



(10) 授权公告号 CN 115557907 B

(45) 授权公告日 2024. 12. 06

(21) 申请号 202210811374.6

K. 齐默尔曼 C.F. 尼辛格

(22) 申请日 2017.10.25

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

(65) 同一申请的已公布的文献号

11105

申请公布号 CN 115557907 A

专利代理师 许斐斐

(43) 申请公布日 2023.01.03

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07D 249/12 (2006.01)

62/569,296 2017.10.06 US

C07D 401/12 (2006.01)

(66) 本国优先权数据

C07D 405/12 (2006.01)

PCT/CN2016/103643 2016.10.27 CN

C07D 403/12 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

C07D 413/12 (2006.01)

201780066589.7 2017.10.25

A61P 29/00 (2006.01)

(73) 专利权人 拜耳股份有限公司

A61P 35/00 (2006.01)

地址 德国莱沃库森

A61P 35/02 (2006.01)

专利权人 拜耳医药股份公司

A61K 31/4196 (2006.01)

布罗德研究所股份有限公司

A61K 31/4439 (2006.01)

哈佛大学的校长及成员们

A61K 31/4709 (2006.01)

通用医疗公司

A61K 31/454 (2006.01)

(72) 发明人 S.N. 格拉德尔 D. 阮 K. 艾斯

(56) 对比文件

J. 巩特尔 T. 斯特菲尔德 A. 詹泽

CN 103006645 A, 2013.04.03

S. 克里斯蒂安 T. 米勒 S.E. 谢赫

CN 104487433 A, 2015.04.01

H.J. 周 C. 赵 D.B. 赛克斯

审查员 王沙沙

S.J. 费拉拉 K. 刘 M. 克罗伯

权利要求书18页 说明书386页

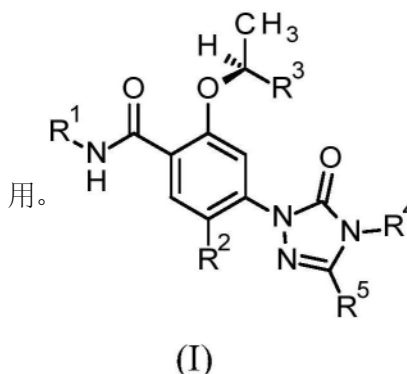
C. 默兹 M. 尼胡斯 M. 谢弗

(54) 发明名称

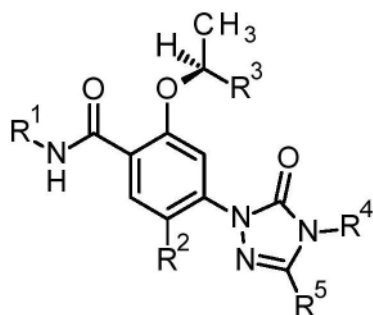
用作DHODH抑制剂的2,4,5-三取代的1,2,4-三唑酮

(57) 摘要

本发明提供了通式(I)化合物的三唑酮化合物;其中R¹、R²、R³、R⁴和R⁵如本文所定义,提供了制备所述化合物的方法,用于制备所述化合物的中间体化合物,包含所述化合物的药物组合物和组合以及所述化合物在制备用于治疗或预防疾病,具体是过度增殖性疾病的药物组合物中的用途,其作为唯一药剂或与其他活性成分组合使



1. 式 (I) 化合物或其互变异构体、盐或互变异构体的盐在制备用于治疗脑癌或呼吸道癌症的药物中的用途：



(I),

其中

R^1 代表选自以下的基团：

C_5 - C_8 -烷基，

C_4 - C_8 -环烷基，

其任选被苯基基团取代，

其中所述苯基取代基任选被卤素原子取代，

C_1 - C_3 -烷基，其被 C_3 - C_8 -环烷基取代，

C_2 - C_6 -烷基，其被氰基、羟基或苯基基团取代，

C_3 - C_6 -烷基，其被单环或双环杂芳基取代，

- (C_3 - C_6 -烷基) - $N(R^7)$ (R^8) 基团，

- (C_3 - C_6 -烷基) - $C(=O)N(R^7)$ (R^8) 基团，

4-至6-元杂环烷基，

其任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自 C_1 - C_3 -烷基，

和

其通过所述杂环烷基的碳原子链接至该分子的其余部分，

苯基基团，

其任选被取代一次、两次、三次或四次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_3 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -羟基烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、羟基、- $C(=O)OR^6$ 、- $C(=O)N(R^7)$ (R^8)、 $N(R^7)$ (R^8)、- (C_1 - C_3 -烷基) - $N(R^7)$ (R^8)、- $O-C(=O)-(C_1-C_4$ -烷基)、- $S-C_1-C_3$ -烷基、- $S(=O)_2(C_1-C_3$ -烷基)、- $S(=O)(=NH)(C_1-C_3$ -烷基)和- $P(=O)(C_1-C_3$ -烷基) $_2$ ，

茚满基，和

单环或双环杂芳基，

其任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

C_1 - C_3 -烷基和 C_1 - C_3 -烷氧基，

R^2 代表氢原子或卤素原子，

R^3 代表选自以下的基团：

C_1 - C_6 -烷基，

C_3 - C_8 -环烷基，

C_1 - C_6 -卤代烷基，

C₂-C₆-烯基,和
苯基,

其中所述C₁-C₆-烷基任选被C₃-C₆-环烷基或NR⁷R⁸基团取代,
R⁴代表选自以下的基团:

C₂-C₆-烯基,

C₃-C₈-环烷基,

C₂-C₆-羟基烷基,和

C₁-C₆-烷基,

其任选被选自以下的基团取代:C₃-C₆-环烷基和苯基,

R⁵代表卤素原子或选自以下的基团:

C₁-C₆-烷基,

C₃-C₈-环烷基,

C₁-C₆-卤代烷基,其任选被羟基取代,

C₁-C₆-羟基烷基,

(C₁-C₃-烷基)-O-(C₁-C₆-烷基)-基团,

C₁-C₆-烷氧基基团,

C₁-C₆-烷基硫基基团,

-(C₁-C₆-烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团,

-N(R⁷)(R⁸)基团,

-C(=O)OR⁶基团,

-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基团,

-S(=O)(=NH)(C₁-C₃-烷基)基团,

R⁶代表氢原子或C₁-C₄-烷基,

R⁷和R⁸在每次出现时独立地表示氢原子或

C₁-C₆-烷基或环丙基基团,

所述单环杂芳基为一价单环芳族环,其具有5或6个环原子,其含有至少一个环杂原子
和任选的一个、两个或三个选自N,O和/或S系列的其他环杂原子;

所述双环杂芳基是9-元或10-元杂芳基基团。

2.根据权利要求1的化合物或其互变异构体、盐或互变异构体的盐在制备用于治疗脑
癌或呼吸道癌症的药物中的用途,其中R¹代表选自以下的基团:

C₅-C₇-烷基,

C₅-C₇-环烷基,

C₁-C₂-烷基,其被C₅-C₇-环烷基取代,

C₂-C₆-烷基,其被苯基基团取代,

C₂-C₅-羟基烷基,

-(C₃-C₅-烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团,

-(C₃-C₅-烷基)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基团,

5-至6-元杂环烷基,

其任选被C₁-C₃-烷基取代一次或两次,

和

其通过碳原子连接至该分子的其余部分,

苯基基团,

其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-S-C_1-C_3$ -烷基、 $-S(=O)_2-C_1-C_3$ -烷基、 $-S(=O)(=NH)(C_1-C_3$ -烷基),和

茚满基,和

单环杂芳基,

其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团:

C_1-C_3 -烷基和 C_1-C_3 -烷氧基,所述单环杂芳基为一价单环芳族环,其具有5或6个环原子,其含有至少一个环杂原子和任选的一个、两个或三个选自N,O和/或S系列的其他环杂原子;

R^2 代表氢原子或卤素原子,

R^3 代表选自以下的基团:

C_1-C_6 -烷基,

C_3-C_6 -环烷基,

C_1-C_6 -卤代烷基,

C_2-C_6 -烯基和

苯基,

R^4 代表选自以下的基团:

C_3-C_6 -环烷基,

C_2-C_3 -羟基烷基,和

C_1-C_5 -烷基,

其任选被选自以下的基团取代:环丙基和苯基,

R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:

C_1-C_4 -烷基,

C_3-C_6 -环烷基,

C_1-C_3 -卤代烷基,其任选被羟基取代,

C_1-C_3 -羟基烷基,

$(C_1-C_3$ -烷基)-O-(C_1-C_3 -烷基)-基团,

C_1-C_4 -烷氧基基团,

C_1-C_3 -烷基硫基基团,

$-(C_1-C_3$ -烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 基团,

$-N(R^7)(R^8)$ 基团,

$-C(=O)OR^6$ 基团,

$-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团,和

$-S(=O)(=NH)(C_1-C_3$ -烷基)基团,

R^6 代表氢原子或 C_1-C_3 -烷基,

R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或 C_1-C_3 -烷基或环丙基。

3. 根据权利要求1的化合物或其互变异构体、盐或互变异构体的盐在制备用于治疗脑

癌或呼吸道癌症的药物中的用途,其中 R^1 代表选自以下的基团:

C_5-C_7 -烷基,
 C_5-C_7 -环烷基,
 C_1-C_2 -烷基,其被 C_5-C_6 -环烷基取代,
 C_2-C_6 -烷基,其被苯基基团取代,
 C_3-C_4 -羟基烷基,
 $-(C_3-C_4\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,
 $CH_3CH_2CH-C(=O)NH_2$ 基团,
5-至6-元杂环烷基,
其任选被 C_1-C_3 -烷基取代一次或两次,
和
其通过碳原子连接至该分子的其余部分,
苯基基团,

其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:
 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-O-C(=O)-(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-S-C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2-C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)(=NH)(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$,和

茚满基,和

单环杂芳基,

其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团:

C_1-C_3 -烷基和 C_1-C_3 -烷氧基,所述单环杂芳基为一价单环芳族环,其具有5或6个环原子,其含有至少一个环杂原子和任选的一个、两个或三个选自N,O和/或S系列的其他环杂原子;

R^2 代表氢原子或卤素原子,

R^3 代表选自以下的基团:

C_1-C_6 -烷基,
 C_3-C_6 -环烷基,
 C_1-C_3 -卤代烷基,
 C_2-C_6 -烯基和
苯基,

R^4 代表选自以下的基团:

C_3-C_5 -环烷基,
 C_1-C_4 -烷基,

其任选被选自以下的基团取代:

环丙基和苯基,

R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:

C_1-C_4 -烷基,
 C_3-C_5 -环烷基,
 C_1-C_3 -卤代烷基,其任选被羟基取代,
 C_1-C_3 -羟基烷基,

- (C₁-C₂-烷基)-OCH₃基团,
C₁-C₃-烷氧基基团,
甲基硫基基团,
- (C₁-C₂-烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团,
-N(R⁷)(R⁸)基团,
-C(=O)OR⁶基团,
-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基团,和
-S(=O)(=NH)(C₁-C₃-烷基)基团

R⁶代表氢原子或甲基,

R⁷和R⁸在每次出现时独立地表示氢原子或C₁-C₃-烷基或环丙基。

4. 根据权利要求1的化合物或其互变异构体、盐或互变异构体的盐在制备用于治疗脑癌或呼吸道癌症的药物中的用途,其中

R¹代表选自以下的基团:

3-戊基、2,2-二甲基丙基、4-庚基、4-氟苯基环丙基、环戊基、环己基、环庚基、环戊基甲基、环己基甲基、1-环己基乙基、1-羟基丙-2-基、2-羟基丙基、1-羟基丁-2-基、1-氰基丁-2-基、1-苯基丁-2-基、1-氨基-2-丙基、1-氨基-2-丁基、1-氨基-1-氧代丁-2-基、茚满-2-基、

5-至6-元杂环烷基,其选自

四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基和哌啶-4-基,

并且其任选被甲基取代一次或两次,

苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自氟原子或氯原子或选自以下的基团:甲基、乙基、丙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、-O-C(=O)-1,1-二甲基乙基、羟基、-C(=O)OCH₃、-C(=O)NH-环丙基、氨基、甲基氨基、氨基甲基、-S-CH₃、-S(=O)₂CH₃和-S(=O)(NH)CH₃,和

单环杂芳基,其选自

噁唑-2-基、吡唑-3-基、吡唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、喹啉-5-基、吲唑-5-基,并且其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自甲基和甲氧基,

R²代表氢原子或氟或氯原子,

R³代表选自以下的基团:

丙基、2-甲基丙基、3-戊基、环丙基甲基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、二氟甲基、三氟甲基、1,1-二氟乙基、丙-2-烯-1-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、N,N-二甲基氨基乙基和苯基,

R⁴代表选自以下的基团:

甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基、丙-2-烯-1-基、环丙基甲基、苄基、环丙基、环丁基、环戊基、2-羟基乙基,

R⁵代表氯原子或选自以下的基团:

甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、三氟甲基、羟基甲基、1-羟基乙基、2-羟基丙-2-基、1-氯乙基、1-羟基-2,2,2-三氟乙基、1-甲氧基乙基、甲氧基、异丙氧基、甲基硫基、氨基甲基、(甲基氨基)甲基、(二甲基氨基)甲基、1-氨基乙

基、2-氨基乙基、甲基氨基和乙基(甲基)氨基、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)NH环丙基、-C(=O)N(CH₃)₂和-S(=O)(=NH)CH₃。

5. 根据权利要求1的化合物或其互变异构体、盐或互变异构体的盐在制备用于治疗脑癌或呼吸道癌症的药物中的用途, 其中

R¹代表苯基基团, 其任选被取代一次或两次, 每个取代基独立地选自

氟原子或氯原子或选自以下的基团: 羟基和甲基,

R²代表氟原子,

R³代表C₁-C₃-卤代烷基,

R⁴代表C₁-C₄-烷基,

R⁵代表C₁-C₄-羟基烷基。

6. 权利要求1的化合物或其互变异构体、盐或互变异构体的盐在制备用于治疗脑癌或呼吸道癌症的药物中的用途, 所述化合物选自:

5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-氟苯基)-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-氟苯基)-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(1S)-1-苯基-乙氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺,

5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲基苯基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-

戊-2-基氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-氟苯基)-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(4-甲氧基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[4-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[2-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺,

N-(3-氨基-2-甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

N-(2-氰基-6-甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(3-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

N-(2,2-二甲基丙基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

N-环庚基-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-羟基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

N-(环己基甲基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

N-(1-环己基乙基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

N-(2,4-二甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-[2-(甲基氨基)苯基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-甲氧基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(3-甲氧基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2-乙基苯基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[2-(丙-2-基)苯基]苯甲酰胺,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-(2-丙基苯基)苯甲酰胺,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(4-乙基苯基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[4-(丙-2-基)苯基]苯甲酰胺,

N-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

N-(环戊基甲基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(4-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

N-(4-氨基-2,6-二甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

N-(2-氨基-4,6-二甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

N-[4-(氨基甲基)-3-甲基苯基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-(戊-2-基氧基)苯甲酰胺,

4-(3-环丙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

4-(3-环丙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

4-(3-环丙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

4-(3-环丁基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

4-(3-环丁基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

4-(3-环丁基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

4-(3-环丙基-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-

5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

4-(3-环丙基-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

4-(3-环丙基-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

4-(4-环丙基-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

4-(4-环丙基-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

4-(4-环丙基-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[4-甲基-5-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-氟苯基)-4-[4-甲基-5-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

4-(4-环丙基-3-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

4-(4-环丙基-3-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

4-(4-环丙基-3-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-氟苯基)-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(4-氟-2-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

5-氟-4-{3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(2-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-[(2R)-1-羟基丙-2-基]-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-[(2R)-1-羟基丁-2-基]-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

N-[(2R)-1-氨基-1-氧代丁-2-基]-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(庚-4-基)-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

2-(1-环己基乙氧基)-N-(2,4-二甲基苯基)-5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

N-(2-氨基-6-甲基苯基)-2-(1-环己基乙氧基)-5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

N-(4-氨基-2-甲基苯基)-2-(1-环己基乙氧基)-5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

2-(1-环己基乙氧基)-N-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

5-氟-4-{3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(2-甲基苯基)-2-(戊-2-基氧基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

N-(2-氨基-6-甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-(戊-4-烯-2-基氧基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

N-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-4-{3-[(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2R)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

N-(4-氨基-2-甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-(戊-4-烯-2-基氧基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

5-氟-4-{4-甲基-3-[(甲基氨基)甲基]-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(戊-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

2-(1-环己基乙氧基)-N-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

4-[3-(氨基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-N-(2-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

N-[4-氨基-2-(三氟甲基)苯基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

N-[2-(氨基甲基)-6-甲基苯基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

4-{3-[(1R)-1-氨基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(4-氨基-2-甲基苯基)-2-(1-环己基乙氧基)-5-氟苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

4-(4-环戊基-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-

5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-4-{3-[乙基(甲基)氨基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,单一立体异构体,

N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-4-{3-[(二甲基氨基)甲基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(4-甲基-5-氧代-3-丙基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[4-甲基-3-(甲基硫基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

4-[3-(2-氨基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[4-甲基-3-(甲基氨基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

4-(3-叔丁基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

4-(3-氯-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

4-[4-(环丙基甲基)-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-甲基-5-氧代-4-丙基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-4-[3-乙基-4-(2-羟基乙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

4-(3,4-二乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

4-(4-环丙基-3-甲氧基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

4-(3-氯-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

4-(3-环戊基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

4-[4-(丁-2-基)-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

4-[3-(丁-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

N-(2,6-二氟苯基)-4-[4-乙基-3-(甲基硫基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-(1-甲氧基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

N-(2,6-二氟苯基)-4-[4-乙基-5-氧代-3-(丙-2-基氧基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

4-(4-苄基-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

5-氟-4-[3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三

唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氯苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-[3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基}苯甲酰胺,

N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基}苯甲酰胺,

N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基}苯甲酰胺,

5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基}苯甲酰胺,

5-氟-4-[3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基}苯甲酰胺,

5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基}苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基}苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基}苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基}苯甲酰胺,

5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(戊-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基}苯甲酰胺,

5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(戊-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基}苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基}-N-(四氢呋喃-3-基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

5-氟-N-[(2R)-1-羟基丙-2-基]-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基}苯甲酰胺,

5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基}-N-(1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺,

5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基}-N-(吡啶-2-基)苯甲酰胺,

5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(吡啶-4-基)苯甲酰胺,

5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺,

5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺,

5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(嘧啶-4-基)苯甲酰胺,

5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(1,3-噁唑-2-基)苯甲酰胺,

5-氟-N-[(2R)-1-羟基丁-2-基]-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-环戊基-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-环己基-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-N-(2-羟基丙基)-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-苯基苯甲酰胺,

5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2R)-1-氨基丙-2-基]-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-[(2R)-1-氨基丁-2-基]-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]苯甲酰胺,

5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(哌啶-4-基)苯甲酰胺,

2-(1-环己基乙氧基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

2-[(1-环丙基丙-2-基)氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

2-(1-环戊基乙氧基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

2-(1-环丙基乙氧基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基)-2-(1-苯基乙氧基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-[(3-乙基戊-2-基)氧

基]-5-氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(4-甲基戊-3-烯-2-基)氧基]-N-(戊-3-基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基)-2-(戊-4-烯-2-基氧基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

2-(1-环丁基乙氧基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(戊-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物,和

5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲基苯基)-2-(戊-2-基氧基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2,6-二氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2-氯-6-氟苯基)-2-[[1,1-二氟丙-2-基]氧基]-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺(外消旋体)

N-(2-氯-6-氟苯基)-2-[[1,1-二氟丙-2-基]氧基]-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺(外消旋体)

N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-环丙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-5-氧代-4-丙基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-环丁基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-5-氧代-4-(丙-2-烯-1-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2-氯-6-氟苯基)-2-[[3,3-二氟丁-2-基]氧基]-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟苯甲酰胺(外消旋体),

5-氟-4-[3-(羟基甲基)-5-氧代-4-丙基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

N-(2-氯-6-氟苯基)-3-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

N-(6-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(6-氯-2-氟-3-羟基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

N-(6-氯-2-氟-3-羟基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

2,2-二甲基丙酸3-氯-4-(4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰氨基)-5-氟苯基酯,

N-(2-氯-6-氟-4-羟基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

N-(2-氯-6-氟-3-羟基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-[1-(4-氟苯基)环丙基]苯甲酰胺

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(氧杂环己烷-4-基)苯甲酰胺

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(1-苯基丁-2-基)苯甲酰胺

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-[3-(甲基磺酰基)苯基]苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺,

2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-[4-(甲基硫基)苯基]苯甲酰胺,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(4-甲基吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-甲基喹啉-5-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

N-[3-(环丙基氨基甲酰基)苯基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

N-[2-(二氟甲基)苯基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(6-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

N-(1-氰基丁-2-基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

2-[[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-

1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)苯甲酰胺,
2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-[4-(S-甲基磺亚胺酰基)苯基]苯甲酰胺(立体异构体的混合物),
N-(2,6-二氟苯基)-4-[4-乙基-3-(S-甲基磺亚胺酰基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺(立体异构体的混合物),
1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-3-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,
1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,
1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-3-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,
4-乙基-1-(2-氟-4-[(2-氟-6-甲基苯基)氨基甲酰基]-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,
1-(4-[(2,6-二氯苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,
1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-3-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,
1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-3-[[1,1-二氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸(外消旋体),
1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,
1-(2-氟-4-[(2-氟-6-甲基苯基)氨基甲酰基]-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,
1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,
1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-5-氧代-4-丙基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,
1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-5-[[3,3-二氟丁-2-基]氧基]-2-氟苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸(外消旋体),
1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,
1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,
1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-5-氧代-4-(丙-2-烯-1-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,
1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-环丁基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,
1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺,

1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺,

N-环丙基-1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺,

1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-N,4-二甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-4-乙基-N,N-二甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯,

5-氟-4-{3-[1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(2-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯甲酰胺(立体异构体的混合物)和

4-{4-乙基-5-氧代-3-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯甲酰胺(立体异构体的混合物)。

7.权利要求6的化合物或其互变异构体、盐或互变异构体的盐在制备用于治疗脑癌或呼吸道癌症的药物中的用途,所述化合物为N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯甲酰胺。

8.权利要求1-7中任一项的用途,其中所述脑癌选自脑干和hypophthalmic胶质瘤,小脑和脑星形细胞瘤,成神经管细胞瘤,室管膜瘤,以及神经外胚层和松果体瘤。

9.权利要求1-7中任一项的用途,其中所述呼吸道癌症选自小细胞和非小细胞肺癌,以及支气管腺瘤和胸膜肺母细胞瘤。

10.权利要求9的用途,其中所述呼吸道癌症为小细胞肺癌。

用作DHODH抑制剂的2,4,5-三取代的1,2,4-三唑酮

[0001] 本申请为中国发明专利申请(申请日为2017年10月25日、申请号为201780066589.7(PCT申请号为:PCT/EP2017/077252)、发明名称为“用作DHODH抑制剂的2,4,5-三取代的1,2,4-三唑酮”)的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明提供了如本文所述和定义的通式(I)的2,4,5-三取代的1,2,4-三唑酮化合物、制备所述化合物的方法、用于制备所述化合物的中间体化合物、包含所述化合物的药物组合物和组合,以及所述化合物在制备药物组合物中的用途,所述药物组合物用于治疗或预防疾病,特别是过度增殖和/或炎症性疾病,其作为单独的药剂或与其它活性成分组合。

背景技术

[0003] 本发明提供了抑制二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)的通式(I)的2,4,5-三取代的1,2,4-三唑酮化合物。

[0004] 急性髓性白血病(AML)是人类中最常见的急性白血病,其5年存活率仅为约30%。AML是骨髓血细胞系的恶性肿瘤。发病率和治愈机会高度依赖年龄。在过去的几十年中,AML护理的化疗标准没有发生显著变化,急需新的疗法。AML的主要标志是在细胞分化的早期阶段白血病细胞的分化停滞。随着ATRA或三氧化二砷诱导急性早幼粒细胞白血病(APL)分化的成功,可以看出白血病分化治疗的潜力。大约10%的AML属于APL亚型,其中白血病细胞携带染色体易位,导致涉及视黄酸受体的癌蛋白融合。虽然用ATRA或三氧化二砷治疗导致患者存活率显著增加,总体存活率超过70%,但不幸的是,缺乏相当的非APL AML分化治疗(Management of acute promyelocytic leukemia:recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet,Sanz M.A.等人,Blood 2009,113(9),1875-1891)。因此,诱导AML细胞分化的新疗法具有高度兴趣和医学需求。

[0005] 二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)

[0006] DHODH位于线粒体中,该酶负责嘧啶从头合成的第二步和限速步骤,其将二氢乳清酸转化为乳清酸(Dihydroorotat-ubiquinone oxidoreductase links mitochondria in the biosynthesis of pyrimidine nucleotides,Löffler M.等人,Molecular and Cellular Biochemistry 1997,174,125-129)。

[0007] 由于嘧啶产生对DNA和RNA合成至关重要,DHODH对细胞增殖是非常重要的。该酶被认为是癌症、免疫学、寄生虫和病毒性疾病的有吸引力的药物靶标,并且DHODH小分子抑制剂如来氟米特/特立氟胺和布喹那已被批准用于类风湿性关节炎和多发性硬化症的临床应用。此外,临床前研究表明,DHODH抑制剂可用于治疗血液学癌症适应症,用于治疗实体瘤(如神经母细胞瘤,黑色素瘤,结肠癌,乳腺癌和肺癌),用于治疗寄生虫病(如疟疾),和用于病毒性疾病治疗。

[0008] US 6444613 B1涉及脱叶剂领域,具体是含有噻苯隆的混合物,以及它们在棉花作物中的用途。这些混合物包括2,4,5-三取代的1,2,4-三唑酮化合物作为除草剂,其还抑制

原卟啉原-(IX)氧化酶(PPO抑制剂)。

[0009] W0199802422描述了取代的芳族羰基化合物,其中2,4,5-三取代的1,2,4-三唑酮化合物,作为除草剂。

[0010] 从CN106543139中可知,一些三唑酮化合物作为农用化学品。

[0011] US 2016/0251341 A1描述了三唑化合物作为丝氨酸蛋白酶抑制剂,其可用于抑制凝血酶和/或激肽释放酶。

[0012] W02010/077686A1描述了沉默调节蛋白(sirtuin)的调节性化合物,例如,异吡啶酮和相关化合物,及其用途。沉默调节蛋白的调节性化合物可用于增加细胞的生命,以及治疗和/或预防多种疾病和病症,包括例如与衰老或应激有关的疾病或病症、糖尿病、肥胖症、神经变性疾病、心血管疾病、血液凝固障碍、炎症、癌症和/或潮红以及将受益于线粒体活性增加的疾病或病症。

[0013] W0 2013/186692 A1描述了作为mPGES-1抑制剂的三唑酮化合物,其可用于治疗来自各种疾病或病症的疼痛和/或炎症,例如哮喘、骨关节炎、类风湿性关节炎、急性或慢性疼痛和神经变性疾病。

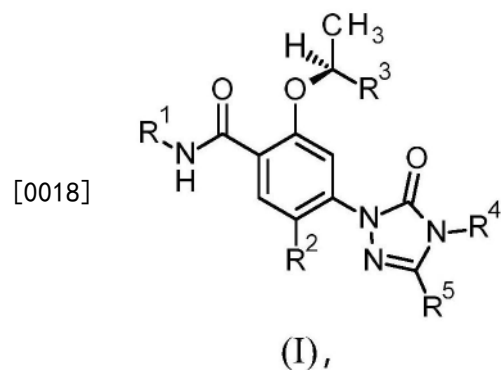
[0014] 然而,现有技术没有描述如本文所述和定义的本发明通式(I)的特定2,4,5-三取代1,2,4-三唑酮化合物。

发明内容

[0015] 现已发现,这部分地构成了本发明的基础,即本发明化合物(例如通式(I)化合物)具有令人惊讶和有利的性质。

[0016] 特别是,令人惊讶地发现本发明化合物可有效抑制DHODH,因此可用于治疗或预防过度增殖和/或炎性疾病,例如癌症。

[0017] 根据一个方面,本发明提供通式(I)化合物



[0019] 其中

[0020] R¹代表选自以下的基团:

[0021] C₅-C₈-烷基,

[0022] C₂-C₈-卤代烷基,

[0023] C₄-C₈-环烷基,

[0024] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:羟基、苯基和-N(R⁷)(R⁸),

[0025] 且其中所述苯基取代基任选被取代一次,两次或三次,每个取代基独立地选自卤

素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[0026] C_1-C_6 -烷基，其被 C_3-C_8 -环烷基取代，

[0027] C_2-C_6 -烷基，其被氰基、羟基、 C_3-C_8 -杂环烷基或苯基取代，

[0028] C_3-C_6 -烷基，其被单环或双环杂芳基取代，

[0029] $(C_2-C_6$ -羟基烷基)-O- $(C_2-C_6$ -烷基)-基团，

[0030] $-(C_3-C_6$ -烷基)- $N(R^7)$ (R^8) 基团，

[0031] $-(C_3-C_8$ -环烷基)- $N(R^7)$ (R^8) 基团，

[0032] $-(C_3-C_6$ -烷基)- $C(=O)N(R^7)$ (R^8) 基团，

[0033] 4-7-元杂环烷基、5-至7-元杂环烯基，

[0034] 其中所述4-7-元杂环烷基和所述5-至7-元杂环烯基通过碳原子与分子的其余部分连接，并且其任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自： C_1-C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4$ -烷基)、 $-C(=O)(C_1-C_6$ -烷基)、 $-C(=O)(C_3-C_6$ -环烷基)、 $-S(=O)_2(C_1-C_6$ -烷基)和氧代基团($=O$)，

[0035] 其中所述5-至6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次

[0036] 或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0037] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，苯基，

[0038] 其任选被取代一次、两次、三次、四次或五次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6$ -烷基)-芳基、 $-(C_1-C_6$ -烷基)-羟基、氰基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-O(C_2-C_6$ -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)$ (R^8)、 $-N(R^7)$ (R^8)、 $-(C_1-C_6$ -烷基)- $N(R^7)$ (R^8)、 $-(C_1-C_6$ -烷基)- $C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_6$ -烷基)- $C(=O)N(R^7)$ (R^8)、 $-O-C(=O)-(C_1-C_6$ -烷基)-、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6$ -烷基)、 $-S-(C_2-C_6$ -烯基)、 $-S(=O)_2N(R^7)$ (R^8)、 $-S(=O)_2(C_1-C_6$ -烷基)、 $-S(=O)_2-(C_2-C_6$ -烯基)、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3$ -烷基)、 $-N(O)_2$ 、 $-P(=O)(C_1-C_3$ -烷基) $_2$ 和 SF_5 ，

[0039] 或者

[0040] 其中两个邻位取代基可以一起形成5-或6-元任选的杂环、芳香环或非芳香环，其任选具有1-3个独立地选自 $-N=$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 的杂原子，且任选地含有 $C(=O)$ 基团，且其中如此形成的环任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6$ -烷基)-芳基、 $-(C_1-C_6$ -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-O(C_2-C_6$ -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(=O)OH$ 、羟基、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6$ -烷基)、 $-S-(C_2-C_6$ -烯基)、 $-S(=O)_2(C_1-C_6$ -烷基)、 $-N(O)_2$ 和 $-N(R^7)$ (R^8)，

[0041] 双环芳基，

[0042] 部分饱和的单环或双环芳基或杂芳基，和

[0043] 单环或双环杂芳基，

[0044] 其任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 $-(C_1-C_6$ -烷基)-芳基、 $-(C_1-C_6$ -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 $-O(C_2-C_6$ -烯基)、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、羟基、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6$ -烷基)、 $-S-(C_2-C_6$ -烯基)、 $-S(=$

$O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)_2-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-N(O)_2$ 和 $-N(R^7)(R^8)$,

[0045] R^2 代表氢原子或卤素原子,

[0046] R^3 代表选自以下的基团,

[0047] $C_1-C_6\text{-烷基}$,

[0048] 其任选被 $C_3-C_8\text{-环烷基}$ 或 NR^7R^8 基团取代,

[0049] $C_3-C_8\text{-环烷基}$,

[0050] $C_1-C_6\text{-卤代烷基}$,

[0051] $C_1-C_6\text{-羟基烷基}$,

[0052] $C_2-C_6\text{-烯基}$,

[0053] $C_2-C_6\text{-炔基}$,

[0054] $C_4-C_8\text{-环烯基}$,

[0055] $(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)R^8$ 基团,

[0056] $-(C_1-C_6\text{-烷基})-(4\text{-至}7\text{-元含氮杂环烷基})$ 基团,

[0057] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基通过该杂环烷基的碳原子连接至烷基,

[0058] 且其任选被 $C_1-C_3\text{-烷基}$ 取代,和

[0059] 苯基,

[0060] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: $C_1-C_6\text{-烷基}$ 、 $C_1-C_6\text{-卤代烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{-烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{-炔基}$ 、芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})\text{-芳基}$ 、芳基- $(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $C_3-C_8\text{-环烷基}$ 、 $C_1-C_6\text{-烷氧基}$ 、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $C_1-C_6\text{-卤代烷氧基}$ 、 $C_3-C_8\text{-环烷氧基}$ 、芳基、 $-O\text{-芳基}$ 、氰基、 $-C(O)OH$ 、羟基、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)_2-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-N(O)_2$ 和 $-N(R^7)(R^8)$,

[0061] R^4 代表选自以下的基团,

[0062] $C_1-C_6\text{-烷基}$,

[0063] 其任选被选自以下的基团取代: $C_3-C_8\text{-环烷基}$ 和苯基,

[0064] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: $C_1-C_6\text{-烷基}$ 、 $C_1-C_6\text{-卤代烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{-烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{-炔基}$ 、芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})\text{-芳基}$ 、芳基- $(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $C_3-C_8\text{-环烷基}$ 、 $C_1-C_6\text{-烷氧基}$ 、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $C_1-C_6\text{-卤代烷氧基}$ 、 $C_3-C_8\text{-环烷氧基}$ 、芳基、 $-O\text{-芳基}$ 、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、羟基、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)_2-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-N(O)_2$ 和 $-N(R^7)(R^8)$,

[0065] $C_2-C_6\text{-烯基}$,

[0066] $C_3-C_8\text{-环烷基}$,

[0067] $C_2-C_6\text{-卤代烷基}$,

[0068] $C_2-C_6\text{-羟基烷基}$,

[0069] $-(C_2-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,

[0070] $-C(=O)OR^6$ 基团,

[0071] $-C(=O)NR^7R^8$ 基团和

[0072] $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 基团,

[0073] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:

[0074] $C_1-C_6\text{-烷基}$,

- [0075] C_3-C_8 -环烷基,
- [0076] C_1-C_6 -卤代烷基,
- [0077] C_1-C_6 -羟基烷基,
- [0078] $-(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [0079] $-(C_1-C_6\text{-烷基})-O-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 基团,
- [0080] C_2-C_6 -烯基,
- [0081] C_2-C_6 -炔基,
- [0082] C_1-C_6 -烷氧基基团,
- [0083] C_1-C_6 -烷基硫基和
- [0084] $-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [0085] $-C(=O)OR^6$ 基团,
- [0086] $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [0087] $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 基团,和
- [0088] 苯基,
- [0089] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、-芳基- $(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、羟基、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)_2-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-N(O)_2$ 和 $-N(R^7)(R^8)$,
- [0090] R^6 代表氢原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基和苄基,
- [0091] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -羟基烷基、 C_3-C_6 -环烷基和 $-(C_2-C_6\text{-烷基})-N(R^9)(R^{10})$ 基团,
- [0092] 或
- [0093] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示含氮4-至7-元杂环烷基,
- [0094] 其任选被选自以下的基团取代: C_1-C_3 -烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$,
- [0095] R^9 和 R^{10} 在每次出现时独立地表示氢原子或 C_1-C_3 -烷基,
- [0096] 或
- [0097] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示含氮4-至7-元杂环烷基,
- [0098] R^{11} 代表氢原子或选自以下的基团:氰基和 $-C(=O)(C_1-C_3\text{-卤代烷基})$ 基团,或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

发明详述

[0099] 定义

[0100] 术语“取代的”是指在指定原子或基团上的一个或者多个氢被来自指出的基团的选择所替代,条件是不超出所指定原子在现状下的正常化合价。取代基和/或变量的组合是允许的。

[0101] 术语“任选取代的”是指取代基的数目可以等于或不同于零。除非另有说明,任选取代的基团可以被多个任选的取代基取代,这可以通过在任何可用的碳或氮原子上用非氢

取代基取代氢原子来安置。通常,当存在时,任选的取代基的数量可以是1、2、3、4或5,具体是1、2或3。

[0102] 如本文所用,术语“一个或多个”,例如在本发明的通式(I)的化合物的取代基的定义中,表示“1、2、3、4或5,具体是1、2、3或4,更具体是1、2或3,甚至更具体是1或2”。

[0103] 如本文所用,氧代取代基表示氧原子,其通过双键与碳原子或硫原子键合。

[0104] 术语“环取代基”是指与芳族或非芳族环连接的取代基,其替换环上的可用氢。

[0105] 若复合取代基由多于一个部分组成,例如(C₁-C₃-烷氧基)-(C₁-C₆-烷基)-,给定部分的位置可以在所述复合取代基的任何合适位置,即C₁-C₃-烷氧基部分可以连接到所述(C₁-C₃-烷氧基)-(C₁-C₆-烷基)-基团的C₁-C₆-烷基部分的任何碳原子上。在这种复合取代基的开头或末尾的连字符表示所述复合取代基与分子其余部分的连接点。如果包含碳原子和任选的一个或多个杂原子(例如氮,氧或硫原子)的环被取代基取代,则所述取代基可以在所述环的任何合适位置处结合、与合适的碳原子和/或合适的杂原子结合。

[0106] 当在说明书中使用,术语“包含”包括“由...组成”。

[0107] 如果在本文中,任何术语被称为“如本文所述”,则意味着它可以在本文中的任何地方提及。

[0108] 本文中提到的术语具有以下含义:

[0109] 术语“卤素原子”是指氟,氯,溴或碘原子,具体是氟,氯或溴原子。

[0110] 术语“C₁-C₈-烷基”表示直链或支链的饱和一价烃基,其具有1、2、3、4、5或6个碳原子,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、庚基或辛基基团,或其异构体。具体地,所述基团具有1、2、3、4、5或6个碳原子(“C₁-C₆-烷基”),例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基或1,3-二甲基丁基基团。具体地,所述基团具有1、2、3或4个碳原子(“C₁-C₄-烷基”),例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基或叔丁基基团,更具体地,1、2或3个碳原子(“C₁-C₃-烷基”),例如甲基、乙基、正丙基或异丙基基团。

[0111] 术语“C₁-C₆-羟基烷基”表示直链或支链的饱和一价烃基,其中所述术语“C₁-C₆-烷基”如前面定义,以及其中1或2个氢原子被羟基基团替代,例如羟基甲基、1-羟基乙基、2-羟基乙基、1,2-二羟基乙基、3-羟基丙基、2-羟基丙基、1-羟基丙基、1-羟基丙-2-基、2-羟基丙-2-基、2,3-二羟基丙基、1,3-二羟基丙-2-基、3-羟基-2-甲基丙基、2-羟基-2-甲基-丙基、1-羟基-2-甲基-丙基基团。具体地,所述基团具有1、2或3个碳原子(“C₁-C₃-羟基烷基”),例如羟基甲基、1-羟基乙基、2-羟基乙基、1,2-二羟基乙基、3-羟基丙基、2-羟基丙基、1-羟基丙基、1-羟基丙-2-基、2-羟基丙-2-基、2,3-二羟基丙基或1,3-二羟基丙-2-基基团。

[0112] 术语“C₁-C₆-氰基烷基”是指直链或支链的饱和一价烃基,其中术语“C₁-C₆-烷基”如上所定义,并且其中1或2个氢原子被氰基取代,例如,氰基甲基、1-氰基乙基、2-氰基乙

基、1,2-二氰基乙基、3-氰基丙基、2-氰基丙基、1-氰基丙基、1-羟基丙-2-基、2-氰基丙-2-基、2,3-二氰基丙基、1,3-二氰基丙-2-基、3-氰基-2-甲基丙基、2-氰基-2-甲基丙基、1-氰基-2-甲基丙基。特别地,所述基团具有1、2或3个碳原子(“C₁-C₃-氰基烷基”),例如,氰基甲基、1-氰基乙基、2-氰基乙基、1,2-二氰基乙基、3-氰基丙基、2-氰基丙基、1-氰基丙基、1-氰基丙-2-基、2-氰基丙-2-基、2,3-二氰基丙基或1,3-二氰基丙-2-基,更具体地说,所述基团具有1、2或3个碳原子(“C₁-C₃-氰基烷基”),例如氰基甲基、1-氰基乙基、2-氰基乙基、3-氰基丙基、2-氰基丙基、1-氰基丙基、1-氰基丙-2-基或2-氰基丙-2-基。

[0113] 术语“C₁-C₆-烷基硫基”表示式(C₁-C₆-烷基)-S-的直链或支链的饱和一价基团,其中所述术语“C₁-C₆-烷基”如前面定义,例如甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、异丙基硫基、丁基硫基、仲丁基硫基、异丁基硫基、叔丁基硫基、戊基硫基、异戊基硫基、己基硫基基团。

[0114] 术语“C₂-C₈-卤代烷基”表示直链或支链的饱和一价烃基,其中所述术语“C₂-C₈-烷基”如前面定义,以及其中一个或多个氢原子被相同或不同的卤素原子替换。具体地,所述卤素原子是氟原子。所述C₂-C₈-卤代烷基基团为,例如2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3,3,3-三氟丙基或1,3-二氟丙-2-基。具体地,所述基团具有2、3、4、5或6个碳原子(“C₂-C₆-卤代烷基”)。

[0115] 术语“C₁-C₆-卤代烷基”表示直链或支链的饱和一价烃基,其中所述术语“C₁-C₆-烷基”如前面定义,以及其中一个或多个氢原子被相同或不同的卤素原子替换。具体地,所述卤素原子为氟原子。所述C₁-C₆-卤代烷基基团为,例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3,3,3-三氟丙基或1,3-二氟丙-2-基。具体地,所述基团具有1、2、3或4个碳原子(“C₁-C₄-卤代烷基”),更具体地1、2或3个碳原子(“C₁-C₃-卤代烷基”),例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3,3,3-三氟丙基或1,3-二氟丙-2-基。

[0116] 对于任何被取代的烷基,取代基的位置可以独立地位于烷基的任何位置,无论该烷基是否被定义为“被[取代基X]取代的烷基”或“[取代基X]-C₁-C₆-烷基”基团。

[0117] 术语“C₁-C₆-烷氧基”表示式(C₁-C₆-烷基)-O-的直链或支链的饱和一价基团,其中所述术语“C₁-C₆-烷基”如前面定义,例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊基氧基、异戊基氧基或正己基氧基,或其异构体。具体地,所述基团具有1、2或3个碳原子(“C₁-C₃-烷氧基”),例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基基团。

[0118] 术语“C₁-C₆-卤代烷氧基”表示如前面定义的直链或支链的饱和一价C₁-C₆-烷氧基基团,其中一个或多个氢原子被相同或不同的卤素原子替换。具体地,所述卤素原子为氟原子。所述C₁-C₆-卤代烷氧基基团为,例如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基或五氟乙氧基。具体地,所述基团具有1、2或3个碳原子(“C₁-C₃-卤代烷氧基”),例如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基或五氟乙氧基基团。

[0119] 术语“C₂-C₆-烯基”表示直链或支链的一价烃基,其含有一个双键,并且具有2、3、4、5或6个碳原子,具体是2或3个碳原子(“C₂-C₃-烯基”),应理解,在其中所述烯基基团含有多于一个双键的情况下,则所述双键可以彼此孤立或共轭。所述烯基基团为,例如乙烯基、丙-2-烯-1-基(或“烯丙基”)、丙-1-烯-1-基、丁-3-烯基、丁-2-烯基、丁-1-烯基、戊-4-烯基、戊-3-烯基、戊-2-烯基、戊-1-烯基、己-5-烯基、己-4-烯基、己-3-烯基、己-2-烯基、己-1-烯

基、丙-1-烯-2-基(或“异丙烯基”)、2-甲基丙-2-烯基、1-甲基丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、1-甲基丙-1-烯基、3-甲基丁-3-烯基、2-甲基丁-3-烯基、1-甲基丁-3-烯基、3-甲基丁-2-烯基、2-甲基丁-2-烯基、1-甲基丁-2-烯基、3-甲基丁-1-烯基、2-甲基丁-1-烯基、1-甲基丁-1-烯基、1,1-二甲基丙-2-烯基、1-乙基丙-1-烯基、1-丙基乙炔基、1-异丙基乙炔基、4-甲基戊-4-烯基、3-甲基戊-4-烯基、2-甲基戊-4-烯基、1-甲基戊-4-烯基、4-甲基戊-3-烯基、3-甲基戊-3-烯基、2-甲基戊-3-烯基、1-甲基戊-3-烯基、4-甲基戊-2-烯基、3-甲基戊-2-烯基、2-甲基戊-2-烯基、1-甲基戊-2-烯基、4-甲基戊-1-烯基、3-甲基戊-1-烯基、2-甲基戊-1-烯基、1-甲基戊-1-烯基、3-乙基丁-3-烯基、2-乙基丁-3-烯基、1-乙基丁-3-烯基、3-乙基丁-2-烯基、2-乙基丁-2-烯基、1-乙基丁-2-烯基、3-乙基丁-1-烯基、2-乙基丁-1-烯基、1-乙基丁-1-烯基、2-丙基丙-2-烯基、1-丙基丙-2-烯基、2-异丙基丙-2-烯基、1-异丙基丙-2-烯基、2-丙基丙-1-烯基、1-丙基丙-1-烯基、2-异丙基丙-1-烯基、1-异丙基丙-1-烯基、3,3-二甲基丙-1-烯基,或1-(1,1-二甲基乙基)乙炔基基团。具体地,所述基团是烯丙基。

[0120] 术语“ C_2-C_6 -炔基”表示直链或支链的一价烃基,其含有一个叁键,并且具有2、3、4、5或6个碳原子,具体是2或3个碳原子(“ C_2-C_3 -炔基”)。所述 C_2-C_6 -炔基基团为,例如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基(或“炔丙基”)、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基、己-3-炔基、己-4-炔基、己-5-炔基、1-甲基丙-2-炔基、2-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-2-炔基、3-甲基丁-1-炔基、1-乙基丙-2-炔基、3-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-4-炔基、1-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-3-炔基、1-甲基戊-3-炔基、4-甲基戊-2-炔基、1-甲基戊-2-炔基、4-甲基戊-1-炔基、3-甲基戊-1-炔基、2-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-2-炔基、1-丙基丙-2-炔基、1-异丙基丙-2-炔基、2,2-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-2-炔基或3,3-二甲基丁-1-炔基基团。

[0121] 术语“双环芳基”是指选自萘基、茛基的芳环系统。

[0122] 术语“部分饱和的单环或双环芳基或杂芳基”包括二氢苯基、四氢苯基、5-至7-元杂环烯基(如下进一步定义)、茛满基、四氢萘基(tetralinyl)、四氢萘酮基(tetralonyl)、二氢喹啉基、四氢喹啉基、二氢喹唑啉基、四氢喹唑啉基、二氢异喹啉基、四氢异喹啉基、二氢噌啉基、四氢噌啉基、二氢酞嗪基、四氢酞嗪基、二氢喹喔啉基、四氢喹喔啉基、二氢蝶啶基或四氢蝶啶基、二氢吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并噁唑基、二氢苯并异噁唑基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并噻唑基、二氢苯并三唑基、二氢吡唑基、二氢异吡唑基、二氢吡嗪基或二氢嘌呤基。

[0123] 术语“ C_3-C_8 -环烷基”表示饱和的一价的单-或双环烃环,其含有3、4、5、6、7或8个碳原子(“ C_3-C_8 -环烷基”)。所述 C_3-C_8 -环烷基基团例如,单环烃环,例如环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基或环辛基,或双环烃环,例如双环[4.2.0]辛基或八氢戊烯基。具体地,所述基团含有3、4、5或6个碳原子(“ C_3-C_6 -环烷基”),例如环丙基,环丁基,环戊基或环己基基团。具体地,所述基团含有4、5、6、7或8个碳原子(“ C_4-C_8 -环烷基”)。例如环丁基,环戊基,环己基,环庚基或环辛基基团。

[0124] 术语“ C_4-C_8 -环烯基”表示一价单-或双环烃环,其含有3、4、5、6、7或8个碳原子和一个双键。具体地,所述环含有4、5或6个碳原子(“ C_4-C_6 -环烯基”)。所述 C_4-C_8 -环烯基基团

是例如单环烃环,例如环丁烯基,环戊烯基,环己烯基,环庚烯基或环辛烯基,或双环烃环,例如双环[2.2.1]庚-2-烯基或双环[2.2.2]辛-2-烯基。

[0125] 术语“C₃-C₈-环烷氧基”表示式(C₃-C₈-环烷基)-O-的饱和一价单-或双环基团,其含有3、4、5、6、7或8个碳原子,其中所述术语“C₃-C₈-环烷基”如前面定义,例如环丙基氧基,环丁基氧基,环戊基氧基,环己基氧基,环庚基氧基或环辛基氧基。具体地,所述基团具有3、4、5或6个碳原子(“C₃-C₆-环烷氧基”),例如环丙基氧基,环丁基氧基,环戊基氧基或环己基氧基基团。

[0126] 术语“4-至7-元杂环烷基”和“4-至6-元杂环烷基”是指单环饱和杂环,其总共具有4、5、6或7或4、5或6个环原子,其中含有一个或两个相同或不同的N、O和S系列的环杂原子,所述杂环烷基可通过任何一个碳原子(或者,如果存在,则不排除氮原子)连接到分子的其余部分。

[0127] 所述杂环烷基,但不限于此,可以是4元环,例如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基或硫杂环丁烷基;或者,例如四氢呋喃基、1,3-二氧杂环戊烷基、硫杂环戊烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、1,1-二氧化硫杂环戊烷基、1,2-噁唑烷基、1,3-噁唑烷基或1,3-噻唑烷基;或6元环,如四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基、硫吗啉基、哌嗪基、1,3-二氧杂环己烷基、1,4-二氧杂环己烷基或1,2-噁嗪基,或7元环,如氮杂环庚烷基、1,4-二氮杂环庚烷基或1,4-氧氮杂环庚烷基。

[0128] 术语“4-7-元含氮杂环烷基”和“4-6-元含氮杂环烷基”是指单环饱和杂环,分别具有总共4、5、6或7个或4、5或6个环原子,含有一个环氮原子和任选的另一个选自N、O和S原子系列的环杂原子。

[0129] 所述含氮杂环烷基,但不限于此,可以是4元环,例如氮杂环丁烷基;或5元环,例如吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、1,2-噁唑烷基、1,3-噁唑烷基或1,3-噻唑烷基;或者6元环,例如哌啶基、吗啉基、硫吗啉基、哌嗪基或1,2-噁嗪基,或7元环,例如氮杂环庚烷基、1,4-二氮杂环庚烷基或1,4-氧杂环庚烷基。

[0130] 术语“5-至7-元杂环烯基”是指单环,不饱和的,非芳族杂环,其总共具有5、6或7个环原子,其含有一个或两个双键和一个或两个独立地选自以下系列的环杂原子:N、O、S。

[0131] 所述杂环烯基为例如4H-吡喃基,2H-吡喃基,2,5-二氢-1H-吡咯基,[1,3]二氧杂环戊烯基,4H-[1,3,4]噻二嗪基,2,5-二氢呋喃基,2,3-二氢呋喃基,2,5-二氢噻吩基,2,3-二氢噻吩基,4,5-二氢噁唑基或4H-[1,4]噻嗪基。

[0132] 术语“4-7元任选不饱和的杂环基”包括术语“4-至7-元杂环烷基”和“5-至7-元杂环烯基”。

[0133] 术语“芳基”表示苯基和萘基。

[0134] 术语“两个邻位取代基可以一起形成5-或6-元,任选地芳族或非芳族环,并且任选地含有C(=O)基团的苯基”包括萘基、茛满基和四氢萘基。

[0135] 术语“杂芳基”表示一价单环和二环芳族环,其具有5、6、8、9或10个环原子(“5-10-元杂芳基”基团),具体是5、6、9或10个环原子,其含有至少一个环杂原子和任选的一个、两个或三个自N、O和/或S系列的其他环杂原子,并且通过环碳原子或任选地通过环氮原子键合(如果由化合价允许)。

[0136] 所述杂芳基基团可以是5-元杂芳基基团,例如,噻吩基,呋喃基,吡咯基,噁唑基,

噻唑基,咪唑基,吡唑基,异噻唑基,异噻唑基,噻二唑基,三唑基,噻二唑基或四唑基;或6-元杂芳基基团,例如吡啶基,哒嗪基,嘧啶基,吡嗪基或三嗪基;或9-元杂芳基基团,例如苯并呋喃基,苯并噻吩基,苯并噁唑基,苯并异噻唑基,苯并咪唑基,苯并噻唑基,苯并三唑基,吡唑基,吡啶基,异吡啶基,吡嗪基或嘌呤基;或者10-元杂芳基基团,例如喹啉基,喹唑啉基,异喹啉基,噌啉基,酞嗪基,喹喔啉基或蝶啶基。

[0137] 通常并且除非另作说明,否则杂芳基或亚杂芳基包括其所有可能的异构形式,例如互变异构体和相对于与分子的其余部分的连接点的位置异构体。由此,对于一些说明性的非限制性实例,所述术语吡啶基包括吡啶-2-基、亚吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基;或所述术语噻吩基包括噻吩-2-基和噻吩-3-基。

[0138] 在本文上下文使用的术语“C₁-C₆”,例如在“C₁-C₆-烷基”、“C₁-C₆-卤代烷基”、“C₁-C₆-羟基烷基”、“C₁-C₆-烷氧基”、或“C₁-C₆-卤代烷氧基”的定义的背景下,是指具有1至6个有限数量的碳原子的烷基,即具有1、2、3、4、5、或6个碳原子。

[0139] 此外,如本文所用,在本文上下文使用的术语“C₃-C₈”,例如在“C₃-C₈-环烷基”的定义的背景下,是指具有3至8个有限数量的碳原子的环烷基基团,即具有3、4、5、6、7或8个碳原子。

[0140] 当给出值的范围时,所述范围包括所述范围内的每个值和子范围。

[0141] 例如,

[0142] “C₁-C₈”包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₁-C₈、C₁-C₇、C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₈、C₂-C₇、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₈、C₃-C₇、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₈、C₄-C₇、C₄-C₆、C₄-C₅、C₅-C₈、C₅-C₇、C₅-C₆、C₆-C₈、C₆-C₇和C₇-C₈;

[0143] “C₁-C₆”包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅和C₅-C₆;

[0144] “C₁-C₄”包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₄、C₂-C₃和C₃-C₄;

[0145] “C₁-C₃”包括C₁、C₂、C₃、C₁-C₃、C₁-C₂和C₂-C₃;

[0146] “C₂-C₆”包括C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅和C₅-C₆;

[0147] “C₃-C₈”包括C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₃-C₈、C₃-C₇、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₈、C₄-C₇、C₄-C₆、C₄-C₅、C₅-C₈、C₅-C₇、C₅-C₆、C₆-C₈、C₆-C₇和C₇-C₈;

[0148] “C₃-C₆”包括C₃、C₄、C₅、C₆、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅和C₅-C₆;

[0149] “C₄-C₈”包括C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₄-C₈、C₄-C₇、C₄-C₆、C₄-C₅、C₅-C₈、C₅-C₇、C₅-C₆、C₆-C₈、C₆-C₇和C₇-C₈;

[0150] “C₄-C₇”包括C₄、C₅、C₆、C₇、C₄-C₇、C₄-C₆、C₄-C₅、C₅-C₇、C₅-C₆和C₆-C₇;

[0151] “C₄-C₆”包括C₄、C₅、C₆、C₄-C₆、C₄-C₅和C₅-C₆;

[0152] “C₅-C₁₀”包括C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₅-C₁₀、C₅-C₉、C₅-C₈、C₅-C₇、C₅-C₆、C₆-C₁₀、C₆-C₉、C₆-C₈、C₆-C₇、C₇-C₁₀、C₇-C₉、C₇-C₈、C₈-C₁₀、C₈-C₉和C₉-C₁₀;

[0153] “C₆-C₁₀”包括C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₆-C₁₀、C₆-C₉、C₆-C₈、C₆-C₇、C₇-C₁₀、C₇-C₉、C₇-C₈、C₈-C₁₀、C₈-C₉和C₉-C₁₀。

[0154] 如本文所用,术语“如上所定义”意指如说明书和权利要求中任何地方所定义的。

[0155] 如本文所用,术语“离去基团”是指在化学反应中被替换的原子或原子团,作为与

其结合的电子的稳定物质。具体地,这种离去基团选自:卤化物,具体是氟化物、氯化物、溴化物或碘化物、(甲基磺酰基)氧基、[(三氟甲基)磺酰基]氧基、[(九氟丁基)磺酰基]氧基、(苯基磺酰基)氧基、[(4-甲基苯基)磺酰基]氧基、[(4-溴苯基)磺酰基]氧基、[(4-硝基苯基)磺酰基]氧基、[(2-硝基苯基)磺酰基]氧基、[(4-异丙基苯基)磺酰基]氧基、[(2,4,6-三异丙基苯基)磺酰基]氧基、[(2,4,6-三甲基苯基)磺酰基]氧基、[(4-叔丁基苯基)磺酰基]氧基和[(4-甲氧基苯基)磺酰基]氧基。

[0156] 术语“取代基”是指在该基团的任何原子上替换其中的一个或多个氢原子的“取代的”基团,例如在烷基,卤代烷基,环烷基,杂环基,杂环烯基,环烯基,芳基或杂芳基基团上。在一个方面,基团上的取代基独立地是任何一个单一的原子或原子团,或者为该取代基描绘的两个或更多个允许的原子或原子团的任何组合。在另一方面,取代基本身可以被任何一个上述取代基取代。此外,如本文所用,短语“任选取代的”是指未取代的(例如,被H取代)或取代的。

[0157] 应理解,本文化合物的描述受到本领域技术人员已知的化学键合原理的限制。因此,当基团可以被许多取代基中的一个或多个取代时,选择这样的取代以符合关于化合价等的化学键合的原理,并得到并非固有或不稳定的化合物。例如,任何碳原子将与两个,三个或四个其他原子键合,与碳的四个价电子一致。

[0158] “受试者”是指哺乳动物,包括但不限于人类或非人类哺乳动物,例如牛,马,犬,绵羊,啮齿动物或猫科动物。

[0159] 通式(I)的化合物可以作为同位素变体存在。因此,本发明包括通式(I)的化合物的一种或多种同位素变体,具体是含氘的通式(I)的化合物。

[0160] 术语化合物或试剂的“同位素变体”定义为表现出构成这种化合物的一个或多个同位素的非天然比例的化合物。

[0161] 术语“通式(I)化合物的同位素变体”定义为通式(I)化合物,其表现出构成这种化合物的一种或多种同位素的非天然比例。

[0162] 与同位素相关的表述“非天然比例”是指这种同位素的比例高于其天然丰度。在该背景下应用的同位素的天然丰度描述于“Isotopic Compositions of the Elements 1997”,Pure Appl.Chem.,70(1),217-235,1998。

[0163] 这种同位素的实例包括氢,碳,氮,氧,磷,硫,氟,氯,溴和碘的稳定和放射性同位素,例如分别是 ^2H (氘), ^3H (氚), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I 和 ^{131}I 。

[0164] 关于本文所述病症的治疗和/或预防,通式(I)的化合物的同位素变体优选含有氘(“含氘的通式(I)的化合物”)。其中掺入了一种或多种放射性同位素如 ^3H 或 ^{14}C 的通式(I)的化合物的同位素变体是有用的,例如在药物和/或底物组织分布研究中。这些同位素特别优选,因为它们易于掺入和检测。正电子发射同位素如 ^{18}F 或 ^{11}C 可以掺入通式(I)的化合物中。通式(I)的化合物的这些同位素变体可用于体内成像应用。含氘和含 ^{13}C 的通式(I)的化合物可用于临床前或临床研究背景中的质谱分析。

[0165] 通式(I)的化合物的同位素变体通常可以通过本领域技术人员已知的方法制备,例如本文的方案和/或实施例中所描述的那些,通过将一种试剂取代为所述试剂的同位素变体,优选用于含氘试剂。取决于所需的氘化位点,在某些情况下,来自 D_2O 的氘可以直接掺入

化合物中或掺入可用于合成这些化合物的试剂中。氙气也是将氙掺入分子中的有用试剂。烯烃键和炔键的催化氙化是氙的掺入的快速途径。在氙气存在下的金属催化剂(即Pd,Pt和Rh)可用于在含有烃的官能团中直接用氢交换氙。各种氙代试剂和合成构建块可从诸如以下的公司商购获得:C/D/N Isotopes,Quebec,Canada;Cambridge Isotope Laboratories Inc.,Andover,MA,USA;和CombiPhos Catalysts,Inc.,Princeton,NJ,USA。

[0166] 术语“通式(I)的含氙化合物”定义为通式(I)的化合物,其中一个或多个氢原子被一个或多个氙原子取代以及其中在通式(I)化合物的每个氙代位置处的氙的丰度高于氙的天然丰度(约为0.015%)。具体地,在通式(I)的含氙化合物中,在通式(I)化合物每个氙代位置的氙的丰度高于10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%或80%,优选地高于90%,95%,96%或97%,甚至更优选地在所述位置处高于98%或99%。可以理解,每个氙代位置的氙丰度与其他氙代位置的氙丰度无关。

[0167] 将一个或多个氙原子选择性地掺入通式(I)的化合物中可以改变物理化学性质(例如酸性[C.L.Perrin,等人,J.Am.Chem.Soc.,2007,129,4490],碱性[C.L.Perrin等人,J.Am.Chem.Soc.,2005,127,9641],亲脂性[B.Testa等人,Int.J.Pharm.,1984,19(3),271])和/或分子的代谢特征,以及可导致母体化合物与代谢物的比例的变化或形成的代谢物的量的编号。这些变化可能导致某些治疗优势,因此在某些情况下可能是优选的。已经报道了代谢率和代谢转换率的降低,其中代谢物比例改变(A.E.Mutlib等人,Toxicol.Appl.Pharmacol.,2000,169,102)。对母体药物和代谢物暴露的这些变化对于通式(I)的含氙化合物的药效学,耐受性和功效可能具有重要的后果。在一些情况下,氙取代减少或消除不期望的或有毒的代谢物的形成并增强期望的代谢物的形成(例如奈韦拉平:A.M.Sharma等人,Chem.Res.Toxicol.,2013,26,410;依非韦伦:A.E.Mutlib等人,Toxicol.Appl.Pharmacol.,2000,169,102)。在其他情况下,氙化的主要作用是降低全身清除率。因此,化合物的生物半衰期增加。潜在的临床益处包括能够维持类似的全身暴露,峰值水平降低和谷值水平增加。这可能导致较低的副作用和增强的功效,这取决于特定化合物的药代动力学/药效学关系。ML-337(C.J.Wenthur等人,J.Med.Chem.,2013,56,5208)和奥当卡普(K.Kassahun等人,W02012/112363)是这种氙效应的实例。还报道了其他例子,其中降低的代谢率导致药物暴露增加而不改变全身清除率(例如罗非昔布:Schneider等人,Arzneim.Forsch./Drug.Res.,2006,56,295;特拉匹韦:F.Maltais等人,J.Med.Chem.,2009,52,7993)。显示出这种效应的氙代药物可以降低给药要求(例如,降低的给药次数或降低的剂量以达到所需的效果)和/或可以产生降低的代谢物负荷。

[0168] 通式(I)的化合物可具有多个潜在的代谢攻击位点。为了优化上述对物理化学性质和代谢特征的影响,可以选择具有一种或多种氙-氢交换的特定模式的通式(I)的含氙化合物。具体地,通式(I)的含氙化合物的氙原子与碳原子连接和/或位于通式(I)化合物的那些位置上,所述位置是代谢酶例如细胞色素P₄₅₀的攻击位点。

[0169] 在另一个实施方案中,本发明涉及具有1、2、3或4个氙原子,具体是1、2或3个氙原子的通式(I)的含氙化合物。

[0170] 当本文使用复数形式的化合物、盐、多晶型物、水合物、溶剂合物等时,这也意指单一化合物、盐、多晶型物、异构体、水合物、溶剂合物等。

[0171] “稳定化合物”或“稳定结构”是指充分稳固的化合物,能够经得住从反应混合物中

分离至有效纯度,并且可以配制成为有效的治疗剂。

[0172] 根据所期望的各种取代基的位置和性质,本发明化合物可以包含一个或多个非对称中心。不对称碳原子可以存在(R)或(S)构型,在单一非对称中心的情况下,形成外消旋混合物,和在多个非对称中心的情况下,形成非对映体的混合物。在一些情况下,由于围绕所给定的键的旋转受限,例如,连接特定化合物的两个取代的芳族环的中心键,也可以存在不对称性。

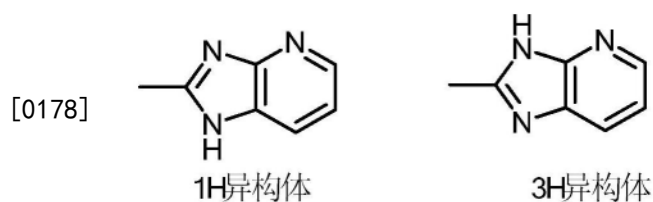
[0173] 优选的异构体是产生更合乎需要的生物活性的那些。本发明化合物的分离的、纯化或部分纯化的异构体或外消旋混合物也包括在本发明范围内。这类物质的纯化和分离可以通过本领域已知的标准技术实现。

[0174] 按照常规方法拆分外消旋混合物,可以获得光学异构体,例如,使用光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐,或形成共价非对映异构体。合适的酸的例子是酒石酸、二乙酰基酒石酸、二甲苯酰酒石酸和樟脑磺酸。利用本领域技术人员熟知的方法,例如,色谱或分级结晶,基于它们的物理和/或化学差异,可以将非对映异构体的混合物分离为它们的单一非对映异构体。然后,从分离的非对映体的盐中释放出光学活性的酸或碱。分离光学异构体的不同方法包括:在进行或不进行常规衍生化的条件下,使用手性色谱(例如,使用手性相的HPLC柱),最好选择使对映异构体的分离最大化的方法。使用手性相的合适的HPLC柱是市售的,例如Daicel生产的那些,例如,Chiracel OD和Chiracel OJ,还有许多其他的手性HPLC柱,都是通常可选择的柱。在进行或不进行衍生化的条件下,也使用酶分离。同样地,使用光学活性的起始原料,通过手性合成,也可以获得本发明的光学活性的化合物。

[0175] 为了区分彼此类型不同的异构体,参考IUPAC Rules Section E(Pure Appl Chem 45,11-30,1976)。

[0176] 利用任何合适的本领域的方法,例如,色谱法,尤其是手性色谱法,可以实现本发明化合物的单一立体异构体(例如单一对映异构体或单一非对映异构体)的分离。

[0177] 此外,本发明化合物可以互变异构体形式存在。例如,任何含有咪唑并吡啶部分作为杂芳基基团的本发明化合物可以作为1H互变异构体,或3H互变异构体,或甚至任何量的两种互变异构体的混合物存在,即:



[0179] 本发明包括所有可能的本发明化合物的互变异构体,作为单一互变异构体,或所述互变异构体的任何比例的任何混合物。

[0180] 此外,本发明化合物可以以N-氧化物形式存在,其定义为:本发明化合物的至少一个氮被氧化。本发明包括所有这种可能的N-氧化物。

[0181] 本发明还涉及本文公开的化合物的可用形式,例如代谢物、水合物、溶剂合物、前药、盐尤其是药学上可接受的盐,和/或共沉淀物。

[0182] 本发明化合物可以以水合物或溶剂合物形式存在,其中本发明化合物含有极性溶剂,尤其是例如水、甲醇或乙醇,作为化合物的晶格的结构要素。极性溶剂尤其是水的量,可以以化学计量或非化学计量的比例存在。在化学计量的溶剂合物,例如水合物的情况下,可

以分别是半- (hemi-)、(半-) (semi-)、一-、倍半-、二-、三-、四-、五-溶剂合物或水合物等等。本发明包括所有这种水合物或溶剂合物。

[0183] 此外,本发明化合物可以游离形式存在,例如作为游离碱,或游离酸,或两性离子,或可以以盐形式存在。所述盐可以是药学通常使用的任何盐,无论是有机还是无机加成盐,具体是任何药学上可接受的有机或无机加成盐,或者是用于,例如分离或纯化本发明化合物的盐。

[0184] 术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的相对无毒的无机或有机酸加成盐。例如,参见S.M.Berge,等人“Pharmaceutical Salts,”J.Pharm.Sci.1977,66,1-19。

[0185] 本发明化合物的合适的药学上可接受的盐可以是,例如,链或环中携带氮原子的本发明化合物(例如,在其为足够碱性时)的酸加成盐,例如与无机酸或“矿物酸”形成的酸加成盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、氨基磺酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐或硝酸盐,或与有机酸形成的酸加成盐,例如甲酸盐、乙酸盐、乙酰乙酸盐、丙酮酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、十一烷酸盐、月桂酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、2-(4-羟基苯甲酰基)-苯甲酸盐、樟脑酸盐、肉桂酸盐、环戊丙酸盐、二葡萄糖酸盐、3-羟基-2-萘酸盐、烟酸盐、双羟萘酸盐、果胶质酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、2-羟基乙磺酸盐、衣康酸盐、三氟甲磺酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、萘二磺酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、硬脂酸盐、乳酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、苹果酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、马来酸盐、富马酸盐、D-葡萄糖酸盐、扁桃酸盐、抗坏血酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、天冬氨酸盐、磺基水杨酸盐或硫氰酸盐。

[0186] 此外,本发明化合物(其为足够酸性的)的其它合适的药学上可接受的盐是碱金属盐例如钠或钾盐,碱土金属盐例如钙、镁或锶盐,或铵盐或锌盐,或衍生自氨或来自具有1-20个碳原子的有机伯、仲或叔胺的铵盐,例如来自以下的铵盐:乙胺,二乙胺,三乙胺,乙基二异丙基胺,单乙醇胺,二乙醇胺,三乙醇胺,二环己胺,二甲基氨基乙醇,二乙基氨基乙醇,三(羟基甲基)氨基甲烷,普鲁卡因,二苄胺,N-甲基吗啉,精氨酸,赖氨酸,1,2-乙二胺,N-甲基哌啶,N-甲基-葡萄糖胺,N,N-二甲基-葡萄糖胺,N-乙基-葡萄糖胺,1,6-己二胺,葡萄糖胺,肌氨酸,丝氨酸,2-氨基-1,3-丙二醇,3-氨基-1,2-丙二醇,4-氨基-1,2,3-丁三醇,或与具有1-20个碳原子的季铵离子形成的盐,如来自以下的盐:四甲基铵,四乙基铵,四(正-丙基)铵,四(正丁基)铵,N-苄基-N,N,N-三甲基铵,胆碱或苯甲烃铵(benzalkonium)。

[0187] 本领域技术人员将会进一步认识到,请求保护的化合物的酸加成盐,可以通过许多已知的方法中的任何方法,通过所述化合物与合适的无机或有机酸的反应来制备。或者,通过各种已知的方法,通过本发明的化合物与合适的碱的反应,制备本发明酸性化合物的碱金属或碱土金属盐。

[0188] 本发明包括所有可能的本发明化合物的盐,作为单一盐,或所有盐的任何比例的任何混合物。

[0189] 本发明的一个方面是互变异构体、N-氧化物或其盐,以及互变异构体或N-氧化物的盐。

[0190] 本发明包括本发明化合物的非对映异构体、外消旋体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,以及它们的混合物。

[0191] 在本文中,具体是在实验部分中,对于合成中间体和本发明的实施例,当提及化合

物与相应的碱或酸形成盐形式时(通过各自的制备和/或纯化方法获得),所述盐形式的精确化学计量组成,在大多数情况下是未知的。

[0192] 除非另有说明,否则化学名称或与盐有关的结构式的后缀,例如“盐酸盐”,“三氟乙酸盐”,“钠盐”或“ $x\text{HCl}$ ”,“ $x\text{CF}_3\text{COOH}$ ”,“ $x\text{Na}^+$ ”,例如,表示盐形式,未指定其盐形式的化学计量。

[0193] 这类似地适用于其中通过所述制备和/或纯化方法获得的合成中间体或其实施例化合物或其盐作为溶剂合物,例如水合物的情况,其具有(如果定义了)未知的化学计量组成。

[0194] 此外,本发明包括本发明化合物的所有可能的结晶形式或多晶型物,可以是单一多晶型物,或者是多于一种多晶型物的任何比例的混合物。

[0195] 此外,本发明还包括根据本发明的化合物的前药。术语“前药”在本文中表示这些化合物本身可以是生物活性的或非活性的,但在它们在体内的停留时间内转化(例如代谢或水解)成本发明的化合物。

[0196] 根据某些实施方案,本发明提供通式(I)的化合物,如上,

[0197] 其中

[0198] R^1 代表选自以下的基团:

[0199] $\text{C}_4\text{-C}_8$ -环烷基,

[0200] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:羟基、苯基和 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,

[0201] 且其中所述苯基取代基任选被取代一次,两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基和羟基,

[0202] $-(\text{C}_3\text{-C}_8\text{-环烷基})-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基团,

[0203] 4-7-元杂环烷基、5-至7-元杂环烯基,

[0204] 其中所述4-7-元杂环烷基和所述5-至7-元杂环烯基通过碳原子与分子的其余部分连接,并且其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团: $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基、5-至6-元杂芳基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 和氧代基团 $(=\text{O})$,

[0205] 其中所述5-至6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基和羟基,

[0206] 苯基基团,

[0207] 其任选被取代一次、两次、三次、四次或五次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ -烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ -炔基、芳基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-\text{芳基}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、羟基、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氧基、 $-\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基})$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -卤代烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -环烷氧基、芳基、 $-\text{O-芳基}$ 、氰基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{11})(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{O})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基})_2$ 和 SF_5 ,

[0208] 或

[0209] 其中两个邻位取代基可以一起形成5-或6-元任选的杂环、芳香环或非芳香环,其任选具有1-3个独立地选自以下的杂原子: $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$,且任选地含有C(=O)基团,和其中如此形成的环任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-卤代烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-炔基}$ 、芳基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})\text{-芳基}$ 、 $-\text{芳基}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-环烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷氧基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基})$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-卤代烷氧基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-环烷氧基}$ 、芳基、 $-\text{O-芳基}$ 、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、羟基、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{O})_2$ 和 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,

[0210] 和

[0211] 双环芳基,

[0212] 部分饱和的单环或双环芳基或杂芳基,

[0213] 单环或双环杂芳基,

[0214] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-卤代烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-炔基}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})\text{-芳基}$ 、 $-\text{芳基}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-环烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷氧基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-卤代烷氧基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基})$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-环烷氧基}$ 、芳基、 $-\text{O-芳基}$ 、氰基、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、羟基、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基})$ 、 $-\text{N}(\text{O})_2$ 和 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,

[0215] R^2 代表氢原子或卤素原子,

[0216] R^3 代表选自以下的基团,

[0217] $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基}$,

[0218] 其任选被 $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-环烷基}$ 或 NR^7R^8 基团取代,

[0219] $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-环烷基}$,

[0220] $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-卤代烷基}$,

[0221] $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-羟基烷基}$,

[0222] $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基}$,

[0223] $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-炔基}$,

[0224] $\text{C}_4\text{-C}_8\text{-环烯基}$,

[0225] $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})\text{-N}(\text{R}^7)\text{R}^8$ 基团

[0226] $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})-(4\text{-至}7\text{-元含氮杂环烷基})$ 基团,

[0227] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基通过该杂环烷基的碳原子连接至烷基,

[0228] 且其任选被 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基}$ 取代,和

[0229] 苯基,

[0230] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-卤代烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-炔基}$ 、芳基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})\text{-芳基}$ 、 $-\text{芳基}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-环烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷氧基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基})$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-卤代烷氧基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-环烷氧基}$ 、芳基、 $-\text{O-芳基}$ 、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、羟基、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基})$ 、 $-\text{N}(\text{O})_2$ 和 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,

[0231] R^4 代表选自以下的基团

[0232] $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基}$,

[0233] 其任选被选自以下的基团取代: $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-环烷基}$ 和苯基,

[0234] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-\text{芳基}$ - $(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、羟基、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)_2-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-N(O)_2$ 和 $-N(R^7)(R^8)$,

[0235] C_2-C_6 -烯基,

[0236] C_3-C_8 -环烷基,

[0237] C_2-C_6 -卤代烷基,

[0238] C_2-C_6 -羟基烷基,

[0239] $-(C_2-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,

[0240] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:

[0241] C_1-C_6 -烷基,

[0242] C_3-C_8 -环烷基,

[0243] C_1-C_6 -卤代烷基,其任选被羟基取代,

[0244] C_1-C_6 -羟基烷基,

[0245] $-(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,

[0246] $-(C_1-C_6\text{-烷基})-O-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 基团,

[0247] C_2-C_6 -烯基,

[0248] C_2-C_6 -炔基,

[0249] C_1-C_6 -烷氧基基团,

[0250] C_1-C_6 -烷基硫基和

[0251] $-N(R^7)(R^8)$ 基团,

[0252] $-C(=O)OR^6$ 基团,

[0253] $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团,

[0254] $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 基团,和

[0255] 苯基,

[0256] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-\text{芳基}$ - $(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、羟基、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)_2-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-N(O)_2$ 和 $-N(R^7)(R^8)$,

[0257] R^6 代表氢原子或选自以下的基团:

[0258] C_1-C_6 -烷基和苄基,

[0259] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团:

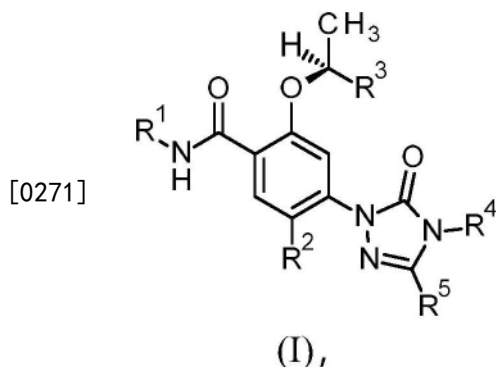
[0260] C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -羟基烷基、 C_3-C_6 -环烷基和 $-(C_2-C_6\text{-烷基})-N(R^9)(R^{10})$ 基团,

[0261] 或

[0262] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示含氮4-至7-元杂环烷基,

[0263] 其任选被选自以下的基团取代: C_1-C_3 -烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$,

- [0264] R^9 和 R^{10} 在每次出现时独立地表示氢原子或 C_1 - C_3 -烷基，
 [0265] 或
 [0266] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示含氮4-至7-元杂环烷基，
 [0267] R^{11} 代表氢原子或选自以下的基团：
 [0268] 氰基和 $-C(=O)$ (C_1 - C_3 -卤代烷基) 基团，
 [0269] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
 [0270] 根据一些实施方案，本发明提供了上述通式 (I) 化合物，



- [0272] 其中：
 [0273] R^1 代表选自以下的基团：
 [0274] C_5 - C_8 -烷基，
 [0275] C_2 - C_8 -卤代烷基，
 [0276] C_4 - C_8 -环烷基，
 [0277] C_1 - C_6 -烷基，其被 C_3 - C_8 -环烷基取代，
 [0278] C_2 - C_6 -烷基，其被氰基或苯基基团取代，
 [0279] C_3 - C_6 -烷基，其被单环或双环杂芳基取代，
 [0280] C_2 - C_6 -羟基烷基，
 [0281] (C_2 - C_6 -羟基烷基) -O- (C_2 - C_6 -烷基) -基团，
 [0282] - (C_3 - C_6 -烷基) -N(R^7) (R^8) 基团，
 [0283] - (C_3 - C_8 -环烷基) -N(R^7) (R^8) 基团，
 [0284] - (C_3 - C_6 -烷基) -C(=O)N(R^7) (R^8) 基团，
 [0285] 4-7-元任选不饱和的杂环基团，
 [0286] 苯基和
 [0287] 单环或双环杂芳基，
 [0288] 其中所述环烷基任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：羟基、苯基和-N(R^7) (R^8)，
 [0289] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_4 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基和羟基，
 [0290] 和
 [0291] 其中所述4-至7-元杂环烷基和5-至7-元杂环烯基任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自以下的基团： C_1 - C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、 $-C(=O)O$ (C_1 - C_4 -烷基)、 $-C(=O)$ (C_1 - C_6 -烷基)、 $-C(=O)$ (C_3 - C_6 -环烷基)、 $-S(=O)_2$ (C_1 - C_6 -烷基) 和氧代基团 (=O)，

[0292] 其中所述5-至6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[0293] 和

[0294] 其中所述4-7-元任选不饱和的杂环基团通过碳原子连接至该分子的其余部分,

[0295] 和

[0296] 其中所述苯基任选被取代一次、两次、三次、四次或五次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-\text{芳基}-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、羟基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-P(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})_2$ 和 SF_5 ,

[0297] 或其中所述苯基的两个邻位取代基可一起形成5-或6-元任选的杂环、芳香环或非芳香环,其任选具有1-3个独立地选自以下的杂原子: $-N=$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$,且任选地含有 $C(=O)$ 基团,和其中如此形成的环任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-\text{芳基}-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(O)OH$ 、羟基、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-N(O)_2$ 和 $-N(R^7)(R^8)$,

[0298] 和

[0299] 其中所述单环或双环杂芳基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-\text{芳基}-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(O)OH$ 、羟基、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-N(O)_2$ 和 $-N(R^7)(R^8)$,

[0300] R^2 代表氢原子或卤素原子,

[0301] R^3 代表选自以下的基团:

[0302] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_4-C_8 -环烯基、 $(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)R^8$ 基团、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-(4\text{-至}7\text{-元含氮杂环烷基})$ 基团和苯基,

[0303] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被 C_3-C_8 -环烷基取代,

[0304] 和

[0305] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基任选被 C_1-C_3 -烷基取代,

[0306] 和

[0307] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基通过该杂环烷基的碳原子连接至烷基,

[0308] 和

[0309] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷$

基)-芳基、-芳基-(C₁-C₆-烷基)、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₆-烷氧基、-O(C₂-C₆-烯基)、C₁-C₆-卤代烷氧基、C₃-C₈-环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(O)OH、羟基、-SH、-S-(C₁-C₆-烷基)、-S-(C₂-C₆-烯基)、-S(=O)₂(C₁-C₆-烷基)、-N(O)₂和-N(R⁷)(R⁸),

[0310] R⁴代表选自以下的基团:

[0311] C₁-C₆-烷基、C₃-C₈-环烷基、C₂-C₆-卤代烷基、C₂-C₆-羟基烷基和-(C₂-

[0312] C₆-烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团,

[0313] 其中所述C₁-C₆-烷基任选被选自以下的基团取代:C₃-C₈-环烷基和苯基,

[0314] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、芳基、-(C₁-C₆-烷基)-芳基、-芳基-(C₁-C₆-烷基)、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₆-烷氧基、-O(C₂-C₆-烯基)、C₁-C₆-卤代烷氧基、C₃-C₈-环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(O)OH、羟基、-SH、-S-(C₁-C₆-烷基)、-S-(C₂-C₆-烯基)、-S(=O)₂(C₁-C₆-烷基)、-N(O)₂和-N(R⁷)(R⁸),

[0315] R⁵代表卤素原子或选自以下的基团:

[0316] C₁-C₆-烷基、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₁-C₆-羟基烷基、(C₁-C₃-烷氧基)-(C₁-C₆-烷基)-基团、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₁-C₆-烷氧基基团、C₁-C₆-烷基硫基基团、-(C₁-C₆-烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团和-N(R⁷)(R⁸)基团,

[0317] R⁶代表氢原子或选自以下的基团:

[0318] C₁-C₆-烷基和苄基,

[0319] R⁷和R⁸在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团:

[0320] C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-羟基烷基和-(C₂-C₆-烷基)-N(R⁹)(R¹⁰)基团,

[0321] 或

[0322] R⁷和R⁸与它们所连接的氮一起表示

[0323] 含氮4-至7-元杂环烷基,

[0324] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基任选被选自以下的基团取代:

[0325] C₁-C₃-烷基、-S(=O)₂(C₁-C₃-烷基)和-C(=O)O(C₁-C₄-烷基),

[0326] R⁹和R¹⁰每次出现独立地表示氢原子或C₁-C₃-烷基,

[0327] 或

[0328] R⁹和R¹⁰与它们所连接的氮一起表示含氮4-至7-元杂环烷基,

[0329] R¹¹代表氢原子或选自以下的基团:

[0330] 氰基和-C(=O)(C₁-C₃-卤代烷基)基团,

[0331] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[0332] 根据一些实施方案,本发明提供了上述通式(I)化合物,其中:

[0333] R¹代表选自以下的基团:

[0334] C₅-C₈-烷基,

[0335] C₂-C₈-卤代烷基,

[0336] C₄-C₈-环烷基,

[0337] C₁-C₆-烷基,其被C₃-C₈-环烷基取代,

[0338] C₂-C₆-烷基,其被氰基或苯基基团取代,

[0339] C₃-C₆-烷基,其被单环或双环杂芳基取代,

- [0340] C_2-C_6 -羟基烷基,
- [0341] $(C_2-C_6$ -羟基烷基)-O- $(C_2-C_6$ -烷基)-基团,
- [0342] $-(C_3-C_6$ -烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团,
- [0343] $-(C_3-C_8$ -环烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团,
- [0344] $-(C_3-C_6$ -烷基)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基团,
- [0345] 4-7-元杂环烷基,
- [0346] 5-至7-元杂环烯基,
- [0347] 苯基和
- [0348] 单环或双环杂芳基,
- [0349] 其中所述环烷基任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:羟基、苯基和-N(R⁷)(R⁸),
- [0350] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,
- [0351] 和
- [0352] 其中所述4-至7-元杂环烷基和5-至7-元杂环烯基任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、-C(=O)O(C_1-C_4 -烷基)、-C(=O)(C_1-C_6 -烷基)、-C(=O)(C_3-C_6 -环烷基)、-S(=O)₂(C_1-C_6 -烷基)和氧代基团(=O),
- [0353] 其中所述5-至6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,
- [0354] 和
- [0355] 其中所述4-7-元任选不饱和的杂环基团通过碳原子连接至该分子的其余部分,
- [0356] 和
- [0357] 其中所述苯基任选被取代一次、两次、三次、四次或五次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、-(C_1-C_6 -烷基)-芳基、-芳基-(C_1-C_6 -烷基)、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、-O(C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、羟基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(O)OH、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C_1-C_6 -烷基)-N(R⁷)(R⁸)、-(C_1-C_6 -烷基)-C(=O)OR⁶、-(C_1-C_6 -烷基)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-SH、-S-(C_1-C_6 -烷基)、-S-(C_2-C_6 -烯基)、-S(=O)₂、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C_1-C_3 -烷基)、-S(=O)(=NR¹¹)(C_1-C_3 -烷基)、-N(O)₂、-P(=O)(C_1-C_3 -烷基)₂和SF₅,
- [0358] 或其中所述苯基的两个邻位取代基可一起形成5-或6-元任选的杂环、芳香环或非芳香环,其任选具有1-3个独立地选自以下的杂原子:-N=、-NH-、-N(R⁷)-、-O-、-S-,且任选地含有C(=O)基团,和其中如此形成的环任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、-(C_1-C_6 -烷基)-芳基、-芳基-(C_1-C_6 -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、-O(C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(O)OH、羟基、-SH、-S-(C_1-C_6 -烷基)、-S-(C_2-C_6 -烯基)、-S(=O)₂(C_1-C_6 -烷基)、-N(O)₂和-N(R⁷)(R⁸),
- [0359] 和
- [0360] 其中所述单环或双环杂芳基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选

自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、- (C_1-C_6 -烷基)-芳基、-芳基- (C_1-C_6 -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、-O (C_2-C_6 -烯基)、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(O)OH、羟基、-SH、-S- (C_1-C_6 -烷基)、-S- (C_2-C_6 -烯基)、-S(=O)₂ (C_1-C_6 -烷基)、-N(O)₂和-N(R⁷) (R⁸)，

[0361] R²代表氢原子或卤素原子，

[0362] R³代表选自以下的基团：

[0363] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_4-C_8 -环烯基、(C_1-C_6 -烷基)-N(R⁷)R⁸基团、- (C_1-

[0364] C_6 -烷基)- (4-至7-元含氮杂环烷基)基团和苯基，

[0365] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被 C_3-C_8 -环烷基取代，

[0366] 和

[0367] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基任选被 C_1-C_3 -烷基取代，

[0368] 和

[0369] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基通过该杂环烷基的碳原子连接至烷基，

[0370] 和

[0371] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、- (C_1-C_6 -烷基)-芳基、-芳基- (C_1-C_6 -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、-O (C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(O)OH、羟基、-SH、-S- (C_1-C_6 -烷基)、-S- (C_2-C_6 -烯基)、-S(=O)₂ (C_1-C_6 -烷基)、-N(O)₂和-N(R⁷) (R⁸)，

[0372] R⁴代表选自以下的基团：

[0373] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_2-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -羟基烷基和- (C_2-C_6 -烷基)-N(R⁷) (R⁸)基团，

[0374] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被选自以下的基团取代： C_3-C_8 -环烷基和苯基，

[0375] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、- (C_1-C_6 -烷基)-芳基、-芳基- (C_1-C_6 -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、-O (C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(O)OH、羟基、-SH、-S- (C_1-C_6 -烷基)、-S- (C_2-C_6 -烯基)、-S(=O)₂ (C_1-C_6 -烷基)、-N(O)₂和-N(R⁷) (R⁸)，

[0376] R⁵代表卤素原子或选自以下的基团：

[0377] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、(C_1-C_3 -烷氧基)- (C_1-C_6 -烷基)-基团、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基基团、 C_1-C_6 -烷基硫基基团、- (C_1-C_6 -烷基)-N(R⁷) (R⁸)基团和-N(R⁷) (R⁸)基团，

[0378] R⁶代表氢原子或选自以下的基团：

[0379] C_1-C_6 -烷基和苄基，

[0380] R⁷和R⁸在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团：

[0381] C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -羟基烷基和- (C_2-C_6 -烷基)-N(R⁹) (R¹⁰)基团，

[0382] 或

[0383] R⁷和R⁸与它们所连接的氮一起表示含氮4-至7-元杂环烷基，

- [0384] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基任选被选自以下的基团取代：
- [0385] C_1-C_3 -烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ ，
- [0386] R^9 和 R^{10} 每次出现独立地表示氢原子或 C_1-C_3 -烷基，
- [0387] 或
- [0388] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示含氮4-至7-元杂环烷基，
- [0389] R^{11} 代表氢原子或选自以下的基团：
- [0390] 氰基和 $-C(=O)(C_1-C_3\text{-卤代烷基})$ 基团，
- [0391] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [0392] 根据一些实施方案，本发明提供了上述通式(I)化合物，其中：
- [0393] R^1 代表选自以下的基团：
- [0394] C_5-C_8 -烷基，
- [0395] C_2-C_8 -卤代烷基，
- [0396] C_4-C_8 -环烷基，
- [0397] 其中所述环烷基任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：羟基、苯基和 $-N(R^7)(R^8)$ ，
- [0398] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，
- [0399] C_1-C_6 -烷基，其被 C_3-C_8 -环烷基取代，
- [0400] C_2-C_6 -烷基，其被氰基、羟基或苯基基团取代，
- [0401] C_3-C_6 -烷基，其被单环或双环杂芳基取代，
- [0402] $(C_2-C_6\text{-羟基烷基})-O-(C_2-C_6\text{-烷基})$ -基团，
- [0403] $-(C_3-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团，
- [0404] $-(C_3-C_8\text{-环烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团，
- [0405] $-(C_3-C_6\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团，
- [0406] 4-至7-元杂环烷基，
- [0407] 其任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 和氧代基团 $(=O)$ ，
- [0408] 其中所述5-至6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，
- [0409] 且其中所述4-至7-元杂环烷基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子链接至该分子的其余部分，
- [0410] 5-至7-元杂环烯基，
- [0411] 其任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自以下的基团：
- [0412] C_1-C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、-
- [0413] $C(=O)(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 和氧代基团 $(=O)$ ，
- [0414] 其中所述5-至6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[0415] 且其中所述5-至7-元杂环烯基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子链接至该分子的其余部分,

[0416] 苯基基团,

[0417] 其中所述苯基任选被取代一次、两次、三次、四次或五次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、羟基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6-烷基)-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6-烷基)-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_6-烷基)-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3-烷基)$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3-烷基)$ 、 $-P(=O)(C_1-C_3-烷基)_2$ 和 SF_5 ,

[0418] 或其中当所述苯基的两个取代基与相邻的环原子连接时,它们任选地以这样的方式彼此连接,即它们共同形成选自以下的基团:

[0419] $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ 和 $-NH-C(=O)-NH-$,

[0420] 茛满基基团,四氢萘基,

[0421] 其中所述茛满基或四氢萘基任选地被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、氰基、羟基和 $-N(R^7)(R^8)$,

[0422] 和

[0423] 单环或双环杂芳基,

[0424] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、氰基、羟基和 $-N(R^7)(R^8)$,

[0425] R^2 代表氢原子或卤素原子,

[0426] R^3 代表选自以下的基团:

[0427] C_1-C_6 -烷基,

[0428] 其任选被 C_3-C_8 -环烷基或 NR^7R^8 基团取代, C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_4-C_8 -环烯基、 $(C_1-C_6-烷基)-N(R^7)R^8$ 基团、 $-(C_1-C_6-烷基)-(4-至7-元含氮杂环烷基)$ 基团和

[0429] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基任选被 C_1-C_3 -烷基取代,

[0430] 和

[0431] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基通过该杂环烷基的碳原子连接至烷基,

[0432] 苯基,

[0433] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[0434] R^4 代表选自以下的基团:

[0435] C_2-C_6 -亚烷基基团、 C_3-C_8 -环烷基、 C_2-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -羟基烷基和 $-(C_2-C_6-烷基)-N(R^7)(R^8)$ 基团,

[0436] C_1-C_6 -烷基,

[0437] 其任选被选自以下的基团取代: C_3-C_8 -环烷基和苯基,

[0438] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或

选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[0439] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团：

[0440] C_1-C_6 -烷基，

[0441] C_3-C_8 -环烷基，

[0442] C_1-C_6 -卤代烷基，

[0443] C_1-C_6 -羟基烷基，其任选被羟基取代，

[0444] $(C_1-C_3$ -烷氧基) - $(C_1-C_6$ -烷基) -基团，

[0445] C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基，

[0446] C_1-C_6 -烷氧基基团，

[0447] C_1-C_6 -烷基硫基基团，

[0448] - $(C_1-C_6$ -烷基) - $N(R^7)$ (R^8) 基团，

[0449] - $N(R^7)$ (R^8) 基团，

[0450] - $C(=O)OR^6$ 基团，

[0451] - $C(=O)N(R^7)$ (R^8) 基团和 - $S(=O)(=NR^{11})$ (C_1-C_3 -烷基) 基团，

[0452] R^6 代表氢原子或选自以下的基团：

[0453] C_1-C_6 -烷基和苄基，

[0454] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团：

[0455] C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -羟基烷基、- $(C_2-C_6$ -烷基) - $N(R^9)$ (R^{10}) 基团和 C_3-C_6 -环烷基，

[0456] 或

[0457] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示含氮4-至7-元杂环烷基，

[0458] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基任选被选自以下的基团取代：

[0459] C_1-C_3 -烷基、- $S(=O)_2$ (C_1-C_3 -烷基) 和 - $C(=O)O$ (C_1-C_4 -烷基)，

[0460] R^9 和 R^{10} 每次出现独立地表示氢原子或

[0461] C_1-C_3 -烷基，

[0462] 或

[0463] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示

[0464] 含氮4-至7-元杂环烷基，

[0465] R^{11} 代表氢原子或选自以下的基团：

[0466] 氰基和 - $C(=O)$ (C_1-C_3 -卤代烷基) 基团，

[0467] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[0468] 根据一些实施方案，本发明提供了上述通式(I)化合物，

[0469] 其中

[0470] R^1 代表选自以下的基团：

[0471] C_4-C_8 -环烷基，

[0472] 其中所述环烷基任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：羟基、苯基和 - $N(R^7)$ (R^8)，

[0473] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[0474] - $(C_3-C_8$ -环烷基) - $N(R^7)$ (R^8) 基团，

[0475] 4-至7-元杂环烷基,

[0476] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 和氧代基团($=O$),

[0477] 其中所述5-至6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[0478] 且其中所述4-至7-元杂环烷基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子链接至该分子的其余部分,

[0479] 5-至7-元杂环烯基,

[0480] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 和氧代基团($=O$),

[0481] 其中所述5-至6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[0482] 且其中所述5-至7-元杂环烯基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子链接至该分子的其余部分,

[0483] 苯基基团,

[0484] 其中所述苯基任选被取代一次、两次、三次、四次或五次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、羟基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-P(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})_2$ 和 SF_5 ,

[0485] 或其中当所述苯基的两个取代基与相邻的环原子连接时,它们任选地以这样的方式彼此连接,即它们共同形成选自以下的基团: $-\text{CH}_2-N(R^7)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-O-\text{CH}_2-$ 、 $-O-\text{CH}_2-C(=O)-\text{NH}-$ 和 $-\text{NH}-C(=O)-\text{NH}-$,

[0486] 茛满基基团,四氢萘基,

[0487] 其中所述茛满基或四氢萘基任选地被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、氰基、羟基和 $-N(R^7)(R^8)$,

[0488] 和

[0489] 单环或双环杂芳基,

[0490] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、氰基、羟基和 $-N(R^7)(R^8)$,

[0491] R^2 代表氢原子或卤素原子,

[0492] R^3 代表选自以下的基团:

[0493] C_1-C_6 -烷基,

[0494] 其任选被 C_3-C_8 -环烷基或 NR^7R^8 基团取代, C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟

基烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_4-C_8 -环烯基、 $(C_1-C_6$ -烷基)- $N(R^7)R^8$ 基团、 $-(C_1-C_6$ -烷基)-(4-至7-元含氮杂环烷基)基团和

[0495] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基任选被 C_1-C_3 -烷基取代，

[0496] 和

[0497] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基通过该杂环烷基的碳原子连接至烷基，

[0498] 苯基，

[0499] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[0500] R^4 代表选自以下的基团：

[0501] C_2-C_6 -亚烷基基团、 C_3-C_8 -环烷基、 C_2-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -羟基烷基和 $-(C_2-C_6$ -烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 基团，

[0502] C_1-C_6 -烷基，

[0503] 其任选被选自以下的基团取代： C_3-C_8 -环烷基和苯基，

[0504] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[0505] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团：

[0506] C_1-C_6 -烷基，

[0507] C_3-C_8 -环烷基，

[0508] C_1-C_6 -卤代烷基，

[0509] C_1-C_6 -羟基烷基，其任选被羟基取代，

[0510] $(C_1-C_3$ -烷氧基)- $(C_1-C_6$ -烷基)-基团，

[0511] C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基，

[0512] C_1-C_6 -烷氧基基团，

[0513] C_1-C_6 -烷基硫基基团，

[0514] $-(C_1-C_6$ -烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 基团，

[0515] $-N(R^7)(R^8)$ 基团，

[0516] $-C(=O)OR^6$ 基团，

[0517] $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团和 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3$ -烷基)基团，

[0518] R^6 代表氢原子或选自以下的基团：

[0519] C_1-C_6 -烷基和苄基，

[0520] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团：

[0521] C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -羟基烷基、 $-(C_2-C_6$ -烷基)- $N(R^9)(R^{10})$ 基团和 C_3-C_6 -环烷基，

[0522] 或

[0523] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示

[0524] 含氮4-至7-元杂环烷基，

[0525] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基任选被选自以下的基团取代：

[0526] C_1-C_3 -烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_3$ -烷基)和 $-C(=O)O(C_1-C_4$ -烷基)，

[0527] R^9 和 R^{10} 每次出现独立地表示氢原子或 C_1-C_3 -烷基，

[0528] 或

- [0529] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示
- [0530] 含氮4-至7-元杂环烷基,
- [0531] R^{11} 代表氢原子或选自以下的基团:
- [0532] 氰基和-C(=O) (C_1 - C_3 -卤代烷基)基团,
- [0533] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [0534] 根据一些实施方案,本发明提供了上述通式(I)化合物,其中:
- [0535] R^1 代表选自以下的基团:
- [0536] C_5 - C_8 -烷基,
- [0537] C_2 - C_8 -卤代烷基,
- [0538] C_4 - C_8 -环烷基,
- [0539] C_1 - C_6 -烷基,其被 C_3 - C_8 -环烷基取代,
- [0540] C_2 - C_6 -烷基,其被氰基或苯基基团取代,
- [0541] C_3 - C_6 -烷基,其被单环或双环杂芳基取代,
- [0542] C_2 - C_6 -羟基烷基,
- [0543] (C_2 - C_6 -羟基烷基)-O- (C_2 - C_6 -烷基)-基团,
- [0544] - (C_3 - C_6 -烷基)-N(R^7) (R^8)基团,
- [0545] - (C_3 - C_8 -环烷基)-N(R^7) (R^8)基团,
- [0546] - (C_3 - C_6 -烷基)-C(=O)N(R^7) (R^8)基团,
- [0547] 4-至7-元杂环烷基,
- [0548] 5-至7-元杂环烯基,苯基基团,茚满基基团,四氢萘基和单环或双环杂芳基,
- [0549] 其中所述环烷基任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:
- [0550] 羟基、苯基和-N(R^7) (R^8),
- [0551] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_4 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基和羟基,
- [0552] 和
- [0553] 其中所述4-至7-元杂环烷基和5-至7-元杂环烯基任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团: C_1 - C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、-C(=O)O (C_1 - C_4 -烷基)、-C(=O) (C_1 - C_6 -烷基)、-C(=O) (C_3 - C_6 -环烷基)、-S(=O)₂ (C_1 - C_6 -烷基)和氧代基团(=O),
- [0554] 其中所述5-至6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:
- [0555] C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_4 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基和羟基,
- [0556] 和
- [0557] 其中所述4-至7-元杂环烷基和5-至7-元杂环烯基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子与分子的其余部分连接,
- [0558] 和
- [0559] 其中所述苯基任选被取代一次、两次、三次、四次或五次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、 C_1 - C_6 -羟基烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -卤代烷氧基、 C_3 - C_8 -环烷氧基、羟基、氰基、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R^7)

(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁-C₆-烷基)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁-C₆-烷基)-C(=O)OR⁶、-(C₁-C₆-烷基)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁-C₃-烷基)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁-C₃-烷基)、-P(=O)(C₁-C₃-烷基)₂和SF₅，

[0560] 或其中当所述苯基的两个取代基与相邻的环原子连接时，它们任选地以这样的方式彼此连接，即它们共同形成选自以下的基团：-CH₂-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-和-NH-C(=O)-NH-，

