH_2)_{1-4}CH_2NHCOR_5$ ;  $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CH_2NR_1R_2$ ;  $(CH_2)_{1-4}OH$ ;  $-(C=O)OH$ ;  $-(C=O)O-$ 烷基;  $CH_2NHR_9$ 或 $CHR_{10}NHR_{11}$ ;  $R_7$ 选自H或烷基;  $R_8$ 选自烷基、杂芳基、卤基、烷氧基、硫代烷基、卤代烷基、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $-C(=O)O-$ 烷基、磺酰基或磺酰胺;  $R_9$ 选自H、烷基、芳基、杂芳基、酰基或 $-O-$ 羧基;  $R_{10}$ 选自烷基、芳基或杂芳基;  $R_{11}$ 选自H、烷基、芳基、杂芳基、酰基或 $-O-$ 羧基; 并且 $R_{15}$ 选自 $-OH$ 、 $-O-$ 芳基、 $-O-$ 烷基、 $C1$ 、 $F$ 、 $-O-$ 羧基或 $N_3$ 。

[1163] 实施方案225:一种合成实施方案180的化合物的方法,所述方法包括使式VIII的化合物与 $R_2NH_2$ 反应以形成二酮哌嗪环;引入两个硫醚取代基以形成式II的化合物:



[1165] 其中: $R_1$ 选自H、烷基、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)OR_7$ 芳基、烷氧基、 $R_7NHR_8$ 、 $R_7$ 环烷基、 $R_7$ 芳基、 $R_7$ 吗啉基、杂芳基烷基、或 $R_7$ 哌嗪基、具有取代哌嗪环的4-N位置的烷基的 $R_7$ 哌嗪基;  $R_2$ 选自H、烷基、 $R_7NHR_7$ 、 $R_7NHR_8$ 、 $R_7$ 环烷基、 $R_7$ 芳基、 $R_7$ 吗啉基、杂芳基烷基、 $R_7$ 哌嗪基或具有取代哌嗪环的4-N位置的烷基的 $R_7$ 哌嗪基;  $R_3$ 选自H、烷基、芳基、杂芳基、腈、 $F$ 、 $C1$ 、 $OAc$ 、 $O-$ 烷基或 $O-$ 芳基;  $R_4$ 选自烷基、卤代烷基、联苯基、苯硫基、哌啶基、吗啉基、咪唑基、胡椒基、苄基、环烷基、苯并二氧芑基、二氧芑基、苯并二噁烷基、二噁烷基、苯并噁嗪基、哌啶基-1-甲基、杂环、吲哚基、吡啶基、哌嗪基、呋喃基、噻吩基、杂芳基烷基或苯基或其任选取代的变体;  $R_5$ 选自H、芳基、烷基、卤代烷基、卤代芳基、苯基、联苯基、苯硫基、哌啶基、吗啉基、咪唑基、胡椒基、苄基、环烷基、苯并二氧芑基、二氧芑基、杂环、吲哚基或吡啶基或其任选取代的变体;  $R_6$ 选自 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $-S(O)_2$ 烷基、 $-S(O)_2$ 芳基、 $-S(O)_2R_7$ 、 $-S(O)_2CH_2CN$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-(N=H)OMe$ 、 $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CN$ ;  $-(C=O)(CH_2)_{1-4}SO_2R_7$ ;  $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CO_2R_7$ ;  $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CO_2H$ ;  $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CH_2NH_2$ ;  $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CH_2NHCOR_5$ ;  $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CH_2NR_1R_2$ ;  $(CH_2)_{1-4}OH$ ;  $-(C=O)OH$ ;  $-(C=O)O-$ 烷基;  $CH_2NHR_9$ 、 $CHR_{10}NHR_{11}$ ;  $R_7$ 是烷基;  $R_8$ 选自烷基、杂芳基、卤基、烷氧基、硫代烷基、卤代烷基、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $-C(=O)O-$ 烷基、磺酰基或磺酰胺;  $R_9$ 选自H、烷基、芳基、杂芳基、酰基或 $-O-$ 羧基;  $R_{10}$ 选自烷基、芳基或杂芳基;  $R_{11}$ 选自H、烷基、芳基、杂芳基、酰基或 $-O-$ 羧基;  $R_{12}$ 选自甲基或硫醇保护基团; 并且 $R_{15}$ 选自 $-OH$ 、 $-O-$ 芳基、 $-O-$ 烷基、 $C1$ 、 $F$ 、 $-O-$ 羧基或 $N_3$ 。

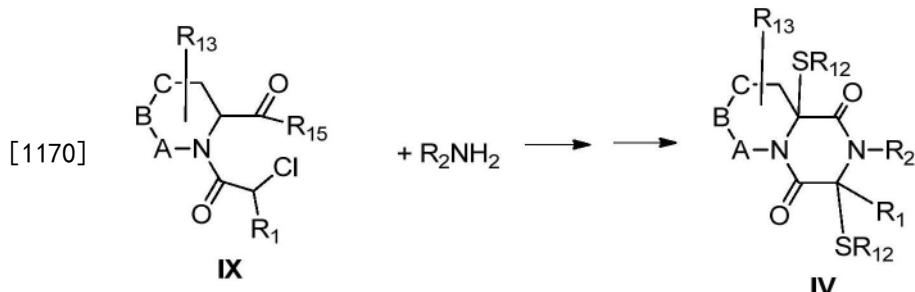
[1166] 实施方案226:一种用于合成实施方案183的化合物的方法,所述方法包括使式VIII的化合物与 $R_2NH_2$ 反应以形成二酮哌嗪环;引入硫环以形成式III的化合物:



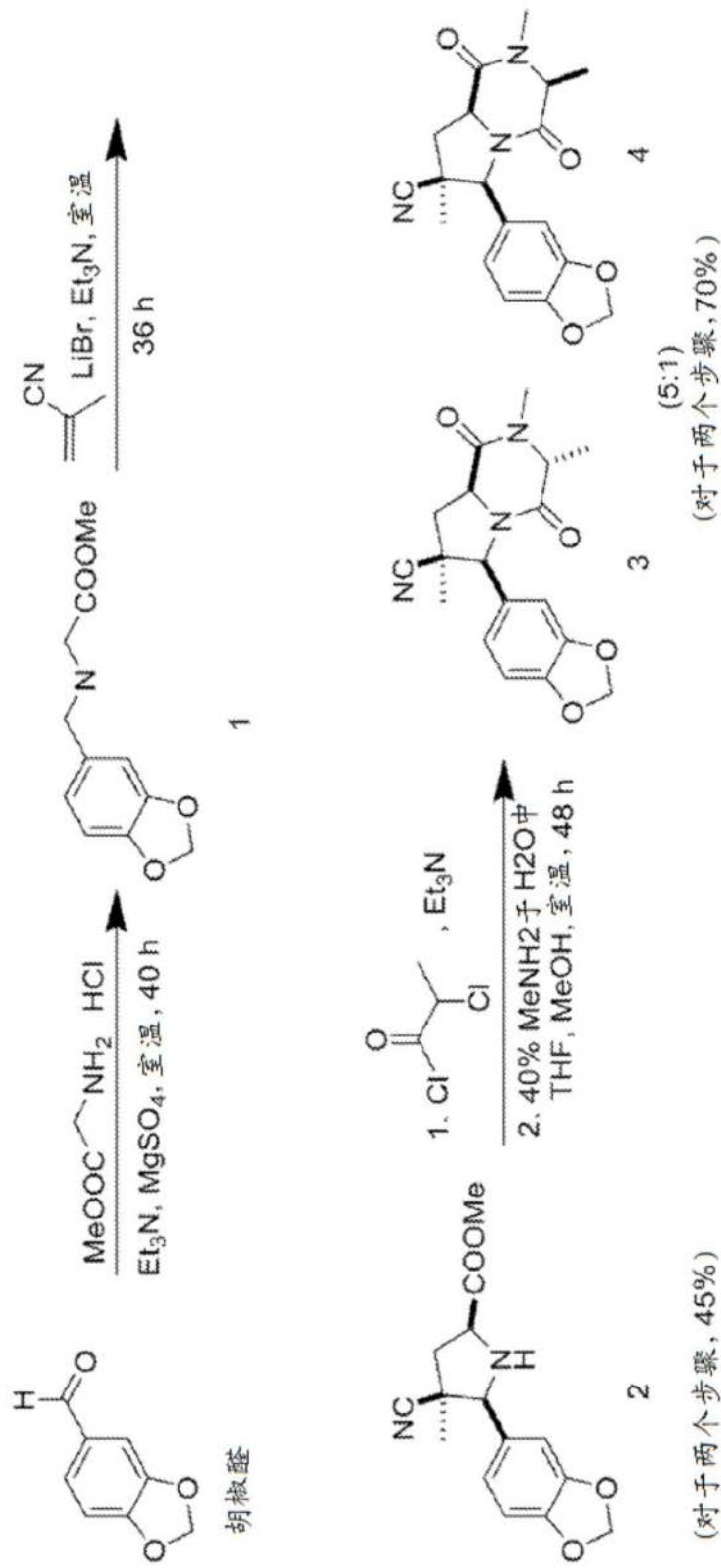
[1168] 其中: $X$ 选自 $S_2$ 、 $S_3$ 或 $S_4$ ;  $R_1$ 选自H、烷基、 $-C(=O)O-$ 烷基、烷氧基、 $R_7NHR_7$ 、 $R_7NHR_8$ 、 $R_7$ 环烷基、 $R_7$ 芳基、 $R_7$ 吗啉基、杂芳基烷基、 $R_7$ 哌嗪基或具有取代哌嗪环的4-N位置的烷基的 $R_7$ 哌

嗪基;R<sub>2</sub>选自H、烷基、R<sub>7</sub>NHR<sub>7</sub>、R<sub>7</sub>NHR<sub>8</sub>、R<sub>7</sub>环烷基、R<sub>7</sub>芳基、R<sub>7</sub>吗啉基、杂芳基烷基、R<sub>7</sub>哌嗪基或具有取代哌嗪环的4-N位置的烷基的R<sub>7</sub>哌嗪基;R<sub>7</sub>是烷基;R<sub>8</sub>选自烷基、杂芳基、卤基、烷氧基、硫代烷基、卤代烷基、NO<sub>2</sub>、CN、-C(=O)O-烷基、磺酰基或磺酰胺;R<sub>13</sub>选自H、烷基、芳基、杂芳基、卤基、烷氧基、硫代烷基、卤代烷基、NO<sub>2</sub>、CN、-C(=O)O-烷基、磺酰基或磺酰胺;或其任选取代的变体;A选自由以下组成的组:CH<sub>2</sub>、C=O、NH、NR<sub>14</sub>、O、S和SO<sub>2</sub>;B选自由以下组成的组:CH<sub>2</sub>、C=O、NH、NR<sub>14</sub>、O、S和SO<sub>2</sub>;C选自由以下组成的组:CH<sub>2</sub>、C=O、NH、NR<sub>14</sub>、O、S和SO<sub>2</sub>;并且R<sub>15</sub>是-OH、-O芳基、-O烷基、Cl、F、-O-羧基或N<sub>3</sub>。

[1169] 实施方案227:一种用于合成实施方案190的化合物的方法,所述方法包括使式VIII的化合物与R<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>反应以形成二酮哌嗪环;引入两个硫醚取代基以形成式IV的化合物:



[1171] 其中:X选自S<sub>2</sub>、S<sub>3</sub>或S<sub>4</sub>;R<sub>1</sub>选自H、烷基、-C(=O)O-、烷基、烷氧基、R<sub>7</sub>NHR<sub>7</sub>、R<sub>7</sub>NHR<sub>8</sub>、R<sub>7</sub>环烷基、R<sub>7</sub>芳基、R<sub>7</sub>吗啉基、杂芳基烷基、R<sub>7</sub>哌嗪基或具有取代哌嗪环的4-N位置的烷基的R<sub>7</sub>哌嗪基;R<sub>2</sub>选自H、烷基、R<sub>7</sub>NHR<sub>7</sub>、R<sub>7</sub>NHR<sub>8</sub>、R<sub>7</sub>环烷基、R<sub>7</sub>芳基、R<sub>7</sub>吗啉基、杂芳基烷基、R<sub>7</sub>哌嗪基或具有取代哌嗪环的4-N位置的烷基的R<sub>7</sub>哌嗪基;R<sub>7</sub>是烷基;R<sub>8</sub>选自烷基、杂芳基、卤基、烷氧基、硫代烷基、卤代烷基、NO<sub>2</sub>、CN、-C(=O)O-烷基、磺酰基或磺酰胺;R<sub>12</sub>选自甲基或硫醇保护基团;R<sub>13</sub>选自H、烷基、芳基、杂芳基、卤基、烷氧基、硫代烷基、卤代烷基、NO<sub>2</sub>、CN、-C(=O)O-烷基、磺酰基、或磺酰胺;或其任选取代的变体;A选自由以下组成的组:CH<sub>2</sub>、C=O、NH、NR<sub>14</sub>、O、S和SO<sub>2</sub>;B选自由以下组成的组:CH<sub>2</sub>、C=O、NH、NR<sub>14</sub>、O、S和SO<sub>2</sub>;C选自由以下组成的组:CH<sub>2</sub>、C=O、NH、NR<sub>14</sub>、O、S和SO<sub>2</sub>;R<sub>14</sub>选自由以下组成的组:烷基、芳基、酰基和-O-羧基;并且R<sub>15</sub>选自-OH、-O芳基、-O烷基、Cl、F、-O-羧基或N<sub>3</sub>。