[0561] 和

[0562] 其中所述茚满基或四氢萘基任选地被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0563] C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-卤代烷氧基、C₃-C₈-环烷氧基、氰基、羟基和-N(R⁷)(R⁸)，和

[0564] 其中所述单环或双环杂芳基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0565] C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-卤代烷氧基、C₃-C₈-环烷氧基、氰基、羟基和-N(R⁷)(R⁸)，

[0566] R²代表氢原子或氟原子，

[0567] R³代表选自以下的基团：

[0568] C₁-C₆-烷基、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₁-C₆-羟基烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₄-C₈-环烯基、(C₁-C₆-烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团、-(C₁-C₆-烷基)-(4-至7-元含氮杂环烷基)基团和苯基，

[0569] 其中所述C₁-C₆-烷基任选被C₃-C₈-环烷基取代，

[0570] 和

[0571] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基任选被C₁-C₃-烷基取代，

[0572] 和

[0573] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基通过该杂环烷基的碳原子连接至烷基，

[0574] 和

[0575] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：C₁-C₃-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₃-烷氧基和羟基，

[0576] R⁴代表选自以下的基团：

[0577] C₁-C₆-烷基、C₃-C₈-环烷基、C₂-C₆-卤代烷基、

[0578] C₂-C₆-羟基烷基和-(C₂-C₆-烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团，

[0579] 其中所述C₁-C₆-烷基任选被选自以下的基团取代：C₃-C₈-环烷基和苯基，

[0580] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0581] C₁-C₃-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₃-烷氧基和羟基，

[0582] R⁵代表卤素原子或选自以下的基团：

[0583] C₁-C₆-烷基、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₁-C₆-羟基烷基、(C₁-C₃-烷氧基)-(C₁-C₆-烷基)-基团、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₁-C₆-烷氧基基团、C₁-C₆-烷基硫基基团、-(C₁-C₆-烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团和-N(R⁷)(R⁸)基团，

- [0584] R^6 代表氢原子或选自以下的基团：
- [0585] C_1-C_6 -烷基和苄基，
- [0586] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团：
- [0587] C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -羟基烷基和- $(C_2-C_6$ -烷基)- $N(R^9)(R^{10})$ 基团，
- [0588] 或
- [0589] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示
- [0590] 含氮4-至7-元杂环烷基，
- [0591] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基任选被选自以下的基团取代：
- [0592] C_1-C_3 -烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_3$ -烷基)和 $-C(=O)O(C_1-C_4$ -烷基)，
- [0593] R^9 和 R^{10} 每次出现独立地表示氢原子或 C_1-C_3 -烷基，
- [0594] 或
- [0595] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示
- [0596] 含氮4-至7-元杂环烷基，
- [0597] R^{11} 代表氢原子或选自以下的基团
- [0598] 氰基和 $-C(=O)(C_1-C_3$ -卤代烷基)基团，
- [0599] 或其互变异构体、N-氧化物或其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [0600] 根据一些实施方案，本发明提供了上述通式(I)化合物，其中：
- [0601] R^1 代表选自以下的基团：
- [0602] C_4-C_8 -环烷基，
- [0603] $-(C_3-C_8$ -环烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 基团，
- [0604] 4-至7-元杂环烷基，
- [0605] 5-至7-元杂环烯基，苯基基团，茚满基基团，四氢萘基和单环或双环杂芳基，
- [0606] 其中所述环烷基任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：羟基、苯基和 $-N(R^7)(R^8)$ ，
- [0607] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，
- [0608] 和
- [0609] 其中所述4-至7-元杂环烷基和5-至7-元杂环烯基任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4$ -烷基)、 $-C(=O)(C_1-C_6$ -烷基)、 $-C(=O)(C_3-C_6$ -环烷基)、 $-S(=O)_2(C_1-C_6$ -烷基)和氧代基团 $(=O)$ ，
- [0610] 其中所述5-至6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，
- [0611] 和
- [0612] 其中所述4-至7-元杂环烷基和5-至7-元杂环烯基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子与分子的其余部分连接，
- [0613] 和
- [0614] 其中所述苯基任选被取代一次、两次、三次、四次或五次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、羟基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)$

(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁-C₆-烷基)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁-C₆-烷基)-C(=O)OR⁶、-(C₁-C₆-烷基)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁-C₃-烷基)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁-C₃-烷基)、-P(=O)(C₁-C₃-烷基)₂和SF₅，

[0615] 或其中当所述苯基的两个取代基与相邻的环原子连接时，它们任选地以这样的方式彼此连接，即它们共同形成选自以下的基团：-CH₂-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-和-NH-C(=O)-NH-，

[0616] 和

[0617] 其中所述茚满基或四氢萘基任选地被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-卤代烷氧基、C₃-C₈-环烷氧基、氰基、羟基和-N(R⁷)(R⁸)，

[0618] 和

[0619] 其中所述单环或双环杂芳基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-卤代烷氧基、C₃-C₈-环烷氧基、氰基、羟基和-N(R⁷)(R⁸)，

[0620] R²代表氢原子或氟原子，

[0621] R³代表选自以下的基团：

[0622] C₁-C₆-烷基、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₁-C₆-羟基烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₄-C₈-环烯基、(C₁-C₆-烷基)-N(R⁷)R⁸基团、-(C₁-C₆-烷基)-(4-至7-元含氮杂环烷基)基团和苯基，

[0623] 其中所述C₁-C₆-烷基任选被C₃-C₈-环烷基取代，

[0624] 和

[0625] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基任选被C₁-C₃-烷基取代，

[0626] 和

[0627] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基通过该杂环烷基的碳原子连接至烷基，

[0628] 和

[0629] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：C₁-C₃-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₃-烷氧基和羟基，

[0630] R⁴代表选自以下的基团：

[0631] C₁-C₆-烷基、C₃-C₈-环烷基、C₂-C₆-卤代烷基、C₂-C₆-羟基烷基和-(C₂-C₆-烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团，

[0632] 其中所述C₁-C₆-烷基任选被选自以下的基团取代：C₃-C₈-环烷基和苯基，

[0633] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：C₁-C₃-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₃-烷氧基和羟基，

[0634] R⁵代表卤素原子或选自以下的基团：

[0635] C₁-C₆-烷基、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₁-C₆-羟基烷基、(C₁-C₃-烷氧基)-(C₁-C₆-烷基)-基团、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₁-C₆-烷氧基基团、C₁-C₆-烷基硫基基团、-(C₁-C₆-烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团和-N(R⁷)(R⁸)基团，

[0636] R⁶代表氢原子或选自以下的基团：

[0637] C₁-C₆-烷基和苄基，

- [0638] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团：
- [0639] C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -羟基烷基和- $(C_2-C_6$ -烷基)- $N(R^9)(R^{10})$ 基团，
- [0640] 或
- [0641] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示
- [0642] 含氮4-至7-元杂环烷基，
- [0643] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基任选被选自以下的基团取代：
- [0644] C_1-C_3 -烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_3$ -烷基)和 $-C(=O)O(C_1-C_4$ -烷基)，
- [0645] R^9 和 R^{10} 每次出现独立地表示氢原子或 C_1-C_3 -烷基，
- [0646] 或
- [0647] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示
- [0648] 含氮4-至7-元杂环烷基，
- [0649] R^{11} 代表氢原子或选自以下的基团：
- [0650] 氰基和 $-C(=O)(C_1-C_3$ -卤代烷基)基团，
- [0651] 或其互变异构体、N-氧化物或其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [0652] 根据一些实施方案，本发明提供了上述通式(I)化合物，其中：
- [0653] R^1 代表选自以下的基团：
- [0654] C_5-C_8 -烷基，
- [0655] C_2-C_8 -卤代烷基，
- [0656] C_4-C_8 -环烷基，
- [0657] 其任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：羟基、苯基和 $-N(R^7)(R^8)$ ，
- [0658] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，
- [0659] C_1-C_3 -烷基，其被 C_3-C_6 -环烷基取代，
- [0660] C_2-C_6 -烷基，其被氰基、羟基或苯基基团取代，
- [0661] C_3-C_6 -烷基，其被单环或双环杂芳基取代，
- [0662] $(C_2-C_3$ -羟基烷基)- $O-(C_2-C_6$ -烷基)-基团，
- [0663] $-(C_3-C_6$ -烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 基团，
- [0664] $-(C_3-C_6$ -环烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 基团，
- [0665] $-(C_3-C_6$ -烷基)- $C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团，
- [0666] 4-至6-元杂环烷基，
- [0667] 其任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4$ -烷基)、 $-C(=O)(C_1-C_3$ -烷基)、 $-C(=O)(C_3-C_6$ -环烷基)、 $-S(=O)_2(C_1-C_3$ -烷基)和氧代基团 $(=O)$ ，
- [0668] 其中所述5-至6-元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，
- [0669] 其中所述4-至6-元杂环烷基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子或氮原子连接至该分子的其余部分，
- [0670] 5-至6-元杂环烯基，

[0671] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和氧代基团($=O$),

[0672] 其中所述5-至6-元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[0673] 其中所述5-至6-元杂环烯基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子或氮原子连接至该分子的其余部分,

[0674] 苯基基团,

[0675] 其任选被取代一次、两次、三次、四次或五次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、 C_1-C_3 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷氧基、羟基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-P(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})_2$ 和 SF_5 ,

[0676] 或其中当所述苯基的两个取代基与相邻的环原子连接时,它们任选地以这样的方式彼此连接,即它们共同形成选自以下的基团: $-\text{CH}_2-N(R^7)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-O-\text{CH}_2-$ 、 $-O-\text{CH}_2-C(=O)-\text{NH}-$ 和 $-\text{NH}-C(=O)-\text{NH}-$,

[0677] 茛满基基团,

[0678] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、 C_1-C_3 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷氧基、氰基、羟基和 $-N(R^7)(R^8)$,

[0679] 四氢萘基和

[0680] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、 C_1-C_3 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷氧基、氰基、羟基和 $-N(R^7)(R^8)$,

[0681] 单环或双环杂芳基,

[0682] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、 C_1-C_3 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷氧基、氰基、羟基和 $-N(R^7)(R^8)$,

[0683] R^2 代表氢原子或卤素原子,

[0684] R^3 代表选自以下的基团:

[0685] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_4-C_6 -环烯基、 $(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)R^8$ 基团、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-(4\text{-至}6\text{-元含氮杂环烷基})$ 基团和苯基,

[0686] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被 C_3-C_6 -环烷基或 NR^7R^8 基团取代,

[0687] 和

[0688] 其中所述4-至6-元含氮杂环烷基任选被 C_1-C_3 -烷基取代,

[0689] 和

[0690] 其中所述4-至6-元含氮杂环烷基通过该杂环烷基的碳原子连接至烷基,

[0691] 和

[0692] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[0693] R^4 代表选自以下的基团:

[0694] C_2-C_6 -亚烷基基团、 C_3-C_6 -环烷基、 C_2-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -羟基烷基和-(C_2-C_6 -烷基)- $N(R^7)$ (R^8)基团,

[0695] C_1-C_6 -烷基,

[0696] 其任选被选自以下的基团取代:

[0697] C_3-C_6 -环烷基和苯基,

[0698] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[0699] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:

[0700] C_1-C_6 -烷基,

[0701] C_3-C_6 -环烷基,

[0702] C_1-C_6 -卤代烷基,其任选被羟基取代,

[0703] C_1-C_6 -羟基烷基,

[0704] (C_1-C_3 -烷氧基)-(C_1-C_6 -烷基)-基团,

[0705] C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基,

[0706] C_1-C_6 -烷氧基基团,

[0707] C_1-C_6 -烷基硫基基团,

[0708] -(C_1-C_6 -烷基)- $N(R^7)$ (R^8)基团,

[0709] - $N(R^7)$ (R^8)基团,

[0710] -C(=O)OR⁶基团,

[0711] -C(=O)N(R^7) (R^8)基团和-S(=O)(=NR¹¹)(C_1-C_3 -烷基)基团,

[0712] R^6 代表氢原子或选自以下的基团:

[0713] C_1-C_4 -烷基和苄基,

[0714] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团:

[0715] C_1-C_3 -烷基、 C_2-C_3 -羟基烷基、-(C_2-C_3 -烷基)- $N(R^9)$ (R^{10})基团和 C_3-C_6 -环烷基,

[0716] 或

[0717] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示

[0718] 含氮4-至6-元杂环烷基,

[0719] 其中所述4-至6-元含氮杂环烷基任选被选自以下的基团取代:

[0720] C_1-C_3 -烷基、-S(=O)₂(C_1-C_3 -烷基)和-C(=O)O(C_1-C_4 -烷基),

[0721] R^9 和 R^{10} 相同或不同地表示氢原子或 C_1-C_3 -烷基,

[0722] 或

[0723] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示

[0724] 含氮4-至6-元杂环烷基,

[0725] R^{11} 代表氢原子或选自以下的基团:

[0726] 氰基和-C(=O)(C_1-C_3 -卤代烷基)基团,

[0727] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[0728] 根据一些实施方案,本发明提供了上述通式(I)化合物,其中:

[0729] R^1 代表选自以下的基团:

[0730] C_4 - C_8 -环烷基,

[0731] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:羟基、苯基和 $-N(R^7)(R^8)$,

[0732] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基和羟基,

[0733] $-(C_3-C_6\text{-环烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,

[0734] $-(C_3-C_6\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团,

[0735] 4-至6-元杂环烷基,

[0736] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团: C_1 - C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和氧代基团($=O$),

[0737] 其中所述5-至6-元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基和羟基,

[0738] 其中所述4-至6-元杂环烷基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子或氮原子连接至该分子的其余部分,

[0739] 5-至6-元杂环烯基,

[0740] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团: C_1 - C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和氧代基团($=O$),

[0741] 其中所述5-至6-元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基和羟基,

[0742] 其中所述5-至6-元杂环烯基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子或氮原子连接至该分子的其余部分,

[0743] 苯基基团,

[0744] 其任选被取代一次、两次、三次、四次或五次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -环烷基、 C_1 - C_3 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -羟基烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基、 C_1 - C_3 -卤代烷氧基、 C_3 - C_6 -环烷氧基、羟基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-P(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})_2$ 和 SF_5 ,

[0745] 或其中当所述苯基的两个取代基与相邻的环原子连接时,它们任选地以这样的方式彼此连接,即它们共同形成选自以下的基团: $-\text{CH}_2-N(R^7)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-O-\text{CH}_2-$ 、 $-O-\text{CH}_2-C(=O)-\text{NH}-$ 和 $-\text{NH}-C(=O)-\text{NH}-$,

[0746] 茛满基基团,

[0747] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -卤代烷基、 C_3 - C_6 -环烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基、 C_1 - C_3 -卤代烷氧基、 C_3 - C_6 -环烷氧

基、氰基、羟基和-N(R⁷)(R⁸),

[0748] 四氢萘基和

[0749] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:
C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-卤代烷基、C₃-C₆-环烷基、C₁-C₃-烷氧基、C₁-C₃-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷氧基、氰基、羟基和-N(R⁷)(R⁸),

[0750] 单环或双环杂芳基,

[0751] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:
C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-卤代烷基、C₃-C₆-环烷基、C₁-C₃-烷氧基、C₁-C₃-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷氧基、氰基、羟基和-N(R⁷)(R⁸),

[0752] R²代表氢原子或卤素原子,

[0753] R³代表选自以下的基团:

[0754] C₁-C₆-烷基、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₁-C₆-羟基烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₄-C₆-环烯基、(C₁-C₆-烷基)-N(R⁷)R⁸基团、-(C₁-C₆-烷基)-(4-至6-元含氮杂环烷基)基团和苯基,

[0755] 其中所述C₁-C₆-烷基任选被C₃-C₆-环烷基或NR⁷R⁸基团取代,

[0756] 和

[0757] 其中所述4-至6-元含氮杂环烷基任选被C₁-C₃-烷基取代,

[0758] 和

[0759] 其中所述4-至6-元含氮杂环烷基通过该杂环烷基的碳原子连接至烷基,

[0760] 和

[0761] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:
C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-卤代烷基、C₁-C₃-烷氧基和羟基,

[0762] R⁴代表选自以下的基团:

[0763] C₂-C₆-亚烷基基团、C₃-C₆-环烷基、C₂-C₆-卤代烷基、C₂-C₆-羟基烷基和-(C₂-C₆-烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团,

[0764] C₁-C₆-烷基,

[0765] 其任选被选自以下的基团取代

[0766] C₃-C₆-环烷基和苯基,

[0767] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:
C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-卤代烷基、C₁-C₃-烷氧基和羟基,

[0768] R⁵代表卤素原子或选自以下的基团:

[0769] C₁-C₆-烷基,

[0770] C₃-C₆-环烷基,

[0771] C₁-C₆-卤代烷基,其任选被羟基取代,

[0772] C₁-C₆-羟基烷基,

[0773] (C₁-C₃-烷氧基)-(C₁-C₆-烷基)-基团,

[0774] C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基,

[0775] C₁-C₆-烷氧基基团,

[0776] C₁-C₆-烷基硫基基团,

- [0777] $-(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [0778] $-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [0779] $-C(=O)OR^6$ 基团,
- [0780] $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团和 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 基团,
- [0781] R^6 代表氢原子或选自以下的基团:
- [0782] $C_1-C_4\text{-烷基}$ 和苄基,
- [0783] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团:
- [0784] $C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $C_2-C_3\text{-羟基烷基}$ 、 $-(C_2-C_3\text{-烷基})-N(R^9)(R^{10})$ 基团和 $C_3-C_6\text{-环烷基}$,
- [0785] 或
- [0786] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示
- [0787] 含氮4-至6-元杂环烷基,
- [0788] 其中所述4-至6-元含氮杂环烷基任选被选自以下的基团取代:
- [0789] $C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$,
- [0790] R^9 和 R^{10} 相同或不同地表示氢原子或 $C_1-C_3\text{-烷基}$,
- [0791] 或
- [0792] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示
- [0793] 含氮4-至6-元杂环烷基,
- [0794] R^{11} 代表氢原子或选自以下的基团:
- [0795] 氰基和 $-C(=O)(C_1-C_3\text{-卤代烷基})$ 基团,
- [0796] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [0797] 根据一些实施方案,本发明提供了上述通式(I)化合物,其中:
- [0798] R^1 代表选自以下的基团:
- [0799] $C_5-C_8\text{-烷基}$ 、 $C_2-C_8\text{-卤代烷基}$ 、 $C_4-C_8\text{-环烷基}$,
- [0800] $C_1-C_3\text{-烷基}$,其被 $C_3-C_6\text{-环烷基}$ 取代,
- [0801] $C_2-C_6\text{-烷基}$,其被氰基或苯基基团取代,
- [0802] $C_3-C_6\text{-烷基}$,其被单环或双环杂芳基取代,
- [0803] $C_2-C_6\text{-羟基烷基}$ 、 $(C_2-C_3\text{-羟基烷基})-O-(C_2-C_6\text{-烷基})$ -基团,
- [0804] $-(C_3-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团、 $-(C_3-C_6\text{-环烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [0805] $-(C_3-C_6\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团,4-至6-元杂环烷基,5-至6-元杂环烯基,苯基基团,茚满基基团,四氢萘基和单环或双环杂芳基,
- [0806] 其中所述环烷基任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:羟基、苯基和 $-N(R^7)(R^8)$,
- [0807] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: $C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $C_1-C_3\text{-卤代烷基}$ 、 $C_1-C_3\text{-烷氧基}$ 和羟基,
- [0808] 和
- [0809] 其中所述4-至6-元杂环烷基和所述5-至6-元杂环烯基任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团: $C_1-C_3\text{-烷基}$ 、5-至6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和氧代基团 $(=O)$,
- [0810] 其中所述5-至6-元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选

自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[0811] 和

[0812] 其中所述4-至6-元杂环烷基和所述5-至6-元杂环烯基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子与分子的其余部分连接，

[0813] 和

[0814] 其中所述苯基任选被取代一次、两次、三次、四次或五次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、 C_1-C_3 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷氧基、羟基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3-烷基)-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3-烷基)-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_3-烷基)-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3-烷基)$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3-烷基)$ 、 $-P(=O)(C_1-C_3-烷基)_2$ 和 SF_5 ，

[0815] 或其中当所述苯基的两个取代基与相邻的环原子连接时，它们任选地以这样的方式彼此连接，即它们共同形成选自以下的基团：

[0816] $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ 和 $-NH-C(=O)-NH-$ ，

[0817] 和

[0818] 其中所述茚满基-或四氢萘基任选地被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0819] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、 C_1-C_3 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷氧基、氰基、羟基和 $-N(R^7)(R^8)$ ，

[0820] 和

[0821] 其中所述单环或双环杂芳基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0822] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、 C_1-C_3 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷氧基、氰基、羟基和 $-N(R^7)(R^8)$ ，

[0823] R^2 代表氢原子或氟原子，

[0824] R^3 代表选自以下的基团：

[0825] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_4-C_6 -环烯基、 $(C_1-C_6-烷基)-N(R^7)R^8$ 基团、 $-(C_1-C_6-烷基)-(4-至6-元含氮杂环烷基)$ 基团和苯基，

[0826] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被 C_3-C_6 -环烷基取代，

[0827] 和

[0828] 其中所述4-至6-元含氮杂环烷基任选被 C_1-C_3 -烷基取代，

[0829] 和

[0830] 其中所述4-至6-元含氮杂环烷基通过该杂环烷基的碳原子连接至烷基，

[0831] 和

[0832] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[0833] R^4 代表选自以下的基团：

[0834] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_2-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -羟基烷基和 $-(C_2-C_6-烷基)-N$

(R⁷) (R⁸) 基团,

[0835] 其中所述C₁-C₆-烷基任选被选自以下的基团取代:C₃-C₆-环烷基和苯基,

[0836] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-卤代烷基、C₁-C₃-烷氧基和羟基,

[0837] R⁵代表卤素原子或选自以下的基团:

[0838] C₁-C₆-烷基、C₃-C₆-环烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₁-C₆-羟基烷基、(C₁-C₃-烷氧基)-(C₁-C₆-烷基)-基团、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₁-C₆-烷氧基基团、C₁-C₆-烷基硫基基团、-(C₁-C₆-烷基)-N(R⁷) (R⁸) 基团和-N(R⁷) (R⁸) 基团,

[0839] R⁶代表氢原子或选自以下的基团:

[0840] C₁-C₄-烷基和苄基,

[0841] R⁷和R⁸在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团:

[0842] C₁-C₃-烷基、C₂-C₃-羟基烷基和-(C₂-C₃-烷基)-N(R⁹) (R¹⁰) 基团,

[0843] 或

[0844] R⁷和R⁸与它们所连接的氮一起表示

[0845] 含氮4-至6-元杂环烷基,

[0846] 其中所述4-至6-元含氮杂环烷基任选被选自以下的基团取代:

[0847] C₁-C₃-烷基、-S(=O)₂(C₁-C₃-烷基)和-C(=O)O(C₁-C₄-烷基),

[0848] R⁹和R¹⁰相同或不同地表示氢原子或C₁-C₃-烷基,

[0849] 或

[0850] R⁹和R¹⁰与它们所连接的氮一起表示

[0851] 含氮4-至6-元杂环烷基,

[0852] R¹¹代表氢原子或选自以下的基团:

[0853] 氰基和-C(=O)(C₁-C₃-卤代烷基)基团,

[0854] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[0855] 根据一些实施方案,本发明提供了上述通式(I)化合物,其中:

[0856] R¹代表选自以下的基团:

[0857] C₄-C₈-环烷基,

[0858] -(C₃-C₆-环烷基)-N(R⁷) (R⁸) 基团,

[0859] 4-至6-元杂环烷基、5-至6-元杂环烯基、苯基基团、茚满基基团、四氢萘基和单环或双环杂芳基,

[0860] 其中所述环烷基任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:羟基、苯基和-N(R⁷) (R⁸),

[0861] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-卤代烷基、C₁-C₃-烷氧基和羟基,

[0862] 和

[0863] 其中所述4-至6-元杂环烷基和所述5-至6-元杂环烯基任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团:C₁-C₃-烷基、5-至6-元杂芳基、-C(=O)O(C₁-C₄-烷基)、-C(=O)(C₁-C₃-烷基)、-C(=O)(C₃-C₆-环烷基)、-S(=O)₂(C₁-C₃-烷基)和氧代基团(=O),

[0864] 其中所述5-至6-元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选

自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[0865] 和

[0866] 其中所述4-至6-元杂环烷基和所述5-至6-元杂环烯基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子与分子的其余部分连接，

[0867] 和

[0868] 其中所述苯基任选被取代一次、两次、三次、四次或五次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、 C_1-C_3 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷氧基、羟基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3-烷基)-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3-烷基)-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_3-烷基)-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3-烷基)$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3-烷基)$ 、 $-P(=O)(C_1-C_3-烷基)_2$ 和 SF_5 ，

[0869] 或其中当所述苯基的两个取代基与相邻的环原子连接时，它们任选地以这样的方式彼此连接，即它们共同形成选自以下的基团： $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ 和 $-NH-C(=O)-NH-$ ，

[0870] 和

[0871] 其中所述茚满基-或四氢萘基任选地被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、 C_1-C_3 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷氧基、氰基、羟基和 $-N(R^7)(R^8)$ ，

[0872] 和

[0873] 其中所述单环或双环杂芳基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、 C_1-C_3 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷氧基、氰基、羟基和 $-N(R^7)(R^8)$ ，

[0874] R^2 代表氢原子或氟原子，

[0875] R^3 代表选自以下的基团：

[0876] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_4-C_6 -环烯基、 $(C_1-C_6-烷基)-N(R^7)R^8$ 基团、 $-(C_1-C_6-烷基)-(4-至6-元含氮杂环烷基)$ 基团和苯基，

[0877] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被 C_3-C_6 -环烷基取代，

[0878] 和

[0879] 其中所述4-至6-元含氮杂环烷基任选被 C_1-C_3 -烷基取代，

[0880] 和

[0881] 其中所述4-至6-元含氮杂环烷基通过该杂环烷基的碳原子连接至烷基，

[0882] 和

[0883] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[0884] R^4 代表选自以下的基团：

[0885] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_2-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -羟基烷基和 $-(C_2-C_6-烷基)-N(R^7)(R^8)$ 基团，

[0886] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被选自以下的基团取代： C_3-C_6 -环烷基和苯基，

[0887] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[0888] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:

[0889] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、(C_1-C_3 -烷氧基)-(C_1-C_6 -烷基)-基团、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基基团、 C_1-C_6 -烷基硫基基团、-(C_1-C_6 -烷基)- $N(R^7)$ (R^8)基团和- $N(R^7)$ (R^8)基团,

[0890] R^6 代表氢原子或选自以下的基团:

[0891] C_1-C_4 -烷基和苄基,

[0892] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_2-C_3 -羟基烷基和-(C_2-C_3 -烷基)- $N(R^9)$ (R^{10})基团,

[0893] 或

[0894] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示

[0895] 含氮4-至6-元杂环烷基,

[0896] 其中所述4-至6-元含氮杂环烷基任选被选自以下的基团取代:

[0897] C_1-C_3 -烷基、- $S(=O)_2$ (C_1-C_3 -烷基)和- $C(=O)O$ (C_1-C_4 -烷基),

[0898] R^9 和 R^{10} 相同或不同地表示氢原子或 C_1-C_3 -烷基,

[0899] 或

[0900] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示

[0901] 含氮4-至6-元杂环烷基,

[0902] R^{11} 代表氢原子或选自以下的基团:

[0903] 氰基和- $C(=O)$ (C_1-C_3 -卤代烷基)基团,

[0904] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[0905] 根据其他实施方案,本发明提供了上述通式(I)化合物,其中:

[0906] R^1 代表选自以下的基团:

[0907] C_5-C_8 -烷基,

[0908] C_4-C_8 -环烷基,

[0909] 其任选被苯基基团取代一次或两次,

[0910] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代

[0911] 基独立地选自卤素原子,

[0912] C_1-C_3 -烷基,其被 C_3-C_6 -环烷基取代,

[0913] C_2-C_6 -烷基,其被羟基或苯基基团取代,

[0914] C_3-C_6 -烷基,其被单环或双环杂芳基取代,

[0915] -(C_3-C_6 -烷基)- $N(R^7)$ (R^8)基团,

[0916] -(C_3-C_6 -烷基)- $C(=O)N(R^7)$ (R^8)基团,

[0917] 4-至6-元杂环烷基,

[0918] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自 C_1-C_3 -烷基,

[0919] 和

[0920] 其通过所述杂环烷基的碳原子链接至该分子的其余部分,

[0921] 苯基基团,

[0922] 其任选被取代一次、两次、三次或四次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-O-C(=O)-(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-S-C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和 $-P(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})_2$,茚满基和

[0923] 单环或双环杂芳基,

[0924] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基和 C_1-C_3 -烷氧基,

[0925] R^2 代表氢原子或卤素原子,

[0926] R^3 代表选自以下的基团:

[0927] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基和苯基,

[0928] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被 C_3-C_6 -环烷基或 NR^7R^8 基团取代,

[0929] R^4 代表选自以下的基团:

[0930] C_2-C_6 -烯基、 C_3-C_6 -环烷基和 C_2-C_6 -羟基烷基,

[0931] C_1-C_6 -烷基,

[0932] 其任选被选自以下的基团取代: C_3-C_6 -环烷基和苯基,

[0933] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:

[0934] C_1-C_6 -烷基,

[0935] C_3-C_6 -环烷基,

[0936] C_1-C_6 -卤代烷基,其任选被羟基取代,

[0937] C_1-C_6 -羟基烷基,

[0938] $(C_1-C_3\text{-烷氧基})-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -基团,

[0939] C_1-C_6 -烷氧基基团,

[0940] C_1-C_6 -烷基硫基基团,

[0941] $-(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,

[0942] $-N(R^7)(R^8)$ 基团,

[0943] $-C(=O)OR^6$ 基团,

[0944] $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团和 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 基团,

[0945] R^6 代表氢原子或 C_1-C_4 -烷基,

[0946] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或 C_1-C_3 -烷基或环丙基,

[0947] R^{11} 代表氢原子,

[0948] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[0949] 根据其他实施方案,本发明提供了上述通式(I)化合物,其中:

[0950] R^1 代表选自以下的基团:

[0951] C_4-C_8 -环烷基,

[0952] 其任选被苯基基团取代一次或两次,

[0953] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子,

[0954] 4-至6-元杂环烷基,

- [0955] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自 C_1-C_3 -烷基,
- [0956] 和
- [0957] 其通过所述杂环烷基的碳原子链接至该分子的其余部分,
- [0958] 苯基基团,
- [0959] 其任选被取代一次、两次、三次或四次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-O-C(=O)-(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-S-C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和 $-P(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})_2$,
- [0960] 茛满基和
- [0961] 单环或双环杂芳基,
- [0962] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基和 C_1-C_3 -烷氧基,
- [0963] R^2 代表氢原子或卤素原子,
- [0964] R^3 代表选自以下的基团:
- [0965] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基和苯基,
- [0966] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被 C_3-C_6 -环烷基或 NR^7R^8 基团取代
- [0967] R^4 代表选自以下的基团:
- [0968] C_2-C_6 -烯基、 C_3-C_6 -环烷基和 C_2-C_6 -羟基烷基、 C_1-C_6 -烷基,
- [0969] 其任选被选自以下的基团取代: C_3-C_6 -环烷基和苯基,
- [0970] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:
- [0971] C_1-C_6 -烷基,
- [0972] C_3-C_6 -环烷基,
- [0973] C_1-C_6 -卤代烷基,其任选被羟基取代,
- [0974] C_1-C_6 -羟基烷基,
- [0975] $(C_1-C_3\text{-烷氧基})-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -基团,
- [0976] C_1-C_6 -烷氧基基团,
- [0977] C_1-C_6 -烷基硫基基团,
- [0978] $-(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [0979] $-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [0980] $-C(=O)OR^6$ 基团,
- [0981] $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团和 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 基团,
- [0982] R^6 代表氢原子或 C_1-C_4 -烷基,
- [0983] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或 C_1-C_3 -烷基或环丙基,
- [0984] R^{11} 代表氢原子,
- [0985] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [0986] 根据其他实施方案,本发明提供了上述通式(I)化合物,其中:
- [0987] R^1 代表选自以下的基团:
- [0988] C_5-C_8 -烷基、 C_4-C_8 -环烷基、

- [0989] C_1-C_3 -烷基,其被 C_3-C_6 -环烷基取代,
- [0990] C_2-C_6 -烷基,其被苯基基团取代,
- [0991] C_3-C_6 -烷基,其被单环或双环杂芳基取代,
- [0992] C_2-C_6 -羟基烷基、- (C_3-C_6 -烷基) - $N(R^7)$ (R^8) 基团、
- [0993] - (C_3-C_6 -烷基) - $C(=O)N(R^7)$ (R^8) 基团、4-至6-元杂环烷基、
- [0994] 苯基基团、茚满基和单环或双环杂芳基,
- [0995] 其中所述环烷基任选被苯基基团取代一次或两次,
- [0996] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子,
- [0997] 和
- [0998] 其中所述4-至6-元杂环烷基任选地被取代一次或两次,每个取代基独立地选自 C_1-C_3 -烷基,
- [0999] 和
- [1000] 其中所述4-至6-元杂环烷基通过所述杂环烷基的碳原子链接至该分子的其余部分,
- [1001] 和
- [1002] 其中所述苯基任选被取代一次、两次、三次或四次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、- $C(=O)OR^6$ 、- $N(R^7)$ (R^8)、- (C_1-C_3 -烷基) - $N(R^7)$ (R^8)、- $S(=O)_2$ (C_1-C_3 -烷基)、- $S(=O)$ ($=NR^{11}$) (C_1-C_3 -烷基) 和 - $P(=O)$ (C_1-C_3 -烷基)₂,
- [1003] 和
- [1004] 其中所述单环或双环杂芳基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基和 C_1-C_3 -烷氧基,
- [1005] R^2 代表氢原子或氟原子,
- [1006] R^3 代表选自以下的基团:
- [1007] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基和苯基,
- [1008] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被 C_3-C_6 -环烷基取代,
- [1009] R^4 代表选自以下的基团:
- [1010] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基和 C_2-C_6 -羟基烷基,
- [1011] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被选自以下的基团取代: C_3-C_6 -环烷基和苯基,
- [1012] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:
- [1013] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、(C_1-C_3 -烷氧基) - (C_1-C_6 -烷基) -基团、 C_1-C_6 -烷氧基基团、 C_1-C_6 -烷基硫基基团、- (C_1-C_6 -烷基) - $N(R^7)$ (R^8) 基团和 - $N(R^7)$ (R^8) 基团,
- [1014] R^6 代表氢原子或 C_1-C_4 -烷基,
- [1015] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或 C_1-C_3 -烷基,
- [1016] R^{11} 代表氢原子,
- [1017] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [1018] 根据其他实施方案,本发明提供了上述通式(I)化合物,其中:

- [1019] R^1 代表选自以下的基团：
- [1020] C_4 - C_8 -环烷基，
- [1021] 4-至6-元杂环烷基，
- [1022] 苯基基团、茛满基和单环或双环杂芳基，
- [1023] 其中所述环烷基任选被苯基基团取代一次或两次，
- [1024] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子，
- [1025] 和
- [1026] 其中所述4-至6-元杂环烷基任选地被取代一次或两次，每个取代基独立地选自 C_1 - C_3 -烷基，
- [1027] 和
- [1028] 其中所述4-至6-元杂环烷基通过所述杂环烷基的碳原子链接至该分子的其余部分，
- [1029] 和
- [1030] 其中所述苯基任选被取代一次、两次、三次或四次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_3 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -羟基烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基、羟基、-C(=O)OR⁶、-N(R⁷) (R⁸)、-(C_1 - C_3 -烷基)-N(R⁷) (R⁸)、-S(=O)₂(C_1 - C_3 -烷基)、-S(=O)(=NR¹¹)(C_1 - C_3 -烷基)和-P(=O)(C_1 - C_3 -烷基)₂，
- [1031] 和
- [1032] 其中所述单环或双环杂芳基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1 - C_3 -烷基和 C_1 - C_3 -烷氧基，
- [1033] R^2 代表氢原子或氟原子，
- [1034] R^3 代表选自以下的基团：
- [1035] C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、 C_2 - C_6 -烯基和苯基，
- [1036] 其中所述 C_1 - C_6 -烷基任选被 C_3 - C_6 -环烷基取代，
- [1037] R^4 代表选自以下的基团：
- [1038] C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_6 -环烷基和 C_2 - C_6 -羟基烷基，
- [1039] 其中所述 C_1 - C_6 -烷基任选被选自以下的基团取代： C_3 - C_6 -环烷基和苯基，
- [1040] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团：
- [1041] C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_6 -环烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、 C_1 - C_6 -羟基烷基、(C_1 - C_3 -烷氧基)-(C_1 - C_6 -烷基)-基团、 C_1 - C_6 -烷氧基基团、 C_1 - C_6 -烷基硫基基团、-(C_1 - C_6 -烷基)-N(R⁷) (R⁸)基团和-N(R⁷) (R⁸)基团，
- [1042] R^6 代表氢原子或 C_1 - C_4 -烷基，
- [1043] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或 C_1 - C_3 -烷基，
- [1044] R^{11} 代表氢原子，
- [1045] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [1046] 根据其他实施方案，本发明提供了上述通式(I)化合物，其中：
- [1047] R^1 代表选自以下的基团：
- [1048] C_5 - C_7 -烷基，

- [1049] C_5 - C_7 -环烷基,
- [1050] C_1 - C_2 -烷基,其被 C_5 - C_7 -环烷基取代,
- [1051] C_2 - C_6 -烷基,其被苯基基团取代,
- [1052] C_2 - C_5 -羟基烷基,
- [1053] $-(C_3-C_5\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [1054] $-(C_3-C_5\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [1055] 5-至6-元杂环烷基,
- [1056] 其任选被 C_1 - C_3 -烷基取代一次或两次,
- [1057] 和
- [1058] 其通过碳原子连接至该分子的其余部分,
- [1059] 苯基基团,
- [1060] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基、羟基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-O-C(=O)-(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-S-C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2-C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)(=NH)(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和
- [1061] 茚满基和
- [1062] 单环杂芳基,
- [1063] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团:
- [1064] C_1 - C_3 -烷基和 C_1 - C_3 -烷氧基,
- [1065] R^2 代表氢原子或卤素原子,
- [1066] R^3 代表选自以下的基团:
- [1067] C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_6 -环烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、 C_2 - C_6 -烯基和苯基,
- [1068] 其中所述 C_1 - C_6 -烷基任选被环丙基或 NR^7R^8 基团取代,
- [1069] R^4 代表选自以下的基团:
- [1070] C_2 - C_4 -烯基、 C_3 - C_6 -环烷基和 C_2 - C_3 -羟基烷基,
- [1071] C_1 - C_5 -烷基,
- [1072] 其任选被选自以下的基团取代:环丙基和苯基,
- [1073] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:
- [1074] C_1 - C_4 -烷基,
- [1075] C_3 - C_6 -环烷基,
- [1076] C_1 - C_3 -卤代烷基,其任选被羟基取代,
- [1077] C_1 - C_3 -羟基烷基,
- [1078] $(C_1-C_3\text{-烷基})-O-(C_1-C_3\text{-烷基})$ -基团,
- [1079] C_1 - C_4 -烷氧基基团,
- [1080] C_1 - C_3 -烷基硫基基团,
- [1081] $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [1082] $-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [1083] $-C(=O)OR^6$ 基团,
- [1084] $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团和 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 基团,

- [1085] R^6 代表氢原子或 C_1-C_3 -烷基，
- [1086] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或 C_1-C_3 -烷基或环丙基，
- [1087] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [1088] 根据其他实施方案，本发明提供了上述通式(I)化合物，其中：
- [1089] R^1 代表选自以下的基团：
- [1090] C_5-C_7 -环烷基，
- [1091] 5-至6-元杂环烷基，
- [1092] 其任选被 C_1-C_3 -烷基取代一次或两次，
- [1093] 和
- [1094] 其通过碳原子连接至该分子的其余部分，
- [1095] 苯基基团，
- [1096] 其任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3-烷基)-N(R^7)(R^8)$ 、 $-O-C(=O)-(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-S-C_1-C_3-烷基$ 、 $-S(=O)_2-C_1-C_3-烷基$ 、 $-S(=O)(=NH)(C_1-C_3-烷基)$ 和
- [1097] 茛满基和
- [1098] 单环杂芳基，
- [1099] 其任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自以下的基团：
- [1100] C_1-C_3 -烷基和 C_1-C_3 -烷氧基，
- [1101] R^2 代表氢原子或卤素原子，
- [1102] R^3 代表选自以下的基团：
- [1103] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基和苯基，
- [1104] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被环丙基或 NR^7R^8 基团取代，
- [1105] R^4 代表选自以下的基团：
- [1106] C_2-C_4 -烯基、 C_3-C_6 -环烷基和 C_1-C_3 -羟基烷基，
- [1107] C_1-C_5 -烷基，
- [1108] 其任选被选自以下的基团取代：环丙基和苯基，
- [1109] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团：
- [1110] C_1-C_4 -烷基，
- [1111] C_3-C_5 -环烷基，
- [1112] C_1-C_3 -卤代烷基，其任选被羟基取代，
- [1113] C_1-C_3 -羟基烷基，
- [1114] $(C_1-C_3-烷基)-O-(C_1-C_3-烷基)-基团$ ，
- [1115] C_1-C_4 -烷氧基基团，
- [1116] C_1-C_3 -烷基硫基基团，
- [1117] $-(C_1-C_3-烷基)-N(R^7)(R^8)$ 基团，
- [1118] R^6 代表氢原子或 C_1-C_3 -烷基，
- [1119] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或 C_1-C_3 -烷基或环丙基，
- [1120] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

- [1121] 根据其他实施方案,本发明提供了上述通式(I)化合物,其中:
- [1122] R^1 代表选自以下的基团:
- [1123] C_5 - C_7 -烷基、 C_5 - C_7 -环烷基、
- [1124] C_1 - C_2 -烷基,其被 C_5 - C_7 -环烷基取代,
- [1125] C_2 - C_5 -羟基烷基、-(C_3 - C_5 -烷基)- $N(R^7)$ (R^8)基团、-(C_3 - C_5 -烷基)- $C(=O)N(R^7)$ (R^8)基团、5-至6-元杂环烷基、苯基基团、茚满基和单环杂芳基,
- [1126] 所述5-至6-元杂环烷基任选地被 C_1 - C_3 -烷基取代一次或两次,
- [1127] 和
- [1128] 其中所述5-至6-元杂环烷基通过所述杂环烷基的碳原子链接至该分子的其余部分,
- [1129] 和
- [1130] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_3 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基、羟基、- $C(=O)OR^6$ 、- $N(R^7)$ (R^8)和-(C_1 - C_3 -烷基)- $N(R^7)$ (R^8),
- [1131] 和
- [1132] 该单环杂芳基任选地被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团: C_1 - C_3 -烷基和 C_1 - C_3 -烷氧基,
- [1133] R^2 代表氢原子或氟原子,
- [1134] R^3 代表选自以下的基团:
- [1135] C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_6 -环烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、 C_2 - C_6 -烯基和苯基,
- [1136] 其中所述 C_1 - C_6 -烷基任选被环丙基取代,
- [1137] R^4 代表选自以下的基团:
- [1138] C_1 - C_5 -烷基、 C_3 - C_6 -环烷基和 C_2 - C_3 -羟基烷基,
- [1139] 其中所述 C_1 - C_4 -烷基任选被选自以下的基团取代:环丙基和苯基,
- [1140] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:
- [1141] C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -环烷基、 C_1 - C_3 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -羟基烷基、(C_1 - C_3 -烷基)-O-(C_1 - C_3 -烷基)-基团、 C_1 - C_4 -烷氧基基团、 C_1 - C_3 -烷基硫基基团、-(C_1 - C_3 -烷基)- $N(R^7)$ (R^8)基团和- $N(R^7)$ (R^8)基团,
- [1142] R^6 代表氢原子或 C_1 - C_3 -烷基,
- [1143] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或 C_1 - C_3 -烷基,
- [1144] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [1145] 根据其他实施方案,本发明提供了上述通式(I)化合物,其中:
- [1146] R^1 代表选自以下的基团:
- [1147] C_5 - C_7 -环烷基,
- [1148] 5-至6-元杂环烷基,
- [1149] 苯基基团,茚满基和单环杂芳基,
- [1150] 该5-至6-元杂环烷基任选地被 C_1 - C_3 -烷基取代一次或两次,
- [1151] 和
- [1152] 其中所述5-至6-元杂环烷基通过所述杂环烷基的碳原子链接至该分子的其余部

分,

[1153] 和

[1154] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 和 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$,

[1155] 和

[1156] 该单环杂芳基任选地被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基和 C_1-C_3 -烷氧基,

[1157] R^2 代表氢原子或氟原子,

[1158] R^3 代表选自以下的基团:

[1159] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基和苯基,

[1160] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被环丙基取代,

[1161] R^4 代表选自以下的基团:

[1162] C_1-C_5 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基和 C_2-C_3 -羟基烷基,

[1163] 其中所述 C_1-C_4 -烷基任选被选自以下的基团取代:环丙基和苯基,

[1164] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:

[1165] C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基,

[1166] C_1-C_3 -羟基烷基、 $(C_1-C_3\text{-烷基})-O-(C_1-C_3\text{-烷基})$ -基团、 C_1-C_4 -烷氧基基团、 C_1-C_3 -烷基硫基基团、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团和 $-N(R^7)(R^8)$ 基团,

[1167] R^6 代表氢原子或 C_1-C_3 -烷基,

[1168] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或 C_1-C_3 -烷基,

[1169] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1170] 根据其他实施方案,本发明提供了上述通式(I)化合物,其中:

[1171] R^1 代表选自以下的基团:

[1172] C_5-C_7 -烷基,

[1173] C_5-C_7 -环烷基,

[1174] C_1-C_2 -烷基,其被 C_5-C_6 -环烷基取代,

[1175] C_2-C_6 -烷基,其被苯基基团取代,

[1176] C_2-C_4 -羟基烷基,

[1177] $-(C_3-C_4\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,

[1178] $CH_3CH_2CH-C(=O)NH_2$ 基团,

[1179] 5-至6-元杂环烷基,

[1180] 其任选被 C_1-C_3 -烷基取代一次或两次,

[1181] 和

[1182] 其通过碳原子连接至该分子的其余部分,

[1183] 苯基基团,

[1184] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-O-C(=O)-(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-S-C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2-C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)(=NH)$

- (C₁-C₃-烷基)和-(C₁-C₃-烷基)-N(R⁷)(R⁸),
- [1185] 茛满基和
- [1186] 单环杂芳基,
- [1187] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团:
- [1188] C₁-C₃-烷基和C₁-C₃-烷氧基,
- [1189] R²代表氢原子或卤素原子,
- [1190] R³代表选自以下的基团:
- [1191] C₁-C₆-烷基、C₃-C₆-环烷基、C₁-C₃-卤代烷基、C₂-C₆-烯基和苯基,
- [1192] 其中所述C₁-C₆-烷基任选被环丙基或N(R⁷)(R⁸)基团取代,
- [1193] R⁴代表选自以下的基团:
- [1194] C₂-C₄-烯基,
- [1195] C₃-C₅-环烷基,
- [1196] C₁-C₃-羟基烷基,
- [1197] C₁-C₄-烷基,
- [1198] 其任选被选自以下的基团取代:环丙基和苯基,
- [1199] R⁵代表卤素原子或选自以下的基团:
- [1200] C₁-C₄-烷基,
- [1201] C₃-C₅-环烷基,
- [1202] C₁-C₃-卤代烷基,其任选被羟基取代,
- [1203] C₁-C₃-羟基烷基,
- [1204] CH₃O-(C₁-C₂-烷基)-基团,
- [1205] C₁-C₃-烷氧基基团,
- [1206] 甲基硫基基团,
- [1207] -(C₁-C₂-烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团,
- [1208] -N(R⁷)(R⁸)基团,
- [1209] -C(=O)OR⁶基团,
- [1210] -C(=O)N(R⁷)(R⁸)基团和
- [1211] -S(=O)(=NR¹¹)(C₁-C₃-烷基)基团,
- [1212] R⁶代表氢原子或甲基,
- [1213] R⁷和R⁸在每次出现时独立地表示氢原子或C₁-C₃-烷基或环丙基,
- [1214] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [1215] 根据其他实施方案,本发明提供了上述通式(I)化合物,其中:
- [1216] R¹代表选自以下的基团:
- [1217] C₅-C₇-环烷基,
- [1218] 5-至6-元杂环烷基,
- [1219] 其任选被C₁-C₃-烷基取代一次或两次,
- [1220] 和
- [1221] 其通过碳原子连接至该分子的其余部分,
- [1222] 苯基基团,

[1223] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-O-C(=O)-(C_1-C_4$ -烷基)、 $-S-C_1-C_3$ -烷基、 $-S(=O)_2-C_1-C_3$ -烷基、 $-S(=O)(=NH)(C_1-C_3$ -烷基)和 $-(C_1-C_3$ -烷基)- $N(R^7)(R^8)$,

[1224] 茛满基和

[1225] 单环杂芳基,

[1226] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团:

[1227] C_1-C_3 -烷基和 C_1-C_3 -烷氧基,

[1228] R^2 代表氢原子或卤素原子,

[1229] R^3 代表选自以下的基团:

[1230] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基和苯基,

[1231] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被环丙基或 $N(R^7)(R^8)$ 基团取代,

[1232] R^4 代表选自以下的基团:

[1233] C_2-C_4 -烯基,

[1234] C_3-C_5 -环烷基,

[1235] C_1-C_3 -羟基烷基,

[1236] C_1-C_4 -烷基,

[1237] 其任选被选自以下的基团取代:环丙基和苯基,

[1238] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:

[1239] C_1-C_4 -烷基,

[1240] C_3-C_5 -环烷基,

[1241] C_1-C_3 -卤代烷基,其任选被羟基取代,

[1242] C_1-C_3 -羟基烷基,

[1243] $CH_3O-(C_1-C_2$ -烷基)-基团,

[1244] C_1-C_3 -烷氧基基团,

[1245] 甲基硫基基团,

[1246] $-(C_1-C_2$ -烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 基团,

[1247] $-N(R^7)(R^8)$ 基团,

[1248] $-C(=O)OR^6$ 基团,

[1249] $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团和

[1250] $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3$ -烷基)基团,

[1251] R^6 代表氢原子或甲基,

[1252] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或 C_1-C_3 -烷基或环丙基,

[1253] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[1254] 根据其他实施方案,本发明提供了上述通式(I)化合物,其中:

[1255] R^1 代表选自以下的基团:

[1256] C_5-C_7 -烷基、 C_5-C_7 -环烷基,

[1257] C_1-C_2 -烷基,其被 C_5-C_6 -环烷基取代,

[1258] C_3-C_4 -羟基烷基、 $-(C_3-C_4$ -烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 基团、 $CH_3CH_2CH-C(=O)NH_2$ 基团、5-至6-

元杂环烷基、苯基基团、茛满基和单环杂芳基，

[1259] 其中所述5-至6-元杂环烷基任选地被 C_1-C_3 -烷基取代一次或两次，

[1260] 和

[1261] 其中所述5-至6-元杂环烷基通过所述杂环烷基的碳原子链接至该分子的其余部分，

[1262] 和

[1263] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 和 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ ，

[1264] 和

[1265] 其中所述单环杂芳基任选地被取代一次或两次，每个取代基独立地选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基和 C_1-C_3 -烷氧基，

[1266] R^2 代表氢原子或氟原子，

[1267] R^3 代表选自以下的基团：

[1268] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基和苯基，

[1269] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被环丙基取代，

[1270] R^4 代表选自以下的基团：

[1271] C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_5 -环烷基和 C_2-C_3 -羟基烷基，

[1272] 其中所述 C_1-C_4 -烷基任选被选自以下的基团取代：

[1273] 环丙基和苯基，

[1274] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团：

[1275] C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1 -卤代烷基，

[1276] C_1-C_3 -羟基烷基、甲氧基- $(C_1-C_2\text{-烷基})$ -基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团、甲基硫基基团、 $-(C_1-C_2\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团和 $-N(R^7)(R^8)$ 基团，

[1277] R^6 代表氢原子或甲基，

[1278] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或 C_1-C_3 -烷基，

[1279] 或其互变异构体、N-氧化物或其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1280] 根据其他实施方案，本发明提供了上述通式(I)化合物，其中：

[1281] R^1 代表选自以下的基团：

[1282] C_5-C_7 -环烷基，

[1283] 5-至6-元杂环烷基、苯基基团、茛满基和单环杂芳基，

[1284] 其中所述5-至6-元杂环烷基任选地被 C_1-C_3 -烷基取代一次或两次，

[1285] 和

[1286] 其中所述5-至6-元杂环烷基通过所述杂环烷基的碳原子链接至该分子的其余部分，

[1287] 和

[1288] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 和 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ ，

[1289] 和

[1290] 其中所述单环杂芳基任选地被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基和 C_1-C_3 -烷氧基,

[1291] R^2 代表氢原子或氟原子,

[1292] R^3 代表选自以下的基团:

[1293] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基和苯基,

[1294] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被环丙基取代,

[1295] R^4 代表选自以下的基团:

[1296] C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_5 -环烷基和 C_2-C_3 -羟基烷基,

[1297] 其中所述 C_1-C_4 -烷基任选被选自以下的基团取代:

[1298] 环丙基和苯基,

[1299] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:

[1300] C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、甲氧基- $(C_1-C_2$ -烷基)-基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团、甲基硫基基团、 $-(C_1-C_2$ -烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 基团和 $-N(R^7)(R^8)$ 基团,

[1301] R^6 代表氢原子或甲基,

[1302] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或 C_1-C_3 -烷基,

[1303] 及其互变异构体、N-氧化物或其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1304] 根据其他实施方案,本发明提供了上述通式(I)化合物,其中:

[1305] R^1 代表选自以下的基团:

[1306] C_5-C_7 -烷基、 C_5-C_7 -环烷基、

[1307] C_1-C_2 -烷基,其被 C_5-C_6 -环烷基取代,

[1308] C_3-C_4 -羟基烷基、 $-(C_3-C_4$ -烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 基团、 $CH_3CH_2CH-C(=O)NH_2$ 基团、5-至6-元杂环烷基、苯基基团、茛满基和单环杂芳基,

[1309] 其中所述5-至6-元杂环烷基选自:

[1310] 四氢呋喃基、四氢-2H-吡喃基和哌啶基,

[1311] 其中5-至6-元杂环烷基任选地被 C_1-C_3 -烷基取代一次或两次,

[1312] 和

[1313] 其中所述5-至6-元杂环烷基通过所述杂环烷基的碳原子链接至该分子的其余部分,

[1314] 和

[1315] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 和 $-(C_1-C_3$ -烷基)- $N(R^7)(R^8)$,

[1316] 和

[1317] 其中所述单环杂芳基选自:噁唑基、吡唑基、吡啶基和嘧啶基,

[1318] 其中单环杂芳基任选地被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团:

C_1-C_3 -烷基和 C_1-C_3 -烷氧基,

[1319] R^2 代表氢原子或氟原子,

[1320] R^3 代表选自以下的基团:

- [1321] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基和苯基，
- [1322] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被环丙基取代，
- [1323] R^4 代表选自以下的基团：
- [1324] C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_5 -环烷基和 C_2-C_3 -羟基烷基，
- [1325] 其中所述 C_1-C_4 -烷基任选被选自以下的基团取代：
- [1326] 环丙基和苯基，
- [1327] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团：
- [1328] C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、甲氧基- (C_1-C_2 -烷基)-基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团、甲基硫基基团、- (C_1-C_2 -烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 基团和- $N(R^7)(R^8)$ 基团，
- [1329] R^6 代表氢原子或甲基，
- [1330] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或 C_1-C_3 -烷基，
- [1331] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [1332] 根据其他实施方案，本发明提供了上述通式(I)化合物，其中：
- [1333] R^1 代表选自以下的基团：
- [1334] 3-戊基、2,2-二甲基丙基、4-庚基、4-氟苯基环丙基、环戊基、环己基、环庚基、环戊基甲基、环己基甲基、1-环己基乙基、1-羟基丙-2-基、2-羟基丙基、1-羟基丁-2-基、1-氰基丁-2-基、1-苯基丁-2-基、1-氨基-2-丙基、1-氨基-2-丁基、1-氨基-1-氧代丁-2-基、茛满-2-基、5-至6-元杂环烷基，其选自：四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基和哌啶-4-基，并且其任选被甲基取代一次或两次，
- [1335] 苯基基团，其任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自：
- [1336] 氟原子或氯原子或选自以下的基团：甲基、乙基、丙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、-O-C(=O)-1,1-二甲基乙基、羟基、-C(=O)OCH₃、-C(=O)NH-环丙基、氨基、甲基氨基、氨基甲基、-S-CH₃、-S(=O)₂CH₃和-S(=O)(NH)CH₃，和
- [1337] 单环杂芳基，其选自
- [1338] 噁唑-2-基、吡唑-3-基、吡唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、喹啉-5-基、吲唑-5-基，并且其任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自甲基和甲氧基，
- [1339] R^2 代表氢原子或氟或氯原子，
- [1340] R^3 代表选自以下的基团：
- [1341] 丙基、2-甲基丙基、3-戊基、环丙基甲基、环丙基、环丙基甲基、环丁基、环戊基、环己基、二氟甲基、三氟甲基、1,1-二氟乙基、丙-2-烯-1-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、N,N-二甲基氨基乙基和苯基，
- [1342] R^4 代表选自以下的基团：
- [1343] 甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基、丙-2-烯-1-基、环丙基甲基、苄基、环丙基、环丁基、环戊基、2-羟基乙基，
- [1344] R^5 代表氯原子或选自以下的基团：
- [1345] 甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、三氟甲基、羟基甲基、1-羟基乙基、2-羟基丙-2-基、1-氯乙基、1-羟基-2,2,2-三氟乙基、1-甲氧基乙基、甲氧基、异丙氧基、甲基硫基、氨基甲基、(甲基氨基)甲基、(二甲基氨基)甲基、1-氨基乙基、

2-氨基乙基、甲基氨基和乙基(甲基)氨基、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)NH$ 环丙基、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 和 $-S(=O)(=NH)CH_3$,

[1346] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[1347] 根据其他实施方案,本发明提供了上述通式(I)化合物,其中:

[1348] R^1 代表选自以下的基团:

[1349] 4-氟苯基环丙基、环戊基、环己基、环庚基、环己基甲基、1-茛满-2-基,

[1350] 5-至6-元杂环烷基,其选自

[1351] 四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基和哌啶-4-基,

[1352] 并且其任选被甲基取代一次或两次,

[1353] 苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自:

[1354] 氟原子或氯原子或选自以下的基团:甲基、乙基、丙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、 $-O-C(=O)-1,1$ -二甲基乙基、羟基、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NH$ -环丙基、氨基、甲基氨基、氨基甲基、 $-S-CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 和 $-S(=O)(NH)CH_3$,和

[1355] 单环杂芳基,其选自

[1356] 噁唑-2-基、吡唑-3-基、吡唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、喹啉-5-基、吲唑-5-基,

[1357] 并且其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自:甲基和甲氧基,

[1358] R^2 代表氢原子或氟或氯原子,

[1359] R^3 代表选自以下的基团:

[1360] 丙基、2-甲基丙基、3-戊基、环丙基甲基、环丙基、环丙基甲基、环丁基、环戊基、环己基、二氟甲基、三氟甲基、1,1-二氟乙基、丙-2-烯-1-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、N,N-二甲基氨基乙基和苯基,

[1361] R^4 代表选自以下的基团:

[1362] 甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基、丙-2-烯-1-基、环丙基甲基、苄基、环丙基、环丁基、环戊基、2-羟基乙基,

[1363] R^5 代表氯原子或选自以下的基团:

[1364] 甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、三氟甲基、羟基甲基、羟基(三氟甲基)甲基、1-羟基乙基、2-羟基丙-2-基、1-氯乙基、1-羟基-2,2,2-三氟乙基、1-甲氧基乙基、甲氧基、异丙氧基、甲基硫基、氨基甲基、(甲基氨基)甲基、(二甲基氨基)甲基、1-氨基乙基、2-氨基乙基、甲基氨基和乙基(甲基)氨基、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)NH$ 环丙基、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 和 $-S(=O)(=NH)CH_3$,

[1365] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[1366] 根据其他实施方案,本发明提供了上述通式(I)化合物,其中:

[1367] R^1 代表选自以下的基团:

[1368] 3-戊基、2,2-二甲基丙基、4-庚基、4-氟苯基环丙基、环戊基、环己基、环庚基、环戊基甲基、环己基甲基、1-环己基乙基、1-羟基丙-2-基、2-羟基丙基、1-羟基丁-2-基、1-氰基丁-2-基、1-苯基丁-2-基、1-氨基-2-丙基、1-氨基-2-丁基、1-氨基-1-氧代丁-2-基、茛满-2-基、

[1369] 5-至6-元杂环烷基,其选自

- [1370] 四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基和哌啶-4-基,
- [1371] 并且其任选被甲基取代一次或两次,
- [1372] 苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自:
- [1373] 氟原子或氯原子或选自以下的基团:甲基、乙基、丙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、-O-C(=O)-1,1-二甲基乙基、羟基、-C(=O)OCH₃、-C(=O)NH-环丙基、氨基、甲基氨基、氨基甲基、-S-CH₃、-S(=O)₂CH₃和-S(=O)(NH)CH₃,和
- [1374] 单环杂芳基,其选自
- [1375] 噁唑-2-基、吡唑-3-基、吡唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、喹啉-5-基、吲唑-5-基,
- [1376] 并且其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自:甲基和甲氧基,
- [1377] R²代表氢原子或氟原子,
- [1378] R³代表选自以下的基团:
- [1379] 丙基、2-甲基丙基、3-戊基、环丙基甲基、环丙基、环丙基甲基、环丁基、环戊基、环己基、二氟甲基、三氟甲基、1,1-二氟乙基、丙-2-烯-1-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、N,N-二甲基氨基乙基和苯基,
- [1380] R⁴代表选自以下的基团:
- [1381] 甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基、丙-2-烯-1-基、环丙基甲基、苄基、环丙基、环丁基、环戊基、2-羟基乙基、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)NH环丙基、-C(=O)N(CH₃)₂和-S(=O)(=NH)CH₃,
- [1382] R⁵代表氯原子或选自以下的基团:
- [1383] 甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、三氟甲基、羟基甲基、羟基(三氟甲基)甲基、1-羟基乙基、2-羟基丙-2-基、1-氯乙基、1-羟基-2,2,2-三氟乙基、1-甲氧基乙基、甲氧基、异丙氧基、甲基硫基、氨基甲基、(甲基氨基)甲基、(二甲基氨基)甲基、1-氨基乙基、2-氨基乙基、甲基氨基和乙基(甲基)氨基,
- [1384] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [1385] 根据其他实施方案,本发明提供了上述通式(I)化合物,其中:
- [1386] R¹代表选自以下的基团:
- [1387] 4-氟苯基环丙基、环戊基、环己基、环庚基、茚满-2-基、5-至6-元杂环烷基,其选自
- [1388] 四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基和哌啶-4-基,
- [1389] 并且其任选被甲基取代一次或两次,
- [1390] 苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自:
- [1391] 氟原子或氯原子或选自以下的基团:甲基、乙基、丙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、-O-C(=O)-1,1-二甲基乙基、羟基、-C(=O)OCH₃、-C(=O)NH-环丙基、氨基、甲基氨基、氨基甲基、-S-CH₃、-S(=O)₂CH₃和-S(=O)(NH)CH₃,和
- [1392] 单环杂芳基,其选自
- [1393] 噁唑-2-基、吡唑-3-基、吡唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、喹啉-5-基、吲唑-5-基,
- [1394] 并且其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自甲基和甲氧基,
- [1395] R²代表氢原子或氟原子,

[1396] R^3 代表选自以下的基团:

[1397] 丙基、2-甲基丙基、3-戊基、环丙基甲基、环丙基、环丙基甲基、环丁基、环戊基、环己基、二氟甲基、三氟甲基、1,1-二氟乙基、丙-2-烯-1-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、N,N-二甲基氨基乙基和苯基,

[1398] R^4 代表选自以下的基团:

[1399] 甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基、丙-2-烯-1-基、环丙基甲基、苄基、环丙基、环丁基、环戊基、2-羟基乙基,

[1400] R^5 代表氯原子或选自以下的基团:

[1401] 甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、三氟甲基、羟基甲基、羟基(三氟甲基)甲基、1-羟基乙基、2-羟基丙-2-基、1-氯乙基、1-羟基-2,2,2-三氟乙基、1-甲氧基乙基、甲氧基、异丙氧基、甲基硫基、氨基甲基、(甲基氨基)甲基、(二甲基氨基)甲基、1-氨基乙基、2-氨基乙基、甲基氨基和乙基(甲基)氨基、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)NH$ 环丙基、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 和 $-S(=O)(=NH)CH_3$,

[1402] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[1403] 根据其他实施方案,本发明提供了上述通式(I)化合物,其中:

[1404] R^1 代表选自以下的基团:

[1405] 3-戊基、2,2-二甲基丙基、4-庚基、环戊基、环己基、环庚基、环戊基甲基、环己基甲基、1-环己基乙基、1-羟基丙-2-基、2-羟基丙基、1-羟基丁-2-基、1-氨基-2-丙基、1-氨基-2-丁基、 $CH_3CH_2CH-C(=O)NH_2$ 、5-至6-元杂环烷基、苯基、茚满-2-基和单环杂芳基,

[1406] 其中所述5-至6-元杂环烷基选自:

[1407] 四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基和哌啶-4-基,

[1408] 其中5-至6-元杂环烷基任选地被甲基取代一次或两次,

[1409] 和

[1410] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自氟原子或氯原子或选自以下的基团:甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、甲氧基、羟基、 $C(=O)OCH_3$ 、氨基、甲基氨基和氨基甲基,

[1411] 和

[1412] 其中所述单环杂芳基选自

[1413] 噁唑-2-基、吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基和嘧啶-4-基,

[1414] 其中单环杂芳基任选地被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团:甲基和甲氧基,

[1415] R^2 代表氢原子或氟原子,

[1416] R^3 代表选自以下的基团:

[1417] 丙基、2-甲基丙基、3-戊基、环丙基甲基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、三氟甲基、烯丙基、2-甲基-丙-烯基和苯基,

[1418] R^4 代表选自以下的基团:

[1419] 甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基、环丙基甲基、苄基、环丙基、环戊基和2-羟基乙基,

[1420] R^5 代表氯原子或选自以下的基团：

[1421] 甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、三氟甲基、羟基甲基、1-羟基乙基、2-羟基丙-2-基、1-甲氧基乙基、甲氧基、异丙氧基、甲基硫基、氨基甲基、(甲基氨基)甲基、(二甲基氨基)甲基、1-氨基乙基、2-氨基乙基、甲基氨基和乙基(甲基)氨基，

[1422] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1423] 根据其他实施方案，本发明提供了上述通式(I)化合物，其中：

[1424] R^1 代表选自以下的基团：

[1425] 环戊基、环己基、环庚基、

[1426] $CH_3CH_2CH-C(=O)NH_2$ 、

[1427] 5-至6-元杂环烷基、苯基、茛满-2-基和单环杂芳基，

[1428] 其中所述5-至6-元杂环烷基选自：

[1429] 四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基和哌啶-4-基，

[1430] 其中5-至6-元杂环烷基任选地被甲基取代一次或两次，

[1431] 和

[1432] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自氟原子或氯原子或选自以下的基团：甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、甲氧基、羟基、 $C(=O)OCH_3$ 、氨基、甲基氨基和氨基甲基，

[1433] 和

[1434] 其中所述单环杂芳基选自：

[1435] 噁唑-2-基、吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基和嘧啶-4-基，

[1436] 其中单环杂芳基任选地被取代一次或两次，每个取代基独立地选自以下的基团：甲基和甲氧基，

[1437] R^2 代表氢原子或氟原子，

[1438] R^3 代表选自以下的基团：

[1439] 丙基、2-甲基丙基、3-戊基、环丙基甲基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、三氟甲基、烯丙基、2-甲基-丙-烯基和苯基，

[1440] R^4 代表选自以下的基团：

[1441] 甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基、环丙基甲基、苄基、环丙基、环戊基和2-羟基乙基，

[1442] R^5 代表氯原子或选自以下的基团：

[1443] 甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、三氟甲基、羟基甲基、1-羟基乙基、2-羟基丙-2-基、1-甲氧基乙基、甲氧基、异丙氧基、甲基硫基、氨基甲基、(甲基氨基)甲基、(二甲基氨基)甲基、1-氨基乙基、2-氨基乙基、甲基氨基和乙基(甲基)氨基，

[1444] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1445] 根据其他实施方案，本发明提供了上述通式(I)化合物，其选自

[1446] 5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-

甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
[1447] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
[1448] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
[1449] 5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
[1450] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
[1451] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,
[1452] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,
[1453] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,
[1454] 5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺,
[1455] 5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲基苯基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,
[1456] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
[1457] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
[1458] 5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
[1459] 5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺,
[1460] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
[1461] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
[1462] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
[1463] N-(2,6-二氟苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
[1464] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
[1465] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺,

- [1466] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(4-甲氧基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1467] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[4-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺,
- [1468] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[2-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺,
- [1469] N-(3-氨基-2-甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1470] N-(2-氰基-6-甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1471] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(3-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1472] N-(2,2-二甲基丙基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1473] N-环庚基-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1474] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-羟基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1475] N-(环己基甲基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1476] N-(1-环己基乙基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物,
- [1477] N-(2,4-二甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1478] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-[2-(甲基氨基)苯基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1479] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-甲氧基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1480] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(3-甲氧基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1481] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2-乙基苯基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1482] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[2-(丙-2-基)苯基]苯甲酰胺,
- [1483] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-(2-丙基苯基)苯甲酰胺,
- [1484] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(4-乙基苯基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1485] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-

2-基氧基]-N-[4-(丙-2-基)苯基]苯甲酰胺,

[1486] N-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[1487] N-(环戊基甲基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[1488] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(4-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[1489] N-(4-氨基-2,6-二甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[1490] N-(2-氨基-4,6-二甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[1491] N-[4-(氨基甲基)-3-甲基苯基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-(戊-2-基氧基)苯甲酰胺,

[1492] 4-(3-环丙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[1493] 4-(3-环丙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[1494] 4-(3-环丙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[1495] 4-(3-环丁基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[1496] 4-(3-环丁基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[1497] 4-(3-环丁基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[1498] 4-(3-环丙基-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[1499] 4-(3-环丙基-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[1500] 4-(3-环丙基-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[1501] 4-(4-环丙基-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[1502] 4-(4-环丙基-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[1503] 4-(4-环丙基-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[1504] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

- [1505] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[4-甲基-5-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1506] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-[4-甲基-5-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1507] 4-(4-环丙基-3-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1508] 4-(4-环丙基-3-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1509] 4-(4-环丙基-3-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1510] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1511] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1512] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1513] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,
- [1514] N-(2,6-二氟苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,
- [1515] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1516] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1517] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(4-氟-2-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1518] 5-氟-4-{3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(2-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1519] 5-氟-N-[(2R)-1-羟基丙-2-基]-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1520] 5-氟-N-[(2R)-1-羟基丁-2-基]-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1521] N-[(2R)-1-氨基-1-氧代丁-2-基]-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1522] 5-氟-N-(庚-4-基)-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1523] 2-(1-环己基乙氧基)-N-(2,4-二甲基苯基)-5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物,
- [1524] N-(2-氨基-6-甲基苯基)-2-(1-环己基乙氧基)-5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲

基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[1525] N-(4-氨基-2-甲基苯基)-2-(1-环己基乙氧基)-5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[1526] 2-(1-环己基乙氧基)-N-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[1527] 5-氟-4-{3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(2-甲基苯基)-2-(戊-2-基氧基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[1528] N-(2-氨基-6-甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-(戊-4-烯-2-基氧基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[1529] N-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-4-{3-[(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2R)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[1530] N-(4-氨基-2-甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[戊-4-烯-2-基氧基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[1531] 5-氟-4-{4-甲基-3-[(甲基氨基)甲基]-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(戊-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[1532] 2-(1-环己基乙氧基)-N-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[1533] 4-[3-(氨基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-N-(2-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[1534] N-[4-氨基-2-(三氟甲基)苯基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[1535] N-[2-(氨基甲基)-6-甲基苯基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[1536] 4-{3-[(1R)-1-氨基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(4-氨基-2-甲基苯基)-2-(1-环己基乙氧基)-5-氟苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[1537] 4-(4-环戊基-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[1538] N-(2,6-二氟苯基)-4-{3-[乙基(甲基)氨基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[1539] N-(2,6-二氟苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[1540] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,单一立体异构体,

[1541] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[1542] N-(2,6-二氟苯基)-4-{3-[(二甲基氨基)甲基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[1543] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(4-甲基-5-氧代-3-丙基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

- [1544] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[4-甲基-3-(甲基硫基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1545] 4-[3-(2-氨基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1546] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[4-甲基-3-(甲基氨基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1547] 4-(3-叔丁基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1548] 4-(3-氯-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1549] 4-[4-(环丙基甲基)-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1550] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-甲基-5-氧代-4-丙基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1551] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1552] N-(2,6-二氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1553] N-(2,6-二氟苯基)-4-[3-乙基-4-(2-羟基乙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1554] 4-(3,4-二乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1555] 4-(4-环丙基-3-甲氧基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1556] 4-(3-氯-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1557] 4-(3-环戊基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1558] 4-[4-(丁-2-基)-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,立体异构体的混合物,
- [1559] 4-[3-(丁-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,立体异构体的混合物,
- [1560] N-(2,6-二氟苯基)-4-[4-乙基-3-(甲基硫基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1561] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-(1-甲氧基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,立体异构体的混合物,
- [1562] N-(2,6-二氟苯基)-4-[4-乙基-5-氧代-3-(丙-2-基氧基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,
- [1563] 4-(4-苄基-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1564] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1565] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1566] N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1567] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1568] 5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1569] 4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1570] 5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1571] 5-氟-4-[3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1572] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1573] 4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1574] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1575] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1576] N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1577] N-(2,6-二氯苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1578] N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1579] N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-[3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1580] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基}苯甲酰胺,

[1581] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基}苯甲酰胺,

[1582] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基}苯甲酰胺,

- [1583] 5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1584] 5-氟-4-{3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1585] 5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1586] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1587] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-{3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1588] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1589] 5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(戊-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1590] 5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(戊-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1591] N-(2,6-二氟苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1592] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(四氢呋喃-3-基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,
- [1593] 5-氟-N-[(2R)-1-羟基丙-2-基]-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1594] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺,
- [1595] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(吡啶-2-基)苯甲酰胺,
- [1596] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(吡啶-4-基)苯甲酰胺,
- [1597] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺,
- [1598] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺,
- [1599] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(噻啶-4-基)苯甲酰胺,
- [1600] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(1,3-噁唑-2-基)苯甲酰胺,
- [1601] 5-氟-N-[(2R)-1-羟基丁-2-基]-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1602] N-环戊基-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-

基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[1603] N-环己基-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[1604] 5-氟-N-(2-羟基丙基)-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[1605] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-苯基苯甲酰胺,

[1606] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

[1607] N-[(2R)-1-氨基丙-2-基]-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[1608] N-[(2R)-1-氨基丁-2-基]-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[1609] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(哌啶-4-基)苯甲酰胺,

[1610] 2-(1-环己基乙氧基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[1611] 2-[(1-环丙基丙-2-基)氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[1612] 2-(1-环戊基乙氧基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[1613] 2-(1-环丙基乙氧基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[1614] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基)-2-(1-苯基乙氧基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[1615] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-[(3-乙基戊-2-基)氧基]-5-氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[1616] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(4-甲基戊-3-烯-2-基)氧基]-N-(戊-3-基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[1617] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基)-2-(戊-4-烯-2-基氧基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[1618] 2-(1-环丁基乙氧基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[1619] 5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(戊-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物,和

[1620] 5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲基苯基)-2-(戊-2-基氧基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[1621] 或其互变异构体、N-氧化物、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[1622] 根据其他实施方案,本发明提供了上述通式(I)化合物,其选自:

- [1623] N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1624] N-(2,6-二氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1625] N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1626] N-(2-氯-6-氟苯基)-2-[[1,1-二氟丙-2-基]氧基]-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺(外消旋体)
- [1627] N-(2-氯-6-氟苯基)-2-[[1,1-二氟丙-2-基]氧基]-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺(外消旋体)
- [1628] N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-环丙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺
- [1629] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-5-氧代-4-丙基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1630] N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-环丁基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1631] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-5-氧代-4-(丙-2-烯-1-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1632] N-(2-氯-6-氟苯基)-2-[[3,3-二氟丁-2-基]氧基]-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟苯甲酰胺(外消旋体),
- [1633] 5-氟-4-[3-(羟基甲基)-5-氧代-4-丙基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1634] N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺
- [1635] N-(2-氯-6-氟苯基)-3-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺
- [1636] N-(6-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1637] N-(6-氯-2-氟-3-羟基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺
- [1638] N-(6-氯-2-氟-3-羟基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1639] 2,2-二甲基丙酸3-氯-4-(4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰氨基)-5-氟苯基酯,
- [1640] N-(2-氯-6-氟-4-羟基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1641] N-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1642] N-(2-氯-6-氟-3-羟基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,

2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1643] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟苯甲酰胺,

[1644] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-[1-(4-氟苯基)环丙基]苯甲酰胺

[1645] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(氧杂环己烷-4-基)苯甲酰胺

[1646] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(1-苯基丁-2-基)苯甲酰胺

[1647] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-[3-(甲基磺酰基)苯基]苯甲酰胺,

[1648] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺,

[1649] N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1650] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-[4-(甲基硫基)苯基]苯甲酰胺,

[1651] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(4-甲基吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

[1652] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-甲基喹啉-5-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

[1653] N-[3-(环丙基氨基甲酰基)苯基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

[1654] N-[2-(二氟甲基)苯基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

[1655] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(6-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

[1656] N-(1-氰基丁-2-基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

[1657] 2-{[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基}-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)苯甲酰胺,

[1658] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-[4-(S-甲基磺亚胺酰基)苯基]苯甲酰胺(立体异构体的混合物),

[1659] N-(2,6-二氟苯基)-4-[4-乙基-3-(S-甲基磺亚胺酰基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺(立体异构体的混合物),

[1660] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-3-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,

[1661] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧

基) 苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,

[1662] 1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-3-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,

[1663] 4-乙基-1-(2-氟-4-[(2-氟-6-甲基苯基)氨基甲酰基]-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,

[1664] 1-(4-[(2,6-二氯苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,

[1665] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-3-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,

[1666] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-3-{[1,1-二氟丙-2-基]氧基} 苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸(外消旋体),

[1667] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,

[1668] 1-(2-氟-4-[(2-氟-6-甲基苯基)氨基甲酰基]-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,

[1669] 1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,

[1670] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯基)-5-氧代-4-丙基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,

[1671] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-5-{[3,3-二氟丁-2-基]氧基}-2-氟苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸(外消旋体),

[1672] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,

[1673] 1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸

[1674] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯基)-5-氧代-4-(丙-2-烯-1-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,

[1675] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯基)-4-环丁基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,

[1676] 1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺,

[1677] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺,

[1678] N-环丙基-1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺,

[1679] 1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯基)-N,4-二甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[1680] 1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[1681] 1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-4-乙基-N,N-二甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[1682] 1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯,

[1683] 5-氟-4-{3-[1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(2-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺(立体异构体的混合物)和

[1684] 4-{4-乙基-5-氧代-3-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺(立体异构体的混合物)

[1685] 或其互变异构体、N-氧化物、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[1686] 根据其他实施方案,本发明提供了上述通式(I)化合物,其在实验部分进行举例说明。

[1687] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,任何化合物选自:

[1688] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[1689] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[1690] 4-(3-环丙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1691] 4-(3-环丙基-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1692] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1693] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1694] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1695] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1696] N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1697] 4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1698] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1699] N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[1700] N-(2,6-二氯苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

- [1701] N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1702] N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-{3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1703] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1704] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-{3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1705] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1706] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1707] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-{3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1708] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [1709] N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1710] N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1711] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-5-氧代-4-丙基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1712] N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-环丁基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1713] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-5-氧代-4-(丙-2-烯-1-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1714] N-(6-氯-2-氟-3-羟基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1715] N-(2-氯-6-氟-4-羟基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1716] N-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1717] N-(2-氯-6-氟-3-羟基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1718] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-3-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,
- [1719] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,
- [1720] 1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-3-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯

基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,

[1721] 4-乙基-1-(2-氟-4-[(2-氟-6-甲基苯基)氨基甲酰基]-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,

[1722] 1-(4-[(2,6-二氯苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,

[1723] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,

[1724] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-5-氧代-4-丙基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,

[1725] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-5-[[3,3-二氟丁-2-基]氧基]-2-氟苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸(外消旋体),

[1726] 1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸

[1727] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-5-氧代-4-(丙-2-烯-1-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,和

[1728] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺,或其互变异构体、N-氧化物、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[1729] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,任何化合物选自:

[1730] 5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯甲酰胺

[1731] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯甲酰胺

[1732] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯甲酰胺

[1733] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯甲酰胺

[1734] 5-氟-4-{3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(2-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯甲酰胺

[1735] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯甲酰胺,单一立体异构体N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯甲酰胺

[1736] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-甲基-5-氧代-4-丙基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯甲酰胺

[1737] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯甲酰胺

[1738] N-(2,6-二氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯甲酰胺

- [1739] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1740] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1741] N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1742] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺
- [1743] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺
- [1744] 4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1745] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1746] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺
- [1747] N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1748] N-(2,6-二氯苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1749] N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1750] N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-[3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1751] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-5-氧代-4-丙基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1752] N-(6-氯-2-氟-3-羟基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [1753] N-(2-氯-6-氟-4-羟基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,和
- [1754] N-(2-氯-6-氟-3-羟基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,或其互变异构体、N-氧化物、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [1755] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,任何化合物选自:
- [1756] 5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲基苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺
- [1757] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,和
- [1758] N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三

唑-1-基]-5-氟-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,或其互变异构体、N-氧化物、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[1759] 在另一实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其为

[1760] 5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲基苯基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺或其互变异构体、N-氧化物、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[1761] 在另一实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其为

[1762] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,和或其互变异构体、N-氧化物、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[1763] 在另一实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其为

[1764] N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,或其互变异构体、N-氧化物、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[1765] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[1766] R^1 代表选自以下的基团:

[1767] C_5-C_8 -烷基,

[1768] C_2-C_8 -卤代烷基,

[1769] C_4-C_8 -环烷基,

[1770] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:羟基、苯基和-N(R^7)(R^8),

[1771] 且其中所述苯基取代基任选被取代一次,两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[1772] C_1-C_6 -烷基,其被 C_3-C_8 -环烷基取代,

[1773] C_2-C_6 -烷基,其被氰基、羟基、 C_3-C_8 -杂环烷基或苯基基团取代,

[1774] C_3-C_6 -烷基,其被单环或双环杂芳基取代,

[1775] (C_2-C_6 -羟基烷基)-O-(C_2-C_6 -烷基)-基团,

[1776] -(C_3-C_6 -烷基)-N(R^7)(R^8)基团,

[1777] -(C_3-C_8 -环烷基)-N(R^7)(R^8)基团,

[1778] -(C_3-C_6 -烷基)-C(=O)N(R^7)(R^8)基团,

[1779] 4-7-元杂环烷基、5-至7-元杂环烯基,

[1780] 其中所述4-7-元杂环烷基和所述5-至7-元杂环烯基通过碳原子与分子的其余部分连接,并且其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、-C(=O)O(C_1-C_4 -烷基)、-C(=O)(C_1-C_6 -烷基)、-C(=O)(C_3-C_6 -环烷基)、-S(=O)₂(C_1-C_6 -烷基)和氧代基团(=O),

[1781] 其中所述5-至6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[1782] 苯基基团,

[1783] 其任选被取代一次、两次、三次、四次或五次,每个取代基独立地选自卤素原子或

选自以下的基团： C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-\text{芳基}$ - $(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、羟基、氰基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-O-C(=O)-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)_2-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-P(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})_2$ 和 SF_5 ，

[1784] 或

[1785] 其中两个邻位取代基可以一起形成5-或6-元任选的杂环、芳香环或非芳香环，其任选具有1-3个独立地选自以下的杂原子： $-N=$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ，且任选地含有 $C(=O)$ 基团，和其中如此形成的环任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-\text{芳基}$ - $(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(O)OH$ 、羟基、 $-\text{SH}$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-N(O)_2$ 和 $-N(R^7)(R^8)$ ，

[1786] 和

[1787] 双环芳基，

[1788] 部分饱和的单环或双环芳基或杂芳基，

[1789] 单环或双环杂芳基，

[1790] 其任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-\text{芳基}$ - $(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $C(=O)OR^6$ 、羟基、 $-\text{SH}$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)_2-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-N(O)_2$ 和 $-N(R^7)(R^8)$ ，

[1791] 或其互变异构体、N-氧化物、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[1792] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：

[1793] R^1 代表选自以下的基团：

[1794] C_5-C_8 -烷基、 C_2-C_8 -卤代烷基、 C_4-C_8 -环烷基、

[1795] C_1-C_6 -烷基，其被 C_3-C_8 -环烷基取代，

[1796] C_2-C_6 -烷基，其被氰基或苯基基团取代，

[1797] C_3-C_6 -烷基，其被单环或双环杂芳基取代，

[1798] C_2-C_6 -羟基烷基、 $(C_2-C_6\text{-羟基烷基})-O-(C_2-C_6\text{-烷基})$ -基团、

[1799] $-(C_3-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团、 $-(C_3-C_8\text{-环烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团、

[1800] $-(C_3-C_6\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团、4-7-元任选不饱和的杂环基团、苯基和单环或双环杂芳基，

[1801] 其中所述环烷基任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：羟基、苯基和 $-N(R^7)(R^8)$ ，

[1802] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1803] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[1804] 和

[1805] 其中所述4-至7-元杂环烷基和5-至7-元杂环烯基任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 和氧代基团($=O$)，

[1806] 其中所述5-至6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[1807] 和

[1808] 其中所述4-7-元任选不饱和的杂环基团通过碳原子连接至该分子的其余部分，

[1809] 和

[1810] 其中所述苯基任选被取代一次、两次、三次、四次或五次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-\text{芳基}-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、羟基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-P(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})_2$ 和 SF_5 ，

[1811] 或其中所述苯基的两个邻位取代基可一起形成5-或6-元任选的杂环、芳香环或非芳香环，其任选具有1-3个独立地选自以下的杂原子： $-N=$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ，且任选地含有 $C(=O)$ 基团，和其中如此形成的环任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-\text{芳基}-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(O)OH$ 、羟基、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-N(O)_2$ 和 $-N(R^7)(R^8)$ ，

[1812] 和

[1813] 其中所述单环或双环杂芳基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-\text{芳基}-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(O)OH$ 、羟基、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-N(O)_2$ 和 $-N(R^7)(R^8)$ ，

[1814] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1815] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：

[1816] R^1 代表选自以下的基团：

[1817] C_5-C_8 -烷基，

[1818] C_2-C_8 -卤代烷基，

[1819] C_4-C_8 -环烷基，

[1820] 其中所述环烷基任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：羟基、苯基和 $-N(R^7)(R^8)$ ，

[1821] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1822] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[1823] C_1-C_6 -烷基,其被 C_3-C_8 -环烷基取代,

[1824] C_2-C_6 -烷基,其被氰基、羟基或苯基基团取代,

[1825] C_3-C_6 -烷基,其被单环或双环杂芳基取代,

[1826] C_2-C_6 -氰基烷基-基团,

[1827] $-(C_2-C_6\text{-烷基})$ 苯基,

[1828] $(C_2-C_6\text{-羟基烷基})-O-(C_2-C_6\text{-烷基})$ -基团,

[1829] $-(C_3-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,

[1830] $-(C_3-C_8\text{-环烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,

[1831] $-(C_3-C_6\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团,

[1832] 4-至7-元杂环烷基,

[1833] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 和氧代基团($=O$),

[1834] 其中所述5-至6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[1835] 且其中所述4-至7-元杂环烷基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子链接至该分子的其余部分,

[1836] 5-至7-元杂环烯基,

[1837] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团:

[1838] C_1-C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 和氧代基团($=O$),

[1839] 其中所述5-至6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[1840] 且其中所述5-至7-元杂环烯基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子链接至该分子的其余部分,

[1841] 苯基基团,其中所述苯基任选被取代一次、两次、三次、四次或五次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、羟基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-P(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})_2$ 和 SF_5 ,

[1842] 或其中当所述苯基的两个取代基与相邻的环原子连接时,它们任选地以这样的方式彼此连接,即它们共同形成选自以下的基团: $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ 和 $-NH-C(=O)-NH-$,

[1843] 茚满基基团、四氢萘基基团,其中所述茚满基或四氢萘基任选地被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_3-

C₈-环烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-卤代烷氧基、C₃-C₈-环烷氧基、氰基、羟基和-N(R⁷)(R⁸), 和 [1844] 单环或双环杂芳基,

[1845] 其中所述单环或双环杂芳基任选被取代一次、两次或三次, 每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-卤代烷氧基、C₃-C₈-环烷氧基、氰基、羟基和-N(R⁷)(R⁸),

[1846] 或其互变异构体、N-氧化物、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[1847] 在其他实施方案中, 本发明提供了上述式(I)化合物, 其中:

[1848] R¹代表选自以下的基团:

[1849] C₅-C₈-烷基、C₂-C₈-卤代烷基、C₄-C₈-环烷基、

[1850] C₁-C₆-烷基, 其被C₃-C₈-环烷基取代,

[1851] C₂-C₆-烷基, 其被氰基或苯基基团取代,

[1852] C₃-C₆-烷基, 其被单环或双环杂芳基取代,

[1853] C₂-C₆-羟基烷基、(C₂-C₆-羟基烷基)-O-(C₂-C₆-烷基)-基团、

[1854] -(C₃-C₆-烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团、-(C₃-C₈-环烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团、

[1855] -(C₃-C₆-烷基)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基团、4-至7-元杂环烷基、5-至7-元杂环烯基、苯基基团、茚满基基团、四氢萘基和单环或双环杂芳基,

[1856] 其中所述环烷基任选被取代一次或两次, 每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: 羟基、苯基和-N(R⁷)(R⁸),

[1857] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次, 每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C₁-C₃-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₃-烷氧基和羟基,

[1858] 和

[1859] 其中所述4-至7-元杂环烷基和5-至7-元杂环烯基任选被取代一次或两次, 每个取代基独立地选自以下的基团: C₁-C₃-烷基、5-至6-元杂芳基、-C(=O)O(C₁-C₄-烷基)、-C(=O)(C₁-C₆-烷基)、-C(=O)(C₃-C₆-环烷基)、-S(=O)₂(C₁-C₆-烷基)和氧代基团(=O),

[1860] 其中所述5-至6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次, 每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1861] C₁-C₃-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₃-烷氧基和羟基,

[1862] 和

[1863] 其中所述4-至7-元杂环烷基和所述5-至7-元杂环烯基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子与分子的其余部分连接,

[1864] 和

[1865] 其中所述苯基任选被取代一次、两次、三次、四次或五次, 每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C₁-C₆-烷基、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₁-C₆-羟基烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-卤代烷氧基、C₃-C₈-环烷氧基、羟基、氰基、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁-C₆-烷基)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁-C₆-烷基)-C(=O)OR⁶、-(C₁-C₆-烷基)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁-C₃-烷基)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁-C₃-烷基)、-P(=O)(C₁-C₃-烷基)₂和SF₅,

[1866] 或其中当所述苯基的两个取代基与相邻的环原子连接时, 它们任选地以这样的方式彼此连接, 即它们共同形成选自以下的基团: -CH₂-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=

O) -NH- 和 -NH-C(=O)-NH- ,

[1867] 和

[1868] 其中所述茚满基或四氢萘基任选地被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、氰基、羟基和-N(R⁷) (R⁸) ,

[1869] 和

[1870] 其中所述单环或双环杂芳基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、氰基、羟基和-N(R⁷) (R⁸) ,

[1871] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1872] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[1873] R¹代表选自以下的基团:

[1874] C_5-C_8 -烷基,

[1875] C_2-C_8 -卤代烷基,

[1876] C_4-C_8 -环烷基,

[1877] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:羟基、苯基和-N(R⁷) (R⁸) ,

[1878] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1879] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[1880] C_1-C_3 -烷基,其被 C_3-C_6 -环烷基取代,

[1881] C_2-C_6 -烷基,其被氰基、羟基或苯基基团取代,

[1882] C_3-C_6 -烷基,其被单环或双环杂芳基取代,

[1883] C_2-C_6 -氰基烷基-基团,

[1884] -(C_2-C_6 -烷基)苯基基团,

[1885] (C_2-C_3 -羟基烷基)-O-(C_2-C_6 -烷基)-基团,

[1886] -(C_3-C_6 -烷基)-N(R⁷) (R⁸) 基团,

[1887] -(C_3-C_6 -环烷基)-N(R⁷) (R⁸) 基团,

[1888] -(C_3-C_6 -烷基)-C(=O)N(R⁷) (R⁸) 基团,

[1889] 4-至6-元杂环烷基,

[1890] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、-C(=O)O(C_1-C_4 -烷基)、-C(=O)(C_1-C_3 -烷基)、-C(=O)(C_3-C_6 -环烷基)、-S(=O)₂(C_1-C_3 -烷基)和氧代基团(=O) ,

[1891] 其中所述5-至6-元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[1892] 其中所述4-至6-元杂环烷基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子或氮原子连接至该分子的其余部分,

[1893] 5-至6-元杂环烯基,

[1894] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、5-至

6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和氧代基团 $(=O)$ ，

[1895] 其中所述5-至6-元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： $C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $C_1-C_3\text{-卤代烷基}$ 、 $C_1-C_3\text{-烷氧基}$ 和羟基，

[1896] 其中所述5-至6-元杂环烯基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子或氮原子连接至该分子的其余部分，

[1897] 苯基基团，

[1898] 其任选被取代一次、两次、三次、四次或五次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： $C_1-C_4\text{-烷基}$ 、 $C_3-C_6\text{-环烷基}$ 、 $C_1-C_3\text{-卤代烷基}$ 、 $C_1-C_3\text{-羟基烷基}$ 、 $C_1-C_3\text{-烷氧基}$ 、 $C_1-C_3\text{-卤代烷氧基}$ 、 $C_3-C_6\text{-环烷氧基}$ 、羟基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-P(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})_2$ 和 SF_5 ，

[1899] 或其中当所述苯基的两个取代基与相邻的环原子连接时，它们任选地以这样的方式彼此连接，即它们共同形成选自以下的基团： $-\text{CH}_2-N(R^7)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-O-\text{CH}_2-$ 、 $-O-\text{CH}_2-C(=O)-\text{NH}-$ 和 $-\text{NH}-C(=O)-\text{NH}-$ ，

[1900] 茛满基基团，

[1901] 其任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： $C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $C_1-C_3\text{-卤代烷基}$ 、 $C_3-C_6\text{-环烷基}$ 、 $C_1-C_3\text{-烷氧基}$ 、 $C_1-C_3\text{-卤代烷氧基}$ 、 $C_3-C_6\text{-环烷氧基}$ 、氰基、羟基和 $-N(R^7)(R^8)$ ，

[1902] 四氢萘基

[1903] 其任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： $C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $C_1-C_3\text{-卤代烷基}$ 、 $C_3-C_6\text{-环烷基}$ 、 $C_1-C_3\text{-烷氧基}$ 、 $C_1-C_3\text{-卤代烷氧基}$ 、 $C_3-C_6\text{-环烷氧基}$ 、氰基、羟基和 $-N(R^7)(R^8)$ ，

[1904] 单环或双环杂芳基，

[1905] 其任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： $C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $C_1-C_3\text{-卤代烷基}$ 、 $C_3-C_6\text{-环烷基}$ 、 $C_1-C_3\text{-烷氧基}$ 、 $C_1-C_3\text{-卤代烷氧基}$ 、 $C_3-C_6\text{-环烷氧基}$ 、氰基、羟基和 $-N(R^7)(R^8)$ ，

[1906] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或其N-氧化物的盐。

[1907] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：

[1908] R^1 代表选自以下的基团：

[1909] $C_5-C_8\text{-烷基}$ 、 $C_2-C_8\text{-卤代烷基}$ 、 $C_4-C_8\text{-环烷基}$ ，

[1910] $C_1-C_3\text{-烷基}$ ，其被 $C_3-C_6\text{-环烷基}$ 取代，

[1911] $C_2-C_6\text{-烷基}$ ，其被氰基或苯基基团取代，

[1912] $C_3-C_6\text{-烷基}$ ，其被单环或双环杂芳基取代，

[1913] $C_2-C_6\text{-羟基烷基}$ 、 $(C_2-C_3\text{-羟基烷基})-O-(C_2-C_6\text{-烷基})$ -基团、

[1914] $-(C_3-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团、 $-(C_3-C_6\text{-环烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团、

[1915] $-(C_3-C_6\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团、4-至6-元杂环烷基、5-至6-元杂环烯基、苯基基团、茛满基基团、四氢萘基和单环或双环杂芳基，

[1916] 其中所述环烷基任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:羟基、苯基和-N(R⁷)(R⁸),

[1917] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-卤代烷基、C₁-C₃-烷氧基和羟基,

[1918] 和

[1919] 其中所述4-至6-元杂环烷基和5-至6-元杂环烯基任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团:C₁-C₃-烷基、5-至6-元杂芳基、-C(=O)O(C₁-C₄-烷基)、-C(=O)(C₁-C₃-烷基)、-C(=O)(C₃-C₆-环烷基)、-S(=O)₂(C₁-C₃-烷基)和氧代基团(=O),

[1920] 其中所述5-至6-元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-卤代烷基、C₁-C₃-烷氧基和羟基,

[1921] 和

[1922] 其中所述4-至6-元杂环烷基和5-至6-元杂环烯基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子与分子的其余部分连接,

[1923] 和

[1924] 其中所述苯基任选被取代一次、两次、三次、四次或五次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-环烷基、C₁-C₃-卤代烷基、C₁-C₃-羟基烷基、C₁-C₃-烷氧基、C₁-C₃-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷氧基、羟基、氰基、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁-C₃-烷基)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁-C₃-烷基)-C(=O)OR⁶、-(C₁-C₃-烷基)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁-C₃-烷基)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁-C₃-烷基)、-P(=O)(C₁-C₃-烷基)₂和SF₅,

[1925] 或其中当所述苯基的两个取代基与相邻的环原子连接时,它们任选地以这样的方式彼此连接,即它们共同形成选自以下的基团:-CH₂-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-和-NH-C(=O)-NH-,和

[1926] 其中所述茚满基-或四氢萘基任选地被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-卤代烷基、C₃-C₆-环烷基、C₁-C₃-烷氧基、C₁-C₃-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷氧基、氰基、羟基和-N(R⁷)(R⁸),

[1927] 和

[1928] 其中所述单环或双环杂芳基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-卤代烷基、C₃-C₆-环烷基、C₁-C₃-烷氧基、C₁-C₃-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷氧基、氰基、羟基和-N(R⁷)(R⁸),

[1929] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1930] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[1931] R¹代表选自以下的基团:

[1932] C₅-C₈-烷基,

[1933] C₄-C₈-环烷基,

[1934] 其任选被苯基基团取代一次或两次,其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子,

[1935] C₁-C₃-烷基,其被C₃-C₆-环烷基取代,

[1936] C₂-C₆-烷基,其被羟基或苯基基团取代,

- [1937] C_3 - C_6 -烷基,其被单环或双环杂芳基取代、
- [1938] C_2 - C_6 -氰基烷基-基团,
- [1939] - (C_2 - C_6 -烷基) 苯基基团,
- [1940] - (C_3 - C_6 -烷基) - $N(R^7)$ (R^8) 基团,
- [1941] - (C_3 - C_6 -烷基) - $C(=O)N(R^7)$ (R^8) 基团,
- [1942] 4-至6-元杂环烷基,
- [1943] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自 C_1 - C_3 -烷基,
- [1944] 和
- [1945] 其通过所述杂环烷基的碳原子链接至该分子的其余部分,
- [1946] 苯基基团,
- [1947] 其任选被取代一次、两次、三次或四次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_3 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -羟基烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基、羟基、- $C(=O)OR^6$ 、- $C(=O)N(R^7)$ (R^8)、 $N(R^7)$ (R^8)、- (C_1 - C_3 -烷基) - $N(R^7)$ (R^8)、- $O-C(=O)-$ (C_1 - C_4 -烷基)、- $S-C_1-C_3$ -烷基、- $S(=O)_2$ (C_1 - C_3 -烷基)、- $S(=O)(=NR^{11})$ (C_1 - C_3 -烷基) 和 - $P(=O)$ (C_1 - C_3 -烷基)₂,
- [1948] 茛满基和
- [1949] 单环或双环杂芳基,
- [1950] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1 - C_3 -烷基和 C_1 - C_3 -烷氧基,
- [1951] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [1952] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [1953] R^1 代表选自以下的基团:
- [1954] C_5 - C_8 -烷基、 C_4 - C_8 -环烷基、
- [1955] C_1 - C_3 -烷基,其被 C_3 - C_6 -环烷基取代,
- [1956] C_2 - C_6 -烷基,其被苯基基团取代,
- [1957] C_3 - C_6 -烷基,其被单环或双环杂芳基取代、
- [1958] C_2 - C_6 -羟基烷基、- (C_3 - C_6 -烷基) - $N(R^7)$ (R^8) 基团、
- [1959] - (C_3 - C_6 -烷基) - $C(=O)N(R^7)$ (R^8) 基团、4-至6-元杂环烷基、苯基基团、茛满基和单环或双环杂芳基,
- [1960] 其中所述环烷基任选被苯基基团取代一次或两次,其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子,
- [1961] 和
- [1962] 其中所述4-至6-元杂环烷基任选地被取代一次或两次,每个取代基独立地选自 C_1 - C_3 -烷基,
- [1963] 和
- [1964] 其中所述4-至6-元杂环烷基通过所述杂环烷基的碳原子链接至该分子的其余部分,
- [1965] 和
- [1966] 其中所述苯基任选被取代一次、两次、三次或四次,每个取代基独立地选自卤素原

子或选自以下的基团： C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和 $-P(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})_2$ ，

[1967] 和

[1968] 其中所述单环或双环杂芳基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基和 C_1-C_3 -烷氧基，

[1969] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[1970] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：

[1971] R^1 代表选自以下的基团：

[1972] C_5-C_7 -烷基，

[1973] C_5-C_7 -环烷基，

[1974] C_1-C_2 -烷基，其被 C_5-C_7 -环烷基取代，

[1975] C_2-C_5 -烷基，其被氰基、羟基或苯基基团取代，

[1976] $-(C_3-C_5\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团，

[1977] $-(C_3-C_5\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团，

[1978] 5-至6-元杂环烷基，

[1979] 其任选被 C_1-C_3 -烷基取代一次或两次，

[1980] 和

[1981] 其通过碳原子连接至该分子的其余部分，

[1982] 苯基基团，

[1983] 其任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-O-C(=O)-(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-S-C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2-C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)(=NH)(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和

[1984] 茛满基和

[1985] 单环杂芳基，

[1986] 其任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基和 C_1-C_3 -烷氧基，

[1987] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[1988] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：

[1989] R^1 代表选自以下的基团：

[1990] C_5-C_7 -烷基、 C_5-C_7 -环烷基、

[1991] C_1-C_2 -烷基，其被 C_5-C_7 -环烷基取代，

[1992] C_2-C_5 -羟基烷基、 $-(C_3-C_5\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团、

[1993] $-(C_3-C_5\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团、5-至6-元杂环烷基、苯基基团、茛满基和单环杂芳基，

[1994] 其中5-至6-元杂环烷基任选地被 C_1-C_3 -烷基取代一次或两次，

[1995] 和

[1996] 其中所述5-至6-元杂环烷基通过所述杂环烷基的碳原子链接至该分子的其余部

分,

[1997] 和

[1998] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 和 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$,

[1999] 和

[2000] 其中单环杂芳基任选地被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基和 C_1-C_3 -烷氧基,

[2001] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2002] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2003] R^1 代表选自以下的基团:

[2004] C_5-C_7 -烷基,

[2005] C_5-C_7 -环烷基,

[2006] C_1-C_2 -烷基,其被 C_5-C_6 -环烷基取代,

[2007] C_3-C_4 -羟基烷基,

[2008] C_3-C_4 -苯基烷基,

[2009] $-(C_3-C_4\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,

[2010] $CH_3CH_2CH-C(=O)NH_2$ 基团,

[2011] 5-至6-元杂环烷基,

[2012] 其任选被 C_1-C_3 -烷基取代一次或两次,

[2013] 和

[2014] 其通过碳原子连接至该分子的其余部分,

[2015] 苯基基团,

[2016] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-O-C(=O)-(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-S-C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2-C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)(=NH)(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$,

[2017] 茚满基和

[2018] 单环杂芳基,

[2019] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团:

[2020] C_1-C_3 -烷基和 C_1-C_3 -烷氧基,

[2021] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[2022] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2023] R^1 代表选自以下的基团:

[2024] C_5-C_7 -烷基、 C_5-C_7 -环烷基、

[2025] C_1-C_2 -烷基,其被 C_5-C_6 -环烷基取代,

[2026] C_3-C_4 -羟基烷基、 $-(C_3-C_4\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团、 $CH_3CH_2CH-C(=O)NH_2$ 基团、5-至6-元杂环烷基、苯基基团、茚满基和单环杂芳基,

[2027] 其中所述5-至6-元杂环烷基选自四氢呋喃基、四氢-2H-吡喃基

- [2028] 和哌啶基,
- [2029] 其中5-至6-元杂环烷基任选地被 C_1-C_3 -烷基取代一次或两次,
- [2030] 和
- [2031] 其中所述5-至6-元杂环烷基通过所述杂环烷基的碳原子链接至该分子的其余部分,
- [2032] 和
- [2033] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 和 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$,
- [2034] 和
- [2035] 其中所述单环杂芳基选自噁唑基、吡唑基、吡啶基和嘧啶基,其中单环杂芳基任选地被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基和 C_1-C_3 -烷氧基,
- [2036] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2037] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2038] R^1 代表选自以下的基团:
- [2039] 3-戊基、2,2-二甲基丙基、4-庚基、4-氟苯基环丙基、环戊基、环己基、环庚基、环戊基甲基、环己基甲基、1-环己基乙基、1-羟基丙-2-基、2-羟基丙基、1-羟基丁-2-基、1-氰基丁-2-基、1-苯基丁-2-基、1-氨基-2-丙基、1-氨基-2-丁基、1-氨基-1-氧代丁-2-基、茚满-2-基、5-至6-元杂环烷基,其选自
- [2040] 四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基和哌啶-4-基,
- [2041] 并且其任选被甲基取代一次或两次,
- [2042] 苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自:
- [2043] 氟原子或氯原子或选自以下的基团:甲基、乙基、丙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、 $-O-C(=O)-1,1$ -二甲基乙基、羟基、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NH$ -环丙基、氨基、甲基氨基、氨基甲基、 $-S-CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 和 $-S(=O)(NH)CH_3$,和
- [2044] 单环杂芳基,其选自
- [2045] 噁唑-2-基、吡唑-3-基、吡唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、喹啉-5-基、吲唑-5-基,
- [2046] 并且其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自甲基和甲氧基,
- [2047] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2048] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2049] R^1 代表选自以下的基团:
- [2050] 3-戊基、2,2-二甲基丙基、4-庚基、4-氟苯基环丙基、环戊基、环己基、环庚基、环戊基甲基、环己基甲基、1-环己基乙基、1-羟基丙-2-基、2-羟基丙基、1-羟基丁-2-基、1-苯基丁-2-基、1-氨基-2-丙基、1-氨基-2-丁基、1-氨基-1-氧代丁-2-基、茚满-2-基、5-至6-元杂环烷基,其选自
- [2051] 四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基和哌啶-4-基,
- [2052] 并且其任选被甲基取代一次或两次,
- [2053] 苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自氟原子或氯原

子或选自以下的基团:

[2054] 甲基、乙基、丙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、 $-O-C(=O)-1,1$ -二甲基乙基、羟基、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NH$ -环丙基、氨基、甲基氨基、氨基甲基、 $-S-CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 和 $-S(=O)(NH)CH_3$,和

[2055] 单环杂芳基,其选自

[2056] 噁唑-2-基、吡唑-3-基、吡唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、喹啉-5-基、吡唑-5-基,

[2057] 并且其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自甲基和甲氧基,

[2058] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[2059] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2060] R^1 代表选自以下的基团:

[2061] 3-戊基、2,2-二甲基丙基、4-庚基、环戊基、环己基、环庚基、环戊基甲基、环己基甲基、1-环己基乙基、1-羟基丙-2-基、2-羟基丙基、1-羟基丁-2-基、1-氨基-2-丙基、1-氨基-2-丁基、 $CH_3CH_2CH-C(=O)NH_2$ 、5-至6-元杂环烷基、苯基、茚满基和单环杂芳基,

[2062] 其中所述5-至6-元杂环烷基选自

[2063] 四氢呋喃基、四氢-2H-吡喃基和哌啶基,

[2064] 其中5-至6-元杂环烷基任选地被甲基取代一次或两次,

[2065] 和

[2066] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自氟原子或氯原子或选自以下的基团:

[2067] 甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、甲氧基、羟基、 $C(=O)OCH_3$ 、氨基、甲基氨基和氨基甲基,

[2068] 和

[2069] 其中所述单环杂芳基选自

[2070] 噁唑基、吡唑基、吡啶基和嘧啶基,

[2071] 其中单环杂芳基任选地被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团:甲基和甲氧基,

[2072] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2073] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2074] R^1 代表选自以下的基团:

[2075] 3-戊基、2,2-二甲基丙基、4-庚基、环戊基、环己基、环庚基、环戊基甲基、环己基甲基、1-环己基乙基、1-羟基丙-2-基、2-羟基丙基、1-羟基丁-2-基、1-氨基-2-丙基、1-氨基-2-丁基、 $CH_3CH_2CH-C(=O)NH_2$ 、5-至6-元杂环烷基、苯基、茚满-2-基和单环杂芳基,

[2076] 其中所述5-至6-元杂环烷基选自

[2077] 四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基和哌啶-4-基,

[2078] 其中5-至6-元杂环烷基任选地被甲基取代一次或两次,

[2079] 和

[2080] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自氟原子或氯原子或选自以下的基团:

[2081] 甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、甲氧基、羟基、 $C(=O)OCH_3$ 、氨基、甲基氨基和氨基甲基，

[2082] 和

[2083] 其中所述单环杂芳基选自

[2084] 噁唑-2-基、吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基和嘧啶-4-基，

[2085] 其中单环杂芳基任选地被取代一次或两次，每个取代基独立地选自以下的基团：

[2086] 甲基和甲氧基，

[2087] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2088] 根据其他实施方案，本发明提供了通式(I)化合物，其中

[2089] R^1 代表苯基，其任选被取代一次、两次、三次、四次或五次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、羟基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6-烷基)-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6-烷基)-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_6-烷基)-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3-烷基)$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3-烷基)$ 、 $-P(=O)(C_1-C_3-烷基)_2$ 和 SF_5 ，

[2090] 或其中当所述苯基的两个取代基与相邻的环原子连接时，它们任选地以这样的方式彼此连接，即它们共同形成选自以下的基团：

[2091] $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ 和 $-NH-C(=O)-NH-$ ，及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2092] 根据其他实施方案，本发明提供了通式(I)化合物，其中 R^1 代表苯基基团，其任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自羟基、氟原子、氯原子和甲基，

[2093] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2094] 根据其他实施方案，本发明提供了通式(I)化合物，其中

[2095] R^1 代表苯基基团，其任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基。

[2096] 根据其他实施方案，本发明提供了通式(I)化合物，其中

[2097] R^1 代表 C_4-C_8 -环烷基或 $-(C_3-C_8-环烷基)-N(R^7)(R^8)$ 基团，其任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：羟基、苯基和 $-N(R^7)(R^8)$ ，

[2098] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基。

[2099] 根据其他实施方案，本发明提供了通式(I)化合物，其中

[2100] R^1 代表4-至7-元杂环烷基或5-至7-元杂环烯基，其中所述4-至7-元杂环烷基和5-至7-元杂环烯基任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-C(=O)(C_1-C_6-烷基)$ 、 $-C(=O)(C_3-C_6-环烷基)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6-烷基)$ 和氧代基团 $(=O)$ ，

[2101] 且其中所述4-至7-元杂环烷基和5-至7-元杂环烯基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子与分子的其余部分连接。

[2102] 根据其他实施方案，本发明提供了通式(I)化合物，其中 R^1 代表茛满基基团、四氢

萘基和单环或双环杂芳基,

[2103] 其中所述茛满基或四氢萘基任选地被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[2104] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、氰基、羟基和 $-N(R^7)(R^8)$,

[2105] 其中所述单环或双环杂芳基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[2106] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、氰基、羟基和 $-N(R^7)(R^8)$,

[2107] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2108] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2109] R^1 代表选自以下的基团:

[2110] C_5-C_8 -烷基,

[2111] C_2-C_8 -卤代烷基,

[2112] C_4-C_8 -环烷基,

[2113] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[2114] 羟基、苯基和 $-N(R^7)(R^8)$,

[2115] 且其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[2116] $-(C_3-C_8\text{-环烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,

[2117] $-(C_3-C_6\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团,

[2118] 4-7-元杂环烷基、5-至7-元杂环烯基,

[2119] 其中所述4-7-元杂环烷基和所述5-至7-元杂环烯基通过碳原子与分子的其余部分连接,并且其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 和氧代基团 $(=O)$,

[2120] 其中所述5-至6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[2121] 苯基基团,

[2122] 其任选被取代一次、两次、三次、四次或五次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-\text{芳基}-C_1-C_6\text{-烷基}$ 、羟基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-O-C(=O)-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)_2-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-P(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})_2$ 和 SF_5 ,

[2123] 或

[2124] 其中两个邻位取代基可以一起形成5-或6-元任选的杂环、芳香环或非芳香环,其

任选具有1-3个独立地选自以下的杂原子： $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ ，且任选地含有C(=O)基团，和其中如此形成的环任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2125] $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-卤代烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-炔基}$ 、芳基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})\text{-芳基}$ 、 $-\text{芳基}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-环烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷氧基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基})$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-卤代烷氧基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-环烷氧基}$ 、芳基、 $-\text{O-芳基}$ 、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、羟基、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基})$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{O})_2$ 和 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ ，

[2126] 和

[2127] 单环或双环杂芳基，

[2128] 其任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2129] $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-卤代烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-炔基}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})\text{-芳基}$ 、 $-\text{芳基}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-环烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷氧基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-卤代烷氧基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基})$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-环烷氧基}$ 、芳基、 $-\text{O-芳基}$ 、氰基、 $\text{C}(\text{=O})\text{OR}^6$ 、羟基、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基})$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基})$ 、 $-\text{N}(\text{O})_2$ 和 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ ，

[2130] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2131] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：

[2132] R^1 代表选自以下的基团：

[2133] $\text{C}_5\text{-C}_8\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_4\text{-C}_8\text{-环烷基}$ 、 $-(\text{C}_3\text{-C}_8\text{-环烷基})\text{-N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基团、

[2134] 4-7-元任选不饱和的杂环基团、苯基和单环或双环杂芳基，

[2135] 其中所述环烷基任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2136] 羟基、苯基和 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ ，

[2137] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷氧基}$ 和羟基，

[2138] 和

[2139] 其中所述4-至7-元杂环烷基和5-至7-元杂环烯基任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自以下的基团： $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基}$ 、5-至6-元杂芳基、 $-\text{C}(\text{=O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{=O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{=O})(\text{C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 和氧代基团(=O)，

[2140] 其中所述5-至6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷氧基}$ 和羟基，

[2141] 和

[2142] 其中所述4-7-元任选不饱和的杂环基团通过碳原子连接至该分子的其余部分，

[2143] 和

[2144] 其中所述苯基任选被取代一次、两次、三次、四次或五次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-环烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-卤代烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-炔基}$ 、芳基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})\text{-芳基}$ 、 $-\text{芳基}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-羟基烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷氧基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基})$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-卤代烷氧基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-环烷氧基}$ 、羟基、芳基、 $-\text{O-芳基}$ 、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})\text{-N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})\text{-C}(\text{=O})$

OR^6 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{11})(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{O})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基})_2$ 和 SF_5 ，

[2145] 或其中所述苯基的两个邻位取代基可一起形成5-或6-元任选的杂环、芳香环或非芳香环，其任选具有1-3个独立地选自以下的杂原子： $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ ，且任选地含有 $\text{C}(=\text{O})$ 基团，和其中如此形成的环任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-卤代烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-炔基}$ 、芳基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})\text{-芳基}$ 、 $-\text{芳基}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-环烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷氧基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基})$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-卤代烷氧基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-环烷氧基}$ 、芳基、 $-\text{O-芳基}$ 、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、羟基、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{O})_2$ 和 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ ，

[2146] 和

[2147] 其中所述单环或双环杂芳基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-卤代烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-炔基}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})\text{-芳基}$ 、 $-\text{芳基}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-环烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷氧基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-卤代烷氧基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基})$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-环烷氧基}$ 、芳基、 $-\text{O-芳基}$ 、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、羟基、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{O})_2$ 和 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ ，

[2148] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2149] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：

[2150] R^1 代表选自以下的基团：

[2151] $\text{C}_5\text{-C}_8\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_4\text{-C}_8\text{-环烷基}$ 、 $-(\text{C}_3\text{-C}_8\text{-环烷基})-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基团、

[2152] 4-7-元任选不饱和的杂环基团、苯基和单环或双环杂芳基，

[2153] 其中所述环烷基任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2154] 羟基、苯基和 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ ，

[2155] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2156] $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷氧基}$ 和羟基，

[2157] 和

[2158] 其中所述4-至7-元杂环烷基和5-至7-元杂环烯基任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自以下的基团： $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基}$ 、5-至6-元杂芳基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2$ 和氧代基团 $(=\text{O})$ ，

[2159] 其中所述5-至6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2160] $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷氧基}$ 和羟基，

[2161] 和

[2162] 其中所述4-7-元任选不饱和的杂环基团通过碳原子连接至该分子的其余部分，

[2163] 和

[2164] 其中所述苯基任选被取代一次、两次、三次、四次或五次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-环烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-卤代烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基}$ 、 $\text{C}_2\text{-}$

C_6 -炔基、芳基、- $(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、-芳基- $(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、- $O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、羟基、芳基、- O -芳基、氰基、- $C(O)OH$ 、- $C(=O)OR^6$ 、- $C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、- $N(R^7)(R^8)$ 、- $(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、- $(C_1-C_6\text{-烷基})-C(=O)OR^6$ 、- $(C_1-C_6\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、- SH 、- $S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、- $S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、- $S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、- $S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、- $S(=O)_2$ 、- $S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、- $N(O)_2$ 、- $P(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})_2$ 和 SF_5 ，

[2165] 或其中所述苯基的两个邻位取代基可一起形成5-或6-元任选的杂环、芳香环或非芳香环，其任选具有1-3个独立地选自以下的杂原子：- $N=$ 、- $NH-$ 、- $N(R^7)-$ 、- $O-$ 、- $S-$ ，且任选地含有 $C(=O)$ 基团，和其中如此形成的环任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、- $(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、-芳基- $(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、- $O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、- O -芳基、氰基、- $C(O)OH$ 、羟基、- SH 、- $S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、- $S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、- $S(=O)_2$ 、- $N(O)_2$ 和- $N(R^7)(R^8)$ ，

[2166] 和

[2167] 其中所述单环或双环杂芳基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2168] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、- $(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、-芳基- $(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、- $O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、- O -芳基、氰基、- $C(O)OH$ 、羟基、- SH 、- $S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、- $S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、- $S(=O)_2$ 、- $N(O)_2$ 和- $N(R^7)(R^8)$ ，

[2169] 及其互变异构体、 N -氧化物及其盐和互变异构体或 N -氧化物的盐。

[2170] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：

[2171] R^1 代表选自以下的基团：

[2172] C_4-C_8 -环烷基，

[2173] 其任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2174] 羟基、苯基和- $N(R^7)(R^8)$ ，

[2175] 且其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[2176] - $(C_3-C_8\text{-环烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团，

[2177] 4-7-元杂环烷基、5-至7-元杂环烯基，

[2178] 其中所述4-7-元杂环烷基和所述5-至7-元杂环烯基通过碳原子与分子的其余部分连接，并且其任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自以下的基团：

[2179] C_1-C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、- $C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、- $C(=O)(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、- $C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 、- $S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 和氧代基团($=O$)，

[2180] 其中所述5-至6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2181] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[2182] 苯基基团，

[2183] 其任选被取代一次、两次、三次、四次或五次，每个取代基独立地选自卤素原子或

选自以下的基团： C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -羟基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-O-C(=O)-(C_1-C_6\text{-烷基})-$ 、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)_2-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})$ (C_1-C_3 -烷基)、 $-N(O)_2$ 、 $-P(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})_2$ 和 SF_5 ，

[2184] 或

[2185] 其中两个邻位取代基可以一起形成5-或6-元任选的杂环、芳香环或非芳香环，其任选具有1-3个独立地选自以下的杂原子： $-N=$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ，且任选地含有 $C(=O)$ 基团，和其中如此形成的环任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ - C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(O)OH$ 、羟基、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-N(O)_2$ 和 $-N(R^7)(R^8)$ ，

[2186] 和

[2187] 单环或双环杂芳基，

[2188] 其任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ - C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $C(=O)OR^6$ 、羟基、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)_2-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-N(O)_2$ 和 $-N(R^7)(R^8)$ ，

[2189] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2190] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中

[2191] R^1 代表选自以下的基团：

[2192] C_4-C_8 -环烷基，

[2193] 其中所述环烷基任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2194] 羟基、苯基和 $-N(R^7)(R^8)$ ，

[2195] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2196] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[2197] $-(C_3-C_8\text{-环烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团，

[2198] 4-至7-元杂环烷基，

[2199] 其任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自以下的基团：

[2200] C_1-C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 和氧代基团 $(=O)$ ，

[2201] 其中所述5-至6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

- [2202] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，
- [2203] 且其中所述4-至7-元杂环烷基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子链接至该分子的其余部分，
- [2204] 5-至7-元杂环烯基，
- [2205] 其任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自以下的基团：
- [2206] C_1-C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4$ -烷基)、-
- [2207] $C(=O)(C_1-C_6$ -烷基)、 $-C(=O)(C_3-C_6$ -环烷基)、 $-S(=O)_2(C_1-C_6$ -烷基)和氧代基团(=O)，
- [2208] 其中所述5-至6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：
- [2209] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，
- [2210] 且其中所述5-至7-元杂环烯基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子链接至该分子的其余部分，
- [2211] 苯基基团，
- [2212] 其任选被取代一次、两次、三次、四次或五次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、羟基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6$ -烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6$ -烷基)- $C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_6$ -烷基)- $C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3$ -烷基)、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3$ -烷基)、 $-P(=O)(C_1-C_3$ -烷基) $_2$ 和 SF_5 ，
- [2213] 或其中所述苯基基团的两个取代基，当它们连接至相邻环原子时，任选地以它们共同形成选自以下基团的方式相互连接： $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ 和 $-NH-C(=O)-NH-$ ，
- [2214] 茛满基基团、四氢萘基，
- [2215] 其中所述茛满基或四氢萘基任选地被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：
- [2216] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、氰基、羟基和 $-N(R^7)(R^8)$ ，
- [2217] 和
- [2218] 单环或双环杂芳基，
- [2219] 其任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、氰基、羟基和 $-N(R^7)(R^8)$ ，
- [2220] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2221] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中
- [2222] R^1 代表选自以下的基团：
- [2223] C_4-C_8 -环烷基、 $-(C_3-C_8$ -环烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 基团、
- [2224] 4-至7-元杂环烷基、5-至7-元杂环烯基、苯基基团、茛满基基团、四氢萘基和单环或双环杂芳基，

[2225] 其中所述环烷基任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[2226] 羟基、苯基和-N(R⁷)(R⁸),

[2227] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[2228] C₁-C₃-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₃-烷氧基和羟基,

[2229] 和

[2230] 其中所述4-至7-元杂环烷基和5-至7-元杂环烯基任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团:C₁-C₃-烷基、5-至6-元杂芳基、-C(=O)O(C₁-C₄-烷基)、-C(=O)(C₁-C₆-烷基)、-C(=O)(C₃-C₆-环烷基)、-S(=O)₂(C₁-C₆-烷基)和氧代基团(=O),

[2231] 其中所述5-至6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[2232] C₁-C₃-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₃-烷氧基和羟基,

[2233] 和

[2234] 其中所述4-至7-元杂环烷基和5-至7-元杂环烯基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子与分子的其余部分连接,

[2235] 和

[2236] 其中所述苯基任选被取代一次、两次、三次、四次或五次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:C₁-C₆-烷基、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₁-C₆-羟基烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-卤代烷氧基、C₃-C₈-环烷氧基、羟基、氰基、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁-C₆-烷基)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁-C₆-烷基)-C(=O)OR⁶、-(C₁-C₆-烷基)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁-C₃-烷基)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁-C₃-烷基)、-P(=O)(C₁-C₃-烷基)₂和SF₅,

[2237] 或其中当所述苯基的两个取代基与相邻的环原子连接时,它们任选地以这样的方式彼此连接,即它们共同形成选自以下的基团:-CH₂-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-和-NH-C(=O)-NH-,

[2238] 和

[2239] 其中所述茚满基或四氢萘基任选地被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-卤代烷氧基、C₃-C₈-环烷氧基、氰基、羟基和-N(R⁷)(R⁸),

[2240] 和

[2241] 其中所述单环或双环杂芳基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-卤代烷氧基、C₃-C₈-环烷氧基、氰基、羟基和-N(R⁷)(R⁸),

[2242] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2243] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2244] R¹代表选自以下的基团:

[2245] C₄-C₈-环烷基,

[2246] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[2247] 羟基、苯基和-N(R⁷)(R⁸),

[2248] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[2249] C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-卤代烷基、C₁-C₃-烷氧基和羟基,

[2250] -(C₃-C₆-环烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团,

[2251] 4-至6-元杂环烷基,

[2252] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团:

[2253] C₁-C₃-烷基、5-至6-元杂芳基、-C(=O)O(C₁-C₄-烷基)、-C(=O)(C₁-C₃-烷基)、-C(=O)(C₃-C₆-环烷基)、-S(=O)₂(C₁-C₃-烷基)和氧代基团(=O),

[2254] 其中所述5-至6-元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[2255] C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-卤代烷基、C₁-C₃-烷氧基和羟基,

[2256] 其中所述4-至6-元杂环烷基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子或氮原子连接至该分子的其余部分,

[2257] 5-至6-元杂环烯基,

[2258] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团:

[2259] C₁-C₃-烷基、5-至6-元杂芳基、-C(=O)O(C₁-C₄-烷基)、-C(=O)(C₁-C₃-烷基)、-C(=O)(C₃-C₆-环烷基)、-S(=O)₂(C₁-C₃-烷基)和氧代基团(=O),

[2260] 其中所述5-至6-元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[2261] C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-卤代烷基、C₁-C₃-烷氧基和羟基,

[2262] 其中所述5-至6-元杂环烯基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子链接至该分子的其余部分,

[2263] 苯基基团,

[2264] 其任选被取代一次、两次、三次、四次或五次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-环烷基、C₁-C₃-卤代烷基、C₁-C₃-羟基烷基、C₁-C₃-烷氧基、C₁-C₃-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷氧基、羟基、氰基、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁-C₃-烷基)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁-C₃-烷基)-C(=O)OR⁶、-(C₁-C₃-烷基)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁-C₃-烷基)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁-C₃-烷基)、-P(=O)(C₁-C₃-烷基)₂和SF₅,

[2265] 或其中当所述苯基的两个取代基与相邻的环原子连接时,它们任选地以这样的方式彼此连接,即它们共同形成选自以下的基团:-CH₂-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-和-NH-C(=O)-NH-,

[2266] 茛满基基团,

[2267] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[2268] C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-卤代烷基、C₃-C₆-环烷基、C₁-C₃-烷氧基、C₁-C₃-卤代烷氧基、C₃-C₆-环烷氧基、氰基、羟基和-N(R⁷)(R⁸),

[2269] 四氢萘基和

[2270] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、 C_1-C_3 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷氧基、氰基、羟基和 $-N(R^7)(R^8)$ ，

[2271] 单环或双环杂芳基，

[2272] 其任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2273] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、 C_1-C_3 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷氧基、氰基、羟基和 $-N(R^7)(R^8)$ ，

[2274] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[2275] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：

[2276] R^1 代表选自以下的基团：

[2277] C_4-C_8 -环烷基、 $-(C_3-C_6\text{-环烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团、

[2278] 4-至6-元杂环烷基、5-至6-元杂环烯基、苯基基团、茛满基基团、四氢萘基和单环或双环杂芳基，

[2279] 其中所述环烷基任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2280] 羟基、苯基和 $-N(R^7)(R^8)$ ，

[2281] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2282] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[2283] 和

[2284] 其中所述4-至6-元杂环烷基和5-至6-元杂环烯基任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和氧代基团 $(=O)$ ，

[2285] 其中所述5-至6-元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2286] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[2287] 和

[2288] 其中所述4-至6-元杂环烷基和5-至6-元杂环烯基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子与分子的其余部分连接，

[2289] 和

[2290] 其中所述苯基任选被取代一次、两次、三次、四次或五次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、 C_1-C_3 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷氧基、羟基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-P(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})_2$ 和 SF_5 ，

[2291] 或其中当所述苯基的两个取代基与相邻的环原子连接时，它们任选地以这样的方式彼此连接，即它们共同形成选自以下的基团： $-\text{CH}_2-N(R^7)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-O-\text{CH}_2-$ 、 $-O-\text{CH}_2-C(=O)-NH-$ 和 $-NH-C(=O)-NH-$ ，

[2292] 和

[2293] 其中所述茛满基-或四氢萘基任选地被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、 C_1-C_3 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷氧基、氰基、羟基和 $-N(R^7)(R^8)$,

[2294] 和

[2295] 其中所述单环或双环杂芳基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[2296] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、 C_1-C_3 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷氧基、氰基、羟基和 $-N(R^7)(R^8)$,

[2297] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2298] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2299] R^1 代表选自以下的基团:

[2300] C_4-C_8 -环烷基,

[2301] 其任选被苯基基团取代一次或两次,

[2302] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子,

[2303] 4-至6-元杂环烷基,

[2304] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自 C_1-C_3 -烷基,

[2305] 和

[2306] 其通过所述杂环烷基的碳原子链接至该分子的其余部分,

[2307] 苯基基团,

[2308] 其任选被取代一次、两次、三次或四次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-O-C(=O)-(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-S-C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和 $-P(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})_2$,

[2309] 茛满基和

[2310] 单环或双环杂芳基,

[2311] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基和 C_1-C_3 -烷氧基,

[2312] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2313] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2314] R^1 代表选自以下的基团:

[2315] C_4-C_8 -环烷基、4-至6-元杂环烷基、

[2316] 苯基基团、茛满基和单环或双环杂芳基,

[2317] 其中所述环烷基任选被苯基基团取代一次或两次,

[2318] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子,

[2319] 和

[2320] 其中所述4-至6-元杂环烷基任选地被取代一次或两次,每个取代基独立地选自

C₁-C₃-烷基,

[2321] 和

[2322] 其中所述4-至6-元杂环烷基通过所述杂环烷基的碳原子链接至该分子的其余部分,

[2323] 和

[2324] 其中所述苯基任选被取代一次、两次、三次或四次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:C₁-C₄-烷基、C₁-C₃-卤代烷基、C₁-C₃-羟基烷基、C₁-C₃-烷氧基、羟基、-C(=O)OR⁶、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁-C₃-烷基)-N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁-C₃-烷基)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁-C₃-烷基)和-P(=O)(C₁-C₃-烷基)₂,

[2325] 和

[2326] 其中所述单环或双环杂芳基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[2327] C₁-C₃-烷基和C₁-C₃-烷氧基,

[2328] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2329] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2330] R¹代表选自以下的基团:

[2331] C₅-C₇-环烷基,

[2332] 5-至6-元杂环烷基,

[2333] 其任选被C₁-C₃-烷基取代一次或两次,

[2334] 和

[2335] 其通过碳原子连接至该分子的其余部分,

[2336] 苯基基团,

[2337] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-卤代烷基、C₁-C₃-烷氧基、羟基、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁-C₃-烷基)-N(R⁷)(R⁸)、-O-C(=O)-(C₁-C₄-烷基)、-S-C₁-C₃-烷基、-S(=O)₂-C₁-C₃-烷基、-S(=O)(=NH)(C₁-C₃-烷基)和

[2338] 茛满基和

[2339] 单环杂芳基,

[2340] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团:

[2341] C₁-C₃-烷基和C₁-C₃-烷氧基,

[2342] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[2343] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2344] R¹代表选自以下的基团:

[2345] C₅-C₇-环烷基、5-至6-元杂环烷基、

[2346] 苯基基团、茛满基和单环杂芳基,

[2347] 其中5-至6-元杂环烷基任选地被C₁-C₃-烷基取代一次或两次,

[2348] 和

[2349] 其中所述5-至6-元杂环烷基通过所述杂环烷基的碳原子链接至该分子的其余部分,

[2350] 和

[2351] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 和 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$,

[2352] 和

[2353] 其中单环杂芳基任选地被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基和 C_1-C_3 -烷氧基,

[2354] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2355] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2356] R^1 代表选自以下的基团:

[2357] C_5-C_7 -环烷基,

[2358] 5-至6-元杂环烷基,

[2359] 其任选被 C_1-C_3 -烷基取代一次或两次,

[2360] 其通过碳原子连接至该分子的其余部分,

[2361] 苯基基团,

[2362] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-O-C(=O)-(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-S-C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2-C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)(=NH)(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$,

[2363] 茛满基和

[2364] 单环杂芳基,

[2365] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团:

[2366] C_1-C_3 -烷基和 C_1-C_3 -烷氧基,

[2367] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[2368] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2369] R^1 代表选自以下的基团:

[2370] 苯基基团,

[2371] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-O-C(=O)-(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-S-C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2-C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)(=NH)(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$,

[2372] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[2373] 还在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2374] R^1 代表选自以下的基团:

[2375] 苯基基团,

[2376] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基,

[2377] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[2378] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

- [2379] R^1 代表选自以下的基团：
- [2380] 苯基基团，
- [2381] 其任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：
 C_1 - C_3 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基、羟基、
- [2382] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2383] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
- [2384] R^1 代表选自以下的基团：
- [2385] 苯基基团，
- [2386] 其任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自卤素原子
- [2387] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2388] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
- [2389] R^1 代表选自以下的基团：
- [2390] C_5 - C_7 -环烷基、5-至6-元杂环烷基、苯基基团、茛满基和单环杂芳基，其中所述5-至6-元杂环烷基选自四氢呋喃基、四氢-2H-吡喃基和哌啶基，
- [2391] 其中5-至6-元杂环烷基任选地被 C_1 - C_3 -烷基取代一次或两次，
- [2392] 和
- [2393] 其中所述5-至6-元杂环烷基通过所述杂环烷基的碳原子链接至该分子的其余部分，
- [2394] 和
- [2395] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_3 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基、羟基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 和 $-(C_1-C_3-烷基)-N(R^7)(R^8)$ ，
- [2396] 和
- [2397] 其中所述单环杂芳基选自噁唑基、吡唑基、吡啶基和嘧啶基，其中单环杂芳基任选地被取代一次或两次，每个取代基独立地选自以下的基团： C_1 - C_3 -烷基和 C_1 - C_3 -烷氧基，
- [2398] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2399] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
- [2400] R^1 代表选自以下的基团：
- [2401] 4-氟苯基环丙基、环戊基、环己基、环庚基、茛满-2-基、
- [2402] 5-至6-元杂环烷基，其选自
- [2403] 四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基和哌啶-4-基，
- [2404] 并且其任选被甲基取代一次或两次，
- [2405] 苯基基团，其任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自氟原子或氯原子或选自以下的基团：甲基、乙基、丙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、 $-O-C(=O)-$ 1,1-二甲基乙基、羟基、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NH$ -环丙基、氨基、甲基氨基、氨基甲基、 $-S-CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 和 $-S(=O)(NH)CH_3$ ，和
- [2406] 单环杂芳基，其选自
- [2407] 噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、吲唑基，
- [2408] 并且其任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自甲基和甲氧基，

- [2409] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2410] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2411] R^1 代表选自以下的基团:
- [2412] 环戊基、环己基、环庚基、5-至6-元杂环烷基、苯基、茛满-2-基和单环杂芳基,
- [2413] 其中所述5-至6-元杂环烷基选自
- [2414] 四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基和哌啶-4-基,
- [2415] 其中5-至6-元杂环烷基任选地被甲基取代一次或两次,
- [2416] 和
- [2417] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自氟原子或氯原子或选自以下的基团:甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、甲氧基、羟基、 $C(=O)OCH_3$ 、氨基、甲基氨基和氨基甲基,
- [2418] 和
- [2419] 其中所述单环杂芳基选自噁唑基、吡唑基、吡啶基和嘧啶基,
- [2420] 其中单环杂芳基任选地被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团:甲基和甲氧基,
- [2421] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2422] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2423] R^1 代表选自以下的基团:
- [2424] 4-氟苯基环丙基、环戊基、环己基、环庚基、茛满-2-基、
- [2425] 5-至6-元杂环烷基,其选自
- [2426] 四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基和哌啶-4-基,
- [2427] 并且其任选被甲基取代一次或两次,
- [2428] 苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自氟原子或氯原子或选自以下的基团:甲基、乙基、丙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、 $-O-C(=O)-1,1$ -二甲基乙基、羟基、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NH$ -环丙基、氨基、甲基氨基、氨基甲基、 $-S-CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 和 $-S(=O)(NH)CH_3$,和
- [2429] 单环杂芳基,其选自
- [2430] 噁唑-2-基、吡唑-3-基、吡唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、喹啉-5-基、吲唑-5-基,
- [2431] 并且其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自甲基和甲氧基,
- [2432] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2433] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2434] R^1 代表选自以下的基团:
- [2435] 环戊基、环己基、环庚基、5-至6-元杂环烷基、苯基、
- [2436] 茛满-2-基和单环杂芳基,
- [2437] 其中所述5-至6-元杂环烷基选自
- [2438] 四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基和哌啶-4-基,
- [2439] 其中5-至6-元杂环烷基任选地被甲基取代一次或两次,
- [2440] 和

[2441] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自氟原子或氯原子或选自以下的基团:甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、甲氧基、羟基、 $C(=O)OCH_3$ 、氨基、甲基氨基和氨基甲基,

[2442] 和

[2443] 其中所述单环杂芳基选自噁唑-2-基、吡唑-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基和嘧啶-4-基,

[2444] 其中单环杂芳基任选地被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团:甲基和甲氧基,

[2445] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2446] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2447] R^2 代表氢原子或氟原子,

[2448] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2449] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2450] R^2 代表氢原子或卤素原子,

[2451] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[2452] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2453] R^2 代表氢原子或氟原子,

[2454] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2455] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2456] R^2 代表氢原子,氟原子或氯原子,

[2457] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[2458] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2459] R^2 代表氟原子或氯原子,

[2460] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[2461] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2462] R^2 代表氟原子,

[2463] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2464] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2465] R^2 代表氢原子,

[2466] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2467] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2468] R^3 代表选自以下的基团:

[2469] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_4-C_8 -环烯基、(C_1-C_6 -烷基)- $N(R^7)R^8$ 基团、-(C_1-C_6 -烷基)-(4-至7-元含氮杂环烷基)基团和苯基,

[2470] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被 C_3-C_8 -环烷基取代,

[2471] 和

[2472] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基任选被 C_1-C_3 -烷基取代,

[2473] 和

- [2474] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基通过该杂环烷基的碳原子连接至烷基,
- [2475] 和
- [2476] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、-(C_1-C_6 -烷基)-芳基、-芳基-(C_1-C_6 -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(O)OH、羟基、-SH、-S-(C_1-C_6 -烷基)、-S-(C_2-C_6 -烯基)、-S(=O)₂(C_1-C_6 -烷基)、-N(O)₂和-N(R⁷)(R⁸),
- [2477] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2478] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2479] R³代表选自以下的基团:
- [2480] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、
- [2481] C_1-C_6 -羟基烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、
- [2482] C_4-C_8 -环烯基、(C_1-C_6 -烷基)-N(R⁷)R⁸基团、
- [2483] -(C_1-C_6 -烷基)-(4-至7-元含氮杂环烷基)基团和
- [2484] 苯基,
- [2485] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被 C_3-C_8 -环烷基取代,
- [2486] 和
- [2487] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基任选被 C_1-C_3 -烷基取代,
- [2488] 和
- [2489] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基通过该杂环烷基的碳原子连接至烷基,
- [2490] 和
- [2491] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、-(C_1-C_6 -烷基)-芳基、-芳基-(C_1-C_6 -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(O)OH、羟基、-SH、-S-(C_1-C_6 -烷基)、-S-(C_2-C_6 -烯基)、-S(=O)₂、-N(O)₂和-N(R⁷)(R⁸),
- [2492] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2493] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2494] R³代表选自以下的基团:
- [2495] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_4-C_8 -环烯基、(C_1-C_6 -烷基)-N(R⁷)R⁸基团、-(C_1-C_6 -烷基)-(4-至7-元含氮杂环烷基)基团和苯基,
- [2496] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被 C_3-C_8 -环烷基取代,
- [2497] 和
- [2498] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基任选被 C_1-C_3 -烷基取代,
- [2499] 和
- [2500] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基通过该杂环烷基的碳原子连接至烷基,
- [2501] 和
- [2502] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或

选自以下的基团：

- [2503] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，
- [2504] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2505] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式 (I) 化合物，其中：
- [2506] R^3 代表选自以下的基团：
- [2507] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、
- [2508] C_1-C_6 -羟基烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、
- [2509] C_4-C_6 -环烯基、 $(C_1-C_6$ -烷基)- $N(R^7)R^8$ 基团、 $-(C_1-C_6$ -烷基)-(4-至6-元含氮杂环烷基)基团和
- [2510] 苯基，
- [2511] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被 C_3-C_6 -环烷基取代，
- [2512] 和
- [2513] 其中所述4-至6-元含氮杂环烷基任选被 C_1-C_3 -烷基取代，
- [2514] 和
- [2515] 其中所述4-至6-元含氮杂环烷基通过该杂环烷基的碳原子连接至烷基，
- [2516] 和
- [2517] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，
- [2518] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2519] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式 (I) 化合物，其中：
- [2520] R^3 代表选自以下的基团：
- [2521] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基和苯基，
- [2522] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被 C_3-C_6 -环烷基取代，
- [2523] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2524] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式 (I) 化合物，其中：
- [2525] R^3 代表选自以下的基团：
- [2526] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基和苯基，
- [2527] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被环丙基取代，
- [2528] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2529] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式 (I) 化合物，其中：
- [2530] R^3 代表选自以下的基团：
- [2531] C_1-C_3 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基和 C_2-C_3 -烯基，
- [2532] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2533] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式 (I) 化合物，其中：
- [2534] R^3 代表选自以下的基团：
- [2535] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基和 C_2-C_3 -烯基，
- [2536] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2537] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式 (I) 化合物，其中：
- [2538] R^3 代表选自以下的基团：

- [2539] C_1-C_3 -烷基和 C_1-C_3 -卤代烷基，
[2540] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
[2541] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
[2542] R^3 代表选自以下的基团：
[2543] C_1-C_3 -烷基，
[2544] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
[2545] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
[2546] R^3 代表选自以下的基团：
[2547] C_1-C_3 -卤代烷基，
[2548] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
[2549] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
[2550] R^3 代表选自以下的基团：
[2551] 丙基、2-甲基丙基、3-戊基、环丙基甲基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、三氟甲基、烯丙基、2-甲基-丙-烯基和苯基，
[2552] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
[2553] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
[2554] R^4 代表选自以下的基团，
[2555] C_1-C_6 -烷基，
[2556] 其任选被选自以下的基团取代：
[2557] C_3-C_8 -环烷基和苯基，
[2558] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、- (C_1-C_6 -烷基)-芳基、-芳基- (C_1-C_6 -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、-O (C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(=O)OR⁶、羟基、-SH、-S- (C_1-C_6 -烷基)、-S- (C_2-C_6 -烯基)、S(=O)₂(C_1-C_6 -烷基)、-S(=O)₂- (C_2-C_6 -烯基)、-N(O)₂和-N(R⁷)(R⁸)，
[2559] C_2-C_6 -烯基，
[2560] C_3-C_8 -环烷基，
[2561] C_2-C_6 -卤代烷基，
[2562] C_2-C_6 -羟基烷基，
[2563] - (C_2-C_6 -烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团，
[2564] -C(=O)OR⁶基团，
[2565] -C(=O)NR⁷R⁸基团和
[2566] -S(=O)(=NR¹¹)(C_1-C_3 -烷基)基团，
[2567] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
[2568] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
[2569] R^4 代表选自以下的基团：
[2570] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_2-C_6 -卤代烷基、
[2571] C_2-C_6 -羟基烷基和- (C_2-C_6 -烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团，
[2572] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被选自以下的基团取代：

[2573] C_3 - C_8 -环烷基和苯基,

[2574] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[2575] C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、芳基、-(C_1 - C_6 -烷基)-芳基、-芳基-(C_1 - C_6 -烷基)、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -卤代烷氧基、 C_3 - C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(O)OH、羟基、-SH、-S-(C_1 - C_6 -烷基)、-S-(C_2 - C_6 -烯基)、-S(=O)₂(C_1 - C_6 -烷基)、-N(O)₂和-N(R⁷)(R⁸),

[2576] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2577] R⁴代表选自以下的基团:

[2578] C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_2 - C_6 -卤代烷基、

[2579] C_2 - C_6 -羟基烷基和-(C_2 - C_6 -烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团,

[2580] 其中所述 C_1 - C_6 -烷基任选被选自以下的基团取代: C_3 - C_8 -环烷基和苯基,

[2581] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、芳基、-(C_1 - C_6 -烷基)-芳基、-芳基-(C_1 - C_6 -烷基)、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -卤代烷氧基、 C_3 - C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(O)OH、羟基、-SH、-S-(C_1 - C_6 -烷基)、-S-(C_2 - C_6 -烯基)、-S(=O)₂(C_1 - C_6 -烷基)、-N(O)₂和-N(R⁷)(R⁸),

[2582] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[2583] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2584] R⁴代表选自以下的基团:

[2585] C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_2 - C_6 -卤代烷基、

[2586] C_2 - C_6 -羟基烷基和-(C_2 - C_6 -烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团,

[2587] 其中所述 C_1 - C_6 -烷基任选被选自以下的基团取代:

[2588] C_3 - C_8 -环烷基和苯基,

[2589] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、芳基、-(C_1 - C_6 -烷基)-芳基、-芳基-(C_1 - C_6 -烷基)、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -卤代烷氧基、 C_3 - C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(O)OH、羟基、-SH、-S-(C_1 - C_6 -烷基)、-S-(C_2 - C_6 -烯基)、-S(=O)₂、-N(O)₂和-N(R⁷)(R⁸),

[2590] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2591] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2592] R⁴代表选自以下的基团:

[2593] C_2 - C_6 -亚烷基基团、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_2 - C_6 -卤代烷基、-C(=O)OR⁶基团、C(=O)NR⁷R⁸基团、-S(=O)(=NR¹¹)(C_1 - C_3 -烷基)基团、

[2594] C_2 - C_6 -羟基烷基和-(C_2 - C_6 -烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团,

[2595] C_1 - C_6 -烷基,

[2596] 其任选被选自以下的基团取代:

[2597] C_3 - C_8 -环烷基和苯基,

[2598] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或

选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[2599] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[2600] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：

[2601] R^4 代表选自以下的基团：

[2602] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_2-C_6 -卤代烷基、

[2603] C_2-C_6 -羟基烷基和- (C_2-C_6 -烷基) - $N(R^7)(R^8)$ 基团，

[2604] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被选自以下的基团取代：

[2605] C_3-C_8 -环烷基和苯基，

[2606] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2607] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[2608] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2609] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：

[2610] R^4 代表选自以下的基团：

[2611] C_2-C_6 -亚烷基基团、 C_3-C_6 -环烷基、 C_2-C_6 -卤代烷基、- $C(=O)OR^6$ 基团、 $C(=O)NR^7R^8$ 基团、- $S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3$ -烷基)基团、

[2612] C_2-C_6 -羟基烷基和- (C_2-C_6 -烷基) - $N(R^7)(R^8)$ 基团，

[2613] C_1-C_6 -烷基，

[2614] 其任选被选自以下的基团取代：

[2615] C_3-C_6 -环烷基和苯基，

[2616] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2617] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[2618] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[2619] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：

[2620] R^4 代表选自以下的基团：

[2621] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_2-C_6 -卤代烷基、

[2622] C_2-C_6 -羟基烷基和- (C_2-C_6 -烷基) - $N(R^7)(R^8)$ 基团，

[2623] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被选自以下的基团取代：

[2624] C_3-C_6 -环烷基和苯基，

[2625] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2626] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基，

[2627] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2628] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：

[2629] R^4 代表选自以下的基团：

[2630] C_2-C_6 -烯基、 C_3-C_6 -环烷基和 C_2-C_6 -羟基烷基、- $C(=O)OR^6$ 基团、 $C(=O)NR^7R^8$ 基团、- $S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3$ -烷基)基团，

[2631] C_1-C_6 -烷基，

- [2632] 其任选被选自以下的基团取代： C_3 - C_6 -环烷基和苯基，
- [2633] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2634] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
- [2635] R^4 代表选自以下的基团：
- [2636] C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_6 -环烷基和 C_2 - C_6 -羟基烷基，
- [2637] 其中所述 C_1 - C_6 -烷基任选被选自以下的基团取代：
- [2638] C_3 - C_6 -环烷基和苯基，
- [2639] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2640] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
- [2641] R^4 代表选自以下的基团：
- [2642] C_2 - C_4 -烯基、 C_3 - C_6 -环烷基和 C_2 - C_3 -羟基烷基、-C(=O)OR⁶基团、C(=O)NR⁷R⁸基团、-S(=O)(=NH)(C_1 - C_3 -烷基)基团，
- [2643] C_1 - C_5 -烷基，
- [2644] 其任选被选自以下的基团取代：
- [2645] 环丙基和苯基，
- [2646] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2647] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
- [2648] R^4 代表选自以下的基团：
- [2649] C_1 - C_5 -烷基、 C_3 - C_6 -环烷基和 C_2 - C_3 -羟基烷基，
- [2650] 其中所述 C_1 - C_4 -烷基任选被选自以下的基团取代：
- [2651] 环丙基和苯基，
- [2652] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2653] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
- [2654] R^4 代表选自以下的基团：
- [2655] C_2 - C_3 -烯基、 C_3 - C_5 -环烷基和 C_2 - C_3 -羟基烷基、-C(=O)OR⁶基团、C(=O)NR⁷R⁸基团、-S(=O)(=NH)(C_1 - C_3 -烷基)基团和
- [2656] C_1 - C_4 -烷基，
- [2657] 所述烷基任选被选自以下的基团取代：
- [2658] 环丙基和苯基，
- [2659] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2660] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
- [2661] R^4 代表选自以下的基团：
- [2662] C_2 - C_4 -烯基，
- [2663] C_3 - C_5 -环烷基，
- [2664] C_1 - C_3 -羟基烷基，
- [2665] C_1 - C_4 -烷基，
- [2666] 其任选被选自以下的基团取代：环丙基和苯基，
- [2667] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2668] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：

- [2669] R^4 代表选自以下的基团：
- [2670] C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_5 -环烷基和 C_1-C_3 -羟基烷基，
- [2671] 其中所述 C_1-C_4 -烷基任选被选自以下的基团取代：
- [2672] 环丙基和苯基，
- [2673] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2674] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
- [2675] R^4 代表选自以下的基团：
- [2676] C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_5 -环烷基和 C_2-C_3 -羟基烷基，
- [2677] 其中所述 C_1-C_4 -烷基任选被选自以下的基团取代：
- [2678] 环丙基和苯基，
- [2679] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2680] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
- [2681] R^4 代表 C_1-C_4 -烷基，
- [2682] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2683] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
- [2684] R^4 代表选自以下的基团：
- [2685] 甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基、丙-2-烯-1-基、环丙基甲基、苄基、环丙基、环丁基、环戊基、2-羟基乙基，
- [2686] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2687] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
- [2688] R^4 代表选自以下的基团：
- [2689] 甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基、丙-2-烯-1-基、环丙基甲基、环丙基、环丁基、环戊基、2-羟基乙基，
- [2690] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2691] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
- [2692] R^4 代表选自以下的基团：
- [2693] 甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基、丙-2-烯-1-基、环丙基甲基、2-羟基乙基，
- [2694] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2695] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
- [2696] R^4 代表选自以下的基团：
- [2697] 甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基、丙-2-烯-1-基，
- [2698] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2699] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
- [2700] R^4 代表选自以下的基团：
- [2701] 甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基，
- [2702] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2703] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
- [2704] R^4 代表选自以下的基团：
- [2705] 甲基、乙基、丙基、异丙基，

- [2706] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2707] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2708] R^4 代表选自以下的基团:
- [2709] 甲基、乙基、丙基、
- [2710] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2711] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2712] R^4 代表选自以下的基团:
- [2713] 苄基、环丙基、环丁基、环戊基,
- [2714] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2715] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2716] R^4 代表选自以下的基团:
- [2717] 甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基、环丙基甲基、苄基、环丙基、环戊基和2-羟基乙基,
- [2718] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2719] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2720] R^4 代表选自以下的基团:
- [2721] 苄基、环丙基、环丁基、环戊基和-S(=O)(=NH)CH₃,
- [2722] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2723] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2724] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:
- [2725] C₁-C₆-烷基,
- [2726] C₃-C₈-环烷基,
- [2727] C₁-C₆-卤代烷基,其任选被羟基取代,
- [2728] C₁-C₆-羟基烷基,
- [2729] -(C₁-C₆-烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团,
- [2730] -(C₁-C₆-烷基)-O-(C₁-C₆-烷基)基团,
- [2731] C₂-C₆-烯基,
- [2732] C₂-C₆-炔基,
- [2733] C₁-C₆-烷氧基基团,
- [2734] C₁-C₆-烷基硫基和
- [2735] -N(R⁷)(R⁸)基团,
- [2736] -C(=O)OR⁶基团,
- [2737] -C(=O)N(R⁷)(R⁸)基团,
- [2738] -S(=O)(=NR¹¹)(C₁-C₃-烷基)基团,和
- [2739] 苯基,
- [2740] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-卤代烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、芳基、-(C₁-C₆-烷基)-芳基、-芳基-(C₁-C₆-烷基)、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₆-烷氧基、-O(C₂-C₆-烯基)、C₁-C₆-卤代烷氧基、C₃-C₈-环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(=O)OR⁶、羟基、-SH、-S-(C₁-C₆-烷基)、-S-(C₂-C₆-烯基)、

$S(=O)_2$ (C_1-C_6 -烷基)、 $-S(=O)_2-$ (C_2-C_6 -烯基)、 $-N(O)_2$ 和 $-N(R^7)(R^8)$,

[2741] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[2742] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2743] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:

[2744] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、

[2745] C_1-C_6 -羟基烷基、(C_1-C_3 -烷氧基)-(C_1-C_6 -烷基)-基团、

[2746] C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基基团、

[2747] C_1-C_6 -烷基硫基基团、-(C_1-C_6 -烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 基团和 $-N(R^7)(R^8)$ 基团,

[2748] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2749] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2750] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:

[2751] C_1-C_6 -烷基,

[2752] C_3-C_8 -环烷基,

[2753] C_1-C_6 -卤代烷基,

[2754] C_1-C_6 -羟基烷基,其任选被羟基取代,

[2755] (C_1-C_3 -烷氧基)-(C_1-C_6 -烷基)-基团,

[2756] C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基,

[2757] C_1-C_6 -烷氧基基团,

[2758] C_1-C_6 -烷基硫基基团,

[2759] -(C_1-C_6 -烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 基团,

[2760] $-N(R^7)(R^8)$ 基团,

[2761] $-C(=O)OR^6$ 基团,

[2762] $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团和 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3$ -烷基)基团,

[2763] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[2764] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2765] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:

[2766] C_1-C_6 -烷基,

[2767] C_3-C_6 -环烷基,

[2768] C_1-C_6 -卤代烷基,其任选被羟基取代,

[2769] C_1-C_6 -羟基烷基,

[2770] (C_1-C_3 -烷氧基)-(C_1-C_6 -烷基)-基团,

[2771] C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基,

[2772] C_1-C_6 -烷氧基基团,

[2773] C_1-C_6 -烷基硫基基团,

[2774] -(C_1-C_6 -烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 基团,

[2775] $-N(R^7)(R^8)$ 基团,

[2776] $-C(=O)OR^6$ 基团,

[2777] $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团和 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3$ -烷基)基团,

[2778] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

- [2779] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2780] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:
- [2781] C_1-C_6 -烷基,
- [2782] C_3-C_6 -环烷基,
- [2783] C_1-C_6 -卤代烷基,其任选被羟基取代,
- [2784] C_1-C_6 -羟基烷基,
- [2785] $(C_1-C_3\text{-烷基氧基})-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -基团,
- [2786] C_1-C_6 -烷氧基基团,
- [2787] C_1-C_6 -烷基硫基基团,
- [2788] $-(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [2789] $-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [2790] $-C(=O)OR^6$ 基团,
- [2791] $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团和 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 基团,
- [2792] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2793] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2794] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:
- [2795] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、
- [2796] C_1-C_6 -羟基烷基、 $(C_1-C_3\text{-烷基氧基})-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -基团、 C_1-C_6 -烷氧基基团、 C_1-C_6 -烷基硫基基团、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团和
- [2797] $-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [2798] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2799] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2800] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:
- [2801] C_1-C_4 -烷基,
- [2802] C_3-C_6 -环烷基,
- [2803] C_1-C_3 -卤代烷基,其任选被羟基取代,
- [2804] C_1-C_3 -羟基烷基,
- [2805] $(C_1-C_3\text{-烷基})-O-(C_1-C_3\text{-烷基})$ -基团,
- [2806] C_1-C_4 -烷氧基基团,
- [2807] C_1-C_3 -烷基硫基基团,
- [2808] $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [2809] $-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [2810] $-C(=O)OR^6$ 基团,
- [2811] $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团和 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 基团,
- [2812] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2813] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2814] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:
- [2815] C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 $(C_1-C_3\text{-烷基})-O-(C_1-C_3\text{-烷基})$ -基团、 C_1-C_4 -烷氧基基团、 C_1-C_3 -烷基硫基基团、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团和

N(R⁷) (R⁸) 基团,

[2816] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2817] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2818] R⁵代表卤素原子或选自以下的基团:

[2819] C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-环烷基、任选被羟基取代的C₁-C₃-卤代烷基、C₁-C₃-羟基烷基、CH₃O-(C₁-C₂-烷基)-基团、C₁-C₃-烷氧基基团、甲基硫基基团、-(C₁-C₂-烷基)-N(R⁷) (R⁸) 基团和-N(R⁷) (R⁸) 基团,

[2820] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[2821] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2822] R⁵代表卤素原子或选自以下的基团:

[2823] C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-环烷基、C₁-卤代烷基、

[2824] C₁-C₃-羟基烷基、甲氧基-(C₁-C₂-烷基)-基团、C₁-C₃-烷氧基基团、甲基硫基基团、-(C₁-C₂-烷基)-N(R⁷) (R⁸) 基团和-N(R⁷) (R⁸) 基团,

[2825] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2826] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2827] R⁵代表氯原子或选自以下的基团:

[2828] 甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、三氟甲基、羟基甲基、羟基(三氟甲基)甲基、1-羟基乙基、2-羟基丙-2-基、1-氯乙基、1-羟基-2,2,2-三氟乙基、1-甲氧基乙基、甲氧基、异丙氧基、甲基硫基、氨基甲基、(甲基氨基)甲基、(二甲基氨基)甲基、1-氨基乙基、2-氨基乙基、甲基氨基和乙基(甲基)氨基、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)NH环丙基、-C(=O)N(CH₃)₂和-S(=O)(=NH)CH₃,

[2829] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[2830] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2831] R⁵代表氯原子或选自以下的基团:

[2832] 甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、三氟甲基、羟基甲基、1-羟基乙基、2-羟基丙-2-基、1-甲氧基乙基、甲氧基、异丙氧基、甲基硫基、氨基甲基、(甲基氨基)甲基、(二甲基氨基)甲基、1-氨基乙基、2-氨基乙基、甲基氨基和乙基(甲基)氨基,

[2833] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[2834] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2835] R⁵代表选自以下的基团:

[2836] 甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、三氟甲基、羟基甲基、羟基(三氟甲基)甲基、1-羟基乙基、2-羟基丙-2-基、1-甲氧基乙基、甲氧基、异丙氧基、甲基硫基、氨基甲基、(甲基氨基)甲基、(二甲基氨基)甲基、1-氨基乙基、2-氨基乙基、甲基氨基和乙基(甲基)氨基,

[2837] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[2838] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2839] R⁵代表氯原子或选自以下的基团:

[2840] -C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)NH环丙基、-C(=O)N

$(\text{CH}_3)_2$ 和-S(=O)(=NH)CH₃,

[2841] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[2842] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2843] R⁵代表选自以下的基团:

[2844] 甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基、叔丁基、三氟甲基、羟基甲基、羟基(三氟甲基)甲基、1-羟基乙基、2-羟基丙-2-基、1-甲氧基乙基、甲氧基、异丙氧基、氨基甲基、(甲基氨基)甲基、(二甲基氨基)甲基、1-氨基乙基、2-氨基乙基、甲基氨基和乙基(甲基)氨基,

[2845] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[2846] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2847] R⁵代表选自以下的基团:

[2848] 甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基、叔丁基、三氟甲基、羟基甲基、1-羟基乙基、2-羟基丙-2-基、1-甲氧基乙基、甲氧基、异丙氧基,

[2849] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[2850] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2851] R⁵代表选自以下的基团:

[2852] 三氟甲基、羟基甲基、1-羟基乙基、2-羟基丙-2-基、1-甲氧基乙基、甲氧基、异丙氧基,

[2853] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[2854] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2855] R⁵代表选自以下的基团:

[2856] 甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基、叔丁基,

[2857] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[2858] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2859] R⁵代表选自以下的基团:

[2860] 三氟甲基,

[2861] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[2862] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2863] R⁵代表选自以下的基团:

[2864] 羟基甲基、1-羟基乙基、2-羟基丙-2-基、1-甲氧基乙基、甲氧基、异丙氧基,

[2865] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[2866] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2867] R⁵代表选自以下的基团:

[2868] C₁-C₃-羟基烷基、C₁-C₃-烷氧基和C₁-C₃-烷氧基-(C₁-C₃)烷基,

[2869] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[2870] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[2871] R⁵代表选自以下的基团:

[2872] C₁-C₅-羟基烷基和C₁-C₅-烷氧基,

[2873] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[2874] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

- [2875] R^5 代表 C_1-C_5 -羟基烷基
- [2876] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2877] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2878] R^5 代表选自以下的基团:
- [2879] C_1-C_4 -羟基烷基和 C_1-C_4 -烷氧基,
- [2880] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2881] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2882] R^5 代表 C_1-C_4 -羟基烷基,
- [2883] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2884] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2885] R^5 代表 C_1-C_4 -烷氧基基团,
- [2886] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2887] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2888] R^5 代表选自以下的基团:
- [2889] C_1-C_3 -羟基烷基和 C_1-C_3 -烷氧基,
- [2890] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2891] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2892] R^5 代表 C_1-C_3 -羟基烷基,
- [2893] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2894] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2895] R^5 代表选自以下的基团:
- [2896] 羟基甲基、1-羟基乙基、2-羟基丙-2-基、
- [2897] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2898] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2899] R^5 代表选自以下的基团:
- [2900] 羟基甲基,
- [2901] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2902] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2903] R^5 代表选自以下的基团:
- [2904] 1-羟基乙基,
- [2905] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2906] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2907] R^5 代表选自以下的基团:
- [2908] 2-羟基丙-2-基、
- [2909] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2910] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2911] R^5 代表选自以下的基团:
- [2912] 1-甲氧基乙基、甲氧基、异丙氧基,
- [2913] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

- [2914] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2915] R^6 代表氢原子或选自以下的基团:
- [2916] C_1-C_6 -烷基和苄基,
- [2917] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2918] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2919] R^6 代表氢原子或选自以下的基团:
- [2920] C_1-C_4 -烷基和苄基,
- [2921] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2922] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2923] R^6 代表氢原子或 C_1-C_4 -烷基,
- [2924] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2925] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2926] R^6 代表氢原子或 C_1-C_3 -烷基,
- [2927] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2928] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2929] R^6 代表氢原子或甲基,
- [2930] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2931] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2932] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团:
- [2933] C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -羟基烷基、 C_3-C_6 -环烷基和- $(C_2-C_6$ -烷基)-N(R^9)(R^{10})
- [2934] 基团,
- [2935] 或
- [2936] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示含氮4-至7-元杂环烷基,
- [2937] 其任选被选自以下的基团取代: C_1-C_3 -烷基、-S(=O)₂(C_1-C_3 -烷基)和-C(=O)O(C_1-C_4 -烷基),
- [2938] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2939] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2940] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团:
- [2941] C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -羟基烷基和- $(C_2-C_6$ -烷基)-N(R^9)(R^{10})基团,
- [2942] 或
- [2943] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示
- [2944] 含氮4-至7-元杂环烷基,
- [2945] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基任选被选自以下的基团取代:
- [2946] C_1-C_3 -烷基、-S(=O)₂(C_1-C_3 -烷基)和-C(=O)O(C_1-C_4 -烷基),
- [2947] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2948] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2949] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团:
- [2950] C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -羟基烷基、 C_3-C_6 -环烷基和- $(C_2-C_6$ -烷基)-N(R^9)(R^{10})基团,
- [2951] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

- [2952] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2953] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团:
- [2954] C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -羟基烷基和- $(C_2-C_6$ -烷基)- $N(R^9)(R^{10})$ 基团,
- [2955] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2956] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2957] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示
- [2958] 含氮4-至7-元杂环烷基,
- [2959] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基任选被选自以下的基团取代:
- [2960] C_1-C_3 -烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_3$ -烷基)和 $-C(=O)O(C_1-C_4$ -烷基),
- [2961] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2962] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2963] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_2-C_3 -羟基烷基、- $(C_2-C_3$ -烷基)- $N(R^9)(R^{10})$ 基团和 C_3-C_6 -环烷基,
- [2964] 或
- [2965] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示
- [2966] 含氮4-至6-元杂环烷基,
- [2967] 其中所述4-至6-元含氮杂环烷基任选被选自以下的基团取代:
- [2968] C_1-C_3 -烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_3$ -烷基)和 $-C(=O)O(C_1-C_4$ -烷基),
- [2969] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2970] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2971] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团:
- [2972] C_1-C_3 -烷基、 C_2-C_3 -羟基烷基和- $(C_2-C_3$ -烷基)- $N(R^9)(R^{10})$ 基团,
- [2973] 或
- [2974] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示
- [2975] 含氮4-至6-元杂环烷基,
- [2976] 其中所述4-至6-元含氮杂环烷基任选被选自以下的基团取代:
- [2977] C_1-C_3 -烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_3$ -烷基)和 $-C(=O)O(C_1-C_4$ -烷基),
- [2978] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2979] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2980] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_2-C_3 -羟基烷基、- $(C_2-C_3$ -烷基)- $N(R^9)(R^{10})$ 基团和 C_3-C_6 -环烷基,
- [2981] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2982] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2983] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团:
- [2984] C_1-C_3 -烷基、 C_2-C_3 -羟基烷基和- $(C_2-C_3$ -烷基)- $N(R^9)(R^{10})$ 基团,
- [2985] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2986] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:
- [2987] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示
- [2988] 含氮4-至6-元杂环烷基,

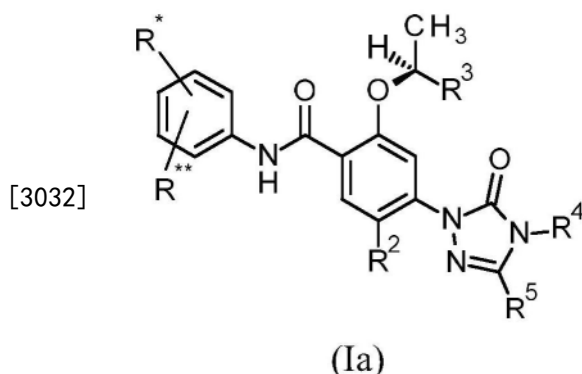
- [2989] 其中所述4-至6-元含氮杂环烷基任选被选自以下的基团取代：
- [2990] C_1-C_3 -烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ ，
- [2991] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2992] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
- [2993] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或 C_1-C_3 -烷基或环丙基，
- [2994] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [2995] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
- [2996] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或
- [2997] C_1-C_3 -烷基，
- [2998] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [2999] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
- [3000] R^9 和 R^{10} 在每次出现时独立地表示氢原子或
- [3001] C_1-C_3 -烷基，
- [3002] 或
- [3003] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示
- [3004] 含氮4-至7-元杂环烷基，
- [3005] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3006] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
- [3007] R^9 和 R^{10} 在每次出现时独立地表示氢原子或
- [3008] C_1-C_3 -烷基，
- [3009] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3010] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
- [3011] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示
- [3012] 含氮4-至7-元杂环烷基，
- [3013] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3014] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
- [3015] R^9 和 R^{10} 相同或不同地表示氢原子或 C_1-C_3 -烷基，
- [3016] 或
- [3017] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示
- [3018] 含氮4-至6-元杂环烷基，
- [3019] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3020] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
- [3021] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示
- [3022] 含氮4-至6-元杂环烷基，
- [3023] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3024] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：
- [3025] R^{11} 代表氢原子或选自以下的基团：
- [3026] 氰基和 $-C(=O)(C_1-C_3\text{-卤代烷基})$ 基团，
- [3027] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3028] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[3029] R^{11} 代表氢原子,

[3030] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3031] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(Ia)化合物,



[3033] 其中

[3034] 除非下文具体指示, R^2 - R^{11} 具有如权利要求1-6中任一项的含义且 R^* 和 R^{**} 独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、芳基、-(C_1 - C_6 -烷基)-芳基、-芳基-(C_1 - C_6 -烷基)、 C_1 - C_6 -羟基烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、-O(C_2 - C_6 -烯基)、 C_1 - C_6 -卤代烷氧基、 C_3 - C_8 -环烷氧基、羟基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(O)OH、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C_1 - C_6 -烷基)-N(R⁷)(R⁸)、-(C_1 - C_6 -烷基)-C(=O)OR⁶、-(C_1 - C_6 -烷基)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-SH、-S-(C_1 - C_6 -烷基)、-S-(C_2 - C_6 -烯基)、-S(=O)₂(C_1 - C_6 -烷基)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C_1 - C_3 -烷基)、-S(=O)(=NR¹¹)(C_1 - C_3 -烷基)、-N(O)₂、-P(=O)(C_1 - C_3 -烷基)₂和SF₅,

[3035] 或其中,如果 R^* 和 R^{**} 在苯基基团中处于邻位,它们可以一起形成5-或6-元任选的杂环、芳香环或非芳香环,其任选具有1-3个独立地选自以下的杂原子:-N=、-NH-、-N(R⁷)-、-O-、-S-,且任选地含有C(=O)基团,和其中如此形成的环任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、芳基、-(C_1 - C_6 -烷基)-芳基、-芳基-(C_1 - C_6 -烷基)、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -卤代烷氧基、 C_3 - C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(O)OH、羟基、-SH、-S-(C_1 - C_6 -烷基)、-S-(C_2 - C_6 -烯基)、-S(=O)₂(C_1 - C_6 -烷基)、-N(O)₂和-N(R⁷)(R⁸),

[3036] 和

[3037] R^3 代表选自以下的基团:

[3038] C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、 C_1 - C_6 -羟基烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_4 - C_8 -环烯基、(C_1 - C_6 -烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团、-(C_1 - C_6 -烷基)-(4-至7-元含氮杂环烷基)基团和苯基,

[3039] 其中所述 C_1 - C_6 -烷基任选被 C_3 - C_8 -环烷基取代,

[3040] 和

[3041] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基任选被 C_1 - C_3 -烷基取代,

[3042] 和

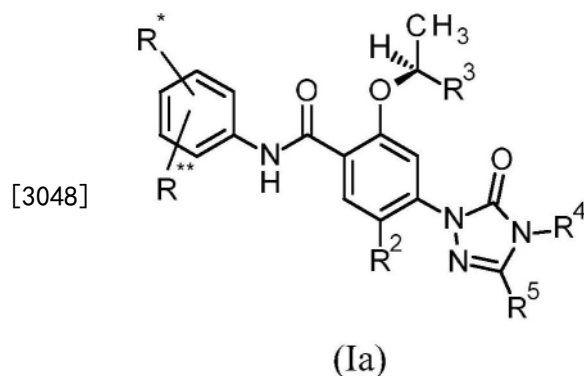
[3043] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基通过该杂环烷基的碳原子连接至烷基,

[3044] 和

[3045] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-\text{芳基}-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(O)OH$ 、羟基、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-N(O)_2$ 和 $-N(R^7)(R^8)$,更具体地, R^3 表示 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、苯基,其任选被 C_3-C_8 -环烷基取代,甚至更具体地 R^3 代表 CF_3 基团,

[3046] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[3047] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(Ia)化合物,



[3049] 其中

[3050] 除非下文具体指示, R^2-R^{11} 具有如权利要求1的含义且 R^* 和 R^{**} 独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-\text{芳基}-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、羟基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-P(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})_2$ 和 SF_5 ,

[3051] 或其中,如果 R^* 和 R^{**} 在苯基基团中处于邻位,它们可以一起形成5-或6-元任选的杂环、芳香环或非芳香环,其任选具有1-3个独立地选自以下的杂原子: $-N=$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$,且任选地含有 $C(=O)$ 基团,和其中如此形成的环任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-\text{芳基}-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(O)OH$ 、羟基、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-N(O)_2$ 和 $-N(R^7)(R^8)$,

[3052] 和

[3053] R^3 代表选自以下的基团:

[3054] C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_4-C_8 -环烯基、 $(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)R^8$ 基团、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-(4\text{-至}7\text{-元含氮杂环烷基})$ 基团和苯基,

[3055] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被 C_3-C_8 -环烷基取代,

[3056] 和

[3057] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基任选被 C_1-C_3 -烷基取代,

[3058] 和

[3059] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基通过该杂环烷基的碳原子连接至烷基,

[3060] 和

[3061] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、-(C_1-C_6 -烷基)-芳基、-芳基-(C_1-C_6 -烷基)、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、-O(C_2-C_6 -烯基)、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、-O-芳基、氰基、-C(O)OH、羟基、-SH、-S-(C_1-C_6 -烷基)、-S-(C_2-C_6 -烯基)、-N(O)₂和-N(R⁷)(R⁸),

[3062] 更具体地R³表示 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、苯基,其任选被 C_3-C_8 -环烷基取代,甚至更具体地R³代表CF₃基团,及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3063] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(I)化合物,

[3064] 其中

[3065] R¹代表苯基,

[3066] 其中苯基任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子、 C_1-C_3 -烷基、三氟甲基基团、氨基或-NH(C_1-C_3 -烷基)基团或更具体地选自氟原子、氯原子、甲基基团、乙基基团、丙基基团、丙-2-基基团、三氟甲基基团、氨基基团、-NH(CH₃)基团或甚至更具体地选自氟原子、氯原子和甲基,

[3067] 和

[3068] R³代表三氟甲基

[3069] 和互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3070] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(I)化合物,

[3071] 其中

[3072] R¹代表苯基,

[3073] 其中苯基任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子、 C_1-C_3 -烷基、三氟甲基基团、氨基或-NH(C_1-C_3 -烷基)基团或更具体地选自氟原子、氯原子、甲基基团、乙基基团、丙基基团、丙-2-基基团、三氟甲基基团、氨基基团、-NH(CH₃)基团或甚至更具体地选自氟原子、氯原子和甲基,

[3074] 和

[3075] R²代表氢原子或氟原子,

[3076] 和互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3077] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(I)化合物,

[3078] 其中

[3079] R¹代表苯基,

[3080] 其中苯基任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子、 C_1-C_3 -烷基、三氟甲基基团、氨基或-NH(C_1-C_3 -烷基)基团,或更具体地选自氟原子、氯原子、甲基基团、乙基基团、丙基基团、丙-2-基基团、三氟甲基基团、氨基基团、-NH(CH₃)基团或甚至更具体地

选自氟原子、氯原子和甲基,

[3081] 和

[3082] R^2 代表氟原子,

[3083] 和互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3084] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(I)化合物,

[3085] 其中

[3086] R^1 代表苯基基团,其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子、 C_1 - C_3 -烷基、三氟甲基基团或更具体地选自氟原子、氯原子、甲基基团、乙基基团、丙基基团、丙-2-基基团、三氟甲基,

[3087] R^2 代表氢原子、氟原子或氯原子,更具体地为氢原子或氟原子,

[3088] R^3 代表选自以下的基团:丙基、2-甲基丙基、3-戊基、环丙基甲基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、二氟甲基、三氟甲基、烯丙基、2-甲基-丙-1-烯基,

[3089] R^4 代表选自以下的基团:

[3090] C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_5 -环烷基和 C_2 - C_3 -羟基烷基,

[3091] 其中所述 C_1 - C_4 -烷基任选被选自以下的基团取代:环丙基和苯基,

[3092] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:

[3093] C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -环烷基、 C_1 - C_3 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -羟基烷基、 CH_3O -(C_1 - C_2 -烷基)-基团、 C_1 - C_3 -烷氧基基团、甲基硫基基团、-(C_1 - C_2 -烷基)- $N(R^7)$ (R^8)基团和-N(R^7) (R^8)基团,

[3094] R^6 代表氢原子或 C_1 - C_3 -烷基,

[3095] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团: C_1 - C_3 -烷基、 C_2 - C_3 -羟基烷基、-(C_2 - C_3 -烷基)- $N(R^9)$ (R^{10})基团和 C_3 - C_6 -环烷基,

[3096] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[3097] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(I)化合物,

[3098] 其中

[3099] R^1 代表苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子、羟基、 C_1 - C_3 -烷基、三氟甲基基团或更具体地选自羟基、氟原子、氯原子、甲基基团、乙基基团、丙基基团、丙-2-基基团、三氟甲基,

[3100] R^2 代表氢原子,氟原子或氯原子,更具体地为氢原子或氟原子,

[3101] R^3 代表选自以下的基团:丙基、2-甲基丙基、3-戊基、环丙基甲基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基,二氟甲基、三氟甲基、烯丙基、2-甲基-丙-1-烯基,

[3102] R^4 代表选自以下的基团:

[3103] C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_3 -烯基、 C_3 - C_5 -环烷基和 C_2 - C_3 -羟基烷基,

[3104] 其中所述 C_1 - C_4 -烷基任选被选自以下的基团取代:环丙基和苯基,

[3105] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:

[3106] C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -环烷基、 C_1 - C_3 -卤代烷基、

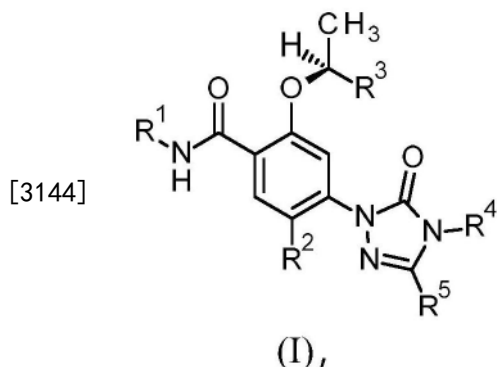
[3107] C_1 - C_3 -羟基烷基、 CH_3O -(C_1 - C_2 -烷基)-基团、 C_1 - C_3 -烷氧基基团、甲基硫基基团、-(C_1 - C_2 -烷基)- $N(R^7)$ (R^8)基团、-N(R^7) (R^8)基团、 $C(=O)OR^6$ 基团和 $C(=O)NR^7R^8$ 基团,

[3108] R^6 代表氢原子或 C_1 - C_3 -烷基,

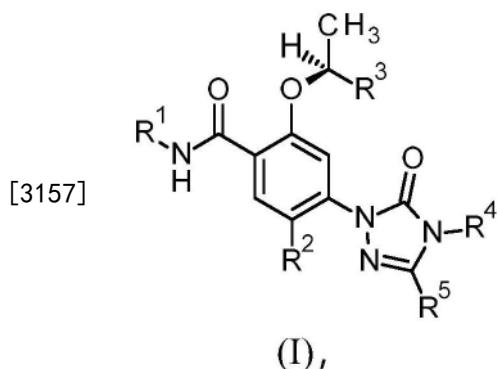
[3109] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团: C_1 - C_3 -烷基、

- [3110] C_2-C_3 -羟基烷基、 $-(C_2-C_3-烷基)-N(R^9)(R^{10})$ 基团和 C_3-C_6 -环烷基，
- [3111] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [3112] 根据其他实施方案，本发明提供了通式(I)化合物，
- [3113] 其中
- [3114] R^1 代表苯基基团，其任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自羟基、氟原子、氯原子、甲基基团、乙基基团、丙基基团、丙-2-基基团、三氟甲基，
- [3115] R^2 代表氢原子或氟原子，
- [3116] R^3 代表选自以下的基团：丙基、2-甲基丙基、3-戊基，二氟甲基、三氟甲基、烯丙基、2-甲基-丙-1-烯基，
- [3117] R^4 代表选自以下的基团：
- [3118] C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_3 -烯基、 C_3-C_5 -环烷基和 C_2-C_3 -羟基烷基，
- [3119] 其中所述 C_1-C_4 -烷基任选被选自以下的基团取代：环丙基和苯基，
- [3120] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团：
- [3121] C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 $CH_3O-(C_1-C_2-烷基)-$ 基团、 C_1-C_3 -烷氧基基团、甲基硫基基团、 $-(C_1-C_2-烷基)-N(R^7)(R^8)$ 基团、 $-N(R^7)(R^8)$ 基团、 $C(=O)OR^6$ 基团和 $C(=O)NR^7R^8$ 基团，
- [3122] R^6 代表氢原子或 C_1-C_3 -烷基，
- [3123] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团： C_1-C_3 -烷基、 C_2-C_3 -羟基烷基、 $-(C_2-C_3-烷基)-N(R^9)(R^{10})$ 基团和 C_3-C_6 -环烷基，
- [3124] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [3125] 根据其他实施方案，本发明提供了通式(I)化合物，
- [3126] 其中
- [3127] R^1 代表苯基基团，其任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自羟基、氟原子、氯原子、甲基，
- [3128] R^2 代表氟原子，
- [3129] R^3 代表三氟甲基，
- [3130] R^4 代表选自以下的基团：甲基、乙基、丙基和异丙基，
- [3131] R^5 代表选自以下的基团：甲基、羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基、 $C(=O)OR^6$ 基团和 $C(=O)NR^7R^8$ 基团
- [3132] R^6 代表氢原子或 C_1-C_3 -烷基，
- [3133] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或 C_1-C_3 -烷基，
- [3134] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [3135] 根据其他实施方案，本发明提供了通式(I)化合物，
- [3136] 其中
- [3137] R^1 代表苯基基团，其任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自氟原子、氯原子、甲基，
- [3138] R^2 代表氟原子，
- [3139] R^3 代表三氟甲基，
- [3140] R^4 代表选自以下的基团：甲基、乙基、丙基、异丙基，

- [3141] R^5 代表选自以下的基团：甲基、羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基，
 [3142] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
 [3143] 根据其他实施方案，本发明提供了通式 (I) 化合物，



- [3145] 其中
 [3146] R^1 代表选自以下的基团
 [3147] C_3 - C_6 -烷基、 C_5 - C_6 -环烷基、被甲基和/或甲氧基取代的吡啶基基团，或苯基，其被独立地选自以下的基团取代一次或多次：氟原子、氯原子、 C_1 - C_3 -烷基、三氟甲基基团、氨基基团或-NH(C_1 - C_3 -烷基)。
 [3148] R^2 代表氟原子，
 [3149] R^3 代表选自以下的基团
 [3150] 丙基基团、环丁基基团、三氟甲基基团、烯丙基基团和苯基，
 [3151] R^4 代表选自以下的基团：
 [3152] C_1 - C_4 -烷基和环丙基，
 [3153] R^5 代表氯原子或选自以下的基团：
 [3154] C_1 - C_3 -烷基、 C_4 - C_6 -环烷基、三氟甲基、 C_1 - C_3 -羟基烷基，
 [3155] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
 [3156] 根据其他实施方案，本发明提供了通式 (I) 化合物，



- [3158] 其中
 [3159] R^1 代表选自以下的基团
 [3160] 3-戊基、环庚基、2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基、2,6-二氯苯基、2-氯-6-氟苯基、2,6-二氟苯基、2-氟-6-甲基苯基、4-氟-2-甲基苯基、2-甲基苯基、2-乙基苯基、2-丙基苯基、2-(丙-2-基)苯基、2-(三氟甲基)苯基、2-(甲基氨基)苯基和3-氨基-2-甲基苯基，
 [3161] R^2 代表氟原子，

[3162] R^3 代表选自以下的基团

[3163] 丙基、环丁基、三氟甲基、烯丙基和苯基,

[3164] R^4 代表选自以下的基团:

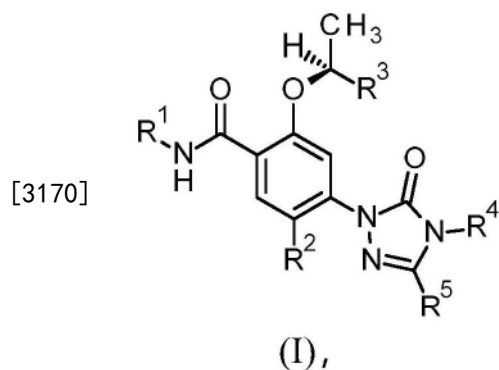
[3165] 甲基、乙基、丙基、异丙基和环丙基,

[3166] R^5 代表氯原子或选自以下的基团:

[3167] 甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基、三氟甲基、羟基甲基、1-羟基乙基和2-羟基丙-2-基,

[3168] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3169] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(I)化合物,



[3171] 其中

[3172] R^1 代表选自以下的基团

[3173] 2,6-二氯苯基、2-氯-6-氟苯基、2-氟-6-甲基苯基和2-甲基苯基,

[3174] R^2 代表氟原子,

[3175] R^3 代表选自以下的基团

[3176] 丙基和三氟甲基,

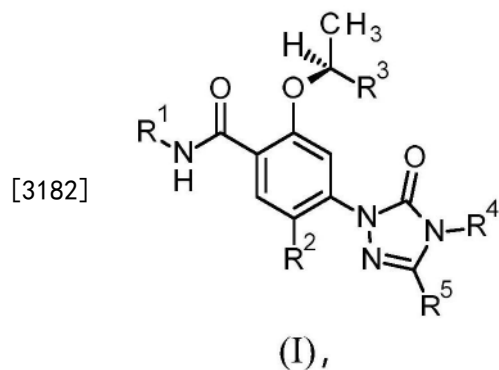
[3177] R^4 代表选自以下的基团

[3178] 甲基、乙基和丙基,

[3179] R^5 代表氯原子或选自以下的基团

[3180] 乙基、异丙基、环丙基、羟基甲基、1-羟基乙基和2-羟基丙-2-基,及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3181] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(I)化合物,



[3183] 其中

[3184] R^1 代表选自以下的基团

[3185] 2,6-二氯苯基、2-氯-6-氟苯基、2-氟-6-甲基苯基、2,6-二氟苯基、2-氯-6-氟-5-羟基苯基、2-氯-6-氟-4-羟基苯基、2-氯-6-氟-3-羟基苯基、2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基和2-甲基苯基,

[3186] R^2 代表氟原子,

[3187] R^3 代表选自以下的基团

[3188] 丙基和三氟甲基,

[3189] R^4 代表选自以下的基团

[3190] 甲基、乙基、丙基、2-丙烯基和环丁基,

[3191] R^5 代表氯原子或选自以下的基团

[3192] 乙基、异丙基、环丙基、羟基甲基、1-羟基乙基和2-羟基丙-2-基、 COOH 、 CONR^7R^8 , 和

[3193] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团: $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_3\text{-羟基烷基}$ 、 $-(\text{C}_2\text{-C}_3\text{-烷基})-\text{N}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})$ 基团和 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基}$,

[3194] R^9 和 R^{10} 相同或不同地表示氢原子或 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基}$,

[3195] 或

[3196] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示

[3197] 含氮4-至6-元杂环烷基,

[3198] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[3199] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(I)化合物,

[3200] 其中

[3201] R^1 代表苯基,其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基}$ 和 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷氧基}$,

[3202] R^2 代表氟或氯原子,

[3203] R^3 代表选自以下的基团

[3204] $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-卤代烷基}$,

[3205] R^4 代表选自以下的基团

[3206] $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_3\text{-烯基}$ 和 $\text{C}_4\text{-C}_5\text{-环烷基}$

[3207] R^5 代表氯原子或选自以下的基团

[3208] $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_5\text{环烷基}$ 、环丙基、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-羟基烷基}$ 、 COOH 和 CONR^7R^8 ,

[3209] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团: $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_3\text{-羟基烷基}$ 、 $-(\text{C}_2\text{-C}_3\text{-烷基})-\text{N}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})$ 基团和 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基}$,

[3210] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[3211] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(I)化合物,

[3212] 其中

[3213] R^1 代表苯基,其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自氟原子、氯原子、甲基和甲氧基,

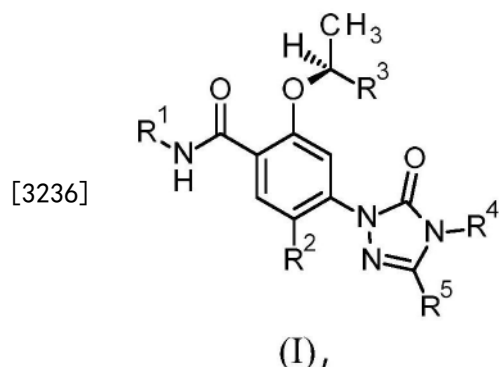
[3214] R^2 代表氟原子,

[3215] R^3 代表选自以下的基团

[3216] 丙基和三氟甲基,

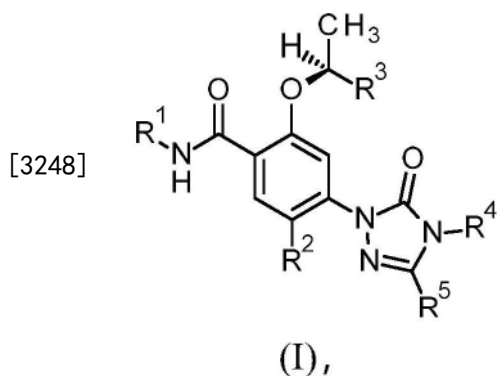
[3217] R^4 代表选自以下的基团

- [3218] 甲基、乙基、丙基、2-丙烯基和环丁基，
- [3219] R^5 代表氯原子或选自以下的基团
- [3220] 乙基、异丙基、环丙基、羟基甲基、1-羟基乙基和2-羟基丙-2-基、 COOH 、 CONR^7R^8 ，和
- [3221] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团： $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_3$ -羟基烷基、 $-(\text{C}_2\text{-C}_3\text{-烷基})-\text{N}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})$ 基团和 $\text{C}_3\text{-C}_6$ -环烷基，
- [3222] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [3223] 根据其他实施方案，本发明提供了通式(I)化合物，
- [3224] 其中
- [3225] R^1 代表苯基，其任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自氟原子、氯原子、甲基和甲氧基，
- [3226] R^2 代表氟原子，
- [3227] R^3 代表选自以下的基团
- [3228] 丙基和三氟甲基，
- [3229] R^4 代表选自以下的基团
- [3230] 甲基、乙基、丙基、2-丙烯基和环丁基，
- [3231] R^5 代表氯原子或选自以下的基团
- [3232] 乙基、异丙基、环丙基、羟基甲基、1-羟基乙基和2-羟基丙-2-基、 COOH 、 CONR^7R^8 ，和
- [3233] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基，
- [3234] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [3235] 根据其他实施方案，本发明提供了通式(I)化合物，



- [3237] 其中
- [3238] R^1 代表苯基，
- [3239] 该苯基任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基，
- [3240] R^2 代表氟原子，
- [3241] R^3 代表选自以下的基团
- [3242] 丙基和三氟甲基，
- [3243] R^4 代表选自以下的基团
- [3244] 甲基、乙基和丙基，
- [3245] R^5 代表氯原子或选自以下的基团
- [3246] 乙基、异丙基、环丙基、羟基甲基、1-羟基乙基和2-羟基丙-2-基，及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3247] 根据其他实施方案,本发明提供了通式 (I) 化合物,



[3249] 其中

[3250] R¹代表苯基,

[3251] 其中苯基任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基,

[3252] R²代表氟原子,

[3253] R³代表选自以下的基团

[3254] 丙基和三氟甲基,

[3255] R⁴代表选自以下的基团

[3256] 甲基、乙基和丙基,

[3257] R⁵代表氯原子或选自以下的基团

[3258] 乙基、异丙基、环丙基和C₁-C₃-羟基烷基,

[3259] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3260] 根据其他实施方案,本发明提供了通式 (I) 化合物,

[3261] 其中

[3262] R¹代表苯基,

[3263] 其中苯基任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自羟基、氟原子、氯原子和甲基,

[3264] R²代表氟原子,

[3265] R³代表选自以下的基团

[3266] 丙基和三氟甲基,

[3267] R⁴代表选自以下的基团

[3268] 甲基、乙基和丙基,

[3269] R⁵代表氯原子或选自以下的基团

[3270] 乙基、异丙基、环丙基和C₁-C₃-羟基烷基,

[3271] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[3272] 根据其他实施方案,本发明提供了通式 (I) 化合物,

[3273] 其中

[3274] R¹代表苯基,

[3275] 其中苯基任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自羟基、氟原子、氯原子和甲基,

[3276] R²代表氟原子或氯原子,

[3277] R^3 代表选自以下的基团

[3278] 丙基和三氟甲基,

[3279] R^4 代表选自以下的基团

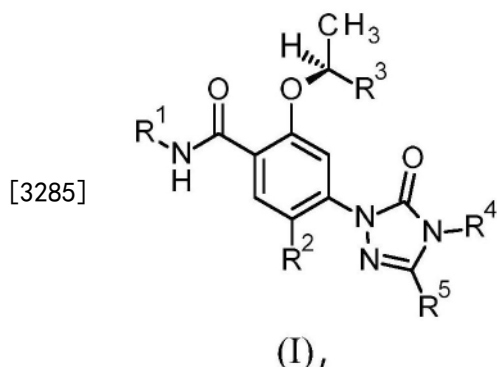
[3280] 甲基、乙基和丙基,

[3281] R^5 代表氯原子或选自以下的基团

[3282] 乙基、异丙基、环丙基和 C_1-C_3 -羟基烷基,

[3283] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[3284] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(I)化合物,



[3286] 其中

[3287] R^1 代表选自以下的基团

[3288] 环庚基、2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基、2,6-二氯苯基、2-氯-6-氟苯基、2,6-二氟苯基、2-氟-6-甲基苯基、4-氟-2-甲基苯基、2-甲基苯基、2-乙基苯基、2-丙基苯基、2-(丙-2-基)苯基、2-(三氟甲基)苯基、2-(甲基氨基)苯基和3-氨基-2-甲基苯基,

[3289] R^2 代表氟原子,

[3290] R^3 代表选自以下的基团

[3291] 丙基、三氟甲基、烯丙基和苯基,

[3292] R^4 代表选自以下的基团:

[3293] 甲基、乙基、丙基、异丙基和环丙基,

[3294] R^5 代表氯原子或选自以下的基团:

[3295] 甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基、三氟甲基、羟基甲基、1-羟基乙基和2-羟基丙-2-基,

[3296] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3297] 在其他实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物,其中:

[3298] R^1 代表选自以下的基团

[3299] 3-戊基、环庚基、2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基、2,6-二氯苯基、2-氯-6-氟苯基、2,6-二氟苯基、2-氟-6-甲基苯基、4-氟-2-甲基苯基、2-甲基苯基、2-乙基苯基、2-丙基苯基、2-(丙-2-基)苯基、2-(三氟甲基)苯基、2-(甲基氨基)苯基和3-氨基-2-甲基苯基,

[3300] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3301] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(I)化合物,

[3302] R^1 代表选自以下的基团

[3303] 环庚基、2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基、2,6-二氯苯基、2-氯-6-氟苯基、2,6-二氟苯

基、2-氟-6-甲基苯基、4-氟-2-甲基苯基、2-甲基苯基、2-乙基苯基、2-丙基苯基、2-(丙-2-基)苯基、2-(三氟甲基)苯基、2-(甲基氨基)苯基和3-氨基-2-甲基苯基，

[3304] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3305] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：

[3306] R^3 代表选自以下的基团

[3307] 丙基、环丁基、三氟甲基、烯丙基和苯基，

[3308] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3309] R^3 代表选自以下的基团

[3310] 丙基、三氟甲基、烯丙基和苯基，

[3311] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3312] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：

[3313] R^4 代表选自以下的基团：

[3314] 甲基、乙基、丙基、异丙基和环丙基，

[3315] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3316] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：

[3317] R^5 代表氯原子或选自以下的基团：

[3318] 甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基、三氟甲基、羟基甲基、1-羟基乙基和2-羟基丙-2-基，

[3319] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3320] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：

[3321] R^1 代表苯基，

[3322] 其中苯基任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基，

[3323] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3324] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：

[3325] R^1 代表选自以下的基团

[3326] 2,6-二氯苯基、2-氯-6-氟苯基、2-氟-6-甲基苯基和2-甲基苯基，

[3327] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3328] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：

[3329] R^3 代表选自以下的基团

[3330] 丙基和三氟甲基，

[3331] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。

[3332] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：

[3333] R^3 代表选自以下的基团

[3334] 丙基，

[3335] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

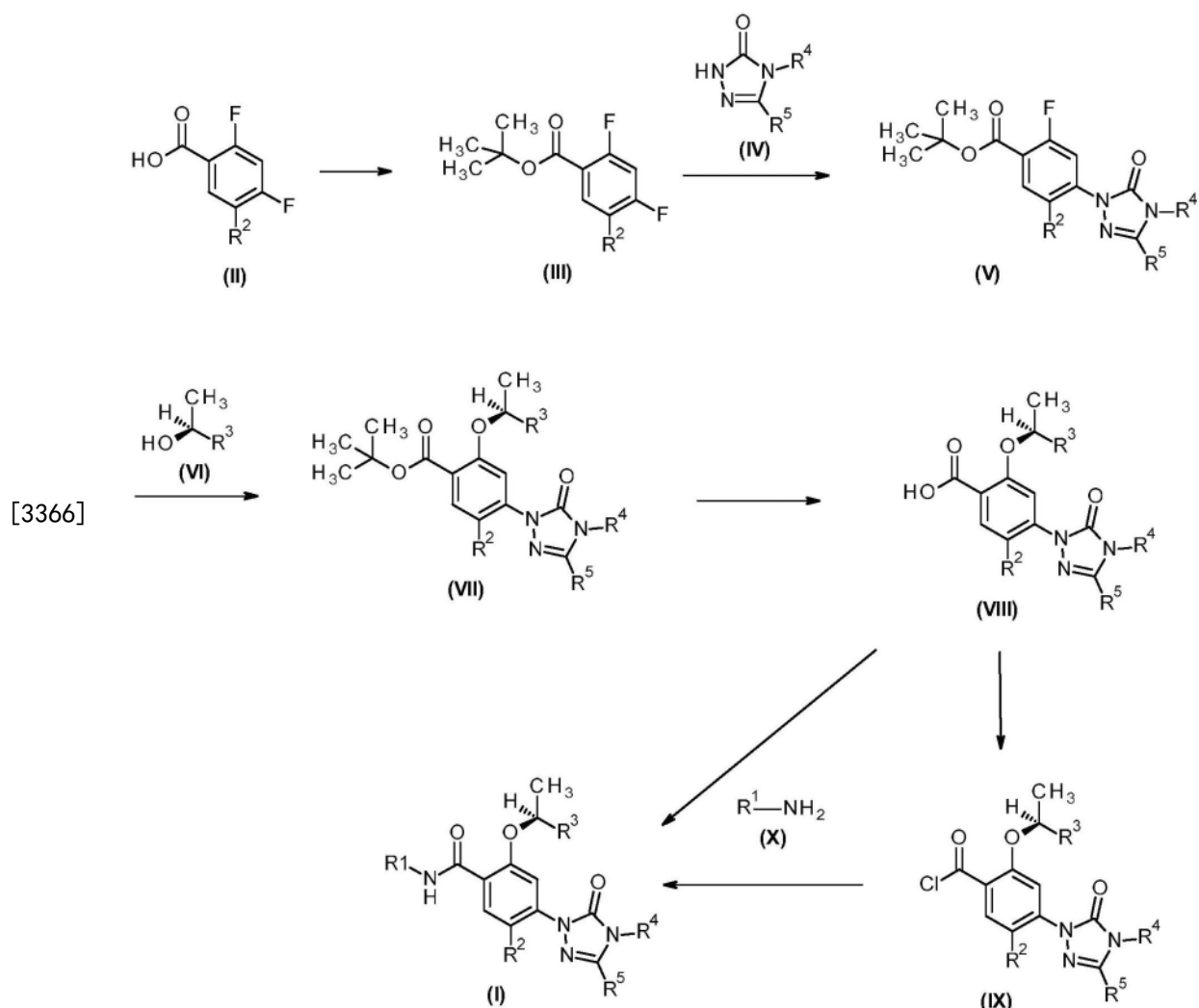
[3336] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：

[3337] R^3 代表三氟甲基，

[3338] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[3339] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，其中：

- [3340] R^4 代表选自以下的基团
- [3341] 甲基、乙基和丙基，
- [3342] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3343] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式 (I) 化合物，其中：
- [3344] R^5 代表氯原子或选自以下的基团
- [3345] 乙基、异丙基、环丙基和 C_1-C_3 -羟基烷基，
- [3346] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3347] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式 (I) 化合物，其中：
- [3348] R^5 代表 C_1-C_5 -羟基烷基，
- [3349] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3350] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式 (I) 化合物，其中：
- [3351] R^5 代表 C_1-C_4 -羟基烷基，
- [3352] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3353] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式 (I) 化合物，其中：
- [3354] R^5 代表 C_1-C_3 -羟基烷基，
- [3355] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3356] 在其他实施方案中，本发明提供了上述式 (I) 化合物，其中：
- [3357] R^5 代表氯原子或选自以下的基团
- [3358] 乙基、异丙基、环丙基、羟基甲基、1-羟基乙基和2-羟基丙-2-基，
- [3359] 及其互变异构体、N-氧化物及其盐和互变异构体或N-氧化物的盐。
- [3360] 本发明提供了如上的通式 (I) 的化合物的任何实施方案或方面中的任何亚组合。
- [3361] 本发明提供了本发明的通式 (IV)、(VI)、(VIII)、(IX)、(X)、(XV)、(XVIII)、(XIX)、(X) 和 (XXI) 的中间体化合物的任何实施方案和或方面中的任何亚组合。
- [3362] 本发明提供了通式 (I) 的化合物，其披露于本申请下文的实施例部分。根据本发明的通式 (I) 的化合物可以按照以下方案1、2、3、4和5制备。下面描述的方案和步骤说明了本发明通式 (I) 的化合物的合成路线，而并不是旨在进行限制。本领域技术人员清楚的是，方案1、2、3、4和5中例示的转化顺序可以以各种方式修改。因此，在这些方案中例示的转化顺序不是限制性的。此外，任何取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 的相互转化可以在示例性转化之前和/或之后实现。这些修改可以是例如保护基团的引入，保护基团的断裂，官能团的还原或氧化，卤化，金属化，取代或本领域技术人员已知的其他反应。这些转化包括引入官能团的转化，所述官能团允许取代基进一步相互转化。适当的保护基团及其引入和断裂是本领域技术人员所熟知的 (参见例如T.W.Greene and P.G.M.Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999)。具体实例在随后的段落中描述。
- [3363] 合成路线
- [3364] 用于制备通式 (I) 的化合物的五种路线描述于方案1、2、3、4和5中。
- [3365] 合成路线1



[3367] 方案1:用于制备通式(I)的化合物的路线,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 具有就上述通式(I)给出的定义。

[3368] 通式(II)、(IV)、(VI)和(X)的化合物要么是市售的,要么可根据公共领域可得的规程制备,如本领域技术人员所理解的那样。具体的实施例描述在实施例部分。

[3369] (II) $\rightarrow$ (III):

[3370] 通式(III)的苯甲酸叔丁酯可根据公共领域可得的规程,从通式(II)的苯甲酸衍生物制备,如本领域技术人员所理解的那样。

[3371] 关于本发明的方法,使用于叔丁醇中的二碳酸二叔丁酯是优选的。

[3372] 或者,通式(III)的苯甲酸叔丁酯可以由通式(II)的苯甲酸衍生物通过原位形成相应的酰氯并随后与叔丁醇反应制备。

[3373] 例如通过使用草酰氯或亚硫酰氯,这两种试剂在催化量的N,N-二甲基甲酰胺存在下使用,可以实现从通式(II)的苯甲酸原位形成酰氯。

[3374] (III)+(IV) $\rightarrow$ (V):

[3375] 通式(V)的苯甲酸叔丁酯的形成可以通过通式(IV)的三唑啉酮与通式(III)的苯甲酸叔丁酯在碱存在下反应来完成。关于本发明的方法,优选在80℃下在乙腈中使用1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯作为有机碱。

[3376] (V)+(VI) $\rightarrow$ (VII) $\rightarrow$ (VIII):