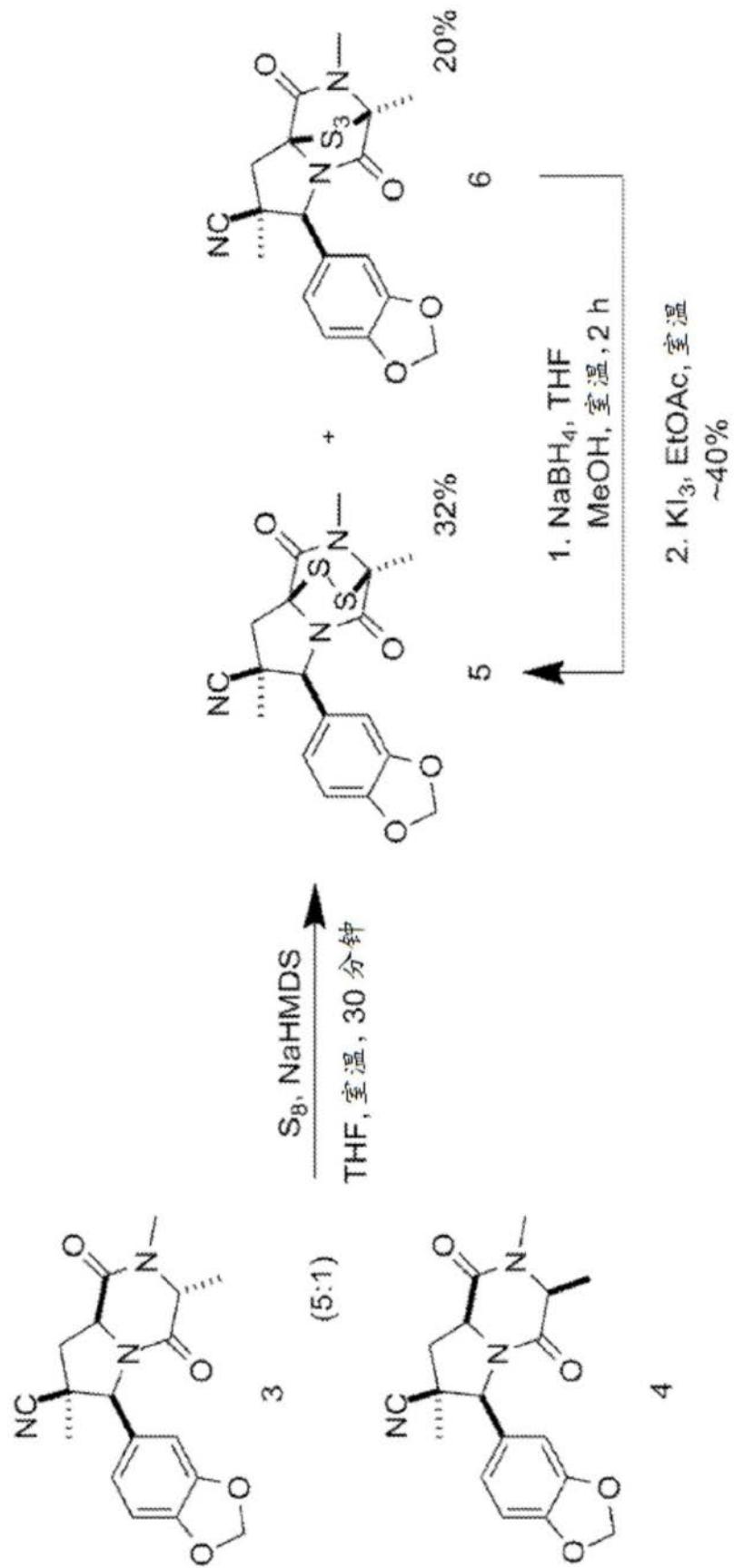


图2

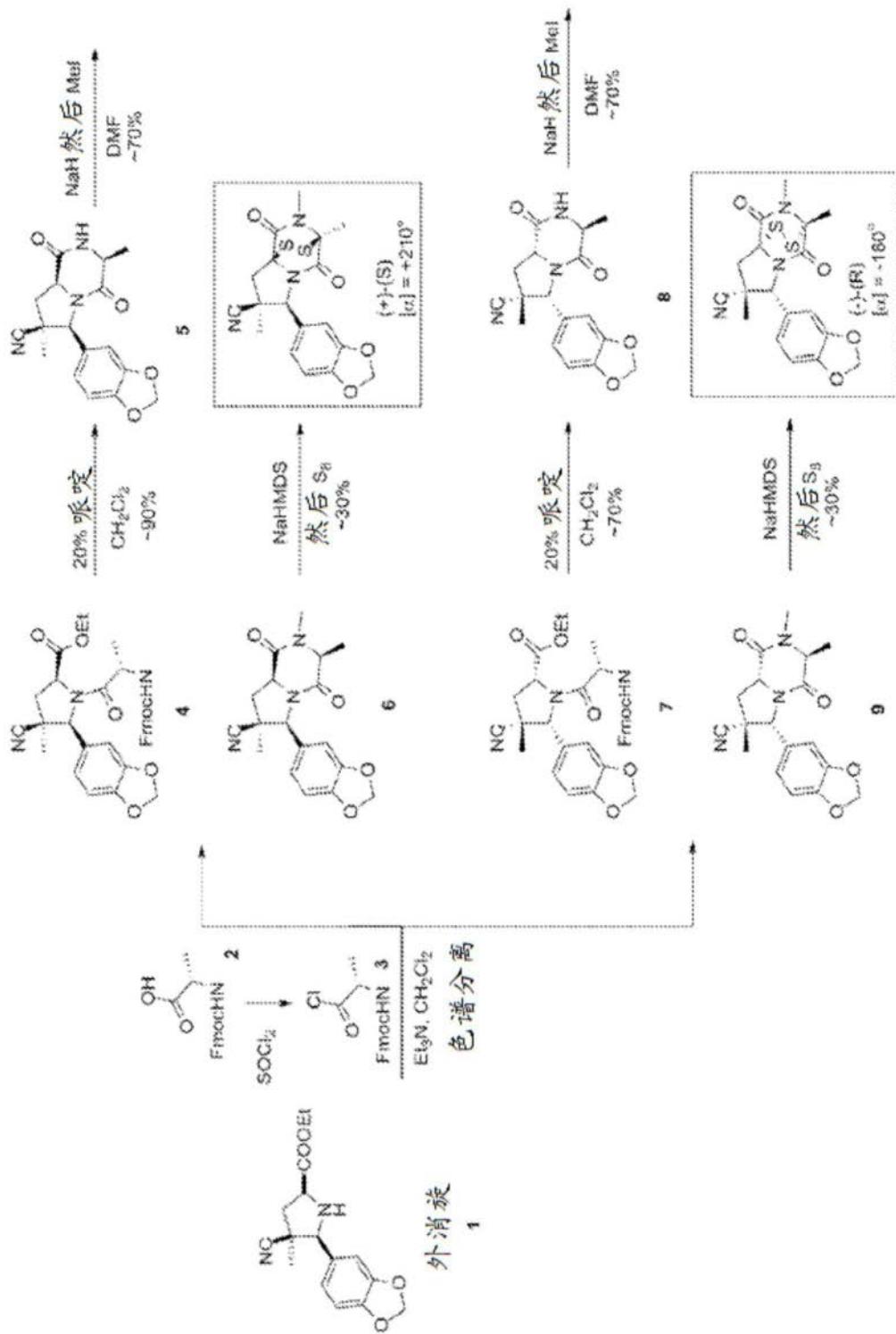


图3

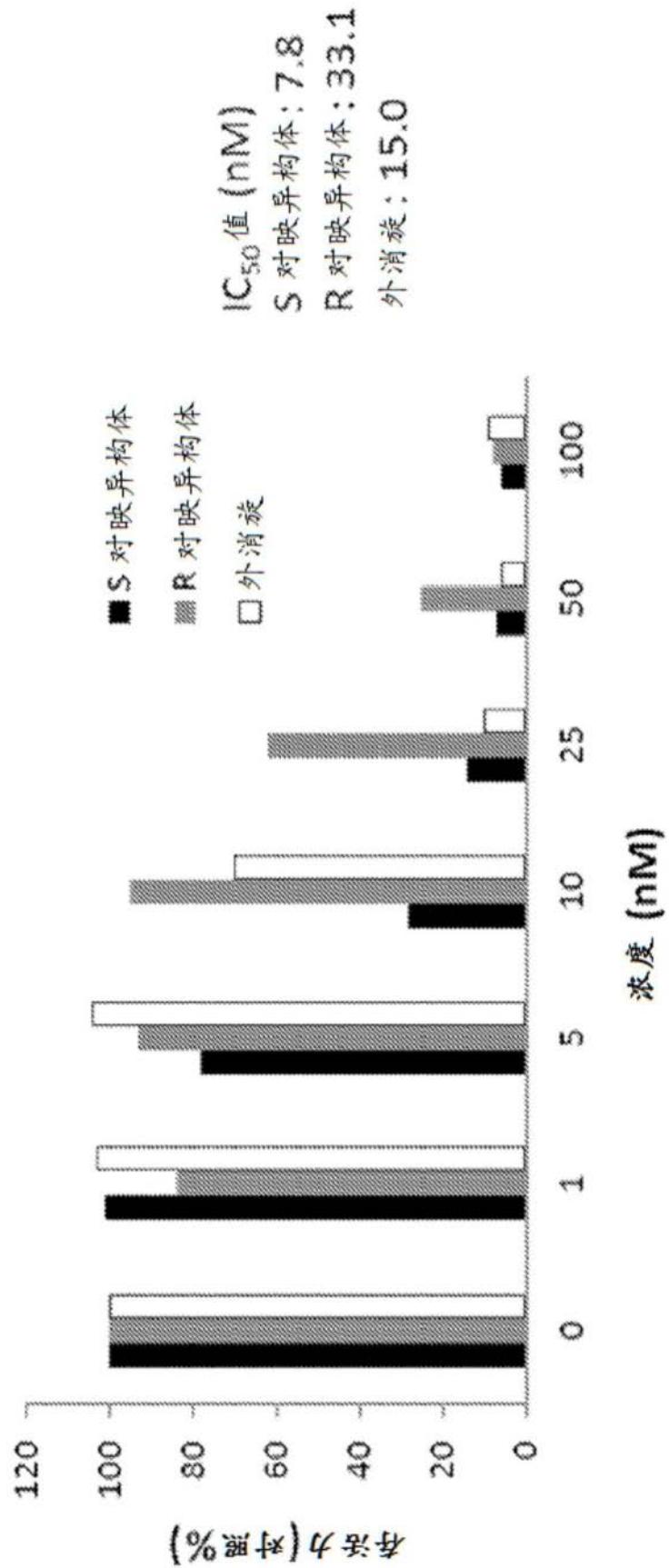


图4

甲基转移酶:	底物:	化合物 储备液	化合物 IC50* (M):			毛壳素 IC50* (M):
			Rac	S	R	
1 G9a	组蛋白H3	10 mM				1.97E-06
2 G9a	组蛋白H3	1 mM	>1.00E-05			2.39E-06
3 SUV39H1	组蛋白H3	10 mM	1.16E-06	1.51E-06	2.09E-06	2.01E-07
4 SUV39H1	组蛋白H3	1 mM	1.16E-06	1.44E-06	1.76E-06	2.57E-07

\* 空细胞指示无抑制或不能拟合至 IC50 曲线的化合物活性

ND 指示未针对酶进行测试的化合物

图5

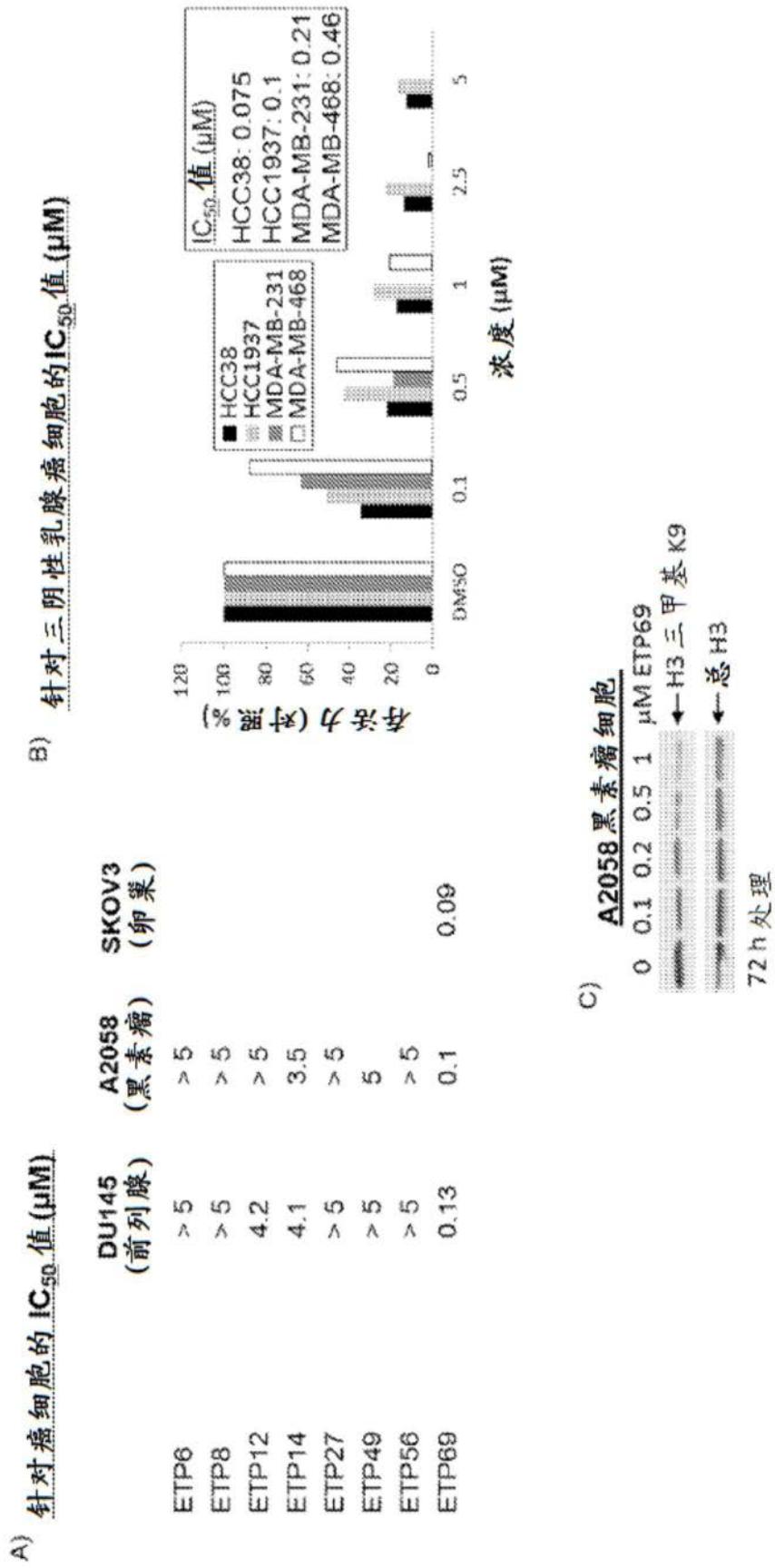


图6

体外组蛋白修饰酶的抑制

IC <sub>50</sub> 值 (μM)		
组蛋白甲基转移酶	ETP69	**毛壳素
DOT1	> 10	N/A
EZH1	> 10	N/A
EZH2	> 10	N/A
GLP	6.31	0.69
MLL1	4.24	0.22
MLL2	8.4	0.4
MLL3	> 10	0.28
MLL4	> 10	0.31
NSD2	2.79	0.24
SET1b	1.64	0.21
SET7/9	> 10	N/A
SET8	> 10	N/A
SETMAR	> 10	N/A
SMYD2	> 10	N/A
SUV39H1	0.084	0.33
SUV39H2	3.31	0.48
G9a	0.251	0.16
组蛋白乙酰转移酶		
p300	> 10	N/A
DNA甲基转移酶		
DNMT1	> 10	N/A