[3377] 通式(VIII)的苯甲酸的形可以通过在碱存在下使通式(V)的苯甲酸叔丁酯与通式(VI)的醇反应,然后皂化所得的通式(VII)的酯来实现。

[3378] 可用于通式(V)的苯甲酸叔丁酯与通式(VI)的醇反应的碱是例如氢化钠,叔丁醇钠,叔丁醇钾或碳酸铯。关于本发明的方法,优选使用四氢呋喃中的六甲基二硅氮烷钾溶液作为有机碱。

[3379] 可用于通式(V)的苯甲酸叔丁酯与通式(VI)的醇反应的溶剂是例如四氢呋喃,二甲基亚砷和N,N-二甲基甲酰胺。关于本发明的方法,优选使用四氢呋喃作为溶剂。

[3380] 通式(V)的苯甲酸叔丁酯与通式(VI)的醇的反应的反应温度为室温至130℃的范围。在添加反应物或碱时,任选地需要冷却反应混合物。关于本发明的方法,优选的是将反应冷却至-10℃,然后加入在四氢呋喃中的六甲基二硅氮化钾溶液,随后在室温下进行反应。

[3381] 通式(V)的苯甲酸叔丁酯与通式(VI)的醇的反应的合适反应时间为1小时至几天。

[3382] 通式(V)的苯甲酸叔丁酯与通式(VI)的醇的反应也可以导致酯交换(transesterification),例如通式(V)的苯甲酸叔丁酯的叔丁醇化物部分可以用通式(VI)的醇的醇化物 $R^3CH(CH_3)O$ 部分代替。为了获得通式(VIII)的苯甲酸,需要随后的酯水解。

[3383] 酯水解可以通过本领域技术人员熟知的各种方法实现,例如通过用氢氧化锂,氢氧化钠或氢氧化钾在溶剂中处理酯,所述溶剂例如水,1,4-二噁烷,乙醇,或四氢呋喃或其混合物。反应可在室温至各溶剂或溶剂混合物的沸点温度范围内进行。

[3384] 关于本发明的方法,优选使用在水/二噁烷中的氢氧化锂。

[3385] (VIII) $\rightarrow$ (IX)、(VIII)/(IX)+(X) $\rightarrow$ (I):

[3386] 通式(I)的化合物可以如下通过通式(VIII)的苯甲酸与通式(X)的胺反应制备:

[3387] • 原位形成通式(IX)的相应酰氯,然后与通式(X)的胺反应,

[3388] 或者

[3389] • 通式(VIII)的苯甲酸与通式(X)的胺进行酰胺偶联。

[3390] 从通式(VIII)的苯甲酸原位形成通式(IX)的酰氯,例如通过使用草酰氯或亚硫酰氯实现,这两种试剂在催化量的N,N-二甲基甲酰胺存在下使用。关于本发明的方法,优选在N,N-二甲基甲酰胺的存在下使用草酰氯。

[3391] 用于从通式(VIII)的苯甲酸原位形成通式(IX)的酰氯的合适溶剂包括非质子非极性溶剂,例如二氯甲烷或甲苯。关于本发明的方法,优选使用二氯甲烷作为溶剂。

[3392] 从通式(VIII)的苯甲酸原位形成通式(IX)的酰氯的合适反应温度主要反映反应中所用溶剂的沸点。关于本发明的方法,在0℃下进行草酰氯的加入,随后使反应混合物温热至室温。

[3393] 通式(IX)的原位形成的酰氯与通式(X)的胺的后续反应可在有机碱存在下进行。合适的有机碱是例如三乙胺,吡啶或N-乙基-N,N-二异丙基胺。关于本发明的方法,优选使用三乙胺作为有机碱。

[3394] 用于通式(IX)的酰氯与通式(X)的胺反应的合适溶剂包括非质子极性溶剂,例如乙腈,N,N-二甲基甲酰胺,或非质子非极性溶剂,例如二氯甲烷。关于本发明的方法,使用二氯甲烷作为溶剂。

[3395] 用于通式(VIII)的苯甲酸与通式(X)的胺反应的合适偶联剂是例如O-(7-氮杂-

1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HATU), 二环己基碳二亚胺或1H-苯并三唑-1-醇和1-乙基-3-[3-(二甲基氨基丙基)碳二亚胺]盐酸盐的组合。

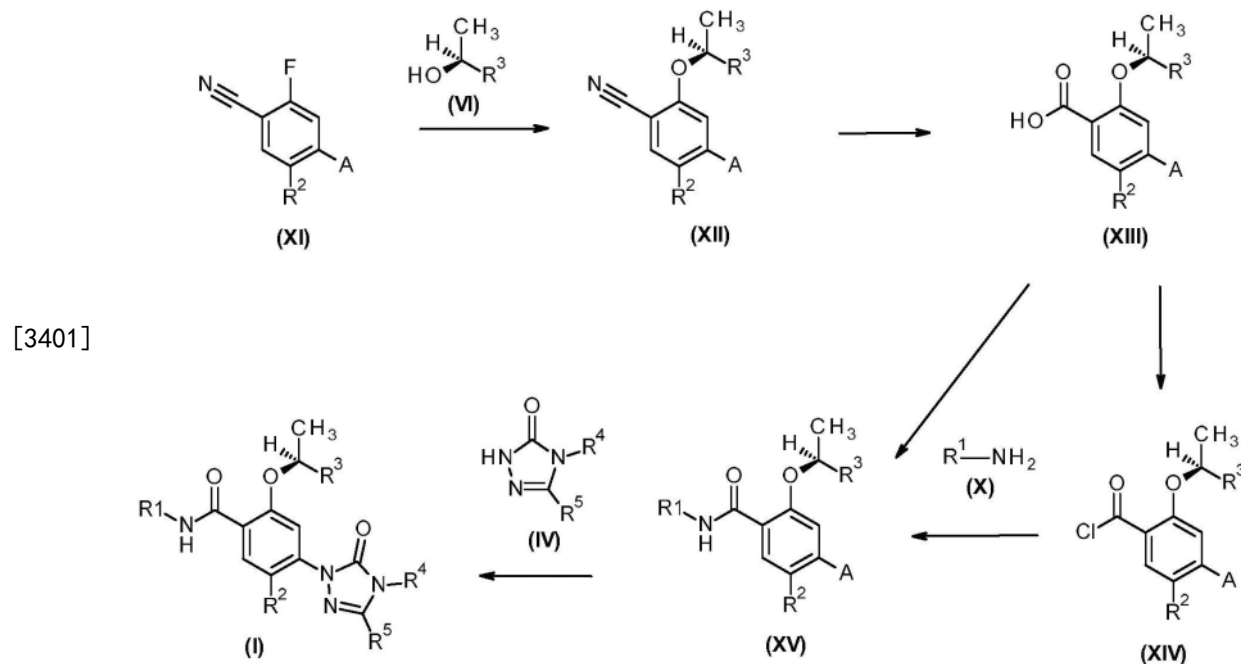
[3396] 用于通式(VIII)的苯甲酸与通式(X)的胺的酰胺偶联的合适有机碱是例如4-(二甲基氨基)吡啶,N-乙基-N,N-二异丙基胺或三乙胺。

[3397] 用于通式(VIII)的苯甲酸与通式(X)的胺的酰胺偶联的合适溶剂是例如N,N-二甲基甲酰胺,二氯甲烷或四氢呋喃。

[3398] 对于酰胺键的偶联,本领域技术人员熟知的其它方法也是合适的,例如使用丙烷膦酸酐(T3P)作为偶联剂在胺和酸之间缩合。

[3399] 关于本发明,通式(I)的本发明化合物的形成优选通过从通式(VIII)的苯甲酸原位形成通式(IX)的酰氯并随后与通式(X)的胺反应来实现。

[3400] 合成路线2



[3402] 方案2:用于制备通式(I)的化合物的路线,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 具有就如上通式(I)给出的含义,和A表示氯、溴或碘原子。

[3403] 通式(XI)、(IV)、(VI)和(X)的化合物要么是市售的,要么可根据公共领域可得的规程制备,如本领域技术人员所理解的那样。具体的实施例描述在实施例部分。

[3404] (XI)+(VI)→(XII):

[3405] 通式(XII)的胺可由通式(XI)的胺和通式(VI)的醇根据公共领域可得的规程制备,如本领域技术人员所理解的那样。

[3406] 关于本发明的方法,使用在DMF中的氢化钠是优选的。

[3407] 或者,对于酸度足够高的醇类,使用碳酸钾是优选的。

[3408] (XII)→(XIII):

[3409] 通式(XIII)的苯甲酸酯的形成可以通过使用强酸或碱水解通式XII的胺来完成。

[3410] 关于本发明的方法,优选在90℃下使用在乙醇中的氢氧化钠。

[3411] (XIII)→(XIV)+(X)→(XV):

[3412] 通式(XV)的化合物可以如下通过通式(XIII)的苯甲酸与通式(X)的胺反应制备:

[3413] • 原位形成通式 (XIV) 的相应酰氯, 然后与通式 (X) 的胺反应,

[3414] 或者

[3415] • 通式 (XV) 的苯甲酸与通式 (X) 的胺进行酰胺偶联。

[3416] 从通式 (XIII) 的苯甲酸原位形成通式 (XIV) 的酰氯可以通过例如使用草酰氯或亚硫酰氯实现, 这两种试剂在催化量的 N,N-二甲基甲酰胺存在下使用。关于本发明的方法, 优选在 N,N-二甲基甲酰胺的存在下使用草酰氯。

[3417] 用于从通式 (XIII) 的苯甲酸原位形成通式 (XIV) 的酰氯的合适溶剂包括非质子非极性溶剂, 例如二氯甲烷或甲苯。关于本发明的方法, 优选二氯甲烷用作溶剂。

[3418] 从通式 (XIII) 的苯甲酸原位形成通式 (XIV) 的酰氯的合适反应温度主要反映了反应中所用溶剂的沸点。关于本发明的方法, 在 0°C 下加入草酰氯, 随后使反应混合物温热至室温。

[3419] 通式 (XIV) 的原位形成的酰氯与通式 (X) 的胺的后续反应可在有机碱存在下进行。合适的有机碱是例如三乙胺, 吡啶或 N-乙基-N,N-二异丙基胺。关于本发明的方法, 优选使用三乙胺作为有机碱。

[3420] 用于通式 (XIV) 的酰氯与通式 (X) 的胺反应的合适溶剂包括非质子极性溶剂, 例如乙腈, N,N-二甲基甲酰胺, 或非质子非极性溶剂, 例如二氯甲烷。关于本发明的方法, 使用二氯甲烷作为溶剂。

[3421] 用于通式 (XIII) 的苯甲酸与通式 (X) 的胺反应的合适偶联剂是例如 O-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HATU), 二环己基碳二亚胺或 1H-苯并三唑-1-醇和 1-乙基-3-[3-(二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐] 的组合。

[3422] 用于通式 (XIII) 的苯甲酸与通式 (X) 的胺的酰胺偶联的合适有机碱是例如 4-(二甲基氨基) 吡啶, N-乙基-N,N-二异丙基胺或三乙胺。

[3423] 用于通式 (XIII) 的苯甲酸与通式 (X) 的胺的酰胺偶联的合适溶剂是例如 N,N-二甲基甲酰胺, 二氯甲烷或四氢呋喃。

[3424] 对于酰胺键的偶联, 本领域技术人员熟知的其它方法也是合适的, 例如使用丙烷膦酸酐 (T3P) 作为偶联剂在胺和酸之间缩合。

[3425] 关于本发明, 通式 (XV) 的本发明化合物的形成优选通过从通式 (XIII) 的苯甲酸原位形成通式 (XIV) 的酰氯并随后与通式 (X) 的胺的反应来实现。

[3426] (XV) + (IV) → (I) :

[3427] 本发明通式 (I) 的化合物可以使用过渡金属作为催化剂, 由通式 (XV) 的卤化物和通式 (IV) 的三唑酮制备。

[3428] 通式 (XV) 的中间体可以与通式 (IV) 的合适的三唑酮反应, 例如, 例如 3-乙基-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮, 在合适的碱例如碳酸铯, 和合适的钯催化剂例如 (1E, 4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮-钯存在下, 在合适的配体存在下, 例如 (9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基) 双(二苯基膦), 在合适的溶剂体系中, 例如二噁烷, 在室温至各溶剂的沸点的温度范围内, 优选反应在 100°C 下进行, 以提供通式 (I) 的化合物。或者, 可以使用以下钯催化剂:

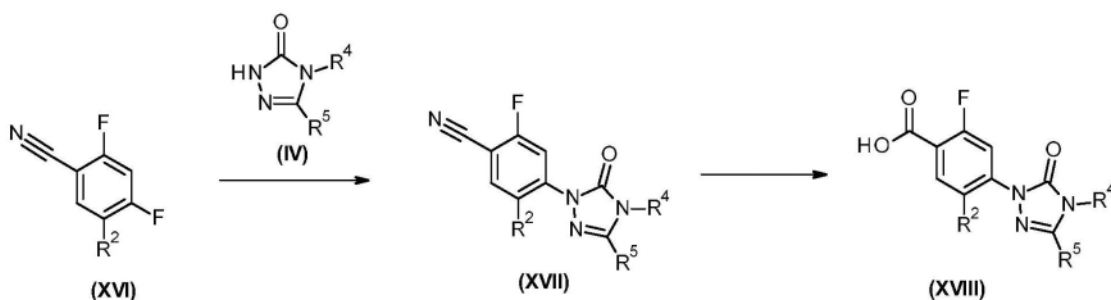
[3429] 烯丙基氯化钯二聚体、二氯双(苯甲腈)钯 (II)、醋酸钯 (II)、二氯化钯 (II)、四(三苯基膦)钯 (0)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (0)、氯化(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (II) 二聚

体、(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基) 甲烷磺酸钡(II) 二聚体、反式-二(μ -乙酰氧基) 双[邻-(二邻甲苯基膦基) 苄基] 二钡(II) [cataCXium®C]、烯丙基氯化[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基) 咪唑-2-亚基] 钡(II)、烯丙基氯化[1,3-双(2,6-二异丙基苯基) 咪唑-2-亚基] 钡(II)、氯化[(1,3-二均三甲苯基咪唑-[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基](氯化) {2-[(二甲基氨基) 甲基] 苯基} 钡、氯化[(1,2,3-N)-3-苯基-2-丙烯基][1,3-双(2,6-二异丙基苯基) 咪唑-2-亚基] 钡(II)、[2-(乙酰基氨基) 苯基] {1,3-双[2,6-二(丙-2-基) 苯基]-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基} 氯化钡、{1,3-双[2,6-二(丙-2-基) 苯基]-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基} (氯化) {2-[(二甲基氨基) 甲基] 苯基} 钡、{1,3-双[2,6-二(丙-2-基) 苯基]-2,3-二氢-1H-咪唑-2-基} (二氯) (3-氯吡啶- κ N) 钡、[1,3-双(2,6-二异丙基苯基) 咪唑-2-亚基] (3-氯吡啶基) 二氯化钡(II)、[2-(乙酰基氨基)-4-甲氧基苯基] {1,3-双[2,6-二(丙-2-基) 苯基]-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基} 氯化钡、{1,3-双[2,6-二(丙-2-基) 苯基]-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基} (氯化) {2-[(二甲基氨基) 甲基]-3,5-二甲氧基苯基} 钡、二氯[1,3-双(2,6-二-3-戊基苯基) 咪唑-2-亚基] (3-氯吡啶基) 钡(II)、二氯(二- μ -氯) 双[1,3-双(2,6-二异丙基苯基) 咪唑-2-亚基] 二钡(II)、2-(2'-二-叔丁基磷化氢) 联苯醋酸钡(II)、氯化[二环己基(2',6'-二甲氧基联苯-2-基)- λ 5-磷烷基][2-(苯基- κ C2) 乙胺根合(ethanaminato)- κ N] 钡、[2-(2-氨基乙基) 苯基] (氯化) 钡-二叔丁基[2',4',6'-三(丙-2-基) 联苯-2-基] 磷烷(phosphane)、{二环己基[2',4',6'-三(丙-2-基) 联苯-2-基] 磷烷} {2-[2-(甲基azanidyl- κ N) 乙基] 苯基- κ C1} 钡、氯化(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基) 钡(II)、[2',6'-双(丙-2-基氧基) 联苯-2-基] (二环己基) 磷烷-[2-(2-氨基乙基) 苯基] (氯化) 钡、[2-(2-氨基乙基) 苯基] (氯化) {二环己基[2',4',6'-三(丙-2-基) 联苯-2-基]- λ 5-亚磷烷基} 钡、2'-(二环己基磷烷基)-N,N,N',N'-四甲基联苯-2,6-二胺-(2'-氨基联苯-2-基) (氯化) 钡、氯化(2-二环己基膦基-2',6'-二-异丙氧基-1,1'-联苯)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基) 钡(II)、[2'-(azanidyl- κ N) 联苯-2-基- κ C2] (氯化) {二环己基[2',4',6'-三(丙-2-基) 联苯-2-基]- λ 5-磷烷基} 钡、(2'-氨基联苯-2-基) (甲烷磺酸- κ O) 钡-二叔丁基[2',4',6'-三(丙-2-基) 联苯-2-基] 磷烷、(2'-氨基联苯-2-基) 甲磺酸钡(1+)-二叔丁基[2',4',6'-三(丙-2-基) 联苯-2-基] 磷烷、二环己基[3,6-二甲氧基-2',4',6'-三(丙-2-基) 联苯-2-基] 磷烷-[2-(2-氨基乙基) 苯基] (氯化) 钡、(2'-氨基联苯-2-基) 甲磺酸钡(1+)-2'-(二环己基磷烷基)-N,N,N',N'-四甲基联苯-2,6-二胺、2'-(二环己基磷烷基)-2,6-二甲氧基联苯-3-磺酸钠-(2'-氨基联苯-2-基) (氯化) 钡、氯化(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基) 苯基] 钡(II)、(2'-氨基联苯-2-基) (甲烷-磺酸根合- κ O) 钡-[2',6'-双(丙-2-基氧基) 联苯-2-基] (二环己基) 磷烷、(2'-氨基联苯-2-基) (甲烷磺酸- κ O) 钡-二环己基[2',4',6'-三(丙-2-基) 联苯-2-基] 磷烷、(2'-氨基联苯-2-基) 甲磺酸钡(1+)-二环己基[2',4',6'-三(丙-2-基) 联苯-2-基] 磷烷、二环己基[3,6-二甲氧基-2',4',6'-三(丙-2-基) 联苯-2-基] 磷烷-(2'-氨基联苯-2-基) (氯化) 钡、(2'-氨基联苯-2-基) (甲烷磺酸- κ O) 钡-二叔丁基[3,6-二甲氧基-2',4',6'-三(丙-2-基) 联苯-2-基] 磷烷、(2'-氨基联苯-2-基) (甲烷磺酸- κ O) 钡-二环己基[3,6-二甲氧基-2',4',6'-三(丙-2-基) 联苯-2-基] 磷烷或以下配体:

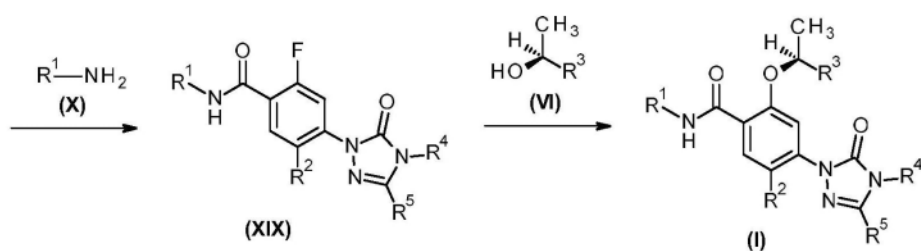
[3430] 外消旋-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘、外消旋-BINAP、1,1'-双(二苯基-膦基) 二茂铁、双(2-二苯基膦基苯基) 醚、二叔丁基甲基磷鎓四氟硼酸盐、2-(二叔丁基膦

基)联苯、三叔丁基磷鎓四氟硼酸盐、三-2-呋喃基磷化氢、三(2,4-二-叔丁基苯基)亚磷酸盐、三-邻甲苯基磷化氢、(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基磷化氢)、二环己基(2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基联苯-2-基)磷化氢、二-叔丁基(2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基联苯-2-基)磷化氢、二-叔丁基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)磷化氢、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)磷化氢、二-叔丁基(2',4',6'-三异丙基-3-甲氧基-6-甲基联苯-2-基)磷化氢、二-叔丁基(2',4',6'-三异丙基-3,4,5,6-四甲基联苯-2-基)磷化氢、金刚烷-1-基(金刚烷-2-基)(2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基联苯-2-基)磷化氢、二环己基(2',6'-二甲氧基联苯-2-基)磷化氢、二环己基(2',6'-二异丙氧基联苯-2-基)磷化氢、2'-(二环己基膦基)-N,N-二甲基-联苯-2-胺、2'-(二-叔丁基膦基)-N,N-二甲基联苯-2-胺、2'-(二-苯基膦基)-N,N,N',N'-四甲基联苯-2,6-二胺、二-叔丁基(2',4',6'-三环己基-3,6-二甲氧基联苯-2-基)磷化氢、双[3,5-双(三氟甲基)苯基](2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基联苯-2-基)磷化氢、联苯-2-基(二-叔丁基)磷化氢、二环己基(2'-甲基联苯-2-基)磷化氢、联苯-2-基(二环己基)磷化氢、2'-(二环己基膦基)-N,N-二甲基联苯-2-胺、2'-(二环己基膦基)-N,N,N',N'-四甲基联苯-2,6-二胺、2'-(二环己基膦基)-2,6-二异丙基联苯-4-磺酸钠、2'-(二环己基膦基)-2,6-二甲氧基联苯-3-磺酸钠、1,1'-联萘-2-基(二-叔丁基)磷化氢、1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基、1,3-双[2,6-二(丙-2-基)苯基]-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基。

[3431] 合成路线3



[3432]



[3433] 方案3:用于制备通式(I)的化合物的路线,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 具有就上述通式(I)给出的定义。

[3434] 通式(XVI)、(IV)、(VI)和(X)的化合物要么是市售的,要么可根据公共领域可得的规程制备,如本领域技术人员所理解的那样。具体的实施例描述在实施例部分。

[3435] 通式(XVII)的腈可以从通式(XVI)的腈和通式(IV)的三唑啉酮出发,在碱存在下制备。关于本发明的方法,优选在80℃下使用在乙腈中的碳酸钾作为碱。

[3436] 通式(XVIII)的苯甲酸酯的形成可以通过使用强酸或碱水解通式XVII的腈来完成。关于本发明的方法,优选在85℃下在乙醇中使用氢氧化钠。

[3437] 通式 (XIX) 的化合物可以通过通式 (XVIII) 的苯甲酸与通式 (X) 的胺通过酰胺偶联反应来制备。

[3438] 用于通式 (XVIII) 的苯甲酸与通式 (X) 的胺反应的合适偶联剂是例如0-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HATU), 二环己基碳二亚胺, 或1H-苯并三唑-1-醇和1-乙基-3-[3-(二甲基氨基丙基) 碳二亚胺] 盐酸盐的组合。

[3439] 用于通式 (XVIII) 的苯甲酸与通式 (X) 的胺的酰胺偶联的合适有机碱是例如4-(二甲基氨基) 吡啶, N-乙基-N,N-二异丙基胺, N-甲基吡咯烷, 或三乙胺。

[3440] 用于通式 (XVIII) 的苯甲酸与通式 (X) 的胺的酰胺偶联的合适溶剂是例如N,N-二甲基甲酰胺, 二氯甲烷或四氢呋喃。

[3441] 对于酰胺键的偶联, 本领域技术人员熟知的其它方法也是合适的, 例如使用丙烷膦酰肼 (T3P) 作为偶联剂在胺和酸之间缩合, 或通式 (XVIII) 的苯甲酸转化为它们各自的酰氯, 然后与如上所述的通式 (X) 的胺反应。

[3442] 关于本发明, 通式 (XIX) 化合物的形成优选通过HATU介导的通式 (XVIII) 的苯甲酸与通式 (X) 的胺的酰胺偶联来实现。

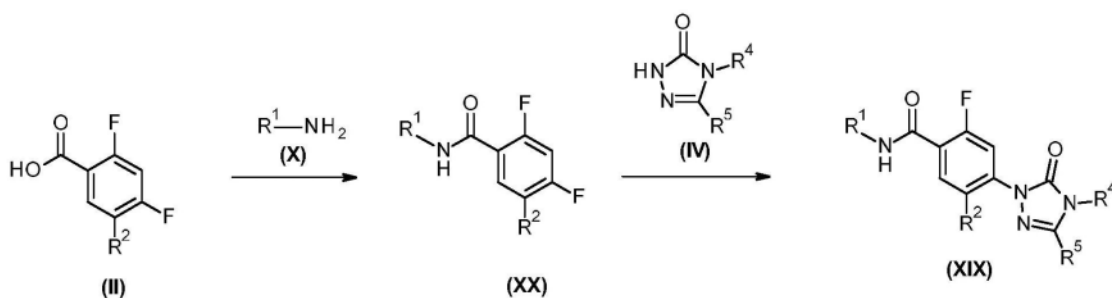
[3443] 通式 (I) 化合物的形成可以通过通式 (XIX) 的酰胺和通式 (VI) 的醇在碱存在下反应来完成。可用于通式 (XIX) 的酰胺与通式 (VI) 的醇反应的碱是例如氢化钠, 叔丁醇钠, 叔丁醇钾或碳酸铯。关于本发明的方法, 优选使用氢化钠作为有机碱。

[3444] 可用于通式 (V) 的苯甲酸叔丁酯与通式 (VI) 的醇反应的溶剂是例如四氢呋喃, 二甲基亚砷和N,N-二甲基甲酰胺。关于本发明的方法, 优选N,N-二甲基甲酰胺用作溶剂。

[3445] 通式 (V) 的苯甲酸叔丁酯与通式 (VI) 的醇的反应的反应温度为室温至80℃的范围。关于本发明的方法, 通式 (VI) 的醇与氢化钠的反应优选在室温下进行1小时, 然后加入式 (XIX) 的酰胺, 随后将反应混合物加热至80℃。

[3446] 通式 (V) 的苯甲酸叔丁酯与通式 (VI) 的醇的反应的合适反应时间为3小时至数天。

[3447] 合成路线4



[3448]

[3449] 方案4: 用于制备通式 (I) 的化合物的路线, 其中R¹、R²、R³、R⁴和R⁵具有就上述通式 (I) 给出的定义。

[3450] 通式 (II)、(IV)、(VI) 和 (X) 的化合物要么是市售的, 要么可根据公共领域可得的规程制备, 如本领域技术人员所理解的那样。具体的实施例描述在实施例部分。

[3451] 通式 (XX) 的酰胺可以通过通式 (II) 的苯甲酸与通式 (X) 的胺通过酰胺偶联反应来制备。

[3452] 用于通式 (II) 的苯甲酸与通式 (X) 的胺反应的合适的偶联剂是 O-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HATU), 二环己基碳二亚胺, 或 1H-苯并三唑-1-醇和 1-乙基-3-[3-(二甲基氨基丙基) 碳二亚胺] 盐酸盐的组合。

[3453] 用于通式 (II) 的苯甲酸与通式 (X) 的胺的酰胺偶联的合适有机碱是例如 4-(二甲基氨基) 吡啶, N-乙基-N,N-二异丙基胺, N-甲基吡咯烷, 或三乙胺。

[3454] 用于通式 (II) 的苯甲酸与通式 (X) 的胺的酰胺偶联的合适溶剂是例如 N,N-二甲基甲酰胺, 二氯甲烷或四氢呋喃。

[3455] 对于酰胺键的偶联, 本领域技术人员熟知的其它方法也是合适的, 例如使用丙烷膦酰肼 (T3P) 作为偶联剂在胺和酸之间缩合, 或通式 (II) 的苯甲酸转化为它们各自的酰氯, 然后与如上所述的通式 (X) 的胺反应。

[3456] 关于本发明, 通式 (XX) 化合物的形成优选通过 HATU 介导的通式 (II) 的苯甲酸与通式 (X) 的胺的酰胺偶联来实现。

[3457] 或者, 通式 (XX) 的酰胺可以通过通式 (II) 的苯甲酸衍生物通过原位形成相应的酰氯并随后与通式 (X) 的胺反应来制备。

[3458] 例如通过使用草酰氯或亚硫酰氯, 在催化量的 N,N-二甲基甲酰胺存在下使用这两种试剂, 可以实现从通式 (II) 的苯甲酸原位形成酰氯。

[3459] (XX) + (IV) → (XIX):

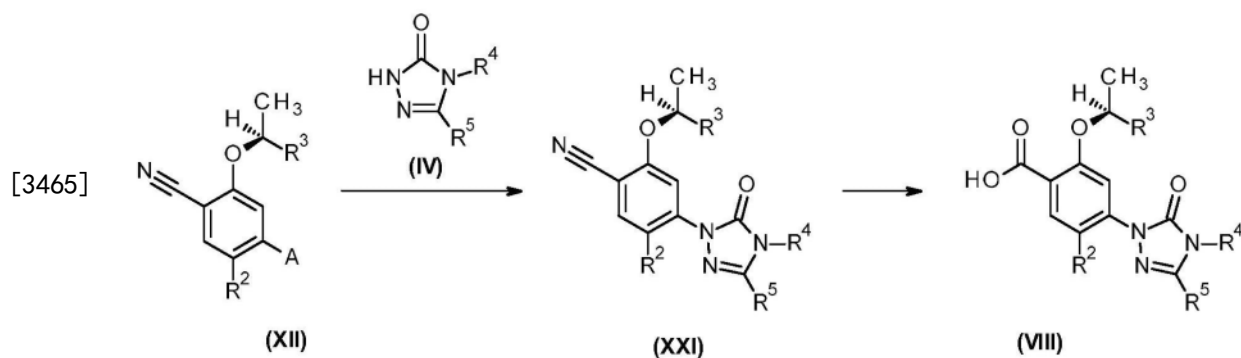
[3460] 通式 (XIX) 化合物的形成可以通过通式 (IV) 的三唑啉酮与通式 (XX) 的酰胺在碱如碳酸钾存在下反应来完成。关于本发明的方法, 优选在 80℃ 下使用在乙腈中的 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯作为有机碱。

[3461] 通式 (I) 的化合物的形成可以通过通式 (XIX) 的酰胺和通式 (VI) 的醇在碱存在下反应来完成。可用于通式 (XIX) 的酰胺与通式 (VI) 的醇反应的碱是例如氢化钠, 叔丁醇钠, 叔丁醇钾或碳酸铯。关于本发明的方法, 优选使用氢化钠作为有机碱。

[3462] 可用于通式 (XIX) 的苯甲酸叔丁酯与通式 (VI) 的醇反应的溶剂是例如四氢呋喃, 二甲基亚砜和 N,N-二甲基甲酰胺。关于本发明的方法, 优选 N,N-二甲基甲酰胺用作溶剂。

[3463] 通式 (XIX) 的苯甲酸叔丁酯与通式 (VI) 的醇的反应的反应温度为室温至 140℃ 的范围。关于本发明的方法, 通式 (VI) 的醇与氢化钠的反应优选在室温下进行 1 小时, 然后加入式 (XIX) 的酰胺, 随后将反应混合物加热至 80℃。通式 (XIX) 的苯甲酸叔丁酯与通式 (VI) 的醇的反应的合适反应时间为 3 小时至数天。

[3464] 合成路线 5



[3466] 方案5:制备通式(VIII)的化合物的替代性路线,其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 具有就如上通式(I)给出的含义,和A表示氯、溴或碘原子。

[3467] 在方案5中描述了式(VIII)的化合物的替代性合成。

[3468] 通式(XXI)的化合物可以使用过渡金属作为催化剂,由通式(XII)的卤化物和通式(IV)的三唑酮制备。

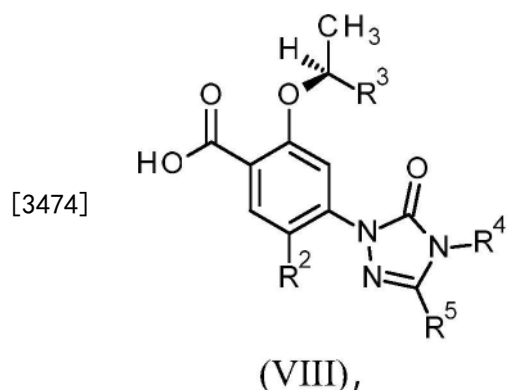
[3469] 通式(VIII)的苯甲酸酯的形成可以通过使用强酸或碱水解通式XXI的腈来完成。关于本发明的方法,优选在120℃下使用硫酸,乙酸和水。

[3470] 以上描述了由通式(VIII)的化合物合成通式(XII)化合物和通式(I)的化合物。

[3471] 在这些方案中例示的转化顺序不是限制性的。此外,任何取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 的相互转化可以在示例性转化之前和/或之后实现。这些修改可以是例如保护基团的引入,保护基团的断裂,官能团的还原或氧化,卤化,金属化,取代或本领域技术人员已知的其他反应。这些转化包括引入官能团的转化,所述官能团允许取代基进一步相互转化。适当的保护基团及其引入和断裂是本领域技术人员所熟知的(参见例如T.W.Greene and P.G.M.Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999)。具体的实施例描述于随后的段落。

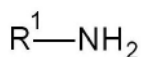
[3472] 得到的通式(I)的化合物任选地用相应的(i)溶剂和/或(ii)碱或酸转化为它们的溶剂合物、盐和/或盐的溶剂合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 具有就上述通式(I)给出的定义。

[3473] 根据另一方面,本发明提供了制备如上定义通式(I)的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:使通式(VIII)的中间体化合物:



[3475] 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上述定义通式(I)化合物所定义,

[3476] 与通式(X)的化合物反应:

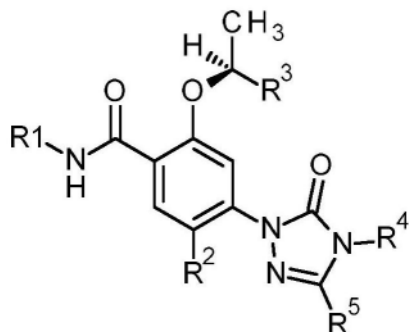


[3477]

(X),

[3478] 其中 R^1 如上述定义的通式(I)化合物所定义,

[3479] 由此得到通式(I)的化合物:

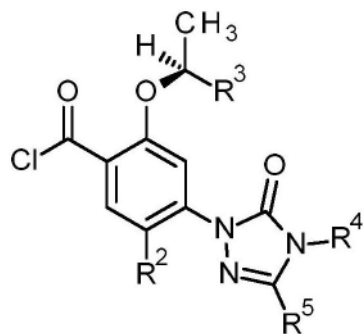


[3480]

(I),

[3481] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上文定义。

[3482] 根据一些实施方案,本发明提供了制备如上定义的通式(I)的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:使通式(IX)的中间体化合物:

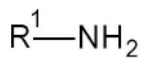


[3483]

(IX),

[3484] 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上述定义的通式(I)化合物所定义,

[3485] 与通式(X)的化合物反应:



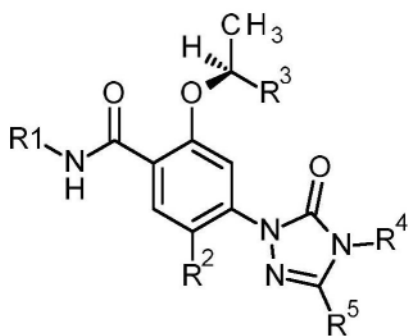
[3486]

(X),

[3487] 其中 R^1 如上述定义的通式(I)化合物所定义,

[3488] 由此得到通式(I)的化合物:

[3489]

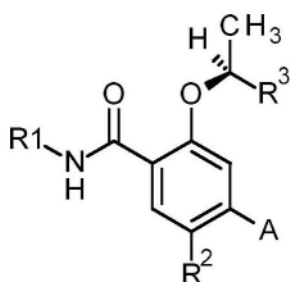


(I),

[3490] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上文定义。

[3491] 根据其他实施方案,本发明提供了制备如上所述的通式(I)化合物的方法,所述方法包括以下步骤:使通式(XV)的中间体化合物

[3492]

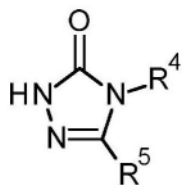


(XV),

[3493] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上述定义的通式(I)化合物所定义和A代表氯、溴或碘原子,

[3494] 与通式(IV)化合物反应:

[3495]

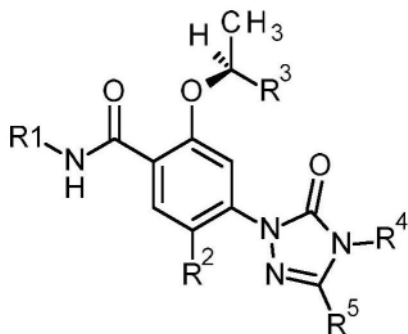


(IV),

[3496] 其中 R^4 和 R^5 如上述定义的通式(I)化合物所定义,

[3497] 由此得到通式(I)化合物:

[3498]

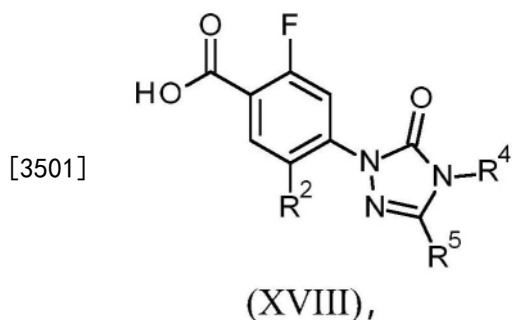


(I),

[3499] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上文定义。

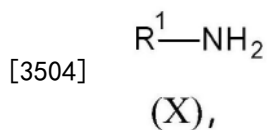
[3500] 根据其他实施方案,本发明提供了制备如上所述的通式(I)化合物的方法,所述方

法包括以下步骤:使通式 (XVIII) 中间体化合物:



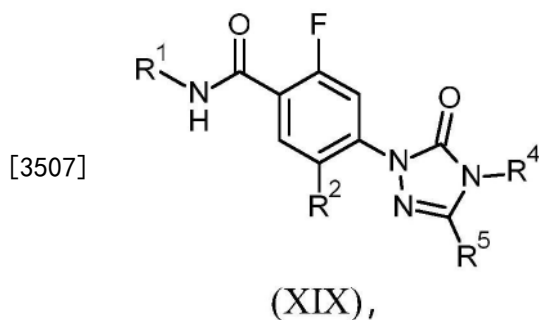
[3502] 其中 R^2 、 R^4 和 R^5 如上述定义的通式 (I) 化合物所定义,

[3503] 与通式 (X) 化合物反应:



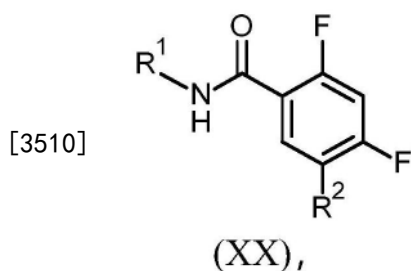
[3505] 其中 R^1 如上述定义的通式 (I) 化合物所定义,

[3506] 由此得到通式 (XIX) 化合物:



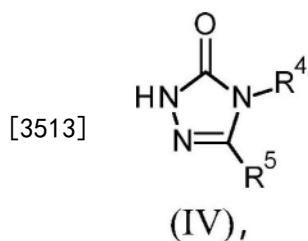
[3508] 其中 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 如上所定义。

[3509] 根据其他实施方案,本发明提供了制备如上所述的通式 (I) 化合物的方法,所述方法包括以下步骤:使通式 (XX) 的中间体化合物:



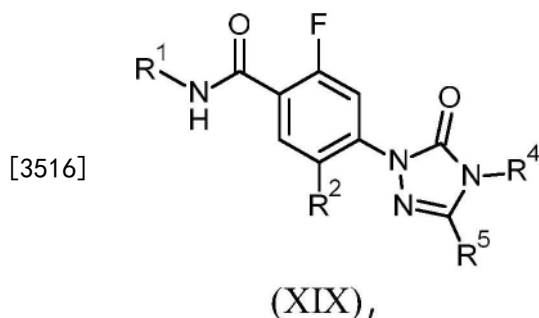
[3511] 其中 R^1 和 R^2 如上述定义的通式 (I) 化合物所定义,

[3512] 与通式 (IV) 化合物反应:



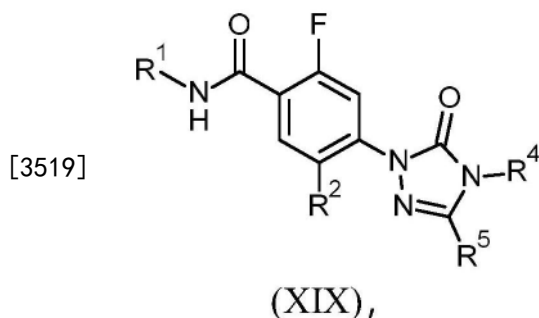
[3514] 其中 R^4 和 R^5 如上述定义的通式 (I) 化合物所定义,

[3515] 由此得到通式 (XIX) 化合物:



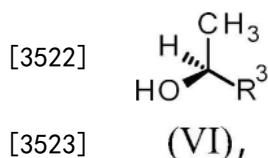
[3517] 其中R¹、R²、R⁴和R⁵如上述定义的通式 (I) 化合物所定义。

[3518] 根据其他实施方案,本发明提供了制备如上所述的通式 (I) 化合物的方法,所述方法包括以下步骤:使通式 (XIX) 的中间体化合物:



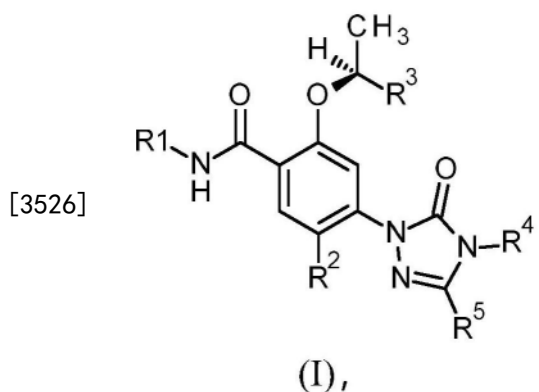
[3520] 其中R¹、R²、R⁴和R⁵如上述定义的通式 (I) 化合物所定义,

[3521] 与通式 (VI) 化合物反应:



[3524] 其中R³如上述定义的通式 (I) 化合物所定义,

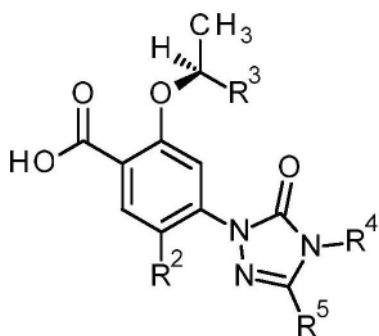
[3525] 由此得到通式 (I) 化合物:



[3527] 其中R¹、R²、R³、R⁴和R⁵如上文定义。

[3528] 根据另一方面,本发明提供了制备如上所述的通式 (I) 化合物的方法,所述方法包括以下步骤:使通式 (VIII) 的中间体化合物:

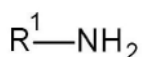
[3529]



(VIII),

[3530] 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上述定义的通式(I)化合物所定义,

[3531] 与通式(X)化合物反应:



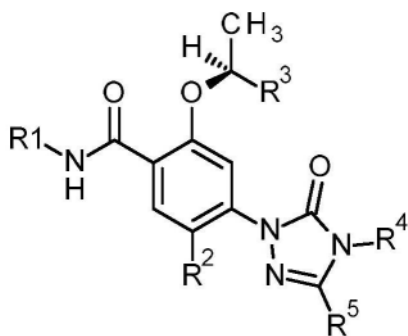
[3532]

(X),

[3533] 其中 R^1 如上述定义的通式(I)化合物所定义,

[3534] 由此得到通式(I)化合物:

[3535]



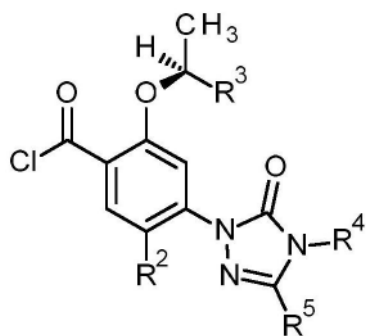
(I),

[3536] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上所定义,

[3537] 然后任选地用相应的(i)溶剂和/或(ii)碱或酸将所述化合物转化为溶剂合物、盐和/或所述盐的溶剂合物。

[3538] 根据一些实施方案,本发明提供了制备如上所述的通式(I)化合物的方法,所述方法包括以下步骤:使通式(IX)的中间体化合物:

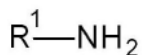
[3539]



(IX),

[3540] 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上述定义的通式(I)化合物所定义,

[3541] 与通式 (X) 化合物反应:

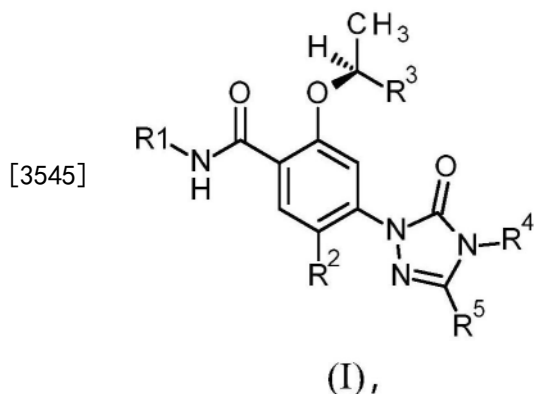


[3542]

(X),

[3543] 其中 R^1 如上述定义的通式 (I) 化合物所定义,

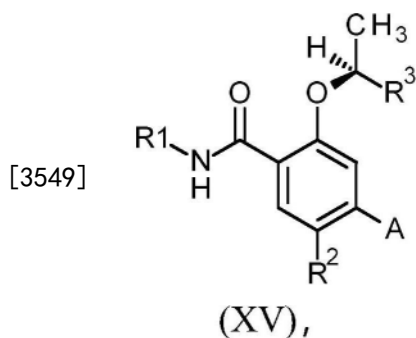
[3544] 由此得到通式 (I) 化合物:



[3546] 其中 R^1, R^2, R^3, R^4 和 R^5 如上所定义,

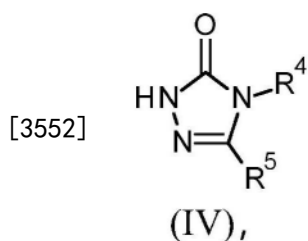
[3547] 然后任选地用相应的 (i) 溶剂和/或 (ii) 碱或酸将所述化合物转化为溶剂合物、盐和/或所述盐的溶剂合物。

[3548] 根据其他实施方案,本发明提供了制备如上所述的通式 (I) 化合物的方法,所述方法包括以下步骤:使通式 (XV) 的中间体化合物:



[3550] 其中 R^1, R^2 和 R^3 如上述定义的通式 (I) 化合物所定义和A代表氯、溴或碘原子,

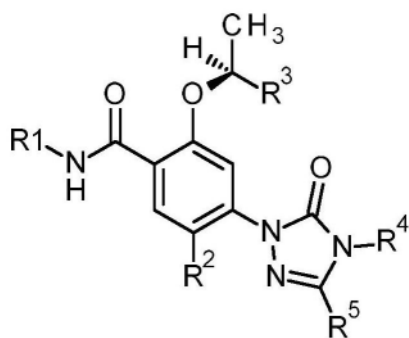
[3551] 与通式 (IV) 化合物反应:



[3553] 其中 R^4 和 R^5 如上述定义的通式 (I) 化合物所定义,

[3554] 由此得到通式 (I) 化合物:

[3555]



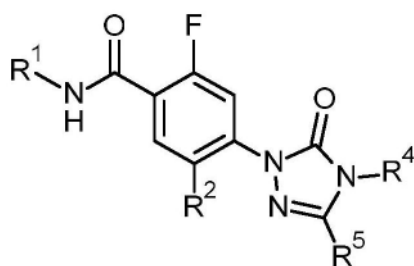
(I),

[3556] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上所定义,

[3557] 然后任选地用相应的 (i) 溶剂和/或 (ii) 碱或酸将所述化合物转化为溶剂合物、盐和/或所述盐的溶剂合物。

[3558] 根据其他实施方案,本发明提供了制备如上所述的通式 (I) 化合物的方法,所述方法包括以下步骤:使通式 (XIX) 的中间体化合物:

[3559]

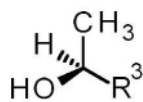


(XIX),

[3560] 其中 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 如上述定义的通式 (I) 化合物所定义,

[3561] 与通式 (VI) 化合物反应:

[3562]

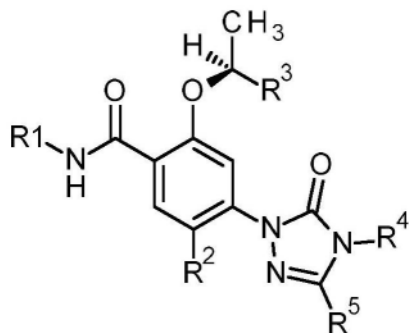


(VI),

[3563] 其中 R^3 如上述定义的通式 (I) 化合物所定义,

[3564] 由此得到通式 (I) 化合物:

[3565]



(I),

[3566] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上所定义,

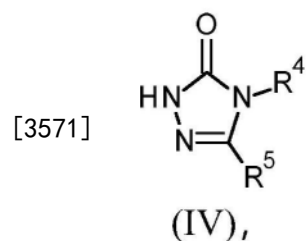
[3567] 然后任选地用相应的 (i) 溶剂和/或 (ii) 碱或酸将所述化合物转化为溶剂合物、盐

和/或所述盐的溶剂合物。

[3568] 本发明提供了制备本发明的通式 (I) 化合物的方法,所述方法包括如本文实施例部分所述的步骤。

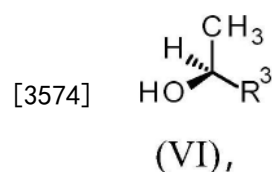
[3569] 根据其他方面,本发明提供了中间体化合物,其用于制备如上的通式 (I) 的化合物。

[3570] 具体地,本发明提供了通式 (IV) 的中间体化合物:



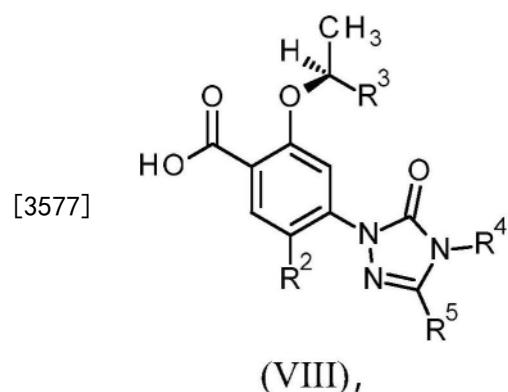
[3572] 其中R⁴和R⁵如上述定义的通式 (I) 化合物所定义。

[3573] 具体地,本发明提供了通式 (VI) 的中间体化合物:



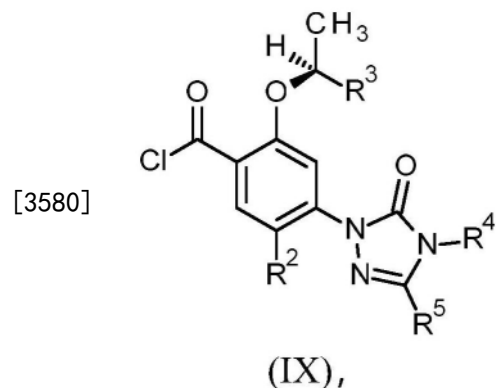
[3575] 其中R³如上述通式 (I) 化合物所定义。

[3576] 具体地,本发明提供了通式 (VIII) 的中间体化合物:



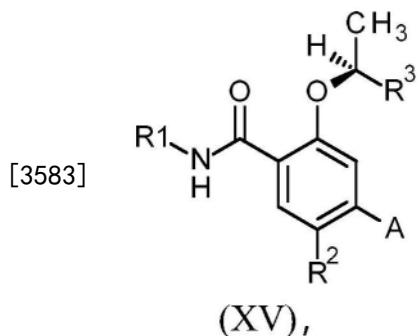
[3578] 其中R²、R³、R⁴和R⁵如上述定义的通式 (I) 化合物所定义。

[3579] 具体地,本发明提供了通式 (IX) 的中间体化合物:



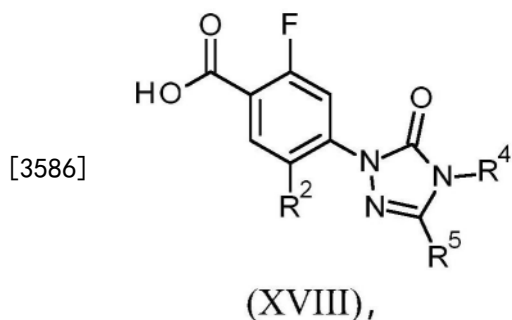
[3581] 其中R²、R³、R⁴和R⁵如上述定义的通式 (I) 化合物所定义。

[3582] 具体地,本发明提供了通式 (XV) 的中间体化合物:



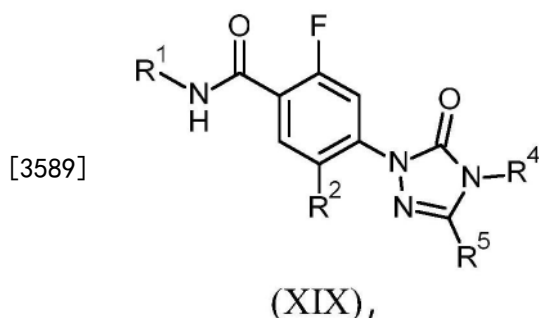
[3584] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上述定义的通式 (I) 化合物所定义和A表示氯、溴或碘原子。

[3585] 具体地,本发明提供了通式 (XVIII) 中间体化合物:



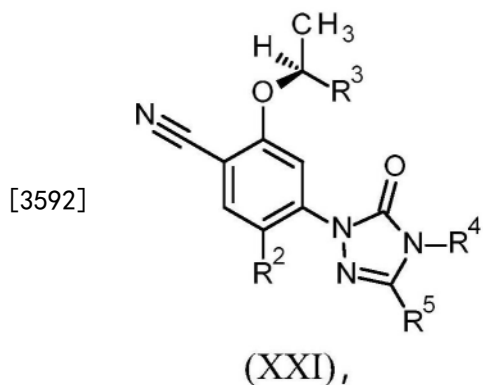
[3587] 其中 R^2 、 R^4 和 R^5 如上述定义的通式 (I) 化合物所定义。

[3588] 具体地,本发明提供了通式 (XIX) 的中间体化合物:



[3590] 其中 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 如上述定义的通式 (I) 化合物所定义。

[3591] 具体地,本发明提供了通式 (XXI) 的中间体化合物:

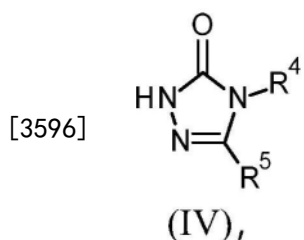


[3593] 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上述定义的通式 (I) 化合物所定义。

[3594] 根据另一方面,本发明所述中间体化合物用于制备上文定义的通式 (I) 的化合物

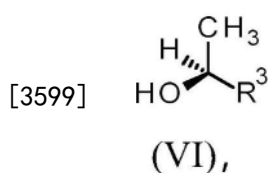
的用途。

[3595] 具体地,本发明提供了通式(IV)的中间体化合物用于制备上文定义的通式(I)的化合物的用途:



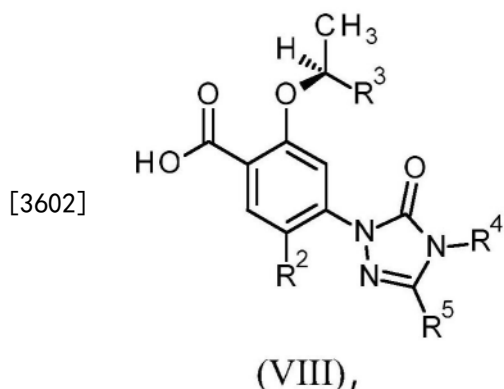
[3597] 其中R⁴和R⁵如上述定义的通式(I)化合物所定义。

[3598] 具体地,本发明提供了通式(VI)的中间体化合物用于制备上文定义的通式(I)的化合物的用途:



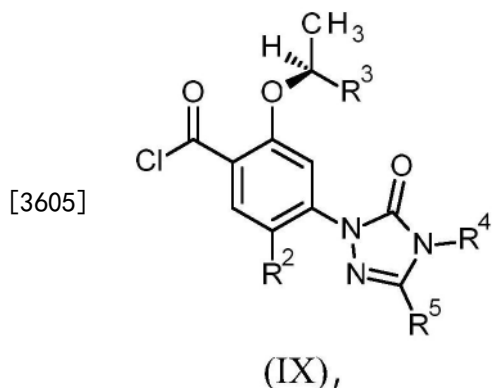
[3600] 其中R³如上述通式(I)化合物所定义。

[3601] 具体地,本发明提供了通式(VIII)的中间体化合物用于制备上文定义的通式(I)的化合物的用途:



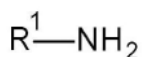
[3603] 其中R²、R³、R⁴和R⁵如上述定义的通式(I)化合物所定义。

[3604] 具体地,本发明提供了通式(IX)的中间体化合物用于制备上文定义的通式(I)的化合物的用途:



[3606] 其中R²、R³、R⁴和R⁵如上述定义的通式(I)化合物所定义。

[3607] 具体地,本发明提供了通式(X)的中间体化合物用于制备上文定义的通式(I)的化合物的用途:

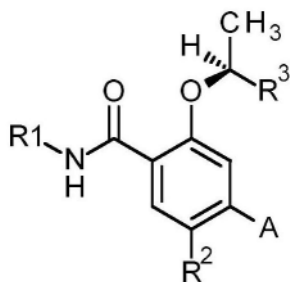


[3608]

(X),

[3609] 其中 R^1 如上述通式(I)化合物所定义。

[3610] 具体地,本发明提供了通式(XV)的中间体化合物用于制备上文定义的通式(I)的化合物的用途:

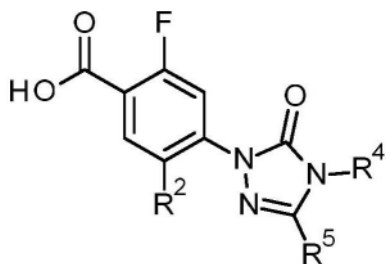


[3611]

(XV),

[3612] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上述定义的通式(I)化合物所定义和A表示氯、溴或碘原子。

[3613] 具体地,本发明提供了通式(XVIII)的中间体化合物用于制备上文定义的通式(I)的化合物的用途:

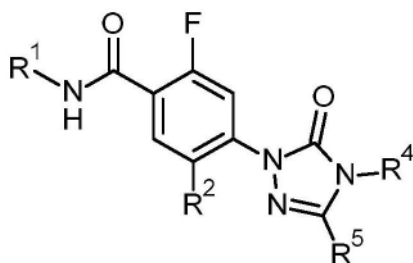


[3614]

(XVIII),

[3615] 其中 R^2 、 R^4 和 R^5 如上述定义的通式(I)化合物所定义。

[3616] 具体地,本发明提供了通式(XIX)的中间体化合物用于制备上文定义的通式(I)的化合物的用途:

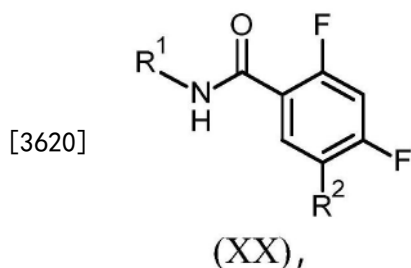


[3617]

(XIX),

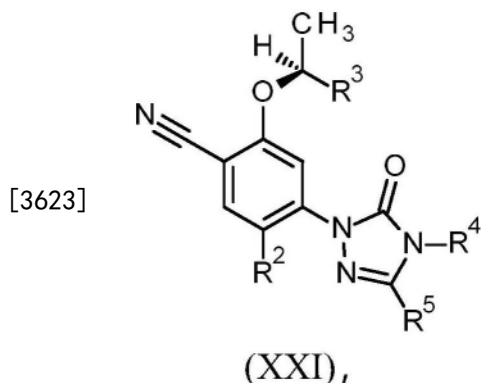
[3618] 其中 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 如上述定义的通式(I)化合物所定义。

[3619] 具体地,本发明提供了通式(XX)的中间体化合物用于制备上文定义的通式(I)的化合物的用途:



[3621] 其中 R^1 和 R^2 如上述定义的通式(I)化合物所定义。

[3622] 具体地,本发明提供了通式(XXI)的中间体化合物用于制备上文定义的通式(I)的化合物的用途:



[3624] 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上述定义的通式(I)化合物所定义。

[3625] 本发明提供了通式(IV)、(VI)、(VIII)、(IX)、(X)、(XV)、(XVIII)、(XIX)和(XXI)的中间体化合物的用途,其披露于本申请下文的实施例部分。

[3626] 本发明提供了中间体化合物,其披露于本申请下文的实施例部分。

[3627] 本发明提供了通式(IV)、(VI)、(VIII)、(IX)、(X)、(XV)、(XVIII)、(XIX)和(XXI)的中间体化合物,其披露于本申请下文的实施例部分。

[3628] 本发明提供了上文的本发明通式(IV)、(VI)、(VIII)、(IX)、(X)、(XV)、(XVIII)、(XIX)和(XXI)的中间体化合物中任何实施方案和或方面的任何亚组合。

[3629] 本发明的通式(I)的化合物可通过本领域技术人员已知的方法被转换为任何盐,优选地药学上可接受的盐,如本文所述。类似地,本发明的通式(I)的化合物的任何盐可通过本领域技术人员已知的方法被转换为游离酸。

[3630] 本发明的通式(I)的化合物证明了有价值的药理作用谱,这是无法预测的。令人惊奇地发现本发明化合物可有效抑制DHODH,因此所述化合物可用于治疗或预防人和动物的疾病,优选地过度增殖性和/或炎症障碍。

[3631] 本发明化合物可用于抑制DHODH的活性。该方法包括给予有需要的哺乳动物,包括人,有效量的本发明的通式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯,用于治疗过度增殖性和/或炎症障碍。

[3632] 本发明的另一方面为抑制细胞增殖的方法,包括使细胞接触式(I)的化合物。

[3633] 过度增殖性障碍包括但不限于,例如:牛皮癣,瘢痕疙瘩,和影响皮肤的其他增生,良性前列腺增生(BPH),实体瘤,如乳腺、呼吸道、脑、生殖器官、消化道、泌尿道、眼睛、肝脏、皮肤、头与颈、甲状腺、甲状旁腺的癌症及其远处转移。这些障碍还包括肉瘤和血液恶性肿瘤,包括但不限于白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤。

[3634] 本发明的一个方面是式(I)化合物在治疗癌症中的用途,用于治疗癌症的式(I)化合物以及治疗癌症疾病的方法,包括给予特定量的式(I)化合物。

[3635] 乳腺癌的实例包括但不限于,浸润性导管癌,浸润性小叶癌,原位导管癌和原位小叶癌。

[3636] 呼吸道癌症的实例包括但不限于,小细胞和非小细胞肺癌,以及支气管腺瘤和胸膜肺母细胞瘤。

[3637] 脑癌的实例包括但不限于,脑干和hypophthalmic胶质瘤,小脑和脑星形细胞瘤,神经管细胞瘤,室管膜瘤,以及神经外胚层和松果体瘤。

[3638] 男性生殖器官的肿瘤包括但不限于,前列腺和睾丸癌。

[3639] 女性生殖器官的肿瘤包括但不限于,子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、阴道癌,和外阴癌,以及子宫的肉瘤。

[3640] 消化道肿瘤包括但不限于,肛门癌、结肠癌、结肠直肠癌、食管癌、胆囊癌、胃癌、胰腺癌、直肠癌、小肠癌和唾液腺癌。

[3641] 泌尿道肿瘤包括但不限于,膀胱癌、阴茎癌、肾癌、肾盂癌、输尿管癌、尿道癌和人乳头状肾癌。

[3642] 眼癌包括但不限于,眼内黑色素瘤和视网膜母细胞瘤。

[3643] 肝癌的实例包括但不限于,肝细胞癌(具有或不具有纤维板层变体的肝细胞癌),胆管癌(肝内胆管癌)和混合性肝细胞胆管癌。

[3644] 皮肤癌包括但不限于,鳞状细胞癌,卡波西氏肉瘤,恶性黑色素瘤,梅克尔细胞皮肤癌(Merkel cell skin cancer)和非黑色素瘤皮肤癌。

[3645] 头颈癌包括但不限于,喉癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、唇癌和口腔癌以及鳞状细胞癌。

[3646] 淋巴瘤包括但不限于,艾滋病相关淋巴瘤,慢性淋巴细胞淋巴瘤(CLL),非霍奇金淋巴瘤(NHL),T-非霍奇金淋巴瘤(T-NHL),NHL亚型如弥漫性大细胞淋巴瘤(DLBCL),活化的B细胞DLBCL,生发中心B细胞淋巴瘤DLBCL,双打击淋巴瘤(double-hit lymphoma)和双表达淋巴瘤(double-expressor lymphoma);间变性大细胞淋巴瘤,B细胞淋巴瘤,皮肤T细胞淋巴瘤,伯基特淋巴瘤,滤泡性淋巴瘤,毛细胞淋巴瘤,霍奇金病,套细胞淋巴瘤(MCL),中枢神经系统淋巴瘤,小淋巴细胞淋巴瘤和慢性淋巴细胞淋巴瘤和塞扎里综合症。

[3647] 肉瘤包括但不限于,软组织肉瘤,胶质肉瘤,骨肉瘤,恶性纤维组织细胞瘤,淋巴肉瘤和横纹肌肉瘤。

[3648] 白血病包括但不限于急性成淋巴细胞白血病,急性髓性白血病,(急性)T细胞白血病,急性成淋巴细胞白血病,急性淋巴细胞白血病(ALL),急性单核细胞白血病(AML),急性早幼粒细胞白血病(APL),双表型B骨髓单核细胞白血病,慢性淋巴细胞白血病,慢性骨髓系白血病(chronic myelogenous leukemia),慢性髓性白血病(chronic myeloid leukemia, CML),慢性髓单核细胞白血病(CMML),大颗粒淋巴细胞白血病,浆细胞白血病,以及骨髓增生异常综合征(MDS),其可发展成急性髓性白血病。

[3649] DHODH的抑制还可导致血液学和实体癌、具体是白血病中肿瘤起始细胞的分化。

[3650] 本发明还提供了治疗血管生成障碍的方法,包括与过度 and/或异常血管生成相关的疾病。

[3651] 血管生成的不适当和异常表达可能对生物体有害。许多病理状况与外来血管的生长有关。这些包括例如糖尿病性视网膜病,缺血性视网膜静脉阻塞和早产儿视网膜病 [Aiello等人, New Engl. J. Med., 1994, 331, 1480; Peer等人, Lab. Invest., 1995, 72, 638], 年龄相关性黄斑变性 (AMD) [Lopez等人, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1996, 37, 855], 新生血管性青光眼, 牛皮癣, 晶状体后纤维组织增生症, 血管纤维瘤, 炎症, 类风湿性关节炎 (RA), 再狭窄, 支架内再狭窄, 血管移植物再狭窄等。此外, 血液供应增加与癌和肿瘤组织相关, 促进生长, 导致肿瘤迅速扩大和转移。此外, 肿瘤中新血液和淋巴管的生长为叛逆细胞 (renegade cells) 提供了逃避途径, 促进了转移和导致的癌症扩散。因此, 本发明的通式 (I) 的化合物可用于治疗和/或预防任何上述血管生成障碍, 例如通过抑制和/或减少血管形成; 通过诸如抑制、阻断、减少、降低内皮细胞增殖, 或涉及血管生成的其他类型, 以及引起这些细胞类型的细胞死亡或凋亡。

[3652] 本发明的另一方面为通过给予有效量的至少一种通式 (I) 的化合物, 或其药学上可接受的盐, 多晶型物, 代谢物, 水合物, 溶剂合物或酯至受试者在受试者 (例如, 人, 大鼠等) 中控制癌症 (例如, 通过治疗、预防等) 的方法。

[3653] 在一些实施方案中, 所述受试者可以施用药物, 所述药物包含至少一种通式 (I) 的化合物和一种或多种药学上可接受的载体, 赋形剂, 和/或稀释剂。

[3654] 在一些实施方案中, 所述在受试者中治疗和预防过度增殖性障碍的方法可包括给予受试者有效量的通式 (I) 的化合物。过度增殖性疾病可以是例如癌症 (如上所定义的癌症类型, 更具体地为白血病、淋巴瘤、实体瘤, 例如结肠直肠癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、肾癌, 甚至更具体地例如急性髓性白血病、结肠直肠癌、白血病、肺癌、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、卵巢癌、胰腺癌和肾细胞癌)。

[3655] 在一些实施方案中, 治疗和/或预防受试者中过度增殖性障碍的方法可包括向受试者给药有效量的通式 (I) 化合物。过度增殖性障碍可以是例如癌症 (例如, 肺癌、急性髓性白血病、急性早幼粒细胞白血病 (APL)、混合谱系白血病 (MLL)、慢性髓性白血病 (CML)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、淋巴瘤、胶质母细胞瘤、前列腺癌或本文定义的任何其他癌症适应症)。

[3656] 另一方面, 本发明提供了本发明的通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯在制备用于治疗或预防疾病的药物中的用途。

[3657] 另一方面, 本发明提供了本发明的通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯在治疗癌症中的用途, 该癌症选自急性髓性白血病、结肠直肠癌、白血病、肺癌、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、卵巢癌、胰腺癌和肾细胞癌。

[3658] 另一方面, 本发明提供了治疗癌症的方法, 包括给药通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯, 其中所述癌症选自急性髓性白血病、结肠直肠癌、白血病、肺癌、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、卵巢癌、胰腺癌和肾细胞癌。

[3659] 另一方面, 本发明提供了本发明的通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯, 在治疗癌症中的用途, 该癌症选自急性髓性白血病、乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、神经胶质肉瘤、头颈癌、肝细胞癌、白血病、肺癌、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌和肉瘤。

[3660] 另一方面本发明提供了治疗癌症的方法, 其包括给药通式 (I) 化合物或其药学上

可接受的盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯,该癌症选自急性髓性白血病、乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、神经胶质肉瘤、头颈癌、肝细胞癌、白血病、肺癌、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌和肉瘤。

[3661] 另一方面,本发明提供了本发明的通式(I)化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯在治疗癌症中的用途,该癌症选自急性T细胞淋巴细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病、急性髓性白血病、间变性大细胞淋巴瘤、双表型B骨髓单核细胞白血病、B细胞淋巴瘤、乳腺癌、伯基特淋巴瘤、慢性髓性白血病、结肠直肠癌、胃癌、神经胶质肉瘤、头颈癌、肝细胞癌、肺癌、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、肉瘤和T细胞淋巴瘤。另一方面,本发明提供了治疗癌症的方法,其包括给药通式(I)化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯,其中所述癌症选自急性T细胞淋巴细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病、急性髓性白血病、间变性大细胞淋巴瘤、双表型B骨髓单核细胞白血病、B细胞淋巴瘤、乳腺癌、伯基特淋巴瘤、慢性髓性白血病、结肠直肠癌、胃癌、神经胶质肉瘤、头颈癌、肝细胞癌、肺癌、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、肉瘤和T细胞淋巴瘤。

[3662] 另一方面,本发明提供了治疗癌症的方法,该癌症选自肺癌、白血病、急性髓性白血病、神经胶质肉瘤、结肠直肠癌、头颈癌、肝细胞癌、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、乳腺癌、神经母细胞瘤、卵巢癌、胃癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌和肉瘤。

[3663] 另一方面,本发明提供了本发明的通式(I)化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯在治疗癌症中的用途,该癌症选自肺癌、白血病、急性髓性白血病、神经胶质肉瘤、结肠直肠癌、头颈癌、肝细胞癌、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、乳腺癌、神经母细胞瘤、卵巢癌、胃癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌和肉瘤。

[3664] 另一方面,本发明提供了本发明的通式(I)化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯在治疗癌症中的用途,该癌症选自白血病、淋巴瘤、肉瘤和实体瘤。

[3665] 另一方面,本发明提供了治疗癌症的方法,其包括给药通式(I)化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯,其中所述癌症选自白血病、淋巴瘤、肉瘤和实体瘤。

[3666] 另一方面,本发明提供了使用本发明的通式(I)化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯在治疗癌症中的用途和治疗癌症的方法,该癌症选自结肠直肠癌、白血病和淋巴瘤。

[3667] 另一方面,本发明提供了治疗癌症的方法,其包括给药通式(I)化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯,其中所述癌症选自结肠直肠癌、白血病和淋巴瘤。另一方面,本发明提供了本发明的通式(I)化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯在治疗癌症中的用途和治疗癌症的方法,该癌症选自结肠直肠癌、白血病和淋巴瘤。

[3668] 另一方面,本发明提供了治疗癌症的方法,其包括给药通式(I)化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯,其中所述癌症选自结肠直肠癌、白血病和淋巴瘤。另一方面,本发明提供了本发明的通式(I)化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯在治疗一种或多种癌症类型中的用途和治疗一种

或多种癌症类型的方法,其中癌症选自ALL、AML、APL、CMML、DLBCL、MDS、MCL、T-NHL、结肠直肠癌、黑素瘤和卵巢癌。

[3669] 另一方面,本发明提供了治疗癌症的方法,其包括给药通式(I)化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯,其中所述癌症选自ALL、AML、APL、CMML、DLBCL、MDS、MCL、T-NHL、结肠直肠癌、黑素瘤和卵巢癌。

[3670] 另一方面,本发明提供了本发明的通式(I)化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯在治疗一种或多种癌症类型中的用途,其中癌症选自

[3671] 白血病,包括但不限于急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、急性T细胞白血病、急性单核细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病(APL)、双表型B骨髓单核细胞白血病、慢性骨髓系白血病(chronic myelogenous leukemia)、慢性髓性白血病(chronic myeloid leukemia)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、大颗粒淋巴细胞白血病和骨髓增生异常综合征(MDS),其可发展成急性髓性白血病,

[3672] 淋巴瘤,包括但不限于AIDS-相关的淋巴瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、T-非霍奇金淋巴瘤(T-NHL)、NHL亚型如弥漫性大细胞淋巴瘤淋巴瘤(DLBCL)、活化的B细胞DLBCL、生发中心B细胞DLBCL、双打击淋巴瘤(double-hit lymphoma)和双表达淋巴瘤(double-expressor lymphoma);间变性大细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤、霍奇金病、套细胞淋巴瘤(MCL)、中枢神经系统淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤和慢性淋巴细胞淋巴瘤;

[3673] 肉瘤,包括但不限于软组织肉瘤、神经胶质肉瘤、骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、淋巴肉瘤和横纹肌肉瘤;

[3674] 和

[3675] 实体瘤,包括但不限于乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、神经胶质肉瘤、头颈癌、肝细胞癌、肺癌、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌和肉瘤。

[3676] 另一方面,本发明提供了治疗癌症的方法,其包括给药有效量的通式(I)化合物,其中所述癌症选自:

[3677] 白血病,包括但不限于急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、急性T细胞白血病、急性单核细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病、双表型B骨髓单核细胞白血病、慢性骨髓系白血病、慢性髓性白血病、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、大颗粒淋巴细胞白血病和骨髓增生异常综合征(MDS),其可发展成急性髓性白血病,

[3678] 淋巴瘤,包括但不限于AIDS-相关的淋巴瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、T-非霍奇金淋巴瘤(T-NHL)、NHL亚型如弥漫性大细胞淋巴瘤淋巴瘤(DLBCL)、活化的B细胞DLBCL、生发中心B细胞DLBCL、双打击淋巴瘤和双表达淋巴瘤;间变性大细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤、霍奇金病、套细胞淋巴瘤(MCL)、中枢神经系统淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤和慢性淋巴细胞淋巴瘤;

[3679] 肉瘤,包括但不限于软组织肉瘤、神经胶质肉瘤、骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、淋巴肉瘤和横纹肌肉瘤;

[3680] 和

[3681] 实体瘤,包括但不限于乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、神经胶质肉瘤、头颈癌、肝细胞癌、肺癌、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌和肉瘤。

[3682] 另一方面,本发明提供了在癌细胞中抑制细胞增殖或活力的方法,该方法包括将该细胞与本文公开的任一权利要求、方面或实施方案中的任何化合物接触,从而抑制细胞增殖或活力。

[3683] 在另一方面,本发明提供了抑制二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)酶活性的方法,该方法包括将DHODH与本文公开的任一权利要求、方面或实施方案中的任何化合物接触,从而抑制DHODH酶活性。

[3684] 在又一方面,本发明提供了在受试者中治疗淋巴瘤的方法,该方法包括向所述受试者给药有效量的本文公开的任一权利要求、方面或实施方案中的任何化合物,从而治疗淋巴瘤。

[3685] 还在其他方面,本发明提供了在受试者中治疗上述淋巴瘤的方法,其中所述淋巴瘤选自AIDS-相关的淋巴瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤(CLL)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、T-非霍奇金淋巴瘤(T-NHL)、NHL亚型如弥漫性大细胞淋巴瘤淋巴瘤(DLBCL)、活化的B细胞DLBCL、生发中心B细胞DLBCL、双打击淋巴瘤和双表达淋巴瘤;间变性大细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤、霍奇金病、套细胞淋巴瘤(MCL)、中枢神经系统淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤和慢性淋巴细胞淋巴瘤。

[3686] 另一方面,本发明提供了在受试者中治疗白血病的方法,该方法包括向所述受试者给药有效量的本文公开的任一权利要求、方面或实施方案中的任何化合物,从而治疗白血病。

[3687] 还在其他方面,本发明提供了治疗上述白血病的方法,其中所述白血病选自急性成淋巴细胞白血病、急性髓性白血病、(急性)T细胞白血病、急性成淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、急性单核细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病、双表型B骨髓单核细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性骨髓系白血病、慢性髓性白血病、慢性粒单核细胞白血病、大颗粒淋巴细胞白血病、浆细胞白血病和骨髓增生异常综合征,其可发展成急性髓性白血病。

[3688] 在另一方面,本发明提供了治疗或预防与炎症,代谢障碍,感染或免疫疾病或病症相关的疾病或病症的方法,其通过给予具有这种病症或疾病的受试者治疗有效量的本发明的化合物或组合物。

[3689] 在其他实施方案中,可以通过抑制DHODH来治疗或预防人或其他物种的疾病或病症,包括慢性病。这些疾病或病症包括(1)炎性或过敏性疾病,如全身性过敏反应和超敏反应,药物过敏,昆虫叮咬过敏和食物过敏,(2)炎症性肠病,如克罗恩病,溃疡性结肠炎,回肠炎和肠炎,(3)阴道炎,(4)牛皮癣和炎症性皮肤病,如皮炎,湿疹,特应性皮炎,过敏性接触性皮炎和荨麻疹,(5)血管炎,(6)脊柱关节病,(7)硬皮病,(8)哮喘和呼吸道过敏性疾病,如过敏性哮喘,过敏性鼻炎,过敏性结膜炎,超敏性肺病等,和(9)自身免疫性疾病,如关节炎(包括类风湿和银屑病),系统性红斑狼疮,I型糖尿病,肾小球肾炎等,(10)移植排斥反应(包括同种异体移植排斥反应和移植物抗宿主病),(11)其中不期望的炎症反应应该受到抑制的其他疾病,例如动脉粥样硬化,肌炎,神经系统疾病如中风,缺血性再灌注损伤,创伤性脑损伤和闭合性头部损伤(closed-head injuries),神经变性疾病(如帕金森病),多发性硬化症,阿尔茨海默病,脑炎,脑膜炎,骨质疏松症,痛风,肝炎,肾炎,胆囊疾病,败血症,结节病,结膜炎,耳炎,慢性阻塞性肺病,鼻窦炎和贝切特综合征(Behcet's syndrome),和(12)免疫疾病或病症。

[3690] 另一方面,本发明提供了在受试者中治疗或预防病毒感染的方法,该方法包括向患有或有发展病毒感染风险的受试者给药预防有效量的本发明化合物。

[3691] 还在另外方面,本发明提供了治疗或预防疟疾的方法,该方法包括向患有或有发展疟疾风险的受试者给药预防有效量的本发明化合物。

[3692] 这些病症已经在人类中得到很好的表征,但在其他哺乳动物中也存在类似的病因,并且可以通过给予本发明的药物组合物来治疗。

[3693] 提及“预防或治疗”、“治疗或预防”时,治疗是优选的。

[3694] 本文件中所述的术语“治疗”是常规使用的,例如为了对抗、缓和、减轻、缓解、改善疾病或病症(例如癌)的状况而对受试者进行管理或护理。

[3695] 本发明化合物尤其可用于治疗和防止(即预防)肿瘤生长和转移,具体是在所有适应症和阶段的实体瘤中,存在或不存在肿瘤生长的预处理。

[3696] 通常,将化学治疗剂和/或抗癌剂与本发明的化合物或药物组合物组合使用将用于:

[3697] 1. 与单独使用任一种药剂相比,产生更好的减少肿瘤生长或甚至消除肿瘤的功效,

[3698] 2. 提供较少量的给药化学治疗剂的给药,

[3699] 3. 提供对患者具有良好耐受性的化学治疗,与单一药剂化学疗法和某些其他联合疗法相比观察到的有害药理学并发症较少,

[3700] 4. 提供治疗哺乳动物,具体是人类的更广泛的不同癌症类型谱,

[3701] 5. 在接受治疗的患者中提供更高的响应率,

[3702] 6. 与标准化疗相比,治疗患者的存活时间更长,

[3703] 7. 提供更长的肿瘤进展时间,和/或

[3704] 8. 与其他癌症药剂组合产生拮抗作用的已知情况相比,产生的效力和耐受性结果至少与单独使用的药剂一样好。

[3705] 此外,本发明通式(I)的化合物还可以与放射疗法和/或外科手术介入组合使用。

[3706] 在本发明的其他实施方案中,本发明的通式(I)的化合物可用于使细胞对于辐射敏感。也就是说,相比于没有使用本发明的化合物进行任何处理的细胞,在辐射处理细胞之前,用本发明的化合物处理细胞,使细胞对DNA损伤和细胞死亡更敏感。在一方面,用至少一种本发明的化合物处理细胞。

[3707] 由此,本发明还提供了杀死细胞的方法,在这种方法中,给予细胞一或多种本发明的化合物与常规放射治疗的组合。

[3708] 本发明还提供了使细胞对细胞死亡更敏感的方法,在这种方法中,在处理细胞之前,用一或多种本发明的通式(I)的化合物处理细胞,导致或诱导细胞死亡。在一方面,用一或多种本发明的通式(I)的化合物处理细胞之后,用至少一种化合物或至少一种方法或其组合来处理细胞,以便导致DNA损伤达到抑制正常细胞的功能或杀死细胞的目的。

[3709] 在其他实施方案中,本发明涉及治疗癌症的方法,其包括将细胞与至少一种DNA损伤剂和本发明化合物接触,从而治疗癌症。在一个实施方案,所述DNA损伤剂在本发明化合物之前、过程中或同时与细胞接触。在另一实施方案中,将细胞与一种或多种本发明的通式(I)化合物接触致敏该细胞至细胞死亡。

[3710] 在本发明的其他实施方案中,通过用至少一种DNA损伤剂来处理细胞,从而杀死细胞。也就是说,用一或多种本发明的通式(I)的化合物处理细胞使细胞对于细胞死亡敏感之后,用至少一种DNA损伤剂来处理细胞,从而杀死细胞。在本发明中使用的DNA损伤剂包括但不限于:化疗剂(例如,顺铂)、电离辐射(X射线、紫外辐射)、致癌剂和诱变剂。

[3711] 在另一个实施方案中,通过用至少一种方法处理细胞导致或诱导DNA损伤,从而杀死细胞。这种方法包括但不限于:活化细胞信号传导途径,当所述途径被活化时引起DNA损伤,抑制细胞信号传导途径,当所述途径受到抑制时引起DNA损伤,以及诱导细胞的生物化学变化,其中,这种变化导致DNA损伤。作为非限制性实例,可以抑制细胞中的DNA修复途径,由此防止DNA损伤的修复,并导致细胞中的DNA损伤的异常积累。

[3712] 在本发明的一方面,在辐射或细胞DNA损伤的其它诱导之前,给予细胞本发明的通式(I)的化合物。

[3713] 因此,在本发明的其他实施方案中,本发明涉及在受试者中治疗癌症的方法,包括在将受试者暴露于辐射和/或施用DNA损伤剂之前、期间或同时向受试者给药有效量的式(I)化合物。

[3714] 在本发明的另一个方面,给予细胞本发明的通式(I)的化合物,同时伴随辐射或细胞DNA损伤的其它诱导。

[3715] 在本发明的又一个方面,在辐射或细胞DNA损伤的其它诱导开始之后,立即给予细胞本发明的通式(I)的化合物。

[3716] 在另一个方面,细胞在体外。在另一个实施方案中,细胞在体内。

[3717] 根据另一方面,本发明提供了上文所述的通式(I)的化合物,或互变异构体、N-氧化物和其盐,或互变异构体或N-氧化物的盐,具体是其药学上可接受的盐,或其混合物,用于治疗或预防疾病,具体是过度增殖性和/或炎症障碍。

[3718] 根据另一方面,本发明提供了上文所述的通式(I)的化合物,或互变异构体、N-氧化物和其盐,或互变异构体或N-氧化物的盐,具体是其药学上可接受的盐,或其混合物,用于治疗或预防疾病,具体是炎症疾病。

[3719] 根据另一方面,本发明提供了上文所述的通式(I)的化合物,或互变异构体、N-氧化物和其盐,或互变异构体或N-氧化物的盐,用于治疗或预防疾病,具体是过度增殖性障碍,具体是良性过度增殖性障碍,更具体地癌症。

[3720] 本发明的化合物的药物活性可以通过它们作为DHODH抑制剂的活性来解释。

[3721] 根据其他方面,本发明提供了上文所述的通式(I)的化合物,或互变异构体、N-氧化物和其盐,或互变异构体或N-氧化物的盐,具体是其药学上可接受的盐,或其混合物在治疗或预防疾病,特别是过度增殖和/或炎症疾病中的用途。

[3722] 根据其他方面,本发明提供了上文所述的通式(I)的化合物,或互变异构体、N-氧化物和其盐,或互变异构体或N-氧化物的盐,具体是其药学上可接受的盐,或其混合物,在治疗或预防疾病,具体是过度增殖性障碍,具体是良性过度增殖性障碍,更具体地癌症中的用途。

[3723] 根据其他方面,本发明提供了上文所述的通式(I)的化合物,或互变异构体、N-氧化物和其盐,或互变异构体或N-氧化物的盐,具体是其药学上可接受的盐,或其混合物,在治疗或预防疾病,特别是过度增殖和/或炎症疾病,具体地癌症的方法中的用途。

[3724] 根据其他方面,本发明提供了上文所述的通式(I)的化合物,或互变异构体、N-氧化物和其盐,或互变异构体或N-氧化物的盐,具体是其药学上可接受的盐,或其混合物,在治疗或预防疾病,具体是过度增殖性障碍,具体是良性过度增殖性障碍,更具体地癌症的方法中的用途。

[3725] 根据其他方面,本发明提供了上文所述的通式(I)的化合物,或互变异构体、N-氧化物和其盐,或互变异构体或N-氧化物的盐,具体是其药学上可接受的盐,或其混合物的用途,其用于制备药物、预防或治疗疾病,特别是过度增殖性障碍,具体是良性过度增殖性障碍,更具体地癌症。

[3726] 根据另一方面,本发明提供了上文所述的通式(I)的化合物,或互变异构体、N-氧化物和其盐,或互变异构体或N-氧化物的盐,具体是其药学上可接受的盐,或其混合物,用于制备药物组合物的用途,所述药物组合物用于预防或治疗疾病,具体是过度增殖性和/或炎性障碍。

[3727] 根据另一方面,本发明提供了上文所述的通式(I)的化合物,或互变异构体、N-氧化物和其盐,或互变异构体或N-氧化物的盐,具体是其药学上可接受的盐,或其混合物,用于制备药物组合物,优选地药物的用途,所述药物组合物用于预防或治疗疾病,具体是过度增殖性障碍,具体是良性过度增殖性障碍,更具体地癌症。

[3728] 根据另一方面,本发明提供了治疗或预防疾病,具体是过度增殖性和/或炎性障碍的方法,包括向有此需要的受试者给予有效量的上文所述的通式(I)的化合物,或互变异构体、N-氧化物和其盐,或互变异构体或N-氧化物的盐,具体是其药学上可接受的盐,或其混合物。

[3729] 根据另一方面,本发明提供了治疗或预防疾病,具体是过度增殖性障碍的方法,具体是良性过度增殖性障碍,更具体地癌症,包括向有此需要的受试者给予有效量的上文所述的通式(I)的化合物,或互变异构体、N-氧化物和其盐,或互变异构体或N-氧化物的盐,具体是其药学上可接受的盐,或其混合物。

[3730] 根据另一方面,本发明提供了药物组合物,具体是药物,其包含上文所述的通式(I)的化合物,或互变异构体、N-氧化物和其盐,或互变异构体或N-氧化物的盐,具体是药学上可接受的盐,或其混合物,和一种或多种赋形剂,具体是一种或多种药学上可接受的赋形剂。可以使用以合适的剂型制备这种药物组合物的常规方法。

[3731] 本发明还提供药物组合物,具体是药物,其包含至少一种本发明化合物,通常与一种或多种药学上合适的赋形剂一起,以及提供了它们用于上述目的用途。

[3732] 本发明化合物可以全身和/或局部起作用。为了该目的,它们可以合适方式给予,例如通过口服、肠胃外、肺、鼻、舌下、舌、含服、直肠、皮肤、透皮、结膜、耳途径,或者作为植入物或支架。

[3733] 对于这些给药途径,本发明化合物可以适合的给药形式给予。

[3734] 对于口服给药,可以将本发明化合物配制成本领域已知的剂型,其快速和/或以改良的方式递送本发明的化合物,例如片剂(未包衣或包衣片剂,例如,具有延迟溶解或不溶解的肠溶或控释包衣,口腔崩解片剂,薄膜/薄片,薄膜/冻干物(lyophilisate),胶囊(例如硬或软明胶胶囊),糖衣片剂,颗粒剂,丸剂,粉末,乳液,悬浮液,气溶胶或溶液。可以将本发明化合物以结晶和/或无定形和/或溶解形式掺入所述剂型中。

[3735] 肠胃外给药可以通过避免吸收步骤(例如,通过静脉内、动脉内、心内、脊柱内或腰椎内途径)或通过加入吸收(例如,通过肌内、皮下、皮内、经皮或腹膜内途径)来完成。肠胃外给药的合适给药形式尤其包括溶液剂、悬浮液、乳剂、冻干剂或无菌粉剂形式的注射和输注制剂。

[3736] 适用于其他给药途径的实例是用于吸入的药物形式[尤其是粉末吸入剂、喷雾剂]、滴鼻剂、鼻用溶液、鼻喷雾剂;用于舌、舌下或含服给药的片剂/薄膜/薄片/胶囊;栓剂;滴眼液、眼药膏、眼部溶液、眼部插入物、滴耳剂、耳喷雾剂、耳用粉剂、洗耳剂(ear-rinse)、耳塞;阴道胶囊、水性悬浮液(洗剂、振荡混合物)、亲脂性悬浮液、乳液、软膏、乳膏、透皮治疗系统(如例如贴剂)、乳剂、糊剂、泡沫剂、扑粉、植入物或支架。

[3737] 根据本发明的化合物可以掺入所述的给药形式中。这可以通过与药学上合适的赋形剂混合以本身已知的方式实现。除了其他之外,药学上合适的赋形剂包括,

[3738] • 填充剂和载体(例如纤维素、微晶纤维素(例如, **Avicel®**)、乳糖、甘露醇、淀粉、磷酸钙(例如, **Di-Cafos®**),

[3739] • 软膏基质(例如凡士林、石蜡、甘油三酯、蜡、羊毛蜡、羊毛蜡醇、羊毛脂、亲水性软膏、聚乙二醇),

[3740] • 栓剂基质(例如聚乙二醇、可可脂、硬脂),

[3741] • 溶剂(例如水、乙醇、异丙醇、甘油、丙二醇、中链长度甘油三酯脂肪油、液体聚乙二醇、石蜡),

[3742] • 表面活性剂、乳化剂、分散剂或润湿剂(例如,十二烷基硫酸钠)、卵磷脂、磷脂、脂肪醇(例如, **Lanette®**), 去水山梨糖醇脂肪酸酯(例如, **Span®**), 聚氧乙烯去水山梨糖醇脂肪酸酯(例如, **Tween®**), 聚氧乙烯脂肪酸甘油酯(例如, **Cremophor®**), 聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚、甘油脂肪酸酯、泊洛沙姆(例如, **Pluronic®**));

[3743] • 缓冲剂、酸和碱(例如,磷酸盐、碳酸盐、柠檬酸、乙酸、盐酸、氢氧化钠溶液、碳酸铵、氨丁三醇、三乙醇胺);

[3744] • 等渗剂(例如,葡萄糖、氯化钠);

[3745] • 吸附剂(例如,高分散二氧化硅);

[3746] • 增粘剂、凝胶形成剂、增稠剂和/或粘合剂(例如,聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、淀粉、卡波姆、聚丙烯酸(例如, **Carbopol®**),海藻酸盐、明胶);

[3747] • 崩解剂(例如,改性淀粉、羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠(例如, **Explotab®**), 交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠(例如, **AcDiSol®**);

[3748] • 流动调节剂、润滑剂、助流剂和脱模剂(例如,硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、高分散二氧化硅(例如, **Aerosil®**));

[3749] • 包衣物质(例如,糖、虫胶)并用于以快速或以改性方式溶解的薄膜或扩散膜的成膜剂(例如,聚乙烯吡咯烷酮(例如, **Kollidon®**), 聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸纤维素、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯例如, **Eudragit®**);

- [3750] • 胶囊物质(例如,明胶、羟丙基甲基纤维素);
- [3751] • 合成聚合物(例如,聚交酯、聚乙交酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(例如, Eudragit[®]),聚乙烯吡咯烷酮(例如, Kollidon[®]),聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、聚环氧乙烷、聚乙二醇及其共聚物和嵌段共聚物),
- [3752] • 增塑剂(例如,聚乙二醇、丙二醇、甘油、三醋酸甘油酯、柠檬酸三乙酯、邻苯二甲酸二丁酯);
- [3753] • 渗透增强剂;
- [3754] • 稳定剂(例如,抗氧化剂例如抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸钠、丁基羟基苯甲醚、丁基羟基甲苯、没食子酸丙酯);
- [3755] • 防腐剂(例如,对羟基苯甲酸酯、山梨酸、硫柳汞、苯扎氯铵、醋酸氯己定、苯甲酸钠);
- [3756] • 着色剂(例如,无机颜料,例如氧化铁、二氧化钛);
- [3757] • 调味剂、甜味剂、味道和/或气味遮蔽剂。
- [3758] 本发明还涉及药物组合物,其包含至少一种本发明化合物,通常与一种或多种药学上合适的赋形剂一起,以及提供了根据本发明的它们的用途。
- [3759] 根据另一方面,本发明提供了药物组合产品,具体是药物,包含至少一种本发明通式(I)的化合物和至少一种或多种其他活性成分,具体用于治疗 and/或预防过度增殖性障碍,具体是癌症。
- [3760] 具体地,本发明提供了药物组合,包括:
- [3761] • 一种或多种第一活性成分,具体是上文定义的通式(I)的化合物,和
- [3762] • 一种或多种其他活性成分,具体为抗癌剂。
- [3763] 如本领域技术人员所知,本发明中使用术语“组合”,所述组合可以是固定组合,非固定组合或成套试剂盒(kit-of-parts)。
- [3764] 在本发明中,“固定组合”如本领域技术人员已知的使用,并且定义为:其中例如第一活性成分诸如一种或多种本发明的通式(I)的化合物和第二活性成分一起存在于一个单位剂量或单一实体中的组合。“固定组合”的一个例子是药物组合物,其中,第一活性成分和第二活性成分存在于同时给药的混合物中,例如,存在于一个制剂中。“固定组合”的另一个例子是药物组合产品,其中,第一活性成分和第二活性成分存在于一个单元中,但不是混合物。
- [3765] 在本发明中,非固定组合或“成套试剂盒”如本领域技术人员已知的使用,并且定义为:其中第一活性成分和第二活性成分存在于多于一个的单元中的组合。非固定组合或成套试剂盒的一个例子是其中第一活性成分和第二活性成分单独存在的组合。可以单独、顺序、同时、并行或按时间顺序交错给予非固定组合或成套试剂盒的组分。
- [3766] 本发明的化合物可以以单一药剂形式给予,或在组合不会引起无法接受的副作用的情况下,与一或多种其它药物活性成分组合给予。本发明还涉及这种药物组合。例如,本发明的化合物可以与已知的抗癌剂组合。
- [3767] 抗癌剂的实例包括:
- [3768] 131I-chTNT、阿倍瑞克(abarelix)、阿比特龙、阿柔比星、曲妥珠单抗-美坦新偶联物(ado-trastuzumab emtansine)、阿法替尼、阿柏西普、阿地白介素、alectinib、阿仑单抗

(alemtuzumab)、阿仑膦酸、阿利维A酸(alitretinoin)、六甲蜜胺、氨磷汀、氨鲁米特、氨基乙酰丙酸己酯、氨柔比星、安吡啶、阿那曲唑、安西司亭、茴三硫(anethole dithiolethione)、anetumab ravtansine、血管紧张素II、抗凝血酶III、阿瑞吡坦、阿西莫单抗、arglabin、三氧化二砷、门冬酰胺酶、阿西替尼、阿扎胞苷、巴利昔单抗(basiliximab)、贝洛替康(belotecan)、苯达莫司汀、贝索单抗、贝利司他、贝伐单抗(bevacizumab)、贝沙罗汀(bexarotene)、比卡鲁胺、比生群、博来霉素、博纳吐单抗、硼替佐米、布舍瑞林、博舒替尼、本妥昔单抗(brentuximab vedotin)、白消安、卡巴他赛(cabazitaxel)、卡博替尼、降钙素(calcitonine)、甲酰四氢叶酸钙(calcium folinate)、左亚叶酸钙、卡培他滨、卡罗单抗、卡铂、卡波昆、卡非佐米、卡莫氟、卡莫司汀、卡妥索单抗(catumaxomab)、塞来昔布、西莫白介素、色瑞替尼、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、氯地孕酮、氮芥、西多福韦、西那卡塞、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸、氯法拉滨(clofarabine)、考比替尼、copanlisib、克立他酶(crisantaspase)、克里唑蒂尼、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素、达雷木单抗(daratumumab)、达贝泊汀 α (darbepoetin alfa)、达拉非尼、达沙替尼、柔红霉素、地西他滨、地加瑞克、地尼白介素-毒素连接物(denileukin diftitox)、地诺塞麦(denosumab)、地普奥肽、地洛瑞林、二去水卫矛醇(dianhydrogalactitol)、右雷佐生、二溴螺氯铵、二去水卫矛醇、双氯芬酸、dinutuximab、多西他赛、多拉司琼、去氧氟尿苷、多柔比星、多柔比星+雌酮、屈大麻酚、依库丽珠单抗(eculizumab)、依决洛单抗、依利醋铵、埃罗妥珠单抗(elotuzumab)、伊屈泼帕(eltrombopag)、血管内皮抑素、依诺他滨、恩扎鲁胺、表柔比星、环硫雄醇、依泊汀 α 、依泊汀 β 、依泊汀 ζ 、依铂、艾日布林(eribulin)、埃洛替尼、埃索美拉唑、雌二醇、雌莫司汀、炔雌醇、依托泊苷、依维莫司、依西美坦、法屈唑、芬太尼、非格司亭、氟羟甲睾酮、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟他胺、亚叶酸、福美坦、福沙吡坦、福莫司汀、氟维司群、钆布醇、加多利道、钆特酸葡胺、钆弗塞胺、钆塞酸、硝酸镓、加尼瑞克、吉非替尼、吉西他滨、吉妥单抗(gemtuzumab)、羧肽酶、谷胱甘肽(glutoxim)、GM-CSF、戈舍瑞林、格拉司琼、粒细胞集落刺激因子、二盐酸组胺、组氨瑞林(histreltin)、羟基脲、I-125粒子、兰索拉唑、依班膦酸、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、依鲁替尼、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、咪喹莫特、英丙舒凡(improsulfan)、吡地司琼、英卡膦酸、巨大戟醇甲基丁烯酸酯、干扰素 α 、干扰素 β 、干扰素 γ 、碘比醇、碘苄胍(^{123}I)、碘美普尔、易普利姆玛(ipilimumab)、伊立替康、伊曲康唑、伊沙匹隆(ixabepilone)、伊沙佐米、兰瑞肽、兰索拉唑、拉帕替尼(lapatinib)、Iasocholine、来那度胺(lenalidomide)、乐伐替尼、来格司亭、香菇多糖、来曲唑、亮丙瑞林、左旋咪唑、左炔诺孕酮、左甲状腺素钠、麦角乙脲、乐铂、洛莫斯汀、氯尼达明、马索罗酚、甲羟孕酮、甲地孕酮、美拉肿醇、美法仑、美雄烷、巯基嘌呤、美司钠、美沙酮、氨甲喋呤、甲氧沙林(methoxsalen)、甲基氨基酮戊酸盐、甲基泼尼松龙、甲基睾酮、甲酪氨酸、米伐木肽(mifamurtide)、米特福辛、米铂(miriaplatin)、二溴甘露醇、丙脒脞、二溴卫矛醇、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、mogamulizumab、莫拉司亭、莫哌达醇、盐酸吗啡、硫酸吗啡、大麻隆、nabiximols、那法瑞林、纳洛酮+戊唑辛、纳曲酮、那托司亭、耐昔妥珠单抗(necitumumab)、奈达铂、奈拉滨(nelarabine)、奈立膦酸、奈妥匹坦(netupitant)/帕洛诺司琼、纳武单抗、喷曲肽、尼洛替尼(nilotinib)、尼鲁米特、尼莫唑、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、尼莫司汀、nintedanib、二胺硝吡啶(nitraerine)、纳武单抗、奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab)、奥曲肽、奥法木单抗(ofatumumab)、奥拉帕尼、高三尖杉酯碱

(omacetaxine mepesuccinate)、奥美拉唑、昂丹司琼、奥普瑞白介素 (oprelvekin)、奥古蛋白、orilotimod、奥西替尼、奥沙利铂、羟考酮、羟甲烯龙、ozogamicine、p53基因治疗、紫杉醇、palbociclib、帕利夫明、钇-103粒子、帕洛诺司琼、帕米膦酸、帕尼单抗 (panitumumab)、帕比司他、泮托拉唑、帕唑帕尼 (pazopanib)、培门冬酶、PEG-倍他依泊汀 (甲氧基PEG-倍他依泊汀)、派姆单抗 (pembrolizumab)、聚乙二醇非格司亭 (pegfilgrastim)、聚乙二醇干扰素 α -2b、培美曲塞、喷他佐辛、喷司他丁、培洛霉素、全氟丁烷、培磷酰胺、帕妥珠单抗、溶链菌制剂 (picibanil)、毛果芸香碱、吡柔比星、匹克生琼、普乐沙福 (plerixafor)、普卡霉素、聚葡萄糖 (poliglusam)、磷酸聚雌二醇、聚乙烯吡咯烷酮+透明质酸钠、多糖-K、泊马度胺、帕纳替尼、吡吩姆钠、普拉曲沙 (pralatrexate)、泼尼莫司汀、泼尼松、甲基苄肼、丙考达唑、普萘洛尔、喹高利特 (quinagolide)、雷贝拉唑、racotumomab、氯化镭223、拉多替尼、雷洛昔酚、雷替曲塞 (raltitrexed)、雷莫司琼、雷莫芦单抗、雷莫司汀 (ranimustine)、拉布立酶、雷佐生、refametinib、瑞戈非尼 (regorafenib)、利塞膦酸、铼-186依替膦酸盐、利妥昔单抗 (rituximab)、罗拉匹坦 (rolapitant)、罗米地辛 (romidepsin)、罗米司亭 (romiplostim)、罗莫肽、roniciclib、来昔决南钐 (153Sm)、沙莫司亭、沙妥莫单抗、分泌素、司妥昔单抗 (siltuximab)、sipuleucel-T、西佐喃、索布佐生、甘氨酸唑钠 (sodium glycididazole)、索尼德吉、索拉非尼 (sorafenib)、司坦唑醇、链脲霉素、舒尼替尼、他拉泊芬 (talaporfin)、talimogene laherparepvec、他米巴罗汀 (tamibarotene)、他莫昔芬、他喷他多、他索纳明 (tasonermin)、替西白介素 (teceleukin)、锝[99mTc]硫诺莫单抗、99mTc-HYNIC-[Tyr3]-奥曲肽、替加氟、替加氟+吉美嘧啶 (gimeracil)+奥替拉西 (oteracil)、替莫唑胺、替莫唑胺、西罗莫司 (temsirolimus)、替尼泊苷、睾酮、替曲膦 (tetrofosmin)、沙利度胺、噻替派、胸腺法新 (thymalfasin)、促甲状腺素 α 、硫鸟嘌呤 (tioguanine)、托珠单抗 (tocilizumab)、托泊替康、托瑞米芬、托西莫单抗 (tositumomab)、曲贝替定 (trabectedin)、曲美替尼、曲马多、曲妥珠单抗、曲妥珠单抗美坦辛偶联物、曲奥舒凡 (treosulfan)、维甲酸、曲氟尿苷+tipiracil、曲洛司坦、曲普瑞林、曲美替尼、曲磷胺、促血小板生成素、色氨酸、乌苯美司、瓦他拉尼、戊柔比星 (valrubicin)、凡德他尼 (vandetanib)、伐普肽、维罗非尼 (vemurafenib)、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春氟宁、长春瑞宾、维莫德吉、伏立诺他 (vorinostat)、伏氯唑、钇-90玻璃微球、净司他丁、净司他丁斯酯、唑来膦酸、佐柔比星。

[3769] 基于已知用来评价用于治疗过度增殖性和/或炎症障碍的化合物的标准实验室技术,通过标准毒性试验以及通过用于确定对哺乳动物中上文所述病症的治疗的标准药理学试验,并且通过这些结果与用于治疗这些病症的已知活性成分药物的结果进行比较,可容易地确定用于治疗每一种期望适应症的本发明化合物的有效剂量。在这些病症之一的治疗中所给药的活性成分的量可根据如下考量而发生很宽泛的变化:所使用的具体化合物和剂量单位、给药方式、治疗时间、受治疗患者的年龄和性别以及被治疗病症的性质和程度。

[3770] 所给予的活性成分的总量通常在每天大约0.001mg/kg至大约200mg/kg体重的范围内,优选每天大约0.01mg/kg至大约20mg/kg体重。临床上使用的给药计划在每天给药一至三次至每四周给药一次的范围。另外,其中不给患者药物达某一时段的“休药期”,可以有益于药理学效果和耐受性之间的综合平衡。单位剂量可以含有大约0.5mg至大约1500mg活性成分(例如约0.5mg至约5mg,约5mg至约50mg,约50mg至约500mg,约500mg至约1500mg等),并且可以每天给药一或多次,或每天少于一次。注射给药(包括静脉内、肌内、皮下和肠

胃外注射以及使用输注技术)的平均日剂量,优选为0.01至200mg/kg总体重。优选,平均每天直肠给药方案为0.01至200mg/kg总体重。优选,平均每天阴道给药方案为0.01至200mg/kg总体重。优选,平均每天局部给药方案为0.1至200mg,每天给药一至四次。优选,透皮浓度要求保持0.01至200mg/kg的日剂量。优选,平均每天吸入剂量方案为0.01至100mg/kg总体重。

[3771] 在本发明的其他实施方案中,所给予的活性成分的总量通常在每天大约0.001mg/kg至大约200mg/kg体重的范围内,优选每天大约0.01mg/kg至大约20mg/kg体重。临床上使用的给药计划在每天给药一至三次至每四周给药一次的范围内。另外,其中不给患者药物达某一时段的“休药期”,可以有益于药理学效果和耐受性之间的综合平衡。单位剂量可以含有大约0.5mg至大约1500mg活性成分,并且可以每天给药一或多次,或每天少于一次。

[3772] 当然,对于每个患者来说,具体的初始和连续剂量方案根据诊断医生所确定的病症的性质和严重程度、使用的具体化合物的活性、患者的年龄和一般状况、给药时间、给药途径、药物的排泄率、药物组合等等而变化。治疗的目标模式和本发明化合物或其药学上可接受的盐或酯或组合物的剂量数,可以由本领域技术人员使用常规治疗试验来确定。

[3773] 实施例部分

[3774] NMR峰形式如他们在光谱中表现的那样描述,未考虑可能的更高阶效应。

[3775] 所选实施例的¹H-NMR数据以¹H-NMR峰列表的形式列出。对于每个信号峰值,给出以ppm为单位的 δ 值,然后是圆括号中报告的信号强度。来自不同峰的 δ 值-信号强度对用逗号分隔。因此,峰列表由一般形式描述: δ_1 (强度₁)、 δ_2 (强度₂)、...、 δ_i (强度_i)、...、 δ_n (强度_n)。

[3776] 尖锐信号的强度与打印的NMR光谱中信号的高度(以cm为单位)相关。当与其他信号比较时,该数据可以与信号强度的实际比率相关联。在宽信号的情况下,与光谱中显示的最强信号相比,显示了不止一个峰值、或信号的中心及其相对强度。¹H-NMR峰列表类似于经典的¹H-NMR读数,因此通常包含经典NMR解释中列出的所有峰。此外,类似于经典的¹H-NMR打印输出,峰列表可以显示溶剂信号,源自目标化合物(也是本发明主题)的立体异构体的信号,和/或杂质峰。与目标化合物的峰(例如,纯度>90%)相比,立体异构体的峰,和/或杂质峰通常以较低的强度显示。这种立体异构体和/或杂质对于特定的制造过程可能是典型的,因此它们的峰值可以有助于基于“副产物指纹”鉴定我们的制造过程的再现性。通过已知方法(MestReC,ACD模拟或通过使用经验评估的期望值)计算目标化合物的峰值的专家可以根据需要分离目标化合物的峰,任选地使用额外的强度过滤器。这种操作类似于经典的¹H-NMR解释中的峰拾取。以峰列表形式报告NMR数据的详细描述可以在出版物“Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications”中找到(参见Research Disclosure数据库编号605005,2014,2014年8月1日,或<http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>)。在峰拾取程序中,如Research Disclosure数据库编号605005中所述,参数“最小高度”可以在1%和4%之间调整。取决于化学结构和/或取决于测量化合物的浓度,将参数“最小高度”设置为<1%可能是合理的。

[3777] 使用ACD/Labs的ACD/Name软件生成化学名称。在一些情况下,使用通常接受的市售试剂名称代替ACD/Name产生的名称。

[3778] 下表1列出了本段和实施例部分中使用的缩写,只要它们未在文本正文中解释。其他缩写本身具有本领域技术人员通常的含义。

[3779] 表1:缩写

[3780]	缩写	含义
	aq.	水溶液
	ACN	乙腈
	br	宽的(¹ H-NMR 信号)
	cat.	催化性的
	CDI	1,1'-羰基二咪唑
	CI	化学电离
[3781]	缩写	含义
	conc.	浓的
	d	双峰
	DAD	二极管阵列检测器
	DCM	二氯甲烷
	dd	双二重峰
	ddd	双二重峰-双峰
	DIPEA	二异丙基乙胺
	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
	DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
	DMSO	二甲基亚砷
	eq.	当量
	ESI	电喷雾(ES)离子化
	h	小时
	HATU	1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸盐
	HBTU	(O-苯并三唑-10-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脲鎓六氟磷酸盐
	HCl	盐酸
	HPLC	高效液相色谱
	LC-MS	液相色谱质谱
	m	多重峰
	min	分钟
	MeOH	甲醇
	Mp.	熔点
	MS	质谱
	NMR	NMR 核磁共振谱: 化学位移(δ)以 ppm 给出。除非另有说明, 否则通过将 DMSO 信号设定为 2.50ppm 来校正化学位移。

[3782]

缩写	含义
MTP	微孔板
q	四重峰
quin	五重峰
r.t.或 rt 或 RT	室温
Rt	保留时间(用 HPLC 或 UPLC 测量), 以分钟计
s	单峰
sxt	六重峰
sep	七重峰
t	三重峰
td	三双重峰
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱
UPLC	超高效液相色谱

[3783] 其他缩写本身对于技术人员来说具有其惯用性。

[3784] 通过以下实施例说明本申请中描述的本发明的各个方面和实施方案,这些实施例不意味着以任何方式限制本发明。

[3785] 这里描述的实施例测试实验用于说明本发明,并且本发明不限于给出的实施例。

[3786] 实验部分-一般部分

[3787] 其合成未在实验部分中描述的所有试剂可商购获得,或者是已知化合物或可由本领域技术人员通过已知方法由已知化合物形成。

[3788] 根据本发明方法制备的化合物和中间体可能需要纯化。有机化合物的纯化是本领域技术人员所熟知的,并且可存在几种纯化相同化合物的方法。在某些情况下,可能不需要纯化。在一些情况下,化合物可以通过结晶纯化。在一些情况下,可以使用合适的溶剂搅拌出杂质。在一些情况下,化合物可以通过色谱法纯化,具体为快速柱色谱法,使用例如预装的硅胶柱,例如Biotage SNAP cartridges **KP-Sil[®]**或**KP-NH[®]**与Biotage自动纯化系统(**SP4[®]**或**Isolera Four[®]**)组合使用,洗脱剂如己烷/乙酸乙酯或DCM/甲醇的梯度。在一些情况下,化合物可以通过制备型HPLC使用例如配备有二极管阵列检测器和/或在线电喷雾电离质谱仪的Waters自动纯化器与合适的预装反相柱和洗脱剂如水和乙腈的梯度来纯化,所述梯度可含有添加剂如三氟乙酸,甲酸或氨水。

[3789] 在某些情况下,如上所述的纯化方法可以提供呈盐形式的具有足够碱性或酸性官能团的本发明化合物,例如,在本发明化合物足够碱性的情况下,为例如,三氟乙酸盐或甲酸盐;在本发明的化合物具有足够酸性的情况下,为例如铵盐。这种盐可以通过本领域技术人员已知的各种方法分别转化成其游离碱或游离酸形式,或者在随后的生物测定中用作

盐。应理解,分离的和如本文所述的本发明化合物的特定形式(例如盐,游离碱等)不一定是唯一形式,其中所述化合物可以进行生物学测定以定量特定的生物活性。

[3790] UPLC-MS标准规程

[3791] 如下所述进行分析型UPLC-MS。除非指示负模式(ESI⁻),否则从正模式电喷雾离子化报告质量(m/z)。

[3792] 方法A(HPLC-MS):

[3793] 仪器:Waters Acquity UPLCMS SingleQuad;柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 50x2.1mm;洗脱剂A:水+0.1体积%甲酸(99%),洗脱剂B:乙腈;梯度:0-1.6min 1-99%B, 1.6-2.0min 99%B;流速0.8ml/min;温度:60℃;DAD扫描:210-400nm。

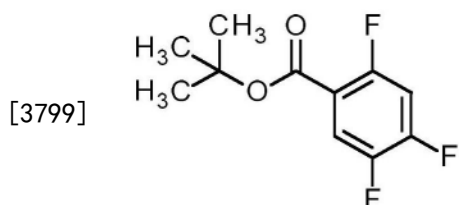
[3794] 方法B(HPLC-MS):

[3795] 仪器:Waters Acquity UPLCMS SingleQuad;柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 50x2.1mm;洗脱剂A:水+0.2体积%氨水(32%),洗脱剂B:乙腈;梯度:0-1.6min 1-99%B, 1.6-2.0min 99%B;流速0.8ml/min;温度:60℃;DAD扫描:210-400nm。

[3796] 实验部分-中间体

[3797] 中间体1

[3798] 2,4,5-三氟苯甲酸叔丁基酯



[3800] 向2,4,5-三氟苯甲酸(28.4g,161mmol,1.00当量)在叔丁醇(806mL,0.20mol/L)中的搅拌溶液中相继加入二碳酸二叔丁酯(70.4g,323mmol,2.00当量)和DMAP(1.97g,16.1mmol,0.10当量)。将所得混合物在30℃搅拌过夜并减压浓缩。将该残余物用乙酸乙酯稀释并用1.0M盐酸水溶液(2 $\times$)、饱和碳酸氢钠水溶液(2 $\times$)、盐水(2 $\times$)、无水(硫酸钠)洗涤并减压浓缩。将该残余物用柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),得到所需产物(27.4g,73%)。

[3801] ¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ [ppm]1.58(s,9H),6.91-7.02(m,1H),7.71(ddd,1H)。

[3802] 三唑酮中间体(IV)

[3803] 三唑酮是市售可得或根据文献合成的,除非下面另有说明。

[3804] 以下中间体可使用Chemische Berichte(1969),102(3),755-66中概述的步骤合成:3-氯-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮,3-乙基-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

[3805] 以下中间体在Chimica acta Turcica(1975),卷2,第3期,第113页已描述:4-甲基-3-丙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮,3-乙基-4-(2-羟基乙基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

[3806] 以下中间体可使用EP 0422469 A2中概述的步骤合成(实施例编号参见原公开文本):

[3807] 4-异丙基-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(实施例II-5)、3-环丙基-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(实施例II-33)、3-环丙基-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(实施例II-34)、4-环丙基-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(实施例II-18)、4-环丙基-3-乙

基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(实施例II-24)、3-异丙基-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(实施例II-13)、4-环戊基-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(实施例II-46)、3-环丁基-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮、3-叔丁基-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮、4-环丙基甲基-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮、3,4-二乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮、3-环戊基-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮、4-丁-2-基-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮、3-丁-2-基-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

[3808] 以下中间体可使用DE 3709574 A1中概述的步骤合成:3-二甲基氨基-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(实施例IV-1),3-[乙基(甲基)氨基]-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

[3809] 4-甲基-3-甲基硫基-1H-1,2,4-三唑-5-酮可使用US 4098896中概述的步骤合成。

[3810] 4-甲基-5-(三氟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮可使用US5508420中概述的步骤合成。

[3811] 4-甲基-3-甲基氨基-1H-1,2,4-三唑-5-酮可使用DE 3916208中概述的步骤合成。

[3812] 以下中间体可使用DE 3934081中概述的步骤合成:3-甲基-4-丙基-1H-1,2,4-三唑-5-酮,4-环戊基-1H-1,2,4-三唑-5-酮。

[3813] 以下中间体可使用EP 507171/DE 4110795中概述的步骤合成:4-环丙基-3-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(实施例II-5)、4-甲基-3-苯氧基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(实施例II-3),

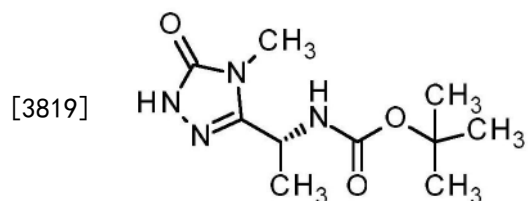
[3814] 3-氯-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮可使用EP 0425948/DE 3936622中概述的步骤合成。

[3815] 4-乙基-3-甲基硫基-1H-1,2,4-三唑-5-酮可使用EP 431291/DE 3936623中概述的步骤合成。

[3816] 4-乙基-3-异丙氧基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮可使用EP 703224/DE 4433968中概述的步骤合成。

[3817] 中间体2

[3818] [(1R)-1-(4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯



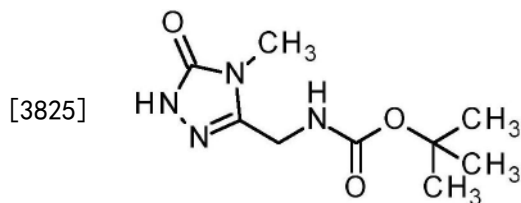
[3820] 将N-(叔丁氧基羰基)-D-丙氨酸甲酯(8.00g,39.4mmol)溶于乙醇(10mL),然后添加水合肼(20mL,410mmol)。将该混合物在100℃搅拌30min(注意!使用适当的安全措施)。将溶剂除去,得到[(2R)-1-肼基-1-氧代丙-2-基]氨基甲酸叔丁酯(8.00g,39.4mmol)。

[3821] 将该粗制中间体溶于二氯甲烷(50ml)并用三乙胺(7.6ml,54mmol)、1,1'-羰基二咪唑(8.40g,51.8mmol)处理。将该混合物在室温搅拌过夜。将该混合物用水洗涤,将有机溶剂干燥并浓缩,得到[(1R)-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯。

[3822] 将该粗制中间体溶于甲胺溶液 (27mL, 40% 在水中的溶液, 380mmol) 并将该混合物加热至回流过夜。将该溶剂除去以得到 [(1R)-1-(4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基) 乙基] 氨基甲酸叔丁酯, 其足够纯, 可用于进一步的反应。

[3823] 中间体3

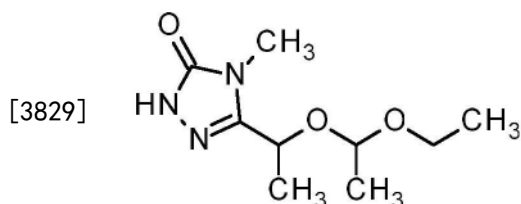
[3824] [(4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基] 氨基甲酸叔丁酯



[3826] 由N-(叔丁氧基羰基)-甘氨酸甲酯以与中间体2类似的方式合成。

[3827] 中间体4

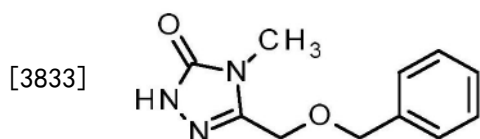
[3828] 5-[1-(1-乙氧基乙氧基) 乙基]-4-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



[3830] 由2-(1-乙氧基乙氧基) 丙酸乙酯 (Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1987, 卷60, 第2127-2138页) 以与中间体2类似的方式合成。

[3831] 中间体5

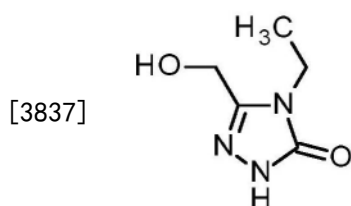
[3832] 5-[(苄基氧基) 甲基]-4-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



[3834] 由(苄基氧基) 乙酸甲酯以与中间体2类似的方式合成。

[3835] 中间体6

[3836] 4-乙基-5-(羟基甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



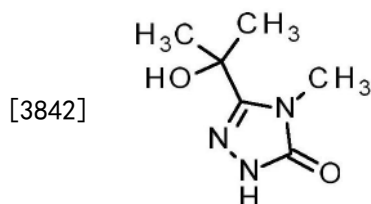
[3838] 将2-羟基乙酰胺 (50.0g, 555mmol) 溶于水 (125mL) 且冷却至0℃。将异氰酸乙酯 (44ml, 560mmol) 加入 (剧烈放热!) 并将所得混合物在室温搅拌过夜。将所得混悬液用氢氧化钠溶液 (64g, 50wt% 在水中) (放热) 处理。将所得溶液加热至95℃过夜。将该黄色反应混合物用浓盐酸中和并将所得浑浊溶液浓缩至干。将该固体用二氯甲烷和异丙醇混合物 (4:1, 750mL) 研磨, 将该溶液过滤出并再次浓缩至干, 得到~78g的粗制产物。将该产物从乙酸乙酯中重结晶, 得到所需产物 (56.2g, 71% 产率)。

[3839] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.156 (6.88), 1.174 (16.00), 1.192 (7.02),

2.518(0.48), 3.606(2.02), 3.623(6.84), 3.641(6.79), 3.659(1.96), 4.316(4.51), 5.540(0.94)。

[3840] 中间体7

[3841] 3-(1-羟基-1-甲基-乙基)-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-酮



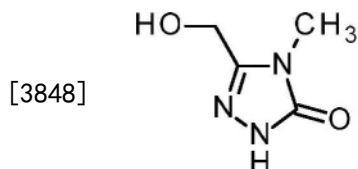
[3843] 将水合肼(201g, 4.03mol)滴加至2-羟基-2-甲基丙酸甲酯(500.0g, 4.03mol), 经2h(放热!)。控制添加速率以将温度维持在45-55℃。将该混合物缓慢加热至80℃以蒸馏掉甲醇。将该粗制酰肼溶于水(500mL)中并冷却至0℃。加入异氰酸甲酯(230g, 4.03mol)(剧烈放热!)并将所得混合物在室温搅拌过夜。将所得混合物用氢氧化钠溶液处理(480g, 50wt%在水中, 6mol)(放热)。将所得溶液加热至95℃过夜。将该黄色反应混合物用浓盐酸(716g, 30.6%, 6mol)中和。将所得浑浊溶液加热至80℃, 热过滤并冷却至室温。将该产物从该溶液中直接结晶, 得到470g, 74%产率)。

[3844] Mp. 186℃。

[3845] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.43 (s, 6H) 3.28 (s, 3H) 5.47 (s, 1H) 11.45 (s, 1H)。

[3846] 中间体8

[3847] 3-(羟基甲基)-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-酮

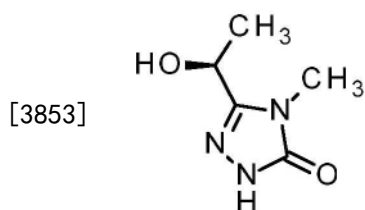


[3849] 将水合肼(150g, 3mol)滴加至羟基乙酸丁酯(417g, 3mol)(放热!)。将该混合物缓慢加热至50℃持续1h。将正丁醇与水共沸。将该粗制酰肼溶于水(750mL)并冷却至-10℃。加入异氰酸甲酯(171g, 3mol)(剧烈放热!)并将所得混合物在室温搅拌过夜。将所得混合物用氢氧化钠溶液处理(360g, 50wt%在水中, 4.5mol)(放热)。将所得溶液加热至95℃过夜。将该反应混合物用浓盐酸中和(555g, 30%, 4.5mol)。将所得混合物浓缩至干被用DMF(1L)萃取。将该DMF真空除去并将该产物从乙二醇(700mL)中结晶, 得到250g, 74%产率)。

[3850] Mp. 144-145℃。

[3851] 中间体9

[3852] 3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-酮



[3854] 以与中间体7类似的方式由乙基-(2S)-羟基丙酸酯合成。将该产物从该溶液中直

接结晶,得到465g,将其再次从水(400mL)中重结晶,得到438g产物(含8.5%水,70%产率)。

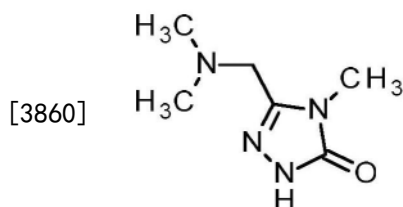
[3855] Mp.100-103℃。

[3856] 旋光性(MeOH) 18.8°+/-0.09°。

[3857] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) Shift=11.47 (br s, 1H), 5.55 (br d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.61 (quin, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.38 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[3858] 中间体10

[3859] 5-[(二甲基氨基)甲基]-4-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

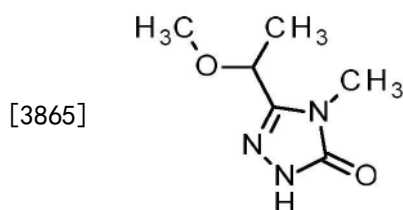


[3861] 以与中间体7类似的方式合成。中和后,将水溶液浓缩并将该产物用乙氧基乙醇从所得固体中萃取。除去溶剂并将该产物蒸馏。然后将该产物从乙酸丁酯中重结晶。

[3862] Mp.115℃。

[3863] 中间体11

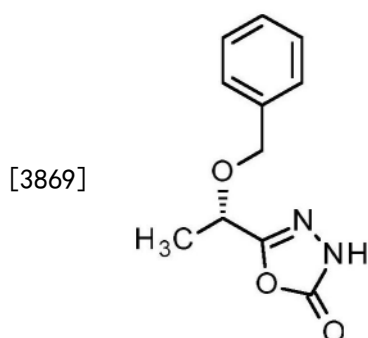
[3864] 5-(1-甲氧基乙基)-4-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮,立体异构体的混合物



[3866] 以与中间体7类似的方式合成。中和后,将水溶液浓缩并将该产物用乙酸丁酯和异丙醇从所得固体中萃取出。除去溶剂并将该产物蒸馏。然后将该产物从乙酸丁酯中重结晶。

[3867] 中间体12

[3868] 5-[(1S)-1-(苄基氧基)乙基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮



[3870] 将(2S)-2-(苄基氧基)丙酰肼(合成描述于W02010/71813,7.10g,36.6mmol)溶于THF(43ml),加入CDI(7.11g,43.9mmol)并将该混合物冷却至0℃。滴加三乙胺(10ml,73mmol)。将该混合物在室温搅拌过夜。将该混合物浓缩并使用硅胶色谱纯化(DCM/MeOH 0-50%),得到所需的中间体(6.94g,86%产率)。

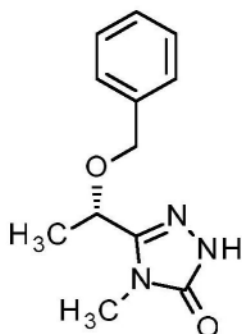
[3871] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.46 (d, 3H), 4.34 (q, 1H), 4.41-4.50 (m, 1H), 4.52-

4.60 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.19-7.31 (m, 4H)。

[3872] 中间体13

[3873] 5-[(1S)-1-(苄基氧基)乙基]-4-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

[3874]



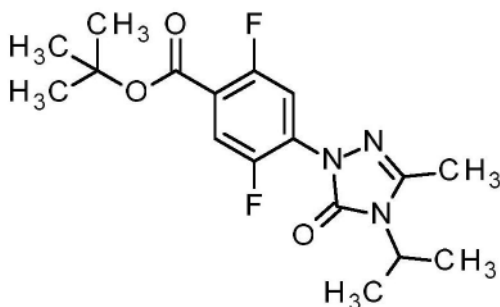
[3875] 将5-[(1S)-1-(苄基氧基)乙基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(中间体12, 6.94g, 31.5mmol)溶于甲胺(27ml, 40%在水中, 380mmol)并在100℃搅拌5h。将该混合物浓缩, 得到足够纯的所需产物(7.4g)。

[3876] LC-MS(方法A): $R_t = 0.85\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 234 [M+H]^+$ 。

[3877] 中间体14

[3878] 2,5-二氟-4-(4-异丙基-3-甲基-5-氧代-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸叔丁酯

[3879]



[3880] 向2,4,5-三氟苯甲酸叔丁基酯(4.99g, 21.5mmol, 1.00当量)和4-异丙基-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(3.19g, 22.6mmol, 1.05当量)在无水乙腈(53.8mL, 0.40mol/L)中的搅拌溶液中加入1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(3.89mL, 25.8mmol, 1.20当量)。将所得混合物在80℃加热过夜, 冷却至室温并减压浓缩。将该残余物用柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化, 得到所需产物(4.56g, 60%)。

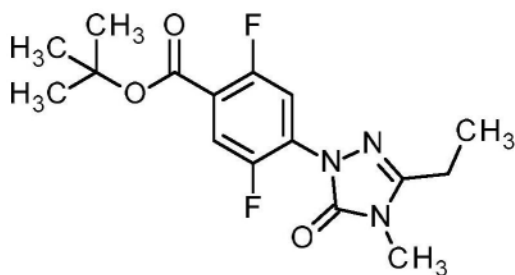
[3881] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.54 (d, 6H), 1.59 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 4.32 (sep, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H)。

[3882] MS (ESIpos): $m/z = 354 (M+H)^+$ 。

[3883] 中间体15

[3884] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,5-二氟苯甲酸叔丁酯

[3885]

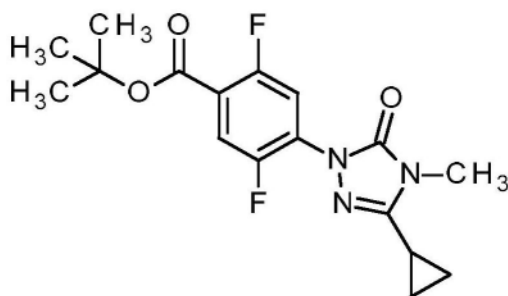


[3886] 以与中间体14类似的方式从3-乙基-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮合成。使用碳酸钾作为碱,代替1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯。

[3887] 中间体16

[3888] 4-(3-环丙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,5-二氟苯甲酸叔丁酯

[3889]



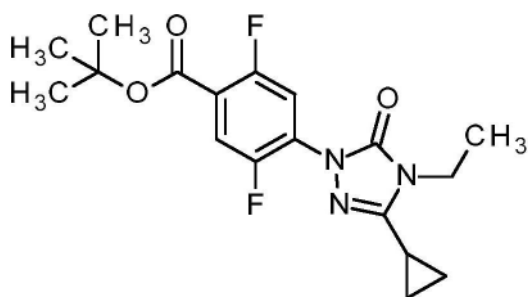
[3890] 以与中间体14类似的方式,由3-环丙基-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮合成。使用碳酸钾作为碱,替代1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯。

[3891] LC-MS (方法A): $R_t = 1.29 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 352 [M+H]^+$ 。

[3892] 中间体17

[3893] 4-(3-环丙基-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,5-二氟苯甲酸叔丁酯

[3894]



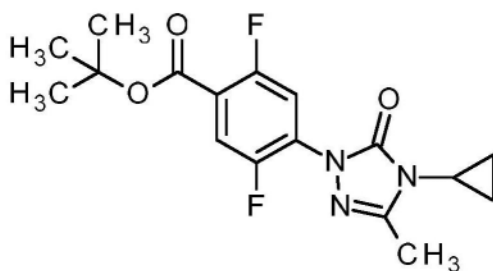
[3895] 以与中间体14类似的方式,由3-环丙基-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮合成。使用碳酸钾作为碱,代替1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯。

[3896] LC-MS (方法A): $R_t = 1.37 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 366 [M+H]^+$ 。

[3897] 中间体18

[3898] 4-(4-环丙基-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,5-二氟苯甲酸叔丁酯

[3899]



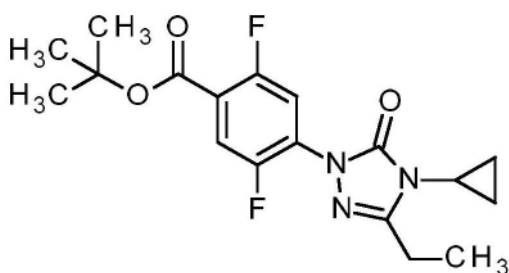
[3900] 以与中间体14类似的方式由4-环丙基-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮合成。使用碳酸钾作为碱代替1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯。

[3901] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.25\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 352 [M+H]^+$ 。

[3902] 中间体19

[3903] 4-(4-环丙基-3-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,5-二氟苯甲酸叔丁酯

[3904]



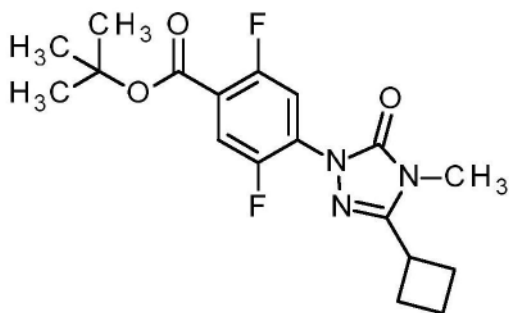
[3905] 以与中间体14类似的方式由4-环丙基-3-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮合成。使用碳酸钾作为碱,代替1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯。

[3906] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.32\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 366 [M+H]^+$ 。

[3907] 中间体20

[3908] 4-(3-环丁基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,5-二氟苯甲酸叔丁酯

[3909]



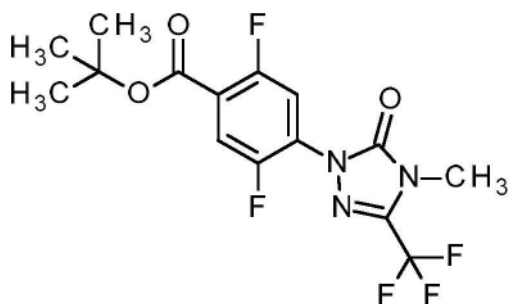
[3910] 以与中间体14类似的方式由3-环丁基-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮合成。使用碳酸钾作为碱,代替1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯。

[3911] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.39\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 366 [M+H]^+$ 。

[3912] 中间体21

[3913] 2,5-二氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酸叔丁酯

[3914]



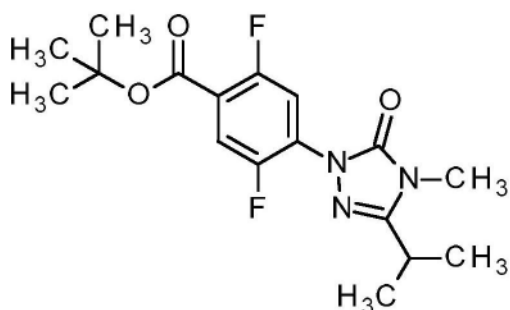
[3915] 以与中间体14类似的方式由4-甲基-5-(三氟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮合成。使用碳酸钾作为碱,代替1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯。

[3916] LC-MS (方法A): $R_t = 1.39\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 324 [M+H-tBu]^+$ 。

[3917] 中间体22

[3918] 2,5-二氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酸叔丁酯

[3919]



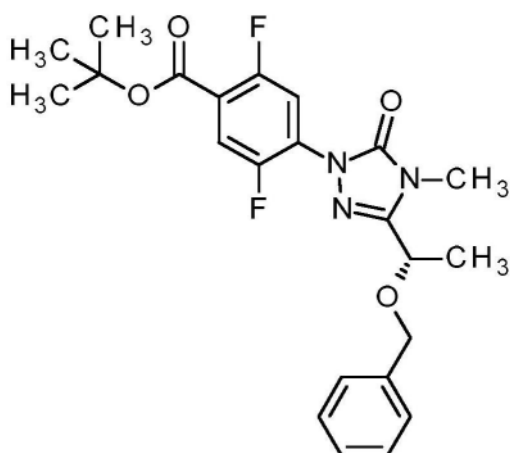
[3920] 以与中间体14类似的方式由3-异丙基-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮合成。使用碳酸钾作为碱,代替1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯。

[3921] LC-MS (方法A): $R_t = 1.34\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 354 [M+H]^+$ 。

[3922] 中间体23

[3923] 4-{3-[(1S)-1-(苄基氧基)乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2,5-二氟苯甲酸叔丁酯

[3924]



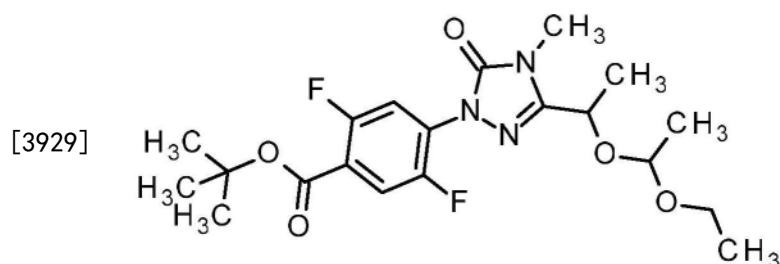
[3925] 以与中间体14类似的方式由中间体13合成。使用碳酸钾作为碱,代替1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯。

[3926] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) $\delta = 7.72$ (dd, $J = 6.3, 10.6\text{Hz}$, 1H), 7.43 (dd, $J = 5.8, 10.6\text{Hz}$, 1H), $7.40-7.27$ (m, 5H), 4.63 (q, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), $4.59-4.48$ (m, 2H), 3.39 (s, 3H),

1.64 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.60 (s, 9H)。

[3927] 中间体24

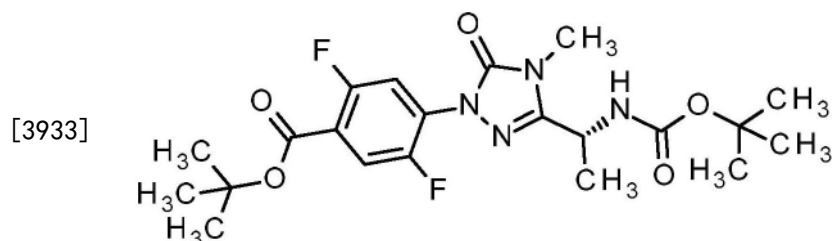
[3928] 4- {3- [1- (1-乙氧基乙氧基) 乙基] -4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基} -2,5-二氟苯甲酸叔丁酯, 非对映异构体的混合物



[3930] 以与中间体14类似的方式由中间体4合成。使用碳酸钾作为碱, 代替1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯。

[3931] 中间体25

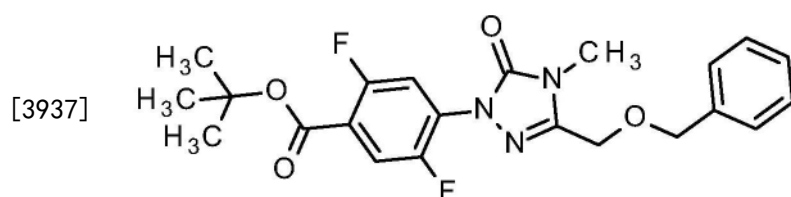
[3932] 4- (3- {(1R)-1-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基} -4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基) -2,5-二氟苯甲酸叔丁酯



[3934] 以与中间体14类似的方式由中间体2合成。使用碳酸钾作为碱, 代替1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯。使用DMF作为溶剂代替乙腈。

[3935] 中间体26

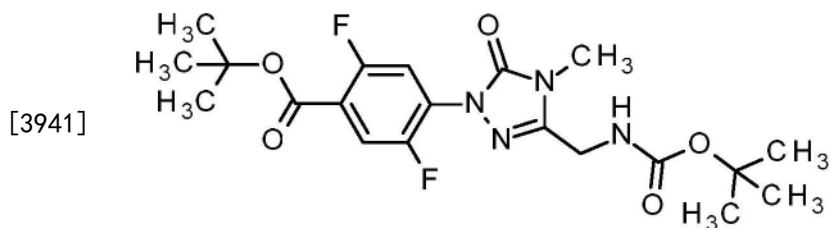
[3936] 4- {3- [(苄基氧基) 甲基] -4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基} -2,5-二氟苯甲酸叔丁酯



[3938] 以与中间体14类似的方式由中间体5合成。使用碳酸钾作为碱, 代替1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯。使用DMF作为溶剂代替乙腈。

[3939] 中间体27

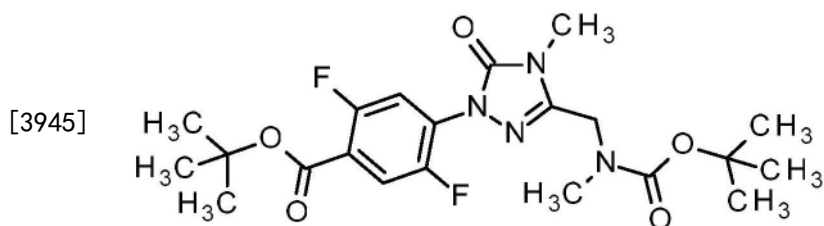
[3940] 4- (3- [{(叔丁氧基羰基)氨基]甲基} -4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基) -2,5-二氟苯甲酸叔丁酯



[3942] 以与中间体14类似的方式由中间体3合成。使用碳酸钾作为碱,代替1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯。使用DMF作为溶剂代替乙腈。

[3943] 中间体28

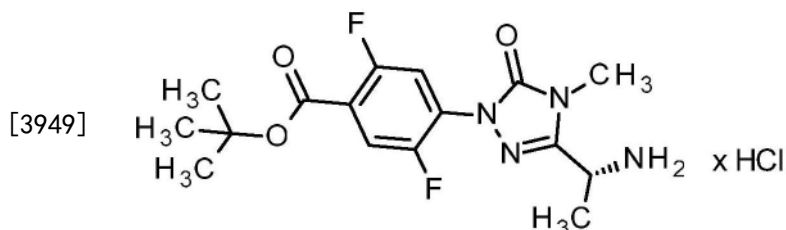
[3944] 4-(3-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,5-二氟苯甲酸叔丁酯



[3946] 将4-(3-[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,5-二氟苯甲酸叔丁酯(中间体27,400mg,908 μ mol)溶于DMF(10mL)。加入氢化钠(60%在矿物油中,54.5mg,1.36mmol)并将该混合物在室温搅拌15min。加入碘甲烷(193mg,1.36mmol)并将该混合物在室温搅拌15min。将该反应用盐水(20ml)淬灭,用乙酸乙酯(2x 20ml)萃取,用盐水(2x 20ml)洗涤,干燥并浓缩。将该化合物使用硅胶柱色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯5:1),得到所需的中间体(150mg,36%产率)。

[3947] 中间体29

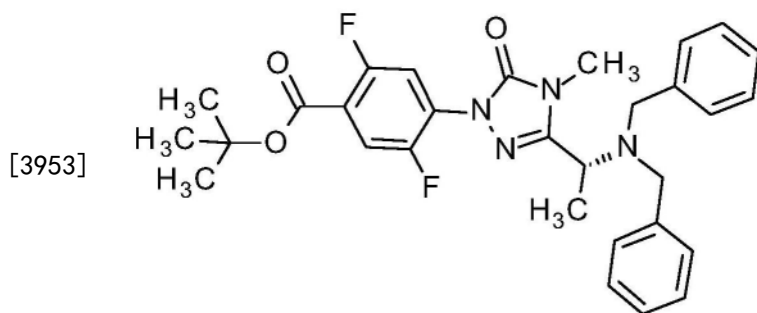
[3948] 4-{3-[(1R)-1-氨基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2,5-二氟苯甲酸叔丁酯,与盐酸的盐



[3950] 4-(3-{(1R)-1-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,5-二氟苯甲酸叔丁酯(中间体25,1.80g,3.96mmol)溶于THF(30ml)。将氯化氢气体鼓入该溶液持续30分钟。将该反应混合物在室温再搅拌2h。将该混合物浓缩,得到足够纯的所需产物(1.4g,90%产率)。

[3951] 中间体30

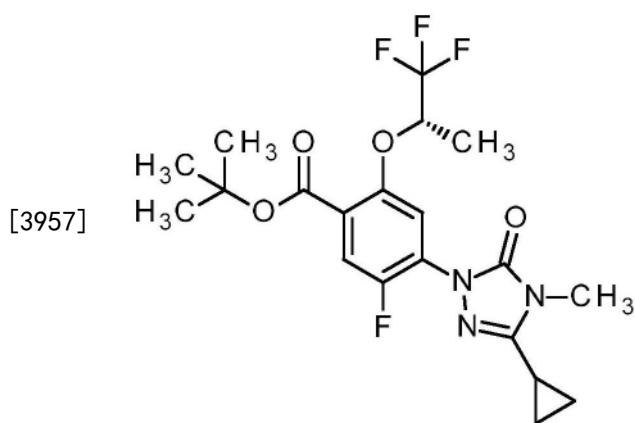
[3952] 4-{3-[(1R)-1-(二苄基氨基)乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2,5-二氟苯甲酸叔丁酯



[3954] 4- {3- [(1R) -1-氨基乙基] -4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基} -2,5-二氟苯甲酸叔丁酯盐酸盐 (1:1) (中间体29, 1.40g, 3.58mmol) 溶于DMF (30ml)。缓慢加入氢化钠 (640mg, 60%在矿物油中, 16.0mmol)。将该混合物冷却至0℃并滴加溴苄 (1.2ml, 9.9mmol)。将该混合物在室温搅拌过夜, 用氯化铵溶液 (300ml) 淬灭并用乙酸乙酯 (200ml) 萃取。将有机层用200ml盐水洗涤。柱色谱 (石油醚: 乙酸乙酯10:1), 得到产物 (800mg, 41%产率)。

[3955] 中间体31

[3956] 4-(3-环丙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酸叔丁酯



[3958] 将 (2S) -1,1,1-三氟丙-2-醇 (520μl, 5.8mmol) 溶于THF (5.8mL) 并冷却至-10℃。滴加双(三甲基硅烷基)氨基钾 (1M在THF中的溶液, 3.2ml, 3.2mmol) 并将该混合物在-10℃搅拌1h。将4-(3-环丙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,5-二氟苯甲酸叔丁酯 (中间体16, 926mg, 2.64mmol) 作为在THF (2.6mL) 中的溶液加入。将该混合物缓慢温热至室温并在室温搅拌过夜。将该反应用水淬灭并将该混合物用DCM萃取。将水层再用水萃取一次并将合并的有机层用盐水洗涤。将所得溶液用硫酸镁干燥并浓缩, 得到所需产物 (888mg, 76%产率)。

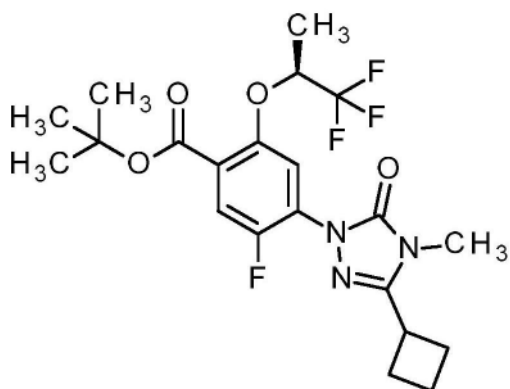
[3959] LC-MS (方法A.) : $R_t = 1.40\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 446 [M+H]^+$ 。

[3960] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.000 (0.64), 1.384 (1.34), 1.400 (1.41), 1.479 (0.87), 1.500 (16.00), 3.303 (5.18), 3.322 (13.59), 7.563 (0.83), 7.588 (0.79)。

[3961] 中间体32

[3962] 4-(3-环丁基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酸叔丁酯

[3963]



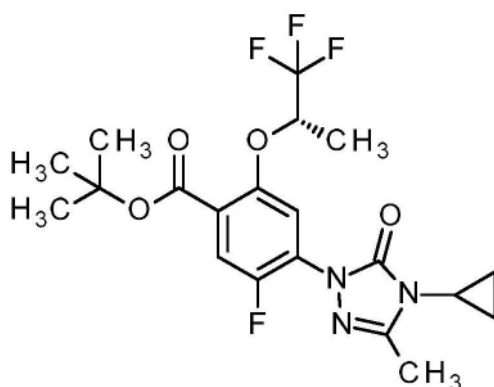
[3964] 以与中间体31类似的方式由中间体20和(2S)-1,1,1-三氟丙-2-醇合成。

[3965] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.47 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 460 [M+H]^+$ 。

[3966] 中间体33

[3967] 4-(4-环丙基-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酸叔丁酯

[3968]

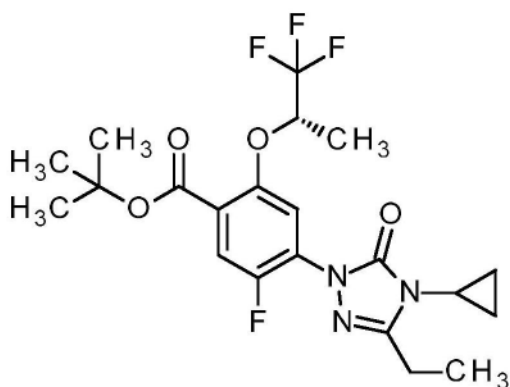


[3969] 以与中间体31类似的方式由中间体18和(2S)-1,1,1-三氟丙-2-醇合成。

[3970] 中间体34

[3971] 4-(4-环丙基-3-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酸叔丁酯

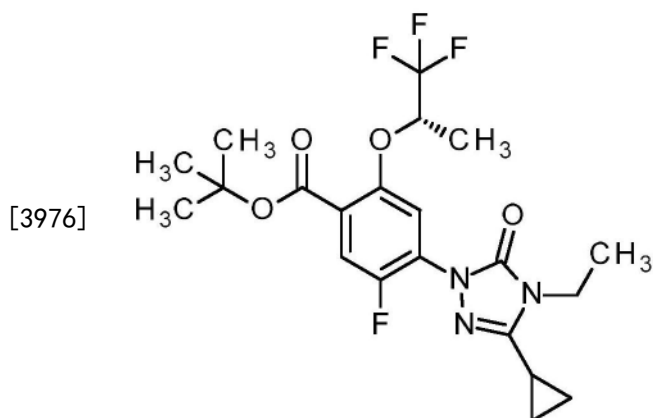
[3972]



[3973] 以与中间体31类似的方式由中间体19和(2S)-1,1,1-三氟丙-2-醇合成。

[3974] 中间体35

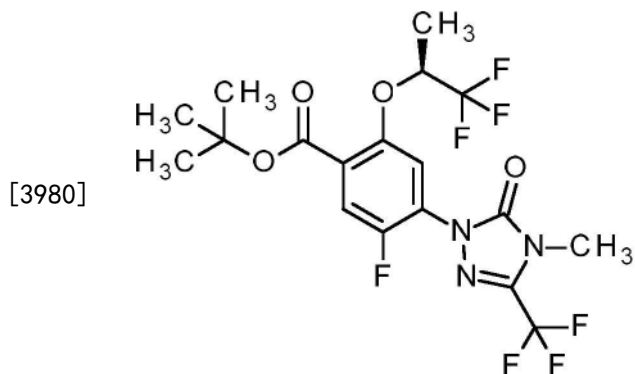
[3975] 4-(3-环丙基-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酸叔丁酯



[3977] 以与中间体31类似的方式由中间体17和(2S)-1,1,1-三氟丙-2-醇合成。

[3978] 中间体36

[3979] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸叔丁酯



[3981] 以与中间体31类似的方式由中间体21和(2S)-1,1,1-三氟丙-2-醇合成。

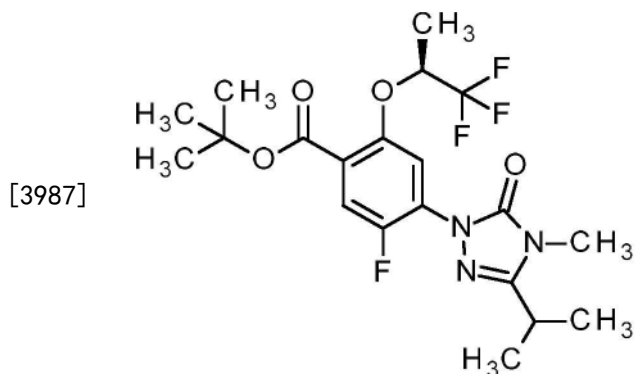
[3982] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.49 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 418 [M+H-tBu]^+$ 。

[3983] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.404 (1.48) , 1.420 (1.48) , 1.510 (16.00) , 3.382 (2.80) , 7.669 (0.85) , 7.694 (0.84) 。

[3984] 中间体37

[3985] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-

[3986] {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酸叔丁酯



[3988] 以与中间体31类似的方式由中间体22和(2S)-1,1,1-三氟丙-2-醇合成。

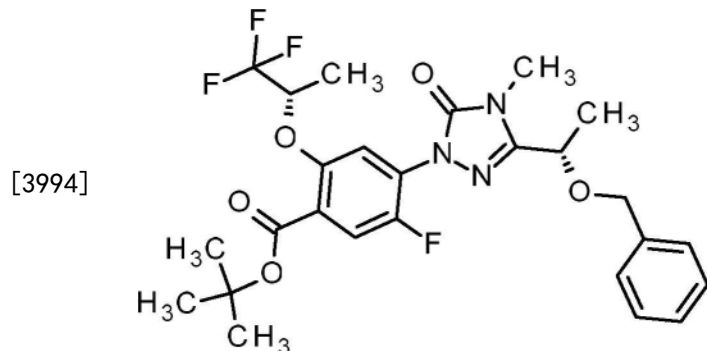
[3989] 将该粗制产物用水和乙醇的1:1混合物研磨,用水洗涤并在真空干燥箱中干燥。

[3990] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.42\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 392 [M+H-tBu]^+$ 。

[3991] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.239 (4.32), 1.256 (4.42), 1.401 (1.43), 1.417 (1.43), 1.514 (16.00), 1.546 (0.64), 3.261 (5.15), 7.587 (0.85), 7.613 (0.82)。

[3992] 中间体38

[3993] 4-{3-[(1S)-1-(苄基氧基)乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸叔丁酯

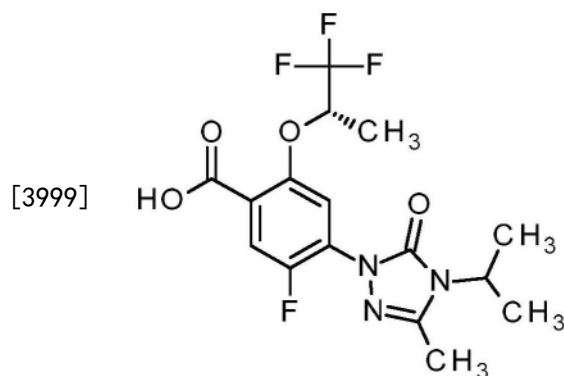


[3995] 以与中间体31类似的方式由中间体23和(2S)-1,1,1-三氟丙-2-醇合成。

[3996] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.52\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 540 [M+H]^+$ 。

[3997] 中间体39

[3998] 5-氟-4-(4-异丙基-3-甲基-5-氧代-1,2,4-三唑-1-基)-2-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基]苯甲酸



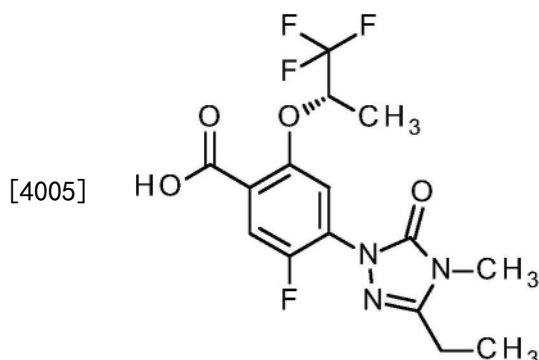
[4000] 向(S)-1,1,1-三氟丙-2-醇(702mg, 6.15mmol, 2.05当量)在无水THF(6.15mL, 1.00mol/L)中的-10℃搅拌溶液中滴加六甲基二硅胺基钾在THF中的1.0M溶液(3.30mL, 3.30mmol, 1.10当量)。将该混合物在-10℃搅拌1h,之后将该混合物滴加至2,5-二氟-4-(4-异丙基-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸叔丁酯(1.06g, 3.00mmol, 1.00当量)的-10℃的搅拌溶液中。将该溶液在-10℃搅拌2h,然后在室温搅拌2天,然后减压浓缩。柱色谱后(己烷/乙酸乙酯),将该残余物再悬于二噁烷:水的4:1混合物(15.0mL, 0.20mol/L)中并加入氢氧化锂(1.08g, 45.0mmol, 15.0当量)。将所得混悬液在70℃搅拌2d并冷却至室温。将水加至该混合物中,用乙醚(2×)洗涤。将水层用1.0M盐酸水溶液酸化至pH 2并用乙醚(3×)萃取。将该合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(硫酸镁)并减压浓缩。将该残余物用柱色谱纯化(二氯甲烷/甲醇),得到所需产物(957mg, 82%)。

[4001] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.56 (d, 6H), 1.63 (d, 3H), 2.37 (s, 3H), 4.32 (sep, 1H), 4.89 (q, 1H), 7.53 (d, 1H), 8.00 (d, 1H)。

[4002] MS (ESIpos) : $m/z = 392 (M+H)^+$ 。

[4003] 中间体40

[4004] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酸

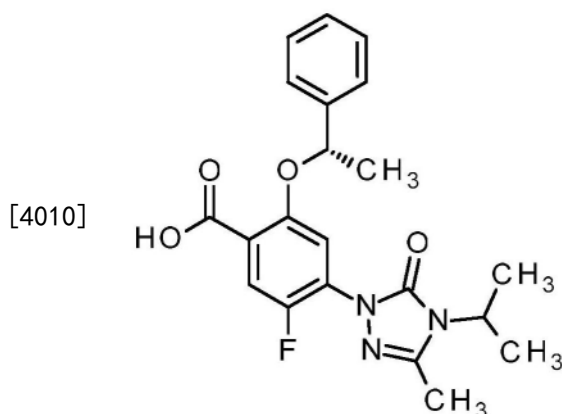


[4006] 以与中间体39类似的方式由中间体15和(S)-1,1,1-三氟丙-2-醇合成。

[4007] LC-MS (方法A) : $R_t = 0.93 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 378.5 [M+H]^+$ 。

[4008] 中间体41

[4009] 5-氟-4-(4-异丙基-3-甲基-5-氧代-1,2,4-三唑-1-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酸



[4011] 以与中间体39类似的方式由中间体14和(1S)-1-苯基乙醇合成。

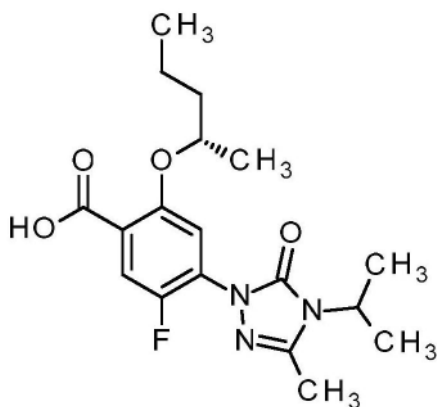
[4012] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.53 (d, 3H), 1.80 (d, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.30 (sep, 1H), 5.61 (q, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.45 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 11.1 (b, 1H)。

[4013] MS (ESIpos) : $m/z = 400 (M+H)^+$ 。

[4014] 中间体42

[4015] 5-氟-4-(4-异丙基-3-甲基-5-氧代-1,2,4-三唑-1-基)-2-[(1S)-1-甲基丁氧基]苯甲酸

[4016]



[4017] 以与中间体39类似的方式由中间体14和(2S)-戊-2-醇合成。

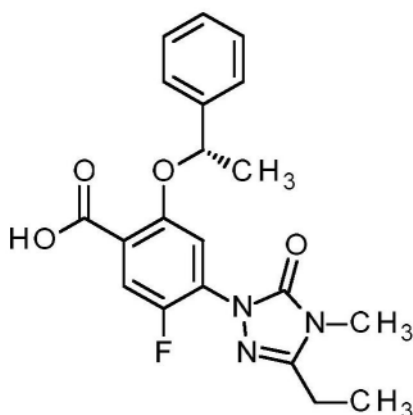
[4018] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.97 (t, 3H), 1.37-1.54 (m, 2H), 1.44 (d, 3H), 1.55 (d, 6H), 1.64-1.92 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 4.33 (sep, 1H), 4.64-4.77 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 11.1 (b, 1H)。

[4019] MS (ESIpos): $m/z = 366$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[4020] 中间体43

[4021] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酸

[4022]



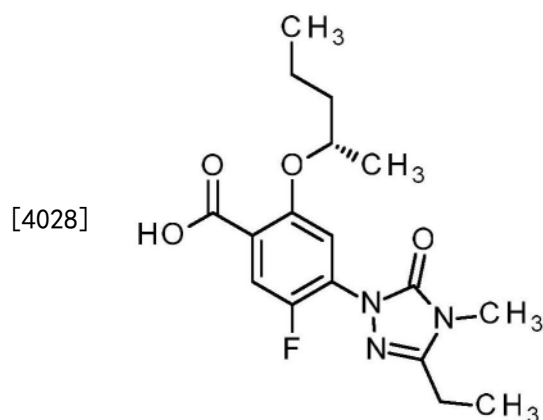
[4023] 以与中间体39类似的方式由中间体15和(1S)-1-苯基乙醇合成。

[4024] LC-MS (方法A): $R_t = 1.03\text{min}$ 。

[4025] MS (ESIpos): $m/z = 386$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[4026] 中间体44

[4027] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(1S)-1-甲基丁氧基]苯甲酸



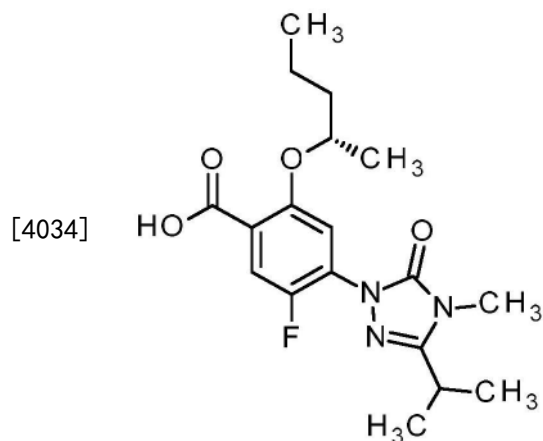
[4029] 以与中间体39类似的方式由中间体15和(2S)-戊-2-醇合成。

[4030] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.97 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 1.39-1.58 (m, 2H), 1.43 (d, 3H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.79-1.91 (m, 1H), 2.64 (q, 2H), 3.32 (s, 3H), 4.64-4.73 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 11.1 (b, 1H)。

[4031] MS (ESIpos): $m/z = 352 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[4032] 中间体45

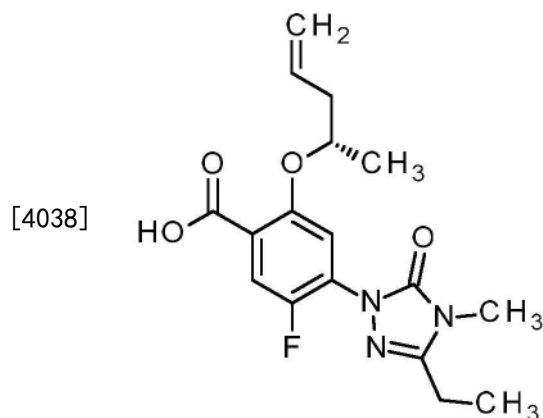
[4033] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(1S)-1-甲基丁氧基]苯甲酸



[4035] 以与中间体39类似的方式由中间体22和(2S)-戊-2-醇合成,使用氢化钠作为碱和DMF作为溶剂。

[4036] 中间体46

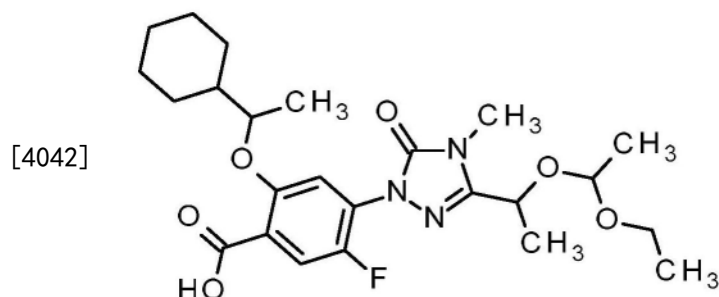
[4037] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-4-烯-2-基氧基]苯甲酸



[4039] 以与中间体39类似的方式由中间体15和(2S)-戊-4-烯-2-醇合成,使用氢化钠作为碱和DMF作为溶剂。

[4040] 中间体47

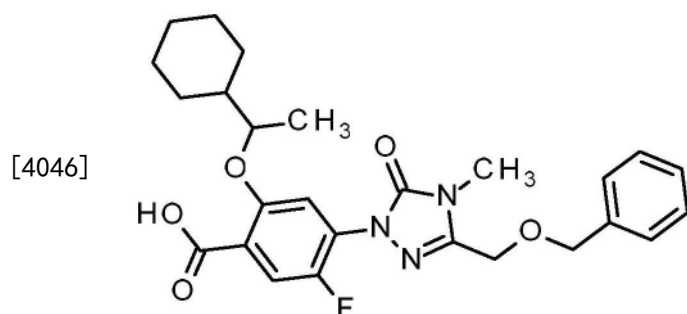
[4041] 2-(1-环己基乙氧基)-4-{3-[1-(1-乙氧基乙氧基)乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟苯甲酸,立体异构体的混合物



[4043] 以与中间体39类似的方式由中间体24和1-环己基乙醇合成,使用氢化钠作为碱和DMF作为溶剂。

[4044] 中间体48

[4045] 4-{3-[(苄基氧基)甲基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-(1-环己基乙氧基)-5-氟苯甲酸,立体异构体的混合物

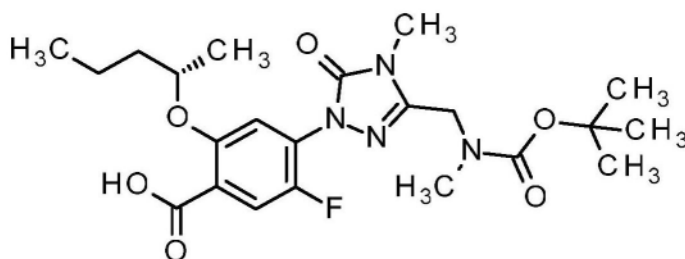


[4047] 以与中间体39类似的方式由中间体26和1-环己基乙醇合成,使用氢化钠作为碱和DMF作为溶剂。

[4048] 中间体49

[4049] 4-(3-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酸

[4050]

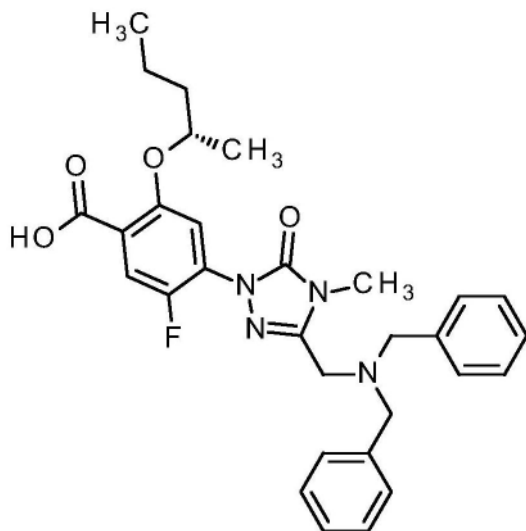


[4051] 以与中间体39类似的方式由中间体28和(2S)-戊-2-醇合成,使用氢化钠作为碱和DMF作为溶剂。

[4052] 中间体50

[4053] 4-{3-[(二苄基氨基)甲基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酸

[4054]



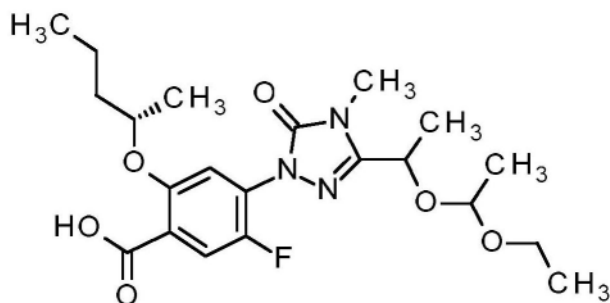
[4055] 以与中间体39类似的方式由中间体30和(2S)-戊-2-醇合成,使用氢化钠作为碱和DMF作为溶剂。

[4056] MS: $m/z = 533 (M+H)^+$ 。

[4057] 中间体51

[4058] 4-{3-[1-(1-乙氧基乙氧基)乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酸,立体异构体的混合物

[4059]

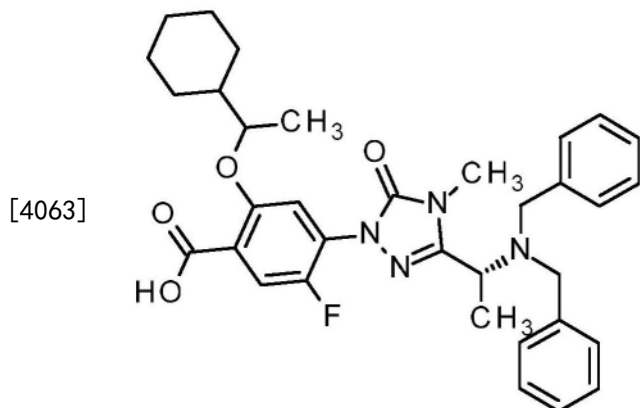


[4060] 以与中间体39类似的方式由中间体24和(2S)-戊-2-醇合成,使用氢化钠作为碱和DMF作为溶剂。

[4061] 中间体52

[4062] 2-(1-环己基乙氧基)-4-{3-[(1R)-1-(二苄基氨基)乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-

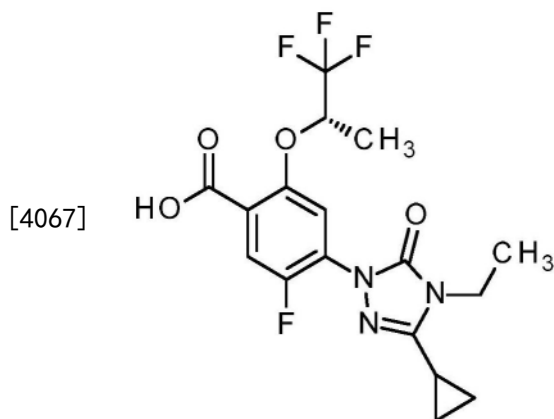
二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟苯甲酸,立体异构体的混合物



[4064] 将4-{3-[(1R)-1-(二苄基氨基)乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2,5-二氟苯甲酸叔丁酯(中间体30,334mg,625 μ mol)和(1S)-1-环己基乙醇(130mg,1.12mmol)溶于DMF(10ml),加入氢化钠(45.0mg,60%在矿物油中,1.12mmol)并将该混合物在100℃搅拌6h。除去溶剂并将该产物使用prepTLC纯化,得到120mg(60%产率)。

[4065] 中间体53

[4066] 4-(3-环丙基-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酸



[4068] 将4-(3-环丙基-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酸叔丁酯(中间体35,3.84g,8.36mmol)溶于二氯甲烷(12ml)。滴加三氟乙酸(12ml,160mmol)并将该混合物在室温搅拌1h。将该反应混合物浓缩并将粗制产物用柱色谱纯化(二氯甲烷/甲醇),得到所需产物(2.02g,60%产率)。

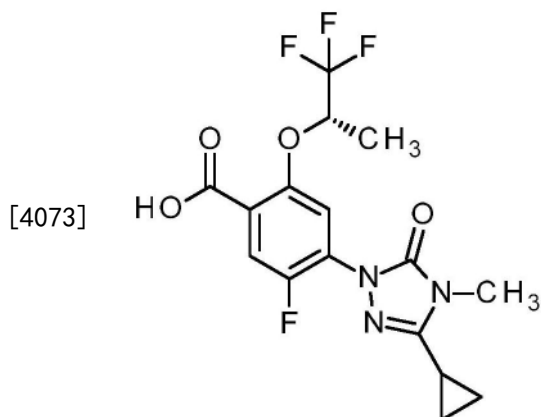
[4069] LC-MS(方法A): $R_t=1.06\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=404[M+H]^+$ 。

[4070] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ [ppm]:0.761(0.65),0.766(0.71),0.779(0.69),0.866(0.78),0.887(2.00),0.898(4.51),0.904(5.19),0.911(4.78),0.916(4.67),0.925(1.99),0.976(1.92),0.984(4.42),0.991(3.32),0.996(2.93),1.005(4.74),1.011(3.26),1.023(1.17),1.165(1.17),1.184(2.45),1.201(1.21),1.260(7.20),1.278(16.00),1.296(7.20),1.394(12.36),1.410(12.63),1.422(1.25),1.469(0.96),1.486(0.95),1.996(0.78),2.009(1.52),2.017(1.65),2.029(2.86),2.038(1.16),2.042(1.56),2.050(1.36),2.063(0.62),2.326(0.75),2.522(2.24),2.668(0.79),3.654(1.12),3.671(1.09),3.787(2.10),3.805(6.60),3.823(6.47),3.841(1.95),5.190

(0.84), 5.206 (2.04), 5.222 (2.61), 5.238 (1.94), 5.253 (0.87), 5.757 (0.82), 7.466 (4.81), 7.481 (4.73), 7.621 (5.56), 7.648 (5.36)。

[4071] 中间体54

[4072] 4-(3-环丙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酸



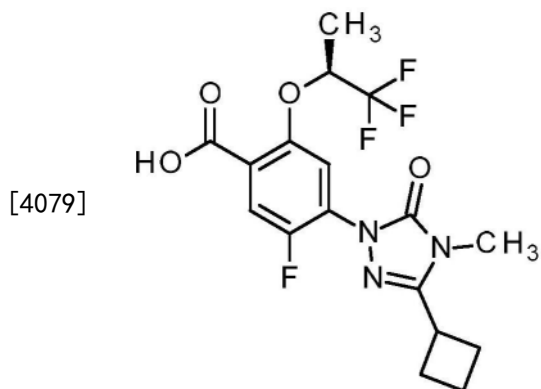
[4074] 以与中间体53类似的方式由中间体31合成。

[4075] LC-MS (方法A): $R_t = 1.98 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 390 [M+H]^+$ 。

[4076] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.874 (1.67), 0.884 (5.75), 0.888 (6.08), 0.893 (5.75), 0.898 (6.38), 0.905 (2.85), 0.966 (2.38), 0.974 (6.11), 0.979 (4.77), 0.983 (3.45), 0.990 (6.25), 0.995 (4.79), 1.005 (1.73), 1.038 (2.63), 1.052 (5.18), 1.066 (2.47), 1.234 (1.15), 1.291 (1.86), 1.305 (3.84), 1.320 (1.73), 1.395 (15.07), 1.408 (16.00), 1.420 (0.93), 1.471 (0.74), 1.484 (0.71), 1.508 (0.88), 1.957 (1.10), 1.967 (2.05), 1.974 (2.30), 1.977 (1.23), 1.984 (4.03), 1.990 (1.40), 1.994 (1.97), 2.000 (2.03), 2.010 (0.93), 2.514 (7.45), 2.518 (6.08), 2.522 (4.52), 3.159 (1.01), 3.275 (0.82), 3.416 (0.99), 3.430 (2.88), 3.444 (2.77), 3.457 (0.93), 3.857 (2.96), 4.398 (0.58), 4.412 (1.42), 4.426 (1.34), 5.182 (0.93), 5.194 (2.27), 5.207 (3.10), 5.220 (2.19), 5.233 (0.85), 5.758 (2.14), 7.454 (6.19), 7.466 (6.19), 7.633 (7.34), 7.654 (6.99)。

[4077] 中间体55

[4078] 4-(3-环丁基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酸



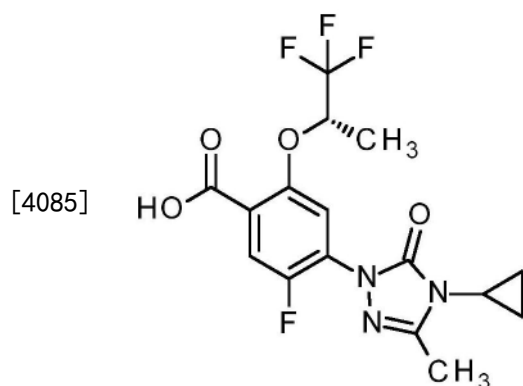
[4080] 以与中间体53类似的方式由中间体32合成。

[4081] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.08\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 404 [M+H]^+$ 。

[4082] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.405 (4.83) , 1.421 (4.84) , 1.515 (0.81) , 1.531 (4.45) , 2.046 (0.89) , 2.068 (0.80) , 2.073 (0.81) , 2.292 (2.66) , 2.301 (1.18) , 2.304 (1.38) , 2.313 (3.23) , 2.327 (1.01) , 2.331 (1.15) , 2.334 (1.16) , 2.338 (0.93) , 3.138 (16.00) , 3.597 (0.80) , 3.599 (0.84) , 3.618 (1.18) , 3.620 (1.26) , 3.638 (0.74) , 3.641 (0.79) , 5.213 (0.89) , 5.229 (1.13) , 5.245 (0.83) , 7.511 (2.12) , 7.526 (2.10) , 7.652 (2.70) , 7.678 (2.58) 。

[4083] 中间体56

[4084] 4-(4-环丙基-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸



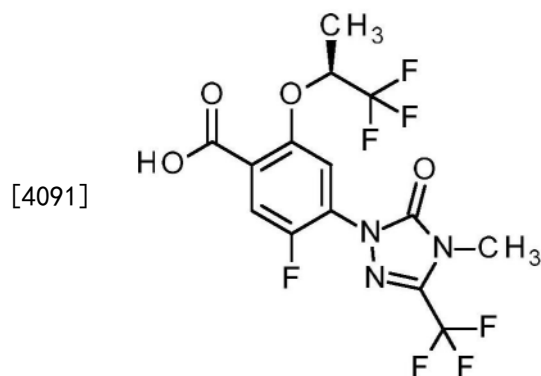
[4086] 以与中间体53类似的方式由中间体33合成。

[4087] LC-MS (方法A) : $R_t = 0.95\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 389 [M+H]^+$ 。

[4088] 中间体57

[4089] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-

[4090] [[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸



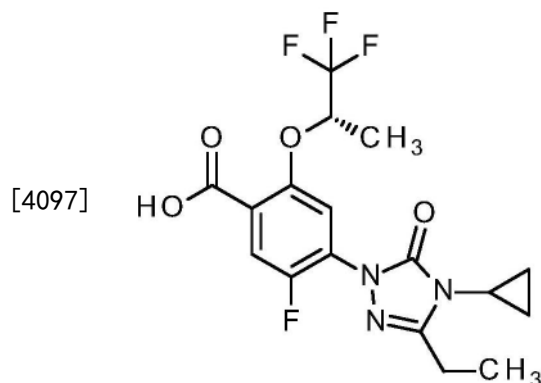
[4092] 以与中间体53类似的方式由中间体36合成。

[4093] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.11\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 418 [M+H]^+$ 。

[4094] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.000 (1.09) , 1.406 (8.28) , 1.421 (8.32) , 1.510 (0.82) , 1.522 (3.20) , 2.510 (1.29) , 2.514 (0.89) , 3.382 (16.00) , 5.177 (0.57) , 5.193 (1.41) , 5.209 (1.84) , 5.225 (1.33) , 5.747 (0.96) , 6.957 (1.06) , 7.085 (1.16) , 7.213 (1.05) , 7.574 (3.58) , 7.590 (3.55) , 7.716 (4.50) , 7.741 (4.39) 。

[4095] 中间体58

[4096] 4-(4-环丙基-3-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸

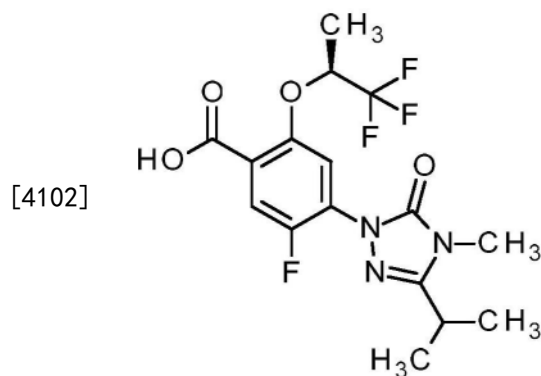


[4098] 以与中间体53类似的方式由中间体34合成。

[4099] LC-MS (方法A): $R_t = 1.04 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 403 [M+H]^+$ 。

[4100] 中间体59

[4101] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸



[4103] 以与中间体53类似的方式由中间体37合成。

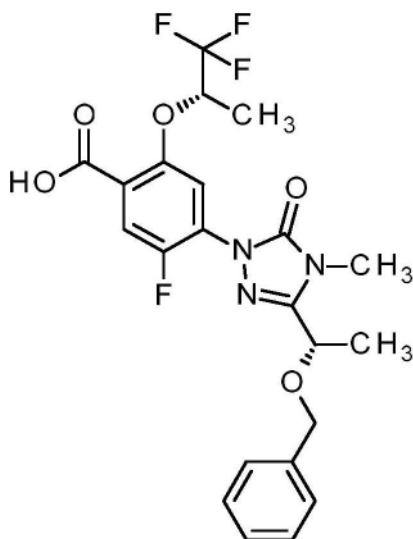
[4104] LC-MS (方法A): $R_t = 1.03 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 392 [M+H]^+$ 。

[4105] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.171 (0.92), 1.224 (3.60), 1.232 (1.87), 1.237 (15.86), 1.249 (2.00), 1.254 (16.00), 1.403 (4.62), 1.418 (4.66), 1.735 (1.21), 1.986 (1.58), 2.083 (1.04), 3.015 (1.16), 3.032 (1.58), 3.050 (1.12), 3.254 (1.33), 5.204 (0.80), 5.220 (1.04), 5.237 (0.74), 5.756 (0.69), 7.492 (2.08), 7.507 (2.06), 7.648 (2.70), 7.674 (2.59), 8.132 (4.73)。

[4106] 中间体60

[4107] 4-{3-[(1S)-1-(苄基氧基)乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸

[4108]



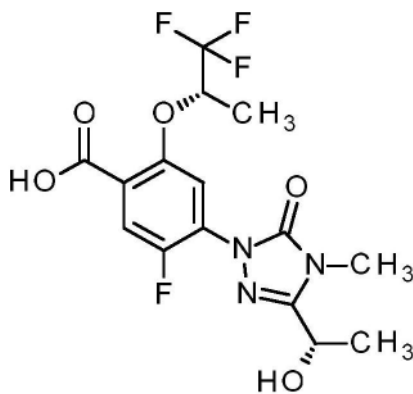
[4109] 以与中间体53类似的方式由中间体38合成。

[4110] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.21 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 484 [M+H]^+$ 。

[4111] 中间体61

[4112] 5-氟-4-{3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸

[4113]

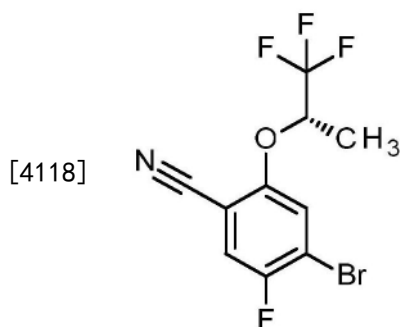


[4114] 将4-{3-[(1S)-1-(苄基氧基)乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸(中间体60, 866mg, 1.79mmol)溶于乙醇(20mL)。加入钯(10%在炭上, 191mg, 179 μmol)和甲酸铵(1.69g, 26.9mmol)并将该混合物在80℃搅拌3h。将该混合物过滤并浓缩。将该残余物用快速柱色谱纯化(DCM/MeOH 0-90%), 得到所需产物(540mg, 76%产率)。

[4115] LC-MS (方法A) : $R_t = 0.80 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 394 [M+H]^+$ 。

[4116] 中间体62

[4117] 4-溴-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苄腈



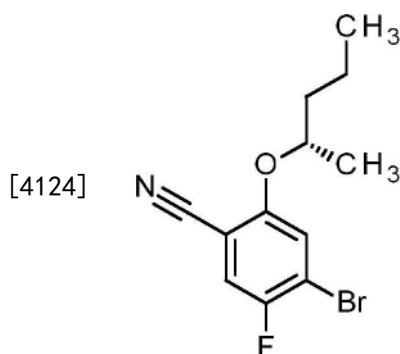
[4119] 向4-溴-2,5-二氟苄腈(91g,417mmol)和碳酸钾(173g,1.25mol)在N,N-二甲基甲酰胺(910ml)中的搅拌混悬液中滴加(S)-1,1,1-三氟丙醇[CAS3539-97-7](52.4g,460mmol)。将所得混合物在70℃加热15小时并冷却至室温。将该反应浓缩并将该残余物用水稀释。将该水溶液用DCM(3x)萃取。将合并的有机洗出物用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到油(136.6g)。将该残余物用己烷和甲苯的混合物(9:1,200mL)研磨,得到所需产物,其为白色固体(90.3g,93%纯度,64%产率)。

[4120] LC-MS(方法A): $R_t=1.29\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=312.0[M+H]^+$ 。

[4121] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:1.511(4.41),1.531(15.64),1.533(16.00),1.548(15.84),1.550(15.83),4.566(1.08),4.581(2.68),4.597(3.18),4.612(2.62),4.626(1.01),7.194(5.27),7.207(7.60),7.220(7.57)。

[4122] 中间体63

[4123] 4-溴-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苄腈

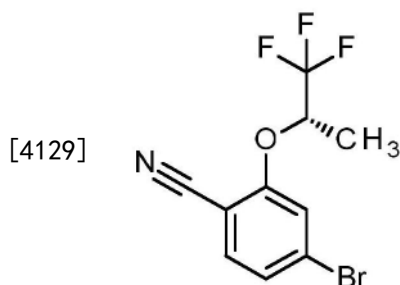


[4125] 以与中间体62类似的方式,由4-溴-2,5-二氟苄腈和(S)-2-戊醇合成。

[4126] $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO-d₆) $\delta=7.92$ (d, $J=8.1\text{Hz}$,1H), 7.70 (d, $J=5.6\text{Hz}$,1H), 4.70 (sxt, $J=6.0\text{Hz}$,1H), 1.71 - 1.49 (m,2H), 1.46 - 1.31 (m,2H), 1.25 (d, $J=5.8\text{Hz}$,3H), 0.90 (t, $J=7.4\text{Hz}$,3H)。

[4127] 中间体64

[4128] 4-溴-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基苄腈



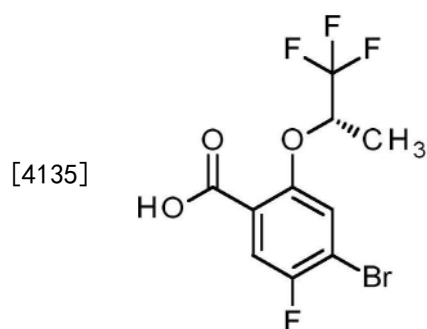
[4130] 以与中间体62类似的方式,由4-溴-2-氟苄腈和(S)-1,1,1-三氟丙醇合成。

[4131] LC-MS(方法A): $R_t=1.27\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=294[M+H]^+$ 。

[4132] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.368 (3.65), 1.415 (15.76), 1.427 (16.00), 1.428 (15.81), 1.984 (0.94), 4.525 (1.13), 4.538 (2.65), 4.550 (3.35), 4.562 (2.58), 4.574 (1.03), 7.019 (7.92), 7.022 (8.28), 7.073 (9.59), 7.089 (5.49), 7.092 (5.57), 7.105 (7.20), 7.108 (6.95)。

[4133] 中间体65

[4134] 4-溴-5-氟-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酸



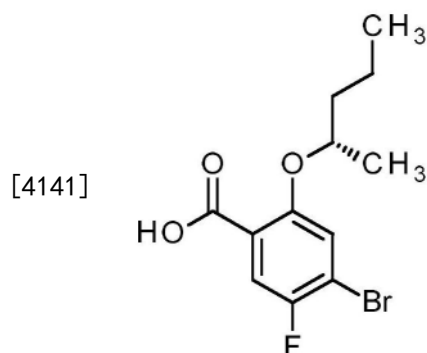
[4136] 向4-溴-5-氟-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苄腈(中间体62, 27.4g, 87.9mmol)在乙醇(90ml)中的溶液中加入氢氧化钠水溶液(2N, 140ml)并将所得混合物加热至90℃持续20小时。将所得溶液冷却至室温,用水稀释并用二氯甲烷萃取。将水相用2N盐酸水溶液(pH 2)酸化,由此析出白色沉淀。将该混悬液再搅拌15分钟,将固体过滤,用水洗涤并真空干燥,得到灰白色固体(25.97g, 89%),将其用于下一步而无需进一步纯化。

[4137] LC-MS(方法A): $R_t=1.16\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=331[M+H]^+$ 。

[4138] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.396 (15.96), 1.411 (16.00), 1.469 (0.69), 1.484 (0.45), 2.518 (3.48), 2.523 (2.36), 5.288 (1.19), 5.304 (2.89), 5.320 (3.73), 5.336 (2.70), 5.352 (1.05), 7.612 (11.35), 7.634 (11.12), 7.743 (7.88), 7.757 (7.91)。

[4139] 中间体66

[4140] 4-溴-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酸



[4142] 以与中间体65类似的方式,由中间体63合成。

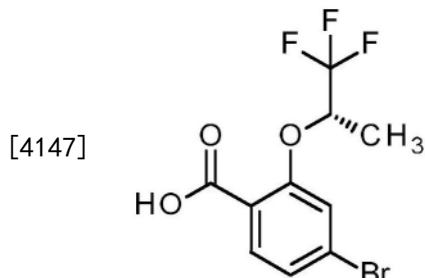
[4143] LC-MS(方法A): $R_t=1.33\text{min}$;MS(ESI neg): $m/z=303[M-H]^-$ 。

[4144] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.858 (6.86), 0.876 (16.00), 0.894 (8.19), 1.192 (14.64), 1.208 (14.81), 1.322 (0.52), 1.339 (1.03), 1.346 (0.95), 1.363 (2.02), 1.381 (2.40), 1.397 (2.08), 1.418 (1.35), 1.437 (0.69), 1.464 (0.71), 1.478 (0.92), 1.486

(0.48), 1.497 (1.30), 1.512 (1.59), 1.520 (1.07), 1.526 (1.00), 1.534 (1.18), 1.549 (0.63), 1.570 (0.87), 1.585 (1.27), 1.594 (0.98), 1.600 (1.20), 1.609 (1.21), 1.619 (0.91), 1.624 (0.96), 1.633 (0.59), 1.643 (0.65), 4.519 (1.19), 4.534 (2.20), 4.549 (2.18), 4.564 (1.14), 7.466 (4.77), 7.480 (4.70), 7.524 (5.49), 7.545 (5.40)。

[4145] 中间体67

[4146] 4-溴-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸



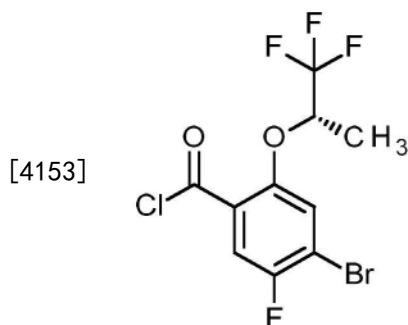
[4148] 向4-溴-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苄腈(中间体64, 5.00g, 17.0mmol)在乙醇(18ml)中的溶液中加入氢氧化钠水溶液(2N, 28ml)并将所得混合物加热至90℃持续21小时。将所得溶液冷却至室温,用水稀释并用二氯甲烷萃取。将水相用2N盐酸水溶液酸化(pH 2),由此析出白色沉淀。将该混悬液再搅拌15分钟,将固体过滤,用水洗涤和真空干燥,得到白色固体4.76g(89%),将其用于下一步而无需进一步纯化。

[4149] LC-MS(方法A): $R_t=1.15\text{min}$;MS(ESI_{neg}): $m/z=311[M-H]^-$ 。

[4150] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.403 (15.87), 1.419 (16.00), 2.518 (2.74), 2.523 (1.80), 5.352 (1.13), 5.368 (2.86), 5.383 (3.71), 5.400 (2.72), 5.416 (1.03), 7.299 (6.49), 7.304 (6.51), 7.320 (6.97), 7.324 (7.05), 7.584 (13.85), 7.596 (8.97), 7.600 (8.84), 7.605 (12.52)。

[4151] 中间体68

[4152] 4-溴-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰氯

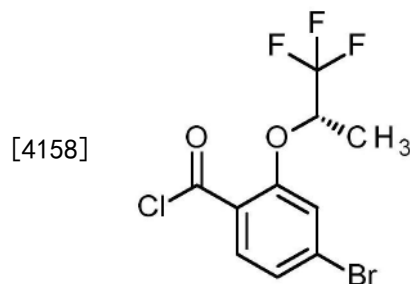


[4154] 向4-溴-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸(中间体65, 15.0g, 45.3mmol)在二氯甲烷(230ml)中的溶液中加入N,N-二甲基甲酰胺(350 μ l),然后滴加草酰氯(4.7ml, 54mmol)。将该反应混合物在室温搅拌1小时并减压浓缩。得到标题化合物,其为棕色油(15.84g, 定量),将其用于下一步而无需纯化。为了分析,将少量的产物用甲醇处理,得到相应的甲酯,将其用LC-MS检测。

[4155] LC-MS(方法A)[甲酯]: $R_t=1.36\text{min}$;MS(ESI_{pos}): $m/z=345[M+H]^+$ 。

[4156] 中间体69

[4157] 4-溴-2- {[(2S) -1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰氯

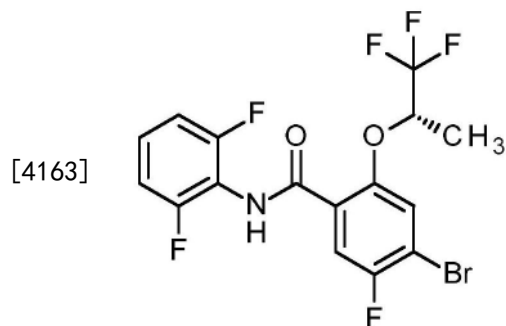


[4159] 向4-溴-2- {[(2S) -1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酸 (2.6g, 8.3mmol) 在二氯甲烷 (42ml) 中的溶液中加入N,N-二甲基甲酰胺 (870 μ l), 然后滴加草酰氯 (870 μ l, 10mmol)。将该反应混合物在室温搅拌1小时并减压浓缩。得到标题化合物, 其为棕色油 (15.84g, 定量), 将其用于下一步而无需纯化。为了分析, 将少量的产物用甲醇处理, 得到相应的甲酯, 将其用LC-MS检测。

[4160] LC-MS (方法A) [甲酯]: $R_t = 1.33\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 327 [M+H]^+$ 。

[4161] 中间体70

[4162] 4-溴-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2- {[(2S) -1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺



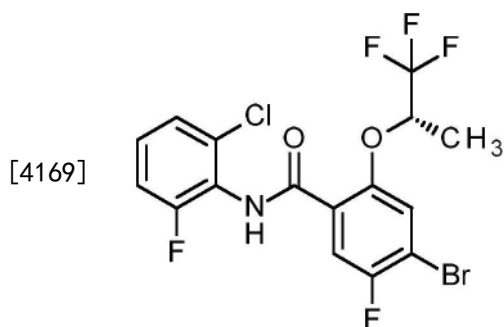
[4164] 将4-溴-5-氟-2- {[(2S) -1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰氯 (中间体68, 17.0g, 48.6mmol) 溶于DCM (200mL) 并加至2,6-二氟苯胺 (5.8ml, 54mmol) 和三乙胺 (7.5ml, 54mmol) 在DCM (350mL) 中的溶液中。将该混合物在室温搅拌1h。将该混合物浓缩, 得到29.3g粗制产物。将该粗制产物溶于乙醇 (150mL) 并缓慢加入水 (300mL)。将所得析出物过滤, 将固体用水洗涤和干燥, 得到所需产物 (20.6g, 96%产率)。

[4165] LC-MS (方法A): $R_t = 1.40\text{min}$; MS (ESI neg): $m/z = 440 [M-H]^-$ 。

[4166] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.147 (1.01), 1.165 (1.91), 1.184 (1.01), 1.339 (0.56), 1.356 (0.62), 1.394 (0.97), 1.411 (1.35), 1.430 (16.00), 1.446 (15.69), 1.486 (0.42), 2.331 (0.97), 2.518 (4.44), 2.522 (3.02), 2.673 (0.97), 5.366 (1.11), 5.383 (2.64), 5.399 (3.30), 5.415 (2.46), 5.430 (1.04), 7.183 (4.93), 7.203 (10.41), 7.224 (6.52), 7.367 (1.18), 7.382 (2.50), 7.403 (3.68), 7.419 (1.98), 7.424 (1.91), 7.440 (0.83), 7.555 (7.05), 7.576 (6.98), 7.808 (6.25), 7.822 (6.18), 9.886 (0.42), 9.918 (10.17)。

[4167] 中间体71

[4168] 4-溴-N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-2- {[(2S) -1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺



[4170] 将4-溴-5-氟-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰氯(中间体68,31.9g,91.3mmol)溶于DCM(300mL)并加至2-氯-6-氟苯胺(14.6g,100.4mmol)和三乙胺(14ml,100mmol)在DCM(400mL)中的溶液中。将该混合物在室温搅拌30min。将该混合物浓缩,得到47.9g粗制产物。将该粗制产物溶于乙醇(250mL)并缓慢加入水(500mL)。将所得析出物过滤,将固体用水洗涤和干燥,得到所需产物(39.3g,84.5%产率)。

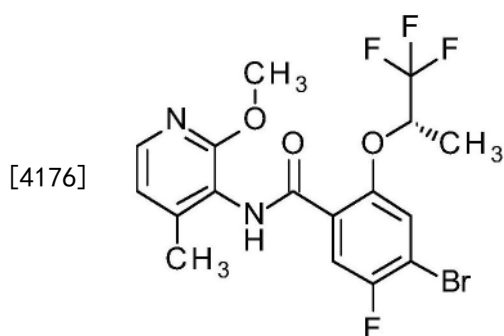
[4171] 以与中间体70类似的方式,由中间体68和2-氯-6-氟苯胺合成。

[4172] LC-MS(方法A): $R_t=1.44\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=458[M+H]^+$ 。

[4173] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ [ppm]:1.343(1.46),1.359(1.66),1.387(0.50),1.437(16.00),1.452(15.88),1.475(0.73),1.495(0.82),1.513(0.53),1.907(0.67),2.332(1.23),2.518(7.59),2.523(4.64),2.673(1.20),5.400(1.28),5.416(2.77),5.432(3.47),5.448(2.51),5.464(1.02),7.323(1.55),7.328(1.69),7.347(3.94),7.354(2.01),7.363(2.31),7.371(2.98),7.383(2.19),7.395(1.78),7.402(3.88),7.416(5.31),7.425(9.08),7.431(9.78),7.445(2.16),7.481(0.67),7.502(0.44),7.528(6.83),7.549(6.80),7.665(0.44),7.680(0.70),7.694(0.41),7.820(5.90),7.833(5.87),9.977(11.65)。

[4174] 中间体72

[4175] 4-溴-5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



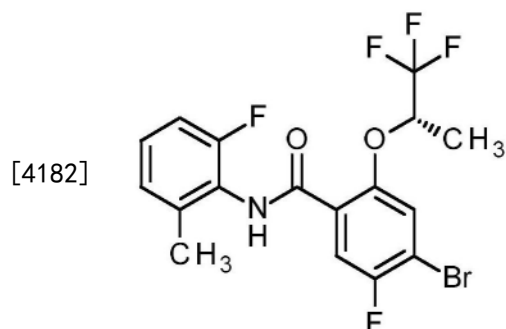
[4177] 以与中间体70类似的方式,由中间体68和2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-胺合成。

[4178] LC-MS(方法A): $R_t=1.38\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=451[M+H]^+$ 。

[4179] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ [ppm]:1.446(5.62),1.462(5.58),2.200(13.29),3.850(16.00),5.449(0.89),5.465(1.15),5.481(0.85),6.924(2.33),6.937(2.44),7.546(2.69),7.568(2.65),7.799(2.29),7.813(2.29),7.962(2.81),7.975(2.74),9.581(2.51)。

[4180] 中间体73

[4181] 4-溴-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



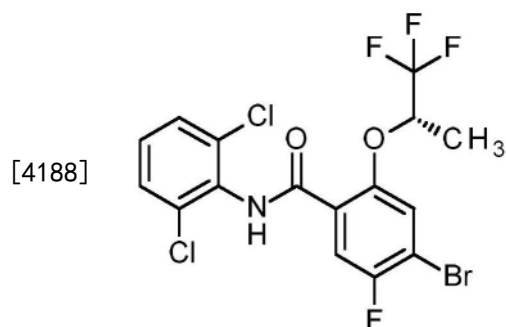
[4183] 以与中间体70类似的方式,由中间体68和2-氟-6-甲基苯胺合成。

[4184] LC-MS(方法A): $R_t=1.43\text{min}$;MS(ESI^{neg}): $m/z=436[M-H]^-$ 。

[4185] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ [ppm]:1.430(6.96),1.446(6.97),2.253(16.00),2.306(0.44),2.518(1.84),2.523(1.21),5.408(0.47),5.424(1.14),5.441(1.50),5.456(1.11),5.473(0.45),7.093(0.94),7.109(2.52),7.113(2.43),7.126(2.63),7.135(1.55),7.222(1.09),7.236(1.25),7.241(1.61),7.256(1.27),7.261(0.81),7.275(0.64),7.538(4.25),7.559(4.17),7.802(3.13),7.816(3.11),9.747(3.41)。

[4186] 中间体74

[4187] 4-溴-N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



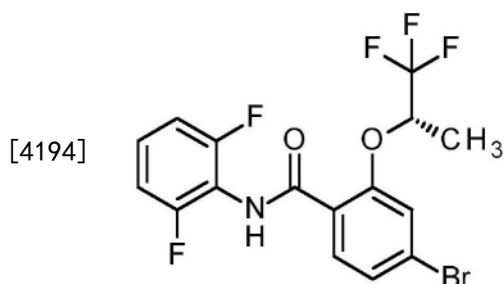
[4189] 以与中间体70类似的方式,由中间体68和2,6-二氯苯胺合成。将该产物使用反相色谱纯化。

[4190] LC-MS(方法A): $R_t=1.47\text{min}$;MS(ESI^{pos}): $m/z=473[M+H]^+$ 。

[4191] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ [ppm]:1.435(14.34),1.451(14.01),2.084(7.26),2.323(1.25),2.327(1.62),2.332(1.20),2.518(6.10),2.523(3.75),2.665(1.16),2.669(1.53),2.673(1.11),5.421(1.02),5.437(2.36),5.453(3.01),5.469(2.17),5.485(0.83),7.376(2.87),7.397(4.86),7.417(3.98),7.497(7.26),7.518(7.31),7.572(16.00),7.592(11.84),7.818(5.18),7.832(5.04),10.140(6.89)。

[4192] 中间体75

[4193] 4-溴-N-(2,6-二氟苯基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



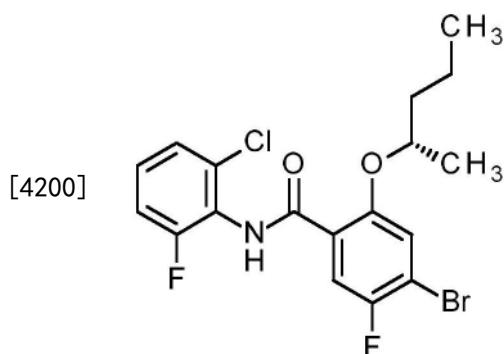
[4195] 以与中间体70类似的方式,由中间体69和2,6-二氟苯胺合成。

[4196] LC-MS (方法A): $R_t = 1.36\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 424 [M+H]^+$ 。