图7

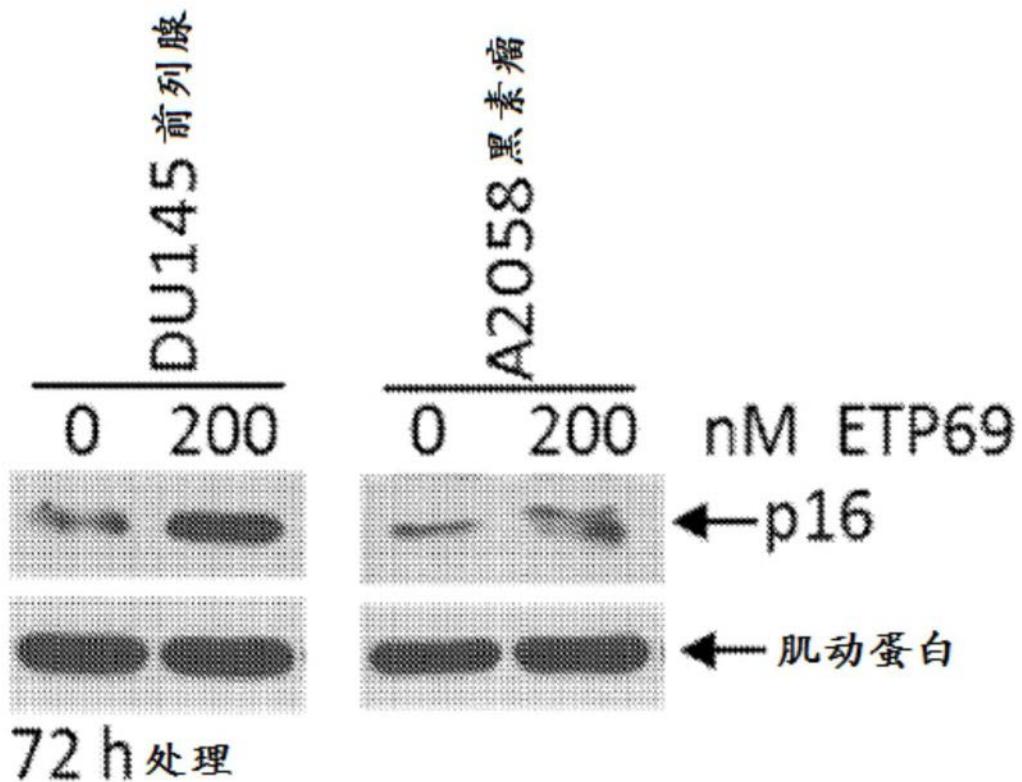


图8

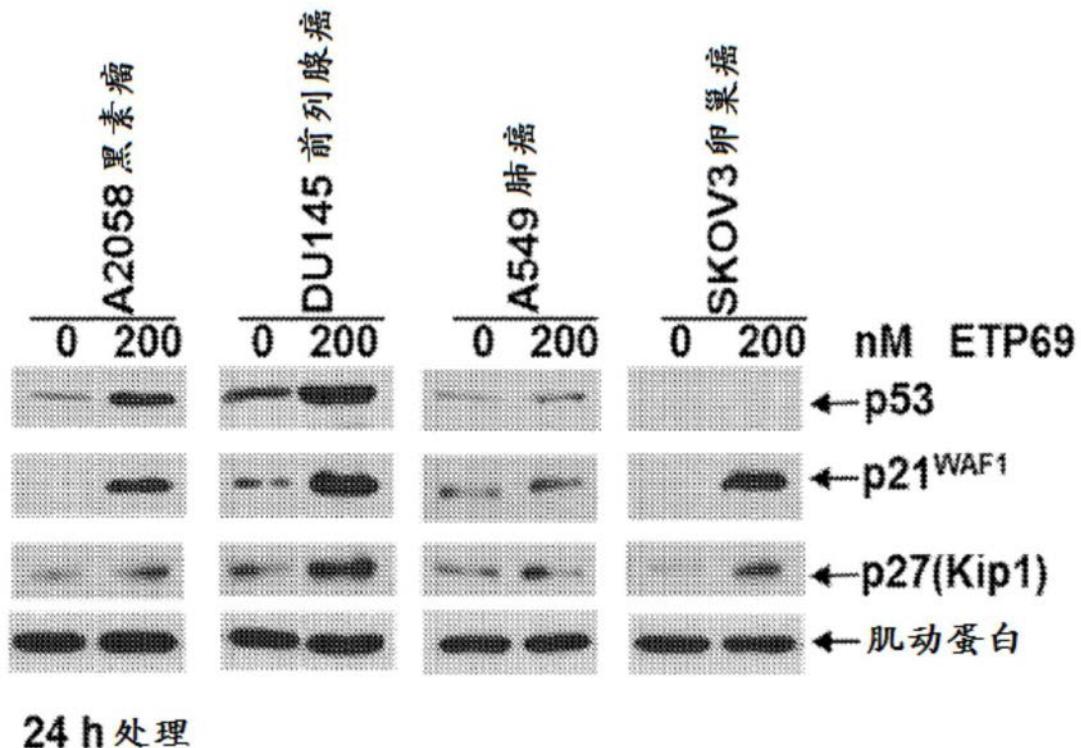


图9

活性(%)

浓度(M)	S对映异构体
1.00E-04	108.14
3.33E-05	105.67
1.11E-05	106.39
3.70E-06	108.95
1.23E-06	105.37
4.12E-07	104.94
1.37E-07	107.59
4.57E-08	99.18
1.52E-08	98.50
5.08E-09	94.98
DMSO	94.69

图10

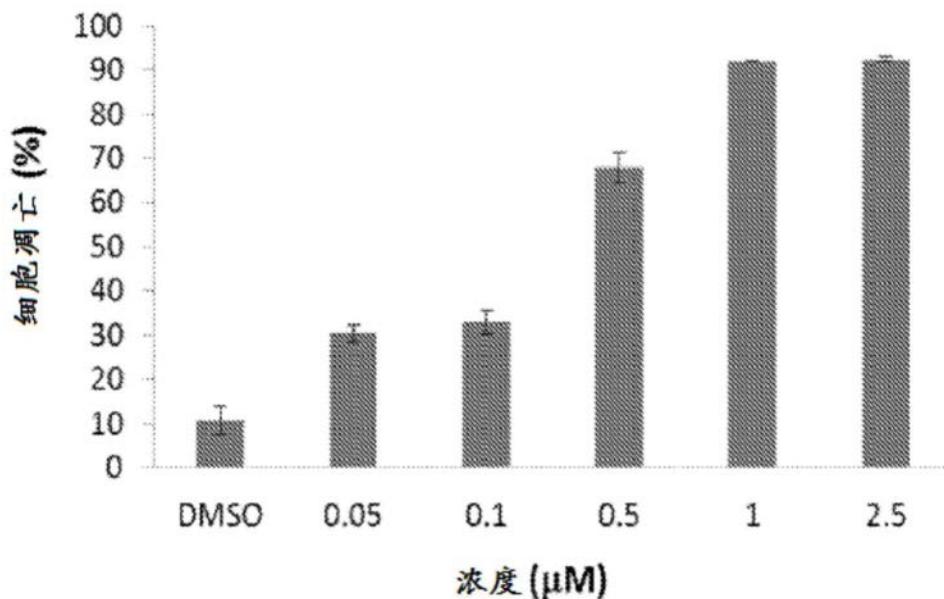


图11

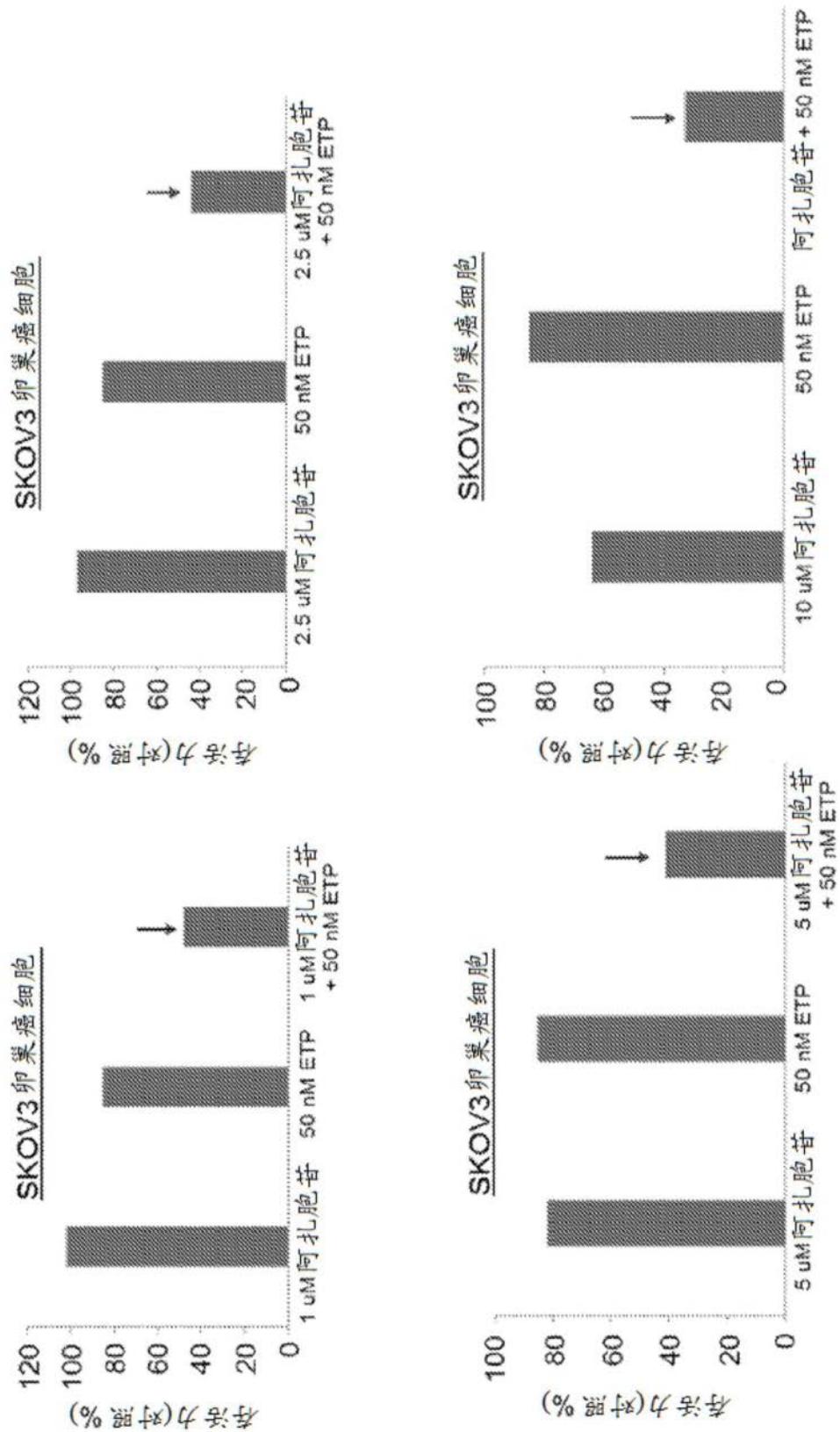


图12

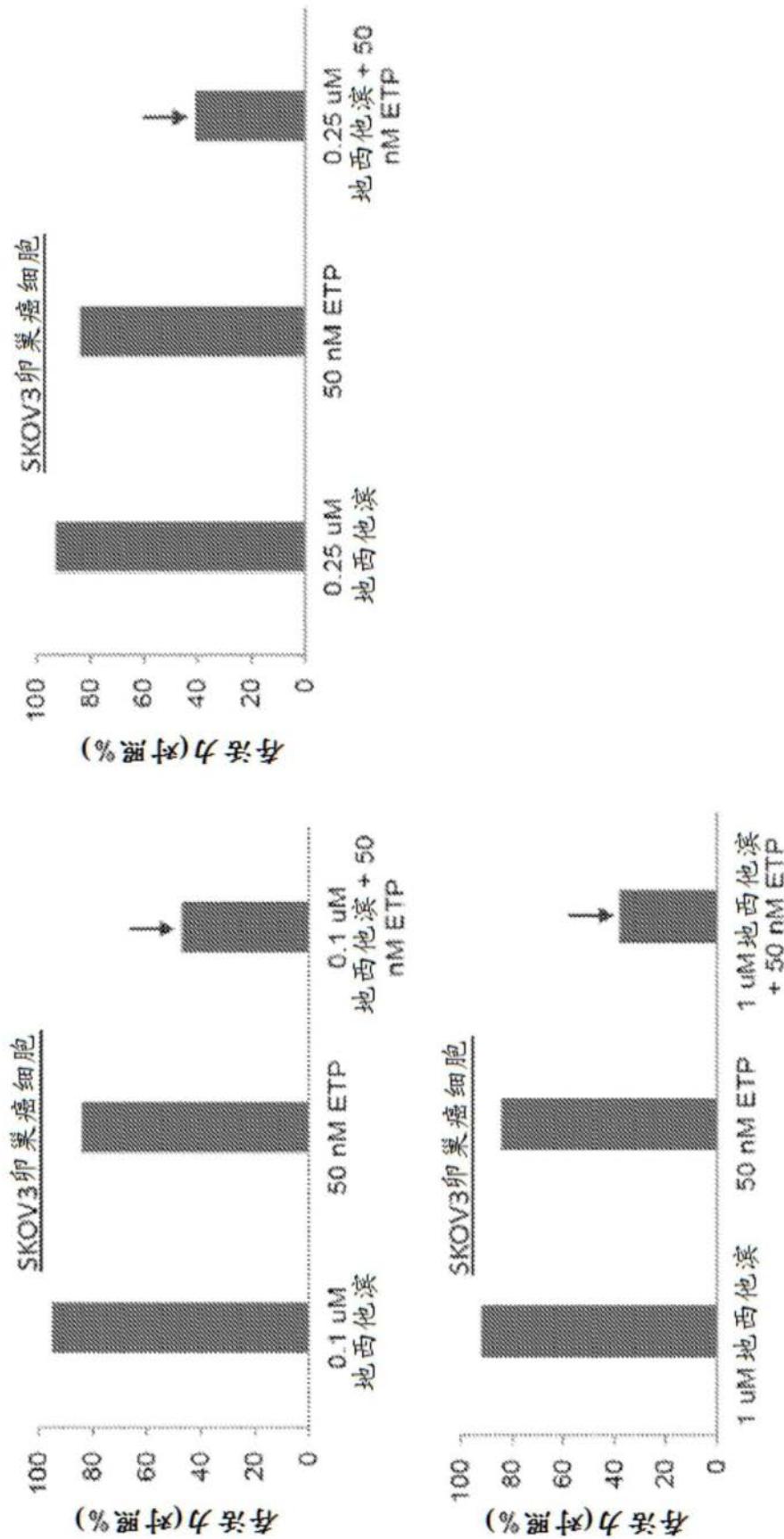


图13

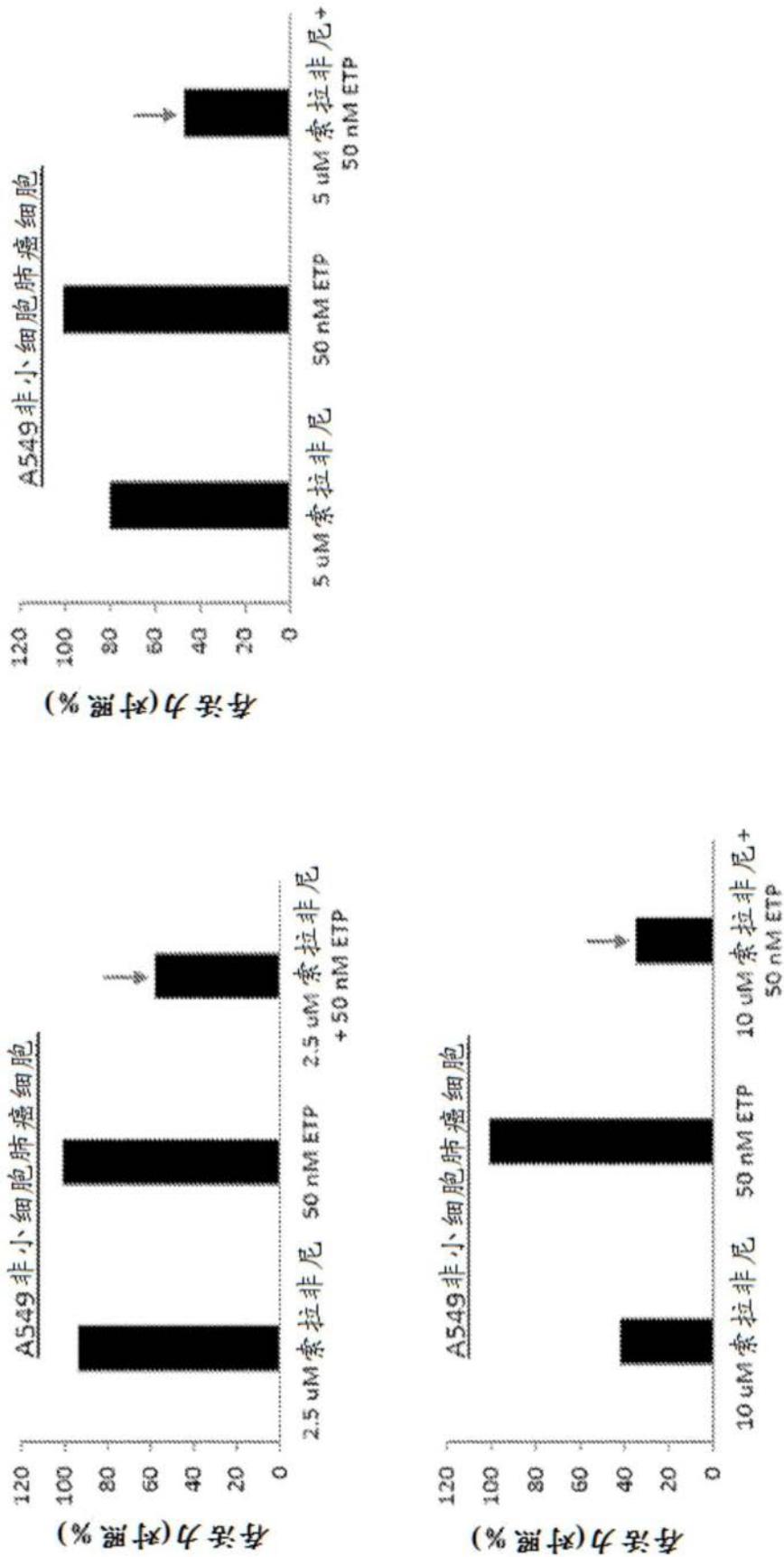


图14

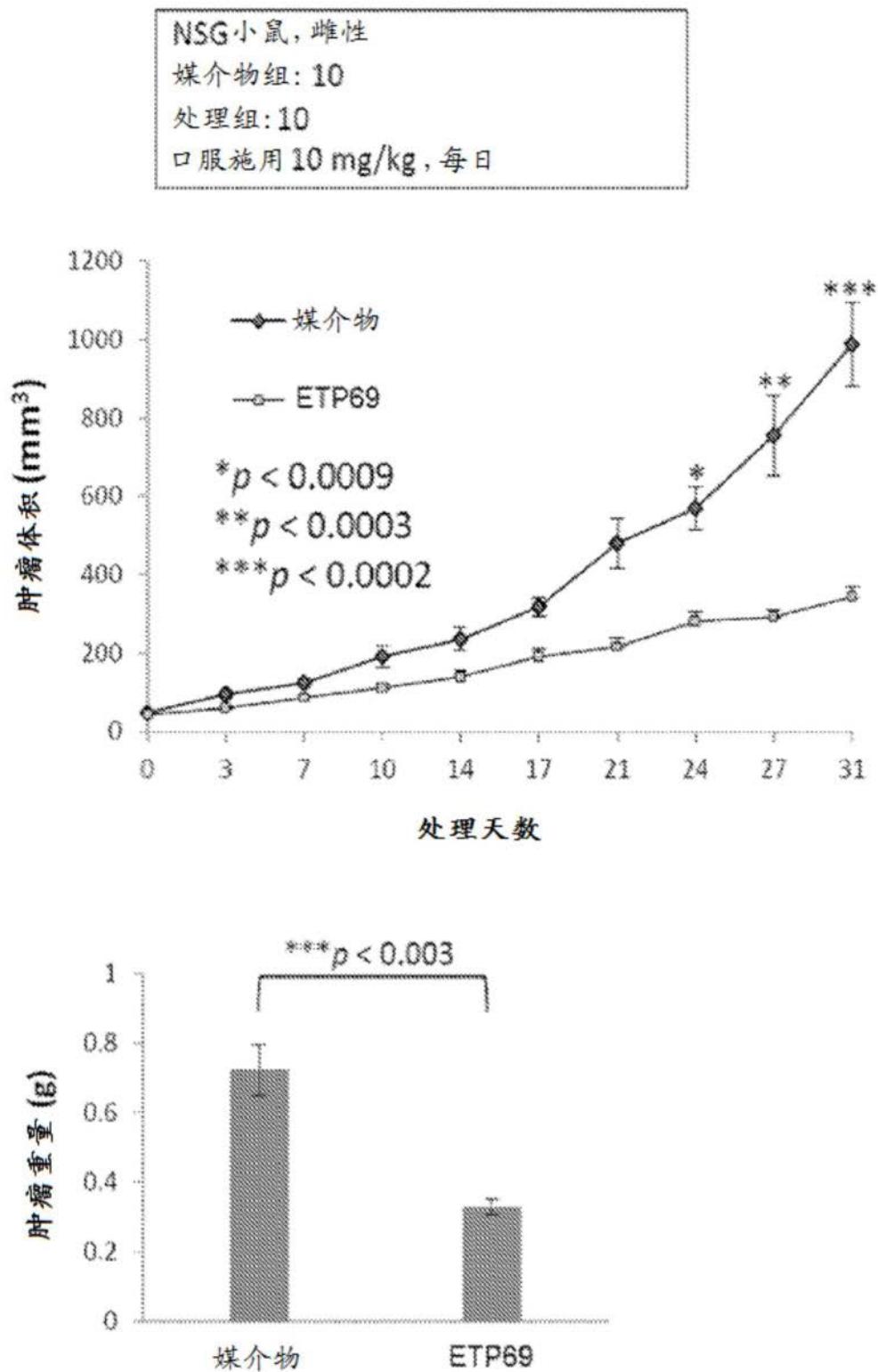


图15

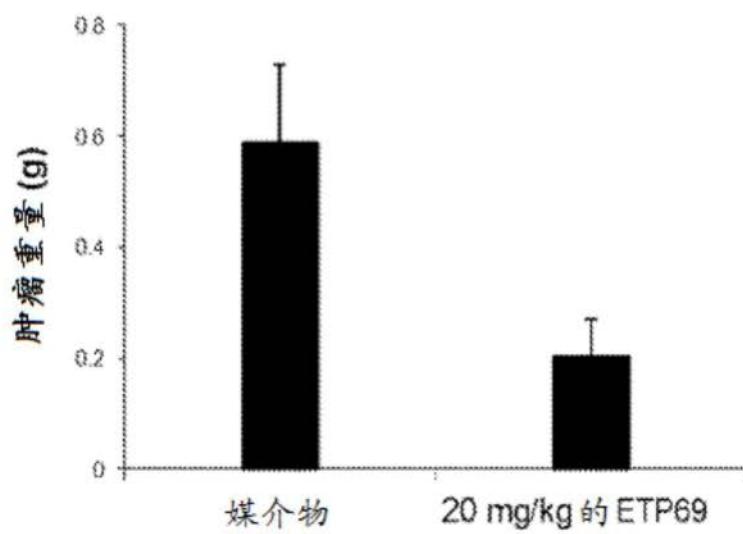
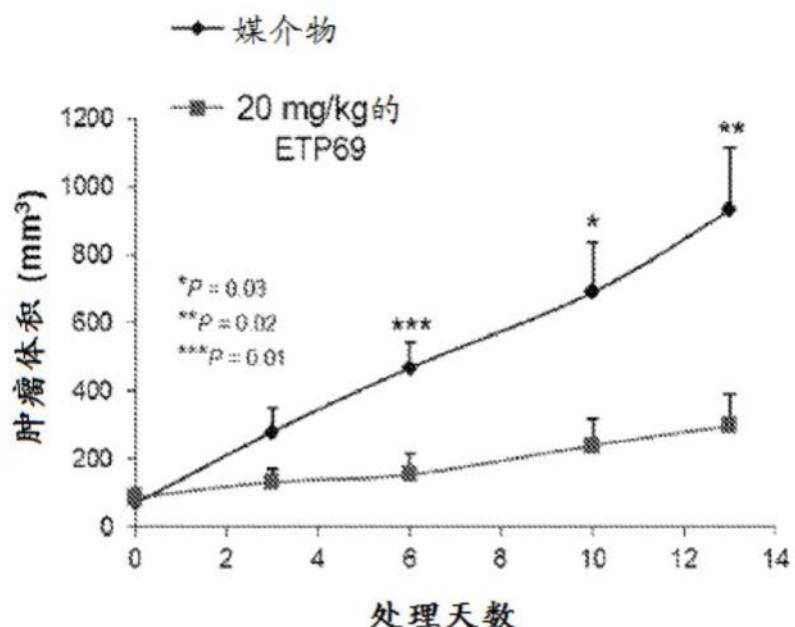
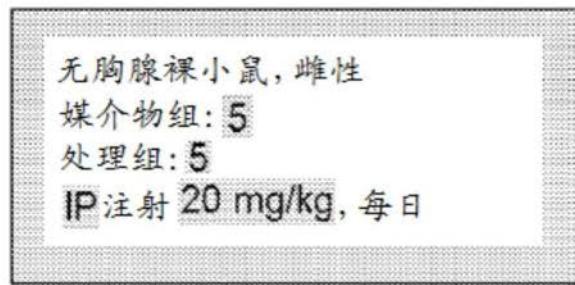