[4197] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.054 (0.42), 1.350 (0.40), 1.365 (0.42), 1.445 (16.00), 1.461 (15.92), 2.518 (4.30), 2.523 (2.73), 5.433 (1.17), 5.449 (2.71), 5.465 (3.50), 5.481 (2.57), 5.497 (1.09), 7.176 (4.91), 7.197 (10.19), 7.217 (6.29), 7.362 (4.96), 7.365 (4.80), 7.382 (7.32), 7.385 (6.93), 7.395 (4.03), 7.411 (2.04), 7.433 (0.82), 7.493 (7.91), 7.514 (5.84), 7.667 (8.70), 9.794 (12.87)。

[4198] 中间体76

[4199] 4-溴-N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



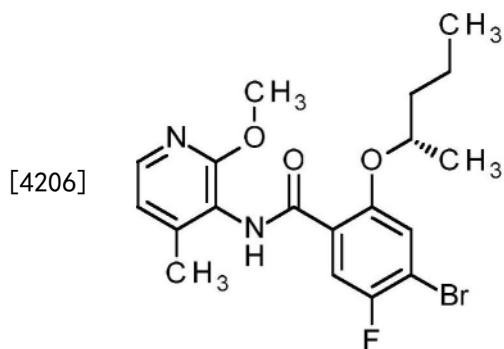
[4201] 将4-溴-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酸(中间体66, 1.16g, 3.80mmol)混悬于DCM(5mL)。加入1-氯-1-二甲基氨基-2-甲基-1-丙烯(1.5ml, 11mmol)并将该混合物在室温搅拌30分钟。将吡啶(1.5ml, 19mmol)和2-氯-6-氟苯胺(830mg, 5.70mmol)作为在DCM(5mL)中的溶液加入。将该混合物在室温搅拌1h。将该反应混合物浓缩并使用柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯:0-70%),得到1.31g(98%纯度, 78%产率)的所需产物。

[4202] LC-MS (方法A): $R_t = 1.61\text{min}$; MS (ESI $_{\text{neg}}$): $m/z = 430 [M-H]^-$ 。

[4203] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.863 (7.04), 0.882 (16.00), 0.900 (8.01), 1.291 (9.46), 1.307 (9.57), 1.345 (1.10), 1.369 (1.27), 1.386 (1.19), 1.402 (1.14), 1.420 (1.08), 1.437 (1.19), 1.455 (1.10), 1.472 (0.67), 1.488 (0.41), 1.542 (0.54), 1.556 (0.95), 1.578 (1.10), 1.590 (1.38), 1.602 (1.06), 1.614 (0.97), 1.629 (0.48), 1.720 (0.60), 1.736 (0.97), 1.752 (1.10), 1.795 (0.63), 2.327 (0.93), 2.669 (0.97), 4.724 (0.99), 4.738 (1.73), 4.753 (1.71), 4.767 (0.93), 7.327 (1.06), 7.348 (2.53), 7.372 (1.84), 7.379 (1.34), 7.399 (2.18), 7.413 (2.33), 7.433 (4.92), 7.454 (1.49), 7.631 (4.99), 7.640 (3.63), 7.653 (3.41), 9.784 (4.77)。

[4204] 中间体77

[4205] 4-溴-5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



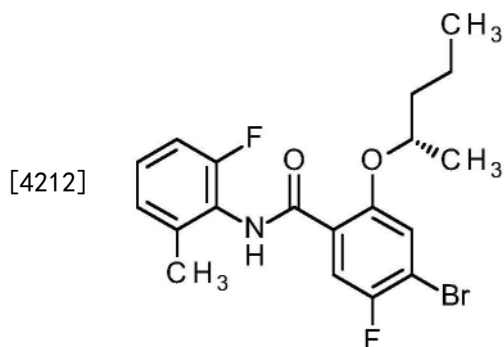
[4207] 以与中间体76类似的方式,由中间体66和2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-胺合成。

[4208] LC-MS (方法A): $R_t = 1.56\text{min}$; MS (ESI^{neg}): $m/z = 423 [M-H]^-$ 。

[4209] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.876 (3.55), 0.894 (7.83), 0.913 (3.92), 1.172 (0.61), 1.298 (7.01), 1.313 (7.15), 1.363 (0.58), 1.387 (0.78), 1.405 (0.87), 1.422 (0.91), 1.445 (0.73), 1.464 (0.64), 1.483 (0.45), 1.578 (0.53), 1.597 (0.64), 1.612 (0.86), 1.621 (0.62), 1.636 (0.62), 1.722 (0.65), 1.737 (0.65), 1.746 (0.66), 1.988 (1.14), 2.188 (13.60), 2.327 (0.81), 2.669 (0.77), 3.867 (16.00), 4.757 (0.62), 4.773 (1.19), 4.788 (1.18), 4.803 (0.61), 6.935 (2.45), 6.948 (2.45), 7.628 (2.37), 7.642 (2.38), 7.660 (2.73), 7.683 (2.67), 7.960 (2.69), 7.973 (2.58), 9.587 (2.92)。

[4210] 中间体78

[4211] 4-溴-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



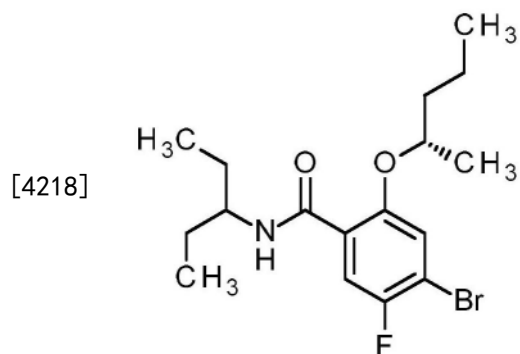
[4213] 以与中间体76类似的方式,由中间体66和2-氟-6-甲基苯胺合成。

[4214] LC-MS (方法A): $R_t = 1.60\text{min}$; MS (ESI^{pos}): $m/z = 412 [M+H]^+$ 。

[4215] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.863 (4.41), 0.882 (9.67), 0.900 (4.96), 1.154 (0.51), 1.172 (1.00), 1.190 (0.52), 1.276 (8.57), 1.291 (8.62), 1.322 (0.59), 1.331 (0.67), 1.340 (0.78), 1.358 (0.83), 1.365 (0.92), 1.372 (0.79), 1.382 (0.96), 1.398 (0.92), 1.414 (0.84), 1.427 (0.92), 1.446 (0.87), 1.464 (0.48), 1.526 (0.42), 1.539 (0.71), 1.559 (0.80), 1.574 (1.06), 1.584 (0.78), 1.598 (0.77), 1.681 (0.50), 1.696 (0.77), 1.711 (0.82), 1.721 (0.80), 1.755 (0.47), 1.988 (1.85), 2.257 (16.00), 2.303 (0.44), 4.018 (0.45), 4.035 (0.45), 4.684 (0.76), 4.700 (1.44), 4.715 (1.41), 4.729 (0.74), 7.098 (1.05), 7.119 (3.75), 7.136 (3.06), 7.224 (1.05), 7.238 (1.32), 7.243 (1.63), 7.257 (1.32), 7.277 (0.61), 7.583 (5.97), 7.599 (3.30), 7.605 (3.58), 9.600 (3.47)。

[4216] 中间体79

[4217] 4-溴-5-氟-N-(戊-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



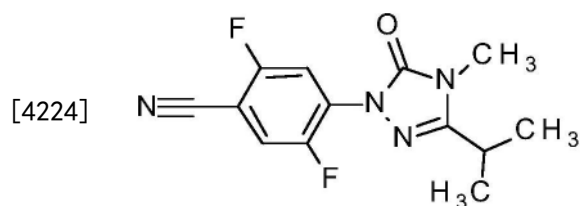
[4219] 以与中间体76类似的方式,由中间体66和戊-3-胺合成。

[4220] LC-MS(方法A): $R_t=1.62\text{min}$;MS(ESI^{neg}): $m/z=372[M-H]^-$ 。

[4221] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.849 (6.80), 0.868 (16.00), 0.889 (13.47), 0.908 (4.47), 1.236 (7.73), 1.251 (7.64), 1.354 (1.75), 1.372 (2.45), 1.391 (2.90), 1.410 (2.75), 1.429 (1.79), 1.494 (0.58), 1.512 (1.53), 1.526 (2.19), 1.544 (2.51), 1.559 (2.27), 1.571 (1.81), 1.596 (1.55), 1.612 (1.25), 1.626 (0.97), 1.638 (0.97), 3.761 (1.08), 3.780 (1.28), 4.681 (0.79), 4.696 (1.44), 4.711 (1.42), 4.726 (0.75), 7.524 (2.62), 7.538 (2.63), 7.564 (2.68), 7.587 (2.65), 7.851 (1.45), 7.873 (1.44)。

[4222] 中间体80

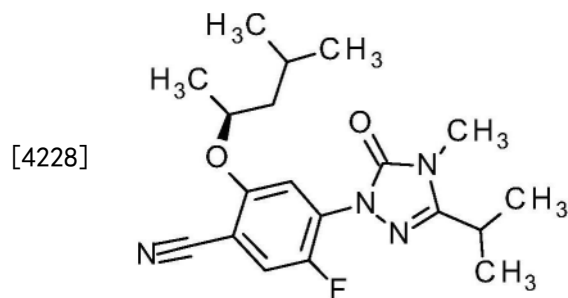
[4223] 2,5-二氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苄腈



[4225] 将4-甲基-5-(丙-2-基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(2.91g, 20.6mmol)和碳酸钾(5.70g, 41.2mmol)混悬于乙腈(50ml)。加入2,4,5-三氟苄腈(2.4ml, 21mmol)并将该混合物回流过夜。将该混合物冷却并将析出物过滤。将固体用乙腈洗涤并将合并的洗出物浓缩。将所得固体洗涤,用己烷研磨并过滤。将固体用己烷洗涤和干燥,得到所需产物(5.3g, 91%产率)。

[4226] 中间体81

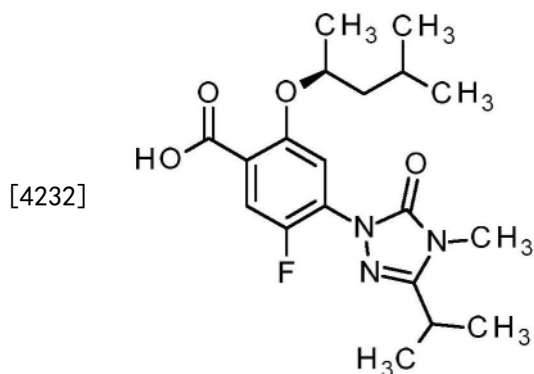
[4227] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]苄腈



[4229] 将氢化钠(115mg, 60%纯度, 2.87mmol)混悬于乙腈(10mL)。将(2S)-4-甲基戊-2-醇(230 μ l, 1.8mmol)作为在乙腈(5mL)中的溶液加入。将该混合物在室温搅拌30分钟。加入2,5-二氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苄腈(中间体80, 400mg, 1.44mmol)并将该混合物在室温搅拌过夜。将该反应用甲醇(5mL)和水(2mL)淬灭并浓缩。将所得残余物溶于乙酸乙酯, 用水洗涤(2x), 干燥并浓缩。将该粗制产物使用反相制备型HPLC纯化, 得到所需产物(358mg, 69%产率)。

[4230] 中间体82

[4231] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]苯甲酸



[4233] 将5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]苄腈(中间体81, 328mg, 910 μ mol)溶于乙醇(3mL)。加入氢氧化钠溶液(~22%在水中, 3mL)并将该混合物在90℃搅拌过夜。将该混合物冷却至室温并浓缩。将该残余物用水稀释并用乙酸乙酯(3x)萃取。将水层使用1N盐酸酸化至pH 3。将水相用乙酸乙酯(3x)萃取并将合并的有机级分干燥并浓缩。制备型反相色谱得到所需产物(262mg, 75%产率)。

[4234] 中间体83

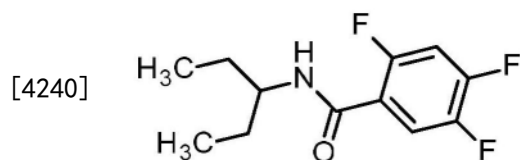
[4235] 2,4,5-三氟-N-(2-甲基苯基)苯甲酰胺



[4237] 将2,4,5-三氟苯甲酸(6.00g, 34.1mmol)和2-甲基苯胺(5.48g, 51.1mmol)溶于二氯甲烷(100ml)。加入三乙胺(6.88g, 68.1mmol)和HATU(19.4g, 51.1mmol)。将该混合物在室温搅拌1h。将该反应混合物用盐酸水溶液(1N)、饱和碳酸钠溶液和盐水洗涤。将有机层干燥并浓缩, 得到7.6g所需产物(84%产率)。

[4238] 中间体84

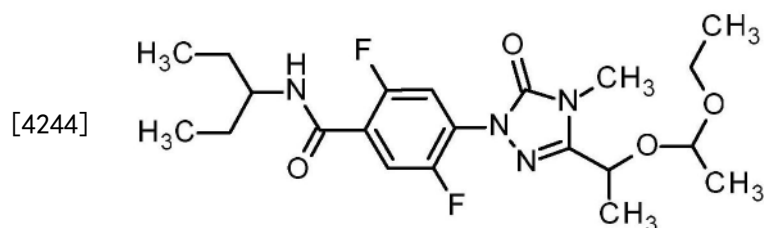
[4239] 2,4,5-三氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺



[4241] 以与中间体83类似的方式,使用2,4,5-三氟苯甲酸和戊-3-胺合成。

[4242] 中间体85

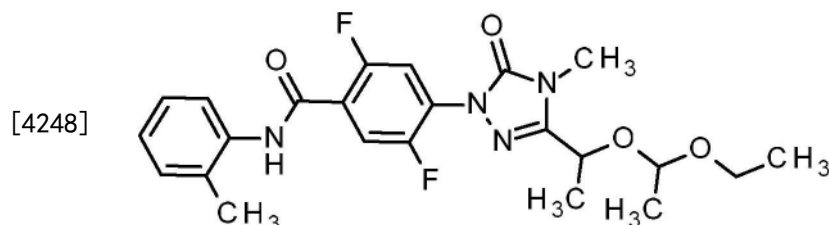
[4243] 4-{3-[1-(1-乙氧基乙氧基)乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2,5-二氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺



[4245] 将2,4,5-三氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺(中间体84,1.00g,4.08mmol)和5-[1-(1-乙氧基乙氧基)乙基]-4-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(中间体4,1.00g,4.65mmol)溶于乙腈(20mL)。加入碳酸钾(1.00g,7.24mmol)并将该混合物在80℃搅拌过夜。将该混合物浓缩,混悬于水中并用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥并浓缩。将该粗制产物使用柱色谱纯化,得到所需产物(300mg,16%产率)。

[4246] 中间体86

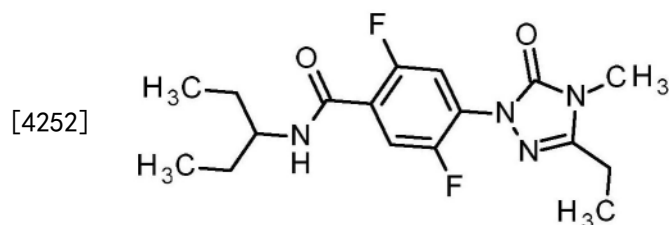
[4247] 4-{3-[1-(1-乙氧基乙氧基)乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2,5-二氟-N-(2-甲基苯基)苯甲酰胺



[4249] 以与中间体83类似的方式,使用中间体4合成。

[4250] 中间体87

[4251] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,5-二氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺

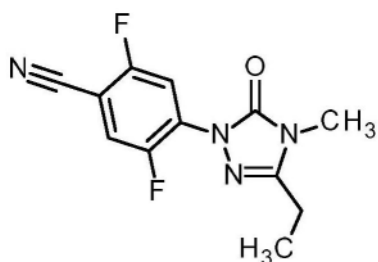


[4253] 以与中间体85类似的方式,使用中间体84和3-乙基-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮合成。

[4254] 中间体88

[4255] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,5-二氟苄腈

[4256]



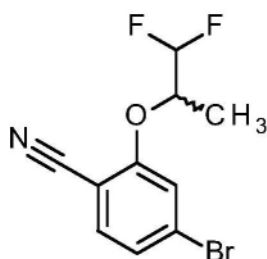
[4257] 将5-乙基-4-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(3.00g, 23.6mmol)和碳酸钾(6.52g, 47.2mmol)混悬于乙腈(50ml)。将该混合物回流搅拌过夜。将该混合物过滤并将滤饼用乙腈洗涤。将该溶剂浓缩并将该残余物用己烷研磨,得到所需的中间体。

[4258] LC-MS(方法A): $R_t=0.93\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=265[M+H]^+$

[4259] 中间体89

[4260] 4-溴-2-{[1,1-二氟丙-2-基]氧基}苄腈(外消旋体)

[4261]



[4262] 以与中间体62类似的方式,由4-溴-2-氟苄腈和1,1-二氟丙-2-醇合成。

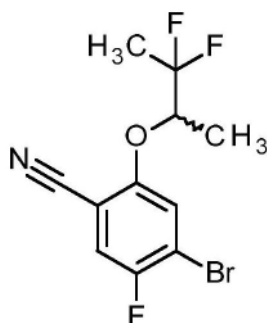
[4263] LC-MS(方法A): $R_t=1.23\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=276[M+H]^+$

[4264] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.331 (16.00), 1.344 (9.60), 1.347 (15.75), 2.518 (2.46), 2.522 (1.72), 2.673 (0.49), 3.350 (3.94), 3.380 (4.43), 3.387 (1.48), 3.401 (1.35), 3.404 (1.72), 3.409 (0.49), 3.414 (0.49), 3.416 (0.49), 5.072 (0.74), 5.080 (0.86), 5.088 (0.86), 5.096 (0.98), 5.100 (1.48), 5.108 (1.60), 5.116 (1.48), 5.124 (1.60), 5.136 (0.86), 5.144 (0.74), 5.152 (0.62), 6.108 (2.58), 6.115 (2.46), 6.245 (4.80), 6.252 (4.92), 6.381 (2.22), 6.389 (2.34), 7.362 (8.25), 7.366 (7.51), 7.383 (8.12), 7.386 (8.86), 7.707 (15.14), 7.727 (13.54), 7.740 (9.60), 7.744 (9.48)。

[4265] 中间体90

[4266] 4-溴-2-{[3,3-二氟丁-2-基]氧基}-5-氟苄腈(外消旋体)

[4267]



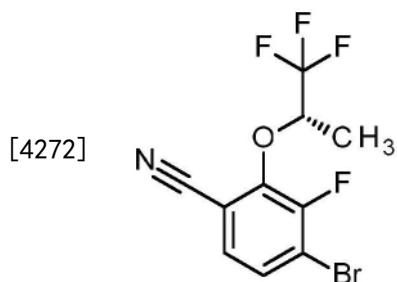
[4268] 以与中间体62类似的方式,由4-溴-2,5-二氟苄腈和3,3-二氟丁-2-醇合成。

[4269] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.343 (12.26), 1.359 (12.22), 1.665 (8.25), 1.692 (0.75), 1.714 (16.00), 1.763 (7.25), 2.518 (1.70), 2.522 (1.10), 2.727 (2.33),

2.888(2.89), 3.318(0.56), 3.347(0.56), 5.009(0.92), 5.016(0.51), 5.025(1.05), 5.031(1.32), 5.040(0.76), 5.047(1.30), 5.055(1.04), 5.062(0.52), 5.071(0.91), 5.756(1.06), 7.896(6.28), 7.910(6.32), 7.972(9.05), 7.993(8.72), 8.149(0.67), 8.162(0.72), 8.166(0.75), 8.170(0.72), 8.179(0.72), 8.184(0.83), 8.186(0.81), 8.200(0.68)。

[4270] 中间体91

[4271] 4-溴-3-氟-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苕腈

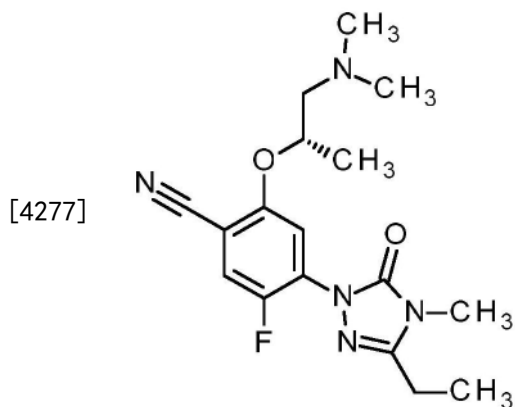


[4273] 以与中间体62类似的方式,由4-溴-2,3-二氟苕腈和(S)-1,1,1-三氟丙醇合成。

[4274] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.378(1.16), 1.395(1.13), 1.437(1.13), 1.453(1.16), 1.525(15.67), 1.541(16.00), 2.518(1.82), 2.523(1.27), 2.728(4.04), 2.888(4.76), 5.172(1.31), 5.189(3.21), 5.205(4.23), 5.221(3.08), 5.236(1.19), 7.656(4.97), 7.661(5.29), 7.678(9.93), 7.682(11.32), 7.719(9.88), 7.734(9.24), 7.741(5.13), 7.756(4.79), 7.763(0.86), 7.950(0.58)。

[4275] 中间体92

[4276] 2-{[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基}-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟苕腈

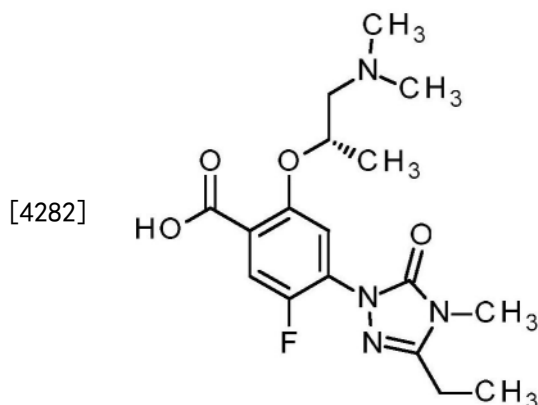


[4278] 向冷却至0℃的(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-醇(234mg, 2.27mmol)在THF(16ml, 200mmol)中的溶液中缓慢添加氢化钠(90.8mg, 60%在矿物油中, 2.27mmol)。将4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,5-二氟苕腈(中间体88, 500mg, 1.89mmol)作为在THF(3mL)中的溶液加入。将该混合物在0℃搅拌30min并温热至室温过夜。将该反应用盐水淬灭并将该混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到所需的中间体(600mg, 91%产率)。

[4279] LC-MS(方法A): $R_t = 0.63\text{min}$; MS(ESIpos): $m/z = 349 [M+H]^+$

[4280] 中间体93

[4281] 2- {[(2S) -1- (二甲基氨基) 丙-2-基] 氧基} -4- (3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基) -5-氟苯甲酸

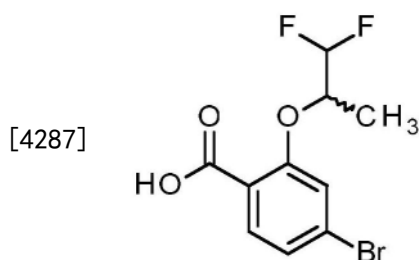


[4283] 向2- {[(2S) -1- (二甲基氨基) 丙-2-基] 氧基} -4- (3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基) -5-氟苄腈 (中间体92, 600mg, 1.73mmol) 在乙醇 (20ml) 中的溶液中加入氢氧化钠水溶液 (2N, 20ml) 并将所得混合物加热至90℃持续2小时。将所得溶液冷却至室温并用水稀释。将水相用乙酸乙酯洗涤, 用盐酸 (1N) 酸化并用二氯甲烷洗涤。将水相浓缩并将该残余物使用制备型HPLC纯化, 得到所需的中间体 (230mg, 36% 产率)

[4284] LC-MS (方法A) : $R_t = 0.60\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 367 [M+H]^+$

[4285] 中间体94

[4286] 4-溴-2- {[1,1-二氟丙-2-基] 氧基} 苯甲酸 (外消旋体)



[4288] 以与中间体65类似的方式, 由中间体89合成。

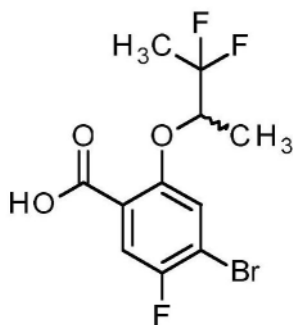
[4289] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.09\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 295 [M+H]^+$

[4290] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.281 (15.80), 1.297 (16.00), 2.518 (2.76), 2.523 (1.90), 4.864 (0.72), 4.873 (0.92), 4.880 (0.96), 4.892 (1.38), 4.901 (1.40), 4.909 (1.37), 4.918 (1.44), 4.928 (0.93), 4.936 (0.86), 4.944 (0.67), 6.017 (2.51), 6.026 (2.42), 6.155 (3.98), 6.163 (3.96), 6.292 (2.14), 6.300 (2.21), 7.252 (7.16), 7.256 (7.23), 7.272 (7.63), 7.277 (7.92), 7.517 (10.22), 7.521 (9.92), 7.559 (15.54), 7.580 (13.27)。

[4291] 中间体95

[4292] 4-溴-2- {[3,3-二氟丁-2-基] 氧基} -5-氟苯甲酸 (外消旋体)

[4293]



[4294] 以与中间体65类似的方式,由中间体90合成。

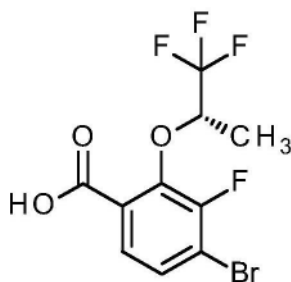
[4295] LC-MS (方法A): $R_t = 1.16\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 327 [M+H]^+$

[4296] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.282 (13.39), 1.298 (13.29), 1.346 (0.58), 1.362 (0.57), 1.644 (0.63), 1.654 (8.31), 1.693 (1.28), 1.703 (16.00), 1.751 (7.31), 2.518 (2.11), 2.522 (1.44), 4.847 (0.98), 4.854 (0.65), 4.863 (1.13), 4.870 (1.87), 4.878 (0.76), 4.886 (1.91), 4.893 (1.06), 4.901 (0.70), 4.908 (0.93), 7.587 (10.62), 7.610 (9.76), 7.670 (6.89), 7.684 (7.00), 7.751 (0.69), 7.766 (0.70), 7.772 (0.68), 7.788 (0.66), 7.866 (0.68), 7.880 (0.68), 7.890 (0.69), 7.904 (0.66)。

[4297] 中间体96

[4298] 4-溴-3-氟-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酸

[4299]



[4300] 以与中间体65类似的方式,由中间体91合成。

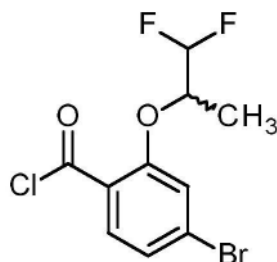
[4301] LC-MS (方法A): $R_t = 1.20\text{min}$; MS (ESI neg): $m/z = 329 [M-H]^-$

[4302] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.303 (0.76), 1.343 (1.08), 1.353 (1.37), 1.360 (1.30), 1.368 (1.19), 1.443 (15.98), 1.458 (16.00), 2.518 (2.59), 2.523 (1.81), 4.910 (1.21), 4.926 (3.04), 4.942 (3.93), 4.958 (2.92), 4.974 (1.23), 5.758 (1.44), 7.535 (4.20), 7.539 (4.02), 7.557 (8.36), 7.561 (10.33), 7.584 (8.25), 7.588 (1.84), 7.599 (7.64), 7.605 (3.10), 7.609 (0.89), 7.620 (3.90), 13.488 (0.63)。

[4303] 中间体97

[4304] 4-溴-2-{[1,1-二氟丙-2-基]氧基}苯甲酰氯(外消旋体)

[4305]

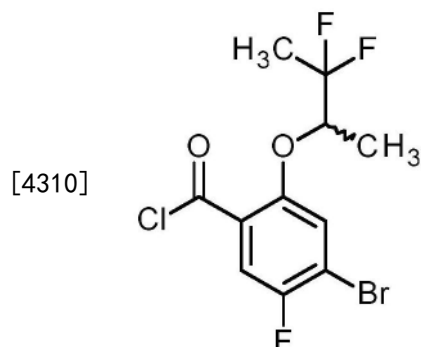


[4306] 以与中间体68类似的方式,由中间体94合成。

[4307] LC-MS (方法A) [甲酯]:MS (ESIpos):m/z=308[M+H]⁺。

[4308] 中间体98

[4309] 4-溴-2-{[3,3-二氟丁-2-基]氧基}-5-氟苯甲酰氯(外消旋体)

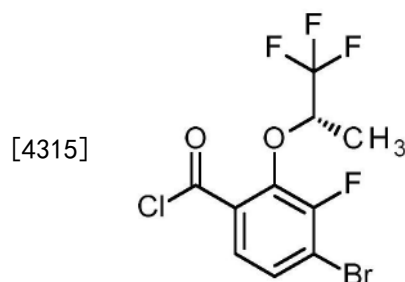


[4311] 以与中间体68类似的方式,由中间体95合成。

[4312] LC-MS (方法A) [甲酯]:MS (ESIpos):m/z=340[M+H]⁺。

[4313] 中间体99

[4314] 4-溴-3-氟-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰氯

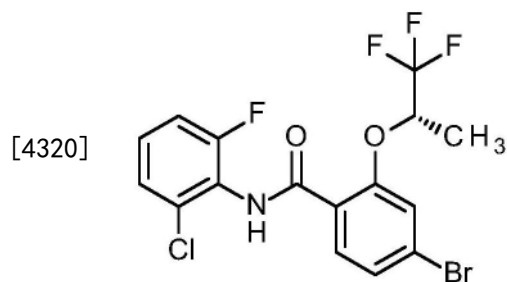


[4316] 以与中间体68类似的方式,由中间体96合成。

[4317] LC-MS (方法A) [甲酯]:MS (ESIpos):m/z=344[M+H]⁺。

[4318] 中间体100

[4319] 4-溴-N-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



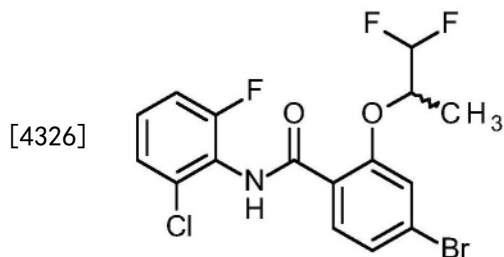
[4321] 以与中间体70类似的方式,由中间体69和2-氯-6-氟苯胺合成。

[4322] LC-MS (方法A):R_t=1.41min;MS (ESIpos):m/z=440[M+H]⁺

[4323] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.448 (6.01), 1.464 (6.02), 2.085 (16.00), 2.518 (1.99), 2.523 (1.32), 5.477 (0.92), 5.492 (1.19), 5.509 (0.89), 5.758 (5.07), 7.320 (0.62), 7.340 (1.42), 7.357 (0.90), 7.364 (1.25), 7.374 (2.05), 7.394 (3.12), 7.408 (1.65), 7.419 (2.92), 7.425 (3.65), 7.440 (0.76), 7.504 (2.49), 7.524 (1.85), 7.674 (2.93), 9.864 (4.29)。

[4324] 中间体101

[4325] 4-溴-N-(2-氯-6-氟苯基)-2-[[1,1-二氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺(外消旋体)



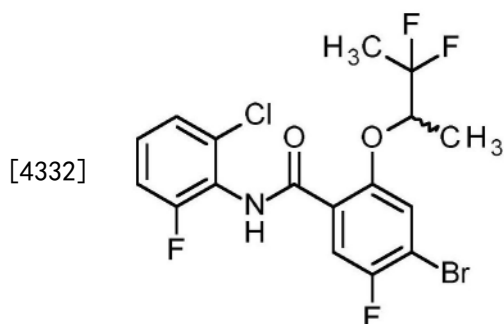
[4327] 以与中间体70类似的方式,由中间体97和2-氯-6-氟苯胺合成。

[4328] LC-MS(方法A): $R_t=1.37\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=422[M+H]^+$

[4329] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.363 (16.00), 1.378 (16.00), 2.518 (7.70), 2.523 (5.05), 3.300 (0.84), 3.377 (0.60), 5.075 (1.92), 5.085 (1.86), 5.091 (1.86), 5.101 (1.92), 5.758 (1.50), 6.127 (1.92), 6.136 (1.86), 6.265 (3.61), 6.273 (3.67), 6.403 (1.80), 6.411 (1.80), 7.319 (1.86), 7.323 (2.17), 7.342 (9.50), 7.362 (7.76), 7.367 (9.08), 7.378 (2.59), 7.392 (2.11), 7.398 (4.63), 7.411 (4.93), 7.418 (4.03), 7.427 (9.26), 7.432 (10.89), 7.447 (2.59), 7.452 (2.05), 7.632 (12.15), 7.653 (7.34), 9.699 (11.49)。

[4330] 中间体102

[4331] 4-溴-N-(2-氯-6-氟苯基)-2-[[3,3-二氟丁-2-基]氧基]-5-氟苯甲酰胺(外消旋体)



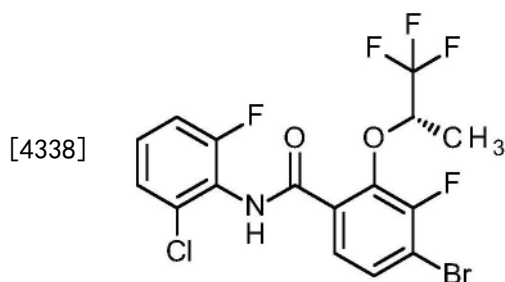
[4333] 以与中间体70类似的方式,由中间体98和2-氯-6-氟苯胺合成。

[4334] LC-MS(方法A): $R_t=1.42\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=454[M+H]^+$

[4335] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.154 (4.72), 1.172 (9.81), 1.190 (4.75), 1.237 (1.07), 1.332 (12.43), 1.347 (12.37), 1.383 (0.42), 1.642 (8.41), 1.691 (16.00), 1.712 (0.70), 1.739 (7.28), 1.987 (15.86), 2.084 (11.61), 2.518 (7.06), 2.522 (4.84), 4.000 (1.15), 4.017 (3.46), 4.035 (3.49), 4.053 (1.15), 4.988 (0.84), 5.011 (1.60), 5.028 (1.60), 5.050 (0.76), 7.327 (1.21), 7.331 (1.32), 7.347 (2.53), 7.350 (3.15), 7.357 (1.57), 7.367 (1.91), 7.374 (2.36), 7.383 (1.55), 7.397 (1.29), 7.403 (2.98), 7.417 (3.37), 7.423 (3.04), 7.429 (6.16), 7.435 (8.69), 7.449 (1.74), 7.455 (1.27), 7.543 (5.01), 7.564 (5.06), 7.763 (4.44), 7.777 (4.44), 9.933 (5.48)。

[4336] 中间体103

[4337] 4-溴-N-(2-氯-6-氟苯基)-3-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



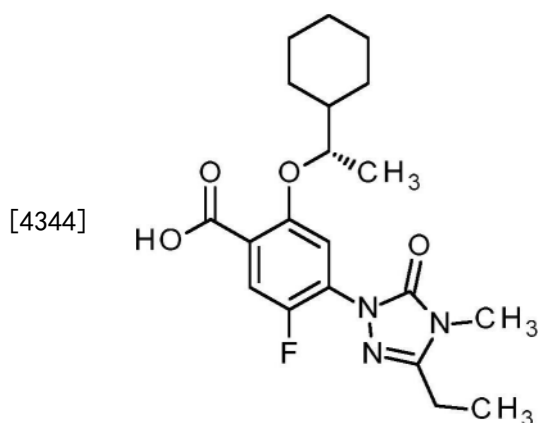
[4339] 以与中间体70类似的方式,由中间体99和2-氯-6-氟苯胺合成。

[4340] LC-MS (方法A): $R_t = 1.43\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 458 [M+H]^+$

[4341] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.053 (0.80), 1.330 (0.50), 1.348 (0.50), 1.363 (0.57), 1.378 (0.46), 1.418 (15.92), 1.434 (16.00), 2.518 (4.32), 2.523 (3.05), 4.945 (1.22), 4.961 (2.98), 4.977 (3.86), 4.993 (2.79), 5.010 (1.07), 7.345 (5.00), 7.348 (4.93), 7.365 (7.33), 7.369 (7.98), 7.376 (2.18), 7.385 (2.29), 7.393 (3.02), 7.400 (1.87), 7.414 (1.37), 7.421 (3.63), 7.434 (4.35), 7.443 (8.10), 7.450 (8.78), 7.464 (1.83), 7.469 (1.03), 7.660 (3.78), 7.675 (4.09), 7.681 (3.63), 7.696 (3.32), 10.345 (6.42)。

[4342] 中间体104

[4343] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟苯甲酸



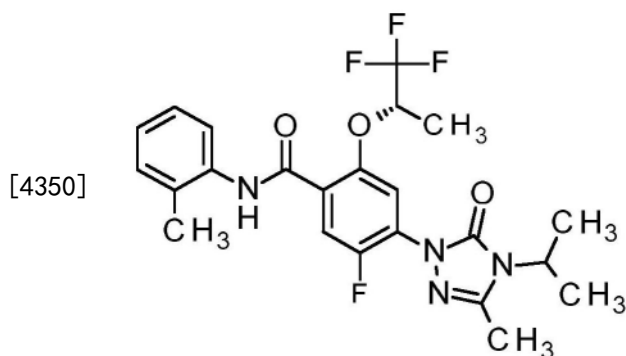
[4345] 以与中间体39类似的方式由中间体15和(1S)-1-环己基乙醇合成。

[4346] LC-MS (方法A): $R_t = 1.25\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 392 [M+H]^+$

[4347] 实验部分-实施例

[4348] 实施例1

[4349] 5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲基苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



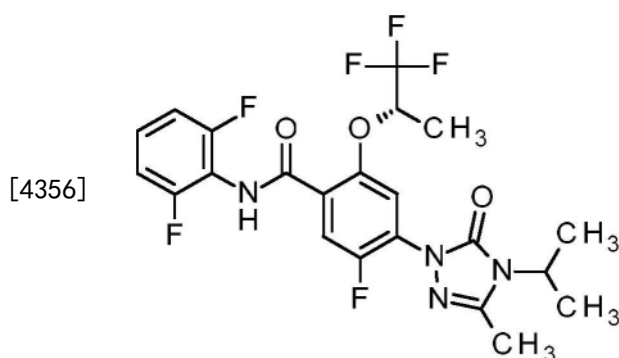
[4351] 向5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸(中间体39,98.0mg,0.25mmol,1.00当量)和催化的DMF在无水DCM(0.65mL,0.40mol/L)中的在0℃搅拌的溶液中滴加草酰氯(34.9mg,0.28mmol,1.10当量)。将所得混合物温热至室温,搅拌1h并减压浓缩。将该残余物在无水DCM(0.83mL,0.30mol/L)中的溶液滴加至邻甲苯胺(29.5mg,0.28mmol,1.10当量)和三乙胺(27.8mg,0.28mmol,1.10当量)在无水DCM(0.92mL,0.30mol/L)中的0℃搅拌溶液中。完成加入后,将该混合物温热至室温并搅拌1h。将1.0M盐酸水溶液加至该混合物中并用DCM(3×)萃取。将该合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(硫酸镁)并减压浓缩。将该残余物用快速柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),得到所需产物(103mg,86%)。

[4352] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.56 (d, 6H), 1.62 (d, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.34 (sep, 1H), 4.83-4.98 (q, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.03 (s, 1H)。

[4353] MS (ESIpos): m/z = 481 (M+H) $^+$ 。

[4354] 实施例2

[4355] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[4357] 以与实施例1类似的方式,由中间体39和2,6-二氟苯胺合成。

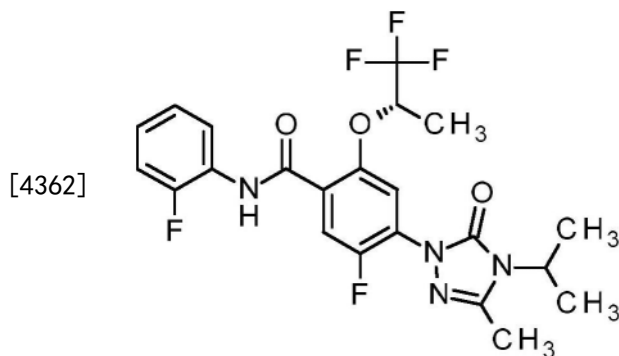
[4358] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.56 (d, 6H), 1.64 (d, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.34 (sep, 1H), 4.85-4.99 (m, 1H), 6.94-7.05 (m, 2H), 7.19-7.30 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.98 (s, 1H)。

[4359] MS (ESIpos): m/z = 503 (M+H) $^+$ 。

[4360] 实施例3

[4361] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三

唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



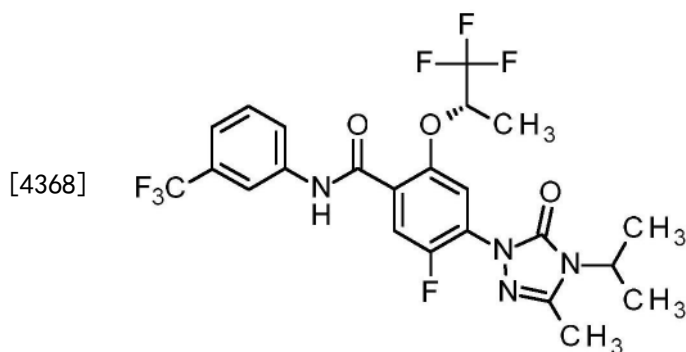
[4363] 以与实施例1类似的方式,由中间体39和2-氟苯胺合成。

[4364] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.56 (d, 6H), 1.66 (d, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.34 (sep, 1H), 4.86-5.01 (m, 1H), 7.04-7.23 (m, 3H), 7.48 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.54 (td, 1H), 9.77 (s, 1H)。

[4365] MS (ESIpos): $m/z = 485 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[4366] 实施例4

[4367] 5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



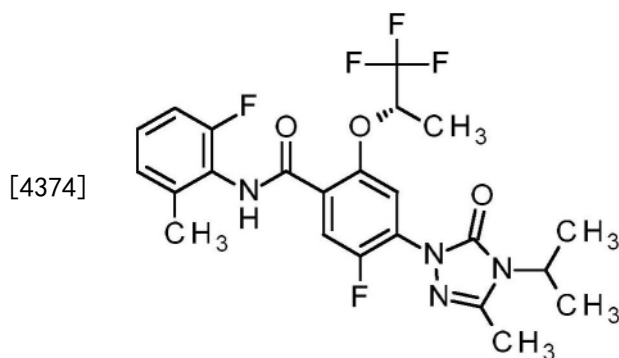
[4369] 以与实施例1类似的方式,由中间体39和3-(三氟甲基)苯胺合成。

[4370] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.56 (d, 6H), 1.66 (d, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.33 (sep, 1H), 4.88-5.01 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 9.62 (s, 1H)。

[4371] MS (ESIpos): $m/z = 535 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[4372] 实施例5

[4373] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



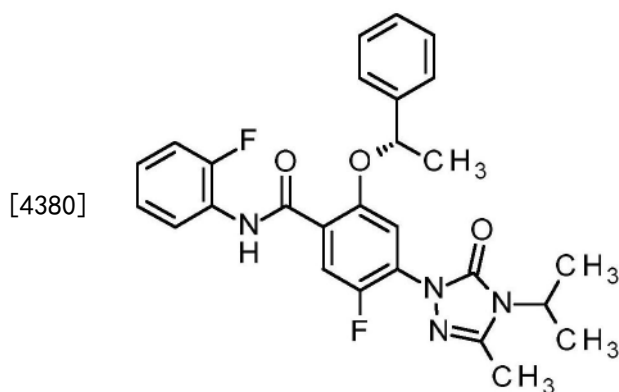
[4375] 以与实施例1类似的方式,由中间体39和2-氟-6-甲基苯胺合成。

[4376] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.56 (d, 6H), 1.64 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.34 (sep, 1H), 4.87-5.00 (m, 1H), 6.96-7.09 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.87 (s, 1H)。

[4377] MS (ESIpos): $m/z = 499$ (M+H) $^+$ 。

[4378] 实施例6

[4379] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺



[4381] 以与实施例1类似的方式,由中间体41和2-氟苯胺合成。

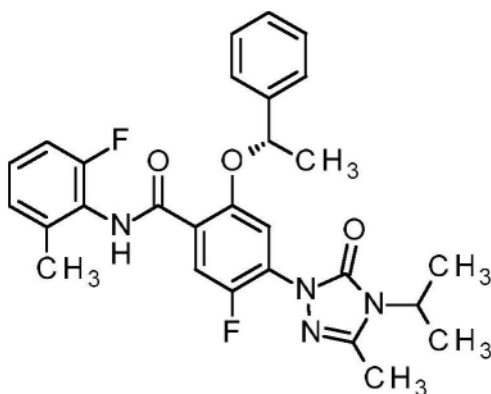
[4382] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.52 (d, 6H), 1.84 (d, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.30 (sep, 1H), 5.61 (q, 1H), 7.04-7.44 (m, 9H), 8.11 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 10.5 (s, 1H)。

[4383] MS (ESIpos): $m/z = 493$ (M+H) $^+$ 。

[4384] 实施例7

[4385] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺

[4386]



[4387] 以与实施例1类似的方式,由中间体41和2-氟-6-甲基苯胺合成。

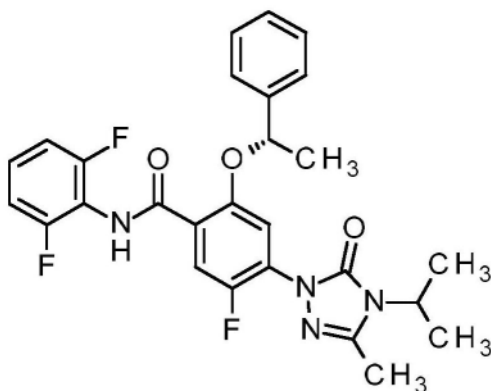
[4388] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.53 (d, 6H), 1.78 (d, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.32 (sep, 1H), 5.61 (q, 1H), 6.97-7.08 (m, 2H), 7.13-7.22 (m, 1H), 7.28-7.45 (m, 6H), 8.10 (d, 1H), 9.59 (s, 1H)。

[4389] MS (ESI neg): $m/z = 505$ (M-H) $^-$ 。

[4390] 实施例8

[4391] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺

[4392]



[4393] 以与实施例1类似的方式,由中间体41和2,6-二氟苯胺合成。

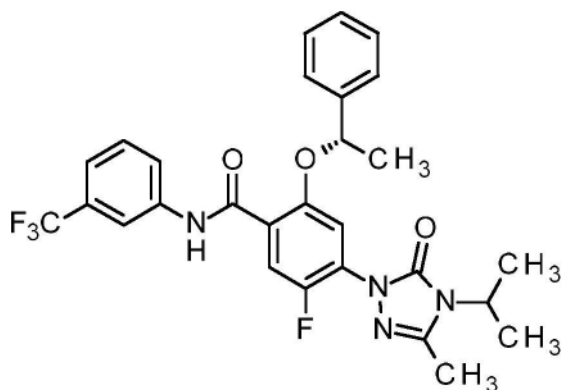
[4394] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.53 (d, 6H), 1.80 (d, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.31 (sep, 1H), 5.61 (q, 1H), 6.96-7.05 (m, 2H), 7.17-7.46 (m, 7H), 8.10 (d, 1H), 9.72 (s, 1H)。

[4395] MS (ESI pos): $m/z = 511$ (M+H) $^+$ 。

[4396] 实施例9

[4397] 5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺

[4398]



[4399] 以与实施例1类似的方式,由中间体41和3-(三氟甲基)苯胺合成。

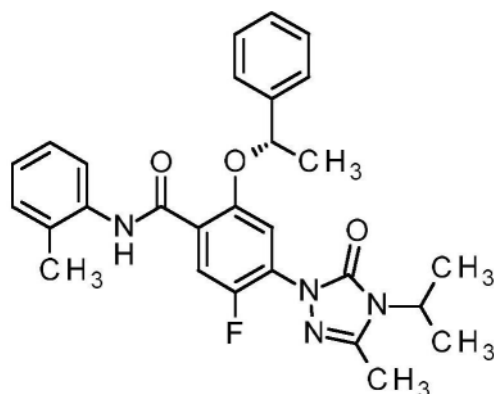
[4400] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.55 (d, 6H), 1.86 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.33 (sep, 1H), 5.61 (q, 1H), 7.32-7.49 (m, 8H), 7.64 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 10.2 (s, 1H)。

[4401] MS (ESI neg): $m/z = 541 (\text{M}-\text{H})^-$ 。

[4402] 实施例10

[4403] 5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲基苯基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺

[4404]



[4405] 以与实施例1类似的方式,由中间体41和2-甲基苯胺合成。

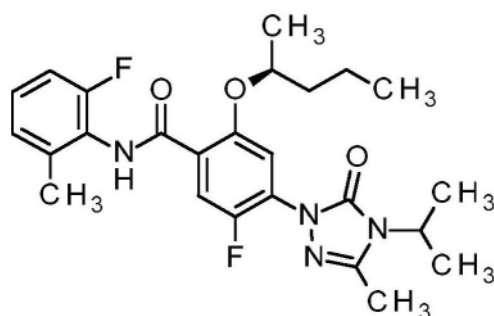
[4406] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.53 (d, 6H), 1.79 (d, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.32 (sep, 1H), 5.62 (q, 1H), 7.06-7.42 (m, 9H), 8.02 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.64 (s, 1H)。

[4407] MS (ESI pos): $m/z = 489 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[4408] 实施例11

[4409] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4410]



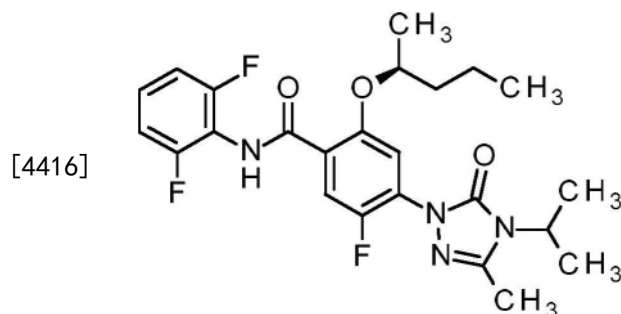
[4411] 以与实施例1类似的方式,由中间体42和2-氟-6-甲基苯胺合成。

[4412] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.95 (t, 3H), 1.38-1.54 (m, 2H), 1.43 (d, 3H), 1.56 (d, 6H), 1.62-1.76 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.35 (sep, 1H), 4.61-4.71 (m, 1H), 6.95-7.09 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.56 (s, 1H)。

[4413] MS (ESIpos): $m/z = 473 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[4414] 实施例12

[4415] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



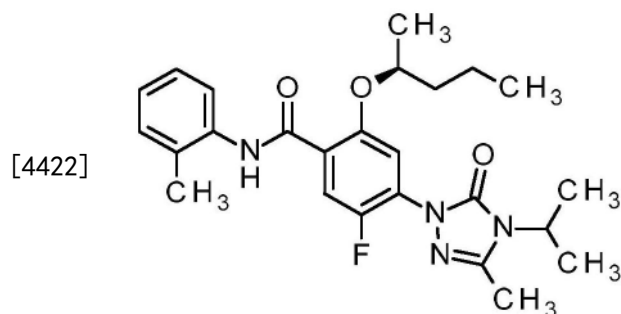
[4417] 以与实施例1类似的方式,由中间体42和2,6-二氟苯胺合成。

[4418] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.96 (t, 3H), 1.38-1.55 (m, 2H), 1.43 (d, 3H), 1.56 (d, 6H), 1.62-1.77 (m, 1H), 1.79-1.93 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 4.35 (sep, 1H), 4.60-4.73 (m, 1H), 6.95-7.04 (m, 2H), 7.16-7.29 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.69 (s, 1H)。

[4419] MS (ESIpos): $m/z = 477 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[4420] 实施例13

[4421] 5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



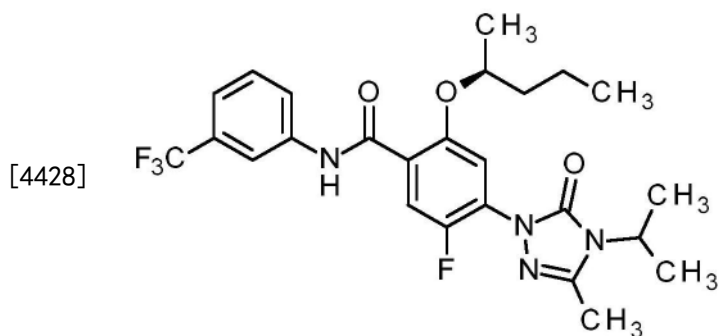
[4423] 以与实施例1类似的方式,由中间体42和2-甲基苯胺合成。

[4424] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.94 (t, 3H), 1.37-1.53 (m, 2H), 1.42 (d, 3H), 1.56 (d, 6H), 1.60-1.74 (m, 1H), 1.77-1.93 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 4.35 (sep, 1H), 4.59-4.72 (m, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.19-7.30 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 9.66 (s, 1H)。

[4425] MS (ESIpos): $m/z = 455 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[4426] 实施例14

[4427] 5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺



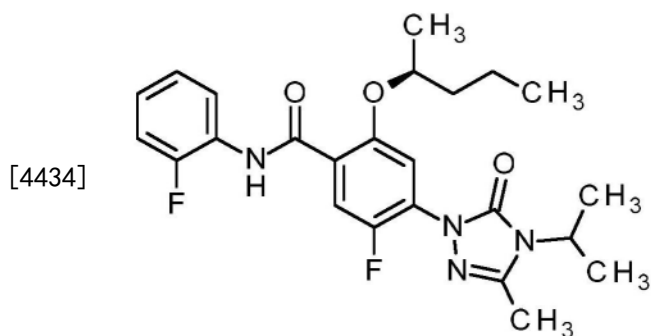
[4429] 以与实施例1类似的方式,由中间体42和3-(三氟甲基)苯胺合成。

[4430] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.00 (t, 3H), 1.41-1.61 (m, 2H), 1.47 (d, 3H), 1.55 (d, 6H), 1.70-1.98 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 4.34 (sep, 1H), 4.61-4.74 (m, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 10.4 (s, 1H)。

[4431] MS (ESIpos): $m/z = 509$ (M+H) $^+$ 。

[4432] 实施例15

[4433] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



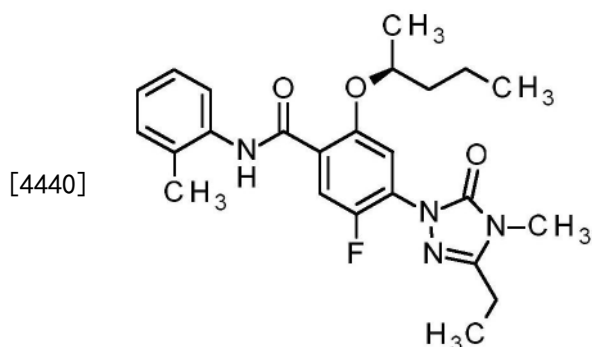
[4435] 以与实施例1类似的方式,由中间体42和2-氟苯胺合成。

[4436] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.96 (t, 3H), 1.35-1.53 (m, 2H), 1.44 (d, 3H), 1.56 (d, 6H), 1.63-1.79 (m, 1H), 1.86-2.01 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 4.35 (sep, 1H), 4.61-4.73 (m, 1H), 7.01-7.22 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.62 (td, 1H), 10.5 (s, 1H)。

[4437] MS (ESIpos): $m/z = 457$ (M+H) $^+$ 。

[4438] 实施例16

[4439] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



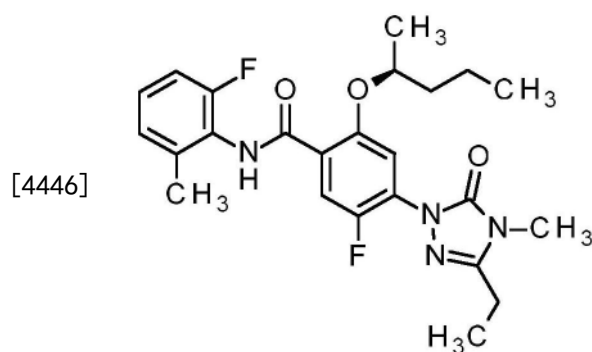
[4441] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和2-甲基苯胺合成。

[4442] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.94 (t, 3H), 1.36 (t, 3H), 1.40-1.54 (m, 2H), 1.43 (d, 3H), 1.60-1.74 (m, 1H), 1.79-1.89 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.65 (q, 2H), 3.33 (s, 3H), 4.59-4.70 (m, 1H), 7.11 (td, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 9.65 (s, 1H)。

[4443] MS (ESIpos): $m/z = 441 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

[4444] 实施例17

[4445] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



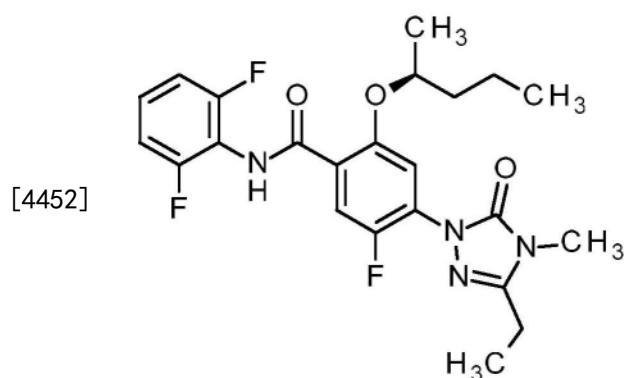
[4447] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和2-氟-6-甲基苯胺合成。

[4448] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.95 (t, 3H), 1.36 (t, 3H), 1.43 (d, 3H), 1.43-1.58 (m, 2H), 1.62-1.75 (m, 1H), 1.77-1.92 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.65 (q, 2H), 3.33 (s, 3H), 4.59-4.71 (m, 1H), 6.95-7.09 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.55 (s, 1H)。

[4449] MS (ESIpos): $m/z = 459 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

[4450] 实施例18

[4451] N-(2,6-二氟苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



[4453] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和2,6-二氟苯胺合成。

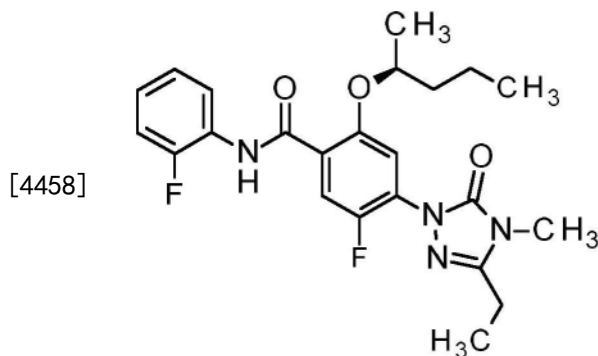
[4454] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.92 (t, 3H), 1.36 (t, 3H), 1.38-1.59 (m, 2H), 1.43 (d, 3H), 1.63-1.77 (m, 1H), 1.79-1.93 (m, 1H), 2.65 (q, 2H), 3.32 (s, 3H), 4.59-4.71 (m, 1H), 6.94-7.05 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.68 (s, 1H)。

[4455] MS (ESIpos): $m/z = 463 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

[4456] 实施例19

[4457] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯

基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



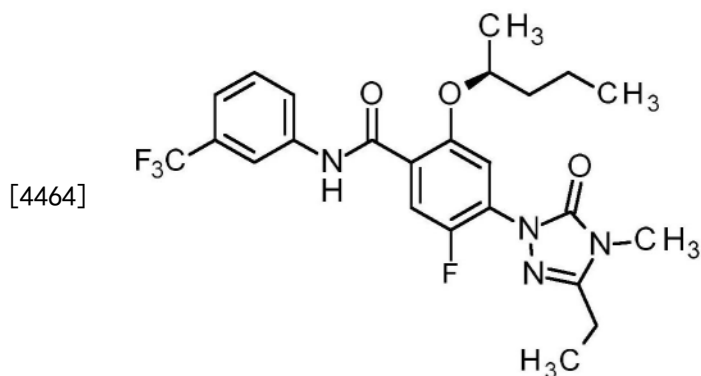
[4459] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和2-氟苯胺合成。

[4460] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.96 (t, 3H), 1.36 (t, 3H), 1.38-1.59 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 1.64-1.78 (m, 1H), 1.86-2.01 (m, 1H), 2.65 (q, 2H), 3.33 (s, 3H), 4.59-4.72 (m, 1H), 7.02-7.22 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.62 (td, 1H), 10.5 (s, 1H)。

[4461] MS (ESIpos): m/z = 445 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[4462] 实施例20

[4463] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺



[4465] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和3-(三氟甲基)苯胺合成。

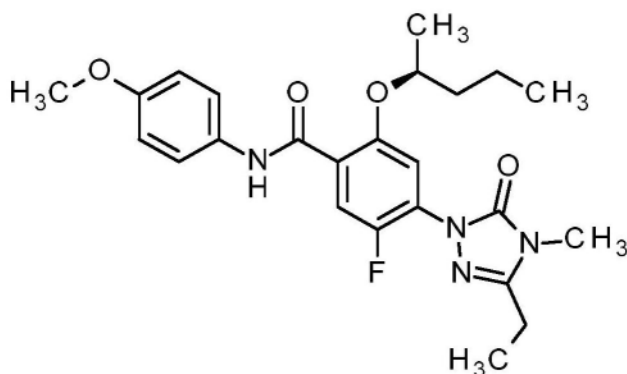
[4466] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.99 (t, 3H), 1.36 (t, 3H), 1.40-1.64 (m, 2H), 1.47 (d, 3H), 1.70-1.99 (m, 2H), 2.65 (q, 2H), 3.33 (s, 3H), 4.60-4.72 (m, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 10.3 (s, 1H)。

[4467] MS (ESIpos): m/z = 495 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[4468] 实施例21

[4469] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(4-甲氧基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4470]

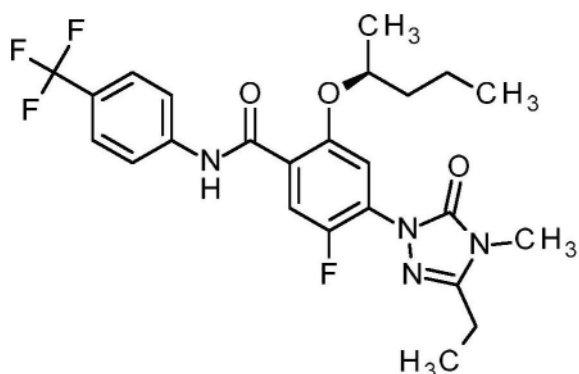


[4471] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和4-甲氧基苯胺合成。

[4472] 实施例22

[4473] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[4-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺

[4474]

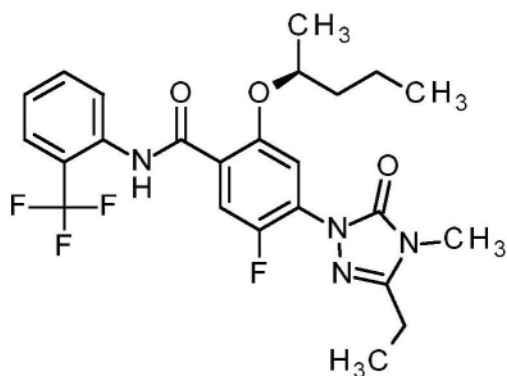


[4475] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和4-(三氟甲基)苯胺合成。

[4476] 实施例23

[4477] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[2-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺

[4478]

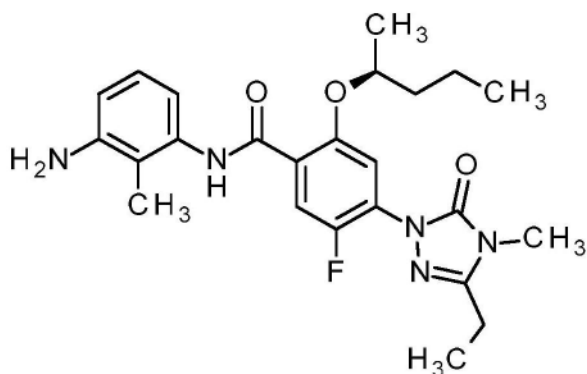


[4479] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和2-(三氟甲基)苯胺合成。

[4480] 实施例24

[4481] N-(3-氨基-2-甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4482]

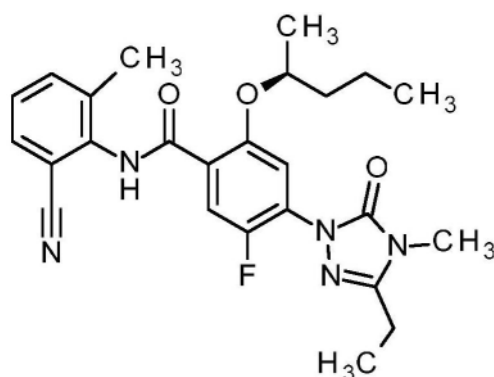


[4483] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和2-甲基苯-1,3-二胺合成。

[4484] 实施例25

[4485] N-(2-氰基-6-甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4486]

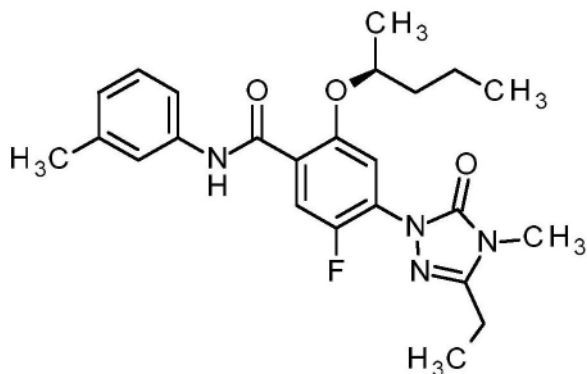


[4487] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和2-氨基-3-甲基苄腈合成。

[4488] 实施例26

[4489] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(3-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

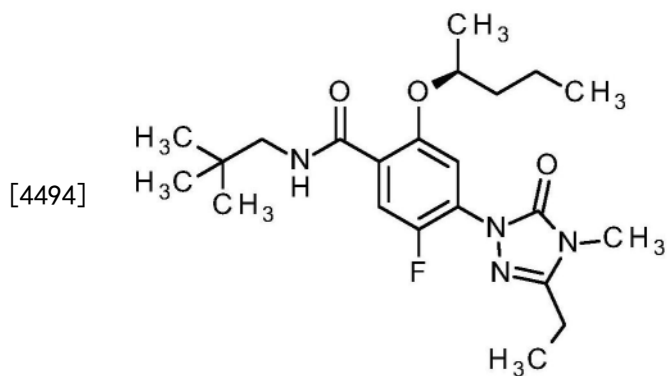
[4490]



[4491] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和间甲苯胺合成。

[4492] 实施例27

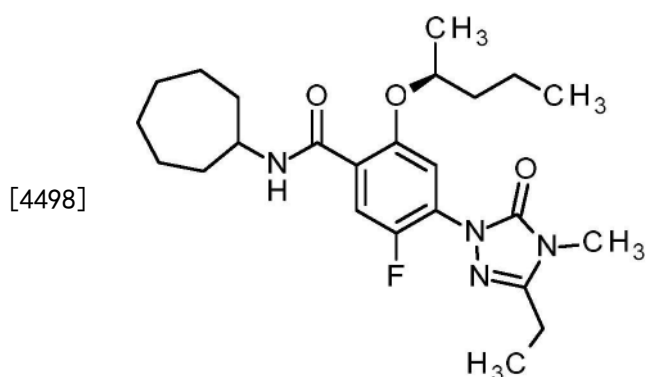
[4493] N-(2,2-二甲基丙基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



[4495] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和2,2-二甲基丙-1-胺合成。

[4496] 实施例28

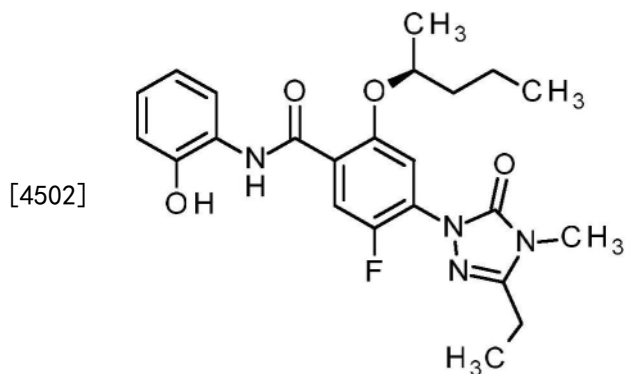
[4497] N-环庚基-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



[4499] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和环庚胺合成。

[4500] 实施例29

[4501] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-羟基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

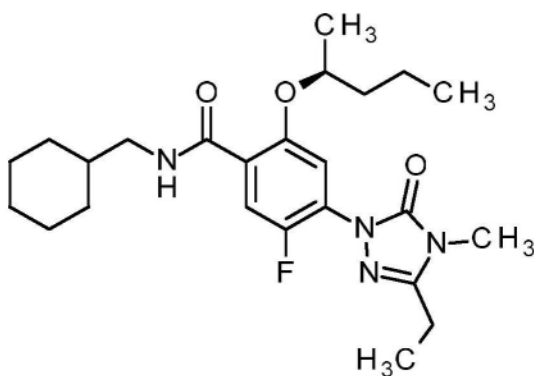


[4503] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和2-氨基苯酚合成。

[4504] 实施例30

[4505] N-(环己基甲基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4506]

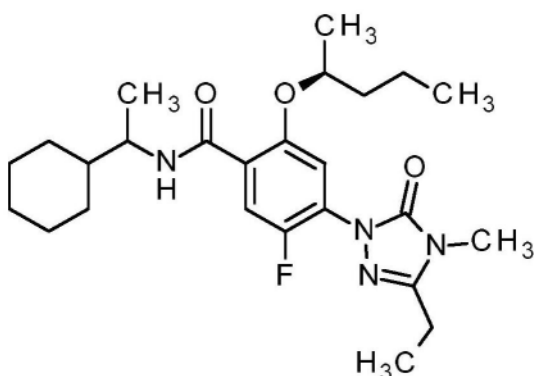


[4507] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和1-环己基甲胺合成。

[4508] 实施例31

[4509] N-(1-环己基乙基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[4510]

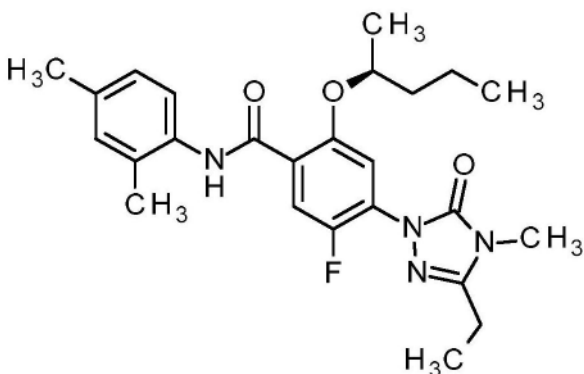


[4511] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和1-环己基乙胺合成。

[4512] 实施例32

[4513] N-(2,4-二甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4514]

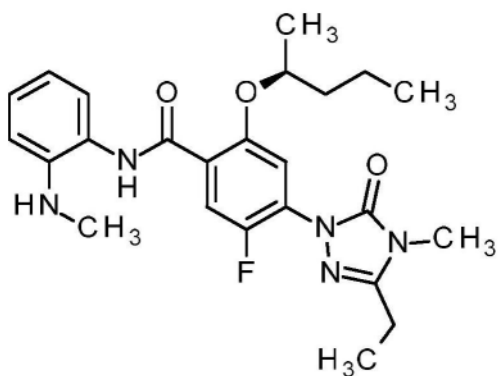


[4515] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和2,4-二甲基苯胺合成。

[4516] 实施例33

[4517] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-[2-(甲基氨基)苯基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4518]

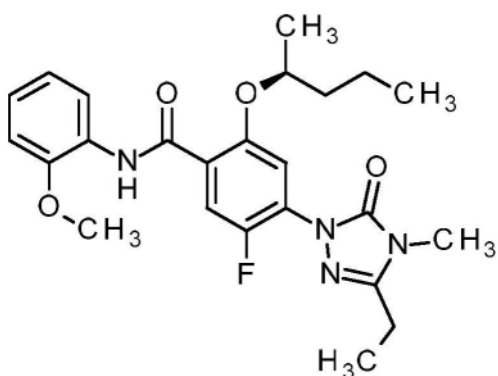


[4519] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和N-甲基苯-1,2-二胺合成。

[4520] 实施例34

[4521] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-甲氧基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4522]

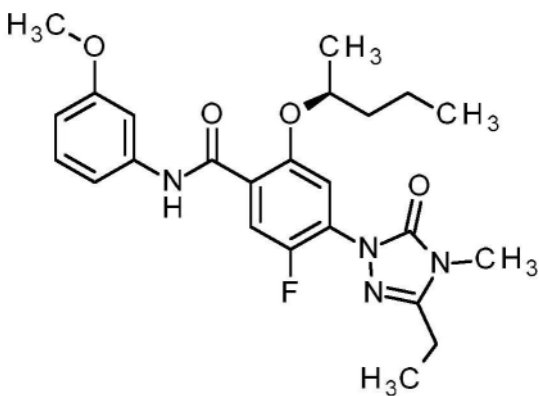


[4523] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和2-甲氧基苯胺合成。

[4524] 实施例35

[4525] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(3-甲氧基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4526]

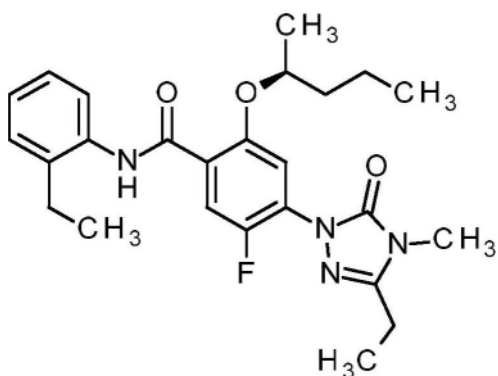


[4527] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和3-甲氧基苯胺合成。

[4528] 实施例36

[4529] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2-乙基苯基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4530]

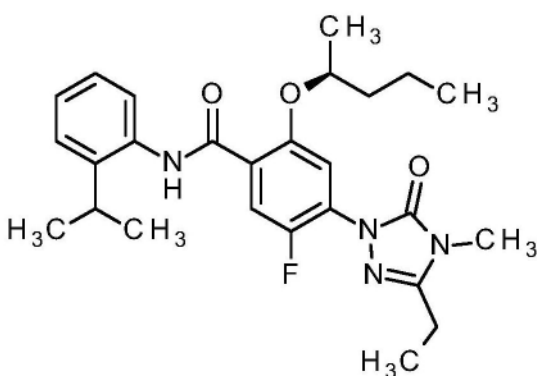


[4531] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和2-乙基苯胺合成。

[4532] 实施例37

[4533] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[2-(丙-2-基)苯基]苯甲酰胺

[4534]

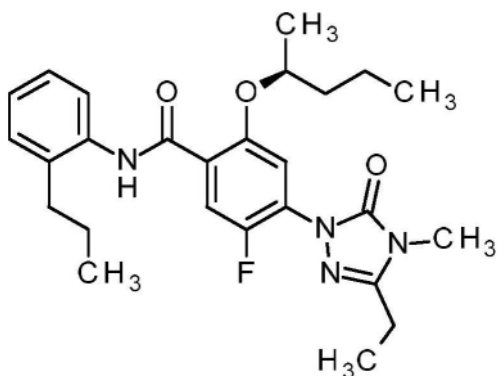


[4535] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和2-异丙基苯胺合成。

[4536] 实施例38

[4537] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-(2-丙基苯基)苯甲酰胺

[4538]

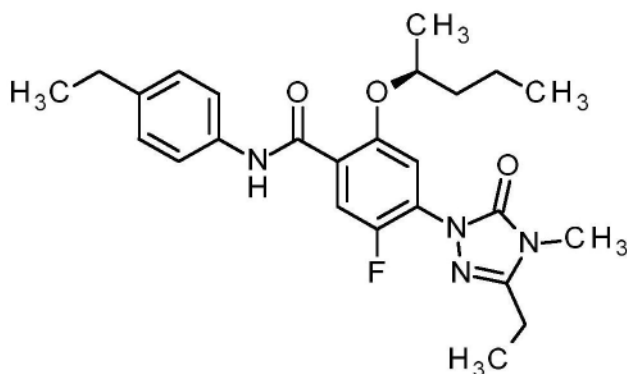


[4539] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和2-丙基苯胺合成。

[4540] 实施例39

[4541] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(4-乙基苯基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4542]

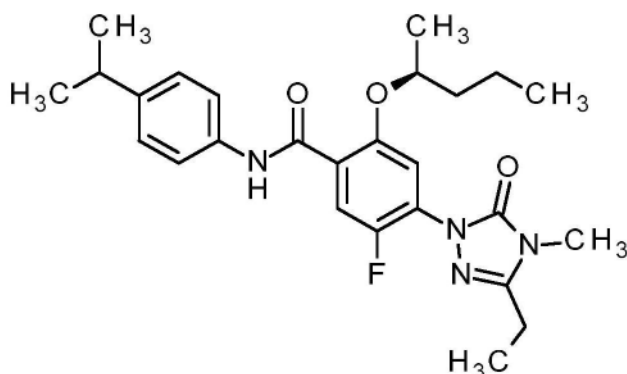


[4543] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和4-乙基苯胺合成。

[4544] 实施例40

[4545] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[4-(丙-2-基)苯基]苯甲酰胺

[4546]

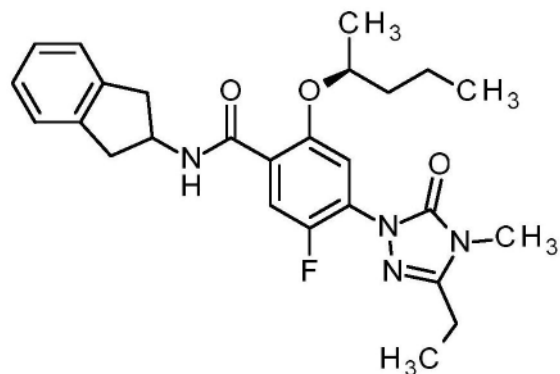


[4547] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和4-异丙基苯胺合成。

[4548] 实施例41

[4549] N-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4550]

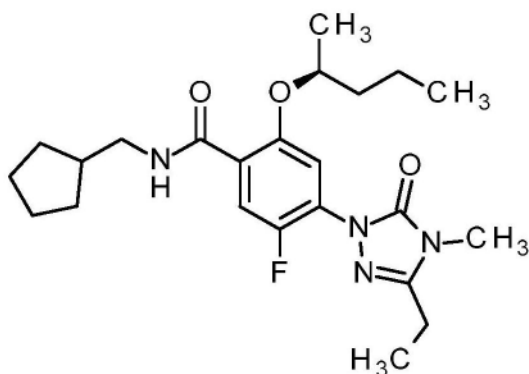


[4551] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和茚满-2-胺合成。

[4552] 实施例42

[4553] N-(环戊基甲基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4554]

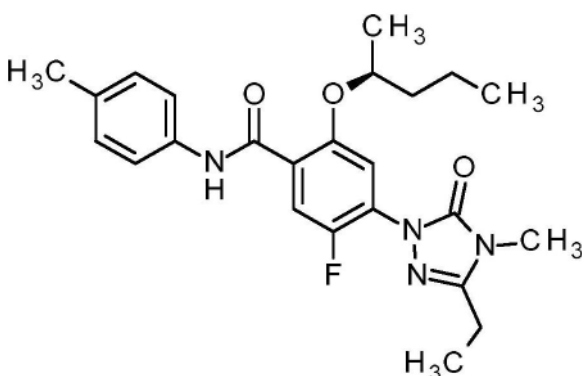


[4555] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和1-环戊基甲胺合成。

[4556] 实施例43

[4557] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(4-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4558]



[4559] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和对甲苯胺合成。

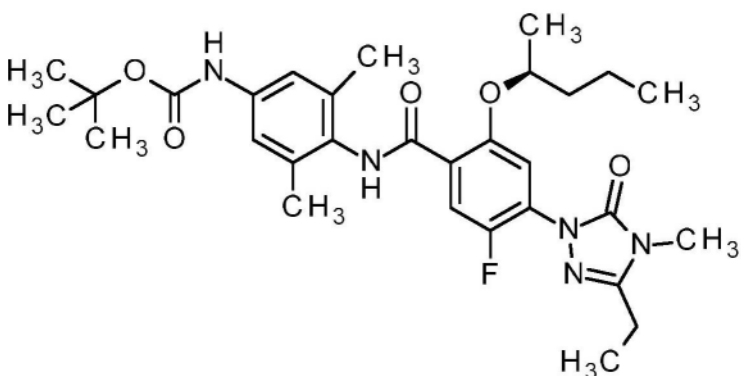
[4560] 实施例44

[4561] N-(4-氨基-2,6-二甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4562] 步骤A:

[4563] [4-({4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰基} 氨基)-3,5-二甲基苯基]氨基甲酸叔丁酯

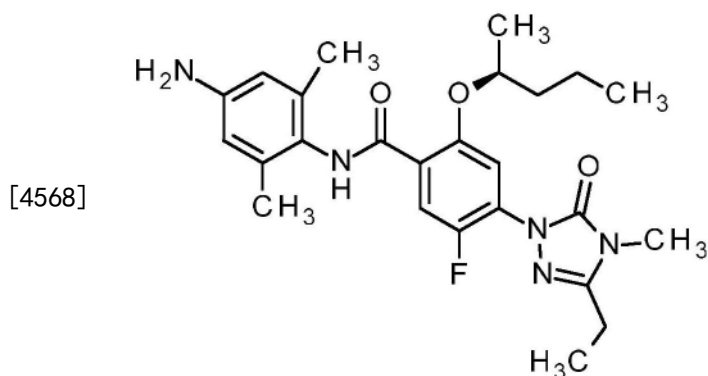
[4564]



[4565] 以与实施例1类似的方式,由中间体44和(4-氨基-3,5-二甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯合成。

[4566] 步骤B:

[4567] N-(4-氨基-2,6-二甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



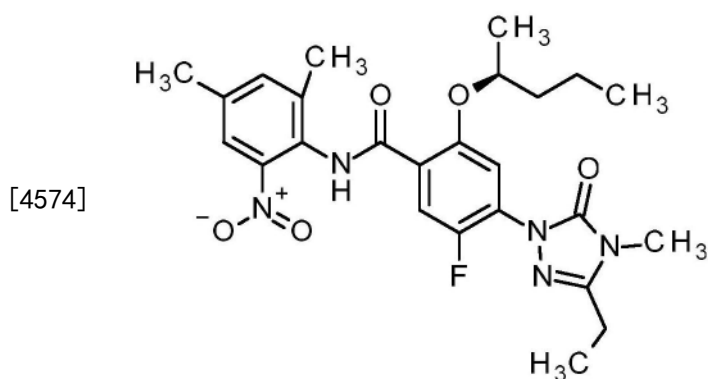
[4569] 将步骤A的中间体溶于甲醇并将氯化氢气体鼓入该反应持续20分钟。蒸发该溶剂，得到纯的产物。

[4570] 实施例45

[4571] N-(2-氨基-4,6-二甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4572] 步骤A:

[4573] N-(2,4-二甲基-6-硝基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

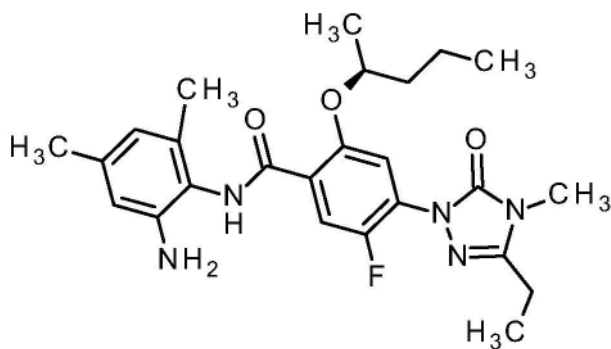


[4575] 将4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酸(中间体44,100mg,285 μ mol)和2,4-二甲基-6-硝基苯胺(47.0mg,283 μ mol)溶于THF(10mL)和吡啶(1mL)。加入磷酰氯(500 μ l,5.4mmol)并将该混合物搅拌过夜。将该反应混合物浓缩并将粗制产物使用制备型TLC纯化,得到所需的中间体(70mg,49%产率)。

[4576] 步骤B:

[4577] N-(2-氨基-4,6-二甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4578]



[4579] 将N-(2,4-二甲基-6-硝基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺(由步骤A的中间体,70.0mg,140 μ mol)溶于甲醇(20mL)。加入兰尼镍(10mg)并将该混合物在氢气氛下搅拌过夜。将该反应混合物过滤并浓缩并将粗制产物使用制备型TLC纯化,得到所需的中间体(22mg,33%产率)。

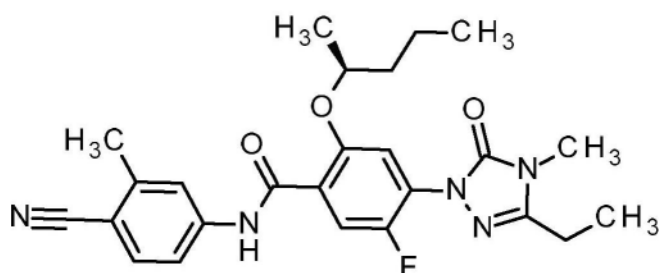
[4580] 实施例46

[4581] N-[4-(氨基甲基)-3-甲基苯基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-(戊-2-基氧基)苯甲酰胺

[4582] 步骤A:

[4583] N-(4-氰基-3-甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4584]

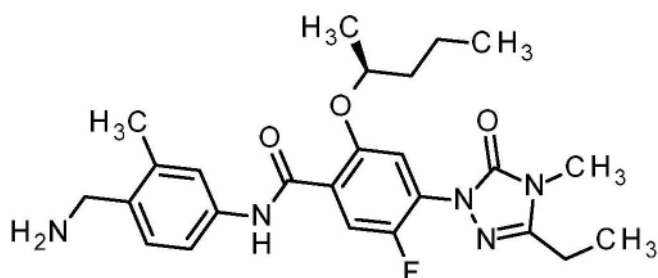


[4585] 以与实施例45(步骤A)类似的方式,由中间体44和4-氨基-3-甲基苄腈合成。

[4586] 步骤B:

[4587] N-[4-(氨基甲基)-3-甲基苯基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-(戊-2-基氧基)苯甲酰胺

[4588]

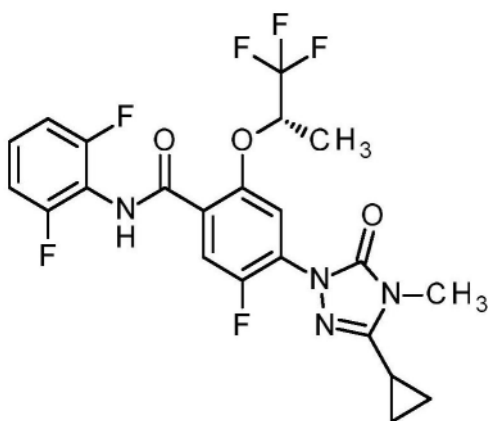


[4589] 以与实施例45(步骤B)类似的方式,由中间体44合成。

[4590] 实施例47

[4591] 4-(3-环丙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[4592]



[4593] 步骤A:

[4594] 将4-(3-环丙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸(中间体54,699mg,1.80mmol)溶于DCM(9mL)。加入DMF(14μl,180μmol)然后加入草酰氯(190μl,2.2mmol)。将该混合物在室温搅拌2h。将该反应浓缩,得到所需的酰基氯(648mg,88%),将其直接用于下一步。

[4595] 步骤B:

[4596] 将4-(3-环丙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰氯(步骤A的中间体,143mg,351μmol)溶于DCM(2mL)并加至2,6-二氟苯胺(42μl,390μmol)和三乙胺(54μl,390μmol)在DCM(3mL)中的溶液中。将该混合物在室温搅拌1h。将该反应浓缩并使用制备型色谱纯化(水+0.1%甲酸/乙腈梯度),得到所需产物(63.5mg,97%纯度,35%产率)。

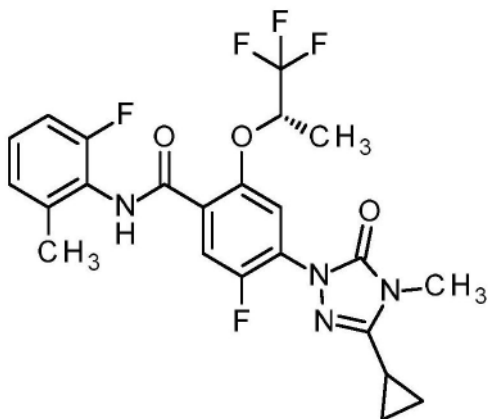
[4597] LC-MS(方法A): $R_t=1.24\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=501[M+H]^+$ 。

[4598] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ [ppm]:0.893(1.75),0.899(1.96),0.906(1.85),0.911(1.88),0.920(0.81),0.972(0.81),0.981(1.83),0.987(1.37),0.992(1.24),1.002(1.96),1.007(1.37),1.424(3.81),1.439(3.78),1.975(0.61),1.983(0.69),1.995(1.17),2.008(0.63),2.327(0.71),2.518(3.02),2.523(2.03),2.669(0.74),3.324(16.00),5.279(0.61),5.294(0.81),7.189(1.14),7.210(2.39),7.230(1.50),7.407(0.81),7.514(1.45),7.529(1.47),7.549(1.63),7.573(1.57),9.963(3.50)。

[4599] 实施例48

[4600] 4-(3-环丙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[4601]

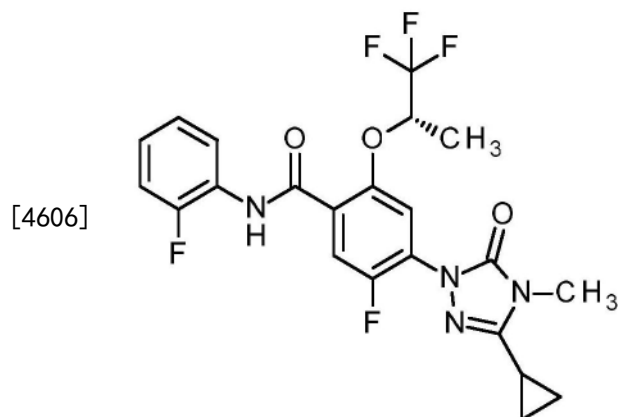


[4602] 由中间体54和2-氟-6-甲基苯胺合成。

[4603] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.28\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 497 [M+H]^+$ 。

[4604] 实施例49

[4605] 4-(3-环丙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



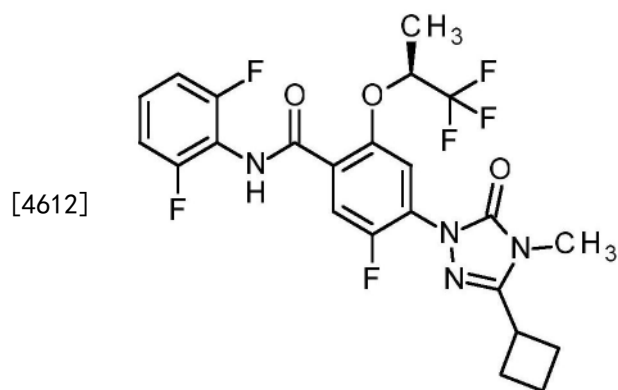
[4607] 由中间体54和2-氟苯胺合成。

[4608] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.25\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 483 [M+H]^+$ 。

[4609] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 0.990 (1.13) , 0.996 (2.27) , 0.999 (1.38) , 1.002 (1.74) , 1.006 (1.83) , 1.010 (1.47) , 1.015 (5.11) , 1.018 (2.51) , 1.186 (1.84) , 1.499 (1.43) , 1.581 (3.60) , 1.596 (3.60) , 1.657 (1.14) , 3.359 (16.00) , 7.030 (0.99) , 7.039 (0.79) , 7.044 (1.46) , 7.071 (0.95) , 7.341 (1.58) , 7.354 (1.57) , 8.059 (2.00) , 8.088 (2.04) , 8.465 (0.91) , 8.470 (0.98) 。

[4610] 实施例50

[4611] 4-(3-环丁基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[4613] 由中间体55和2,6-二氟苯胺合成。

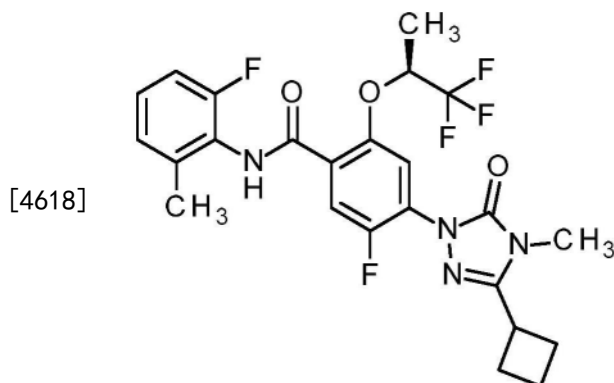
[4614] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.31\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 515 [M+H]^+$ 。

[4615] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 1.232 (0.96) , 1.434 (4.95) , 1.450 (4.91) , 1.914 (0.75) , 2.034 (0.66) , 2.055 (1.18) , 2.078 (1.01) , 2.083 (1.01) , 2.105 (0.66) , 2.280 (0.92) , 2.285 (1.05) , 2.296 (1.36) , 2.304 (3.86) , 2.317 (2.41) , 2.325 (5.35) , 2.337 (1.62) , 2.346 (1.71) , 2.518 (5.39) , 2.523 (3.55) , 2.665 (0.88) , 2.669 (1.18) , 2.674

(0.83), 3.152 (16.00), 3.613 (1.05), 3.634 (1.58), 3.654 (1.01), 5.300 (0.79), 5.317 (1.01), 5.332 (0.75), 7.191 (1.40), 7.212 (2.89), 7.232 (1.75), 7.407 (0.92), 7.568 (3.51), 7.583 (1.88), 7.592 (2.10), 9.982 (2.72)。

[4616] 实施例51

[4617] 4-(3-环丁基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



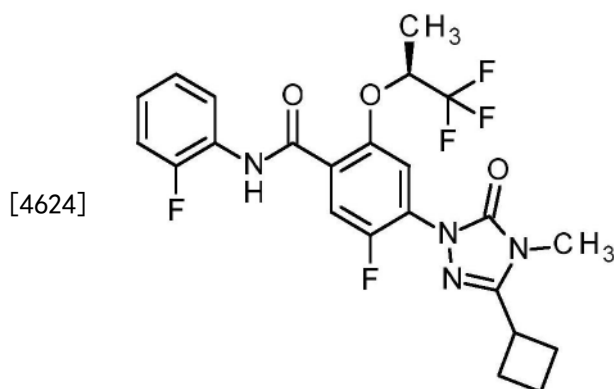
[4619] 由中间体55和2-氟-6-甲基苯胺合成。

[4620] LC-MS (方法A): $R_t = 1.30 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 511 [M+H]^+$ 。

[4621] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.434 (4.63), 1.450 (4.60), 2.057 (0.89), 2.080 (0.80), 2.084 (0.80), 2.273 (11.08), 2.305 (2.80), 2.313 (1.22), 2.317 (1.56), 2.326 (4.06), 2.347 (1.13), 2.351 (0.90), 2.518 (2.48), 2.522 (1.65), 2.668 (0.69), 3.154 (16.00), 3.611 (0.78), 3.614 (0.81), 3.633 (1.19), 3.635 (1.16), 3.654 (0.77), 3.656 (0.75), 5.360 (0.96), 7.119 (1.50), 7.124 (1.44), 7.136 (1.64), 7.145 (0.92), 7.228 (0.75), 7.242 (0.80), 7.249 (1.05), 7.549 (2.62), 7.563 (2.05), 7.574 (3.13), 7.577 (2.32), 9.803 (2.69)。

[4622] 实施例52

[4623] 4-(3-环丁基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



[4625] 由中间体55和2-氟苯胺合成。

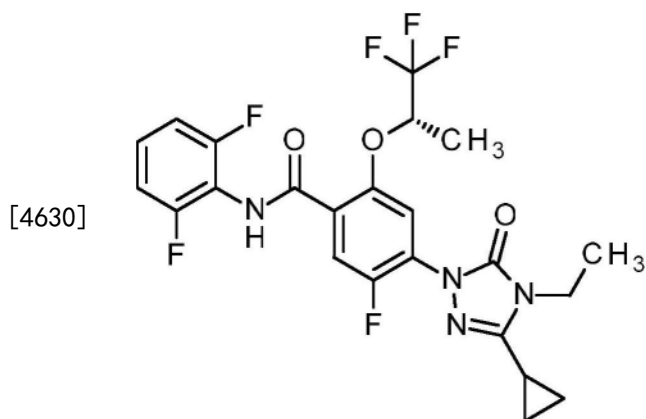
[4626] LC-MS (方法A): $R_t = 1.37 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 497 [M+H]^+$ 。

[4627] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.478 (4.55), 1.494 (4.51), 2.056 (1.02), 2.078 (0.88), 2.083 (0.88), 2.297 (1.08), 2.305 (3.20), 2.313 (1.47), 2.318 (1.84), 2.326

(4.39), 2.337 (1.09), 2.347 (1.31), 2.351 (1.01), 2.518 (2.20), 2.523 (1.41), 3.154 (16.00), 3.613 (0.88), 3.615 (0.91), 3.634 (1.26), 3.636 (1.35), 3.655 (0.85), 3.658 (0.80), 5.432 (0.96), 7.211 (0.78), 7.216 (0.97), 7.219 (1.54), 7.223 (1.72), 7.226 (1.41), 7.230 (2.19), 7.238 (1.50), 7.244 (1.38), 7.299 (0.79), 7.305 (0.71), 7.326 (0.83), 7.617 (1.81), 7.631 (1.76), 7.738 (2.06), 7.765 (2.03), 8.083 (1.05), 8.088 (0.87), 10.021 (2.26)。

[4628] 实施例53

[4629] 4-(3-环丙基-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



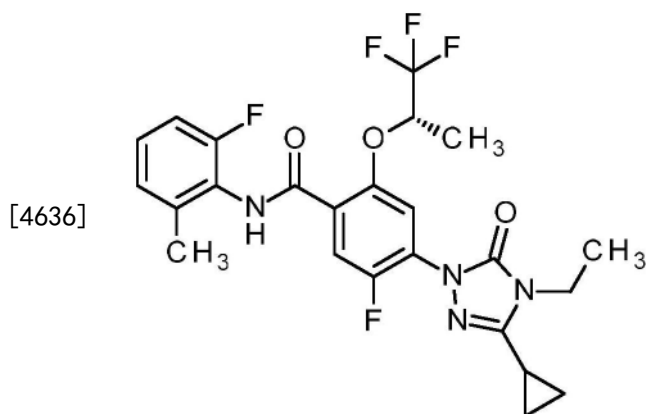
[4631] 由中间体53和2,6-二氟苯胺合成。

[4632] LC-MS (方法A): $R_t = 1.30 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 515 [M+H]^+$ 。

[4633] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.897 (1.19), 0.909 (4.05), 0.915 (4.68), 0.922 (4.54), 0.927 (4.40), 0.936 (2.17), 0.985 (1.82), 0.994 (4.26), 1.000 (3.21), 1.005 (2.93), 1.015 (4.61), 1.021 (3.28), 1.033 (1.19), 1.272 (6.85), 1.290 (16.00), 1.308 (7.06), 1.425 (9.15), 1.440 (9.15), 2.009 (0.70), 2.022 (1.40), 2.030 (1.61), 2.035 (0.98), 2.042 (2.79), 2.050 (1.05), 2.055 (1.47), 2.063 (1.33), 2.332 (1.54), 2.336 (0.70), 2.518 (8.31), 2.523 (5.66), 3.800 (1.89), 3.818 (6.01), 3.836 (5.94), 3.854 (1.75), 5.295 (1.47), 5.311 (1.89), 5.326 (1.40), 7.190 (2.79), 7.210 (5.87), 7.230 (3.63), 7.386 (1.33), 7.407 (1.96), 7.423 (0.98), 7.428 (1.05), 7.533 (3.63), 7.546 (6.71), 7.571 (3.84), 9.958 (8.87)。

[4634] 实施例54

[4635] 4-(3-环丙基-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



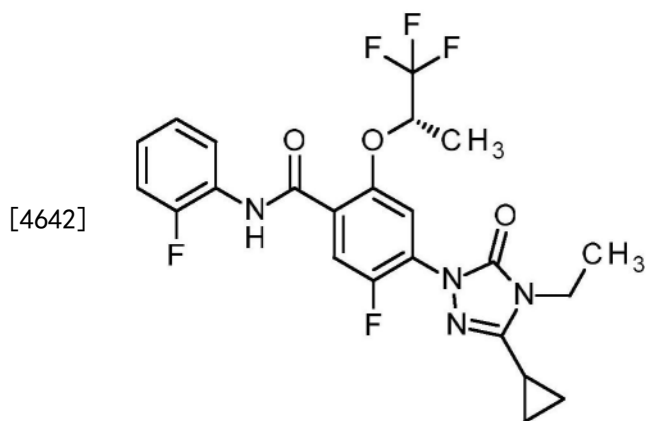
[4637] 由中间体53和2-氟-6-甲基苯胺合成。

[4638] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.33\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 511 [M+H]^+$ 。

[4639] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.896 (0.75), 0.908 (2.62), 0.914 (2.86), 0.920 (2.62), 0.927 (2.78), 0.935 (1.23), 0.986 (1.11), 0.995 (2.60), 1.001 (1.90), 1.006 (1.75), 1.015 (2.78), 1.021 (1.98), 1.033 (0.75), 1.275 (4.37), 1.292 (10.11), 1.311 (4.40), 1.424 (6.95), 1.440 (6.95), 2.023 (0.90), 2.031 (1.00), 2.043 (1.77), 2.052 (0.64), 2.055 (0.95), 2.064 (0.87), 2.266 (16.00), 2.332 (1.11), 2.518 (6.61), 2.523 (4.22), 2.673 (1.13), 3.802 (1.16), 3.820 (3.83), 3.838 (3.78), 3.856 (1.08), 5.338 (1.08), 5.354 (1.41), 5.369 (1.03), 7.099 (0.87), 7.116 (2.32), 7.120 (2.24), 7.132 (2.47), 7.141 (1.41), 7.225 (1.05), 7.240 (1.16), 7.245 (1.59), 7.260 (1.18), 7.265 (0.80), 7.279 (0.64), 7.524 (3.83), 7.527 (4.78), 7.539 (3.04), 7.551 (3.70), 9.784 (4.09)。