图16

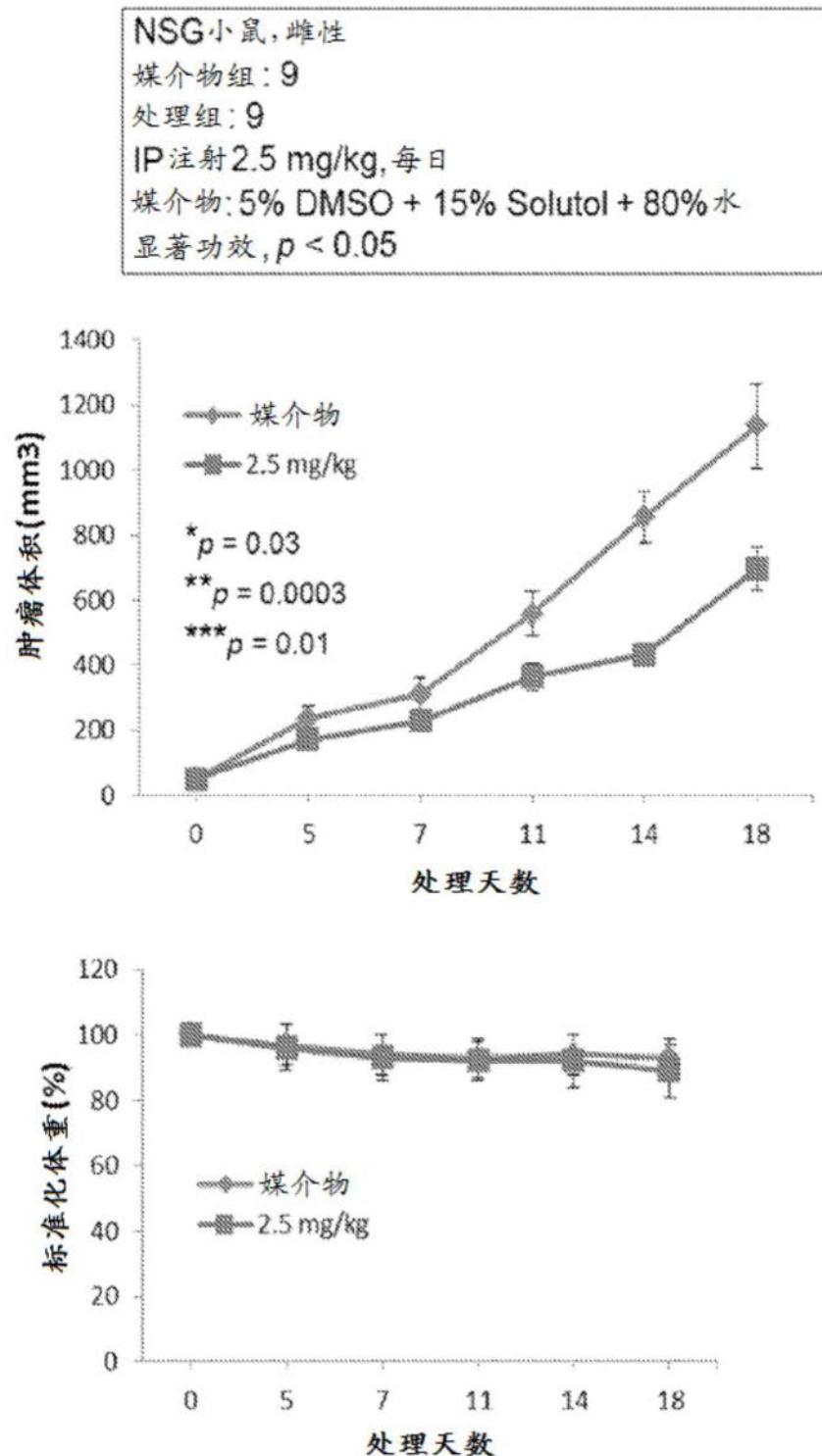


图17

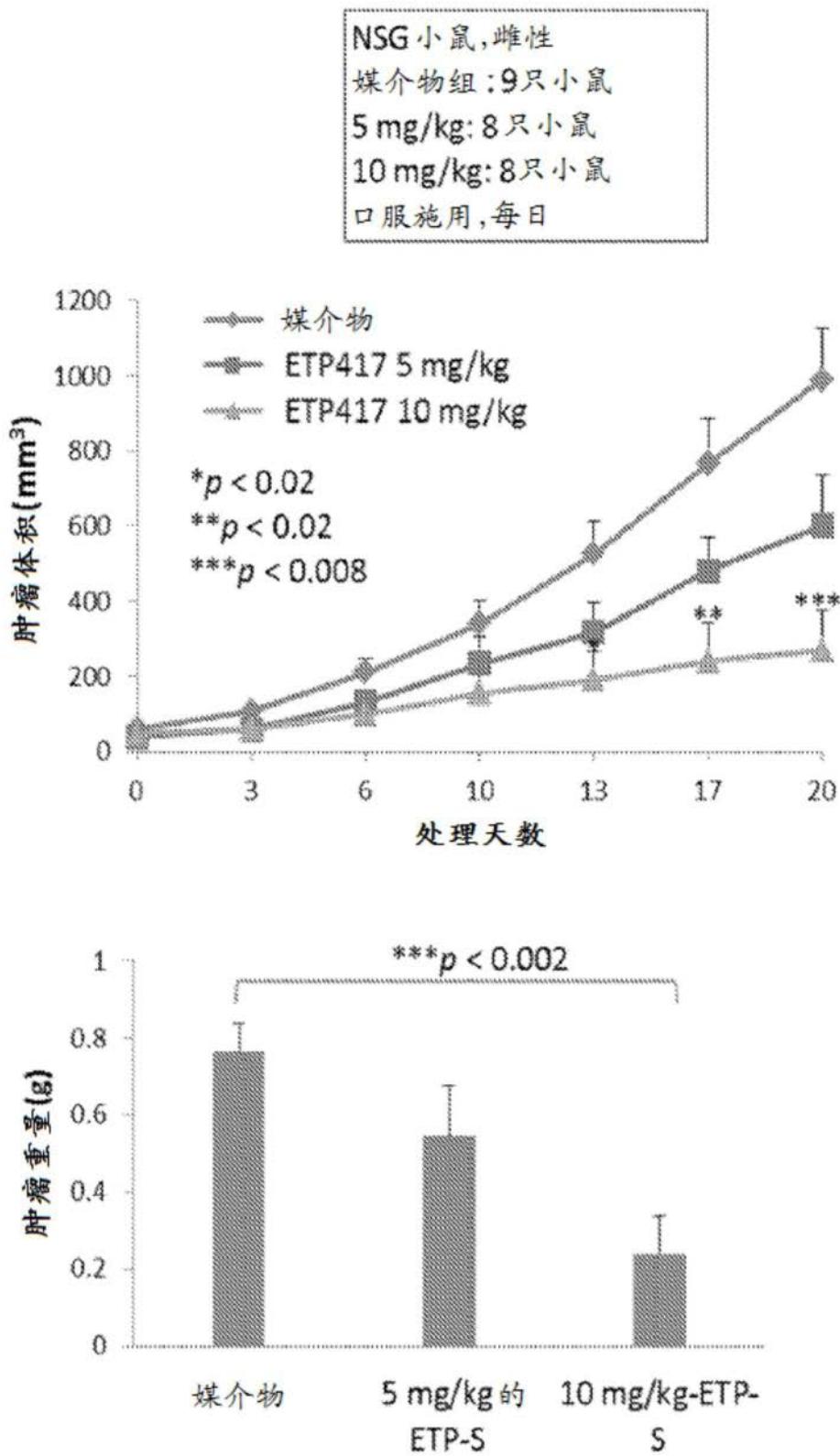


图18

腹膜内 (20 mg/kg)				
时间点 (h)	小鼠编号	浓度 (ng/mL)	均值 (ng/mL)	SD
0 (给药前)	141	BLOQ	ND	ND
	142	BLOQ		
	143	BLOQ		
0.25	105	13700	9053	4025
	106	6630		
	107	6830		
0.50	108	4200	4740	480
	109	5120		
	110	4900		
1.0	111	17200	8057	7919
	112	3550		
	113	3420		
2.0	114	3500	2870	764
	115	2020		
	116	3090		
4.0	117	2120	4000	3256
	118	2120		
	119	7760		
8.0	120	824	696	193
	121	791		
	122	474		
药物动力学参数				
$C_{\text{最大}} (\pm \text{SE}, \text{ng/mL})$		9053 $\pm$ 2324		
$t_{\text{最大}} (\text{h})$		0.25		
$t_{1/2} (\text{h})$		2.41		
$AUC_{\text{最后}} (\pm \text{SE}, \text{h} \cdot \text{ng/mL})$		27781 $\pm$ 6664		
$AUC_{\infty} (\text{h} \cdot \text{ng/mL})$		30206		

图19

口服(20 mg/kg)					
时间点 (h)	小鼠编号	浓度 (ng/mL)	均值 (ng/mL)	SD	
0(给药前)	141	BLOQ	ND	ND	
	142	BLOQ			
	143	BLOQ			
0.25	123	5000	4677	293	
	124	4430			
	125	4600			
0.50	126	4970	4820	167	
	127	4640			
	128	4850			
1.0	129	3780	3327	605	
	130	3560			
	131	2640			
2.0	132	5010	3440	1366	
	133	2790			
	134	2520			
4.0	135	1410	1820	376	
	136	1900			
	137	2150			
8.0	138	645	612	322	
	139	275			
	140	917			
药物动力学参数					
		$C_{\text{最大}} (\pm \text{SE}, \text{ng/mL})$	4820 $\pm$ 96.4		
		$t_{\text{最大}} (\text{h})$	0.50		
		$t_{1/2} (\text{h})$	2.43		
		$AUC_{\text{最后}} (\pm \text{SE}, \text{h} \cdot \text{ng/mL})$	17316 $\pm$ 1427		
		$AUC_{\infty} (\text{h} \cdot \text{ng/mL})$	19461		