[4640] 实施例55

[4641] 4-(3-环丙基-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



[4643] 由中间体53和2-氟苯胺合成。

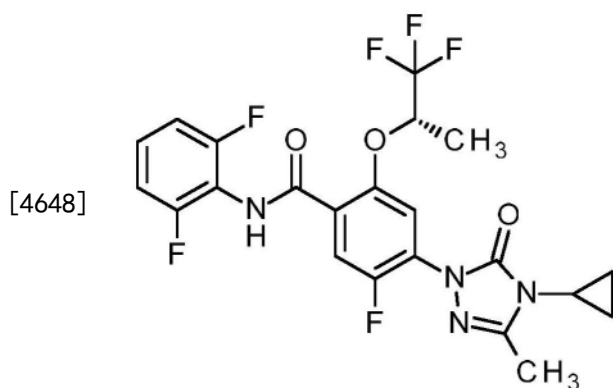
[4644] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.40\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 497 [M+H]^+$ 。

[4645] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.900 (1.23), 0.912 (4.19), 0.918 (4.67), 0.925 (4.36), 0.930 (4.44), 0.939 (1.94), 0.989 (1.86), 0.997 (4.24), 1.003 (3.15), 1.009 (2.89), 1.018 (4.58), 1.024 (3.18), 1.036 (1.16), 1.274 (7.04), 1.291 (16.00), 1.310 (7.11), 1.470 (9.74), 1.486 (9.70), 2.013 (0.75), 2.026 (1.44), 2.033 (1.61), 2.038

(0.94), 2.046 (2.82), 2.054 (1.05), 2.059 (1.49), 2.067 (1.32), 2.518 (3.16), 2.523 (2.19), 3.803 (1.92), 3.821 (6.23), 3.839 (6.06), 3.858 (1.79), 5.414 (1.57), 5.430 (2.03), 5.446 (1.48), 7.202 (1.36), 7.207 (1.61), 7.213 (2.02), 7.216 (3.19), 7.219 (3.64), 7.222 (3.01), 7.226 (4.64), 7.237 (3.22), 7.240 (3.13), 7.253 (0.84), 7.296 (1.68), 7.302 (1.52), 7.315 (1.21), 7.320 (1.52), 7.324 (1.79), 7.331 (1.02), 7.334 (1.02), 7.348 (1.03), 7.579 (3.85), 7.594 (3.81), 7.719 (4.45), 7.745 (4.44), 8.059 (1.25), 8.065 (1.13), 8.079 (2.23), 8.085 (1.83), 8.093 (1.08), 8.104 (1.08), 10.001 (4.27)。

[4646] 实施例56

[4647] 4-(4-环丙基-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



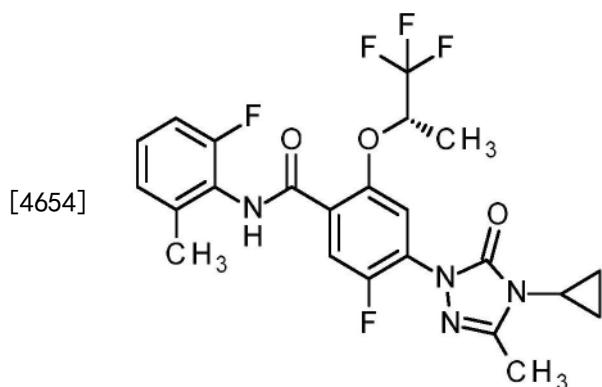
[4649] 由中间体56和2,6-二氟苯胺合成。

[4650] LC-MS (方法A): $R_t = 1.21 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 501 [M+H]^+$ 。

[4651] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.967 (1.74), 0.972 (3.20), 0.982 (3.59), 0.990 (8.16), 1.425 (4.50), 1.442 (4.51), 2.084 (1.22), 2.327 (1.22), 2.337 (16.00), 2.518 (2.48), 2.523 (1.66), 2.669 (0.61), 2.894 (0.78), 2.909 (1.37), 5.278 (0.73), 5.295 (0.95), 5.758 (1.12), 7.188 (1.41), 7.209 (2.92), 7.229 (1.81), 7.406 (0.99), 7.520 (1.75), 7.534 (1.78), 7.547 (2.01), 7.573 (1.90), 9.977 (4.24)。

[4652] 实施例57

[4653] 4-(4-环丙基-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



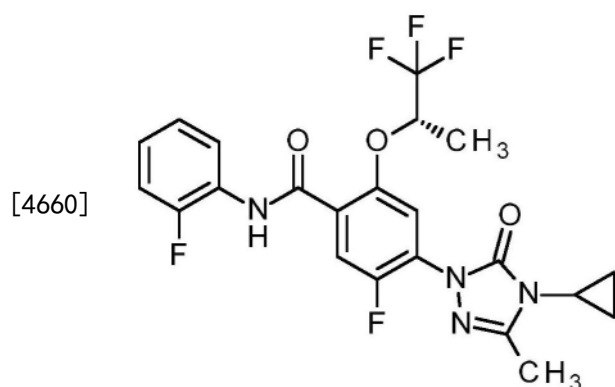
[4655] 由中间体56和2-氟-6-甲基苯胺合成。

[4656] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.25\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 497 [M+H]^+$ 。

[4657] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.968 (1.57) , 0.974 (3.00) , 0.983 (3.36) , 0.992 (7.39) , 1.425 (5.20) , 1.441 (5.20) , 2.267 (11.89) , 2.326 (1.03) , 2.331 (1.55) , 2.338 (16.00) , 2.518 (2.46) , 2.522 (1.62) , 2.910 (1.28) , 5.322 (0.83) , 5.338 (1.08) , 5.354 (0.77) , 5.758 (0.60) , 7.114 (1.82) , 7.119 (1.72) , 7.131 (1.89) , 7.141 (1.06) , 7.224 (0.79) , 7.238 (0.87) , 7.245 (1.15) , 7.259 (0.91) , 7.511 (2.15) , 7.525 (2.46) , 7.530 (2.96) , 7.554 (2.57) , 9.802 (3.10) 。

[4658] 实施例58

[4659] 4-(4-环丙基-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



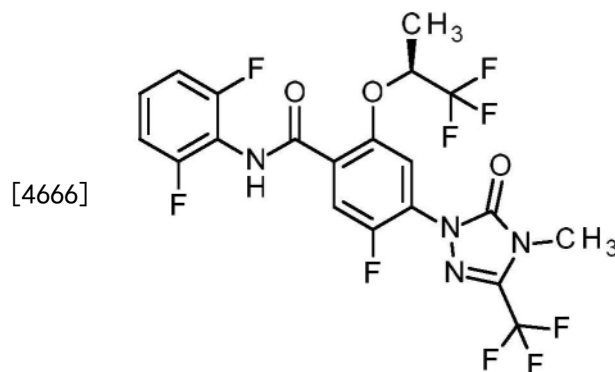
[4661] 由中间体56和2-氟苯胺合成。

[4662] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.31\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 483 [M+H]^+$ 。

[4663] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.970 (1.58) , 0.975 (3.12) , 0.984 (3.26) , 0.992 (8.02) , 1.469 (4.52) , 1.484 (4.50) , 2.340 (16.00) , 2.912 (1.27) , 5.411 (0.94) , 7.215 (1.46) , 7.219 (1.71) , 7.226 (2.10) , 7.234 (1.39) , 7.236 (1.45) , 7.239 (1.50) , 7.294 (0.77) , 7.322 (0.82) , 7.565 (1.78) , 7.580 (1.76) , 7.716 (2.09) , 7.743 (2.00) , 8.072 (1.01) , 8.078 (0.85) , 10.017 (2.23) 。

[4664] 实施例59

[4665] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



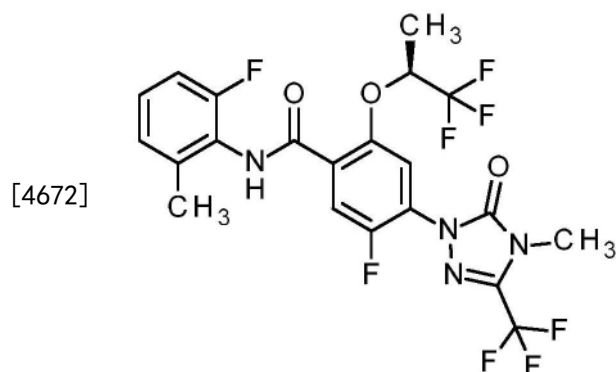
[4667] 由中间体57和2,6-二氟苯胺合成。

[4668] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.33\text{min}$; MS (ESIneg) : $m/z = 527 [M-H]^-$ 。

[4669] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.439 (7.13), 1.454 (7.49), 2.323 (0.63), 2.327 (0.99), 2.332 (0.92), 2.523 (11.15), 2.665 (0.63), 2.669 (0.97), 2.673 (0.91), 3.406 (16.00), 5.267 (1.18), 5.283 (1.55), 5.299 (1.21), 7.193 (1.99), 7.214 (4.22), 7.234 (2.64), 7.392 (1.08), 7.408 (1.49), 7.428 (0.99), 7.637 (2.69), 7.646 (3.96), 7.651 (4.01), 7.670 (2.75), 10.084 (3.43)。

[4670] 实施例60

[4671] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[4-甲基-5-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



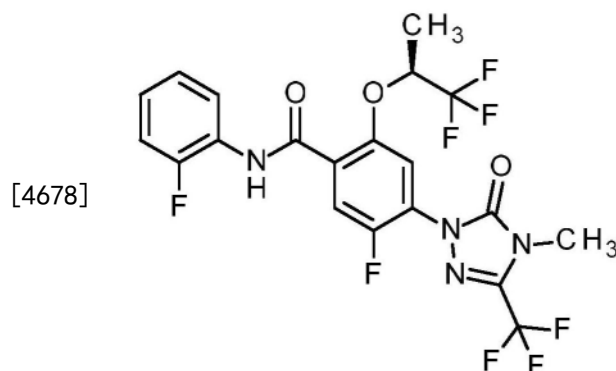
[4673] 由中间体57和2-氟-6-甲基苯胺合成。

[4674] LC-MS (方法A): $R_t = 1.31\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 525 [M+H]^+$ 。

[4675] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.439 (6.82), 1.455 (6.86), 2.278 (16.00), 2.518 (2.40), 2.522 (1.70), 3.408 (13.33), 5.292 (0.44), 5.309 (1.08), 5.324 (1.43), 5.340 (1.04), 5.356 (0.40), 7.104 (0.87), 7.120 (2.02), 7.126 (2.10), 7.137 (2.42), 7.147 (1.33), 7.231 (1.08), 7.245 (1.18), 7.250 (1.58), 7.265 (1.19), 7.270 (0.77), 7.284 (0.66), 7.631 (3.93), 7.637 (3.04), 7.652 (3.46), 7.655 (4.24), 9.891 (3.85)。

[4676] 实施例61

[4677] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-[4-甲基-5-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[4679] 由中间体57和2-氟苯胺合成。

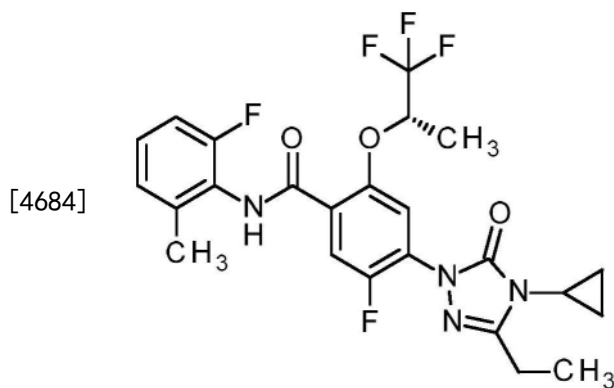
[4680] LC-MS (方法A): $R_t = 1.38\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 511 [M+H]^+$ 。

[4681] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.470 (7.46), 1.486 (7.50), 2.518 (2.27), 2.523 (1.68), 3.408 (16.00), 5.331 (0.51), 5.347 (1.22), 5.363 (1.60), 5.379 (1.17), 5.395 (0.45), 7.212 (0.98), 7.222 (2.82), 7.229 (3.48), 7.237 (2.90), 7.240 (2.38), 7.246

(3.34), 7.258 (0.66), 7.295 (1.35), 7.302 (0.93), 7.311 (0.73), 7.314 (0.82), 7.322 (1.40), 7.331 (0.86), 7.336 (0.65), 7.340 (0.59), 7.347 (0.77), 7.666 (3.06), 7.681 (3.04), 7.784 (3.78), 7.810 (3.74), 8.014 (1.04), 8.019 (0.75), 8.022 (0.76), 8.034 (1.54), 8.039 (1.25), 8.048 (0.85), 8.059 (0.94), 10.097 (4.20)。

[4682] 实施例62

[4683] 4-(4-环丙基-3-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



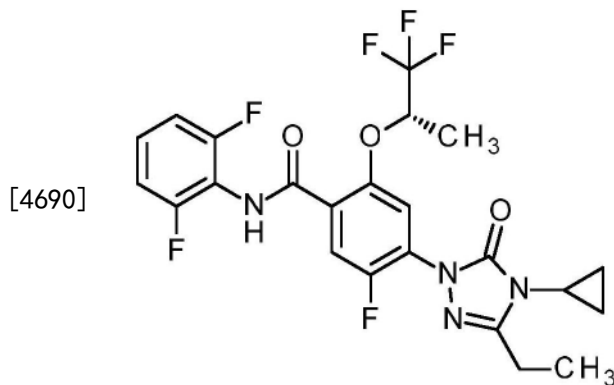
[4685] 由中间体58和2-氟-6-甲基苯胺合成。

[4686] LC-MS (方法A): $R_t = 1.32 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 511 [M+H]^+$ 。

[4687] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.972 (2.01), 0.978 (3.38), 0.981 (2.92), 0.990 (5.04), 0.996 (7.00), 1.005 (1.83), 1.235 (5.68), 1.254 (12.83), 1.273 (5.66), 1.428 (7.03), 1.444 (7.04), 2.269 (16.00), 2.518 (2.22), 2.523 (1.55), 2.720 (1.66), 2.739 (5.55), 2.757 (5.26), 2.776 (1.52), 2.897 (0.91), 2.905 (0.85), 2.912 (1.74), 2.919 (0.84), 2.923 (0.89), 2.928 (0.77), 5.319 (1.10), 5.335 (1.44), 5.352 (1.03), 7.100 (0.91), 7.116 (2.37), 7.121 (2.25), 7.133 (2.54), 7.143 (1.44), 7.226 (1.12), 7.240 (1.21), 7.246 (1.59), 7.261 (1.24), 7.266 (0.78), 7.280 (0.66), 7.517 (2.99), 7.533 (6.26), 7.558 (3.68), 9.796 (4.21)。

[4688] 实施例63

[4689] 4-(4-环丙基-3-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



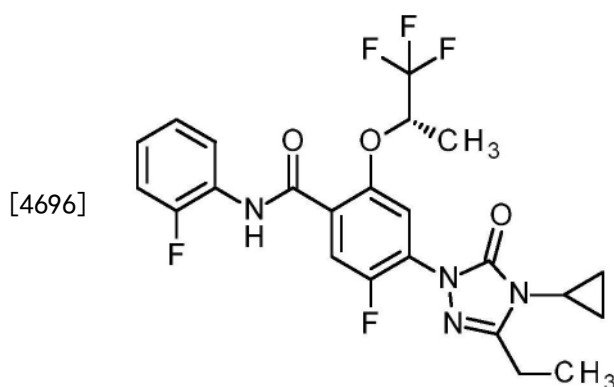
[4691] 由中间体58和2,6-二氟苯胺合成。

[4692] LC-MS (方法A): $R_t = 1.29 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 515 [M+H]^+$ 。

[4693] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.971 (3.22), 0.977 (5.28), 0.980 (4.55), 0.989 (7.78), 0.995 (10.76), 1.234 (7.62), 1.252 (16.00), 1.271 (7.54), 1.429 (8.50), 1.444 (8.34), 2.331 (1.01), 2.518 (6.33), 2.523 (4.27), 2.674 (1.01), 2.719 (2.30), 2.737 (7.09), 2.756 (6.85), 2.775 (2.06), 2.896 (1.37), 2.903 (1.37), 2.911 (2.42), 2.922 (1.37), 2.926 (1.13), 5.275 (1.37), 5.292 (1.77), 5.308 (1.25), 7.191 (2.58), 7.211 (5.28), 7.231 (3.26), 7.388 (1.29), 7.408 (1.81), 7.424 (0.97), 7.429 (0.93), 7.526 (3.18), 7.541 (3.35), 7.551 (3.67), 7.576 (3.43), 9.972 (7.86)。

[4694] 实施例64

[4695] 4-(4-环丙基-3-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



[4697] 由中间体58和2-氟苯胺合成。

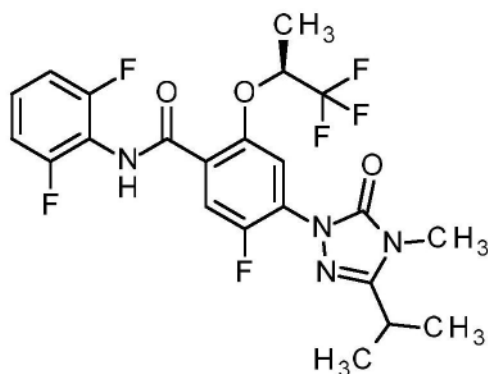
[4698] LC-MS (方法A): $R_t = 1.39\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 497 [M+H]^+$ 。

[4699] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.973 (2.62), 0.979 (4.41), 0.982 (3.76), 0.990 (6.29), 0.997 (9.11), 1.004 (2.36), 1.234 (7.22), 1.253 (16.00), 1.271 (7.41), 1.471 (7.47), 1.487 (7.48), 2.518 (3.96), 2.522 (2.63), 2.721 (2.14), 2.739 (6.79), 2.758 (6.64), 2.777 (1.93), 2.898 (1.17), 2.906 (1.07), 2.913 (2.18), 2.921 (1.07), 2.924 (1.11), 2.928 (0.93), 5.391 (1.20), 5.407 (1.57), 5.423 (1.13), 7.202 (1.05), 7.208 (1.26), 7.214 (1.64), 7.216 (2.39), 7.220 (2.80), 7.223 (2.29), 7.227 (3.61), 7.235 (2.32), 7.238 (2.42), 7.241 (2.42), 7.296 (1.31), 7.302 (1.16), 7.315 (0.93), 7.320 (1.20), 7.324 (1.40), 7.334 (0.84), 7.348 (0.80), 7.571 (3.00), 7.585 (2.97), 7.721 (3.60), 7.747 (3.51), 8.056 (0.98), 8.075 (1.67), 8.082 (1.35), 8.101 (0.84), 10.010 (3.22)。

[4700] 实施例65

[4701] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺

[4702]



[4703] 由中间体59和2,6-二氟苯胺合成。

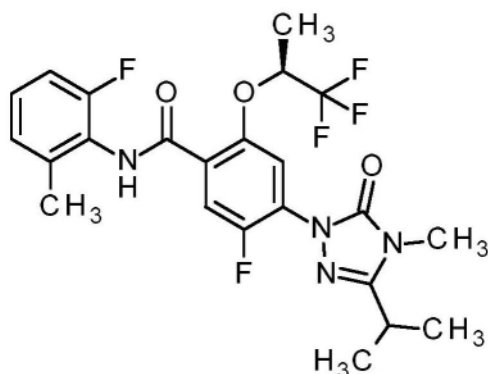
[4704] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.24\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 503 [M+H]^+$ 。

[4705] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.251 (15.90), 1.268 (16.00), 1.431 (3.86), 1.447 (3.84), 2.518 (1.83), 2.523 (1.32), 3.012 (0.42), 3.030 (1.12), 3.047 (1.52), 3.064 (1.09), 3.081 (0.41), 3.274 (14.97), 5.294 (0.63), 5.309 (0.81), 5.326 (0.60), 7.192 (1.14), 7.212 (2.41), 7.232 (1.51), 7.386 (0.55), 7.407 (0.80), 7.428 (0.42), 7.550 (1.45), 7.564 (2.76), 7.588 (1.59), 9.976 (2.43)。

[4706] 实施例66

[4707] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[4708]



[4709] 由中间体59和2-氟-6-甲基苯胺合成。

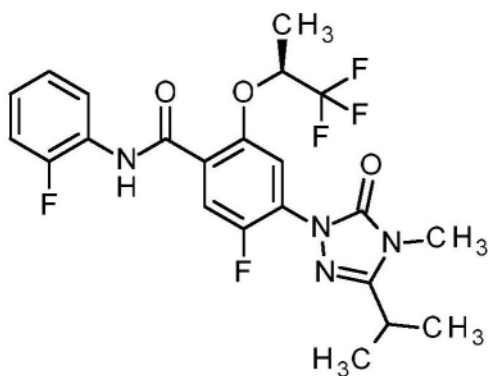
[4710] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.26\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 499 [M+H]^+$ 。

[4711] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.252 (15.82), 1.270 (16.00), 1.432 (4.75), 1.447 (4.76), 2.273 (11.02), 2.518 (1.09), 2.523 (0.75), 3.014 (0.42), 3.031 (1.15), 3.048 (1.53), 3.065 (1.08), 3.276 (15.10), 5.337 (0.75), 5.354 (0.97), 5.369 (0.71), 7.103 (0.61), 7.119 (1.55), 7.123 (1.52), 7.136 (1.70), 7.145 (0.94), 7.228 (0.73), 7.242 (0.80), 7.249 (1.07), 7.263 (0.83), 7.268 (0.52), 7.282 (0.44), 7.545 (4.28), 7.559 (2.07), 7.570 (2.55), 9.798 (2.78)。

[4712] 实施例67

[4713] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[4714]



[4715] 由中间体59和2-氟苯胺合成。

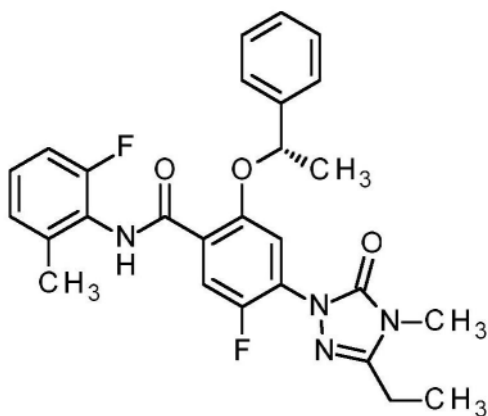
[4716] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.34\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 485 [M+H]^+$ 。

[4717] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.251 (15.85), 1.268 (16.00), 1.475 (4.00), 1.491 (4.00), 2.518 (1.61), 2.523 (1.16), 3.015 (0.42), 3.032 (1.11), 3.050 (1.49), 3.067 (1.08), 3.277 (15.50), 5.408 (0.64), 5.424 (0.85), 5.440 (0.61), 7.205 (0.56), 7.211 (0.66), 7.219 (1.31), 7.223 (1.47), 7.226 (1.16), 7.230 (1.96), 7.238 (1.31), 7.244 (1.31), 7.299 (0.71), 7.304 (0.64), 7.317 (0.47), 7.326 (0.74), 7.333 (0.41), 7.336 (0.42), 7.350 (0.43), 7.596 (1.61), 7.611 (1.58), 7.734 (1.91), 7.759 (1.90), 8.061 (0.53), 8.066 (0.44), 8.080 (0.92), 8.086 (0.75), 8.092 (0.41), 8.105 (0.48), 10.016 (2.07)。

[4718] 实施例68

[4719] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺

[4720]



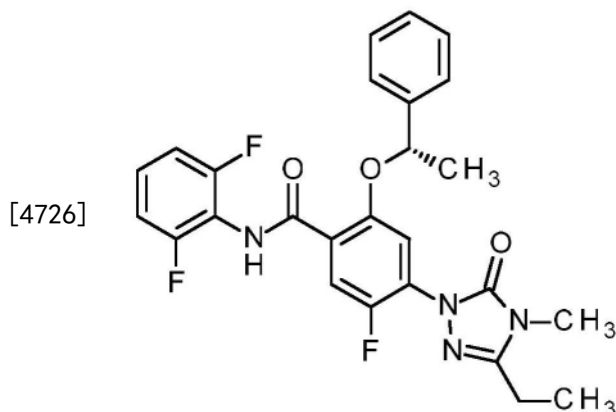
[4721] 由中间体43和2-氟-6-甲基苯胺合成。

[4722] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.33\text{min}$; MS (ESI $^-$) : $m/z = 492 [M-H]^-$ 。

[4723] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿- d) δ [ppm] : 1.313 (3.69), 1.331 (7.67), 1.350 (3.85), 1.591 (1.61), 1.790 (5.27), 1.806 (5.23), 2.309 (9.88), 2.583 (1.18), 2.602 (3.74), 2.621 (3.37), 2.639 (1.04), 3.292 (16.00), 5.593 (1.08), 5.609 (1.07), 7.024 (0.96), 7.082 (1.17), 7.181 (0.91), 7.195 (0.90), 7.285 (2.08), 7.301 (2.64), 7.319 (1.21), 7.345 (1.36), 7.360 (1.17), 7.364 (2.82), 7.381 (1.52), 7.385 (0.98), 7.411 (2.32), 7.414 (2.60), 7.417 (1.20), 7.431 (1.57), 7.435 (1.03), 8.102 (2.23), 8.131 (2.22), 9.620 (1.35)。

[4724] 实施例69

[4725] N-(2,6-二氟苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺



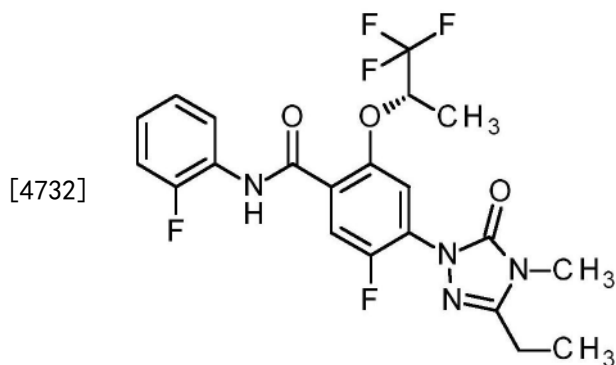
[4727] 由中间体43和2,6-二氟苯胺合成。

[4728] LC-MS (方法A): $R_t = 1.30 \text{ min}$; MS (ESI neg): $m/z = 495 [M-H]^-$ 。

[4729] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.312 (3.65), 1.331 (7.68), 1.350 (3.81), 1.574 (3.67), 1.803 (4.93), 1.819 (5.08), 2.582 (1.18), 2.601 (3.61), 2.620 (3.37), 2.639 (1.01), 3.291 (16.00), 5.590 (1.01), 5.606 (1.02), 7.003 (1.23), 7.023 (2.54), 7.043 (1.76), 7.242 (0.98), 7.299 (1.89), 7.302 (1.55), 7.313 (1.82), 7.321 (1.16), 7.349 (1.29), 7.364 (1.08), 7.368 (2.69), 7.386 (1.44), 7.388 (0.98), 7.417 (2.19), 7.419 (2.49), 7.423 (1.19), 7.437 (1.50), 7.441 (1.03), 8.100 (2.02), 8.129 (2.01), 9.743 (1.22)。

[4730] 实施例70

[4731] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



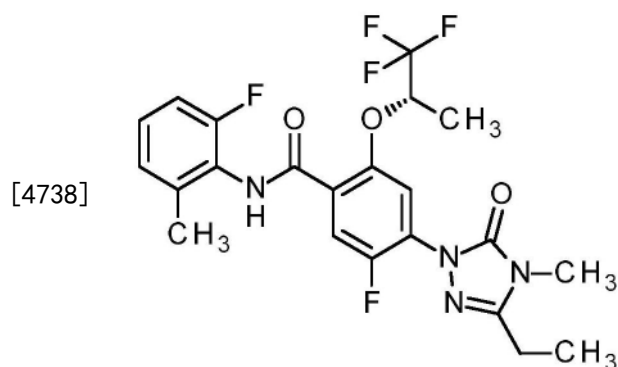
[4733] 由中间体40和2-氟苯胺合成。

[4734] LC-MS (方法A): $R_t = 1.29 \text{ min}$; MS (ESI pos): $m/z = 471 [M+H]^+$ 。

[4735] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.356 (3.69), 1.375 (7.75), 1.394 (3.90), 1.594 (1.02), 1.664 (3.49), 1.679 (3.50), 2.635 (1.21), 2.654 (3.71), 2.673 (3.46), 2.692 (1.05), 3.338 (16.00), 7.109 (1.02), 7.118 (0.80), 7.122 (1.44), 7.150 (0.92), 7.450 (1.55), 7.464 (1.56), 8.155 (2.04), 8.184 (2.00), 8.546 (0.94), 8.550 (0.98)。

[4736] 实施例71

[4737] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



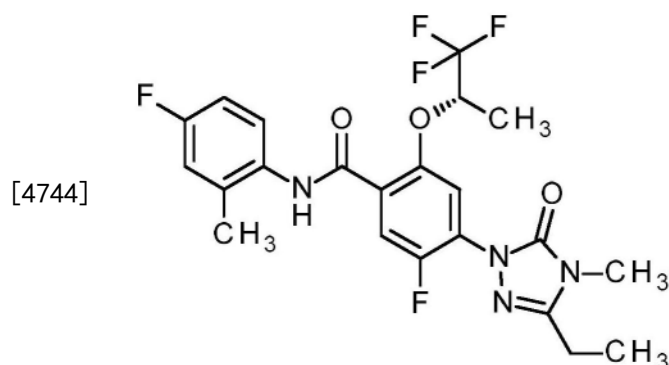
[4739] 由中间体40和2-氟-6-甲基苯胺合成。

[4740] LC-MS (方法A): $R_t = 1.21 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 486 [M+H]^+$ 。

[4741] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.357 (3.92), 1.376 (8.19), 1.394 (4.10), 1.592 (1.03), 1.644 (3.91), 1.660 (4.02), 2.312 (10.10), 2.637 (1.28), 2.656 (3.75), 2.675 (3.80), 2.694 (1.13), 3.339 (16.00), 4.929 (0.85), 7.011 (0.99), 7.081 (1.18), 7.188 (0.90), 7.202 (0.88), 7.434 (1.79), 7.448 (1.77), 8.144 (2.20), 8.172 (2.18), 8.872 (1.20)。

[4742] 实施例72

[4743] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(4-氟-2-甲基苯基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



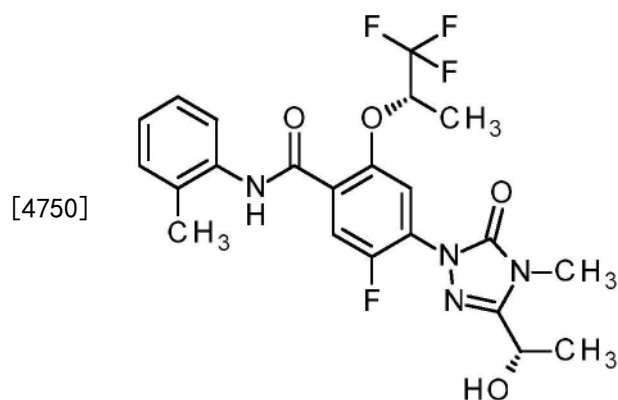
[4745] 由中间体40和4-氟-2-甲基苯胺合成。

[4746] LC-MS (方法A): $R_t = 1.26 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 486 [M+H]^+$ 。

[4747] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.356 (3.86), 1.375 (8.22), 1.394 (4.01), 1.625 (4.50), 1.642 (4.35), 2.297 (10.31), 2.637 (1.27), 2.656 (3.73), 2.675 (3.77), 2.694 (1.13), 3.339 (16.00), 4.909 (0.90), 6.953 (2.09), 6.974 (1.80), 7.428 (1.85), 7.442 (1.83), 8.128 (2.26), 8.157 (2.28), 8.962 (1.11)。

[4748] 实施例73

[4749] 5-氟-4-{3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(2-甲基苯基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



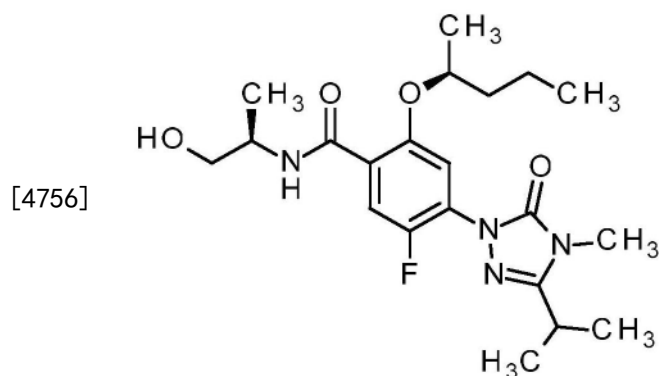
[4751] 将5-氟-4-{3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酸(中间体61,100mg,254 μ mol)溶于DMF(1mL),加入HATU(193mg,509 μ mol)并将该混合物在室温搅拌15min。加入2-甲基苯胺(54.5mg,509 μ mol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(130 μ l,760 μ mol)。将该混合物在室温搅拌2h。将该反应混合物使用反相HPLC纯化(X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD溶剂:水(+0.1% NH₃)/ACN梯度:5%-95%CAN,历时10min,30ml/min),得到所需产物(48.0mg(99%纯度,39%产率))。

[4752] LC-MS(方法A): $R_t=1.15$ min;MS(ESIpos): $m/z=483$ [M+H]⁺。

[4753] ¹H-NMR(400MHz,氯仿-d) δ [ppm]:1.585(2.22),1.624(4.48),1.640(4.47),1.683(7.65),1.700(7.81),2.227(0.60),2.319(10.89),3.478(16.00),4.868(0.43),4.884(1.10),4.899(1.45),4.914(1.05),7.128(0.49),7.131(0.51),7.149(1.29),7.165(0.97),7.167(0.92),7.244(1.58),7.251(1.02),7.289(0.56),7.435(1.73),7.449(1.71),7.884(1.38),7.903(1.20),8.133(2.28),8.162(2.25),9.031(1.27)。

[4754] 实施例74

[4755] 5-氟-N-[(2R)-1-羟基丙-2-基]-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

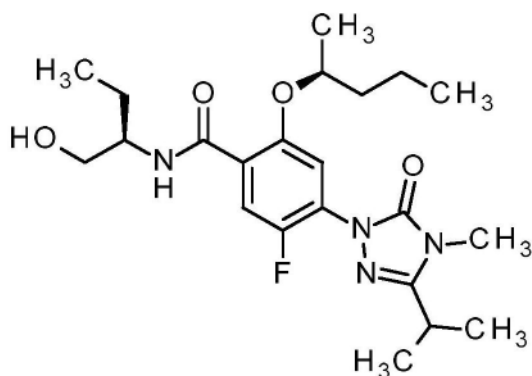


[4757] 由中间体45和(2R)-2-氨基丙-1-醇合成。

[4758] 实施例75

[4759] 5-氟-N-[(2R)-1-羟基丁-2-基]-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4760]

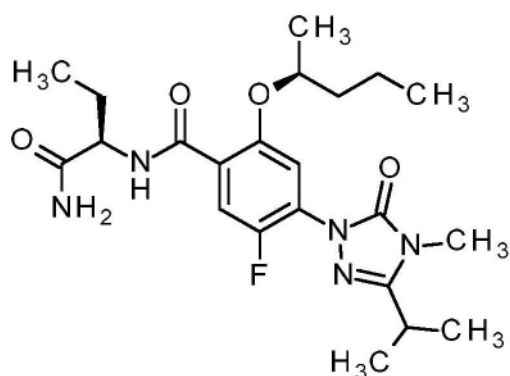


[4761] 由中间体45和(2R)-2-氨基丁-1-醇合成。

[4762] 实施例76

[4763] N-[(2R)-1-氨基-1-氧代丁-2-基]-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4764]

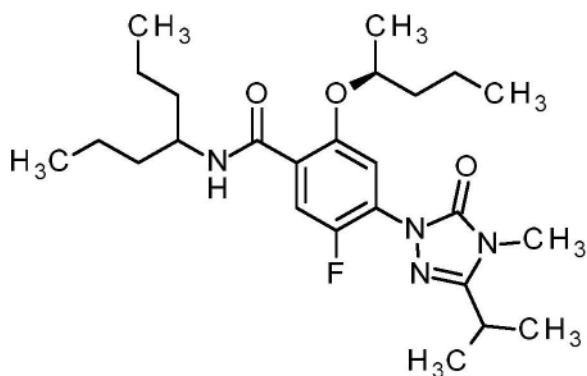


[4765] 由中间体45和(2R)-2-氨基丁酰胺合成。

[4766] 实施例77

[4767] 5-氟-N-(庚-4-基)-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4768]



[4769] 由中间体45和庚-4-胺合成。

[4770] 实施例78

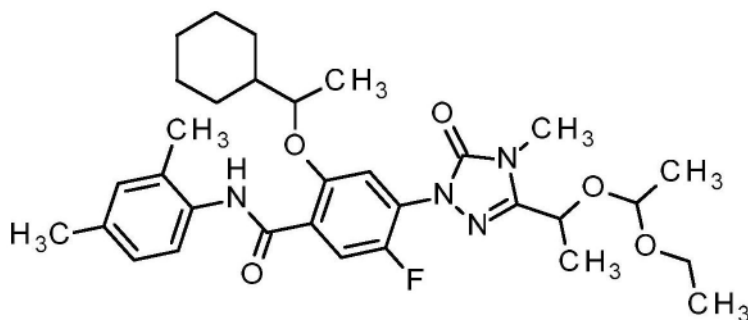
[4771] 2-(1-环己基乙氧基)-N-(2,4-二甲基苯基)-5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[4772] 步骤A:

[4773] 2-(1-环己基乙氧基)-N-(2,4-二甲基苯基)-4-{3-[1-(1-乙氧基乙氧基)乙基]-

4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[4774]

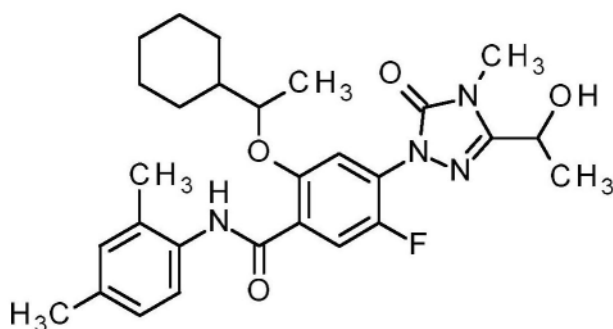


[4775] 由中间体47和2,4-二甲基苯胺合成。

[4776] 步骤B:

[4777] 2-(1-环己基乙氧基)-N-(2,4-二甲基苯基)-5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[4778]



[4779] 将2-(1-环己基乙氧基)-N-(2,4-二甲基苯基)-4-{3-[1-(1-乙氧基乙氧基)乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟苯甲酰胺(上述步骤A的中间体,120mg,206 μ mol)溶于甲醇(5mL)。加入5滴盐酸(0.1N在水中)。将该混合物在室温搅拌直至TLC显示完全转化。加入固体碳酸钠并将该混合物浓缩。将该产物使用柱色谱纯化,得到所需产物,其为非对映异构体的混合物。

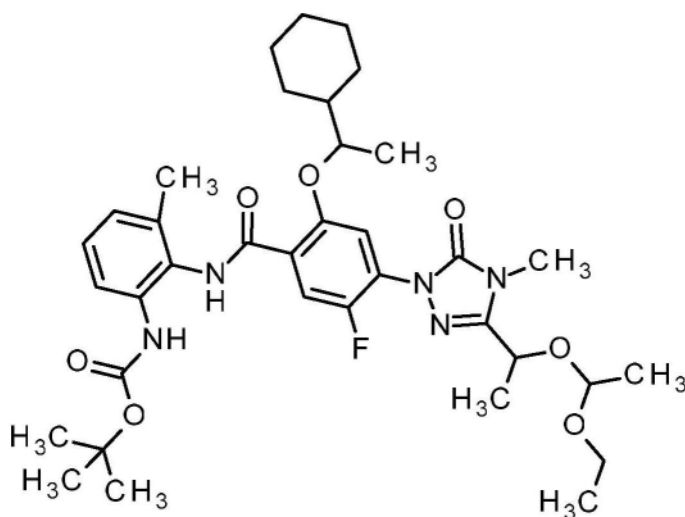
[4780] 实施例79

[4781] N-(2-氨基-6-甲基苯基)-2-(1-环己基乙氧基)-5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[4782] 步骤A:

[4783] {2-[(2-(1-环己基乙氧基)-4-{3-[1-(1-乙氧基乙氧基)乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟苯甲酰基)氨基]-3-甲基苯基}氨基甲酸叔丁酯,立体异构体的混合物

[4784]

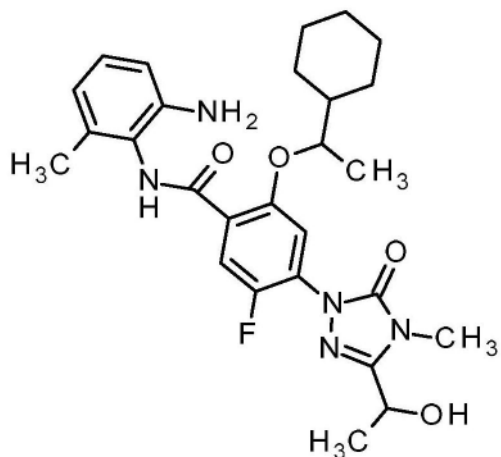


[4785] 由中间体47和(2-氨基-3-甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯合成。

[4786] 步骤B:

[4787] N-(2-氨基-6-甲基苯基)-2-(1-环己基乙氧基)-5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[4788]



[4789] 将{2-[(2-(1-环己基乙氧基)-4-{3-[1-(1-乙氧基乙氧基)乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟苯甲酰基)氨基]-3-甲基苯基}氨基甲酸叔丁酯(160mg, 234 μ mol)溶于DCM(5.0ml)。加入盐酸(0.4N, 1mL)并将该混合物剧烈搅拌过夜。将该混合物浓缩并使用制备型TLC纯化,得到所需产物,其为立体异构体的混合物。

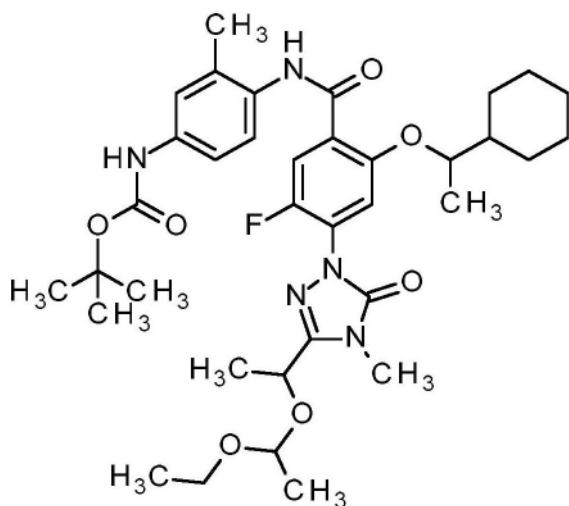
[4790] 实施例80

[4791] N-(4-氨基-2-甲基苯基)-2-(1-环己基乙氧基)-5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[4792] 步骤A:

[4793] {4-[(2-(1-环己基乙氧基)-4-{3-[1-(1-乙氧基乙氧基)乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟苯甲酰基)氨基]-3-甲基苯基}氨基甲酸叔丁酯,立体异构体的混合物

[4794]

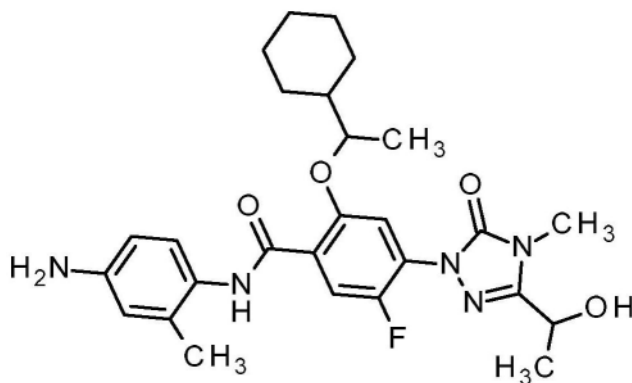


[4795] 由中间体47和(4-氨基-3-甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯合成。

[4796] 步骤B:

[4797] N-(4-氨基-2-甲基苯基)-2-(1-环己基乙氧基)-5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[4798]



[4799] 以与实施例79类似的方式,由上述中间体合成。

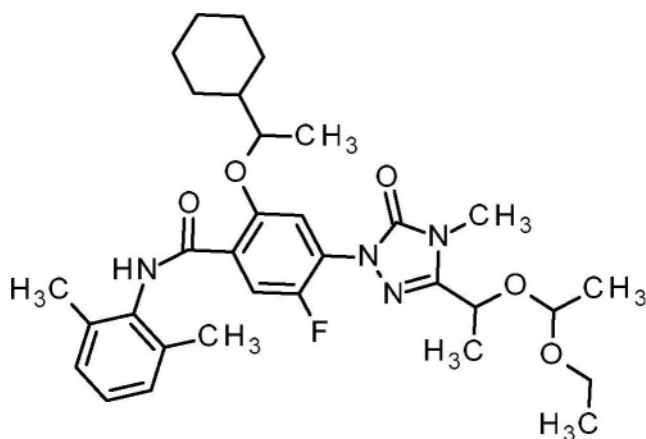
[4800] 实施例81

[4801] 2-(1-环己基乙氧基)-N-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[4802] 步骤A:

[4803] 2-(1-环己基乙氧基)-N-(2,6-二甲基苯基)-4-{3-[1-(1-乙氧基乙氧基)乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[4804]

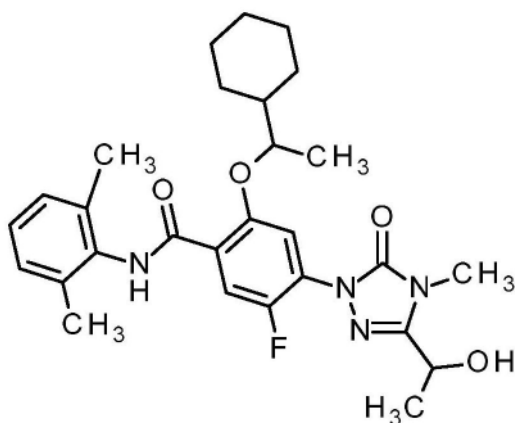


[4805] 由中间体47和2,6-二甲基苯胺合成。

[4806] 步骤B:

[4807] 2-(1-环己基乙氧基)-N-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[4808]



[4809] 以与实施例79类似的方式,由上述中间体合成。

[4810] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.002 (0.45), 1.063 (0.51), 1.087 (0.67), 1.125 (0.81), 1.148 (0.76), 1.179 (0.67), 1.231 (4.24), 1.247 (4.06), 1.355 (1.22), 1.455 (4.38), 1.471 (4.40), 1.606 (0.76), 1.628 (0.68), 1.695 (1.34), 1.720 (0.91), 1.898 (0.45), 1.928 (0.42), 2.241 (16.00), 2.368 (0.40), 3.312 (2.57), 4.354 (0.56), 4.369 (0.85), 4.384 (0.54), 4.764 (0.78), 4.780 (1.10), 4.796 (0.74), 5.799 (1.81), 5.814 (1.75), 7.120 (7.86), 7.301 (1.33), 7.316 (1.32), 7.558 (1.58), 7.584 (1.54), 9.554 (2.02)。

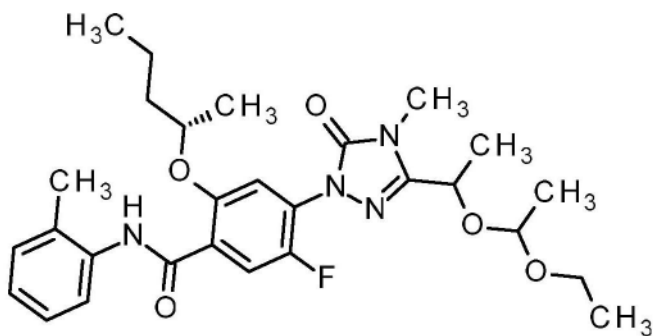
[4811] 实施例82

[4812] 5-氟-4-{3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(2-甲基苯基)-2-(戊-2-基氧基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[4813] 步骤A:

[4814] 4-{3-[(1S)-1-(1-乙氧基乙氧基)乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟-N-(2-甲基苯基)-2-(戊-2-基氧基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[4815]

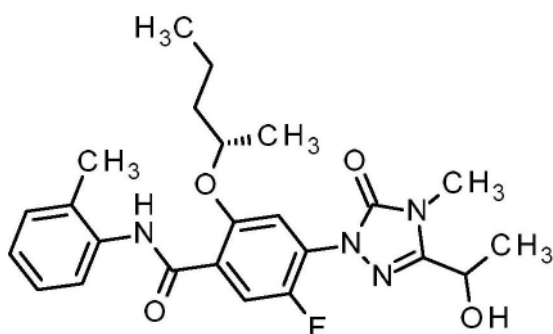


[4816] 由中间体51和邻甲苯胺合成。

[4817] 步骤B:

[4818] 5-氟-4-{3-[(1S) -1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(2-甲基苯基)-2-(戊-2-基氧基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[4819]



[4820] 以与实施例78类似的方式,由上述中间体合成。

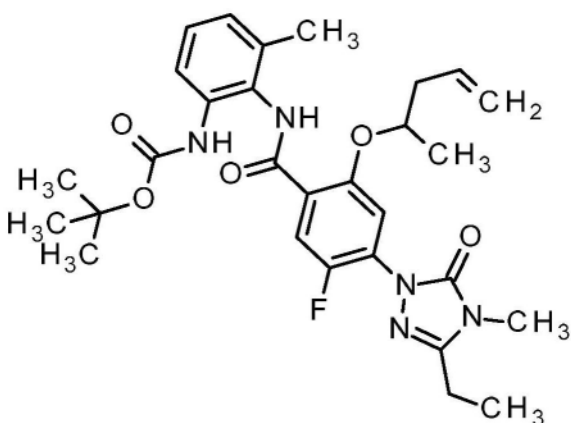
[4821] 实施例83

[4822] N-(2-氨基-6-甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-(戊-4-烯-2-基氧基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[4823] 步骤A:

[4824] [2-({4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-(戊-4-烯-2-基氧基)苯甲酰基}氨基)-3-甲基苯基]氨基甲酸叔丁酯,立体异构体的混合物

[4825]

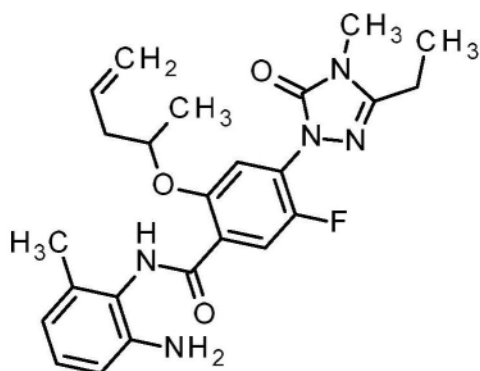


[4826] 由中间体46和(2-氨基-3-甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯合成。

[4827] 步骤B:

[4828] N-(2-氨基-6-甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-(戊-4-烯-2-基氧基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[4829]



[4830] 以与实施例78类似的方式,由上述中间体合成。

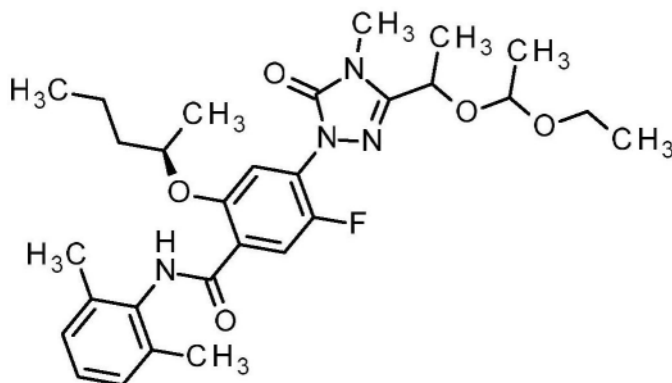
[4831] 实施例84

[4832] N-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-4-{3-[(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2R)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[4833] 步骤A:

[4834] N-(2,6-二甲基苯基)-4-{3-[1-(1-乙氧基乙氧基)乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2R)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[4835]

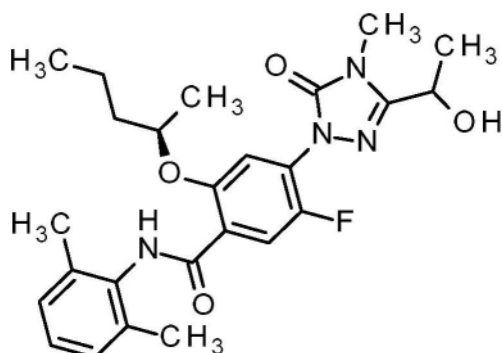


[4836] 由中间体51和2,6-二甲基苯胺合成。

[4837] 步骤B:

[4838] N-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-4-{3-[(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2R)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[4839]



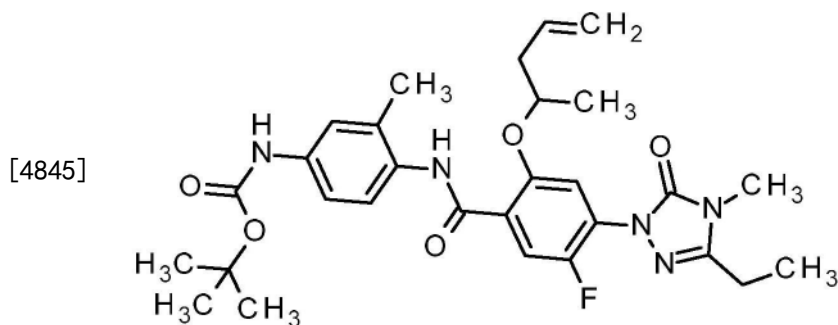
[4840] 以与实施例78类似的方式,由上述中间体合成。

[4841] 实施例85

[4842] N-(4-氨基-2-甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(戊-4-烯-2-基氧基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[4843] 步骤A:

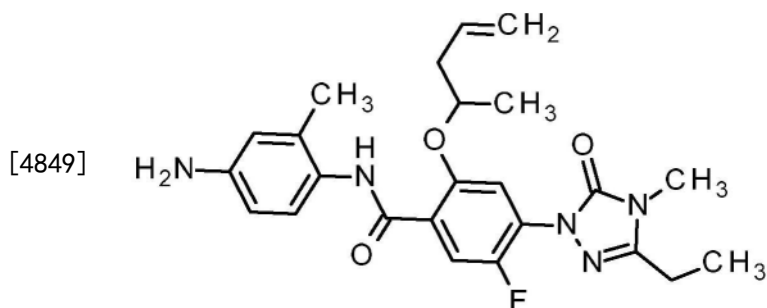
[4844] [4-({4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[戊-4-烯-2-基氧基]苯甲酰基} 氨基)-3-甲基苯基]氨基甲酸叔丁酯, 立体异构体的混合物



[4846] 由中间体46和(4-氨基-3-甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯合成。

[4847] 步骤B:

[4848] N-(4-氨基-2-甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[戊-4-烯-2-基氧基]苯甲酰胺, 立体异构体的混合物



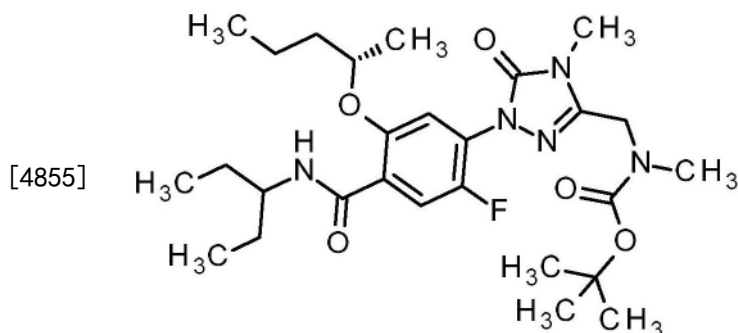
[4850] 以与实施例78类似的方式, 由上述中间体合成。使用THF代替甲醇。

[4851] 实施例86

[4852] 5-氟-4-{4-甲基-3-[(甲基氨基)甲基]-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(戊-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4853] 步骤A:

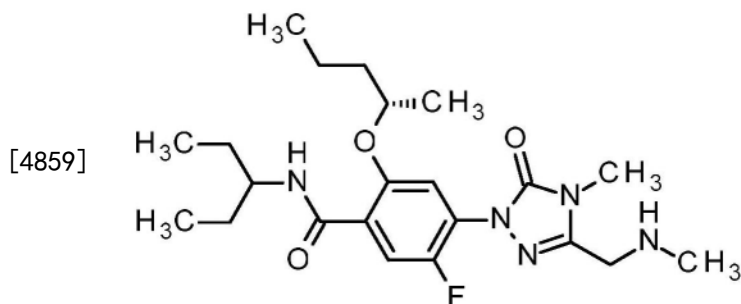
[4854] [(1-{2-氟-4-(戊-3-基氨基甲酰基)-5-[(2S)-戊-2-基氧基]苯基}-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]甲基氨基甲酸叔丁酯



[4856] 由中间体49和戊-3-胺合成。

[4857] 步骤B:

[4858] 5-氟-4-{4-甲基-3-[(甲基氨基)甲基]-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(戊-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



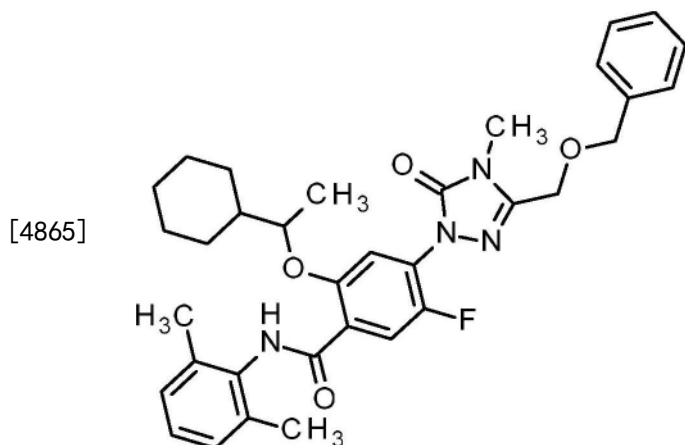
[4860] 以与实施例78类似的方式,由上述中间体合成。

[4861] 实施例87

[4862] 2-(1-环己基乙氧基)-N-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[4863] 步骤A:

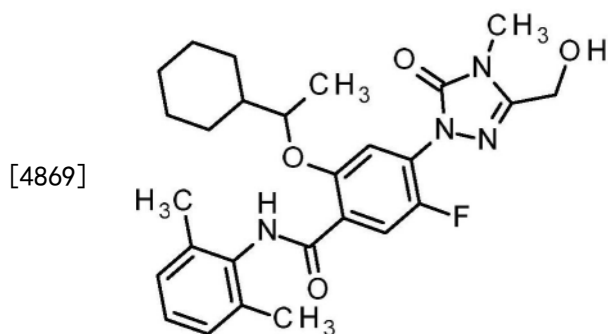
[4864] 4-{3-[(苄基氧基)甲基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-(1-环己基乙氧基)-N-(2,6-二甲基苯基)-5-氟苯甲酰胺,立体异构体的混合物



[4866] 由中间体48和2,6-二甲基苯胺合成。

[4867] 步骤B:

[4868] 2-(1-环己基乙氧基)-N-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物



[4870] 将4-{3-[(苄基氧基)甲基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-(1-环己基乙氧基)-N-(2,6-二甲基苯基)-5-氟苯甲酰胺(由上文得到的中间体,57.0mg,97.2 μ mol)溶于甲醇(10mL)。将该容器用氮气吹扫并加入钯(10%在炭上,20mg)。将该容器用氢气吹扫并将该混合物在氢气氛下搅拌过夜。将该混合物通过硅藻土垫过滤并浓缩。柱

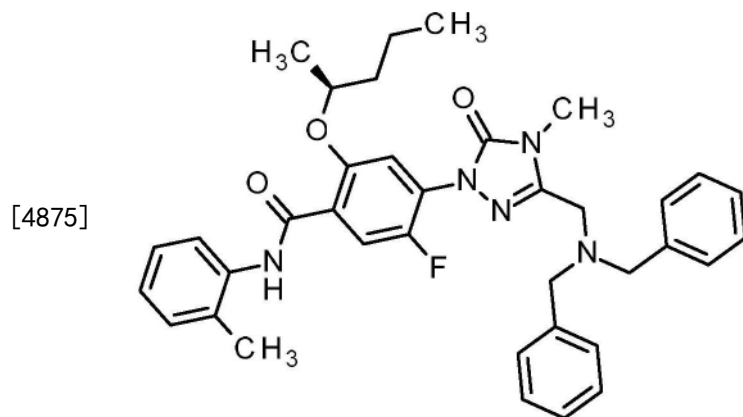
色谱得到所需产物 (20mg, 41 % 产率)。

[4871] 实施例88

[4872] 4-[3-(氨基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-N-(2-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4873] 步骤A:

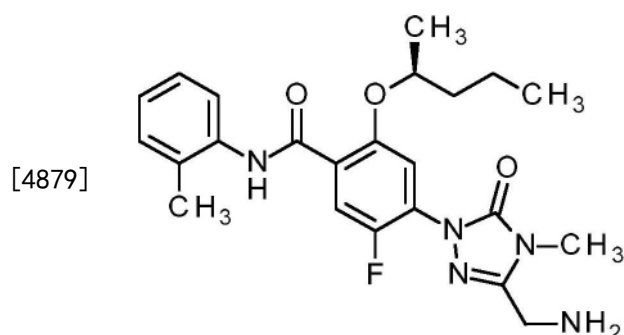
[4874] 4-{3-[(二苄基氨基)甲基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟-N-(2-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



[4876] 由中间体50和邻甲苯胺合成。

[4877] 步骤B:

[4878] 4-[3-(氨基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-N-(2-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



[4880] 以与实施例87类似的方式由上述中间体合成。

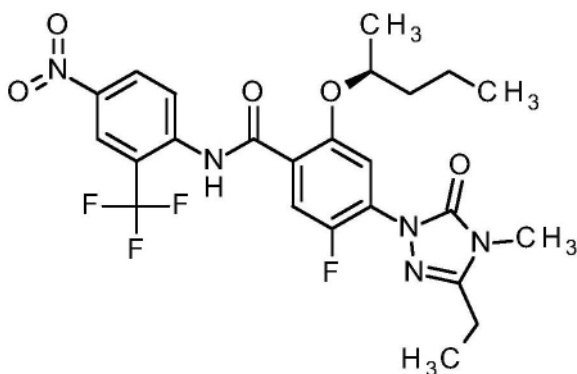
[4881] 实施例89

[4882] N-[4-氨基-2-(三氟甲基)苯基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4883] 步骤A:

[4884] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4885]



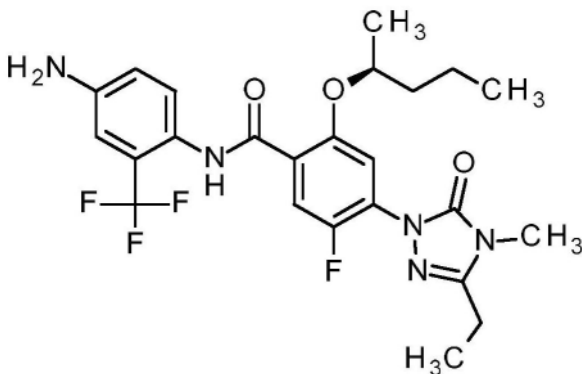
[4886] 由中间体44和4-硝基-2-(三氟甲基)苯胺合成。

[4887] LC-MS: $m/z = 540 [M+H]^+$ 。

[4888] 步骤B:

[4889] N-[4-氨基-2-(三氟甲基)苯基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4890]

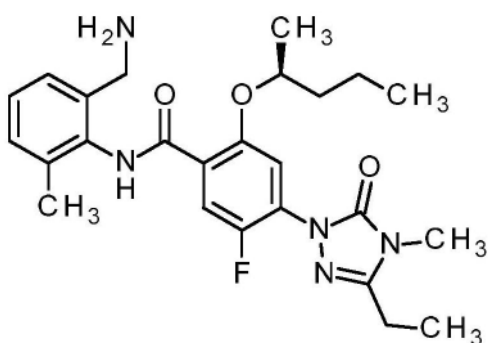


[4891] 以与实施例87类似的方式由上述中间体合成。

[4892] 实施例90

[4893] N-[2-(氨基甲基)-6-甲基苯基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[4894]



[4895] 将N-(2-氨基-6-甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺(实施例25, 50.0mg, 107 μ mol)溶于甲醇(10mL)。将该容器用氮气吹扫并加入兰尼镍(5mg)。将该容器用氢气吹扫并将该混合物在氢气气氛下搅拌过夜。将该混合物通过硅藻土垫过滤并浓缩。制备型TLC, 得到所需产物(8mg, 19%产率)。

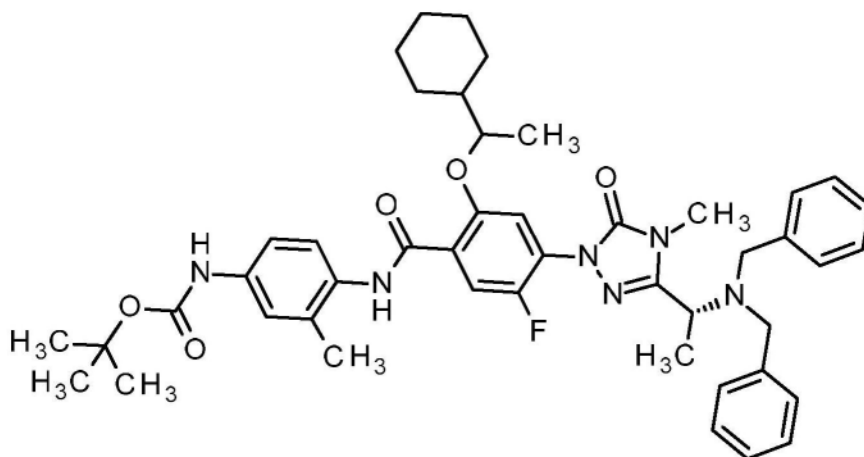
[4896] 实施例91

[4897] 4-{3-[(1R)-1-氨基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(4-氨基-2-甲基苯基)-2-(1-环己基乙氧基)-5-氟苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[4898] 步骤A:

[4899] {4-[(2-(1-环己基乙氧基)-4-{3-[(1R)-1-(二苄基氨基)乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟苯甲酰基)氨基]-3-甲基苯基}氨基甲酸叔丁酯,立体异构体的混合物

[4900]

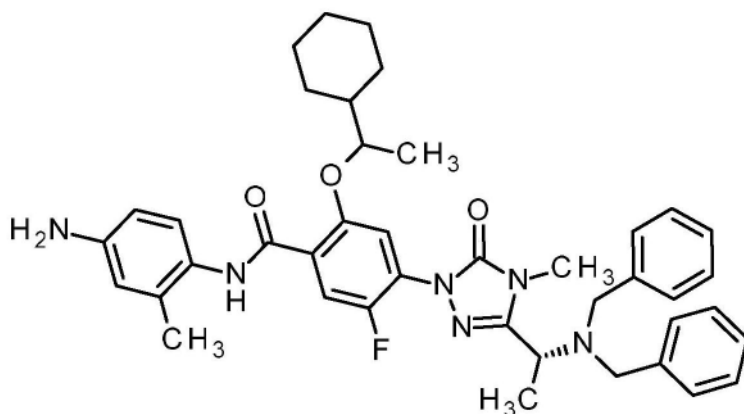


[4901] 由中间体52和(4-氨基-3-甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯合成。

[4902] 步骤B:

[4903] N-(4-氨基-2-甲基苯基)-2-(1-环己基乙氧基)-4-{3-[(1R)-1-(二苄基氨基)乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[4904]

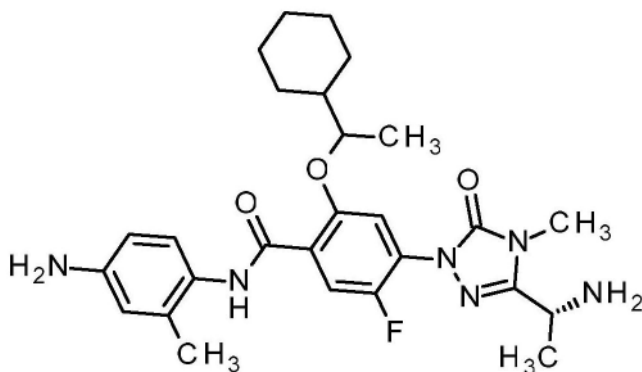


[4905] 以与实施例78(步骤B)类似的方式,由上述中间体合成。

[4906] 步骤C:

[4907] 4-{3-[(1R)-1-氨基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(4-氨基-2-甲基苯基)-2-(1-环己基乙氧基)-5-氟苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[4908]

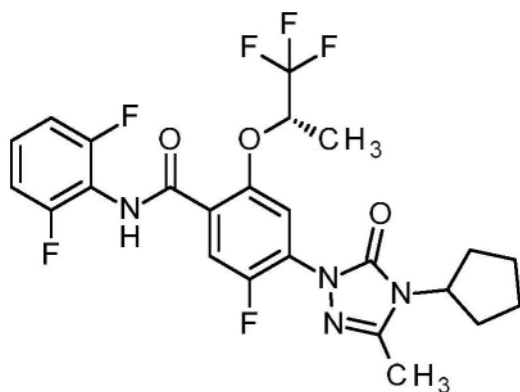


[4909] 以与实施例87(步骤B)类似的方式,由上述中间体合成。

[4910] 实施例92

[4911] 4-(4-环戊基-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[4912]



[4913] 将4-溴-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺(中间体70,100mg,226 μ mol)、4-环戊基-5-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(56.7mg,339 μ mol)、三(二苄基丙酮)二钨(0)(20.7mg,22.6 μ mol)、4,5-双(二苄基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(39.3mg,67.8 μ mol)和碳酸铯(147mg,452 μ mol)加至微波小瓶。将该小瓶用氩气吹扫,加入二噁烷(2mL,脱气的)并将该小瓶密封。将该混合物在110 $^{\circ}$ C搅拌17h,之后LCMS指示完全转化。将所得混悬液通过硅藻土过滤,用乙酸乙酯洗涤并浓缩。质量触发的制备型色谱得到所需产物(88.0mg,66%产率)。

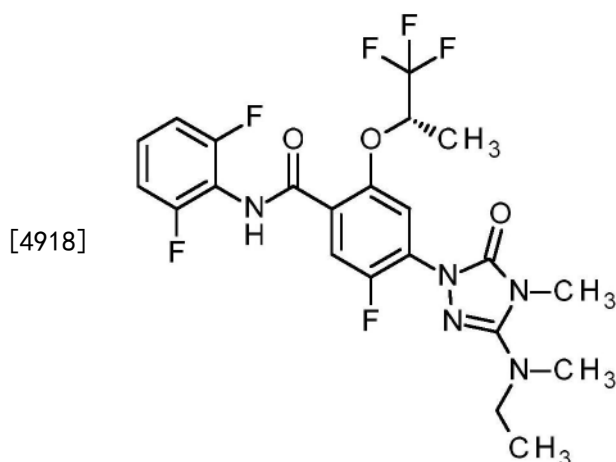
[4914] LC-MS(方法A): $R_t=1.35$ min;MS(ESIpos): $m/z=529$ [M+H] $^{+}$ 。

[4915] ^{1} H-NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ [ppm]:1.426(4.94),1.442(4.94),1.581(1.48),1.594(1.48),1.610(1.09),1.643(0.59),1.810(1.09),1.822(1.58),1.828(1.58),1.843(0.99),1.861(0.40),1.919(0.49),1.947(1.19),1.968(1.28),2.030(0.49),2.048(1.19),2.069(1.28),2.078(0.99),2.099(0.69),2.171(1.09),2.330(16.00),2.518(2.37),2.522(1.48),2.668(0.49),3.310(0.59),3.317(0.89),3.321(1.19),3.326(0.89),3.332(1.58),3.337(2.17),3.344(3.65),3.350(6.22),3.352(7.01),3.387(2.47),3.391(1.28),3.394(1.09),3.399(0.89),3.404(1.09),4.346(0.99),4.367(1.58),4.389(0.99),5.304(0.79),5.320(0.99),5.336(0.79),7.188(1.58),7.208(3.16),7.228(1.98),7.337(0.49),7.345(0.79),7.369(0.49),7.384(1.38),7.391(0.99),7.406(1.19),7.422(0.89),7.426(0.79),7.438(0.40),7.459(0.69),7.463

(0.69), 7.476(0.49), 7.548(3.85), 7.564(2.17), 7.572(2.27), 9.977(4.15)。

[4916] 实施例93

[4917] N-(2,6-二氟苯基)-4-{3-[乙基(甲基)氨基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



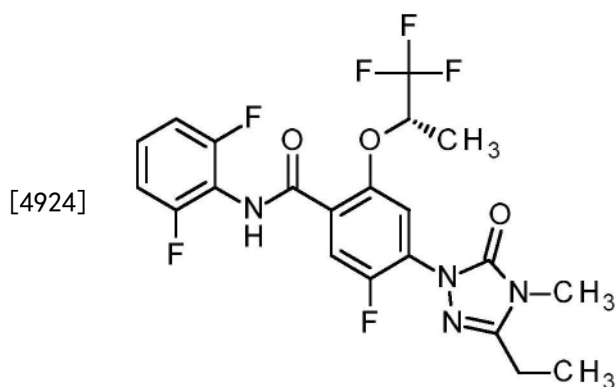
[4919] 以与实施例92类似的方式由中间体70和3-[乙基(甲基)氨基]-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮合成。

[4920] LC-MS(方法A): $R_t = 1.29 \text{ min}$; MS(ESIpos): $m/z = 518 [M+H]^+$ 。

[4921] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.135 (3.49), 1.153 (7.77), 1.171 (3.60), 1.433 (3.84), 1.449 (3.86), 2.085 (16.00), 2.518 (4.47), 2.523 (2.85), 2.789 (14.49), 3.138 (1.00), 3.155 (3.02), 3.173 (3.04), 3.191 (1.23), 3.204 (13.66), 5.273 (0.63), 5.289 (0.82), 5.305 (0.61), 7.191 (1.20), 7.212 (2.46), 7.231 (1.55), 7.387 (0.72), 7.408 (0.88), 7.424 (0.49), 7.428 (0.49), 7.532 (1.61), 7.540 (2.09), 7.547 (1.77), 7.566 (1.59), 9.932 (3.65)。

[4922] 实施例94

[4923] N-(2,6-二氟苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



[4925] 以与实施例92类似的方式由中间体70和3-乙基-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮合成。

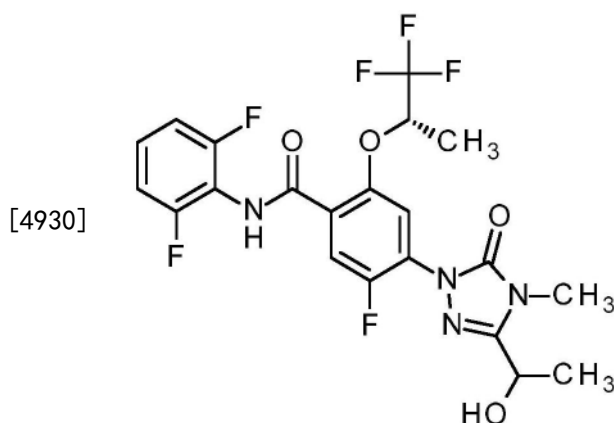
[4926] LC-MS(方法A): $R_t = 1.20 \text{ min}$; MS(ESIpos): $m/z = 489 [M+H]^+$ 。

[4927] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿- d) δ [ppm]: 1.358 (3.49), 1.377 (8.19), 1.396 (3.72), 1.561

(5.96), 1.645 (3.60), 1.662 (3.62), 2.640 (1.14), 2.658 (3.70), 2.677 (3.49), 2.695 (1.02), 3.340 (16.00), 4.906 (0.57), 4.922 (0.72), 4.937 (0.55), 6.992 (1.24), 7.006 (0.80), 7.012 (2.38), 7.032 (1.69), 7.231 (0.60), 7.237 (0.44), 7.247 (0.40), 7.253 (1.06), 7.259 (0.52), 7.454 (1.56), 7.468 (1.52), 8.150 (1.65), 8.178 (1.63), 8.977 (1.03)。

[4928] 实施例95

[4929] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,单一立体异构体



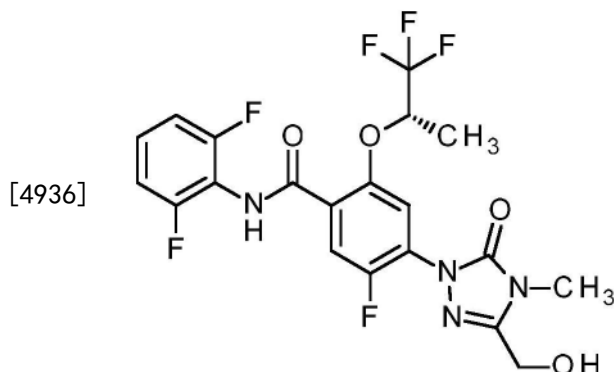
[4931] 以与实施例92类似的方式由中间体70和3-乙基-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮合成。

[4932] LC-MS (方法A): $R_t = 1.08 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 505 [M+H]^+$ 。

[4933] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.573 (6.88), 1.650 (3.45), 1.666 (3.48), 1.689 (6.76), 1.706 (6.92), 2.109 (0.45), 2.125 (0.44), 3.487 (16.00), 4.891 (0.75), 4.906 (1.27), 4.922 (1.06), 4.937 (0.58), 6.994 (1.25), 7.006 (0.41), 7.015 (2.29), 7.034 (1.63), 7.236 (0.60), 7.242 (0.41), 7.257 (0.96), 7.278 (0.57), 7.460 (1.50), 7.474 (1.48), 8.150 (1.60), 8.178 (1.58), 8.974 (1.04)。

[4934] 实施例96

[4935] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[4937] 以与实施例92类似的方式由中间体70和中间体8合成。

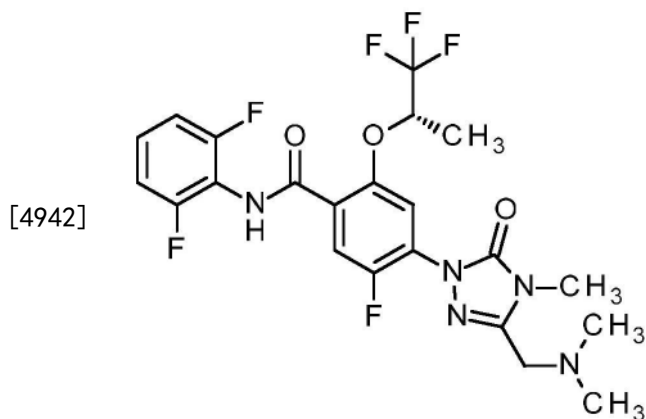
[4938] LC-MS (方法A): $R_t = 1.05 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 491 [M+H]^+$

[4939] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.429 (4.59), 1.444 (4.56), 2.083 (7.38),

2.331 (0.53) , 2.518 (3.16) , 2.522 (2.11) , 2.673 (0.53) , 3.309 (16.00) , 4.465 (4.29) , 4.480 (4.29) , 5.297 (0.75) , 5.313 (0.98) , 5.329 (0.72) , 5.741 (1.36) , 5.755 (2.97) , 5.770 (1.24) , 7.191 (1.43) , 7.211 (2.90) , 7.231 (1.81) , 7.388 (0.72) , 7.408 (0.98) , 7.424 (0.56) , 7.429 (0.56) , 7.563 (1.81) , 7.578 (3.61) , 7.603 (1.92) , 10.004 (4.07) 。

[4940] 实施例97

[4941] N-(2,6-二氟苯基)-4-{3-[(二甲基氨基)甲基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



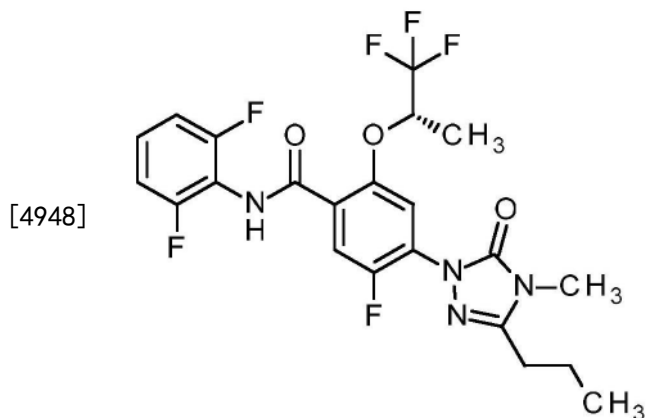
[4943] 以与实施例92类似的方式由中间体70和中间体10合成。

[4944] LC-MS (方法A) : $R_t = 0.91 \text{ min}$; MS (ESI^{neg}) : $m/z = 516 [M-H]^-$ 。

[4945] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.433 (2.90) , 1.448 (2.89) , 2.084 (0.94) , 2.240 (16.00) , 2.518 (2.15) , 2.523 (1.43) , 2.729 (0.95) , 2.888 (1.16) , 3.298 (10.16) , 3.446 (4.62) , 5.292 (0.46) , 5.307 (0.60) , 5.323 (0.45) , 7.192 (0.88) , 7.212 (1.85) , 7.233 (1.15) , 7.388 (0.44) , 7.410 (0.63) , 7.573 (1.70) , 7.591 (1.32) , 7.596 (1.42) , 9.992 (2.69) 。

[4946] 实施例98

[4947] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(4-甲基-5-氧代-3-丙基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



[4949] 以与实施例92类似的方式由中间体70和4-甲基-3-丙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮合成。

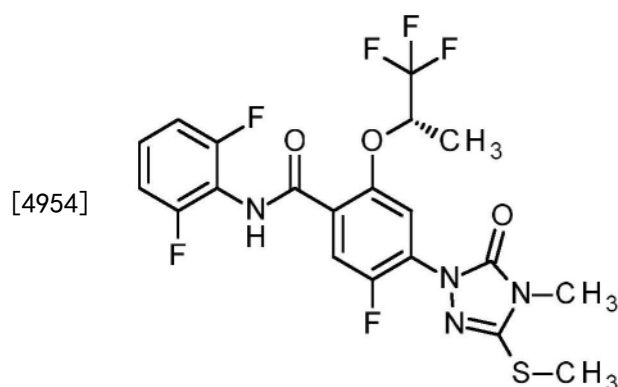
[4950] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.28 \text{ min}$; MS (ESI^{pos}) : $m/z = 503 [M+H]^+$ 。

[4951] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.979 (3.95) , 0.997 (9.01) , 1.016 (4.32) ,

1.137 (0.83), 1.232 (0.55), 1.429 (3.95), 1.445 (3.95), 1.660 (1.29), 1.678 (2.39), 1.696 (2.39), 1.715 (1.29), 2.331 (2.76), 2.337 (1.20), 2.518 (16.00), 2.523 (10.85), 2.602 (2.30), 2.621 (3.49), 2.639 (2.11), 2.674 (2.85), 2.678 (1.29), 3.233 (14.62), 5.288 (0.64), 5.304 (0.83), 5.320 (0.55), 7.190 (1.01), 7.210 (2.02), 7.231 (1.20), 7.407 (0.64), 7.541 (1.10), 7.561 (1.93), 7.586 (1.47), 9.977 (2.94)。

[4952] 实施例99

[4953] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[4-甲基-3-(甲基硫基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



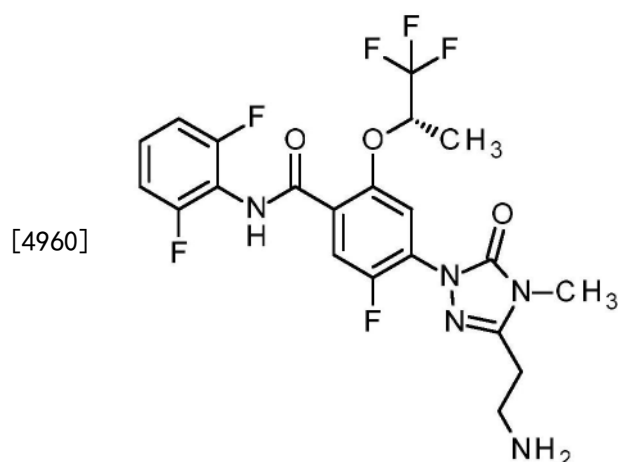
[4955] 以与实施例92类似的方式由中间体70和4-甲基-3-甲基硫基-1H-1,2,4-三唑-5-酮合成。

[4956] LC-MS (方法A): $R_t = 1.26 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 507 [M+H]^+$ 。

[4957] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.435 (3.55), 1.451 (3.52), 2.458 (0.77), 2.518 (3.76), 2.523 (2.67), 2.593 (16.00), 2.674 (0.70), 2.888 (0.42), 3.207 (12.62), 5.278 (0.56), 5.294 (0.74), 5.310 (0.56), 7.192 (1.05), 7.212 (2.15), 7.232 (1.34), 7.387 (0.56), 7.408 (0.70), 7.425 (0.46), 7.582 (2.04), 7.601 (1.51), 7.606 (1.72), 9.986 (2.74)。

[4958] 实施例100

[4959] 4-[3-(2-氨基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



[4961] 以与实施例92类似的方式由中间体70和5-(2-氨基乙基)-4-甲基-2,4-二氢-3H-

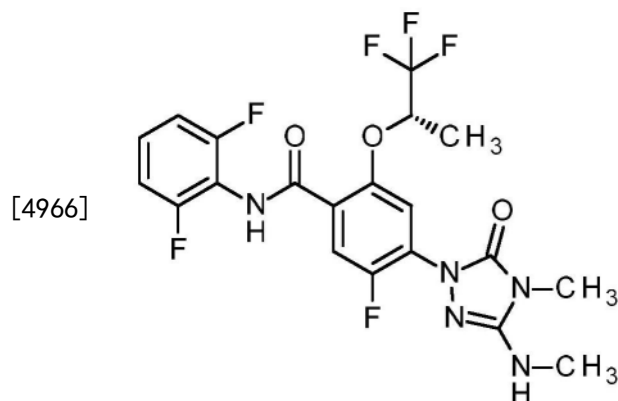
1,2,4-三唑-3-酮盐酸盐合成。

[4962] LC-MS (方法A) : $R_t = 0.90\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 504 [M+H]^+$ 。

[4963] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.021 (0.44), 1.066 (1.47), 1.137 (0.59), 1.232 (0.81), 1.435 (10.86), 1.451 (10.57), 1.805 (1.69), 1.900 (0.51), 1.921 (1.32), 2.075 (1.10), 2.084 (16.00), 2.096 (0.44), 2.336 (1.25), 2.518 (15.49), 2.522 (11.08), 2.539 (1.61), 2.673 (3.16), 2.678 (1.54), 2.699 (0.37), 2.729 (0.59), 2.810 (2.79), 2.827 (6.09), 2.845 (3.60), 2.888 (0.88), 2.900 (0.59), 2.914 (0.81), 2.930 (0.51), 3.001 (3.52), 3.017 (5.58), 3.034 (2.72), 3.080 (1.69), 3.102 (2.64), 3.276 (3.74), 3.390 (2.50), 3.808 (0.59), 5.251 (0.73), 5.267 (1.61), 5.283 (2.13), 5.299 (1.61), 5.313 (0.73), 5.758 (1.10), 7.193 (3.52), 7.213 (7.41), 7.233 (4.70), 7.336 (0.51), 7.346 (0.44), 7.355 (0.81), 7.374 (0.95), 7.390 (1.83), 7.411 (2.57), 7.426 (1.83), 7.433 (1.76), 7.442 (0.81), 7.447 (0.73), 7.460 (0.44), 7.464 (0.44), 7.554 (3.96), 7.572 (6.09), 7.597 (4.40), 8.285 (6.31), 9.986 (1.47)。

[4964] 实施例101

[4965] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[4-甲基-3-(甲基氨基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



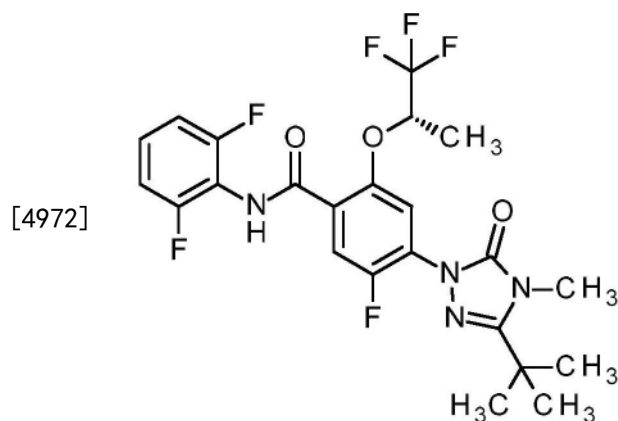
[4967] 以与实施例92类似的方式由中间体70和4-甲基-3-甲基氨基-1H-1,2,4-三唑-5-酮合成。

[4968] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.12\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 490 [M+H]^+$ 。

[4969] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.433 (4.32), 1.449 (4.30), 2.085 (1.54), 2.518 (2.84), 2.523 (1.99), 2.737 (7.94), 2.749 (7.88), 2.938 (0.68), 3.095 (16.00), 5.267 (0.70), 5.282 (0.92), 5.298 (0.68), 5.759 (0.95), 6.556 (1.32), 6.568 (1.32), 6.579 (0.45), 7.189 (1.34), 7.210 (2.76), 7.231 (1.71), 7.386 (0.69), 7.406 (0.97), 7.427 (0.67), 7.516 (2.44), 7.526 (1.78), 7.542 (1.75), 9.894 (4.18)。

[4970] 实施例102

[4971] 4-(3-叔丁基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



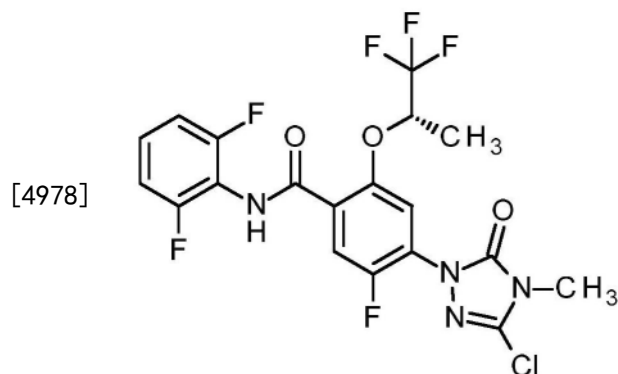
[4973] 以与实施例92类似的方式由中间体70和5-叔丁基-4-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮合成。

[4974] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.35\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 517 [M+H]^+$ 。

[4975] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.372 (16.00) , 1.432 (1.55) , 1.448 (1.53) , 2.518 (1.06) , 2.523 (0.73) , 3.415 (5.48) , 7.193 (0.47) , 7.213 (0.97) , 7.233 (0.60) , 7.566 (1.20) , 7.581 (0.62) , 7.591 (0.68) , 9.975 (1.30) 。

[4976] 实施例103

[4977] 4-(3-氯-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



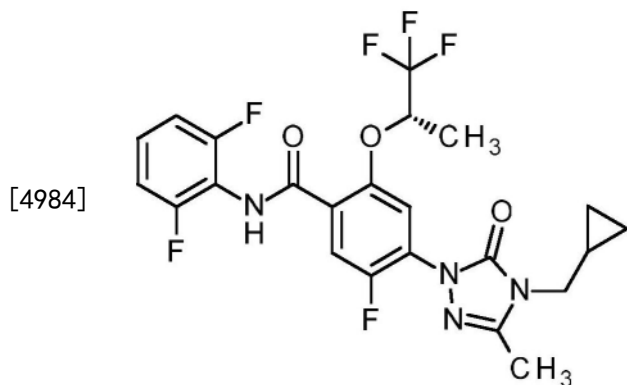
[4979] 以与实施例92类似的方式由中间体70和3-氯-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮合成。

[4980] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.24\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 495 [M+H]^+$ 。

[4981] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.432 (4.98) , 1.447 (4.96) , 1.646 (1.03) , 2.084 (1.12) , 2.518 (3.17) , 2.522 (2.18) , 3.262 (0.44) , 3.283 (16.00) , 5.280 (0.79) , 5.296 (1.02) , 5.312 (0.74) , 7.192 (1.69) , 7.212 (3.24) , 7.232 (2.14) , 7.367 (1.00) , 7.384 (1.51) , 7.395 (1.81) , 7.410 (1.46) , 7.431 (0.77) , 7.446 (0.41) , 7.582 (1.92) , 7.597 (2.07) , 7.604 (2.37) , 7.629 (2.10) , 10.033 (3.81) 。

[4982] 实施例104

[4983] 4-[4-(环丙基甲基)-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



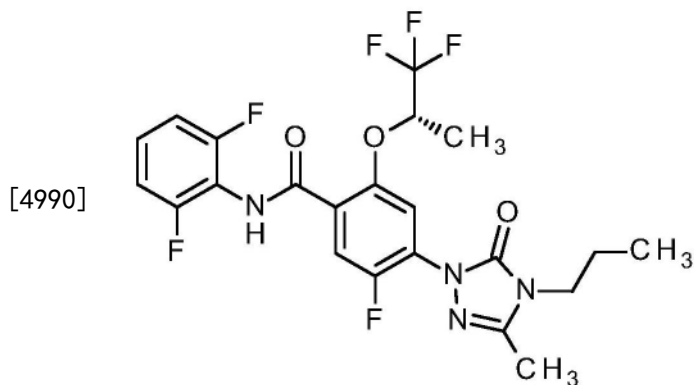
[4985] 以与实施例92类似的方式由中间体70和4-环丙基甲基-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮合成。

[4986] LC-MS(方法A): $R_t=1.27\text{min}$;MS(ESI^{neg}): $m/z=513[M-H]^-$ 。

[4987] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.362 (0.81), 0.373 (3.14), 0.386 (3.31), 0.399 (1.07), 0.500 (1.07), 0.511 (2.62), 0.514 (2.62), 0.520 (1.62), 0.530 (2.81), 0.546 (0.76), 1.146 (0.40), 1.158 (0.74), 1.165 (0.71), 1.177 (1.02), 1.188 (0.69), 1.196 (0.69), 1.425 (5.50), 1.441 (5.43), 2.318 (1.00), 2.323 (1.33), 2.327 (1.19), 2.345 (16.00), 2.518 (3.55), 2.535 (0.69), 2.660 (0.79), 2.665 (1.07), 2.669 (0.79), 3.550 (4.36), 3.568 (4.21), 5.318 (0.88), 5.335 (1.14), 5.351 (0.83), 7.187 (1.71), 7.207 (3.43), 7.228 (2.14), 7.367 (0.52), 7.383 (1.05), 7.404 (1.26), 7.420 (0.71), 7.559 (2.48), 7.568 (2.33), 7.583 (4.12), 9.975 (4.83)。

[4988] 实施例105

[4989] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-甲基-5-氧代-4-丙基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[4991] 以与实施例92类似的方式由中间体70和3-甲基-4-丙基-1H-1,2,4-三唑-5-酮合成。

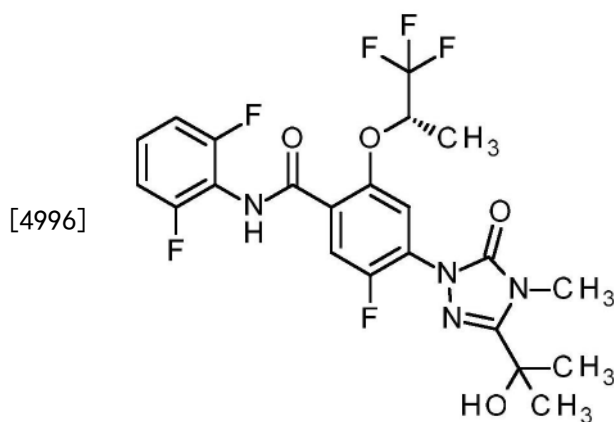
[4992] LC-MS(方法A): $R_t=1.25\text{min}$;MS(ESI^{pos}): $m/z=503[M+H]^+$ 。

[4993] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.891 (4.07), 0.909 (8.88), 0.928 (4.31), 1.429 (5.60), 1.444 (5.51), 1.629 (1.44), 1.648 (2.78), 1.666 (2.52), 1.684 (1.32), 2.313 (16.00), 2.326 (1.53), 2.539 (0.82), 2.669 (1.03), 3.603 (2.30), 3.621 (3.59), 3.640 (2.11), 5.295 (0.41), 5.311 (0.91), 5.327 (1.17), 5.343 (0.86), 7.191 (1.73), 7.211 (3.45), 7.231 (2.11), 7.370 (0.52), 7.387 (1.05), 7.408 (1.25), 7.424 (0.74), 7.560

(3.64), 7.577 (2.49), 7.583 (2.52), 9.979 (4.65)。

[4994] 实施例106

[4995] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



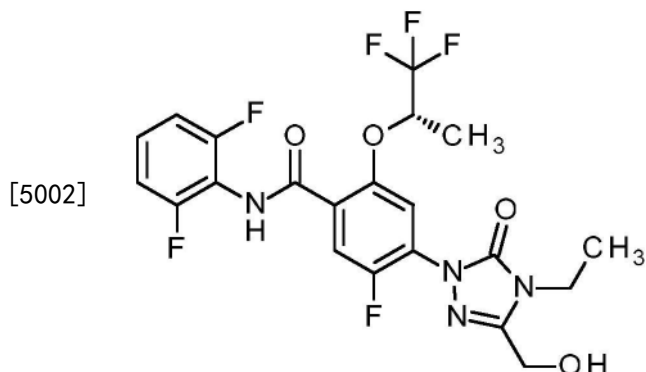
[4997] 将4-溴-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺(中间体70, 100mg, 226 μ mol)、5-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(中间体7, 53mg, 339 μ mol)、三(二苄基丙酮)二钯(0) (21mg, 23 μ mol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(39mg, 68 μ mol)和碳酸铯(147mg, 452 μ mol)加至微波小瓶。将该小瓶用氩气吹扫,加入二噁烷(2mL, 脱气的)并将该小瓶密封。将该混合物在110 $^{\circ}$ C搅拌17h过夜。将所得混悬液通过硅藻土过滤,用乙酸乙酯洗涤并浓缩。质量触发的制备型色谱得到所需产物(56mg, 46%产率)。

[4998] LC-MS(方法A): R_t =1.16min;MS(ESIpos): m/z =519[M+H] $^{+}$ 。

[4999] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.432 (2.83), 1.447 (2.81), 1.525 (16.00), 2.084 (1.68), 2.518 (1.87), 2.522 (1.28), 3.452 (9.33), 5.297 (0.45), 5.312 (0.58), 5.328 (0.42), 5.748 (4.50), 5.758 (0.55), 7.193 (0.85), 7.214 (1.77), 7.233 (1.12), 7.390 (0.43), 7.410 (0.61), 7.562 (1.11), 7.575 (1.96), 7.599 (1.17), 9.982 (2.69)。

[5000] 实施例107

[5001] N-(2,6-二氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[5003] 以与实施例92类似的方式由中间体70和中间体6合成。

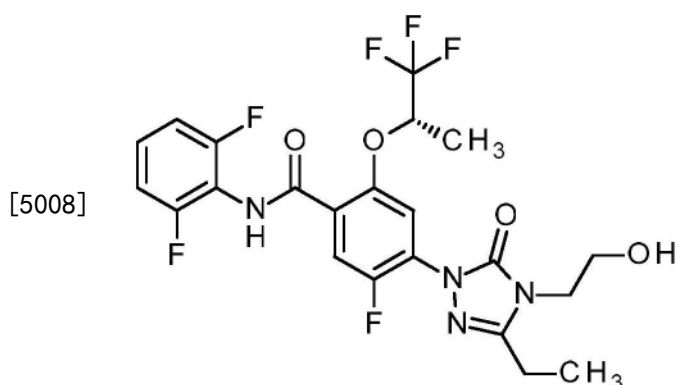
[5004] LC-MS(方法A): R_t =1.10min;MS(ESIpos): m/z =505[M+H] $^{+}$ 。

[5005] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.138 (0.94), 1.234 (0.65), 1.263 (7.12),

1.281 (16.00) , 1.299 (7.00) , 1.430 (10.06) , 1.446 (10.00) , 1.907 (0.53) , 2.085 (2.12) , 2.337 (0.94) , 2.518 (10.88) , 2.523 (7.71) , 2.537 (0.47) , 2.674 (2.06) , 2.679 (0.88) , 3.764 (1.88) , 3.781 (6.00) , 3.800 (5.94) , 3.817 (1.76) , 4.478 (9.24) , 4.492 (9.29) , 5.301 (0.65) , 5.318 (1.59) , 5.333 (2.06) , 5.349 (1.53) , 5.365 (0.65) , 5.759 (3.12) , 5.787 (3.12) , 5.801 (7.24) , 5.816 (2.88) , 7.192 (3.12) , 7.212 (6.47) , 7.233 (4.06) , 7.373 (0.71) , 7.389 (1.59) , 7.410 (2.18) , 7.426 (1.18) , 7.431 (1.29) , 7.446 (0.53) , 7.577 (7.29) , 7.594 (4.35) , 7.601 (4.65) , 10.000 (9.41) 。

[5006] 实施例108

[5007] N-(2,6-二氟苯基)-4-[3-乙基-4-(2-羟基乙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



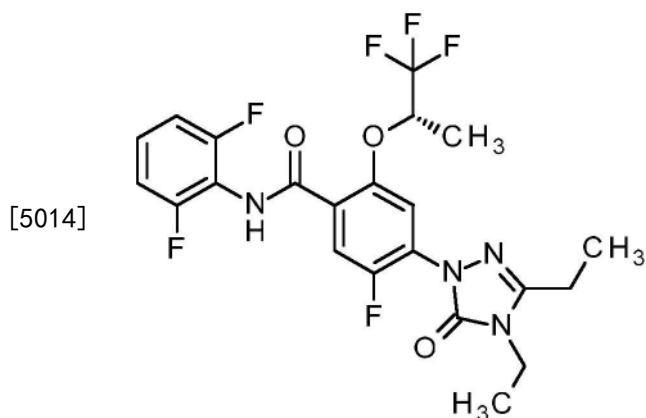
[5009] 以与实施例92类似的方式由中间体70和3-乙基-4-(2-羟基乙基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮合成。

[5010] LC-MS (方法A): $R_t = 1.13 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 519 [M+H]^+$ 。

[5011] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.104 (0.43) , 1.201 (7.34) , 1.220 (16.00) , 1.239 (7.60) , 1.433 (8.50) , 1.449 (8.45) , 2.331 (0.73) , 2.518 (4.21) , 2.522 (2.93) , 2.673 (0.83) , 2.695 (2.27) , 2.713 (6.98) , 2.732 (6.68) , 2.751 (2.06) , 3.594 (1.33) , 3.607 (4.09) , 3.620 (4.85) , 3.633 (2.13) , 3.700 (3.97) , 3.713 (5.49) , 3.727 (2.27) , 5.037 (2.35) , 5.050 (5.35) , 5.063 (2.27) , 5.292 (0.57) , 5.308 (1.37) , 5.324 (1.77) , 5.340 (1.28) , 5.355 (0.50) , 7.193 (2.60) , 7.214 (5.42) , 7.234 (3.39) , 7.355 (0.50) , 7.373 (0.62) , 7.389 (1.32) , 7.410 (1.85) , 7.431 (1.11) , 7.447 (0.47) , 7.562 (4.03) , 7.567 (4.69) , 7.576 (3.55) , 7.592 (3.58) , 9.973 (8.24) 。