图20

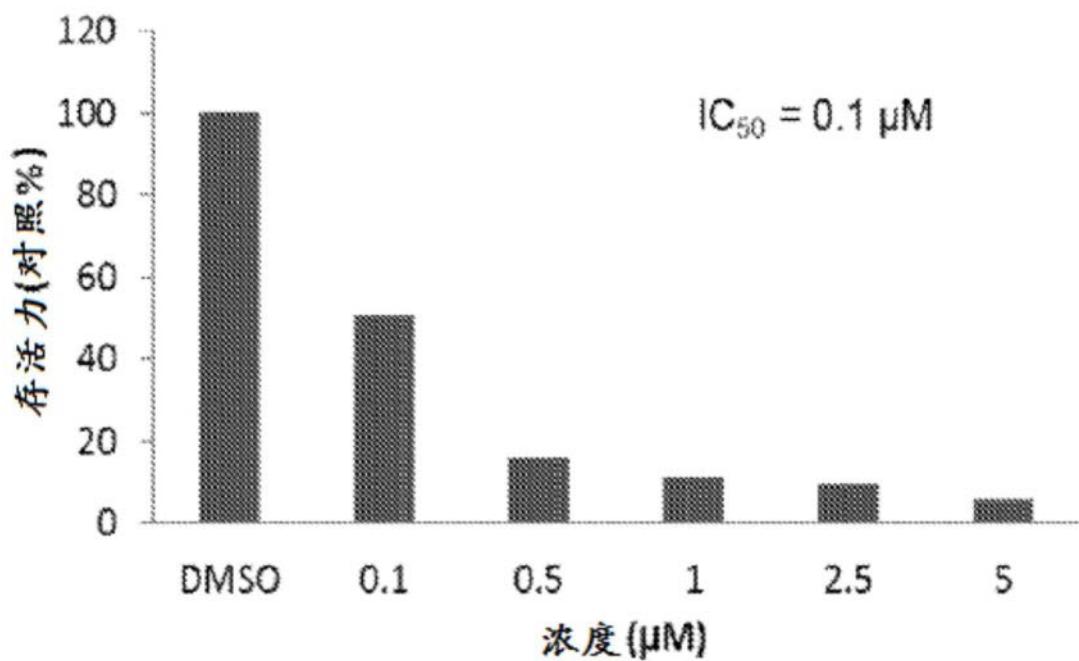


图21

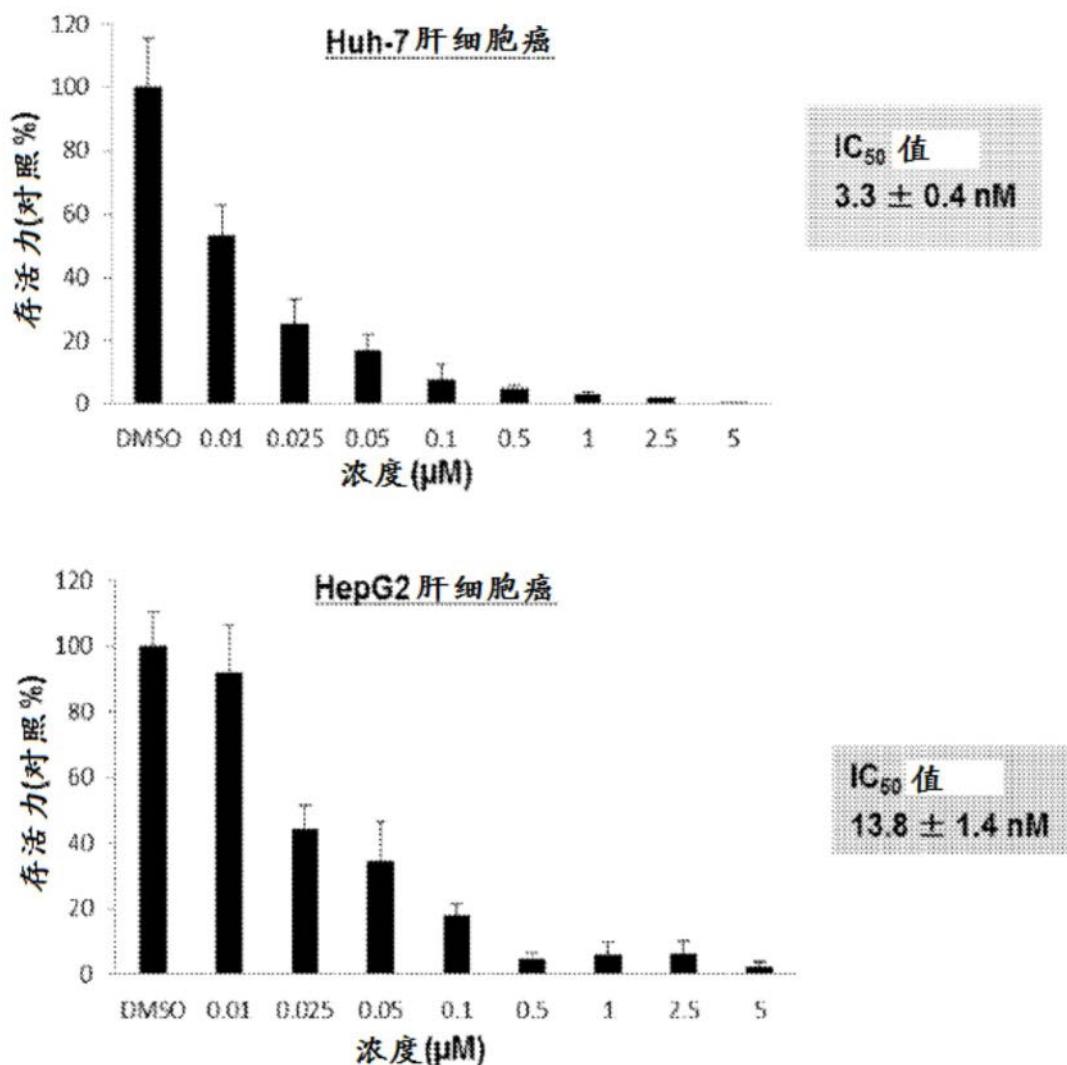


图22

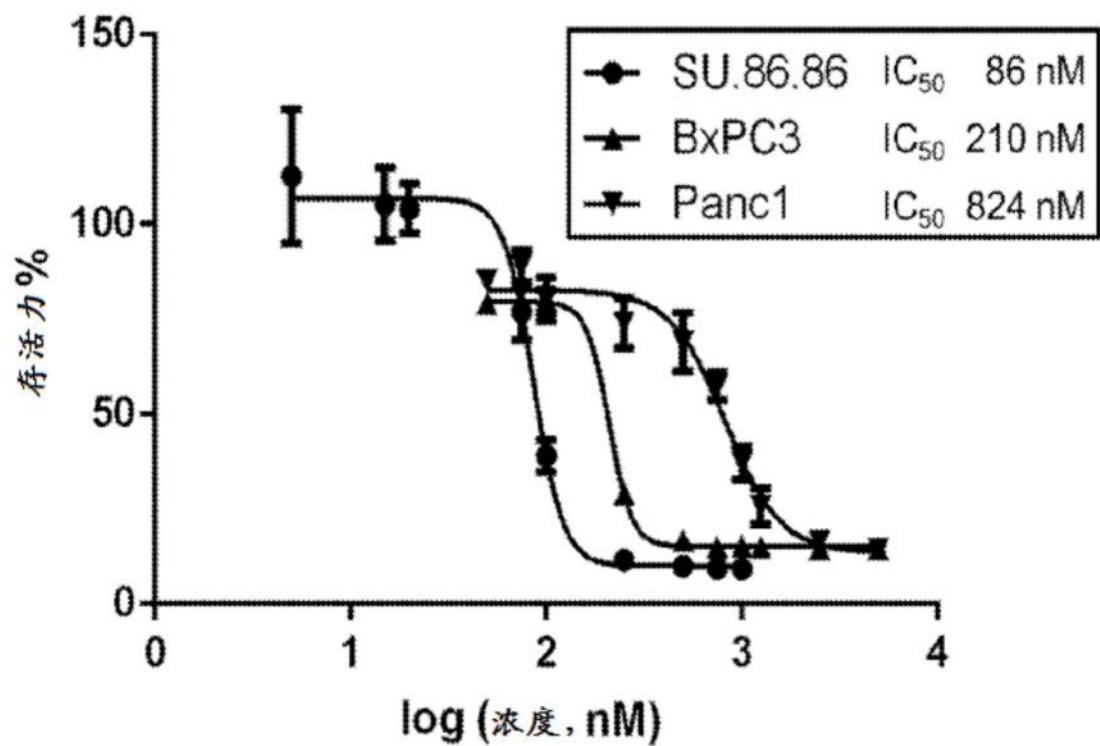


图23

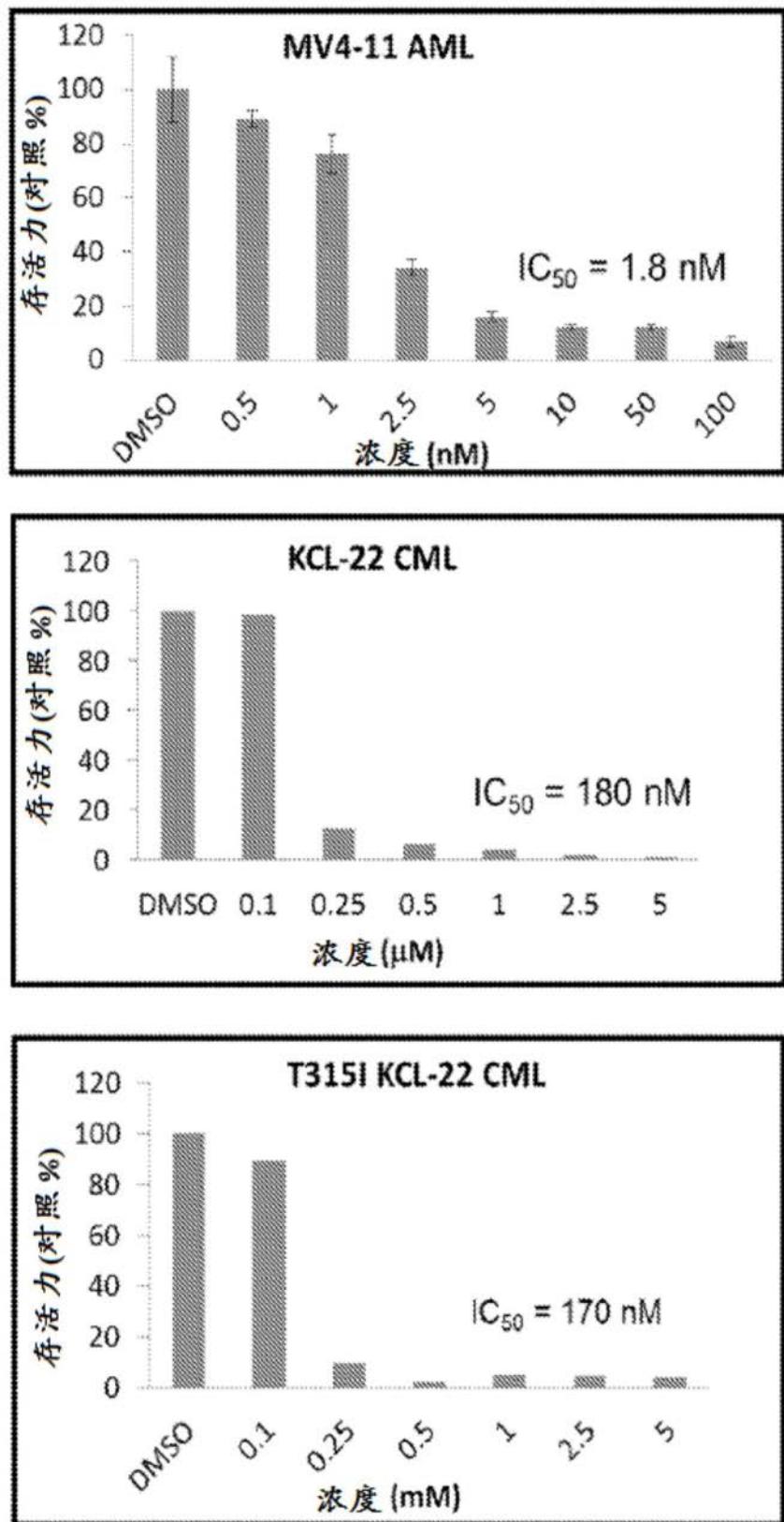


图24

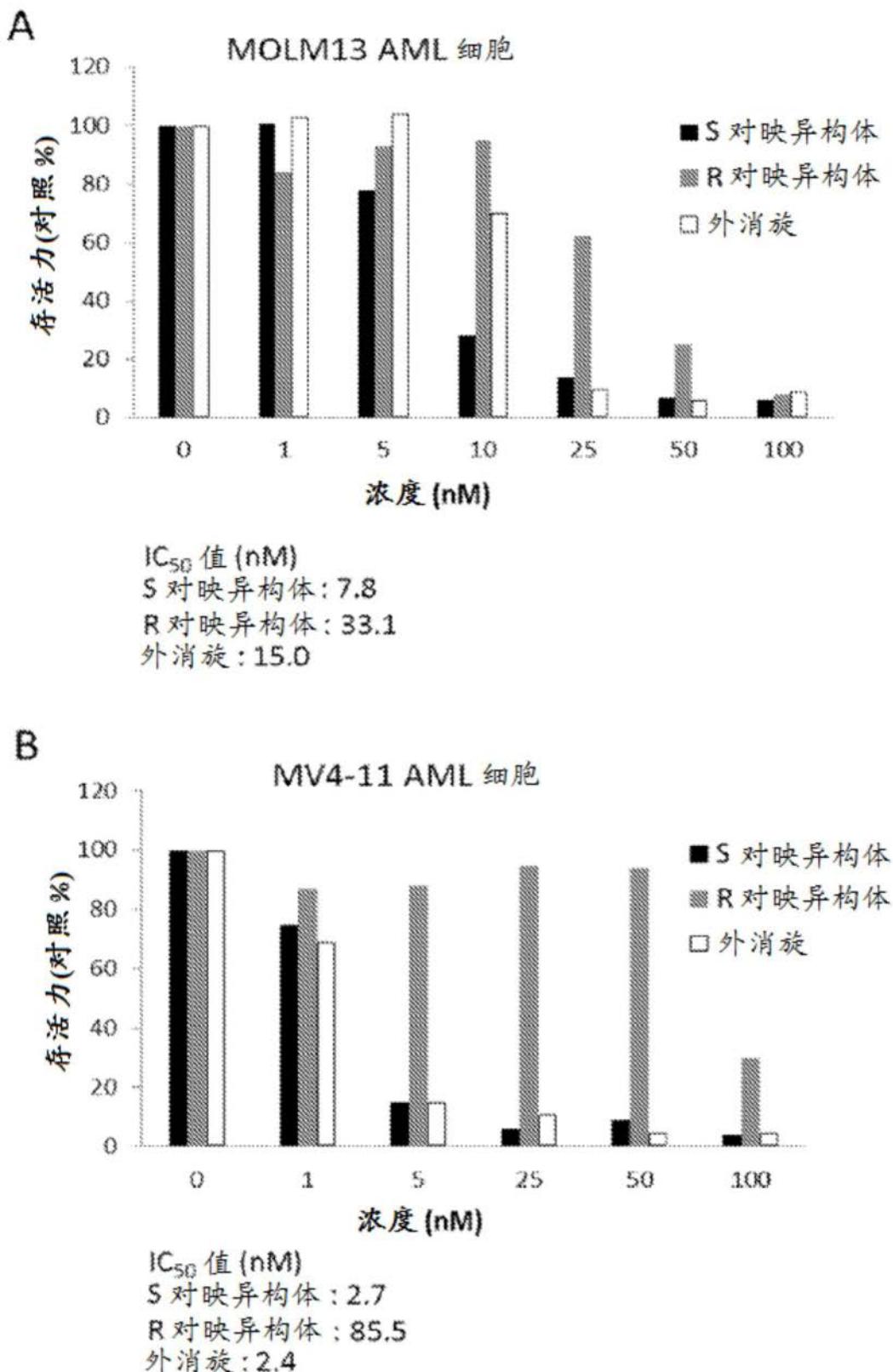


图25

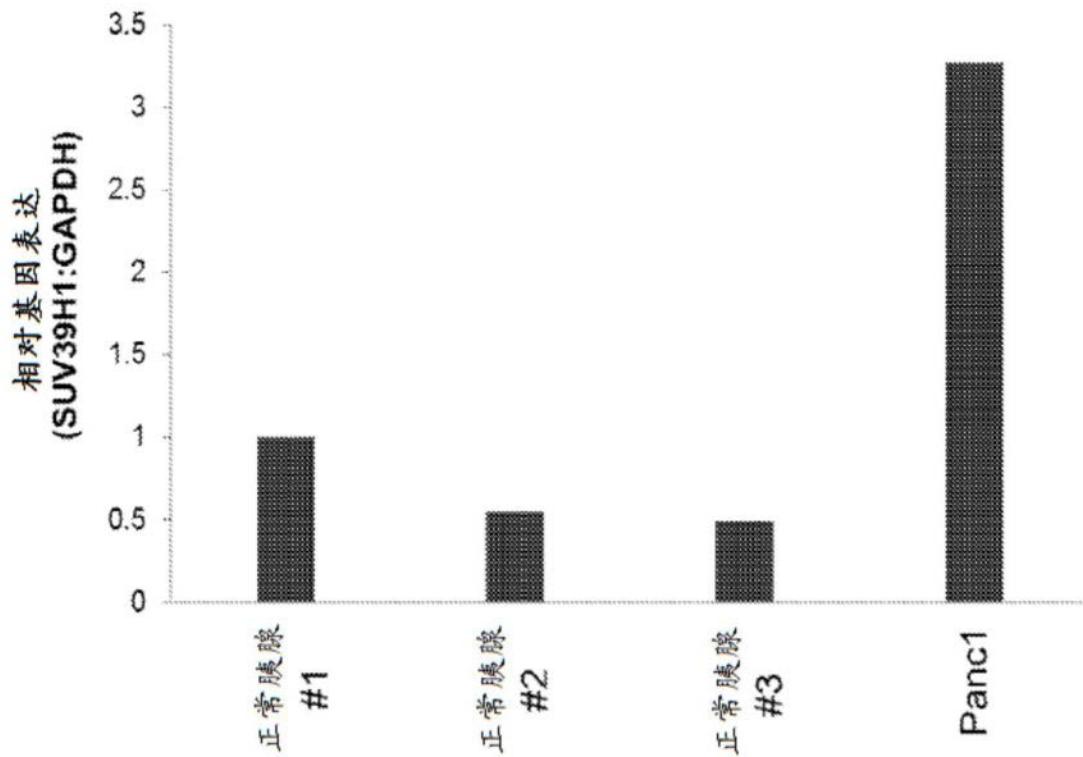


图26

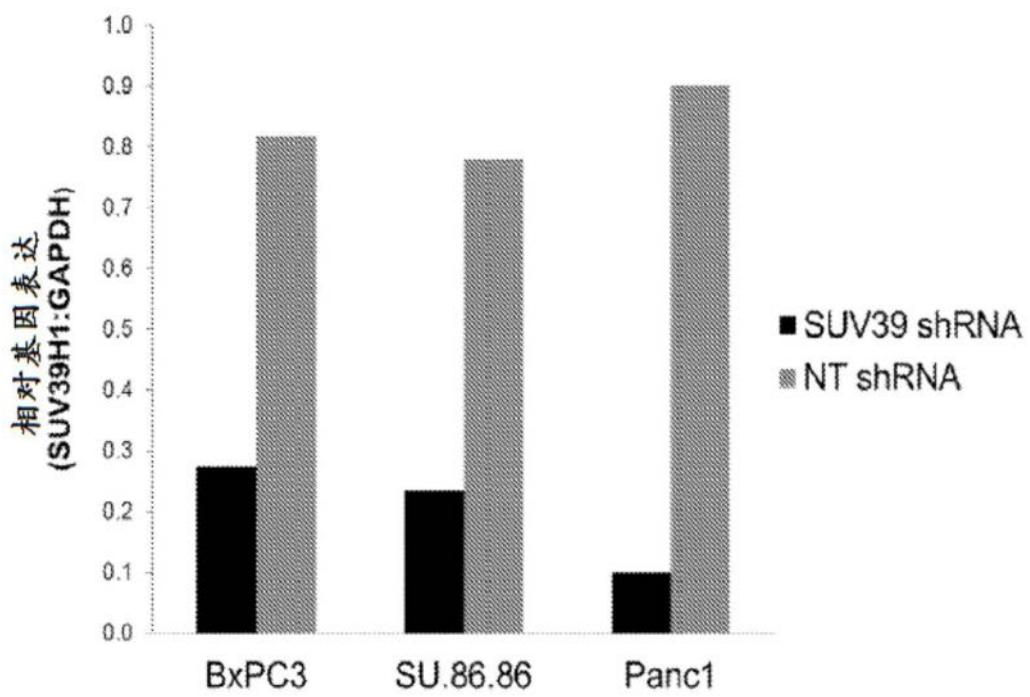


图27

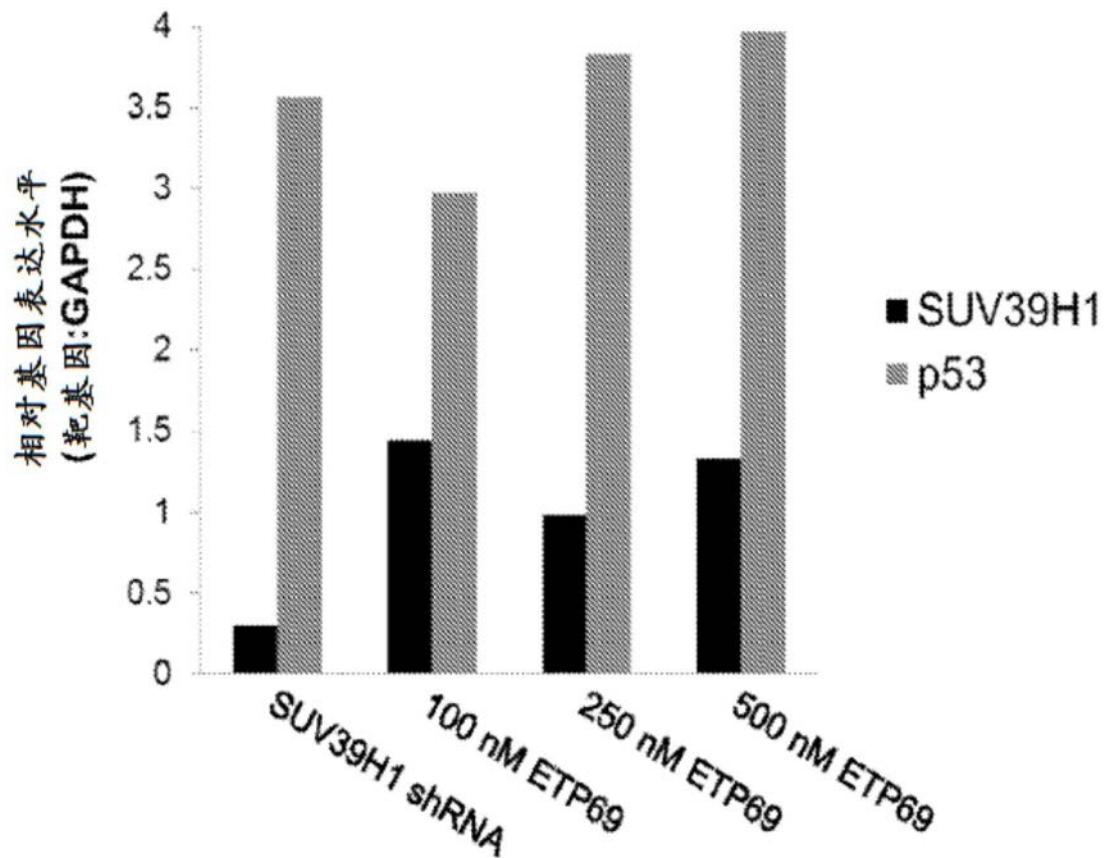


图28

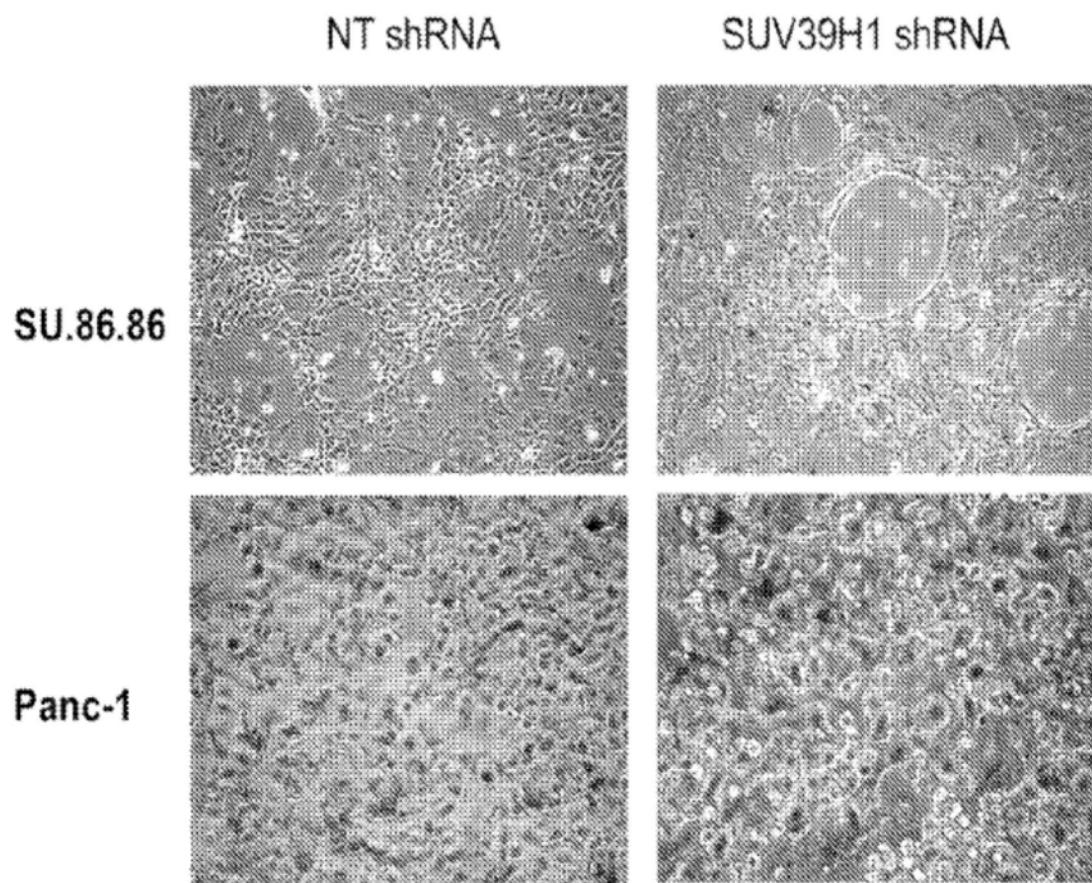


图29

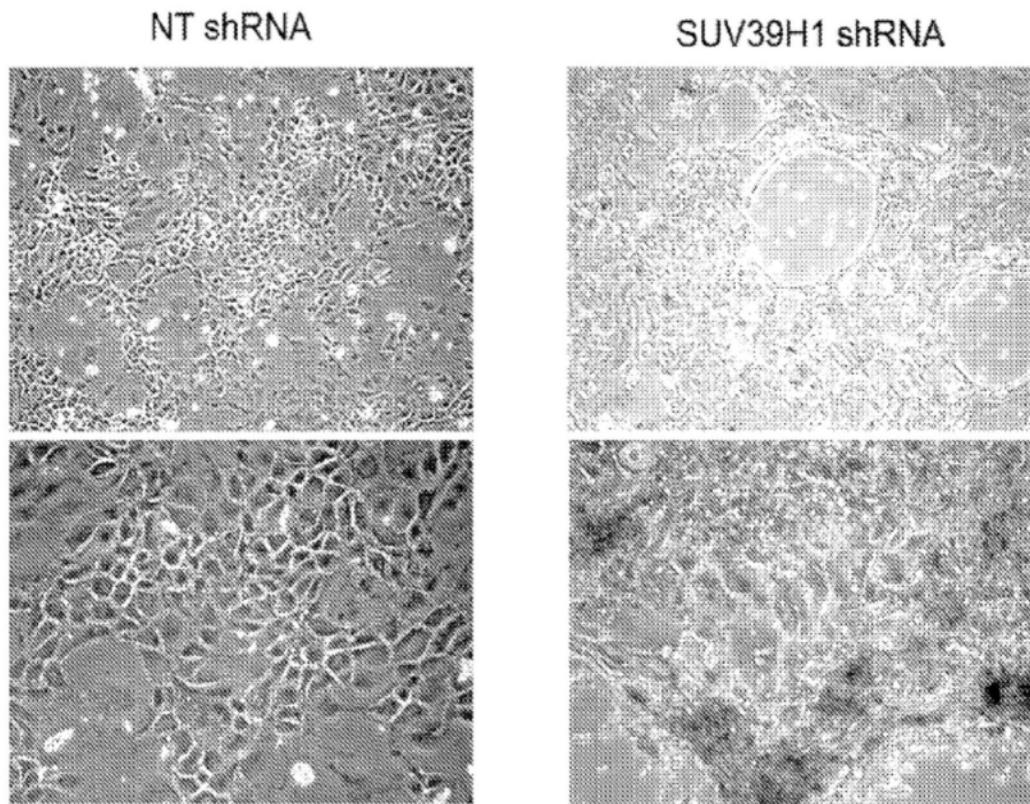


图30

衰老相关的 $\beta$ -半乳糖苷酶活性

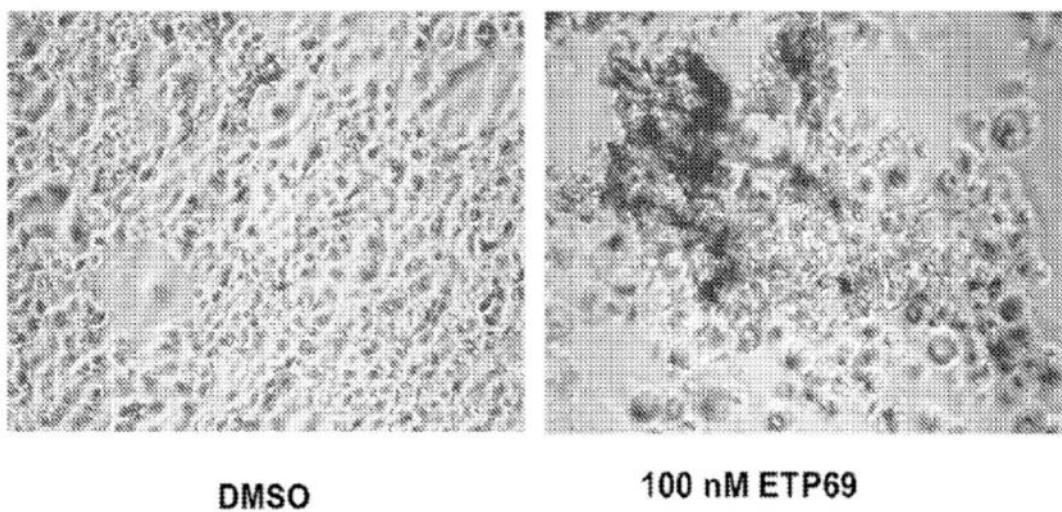


图31

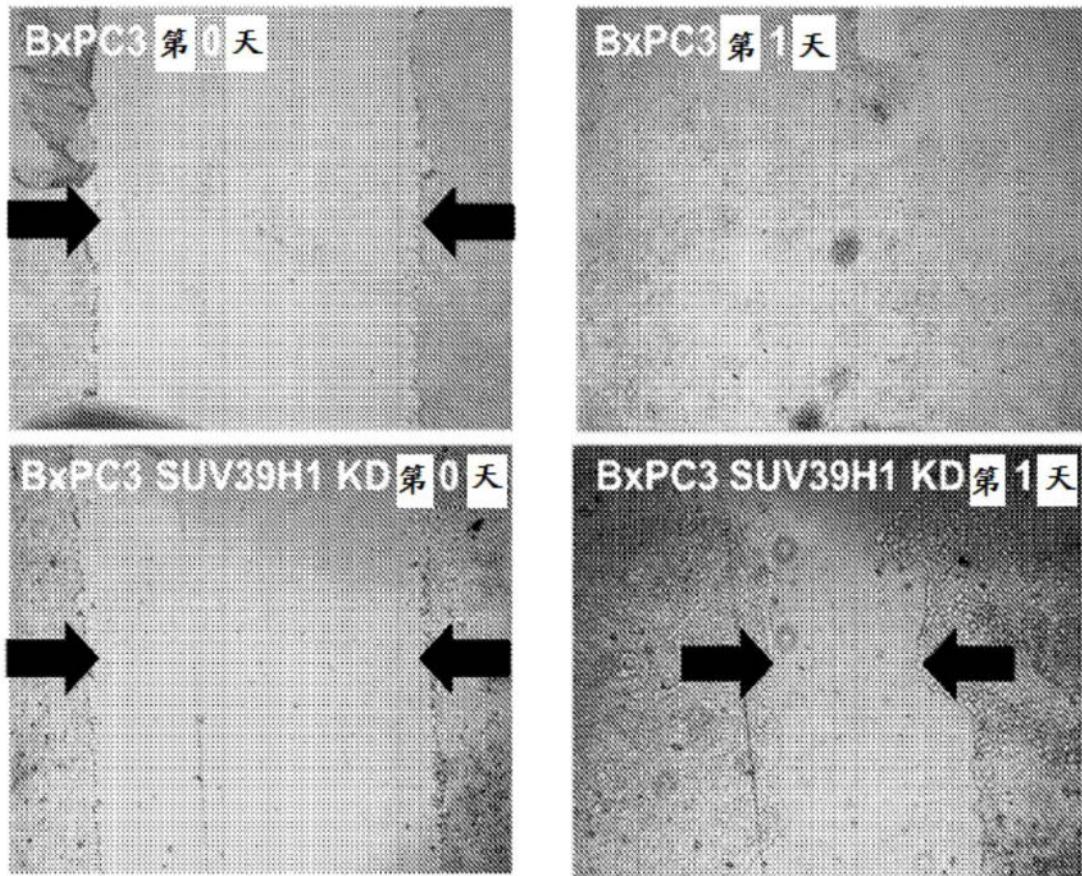


图32

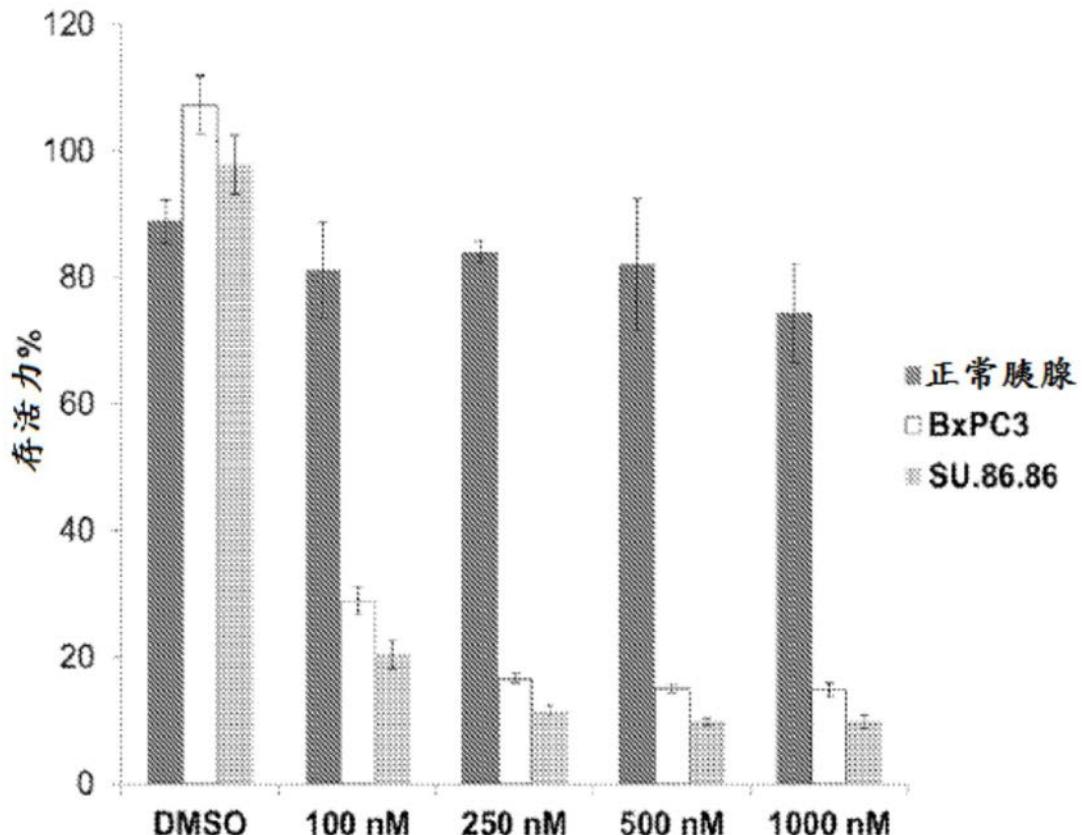
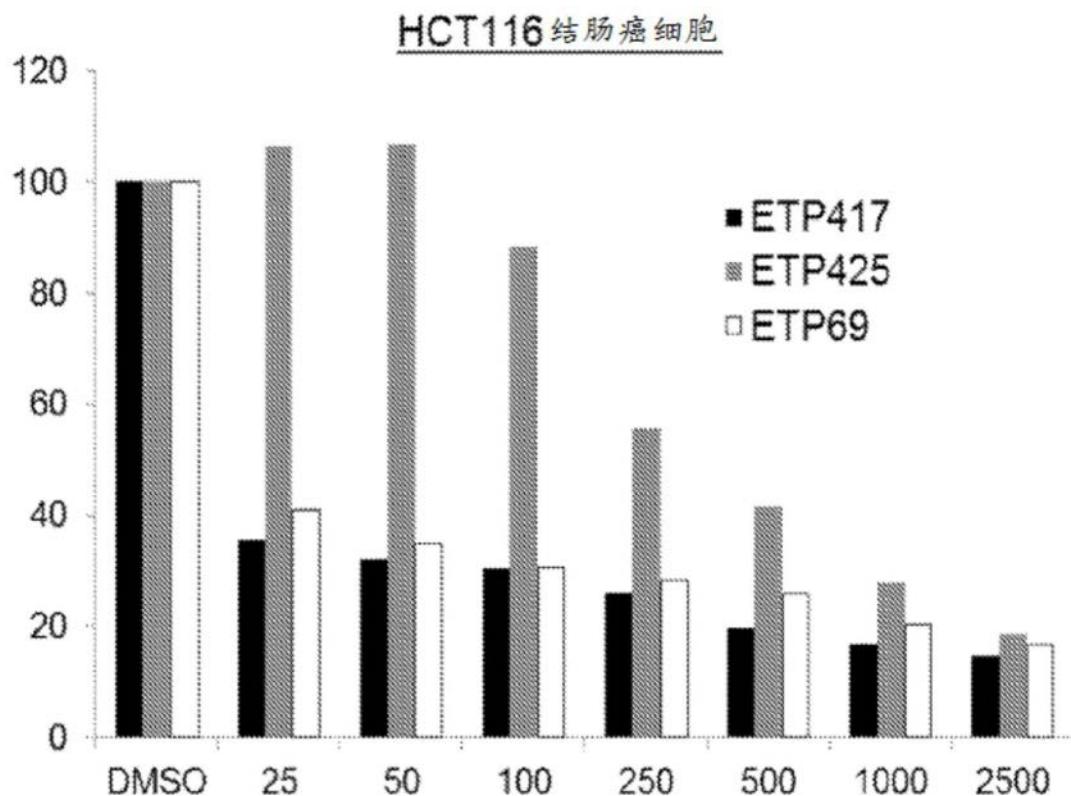
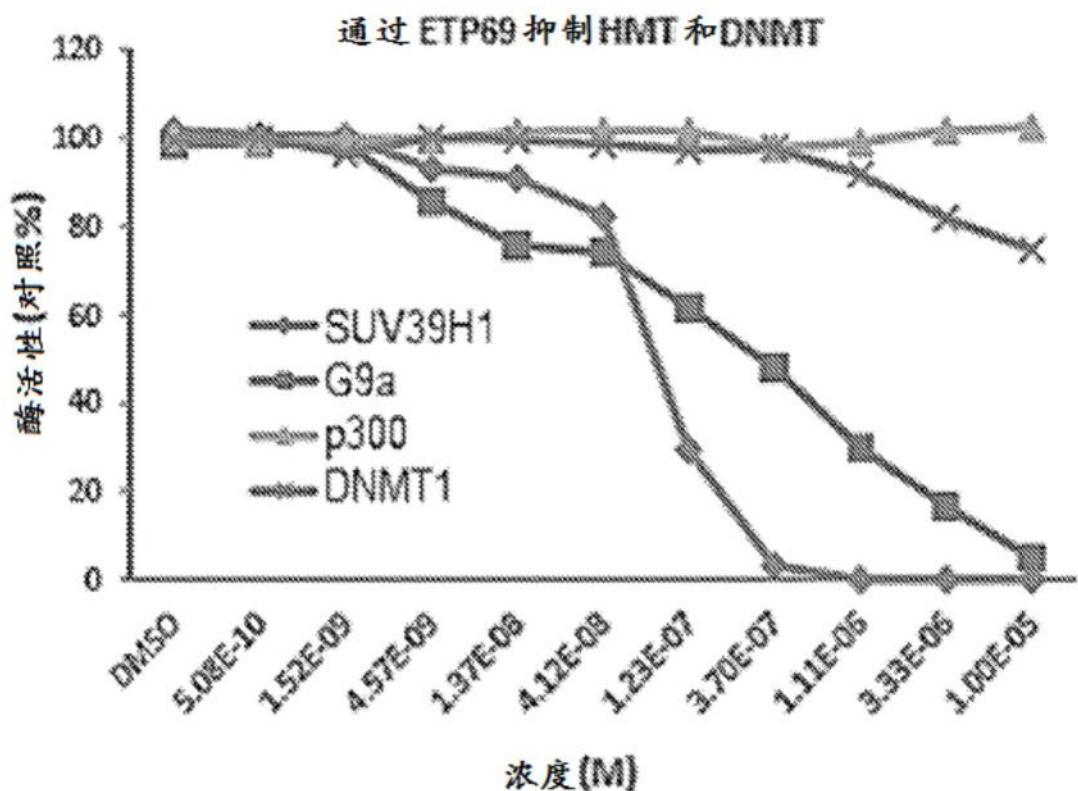


图33



化合物	$IC_{50}$ 值 (nM)
ETP417	19
ETP422	339
ETP69	21

图34



IC<sub>50</sub> 值 (μM)

SUV39H1: 0.084  
G9a: 0.25  
p300: > 10  
DNMT1: > 10

图35

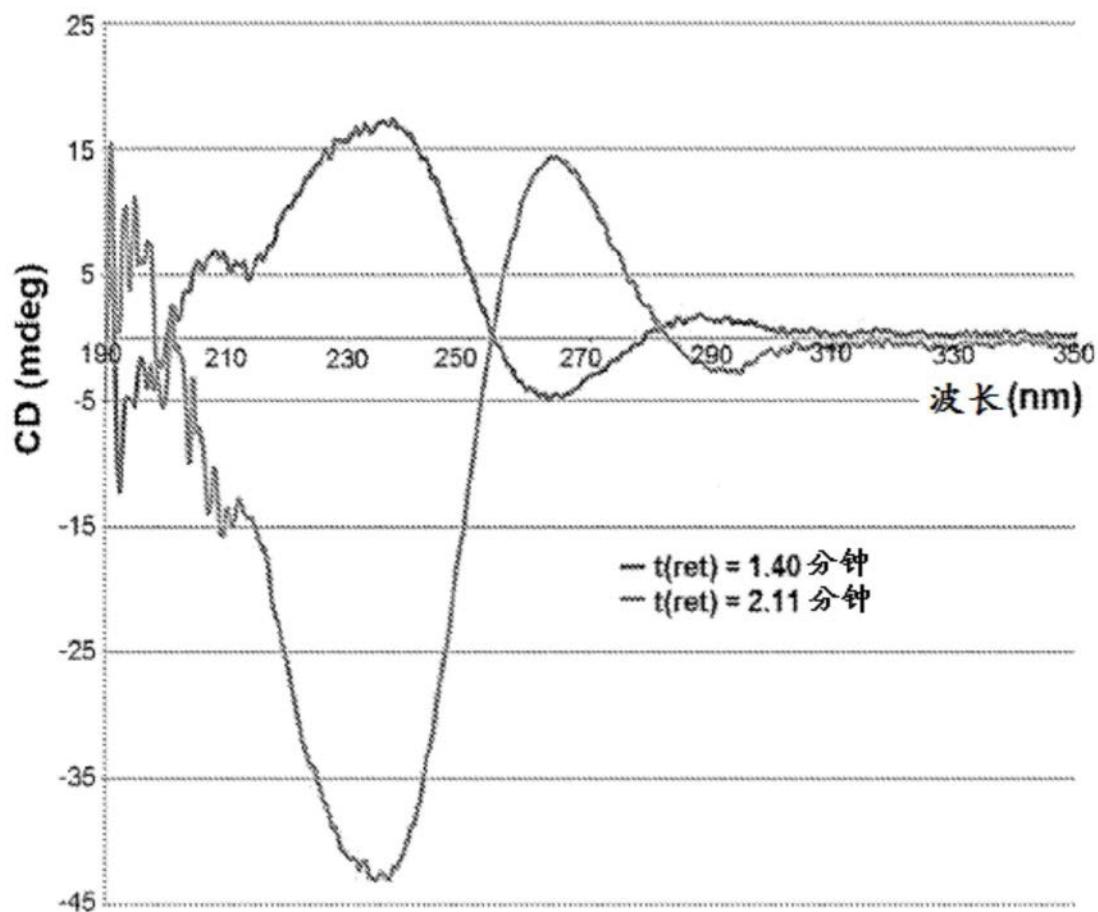


图36