[5012] 实施例109

[5013] 4-(3,4-二乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



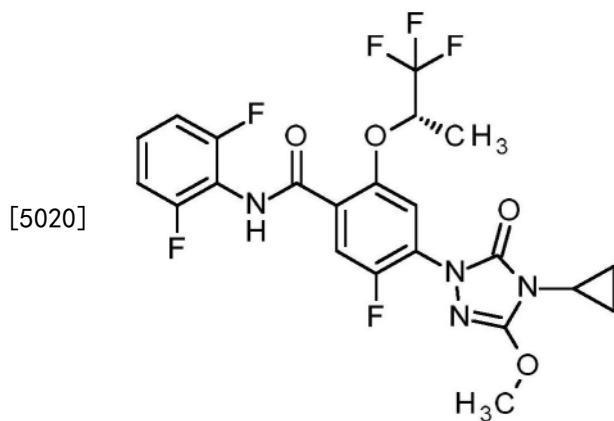
[5015] 以与实施例92类似的方式由中间体70和3,4-二乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮合成。

[5016] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.26 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 503 [M+H]^+$ 。

[5017] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.213 (6.77) , 1.232 (16.00) , 1.251 (8.02) , 1.432 (4.95) , 1.448 (4.93) , 2.323 (0.77) , 2.327 (1.06) , 2.331 (0.75) , 2.518 (4.18) , 2.523 (2.95) , 2.665 (0.89) , 2.669 (1.33) , 2.674 (2.10) , 2.692 (4.33) , 2.711 (4.16) , 2.729 (1.25) , 3.676 (1.01) , 3.694 (3.19) , 3.712 (3.10) , 3.730 (0.94) , 5.307 (0.80) , 5.323 (1.04) , 5.339 (0.75) , 7.193 (1.54) , 7.214 (3.19) , 7.234 (2.01) , 7.373 (0.46) , 7.389 (0.92) , 7.395 (0.90) , 7.410 (1.11) , 7.431 (0.60) , 7.564 (2.73) , 7.583 (2.32) , 7.588 (2.49) , 9.974 (4.64) 。

[5018] 实施例110

[5019] 4-(4-环丙基-3-甲氧基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



[5021] 以与实施例92类似的方式由中间体70和4-环丙基-3-甲氧基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮合成。

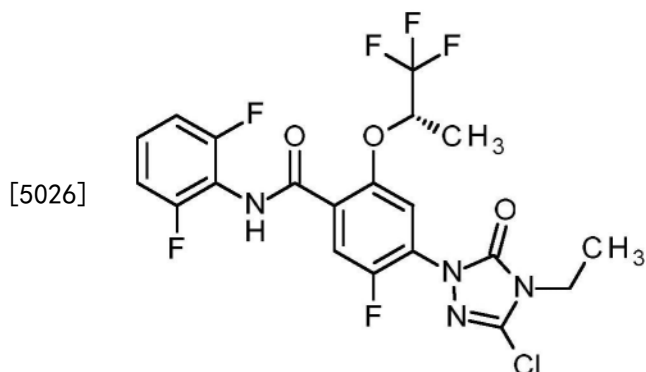
[5022] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.27 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 517 [M+H]^+$ 。

[5023] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.927 (8.00) , 0.940 (7.45) , 1.232 (0.82) , 1.434 (3.56) , 1.450 (3.49) , 2.322 (2.94) , 2.326 (3.97) , 2.331 (2.80) , 2.336 (1.23) , 2.518 (16.00) , 2.522 (10.67) , 2.664 (3.01) , 2.668 (4.03) , 2.673 (2.87) , 2.678 (1.30) , 2.801 (1.03) , 2.814 (1.37) , 2.827 (0.96) , 3.274 (0.82) , 3.932 (1.09) , 3.993 (14.70) , 5.249 (0.55) , 5.266 (0.68) , 5.281 (0.55) , 5.759 (1.78) , 7.189 (1.03) , 7.210 (2.05) , 7.231

(1.23), 7.387 (0.48), 7.407 (0.68), 7.530 (1.23), 7.544 (2.53), 7.569 (1.44), 9.949 (3.01)。

[5024] 实施例111

[5025] 4-(3-氯-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基苯甲酰胺



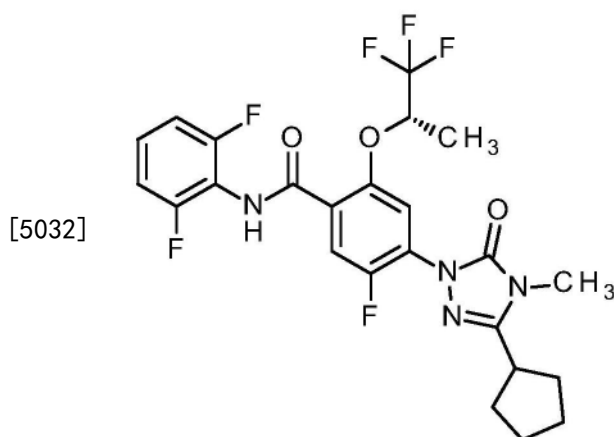
[5027] 以与实施例92类似的方式由中间体70和3-氯-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮合成。

[5028] LC-MS(方法A): $R_t=1.30\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=509[M+H]^+$ 。

[5029] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.232 (0.55), 1.252 (2.69), 1.270 (6.14), 1.288 (2.69), 1.433 (3.38), 1.448 (3.38), 1.647 (0.48), 2.326 (4.21), 2.331 (2.97), 2.336 (1.31), 2.518 (16.00), 2.522 (10.76), 2.539 (4.90), 2.668 (4.14), 2.673 (2.97), 2.678 (1.31), 3.747 (0.76), 3.765 (2.28), 3.783 (2.28), 3.801 (0.69), 5.289 (0.55), 5.305 (0.69), 5.320 (0.55), 7.189 (0.83), 7.209 (1.52), 7.230 (0.90), 7.367 (0.48), 7.384 (0.83), 7.395 (0.76), 7.600 (1.52), 7.624 (1.72), 10.032 (2.07)。

[5030] 实施例112

[5031] 4-(3-环戊基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基苯甲酰胺



[5033] 以与实施例92类似的方式由中间体70和3-环戊基-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮合成。

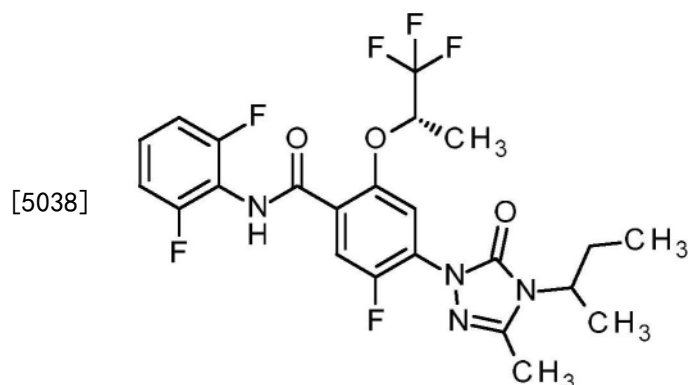
[5034] LC-MS(方法A): $R_t=1.36\text{min}$;MS(ESI neg): $m/z=527[M-H]^-$ 。

[5035] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.430 (4.79), 1.446 (4.74), 1.605 (0.52),

1.614(0.84), 1.634(1.50), 1.643(1.45), 1.652(1.64), 1.672(1.22), 1.693(1.36), 1.698(1.31), 1.710(1.41), 1.731(0.99), 1.768(0.56), 1.786(0.89), 1.798(1.03), 1.815(1.36), 1.833(0.94), 1.976(0.56), 2.004(1.41), 2.024(1.13), 2.035(0.80), 2.327(0.75), 2.331(0.56), 2.518(3.24), 2.523(2.21), 2.669(0.75), 2.673(0.52), 3.103(0.42), 3.166(1.17), 3.186(1.64), 3.205(1.08), 3.225(0.42), 3.257(16.00), 5.286(0.75), 5.301(0.99), 5.317(0.70), 7.192(1.50), 7.212(3.05), 7.233(1.92), 7.346(0.66), 7.372(0.52), 7.386(1.31), 7.394(0.94), 7.409(1.13), 7.425(0.66), 7.429(0.66), 7.460(0.70), 7.465(0.70), 7.478(0.47), 7.545(1.88), 7.559(3.66), 7.585(1.92), 7.783(0.42), 9.972(4.04)。

[5036] 实施例113

[5037] 4-[4-(丁-2-基)-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物



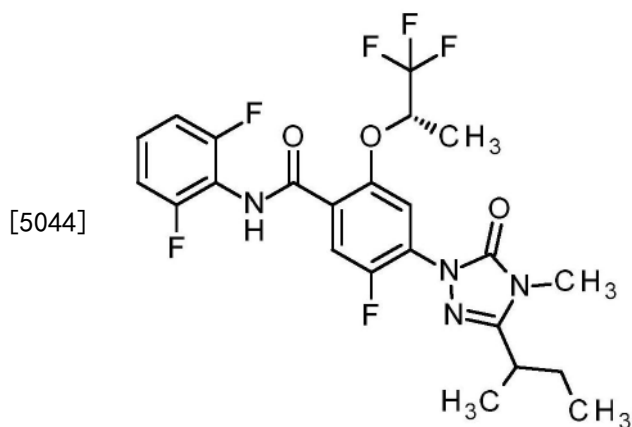
[5039] 以与实施例92类似的方式由中间体70和4-丁-2-基-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮合成。

[5040] LC-MS(方法A): $R_t=1.31\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=517[M+H]^+$ 。

[5041] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ [ppm]:0.833(3.02),0.852(6.79),0.870(3.25),1.233(0.75),1.428(10.34),1.446(10.26),1.714(0.60),1.732(0.91),1.750(0.68),1.766(0.45),1.959(0.45),1.977(0.53),2.000(0.53),2.017(0.45),2.312(13.21),2.323(3.09),2.327(4.00),2.332(2.79),2.336(1.28),2.518(16.00),2.523(11.09),2.539(2.57),2.660(1.21),2.665(2.72),2.669(3.85),2.673(2.72),2.678(1.21),3.288(0.45),3.372(0.53),3.962(0.45),3.979(0.68),4.002(0.60),5.331(0.60),5.346(0.75),5.363(0.60),7.188(0.91),7.208(1.74),7.228(1.06),7.405(0.60),7.548(1.58),7.572(2.19),9.974(2.04)。

[5042] 实施例114

[5043] 4-[3-(丁-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物



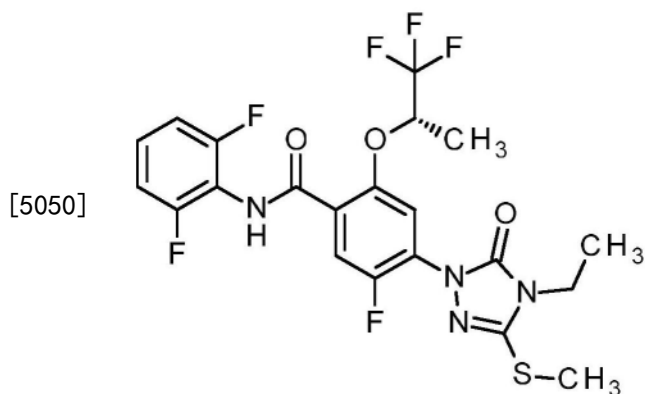
[5045] 以与实施例92类似的方式由中间体70和3-丁-2-基-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮合成。

[5046] LC-MS(方法A): $R_t=1.33\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=517[M+H]^+$ 。

[5047] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.920 (3.85), 0.939 (8.54), 0.957 (4.16), 1.228 (8.26), 1.246 (8.38), 1.432 (5.29), 1.448 (5.20), 1.517 (0.61), 1.534 (0.98), 1.552 (1.19), 1.569 (1.19), 1.587 (0.73), 1.646 (1.74), 1.737 (0.70), 1.753 (1.04), 1.771 (1.16), 1.789 (0.83), 1.806 (0.49), 2.323 (0.67), 2.327 (0.89), 2.331 (0.67), 2.665 (0.70), 2.669 (0.92), 2.840 (0.83), 2.857 (1.53), 2.874 (1.47), 2.891 (0.73), 3.112 (0.58), 3.265 (16.00), 5.290 (0.89), 5.306 (1.13), 5.322 (0.83), 7.193 (1.80), 7.214 (3.46), 7.234 (2.11), 7.339 (0.49), 7.350 (0.46), 7.367 (1.38), 7.384 (2.20), 7.395 (2.26), 7.410 (1.41), 7.426 (0.86), 7.549 (2.17), 7.564 (4.07), 7.588 (2.11), 9.975 (4.19)。

[5048] 实施例115

[5049] N-(2,6-二氟苯基)-4-[4-乙基-3-(甲基硫基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



[5051] 以与实施例92类似的方式由中间体70和4-乙基-3-甲基硫基-1H-1,2,4-三唑-5-酮合成。

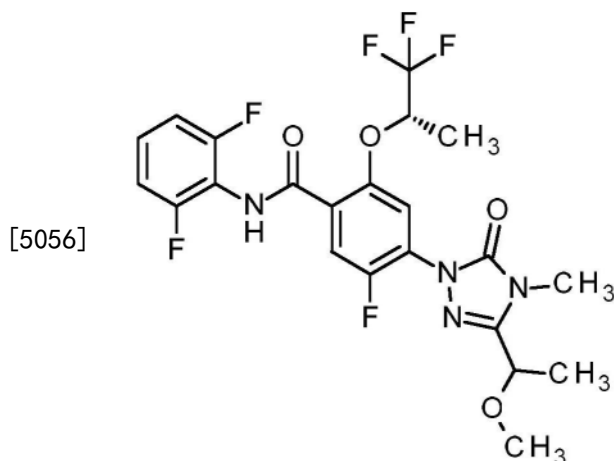
[5052] LC-MS(方法A): $R_t=1.32\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=521[M+H]^+$ 。

[5053] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.227 (2.93), 1.244 (6.69), 1.263 (2.90), 1.437 (3.81), 1.453 (3.78), 2.479 (1.22), 2.518 (2.19), 2.523 (1.52), 2.606 (16.00), 3.647 (0.78), 3.665 (2.50), 3.683 (2.45), 3.701 (0.74), 5.297 (0.60), 5.313 (0.79), 5.329

(0.59), 7.193 (1.16), 7.214 (2.43), 7.234 (1.53), 7.373 (0.47), 7.390 (0.65), 7.395 (0.63), 7.411 (0.86), 7.431 (0.52), 7.582 (1.62), 7.607 (1.95), 7.611 (1.74), 7.627 (1.43), 9.980 (3.30)。

[5054] 实施例116

[5055] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-(1-甲氧基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,立体异构体的混合物

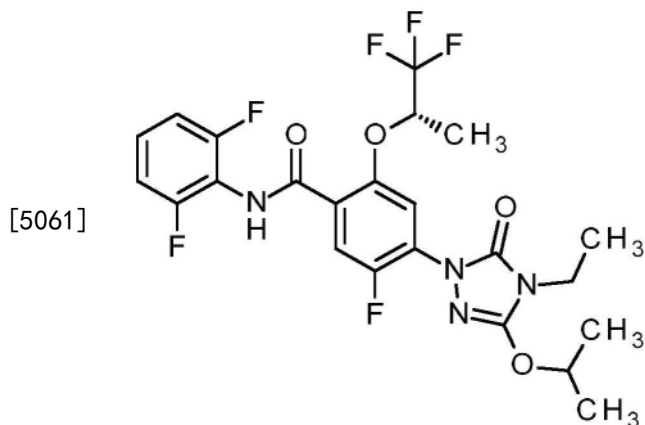


[5057] 以与实施例92类似的方式由中间体70和中间体11合成。

[5058] LC-MS(方法A): $R_t=1.23\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=519[M+H]^+$ 。

[5059] 实施例117

[5060] N-(2,6-二氟苯基)-4-[4-乙基-5-氧代-3-(丙-2-基氧基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



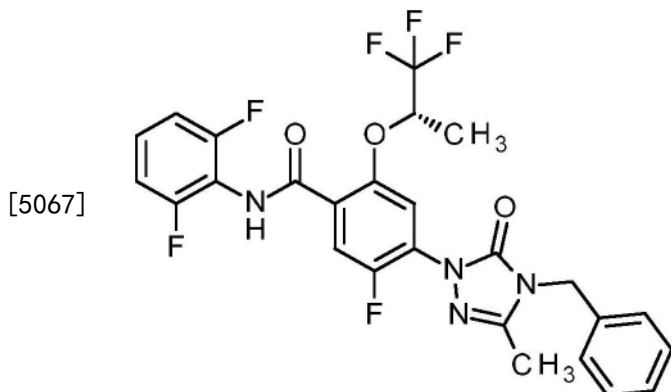
[5062] 以与实施例92类似的方式由中间体70和4-乙基-3-异丙氧基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮合成。

[5063] LC-MS(方法A): $R_t=1.40\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=533[M+H]^+$ 。

[5064] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.193 (2.96), 1.211 (6.72), 1.229 (3.18), 1.396 (15.67), 1.411 (16.00), 1.437 (3.84), 1.453 (3.75), 2.518 (3.86), 2.523 (2.64), 3.558 (0.81), 3.575 (2.54), 3.594 (2.48), 3.611 (0.75), 4.976 (0.42), 4.991 (1.04), 5.007 (1.43), 5.022 (1.05), 5.283 (0.62), 5.299 (0.78), 5.315 (0.59), 7.191 (1.16), 7.211 (2.34), 7.231 (1.46), 7.386 (0.72), 7.407 (0.80), 7.428 (0.51), 7.549 (1.79), 7.556 (1.58), 7.573 (2.36), 9.939 (3.20)。

[5065] 实施例118

[5066] 4-(4-苄基-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



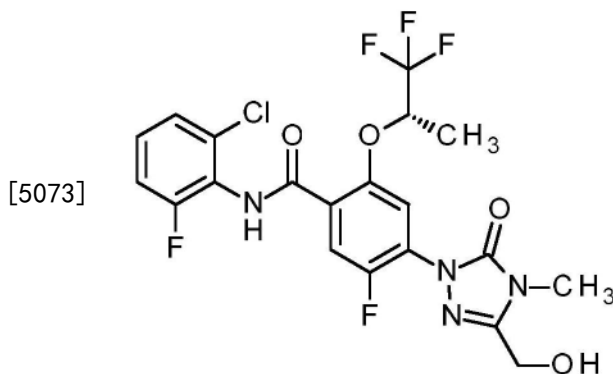
[5068] 以与实施例92类似的方式由中间体70和4-苄基-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-酮合成。

[5069] LC-MS (方法A): $R_t = 1.36 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 551 [M+H]^+$ 。

[5070] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.433 (5.20), 1.449 (5.14), 2.229 (16.00), 2.327 (1.01), 2.331 (0.73), 2.518 (4.26), 2.523 (2.99), 2.669 (1.05), 2.673 (0.73), 4.933 (6.79), 5.324 (0.81), 5.340 (1.05), 5.356 (0.78), 7.195 (1.62), 7.215 (3.41), 7.235 (2.18), 7.324 (3.48), 7.344 (5.91), 7.358 (1.93), 7.360 (1.76), 7.374 (0.63), 7.396 (4.43), 7.402 (1.66), 7.414 (4.14), 7.417 (2.84), 7.433 (1.88), 7.581 (2.31), 7.606 (2.55), 7.613 (2.26), 7.628 (2.03), 10.001 (4.88)。

[5071] 实施例119

[5072] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



[5074] 以与实施例92类似的方式由中间体71和中间体8合成。

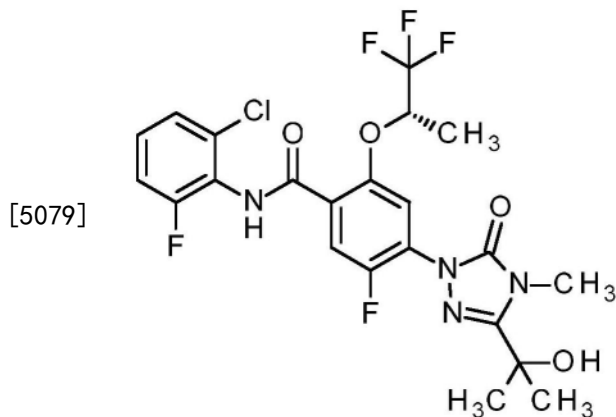
[5075] LC-MS (方法A): $R_t = 1.11 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 507 [M+H]^+$ 。

[5076] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.435 (4.35), 1.451 (4.32), 2.084 (2.30), 2.332 (0.82), 2.518 (4.49), 2.522 (3.03), 2.539 (0.42), 2.673 (0.81), 3.311 (16.00), 4.467 (4.30), 4.482 (4.39), 5.328 (0.67), 5.344 (0.84), 5.360 (0.61), 5.739 (1.40), 5.753 (3.18), 5.758 (0.71), 5.768 (1.32), 7.332 (0.40), 7.336 (0.44), 7.355 (1.02), 7.372 (0.63), 7.380 (0.77), 7.388 (0.54), 7.402 (0.44), 7.409 (1.00), 7.422 (1.15), 7.433

(2.15), 7.439 (2.69), 7.453 (0.52), 7.553 (1.69), 7.577 (2.42), 7.588 (1.55), 10.065 (3.45)。

[5077] 实施例120

[5078] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



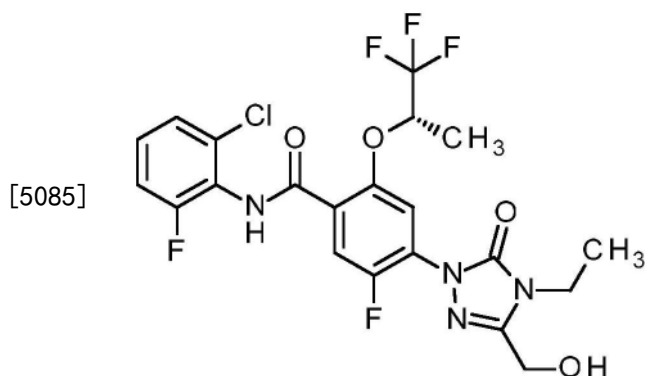
[5080] 以与实施例92类似的方式由中间体71和中间体7合成。

[5081] LC-MS (方法A): $R_t = 1.22 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 535 [M+H]^+$ 。

[5082] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.437 (2.92), 1.453 (2.88), 1.526 (16.00), 2.084 (5.04), 2.322 (0.47), 2.326 (0.63), 2.331 (0.44), 2.518 (3.19), 2.522 (2.07), 2.664 (0.48), 2.668 (0.63), 2.673 (0.44), 3.299 (0.48), 3.453 (9.26), 5.326 (0.44), 5.342 (0.57), 5.358 (0.42), 5.750 (4.37), 7.355 (0.79), 7.374 (0.44), 7.382 (0.52), 7.410 (0.67), 7.424 (0.84), 7.435 (1.49), 7.441 (1.76), 7.549 (1.11), 7.573 (1.77), 7.586 (1.01), 10.046 (2.47)。

[5083] 实施例121

[5084] N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[5086] 将4-溴-N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺(中间体71, 100mg, 218 μmol)、4-乙基-5-(羟基甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(中间体6, 46.8mg, 327 μmol)、三(二苄基丙酮)二钯(0) (20mg, 22 μmol)、4,5-双(二苄基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(38mg, 65 μmol)和碳酸铯(142mg, 436 μmol)加至微波小瓶。将该小瓶用氩气吹扫,加入二噁烷(2mL, 脱气的)并将该小瓶密封。将该混合物在110 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌17h。将所得混悬液通过硅藻土过滤,用乙酸乙酯洗涤并浓缩。质量触发的制备型色谱得到所需产物

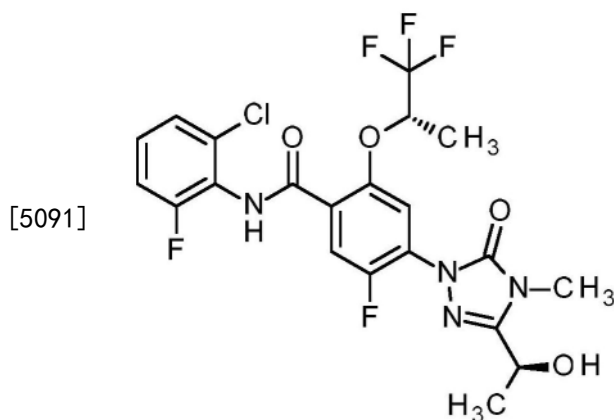
(47.0mg, 40%产率)。

[5087] LC-MS (方法A): $R_t = 1.16\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 521 [M+H]^+$ 。

[5088] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.137 (0.43), 1.233 (0.49), 1.264 (6.16), 1.282 (13.73), 1.300 (6.05), 1.436 (9.08), 1.451 (8.92), 2.084 (8.00), 2.322 (2.38), 2.326 (3.08), 2.331 (2.22), 2.518 (16.00), 2.522 (10.27), 2.664 (2.43), 2.669 (3.14), 2.673 (2.27), 3.764 (1.73), 3.782 (5.24), 3.800 (5.08), 3.818 (1.51), 4.479 (8.00), 4.493 (8.00), 5.331 (0.59), 5.347 (1.41), 5.363 (1.78), 5.380 (1.24), 5.396 (0.49), 5.759 (1.24), 5.789 (2.65), 5.803 (5.89), 5.817 (2.38), 7.337 (0.97), 7.356 (2.16), 7.372 (1.35), 7.380 (1.62), 7.388 (1.14), 7.408 (2.00), 7.422 (2.43), 7.433 (4.54), 7.439 (5.08), 7.453 (1.14), 7.550 (3.41), 7.575 (3.57), 7.588 (3.19), 7.602 (2.92), 10.065 (7.03)。

[5089] 实施例122

[5090] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-{3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



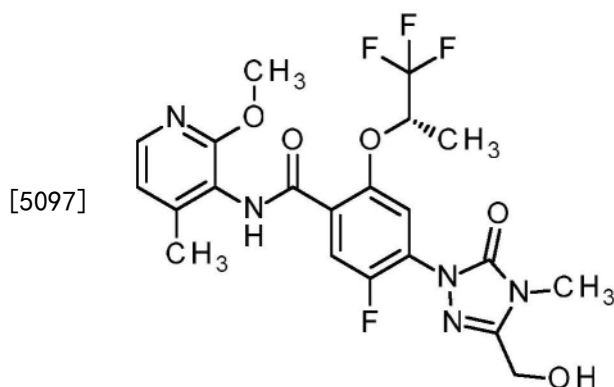
[5092] 以与实施例92类似的方式由中间体71和中间体9合成。

[5093] LC-MS (方法A): $R_t = 1.16\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 521 [M+H]^+$ 。

[5094] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.437 (0.84), 1.457 (1.55), 1.474 (1.20), 2.084 (0.41), 2.522 (0.55), 3.331 (16.00), 3.341 (2.70), 5.821 (0.52), 5.836 (0.51), 7.440 (0.44), 7.575 (0.40), 10.056 (0.62)。

[5095] 实施例123

[5096] 5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



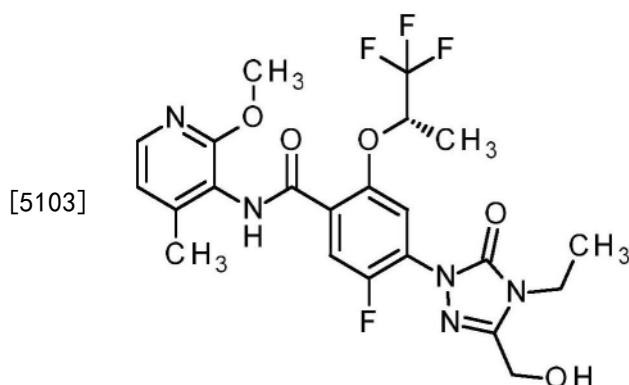
[5098] 以与实施例92类似的方式由中间体72和中间体8合成。

[5099] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.01 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 500 [M+H]^+$ 。

[5100] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.444 (4.25) , 1.460 (4.23) , 2.084 (2.42) , 2.220 (10.56) , 2.331 (0.41) , 2.518 (2.63) , 2.522 (1.71) , 2.539 (0.80) , 2.669 (0.58) , 2.673 (0.41) , 3.312 (14.96) , 3.321 (2.01) , 3.860 (16.00) , 4.468 (2.85) , 4.482 (2.83) , 5.363 (0.67) , 5.378 (0.86) , 5.395 (0.63) , 5.742 (0.76) , 5.756 (1.84) , 5.770 (0.69) , 6.932 (1.90) , 6.946 (1.94) , 7.552 (1.84) , 7.569 (3.24) , 7.594 (2.25) , 7.968 (2.48) , 7.981 (2.33) , 9.663 (2.57) 。

[5101] 实施例124

[5102] 4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



[5104] 以与实施例92类似的方式由中间体72和中间体6合成。

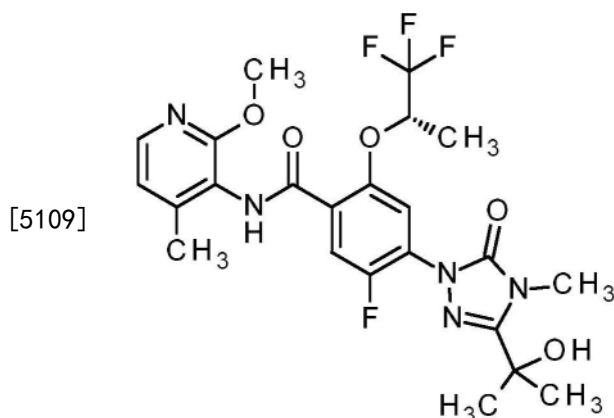
[5105] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.04 \text{ min}$; MS (ESI neg) : $m/z = 512 [M-H]^-$ 。

[5106] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.265 (2.79) , 1.283 (6.36) , 1.301 (2.76) , 1.445 (4.67) , 1.461 (4.64) , 2.084 (1.75) , 2.220 (11.39) , 2.322 (0.54) , 2.326 (0.72) , 2.331 (0.50) , 2.518 (3.15) , 2.522 (2.07) , 2.664 (0.55) , 2.668 (0.73) , 2.673 (0.53) , 3.765 (0.77) , 3.783 (2.39) , 3.801 (2.36) , 3.820 (0.83) , 3.860 (16.00) , 4.479 (3.13) , 4.494 (3.09) , 5.382 (0.72) , 5.398 (0.94) , 5.414 (0.68) , 5.790 (0.86) , 5.804 (2.02) , 5.818 (0.80) , 6.933 (2.05) , 6.946 (2.10) , 7.568 (4.64) , 7.583 (2.02) , 7.592 (2.39) , 7.969 (2.59) , 7.981 (2.48) , 9.661 (2.82) 。

[5107] 实施例125

[5108] 5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-

N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



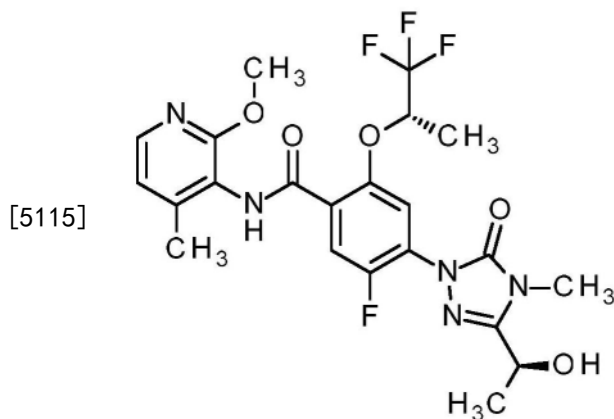
[5110] 以与实施例92类似的方式由中间体72和中间体7合成。

[5111] LC-MS (方法A): $R_t = 1.11 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 528 [M+H]^+$ 。

[5112] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.447 (3.41), 1.463 (3.40), 1.526 (16.00), 2.084 (2.52), 2.221 (8.01), 2.322 (0.45), 2.326 (0.59), 2.331 (0.42), 2.518 (2.97), 2.522 (1.92), 2.539 (1.85), 2.664 (0.45), 2.668 (0.60), 2.673 (0.43), 3.454 (9.56), 3.861 (10.42), 5.363 (0.52), 5.378 (0.68), 5.394 (0.49), 5.750 (3.64), 5.759 (0.75), 6.934 (1.46), 6.947 (1.49), 7.550 (1.40), 7.566 (2.80), 7.591 (1.59), 7.969 (1.78), 7.983 (1.66), 9.645 (2.04)。

[5113] 实施例126

[5114] 5-氟-4-[3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



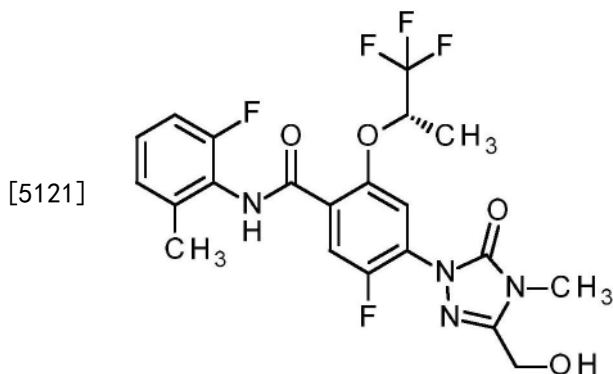
[5116] 以与实施例92类似的方式由中间体72和中间体9合成。

[5117] LC-MS (方法A): $R_t = 1.07 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 514 [M+H]^+$ 。

[5118] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.447 (1.23), 1.458 (2.02), 1.462 (1.44), 1.475 (1.63), 2.084 (0.59), 2.221 (2.83), 2.518 (0.60), 3.331 (16.00), 3.342 (3.71), 5.822 (0.74), 5.836 (0.72), 6.934 (0.51), 6.947 (0.52), 7.547 (0.48), 7.562 (0.52), 7.568 (0.67), 7.593 (0.60), 7.969 (0.65), 7.982 (0.62), 9.653 (0.69)。

[5119] 实施例127

[5120] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



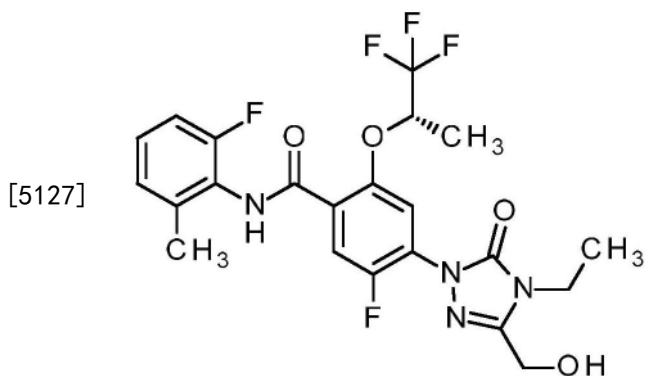
[5122] 将4-溴-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺(中间体73,100mg,228 μ mol)、5-(羟基甲基)-4-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(中间体8,44mg,342 μ mol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(21mg,23 μ mol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(40mg,68 μ mol)和碳酸铯(149mg,456 μ mol)加至微波小瓶。将该小瓶用氩气吹扫,加入二噁烷(2mL,脱气的)并将该小瓶密封。将该混合物在110℃搅拌17h过夜。将所得混悬液通过硅藻土过滤,用乙酸乙酯洗涤并浓缩。质量触发的制备型色谱得到所需产物(75mg,67%产率)。

[5123] LC-MS(方法A): $R_t=1.10\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=487[M+H]^+$ 。

[5124] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ [ppm]:1.429(1.77),1.444(1.76),2.084(0.46),2.272(4.04),2.518(0.63),2.522(0.42),3.312(5.92),3.331(16.00),4.467(1.28),4.482(1.28),5.755(0.87),7.117(0.60),7.121(0.58),7.134(0.64),7.247(0.40),7.557(0.88),7.561(1.14),7.572(0.77),7.586(0.93),9.825(1.07)。

[5125] 实施例128

[5126] 4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



[5128] 以与实施例92类似的方式由中间体73和中间体6合成。

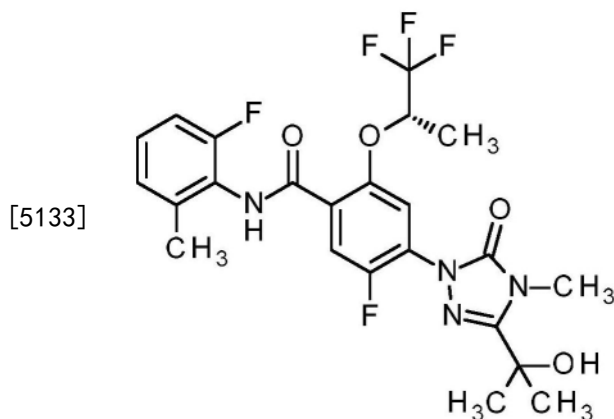
[5129] LC-MS(方法A): $R_t=1.15\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=501[M+H]^+$ 。

[5130] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ [ppm]:1.265(4.21),1.283(9.63),1.301(4.15),1.429(7.02),1.445(6.97),2.084(3.62),2.272(16.00),2.322(0.49),2.326(0.63),2.331(0.45),2.518(2.93),2.522(1.84),2.539(0.57),2.664(0.49),2.668(0.64),2.673(0.45),3.765(1.15),3.783(3.62),3.801(3.50),3.818(1.04),4.479(4.44),4.493(4.41),5.345(0.45),5.361(1.10),5.377(1.41),5.393(1.03),5.789(1.19),5.803(2.91),5.817(1.10),7.101(0.95),7.117(2.38),7.122(2.32),7.134(2.57),7.144

(1.44), 7.228 (1.11), 7.241 (1.24), 7.247 (1.61), 7.261 (1.24), 7.267 (0.79), 7.280 (0.67), 7.559 (3.84), 7.571 (3.09), 7.584 (5.27), 9.824 (4.24)。

[5131] 实施例129

[5132] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



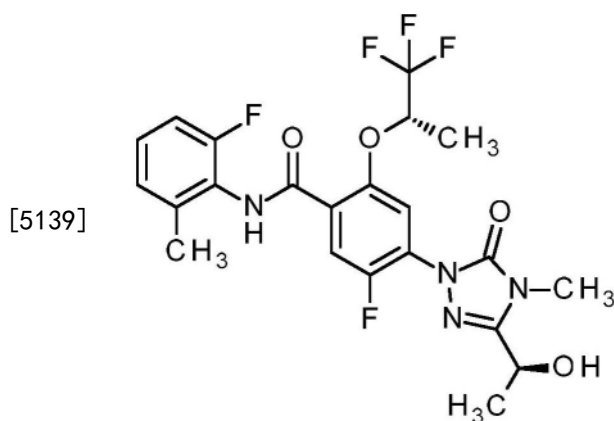
[5134] 以与实施例92类似的方式由中间体73和中间体7合成。

[5135] LC-MS (方法A): $R_t = 1.22 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 515 [M+H]^+$ 。

[5136] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.431 (3.30), 1.447 (3.27), 1.526 (16.00), 2.084 (1.07), 2.272 (7.50), 2.518 (1.61), 2.522 (1.04), 3.454 (10.04), 3.566 (0.51), 5.341 (0.51), 5.357 (0.66), 5.373 (0.48), 5.750 (3.35), 7.103 (0.45), 7.119 (1.12), 7.123 (1.08), 7.136 (1.20), 7.145 (0.67), 7.228 (0.52), 7.242 (0.59), 7.248 (0.75), 7.262 (0.58), 7.555 (2.56), 7.568 (1.40), 7.580 (1.72), 9.805 (1.93)。

[5137] 实施例130

[5138] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-{3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



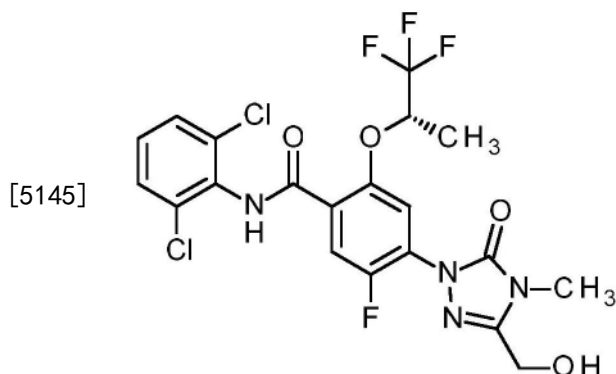
[5140] 以与实施例92类似的方式由中间体73和中间体9合成。

[5141] LC-MS (方法A): $R_t = 1.15 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 501 [M+H]^+$ 。

[5142] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.431 (1.09), 1.447 (1.14), 1.458 (1.53), 1.474 (1.49), 2.084 (0.64), 2.272 (2.44), 2.518 (0.53), 3.332 (16.00), 3.342 (3.43), 5.821 (0.66), 5.836 (0.63), 7.551 (0.49), 7.558 (0.64), 7.566 (0.47), 7.583 (0.56), 9.813 (0.65)。

[5143] 实施例131

[5144] N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



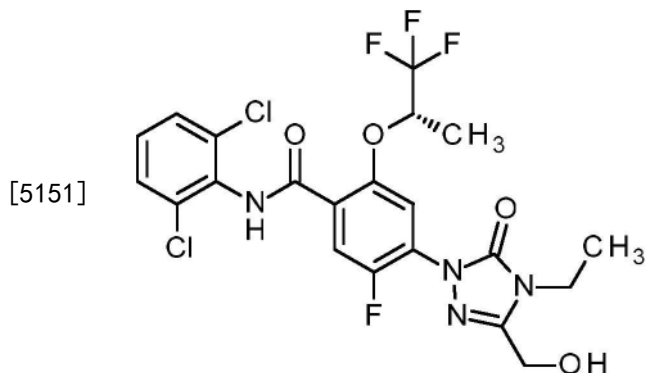
[5146] 以与实施例92类似的方式由中间体74和中间体8合成。

[5147] LC-MS (方法A): $R_t = 1.14 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 523 [M+H]^+$ 。

[5148] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.137 (0.85), 1.433 (3.02), 1.449 (2.96), 1.526 (1.59), 2.272 (0.80), 2.322 (2.56), 2.326 (3.42), 2.331 (2.39), 2.518 (16.00), 2.522 (10.19), 2.664 (2.56), 2.668 (3.42), 2.673 (2.45), 3.311 (11.79), 3.453 (1.02), 4.468 (1.99), 4.482 (2.05), 5.354 (0.40), 5.369 (0.51), 5.756 (0.97), 5.770 (0.46), 7.405 (0.57), 7.426 (0.46), 7.528 (1.48), 7.552 (1.71), 7.581 (1.99), 7.601 (1.25), 10.227 (1.31)。

[5149] 实施例132

[5150] N-(2,6-二氯苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



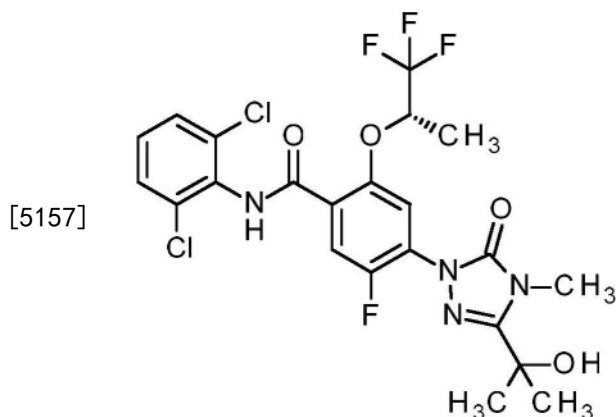
[5152] 以与实施例92类似的方式由中间体74和中间体6合成。

[5153] LC-MS (方法A): $R_t = 1.18 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 537 [M+H]^+$ 。

[5154] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.137 (0.53), 1.265 (7.31), 1.283 (16.00), 1.301 (7.10), 1.357 (0.46), 1.374 (0.40), 1.436 (12.55), 1.451 (12.45), 1.526 (0.53), 1.987 (0.51), 2.084 (9.22), 2.518 (6.57), 2.522 (4.25), 2.539 (0.68), 3.566 (2.01), 3.766 (2.03), 3.784 (6.24), 3.802 (6.13), 3.820 (1.88), 4.481 (8.03), 4.495 (7.97), 5.353 (0.82), 5.370 (1.92), 5.385 (2.49), 5.401 (1.80), 5.416 (0.72), 5.758 (2.13), 5.791 (2.03), 5.806 (4.14), 5.820 (1.90), 7.386 (3.02), 7.406 (4.92), 7.426 (4.21), 7.526 (5.85), 7.551 (5.81), 7.583 (15.94), 7.589 (5.81), 7.603 (15.87), 10.226 (7.55)。

[5155] 实施例133

[5156] N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



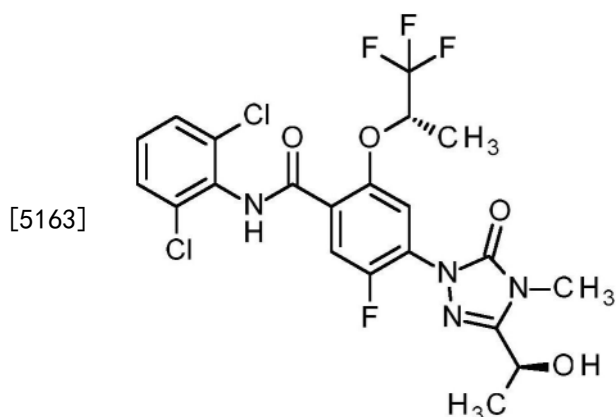
[5158] 将4-溴-N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺(中间体74,200mg,421 μ mol)、5-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(中间体7,99mg,631 μ mol)、三(二苄基丙酮)二钯(0)(42mg,42 μ mol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(73mg,126 μ mol)和碳酸铯(274mg,842 μ mol)加至微波小瓶。将该小瓶用氩气吹扫,加入二噁烷(4mL,脱气的)并将该小瓶密封。将该混合物在110℃搅拌17h过夜。将所得混悬液通过硅藻土过滤,用乙酸乙酯洗涤并浓缩。制备型色谱(水+0.5%甲酸/乙腈梯度),得到所需产物(81mg,31%产率)。

[5159] LC-MS(方法A): $R_t=1.25\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=551[M+H]^+$ 。

[5160] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ [ppm]:1.390(0.51),1.405(0.54),1.439(3.53),1.455(3.51),1.527(16.00),2.084(0.57),3.455(9.05),5.350(0.55),5.366(0.71),5.382(0.51),5.751(2.97),7.388(0.80),7.408(1.36),7.428(1.11),7.526(1.56),7.550(1.59),7.572(1.54),7.585(5.04),7.605(3.12),10.207(2.30)。

[5161] 实施例134

[5162] N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-[3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[5164] 以与实施例92类似的方式由中间体74和中间体9合成。

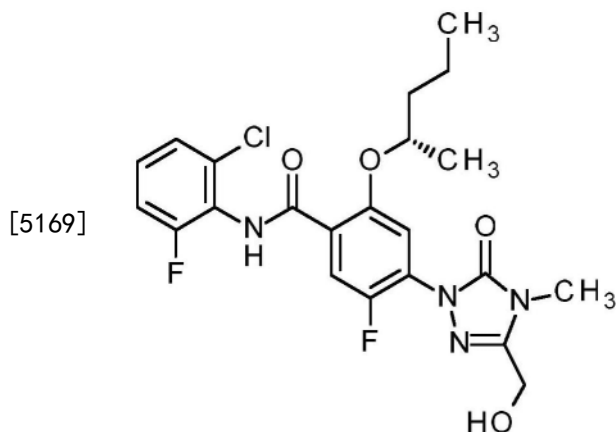
[5165] LC-MS(方法A): $R_t=1.18\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=537[M+H]^+$ 。

[5166] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ [ppm]:1.437(1.52),1.455(1.87),1.458(2.15),

1.475 (1.80) , 2.522 (0.41) , 3.331 (16.00) , 3.343 (3.88) , 4.792 (0.45) , 5.822 (0.81) , 5.837 (0.76) , 7.407 (0.55) , 7.427 (0.44) , 7.527 (0.64) , 7.552 (0.66) , 7.569 (0.61) , 7.584 (2.15) , 7.604 (1.24) , 10.216 (0.92) 。

[5167] 实施例135

[5168] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



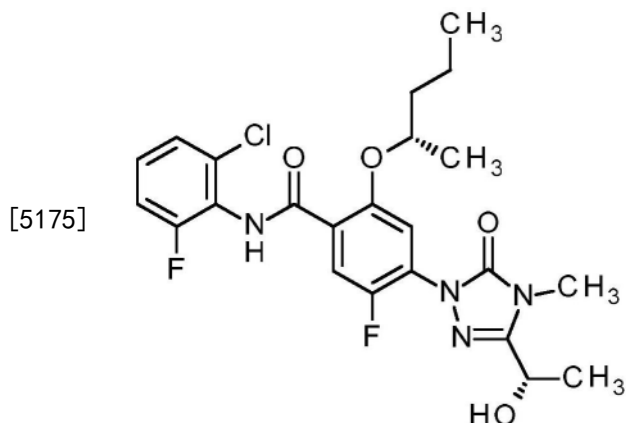
[5170] 以与实施例92类似的方式由中间体76和中间体8合成。

[5171] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.22 \text{ min}$; MS (ESI neg) : $m/z = 479 [M-H]^-$ 。

[5172] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.860 (3.52) , 0.879 (8.40) , 0.897 (3.94) , 1.310 (4.20) , 1.324 (4.23) , 1.351 (0.50) , 1.366 (0.45) , 1.376 (0.53) , 1.394 (0.47) , 1.409 (0.49) , 1.427 (0.42) , 1.440 (0.44) , 1.446 (0.46) , 1.465 (0.46) , 1.594 (0.44) , 1.606 (0.56) , 1.618 (0.44) , 1.755 (0.40) , 1.769 (0.43) , 1.780 (0.43) , 2.518 (1.71) , 2.522 (1.17) , 3.305 (16.00) , 4.460 (4.12) , 4.474 (4.10) , 4.624 (0.72) , 4.638 (0.73) , 5.728 (1.22) , 5.742 (2.79) , 5.757 (1.12) , 7.336 (0.45) , 7.356 (1.12) , 7.375 (0.75) , 7.380 (0.89) , 7.409 (1.65) , 7.419 (1.61) , 7.425 (1.94) , 7.440 (2.05) , 7.445 (1.93) , 7.462 (0.68) , 7.661 (1.39) , 7.687 (1.37) , 9.838 (3.19) 。

[5173] 实施例136

[5174] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-{3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



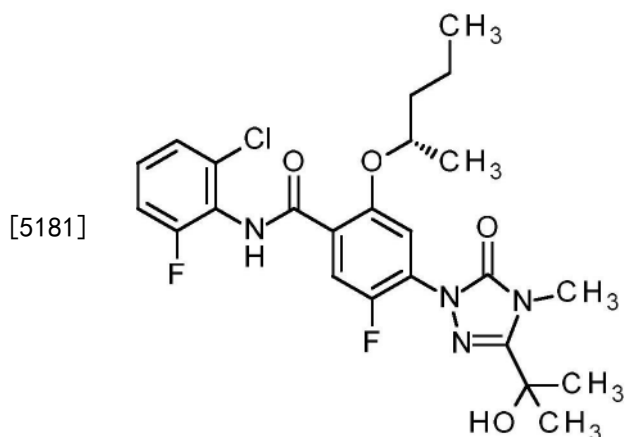
[5176] 以与实施例92类似的方式由中间体76和中间体9合成。

[5177] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.27\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 495 [M+H]^+$ 。

[5178] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.864 (1.26) , 0.882 (3.04) , 0.901 (1.43) , 1.315 (1.50) , 1.330 (1.53) , 1.453 (2.64) , 1.470 (2.62) , 2.518 (0.45) , 3.333 (16.00) , 3.337 (7.21) , 4.765 (0.42) , 4.781 (0.60) , 4.797 (0.42) , 5.806 (1.01) , 5.820 (1.00) , 7.358 (0.44) , 7.382 (0.55) , 7.407 (0.75) , 7.421 (0.68) , 7.442 (0.70) , 7.447 (0.68) , 7.665 (0.50) , 7.691 (0.48) , 9.831 (1.25) 。

[5179] 实施例137

[5180] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



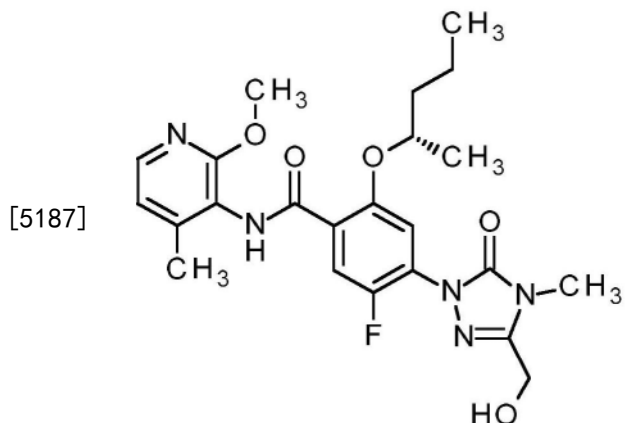
[5182] 以与实施例92类似的方式由中间体76和中间体7合成。

[5183] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.35\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 509 [M+H]^+$ 。

[5184] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.867 (2.19) , 0.885 (5.11) , 0.903 (2.45) , 1.318 (2.72) , 1.333 (2.73) , 1.521 (16.00) , 2.522 (0.76) , 3.448 (9.18) , 4.627 (0.49) , 4.642 (0.47) , 5.734 (3.86) , 7.357 (0.74) , 7.377 (0.53) , 7.382 (0.63) , 7.406 (0.81) , 7.419 (1.17) , 7.430 (1.03) , 7.442 (1.31) , 7.447 (1.22) , 7.463 (0.44) , 7.665 (0.89) , 7.691 (0.87) , 9.824 (2.15) 。

[5185] 实施例138

[5186] 5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



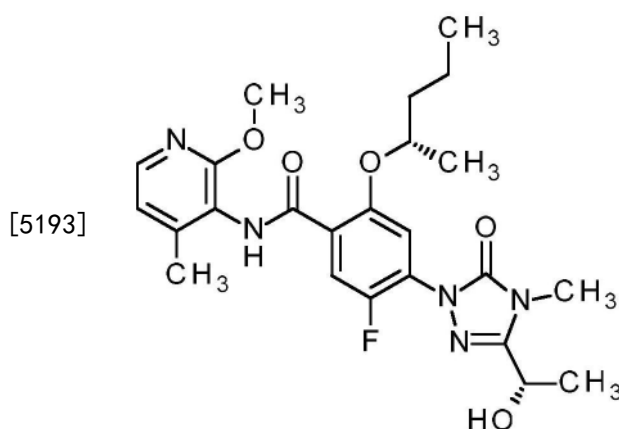
[5188] 以与实施例92类似的方式由中间体77和中间体8合成。

[5189] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.13\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 474 [M+H]^+$ 。

[5190] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.871 (3.46), 0.889 (7.84), 0.908 (3.93), 1.316 (6.96), 1.331 (7.02), 1.350 (0.46), 1.369 (0.56), 1.394 (0.72), 1.411 (0.79), 1.428 (0.79), 1.447 (0.67), 1.453 (0.64), 1.472 (0.63), 1.595 (0.50), 1.615 (0.58), 1.629 (0.78), 1.639 (0.56), 1.653 (0.61), 1.741 (0.58), 1.756 (0.59), 1.767 (0.62), 1.775 (0.53), 2.208 (13.26), 2.327 (0.51), 2.668 (0.50), 3.306 (15.25), 3.876 (16.00), 4.461 (4.18), 4.475 (4.27), 4.641 (0.59), 4.657 (1.16), 4.672 (1.14), 4.688 (0.58), 5.728 (1.18), 5.742 (2.53), 5.757 (1.14), 6.942 (2.40), 6.955 (2.46), 7.408 (2.20), 7.423 (2.20), 7.691 (2.61), 7.718 (2.55), 7.965 (2.82), 7.979 (2.68), 9.634 (3.42)。

[5191] 实施例139

[5192] 5-氟-4-{3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



[5194] 以与实施例92类似的方式由中间体77和中间体9合成。

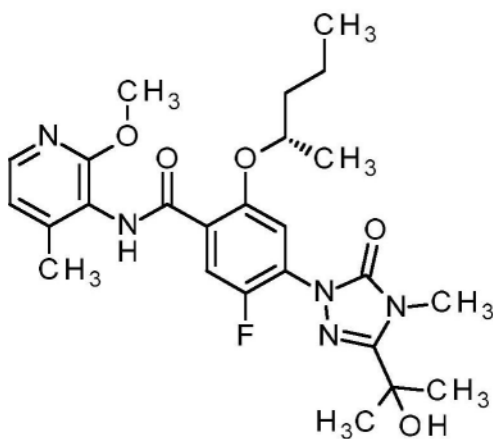
[5195] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.18\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 488 [M+H]^+$ 。

[5196] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.875 (3.28), 0.893 (7.60), 0.912 (3.66), 1.321 (6.50), 1.336 (6.60), 1.372 (0.50), 1.397 (0.68), 1.415 (0.79), 1.430 (0.84), 1.453 (7.23), 1.470 (7.04), 1.596 (0.46), 1.616 (0.51), 1.630 (0.72), 1.640 (0.48), 1.655 (0.54), 1.744 (0.54), 1.758 (0.50), 1.770 (0.53), 1.777 (0.45), 2.207 (12.32), 2.326 (0.55), 2.522 (1.74), 2.668 (0.57), 3.877 (16.00), 4.641 (0.54), 4.657 (1.03), 4.672 (1.02), 4.687 (0.51), 4.765 (1.07), 4.780 (1.55), 4.796 (1.05), 5.806 (2.38), 5.820 (2.32), 6.943 (2.22), 6.956 (2.29), 7.405 (2.00), 7.421 (1.98), 7.693 (2.49), 7.720 (2.41), 7.966 (2.72), 7.979 (2.61), 9.632 (3.13)。

[5197] 实施例140

[5198] 5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[5199]



[5200] 将4-溴-5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺(中间体77, 200mg, 470 μ mol)、5-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(中间体7, 67mg, 427 μ mol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (39mg, 43 μ mol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(74mg, 128 μ mol)和碳酸铯(278mg, 855 μ mol)加至微波小瓶。将该小瓶用氩气吹扫,加入二噁烷(2mL, 脱气的)并将该小瓶密封。将该混合物在110℃搅拌17h过夜。将所得混悬液通过硅藻土过滤,用乙酸乙酯洗涤并浓缩。制备型色谱(水+0.1%甲酸/乙腈梯度),得到所需产物(35.0mg, 15%产率)。

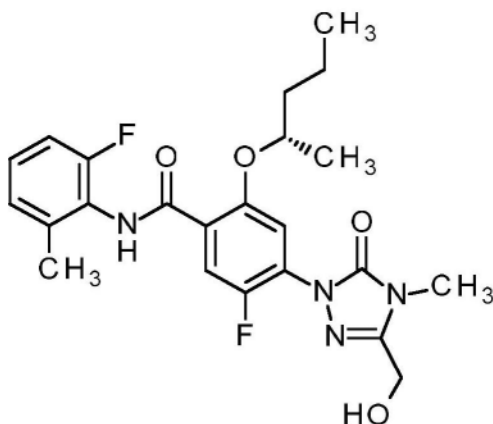
[5201] LC-MS(方法A): $R_t = 1.24\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 502 [M+H]^+$ 。

[5202] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.878 (2.20), 0.896 (4.86), 0.915 (2.44), 1.324 (4.31), 1.339 (4.36), 1.401 (0.51), 1.416 (0.62), 1.433 (0.61), 1.454 (0.54), 1.473 (0.49), 1.522 (16.00), 1.618 (0.42), 1.632 (0.54), 1.645 (0.42), 1.747 (0.43), 1.772 (0.44), 2.207 (8.28), 3.449 (8.87), 3.878 (9.62), 4.660 (0.77), 4.675 (0.75), 5.734 (3.35), 6.944 (1.52), 6.956 (1.55), 7.414 (1.37), 7.429 (1.37), 7.694 (1.55), 7.721 (1.52), 7.967 (1.70), 7.979 (1.65), 9.630 (2.22)。

[5203] 实施例141

[5204] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺

[5205]



[5206] 以与实施例92类似的方式由中间体78和中间体8合成。

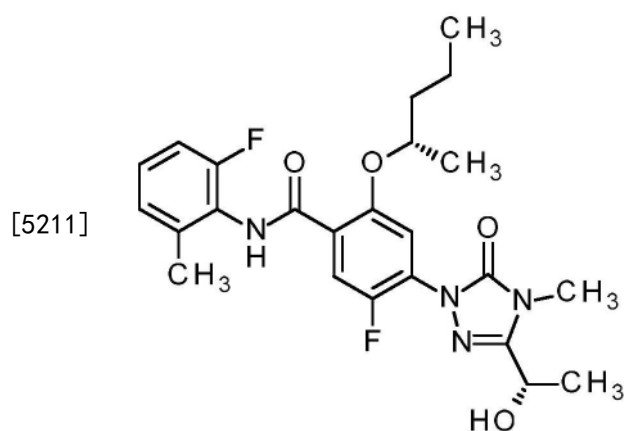
[5207] LC-MS(方法A): $R_t = 1.21\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 461 [M+H]^+$ 。

[5208] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.860 (3.66), 0.878 (8.27), 0.896 (4.12),

1.293 (7.16), 1.308 (7.30), 1.329 (0.45), 1.346 (0.60), 1.354 (0.53), 1.363 (0.62), 1.372 (0.71), 1.379 (0.59), 1.389 (0.69), 1.398 (0.55), 1.405 (0.62), 1.411 (0.61), 1.422 (0.63), 1.436 (0.66), 1.455 (0.64), 1.557 (0.56), 1.577 (0.62), 1.591 (0.82), 1.602 (0.60), 1.615 (0.59), 1.715 (0.59), 1.730 (0.63), 1.740 (0.62), 2.084 (1.38), 2.276 (13.44), 2.327 (0.41), 3.305 (16.00), 4.459 (4.21), 4.473 (4.23), 4.575 (0.62), 4.590 (1.18), 4.605 (1.16), 4.621 (0.59), 5.725 (1.16), 5.739 (2.58), 5.754 (1.09), 7.106 (0.86), 7.127 (3.02), 7.144 (2.49), 7.229 (0.90), 7.244 (1.07), 7.249 (1.34), 7.264 (1.06), 7.282 (0.50), 7.363 (2.31), 7.378 (2.28), 7.607 (2.66), 7.633 (2.62), 9.656 (3.60)。

[5209] 实施例142

[5210] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-{3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



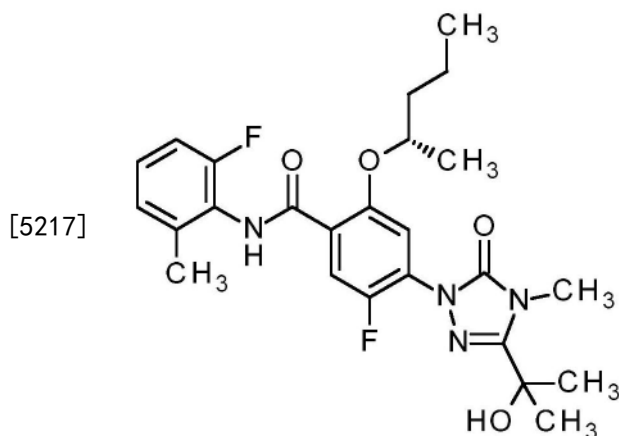
[5212] 以与实施例92类似的方式由中间体78和中间体9合成。

[5213] LC-MS(方法A): $R_t = 1.27 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 475 [M+H]^+$ 。

[5214] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.863 (4.32), 0.881 (9.61), 0.899 (4.83), 1.297 (8.50), 1.312 (8.60), 1.332 (0.58), 1.350 (0.75), 1.375 (0.91), 1.392 (1.00), 1.411 (0.98), 1.453 (9.31), 1.469 (9.07), 1.544 (0.40), 1.558 (0.68), 1.578 (0.79), 1.591 (1.01), 1.602 (0.76), 1.616 (0.74), 1.647 (0.67), 1.703 (0.49), 1.717 (0.75), 1.733 (0.79), 1.744 (0.78), 1.777 (0.44), 2.084 (0.91), 2.276 (16.00), 2.327 (0.48), 2.670 (0.43), 4.575 (0.76), 4.590 (1.44), 4.605 (1.44), 4.620 (0.75), 4.764 (1.45), 4.779 (2.12), 4.795 (1.42), 5.803 (3.14), 5.818 (3.06), 7.108 (1.00), 7.127 (3.69), 7.145 (3.08), 7.230 (1.07), 7.245 (1.30), 7.250 (1.63), 7.264 (1.32), 7.284 (0.62), 7.360 (2.96), 7.375 (2.92), 7.393 (0.65), 7.608 (3.10), 7.634 (3.03), 9.647 (4.40)。

[5215] 实施例143

[5216] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



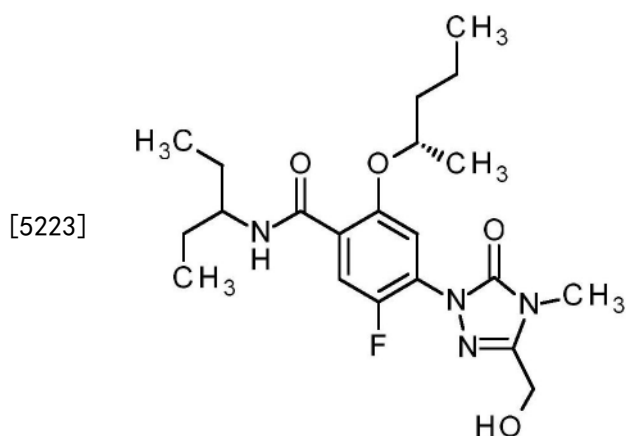
[5218] 以与实施例92类似的方式由中间体78和中间体7合成。

[5219] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.34\text{min}$; MS (ESI^{neg}) : $m/z = 487 [M-H]^-$ 。

[5220] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.866 (2.19), 0.884 (4.82), 0.903 (2.44), 1.300 (4.32), 1.315 (4.34), 1.353 (0.43), 1.360 (0.42), 1.378 (0.51), 1.395 (0.56), 1.411 (0.57), 1.436 (0.48), 1.455 (0.48), 1.520 (16.00), 1.559 (0.43), 1.579 (0.45), 1.593 (0.57), 1.603 (0.42), 1.647 (0.42), 1.720 (0.42), 1.736 (0.43), 1.745 (0.43), 2.275 (8.06), 3.447 (8.88), 4.593 (0.76), 4.608 (0.75), 5.730 (3.40), 7.108 (0.55), 7.128 (1.93), 7.146 (1.62), 7.231 (0.57), 7.250 (0.85), 7.264 (0.71), 7.367 (1.65), 7.383 (1.80), 7.608 (1.55), 7.634 (1.51), 9.640 (2.25)。

[5221] 实施例144

[5222] 5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(戊-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



[5224] 以与实施例92类似的方式由中间体79和中间体8合成。

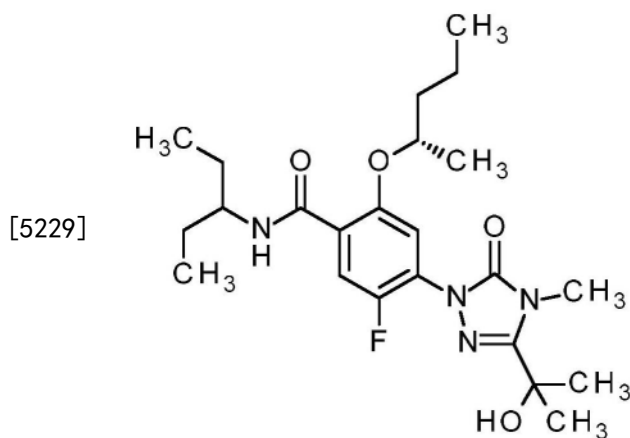
[5225] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.22\text{min}$; MS (ESI^{pos}) : $m/z = 423 [M+H]^+$ 。

[5226] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.867 (7.77), 0.885 (16.00), 0.903 (8.54), 1.254 (6.10), 1.269 (6.10), 1.391 (1.79), 1.405 (2.17), 1.422 (2.18), 1.439 (1.52), 1.524 (1.20), 1.540 (1.79), 1.557 (2.08), 1.574 (1.86), 1.590 (1.60), 1.612 (1.00), 1.633 (0.89), 1.648 (0.79), 1.658 (0.77), 2.084 (0.91), 2.328 (0.59), 2.669 (0.58), 3.291 (12.37), 3.779 (0.87), 3.799 (0.87), 4.445 (3.36), 4.457 (3.37), 4.569 (0.62), 4.583 (1.13), 4.597 (1.12), 4.612 (0.61), 5.731 (1.69), 7.303 (2.01), 7.318 (1.97), 7.584

(2.05), 7.611(2.04), 7.901(1.46), 7.923(1.42)。

[5227] 实施例145

[5228] 5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(戊-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺



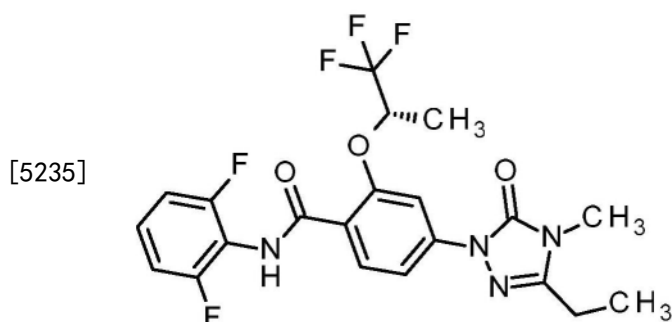
[5230] 以与实施例92类似的方式由中间体79和中间体7合成。

[5231] LC-MS(方法A): $R_t=1.35\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=451[M+H]^+$ 。

[5232] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.866 (3.28), 0.875 (3.04), 0.885 (7.22), 0.893 (5.83), 0.903 (3.83), 0.911 (2.71), 1.261 (4.33), 1.276 (4.33), 1.358 (0.43), 1.368 (0.70), 1.375 (0.63), 1.386 (0.93), 1.394 (0.77), 1.403 (1.03), 1.409 (1.03), 1.423 (1.07), 1.428 (1.04), 1.442 (0.79), 1.507 (16.00), 1.527 (0.83), 1.541 (0.97), 1.546 (0.89), 1.559 (1.07), 1.576 (0.93), 1.593 (0.80), 1.600 (0.54), 1.614 (0.50), 1.640 (0.47), 1.649 (0.41), 1.655 (0.40), 1.665 (0.45), 2.084 (2.21), 3.434 (9.28), 3.783 (0.46), 3.804 (0.46), 4.588 (0.65), 4.603 (0.65), 5.718 (3.35), 7.310 (1.36), 7.325 (1.34), 7.592 (1.62), 7.619 (1.58), 7.896 (0.88), 7.918 (0.86)。

[5233] 实施例146

[5234] N-(2,6-二氟苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-[[2-(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[5236] 以与实施例92类似的方式由中间体75和3-乙基-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮合成。

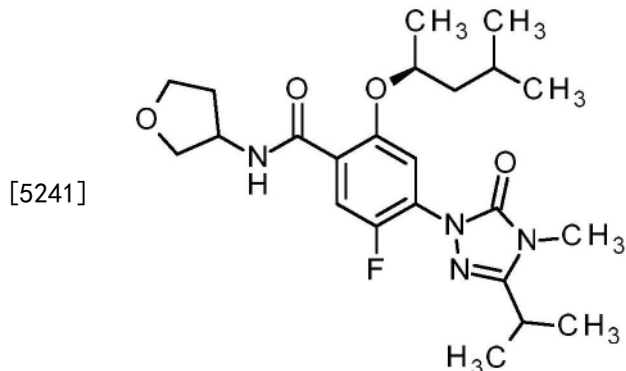
[5237] LC-MS(方法A): $R_t=1.27\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=471[M+H]^+$ 。

[5238] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.237 (4.30), 1.256 (9.64), 1.275 (4.45), 1.496 (3.45), 1.512 (3.43), 2.085 (1.81), 2.518 (1.43), 2.523 (0.98), 2.652 (1.28), 2.671

(4.17), 2.689 (3.89), 2.708 (1.12), 3.231 (16.00), 5.260 (0.57), 5.276 (0.74), 5.292 (0.55), 7.183 (1.03), 7.203 (2.12), 7.223 (1.29), 7.375 (0.58), 7.395 (0.90), 7.412 (0.44), 7.733 (4.45), 7.893 (1.89), 9.684 (3.29)。

[5239] 实施例147

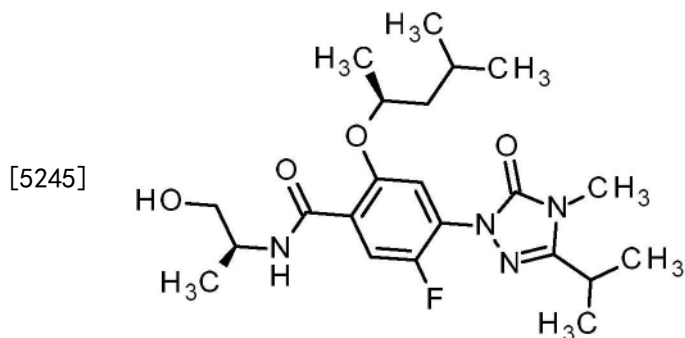
[5240] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(四氢呋喃-3-基)苯甲酰胺, 立体异构体的混合物



[5242] 将5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]苯甲酸(中间体82, 150mg, 395 μ mol)和四氢呋喃-3-胺(44.0mg, 505 μ mol)溶于二氯甲烷(20mL)。加入三乙胺(167 μ L, 1.2mmol), 然后加入HATU(190mg, 499 μ mol)。将该混合物在室温搅拌过夜。除去溶剂并将该混合物使用制备型TLC纯化, 得到66mg所需产物(37%产率)。

[5243] 实施例148

[5244] 5-氟-N-[(2R)-1-羟基丙-2-基]-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]苯甲酰胺

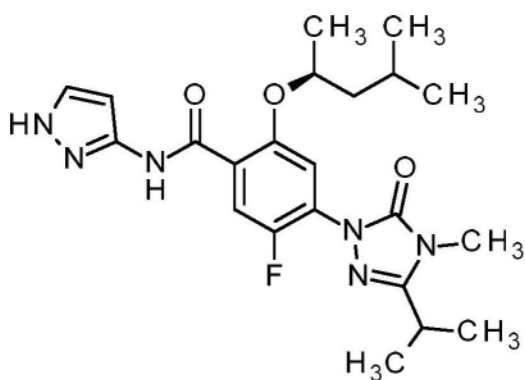


[5246] 以与实施例147类似的方式, 由中间体82和(2R)-2-氨基丙-1-醇合成。

[5247] 实施例149

[5248] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺

[5249]

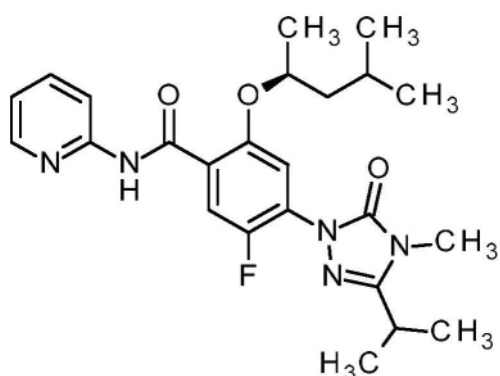


[5250] 以与实施例147类似的方式,由中间体82和1H-吡唑-3-胺合成。

[5251] 实施例150

[5252] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(吡啶-2-基)苯甲酰胺

[5253]

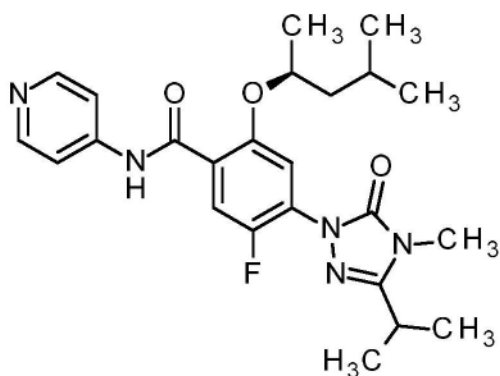


[5254] 以与实施例147类似的方式,由中间体82和吡啶-2-胺合成。

[5255] 实施例151

[5256] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(吡啶-4-基)苯甲酰胺

[5257]

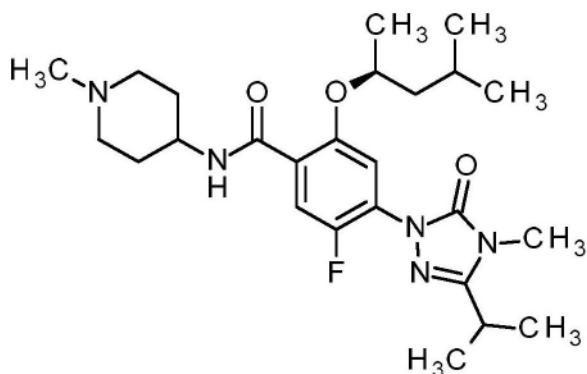


[5258] 以与实施例147类似的方式,由中间体82和吡啶-4-胺合成。

[5259] 实施例152

[5260] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺

[5261]

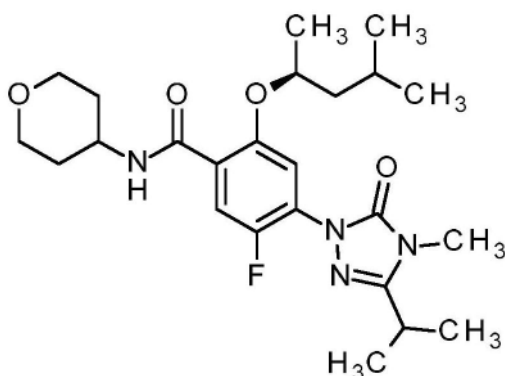


[5262] 以与实施例147类似的方式,由中间体82和1-甲基哌啶-4-胺合成。

[5263] 实施例153

[5264] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺

[5265]

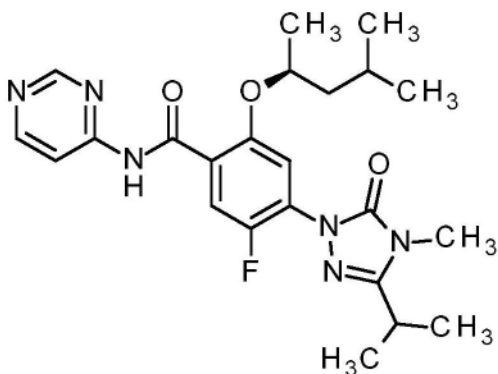


[5266] 以与实施例147类似的方式,由中间体82和四氢-2H-吡喃-4-胺合成。

[5267] 实施例154

[5268] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[5269]

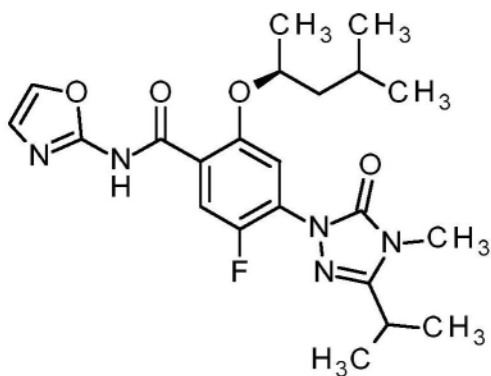


[5270] 以与实施例147类似的方式,由中间体82和嘧啶-4-胺合成。

[5271] 实施例155

[5272] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(1,3-噁唑-2-基)苯甲酰胺

[5273]

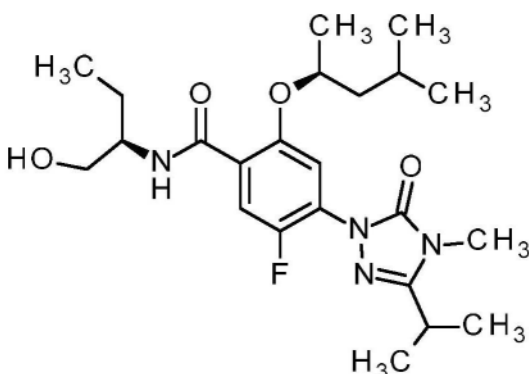


[5274] 以与实施例147类似的方式,由中间体82和1,3-噁唑-2-胺合成。

[5275] 实施例156

[5276] 5-氟-N-[(2R)-1-羟基丁-2-基]-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5277]

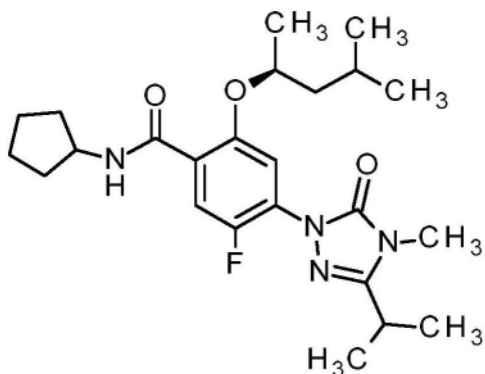


[5278] 以与实施例147类似的方式,由中间体82和(2R)-2-氨基丁-1-醇合成。

[5279] 实施例157

[5280] N-环戊基-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5281]

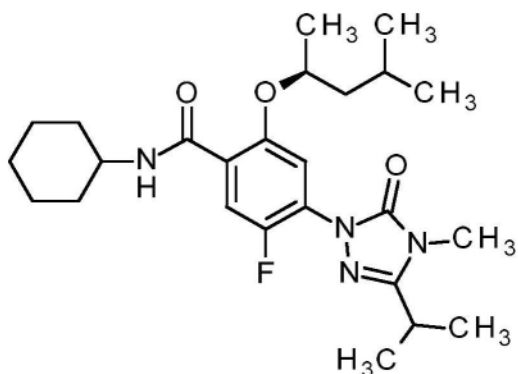


[5282] 以与实施例147类似的方式,由中间体82和环戊胺合成。

[5283] MS (ESIpos) : m/z = 446 [M+H]⁺.[5284] 实施例158

[5285] N-环己基-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5286]

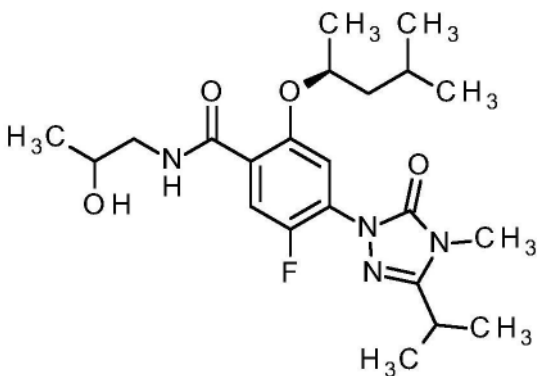


[5287] 以与实施例147类似的方式,由中间体82和环己胺合成。

[5288] MS (ESIpos) : $m/z = 460 [M+H]^+$ 。[5289] 实施例159

[5290] 5-氟-N-(2-羟基丙基)-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[5291]

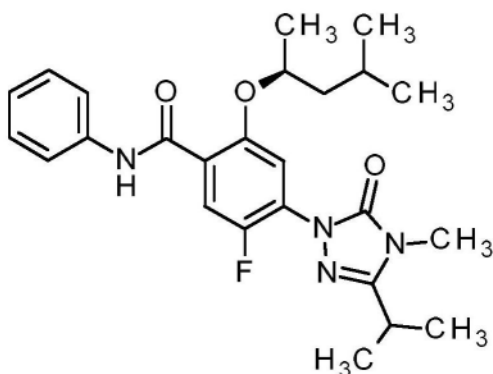


[5292] 以与实施例147类似的方式,由中间体82和1-氨基丙-2-醇合成。

[5293] 实施例160

[5294] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-苯基苯甲酰胺

[5295]

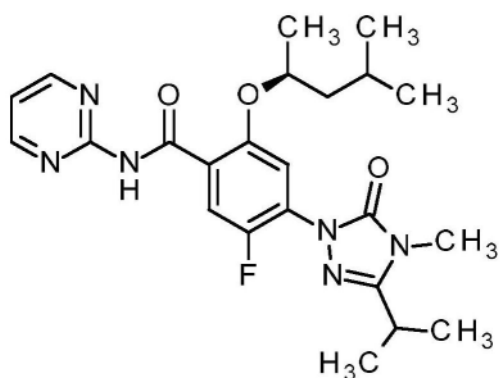


[5296] 以与实施例147类似的方式,由中间体82和苯胺合成。

[5297] MS (ESI^{neg}) : $m/z = 453 [M-H]^-$ 。[5298] 实施例161

[5299] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺

[5300]



[5301] 将5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S) -4-甲基戊-2-基]氧基]苯甲酸(中间体82,150mg,395 μ mol)溶于二氯甲烷(5mL)。加入草酰氯(140 μ l,1.6mmol),然后加入DMF(30 μ l,390 μ mol)。将该混合物在室温搅拌3h。将该混合物浓缩。将所得残余物混悬于二氯甲烷(5mL),加入嘧啶-2-胺(60.0mg,631 μ mol)并将该混合物搅拌过夜。除去溶剂并将该混合物用柱色谱纯化,得到所需产物(15mg,8%产率)。

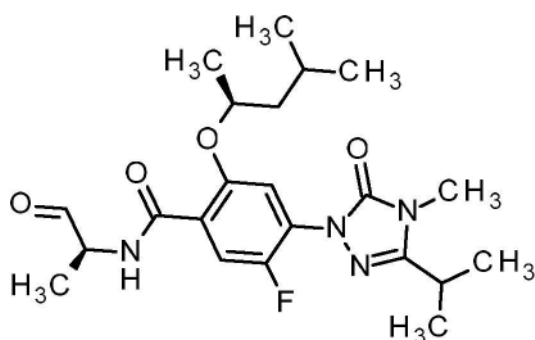
[5302] 实施例162

[5303] N-[(2R)-1-氨基丙-2-基]-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S) -4-甲基戊-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5304] 步骤A:

[5305] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S) -4-甲基戊-2-基]氧基]-N-[(2R)-1-氧代丙-2-基]苯甲酰胺

[5306]

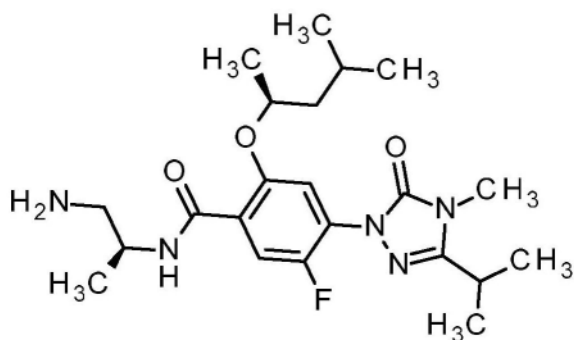


[5307] 将5-氟-N-[(2R)-1-羟基丙-2-基]-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S) -4-甲基戊-2-基]氧基]苯甲酰胺(实施例148,120mg,275 μ mol)溶于DCM。加入戴斯-马丁氧化剂(1,1,1-三乙氧基-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮,233mg,550 μ mol)并将该混合物在室温搅拌4h。将该混合物过滤并将溶液浓缩,得到所需的中间体,将其直接用于下一步。

[5308] 步骤B:

[5309] N-[(2R)-1-氨基丙-2-基]-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S) -4-甲基戊-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5310]



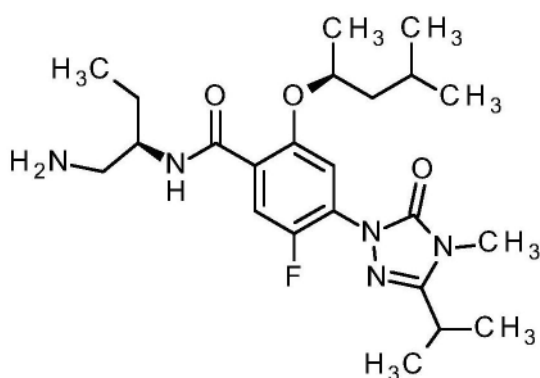
[5311] 将5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-[(2R)-1-氧代丙-2-基]苯甲酰胺(上述中间体,75.0mg,173 μ mol)溶于无水甲醇(10mL)。加入氯化锌(1M在醚中的溶液,0.32mL,0.32mmol)然后加入甲酸铵(110mg,1.6mmol)。将该混合物在室温搅拌1h。加入氰基硼氢化钠(20mg,0.32mmol)并将该混合物在室温搅拌2h。将该混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化,得到所需产物(10mg,14%产率)。

[5312] MS (ESIpos): $m/z = 436 [M+H]^+$ 。

[5313] 实施例163

[5314] N-[(2R)-1-氨基丁-2-基]-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]苯甲酰胺

[5315]



[5316] 以与实施例162类似的方式,由实施例156经两步合成。

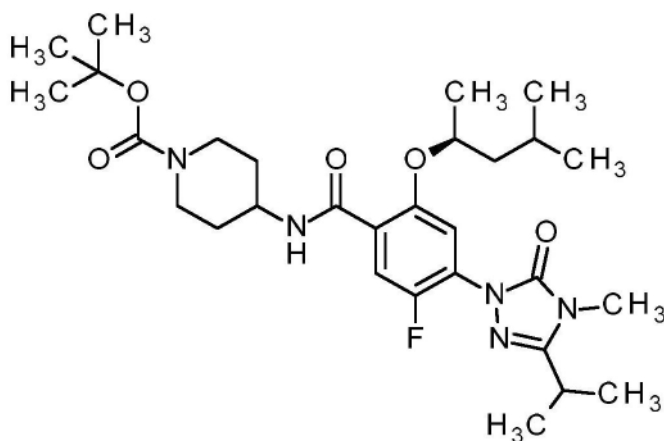
[5317] 实施例164

[5318] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(哌啶-4-基)苯甲酰胺,与盐酸的盐

[5319] 步骤A:

[5320] 4-[(5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]苯甲酰基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[5321]

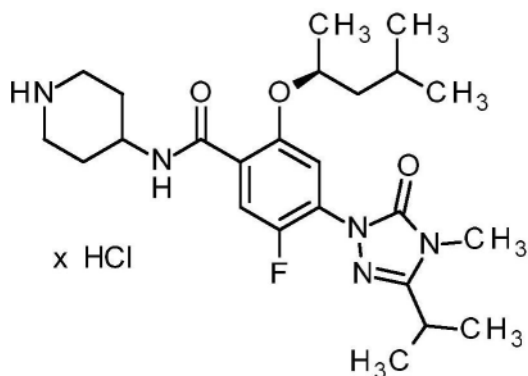


[5322] 以与实施例147类似的方式,由中间体82和4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯合成。

[5323] 步骤B:

[5324] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]-N-(哌啶-4-基)苯甲酰胺,与盐酸的盐

[5325]

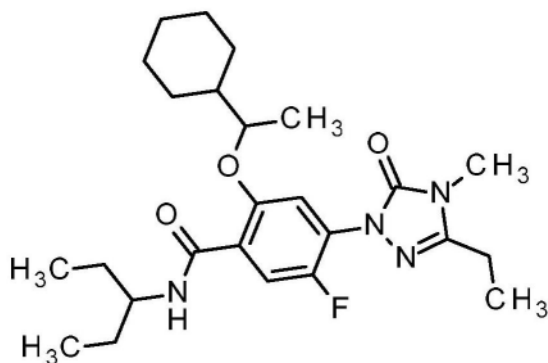


[5326] 将4-[(5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基]苯甲酰基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(136mg,242 μ mol)溶于甲醇并将氯化氢气体鼓入该反应持续20min。蒸发该溶剂,得到所需产物(98mg,82%产率)。

[5327] 实施例165

[5328] 2-(1-环己基乙氧基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[5329]

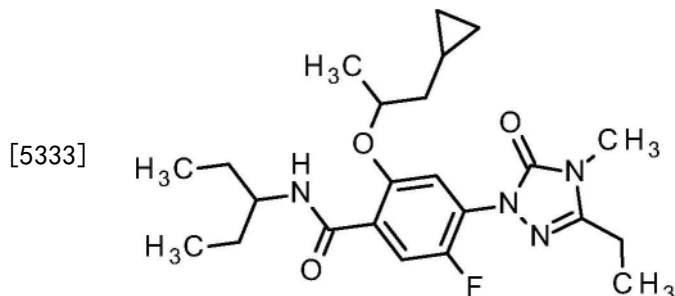


[5330] 将4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2,5-二氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺(中间体87,350mg,993 μ mol)和1-环戊基乙醇(227mg,1.99mmol)溶于

DMF (20ml)。小心地加入氢化钠 (95.3mg, 50% 在矿物油中, 1.99mmol)。将该混合物在 80℃ 搅拌过夜。将该混合物缓慢倒入水 (100mL) 中, 用乙酸乙酯 (3x20ml) 萃取并将合并的有机级分干燥并浓缩。将该产物使用柱色谱纯化 (100mg, 21% 产率)。

[5331] 实施例166

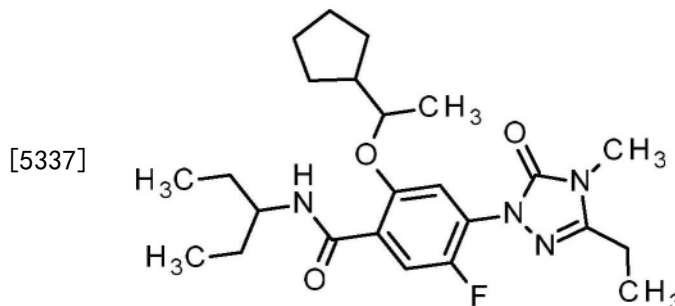
[5332] 2-[(1-环丙基丙-2-基)氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺, 立体异构体的混合物



[5334] 以与实施例165类似的方式, 由中间体87和1-环丙基丙-2-醇合成。

[5335] 实施例167

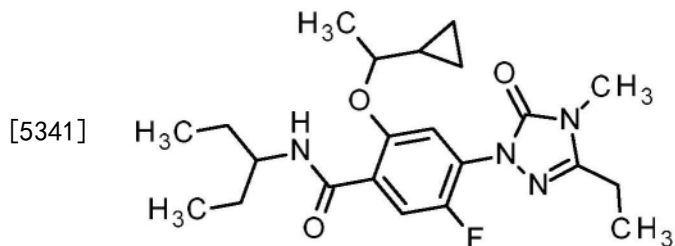
[5336] 2-(1-环戊基乙氧基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺, 立体异构体的混合物



[5338] 以与实施例165类似的方式, 由中间体87和1-环戊基乙醇合成。

[5339] 实施例168

[5340] 2-(1-环丙基乙氧基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺, 立体异构体的混合物

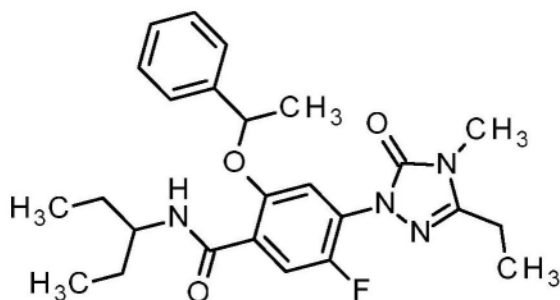


[5342] 以与实施例165类似的方式, 由中间体87和1-环丙基乙醇合成。

[5343] 实施例169

[5344] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基)-2-(1-苯基乙氧基)苯甲酰胺, 立体异构体的混合物

[5345]

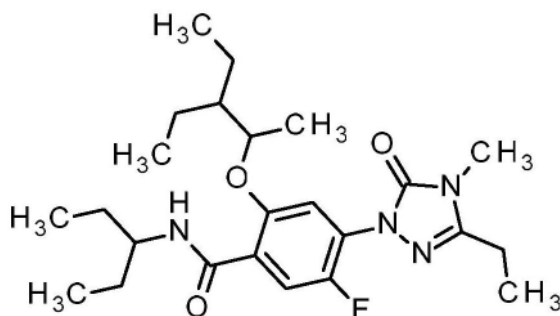


[5346] 以与实施例165类似的方式,由中间体87和1-苯基乙醇合成。

[5347] 实施例170

[5348] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-[(3-乙基戊-2-基)氧基]-5-氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[5349]

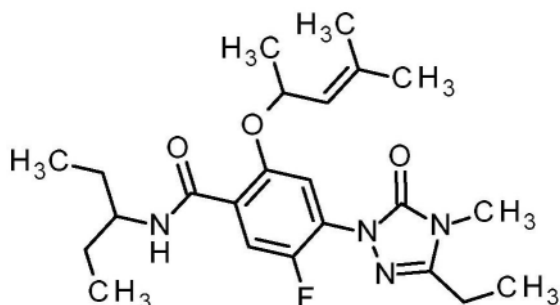


[5350] 以与实施例165类似的方式,由中间体87和3-乙基戊-2-醇合成。

[5351] 实施例171

[5352] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(4-甲基戊-3-烯-2-基)氧基]-N-(戊-3-基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[5353]

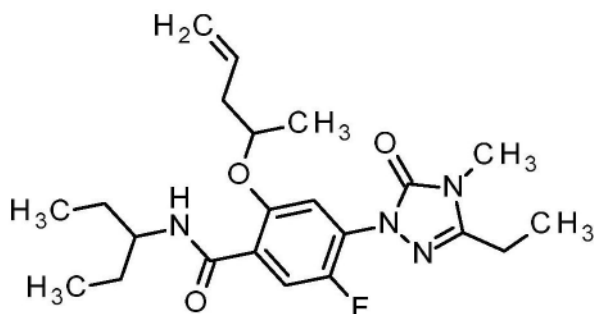


[5354] 以与实施例165类似的方式,由中间体87和4-甲基戊-3-烯-2-醇合成。

[5355] 实施例172

[5356] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基)-2-(戊-4-烯-2-基氧基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物

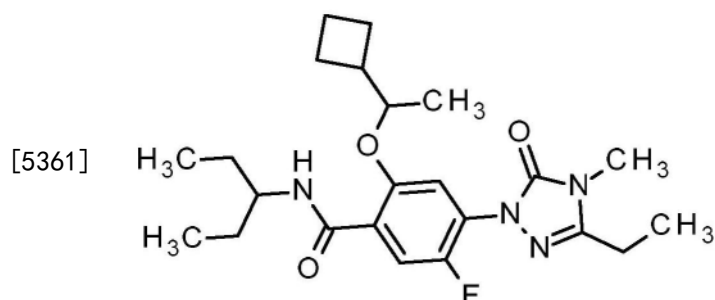
[5357]



[5358] 以与实施例165类似的方式,由中间体87和戊-4-烯-2-醇合成。

[5359] 实施例173

[5360] 2-(1-环丁基乙氧基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物



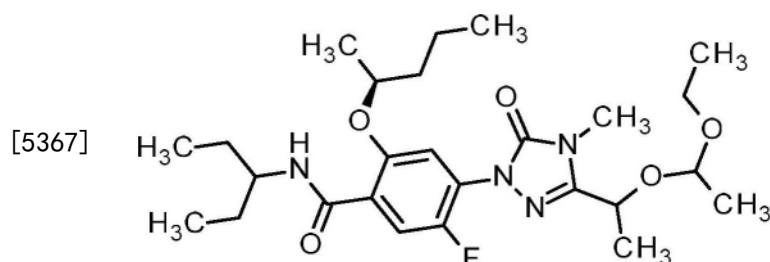
[5362] 以与实施例165类似的方式,由中间体87和1-环丁基乙醇合成。

[5363] 实施例174

[5364] 5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(戊-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[5365] 步骤A:

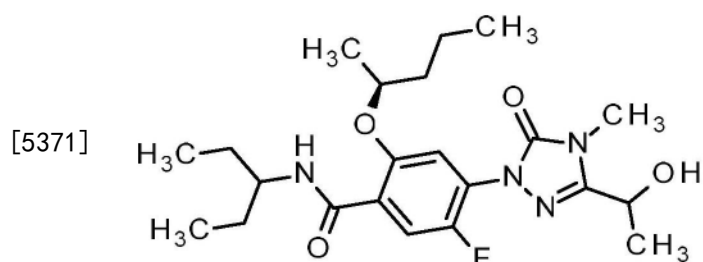
[5366] 4-{3-[1-(1-乙氧基乙氧基)乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟-N-(戊-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物



[5368] 以与实施例165类似的方式,由中间体85和(2S)-戊-2-醇合成。

[5369] 步骤B:

[5370] 5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(戊-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物



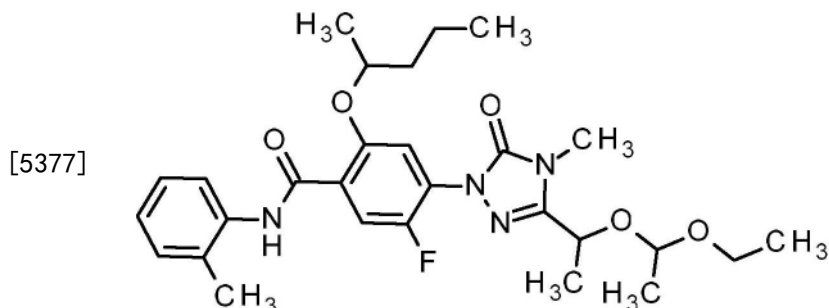
[5372] 将4-{3-[1-(1-乙氧基乙氧基)乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟-N-(戊-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺(由上述步骤A得到的中间体, 50.0mg, 98.3 μ mol)溶于甲醇(5mL)。加入5滴盐酸(0.1N在水中)。将该混合物在室温搅拌直至TLC显示完全转化。加入固体碳酸钠并将该混合物浓缩。将该产物使用柱色谱纯化,得到所需产物。

[5373] 实施例175

[5374] 5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲基苯基)-2-(戊-2-基氧基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物

[5375] 步骤A:

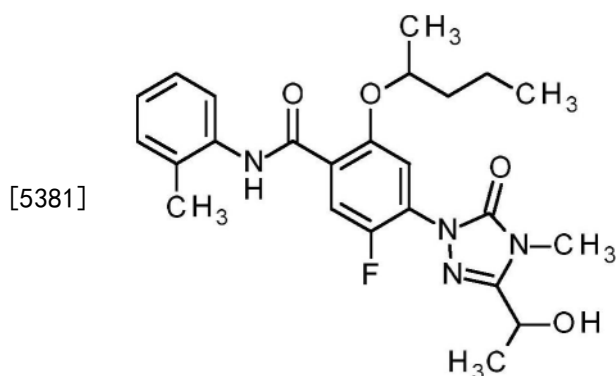
[5376] 4-{3-[1-(1-乙氧基乙氧基)乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟-N-(2-甲基苯基)-2-(戊-2-基氧基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物



[5378] 以与实施例165类似的方式,由中间体86和2-戊醇合成。

[5379] 步骤B:

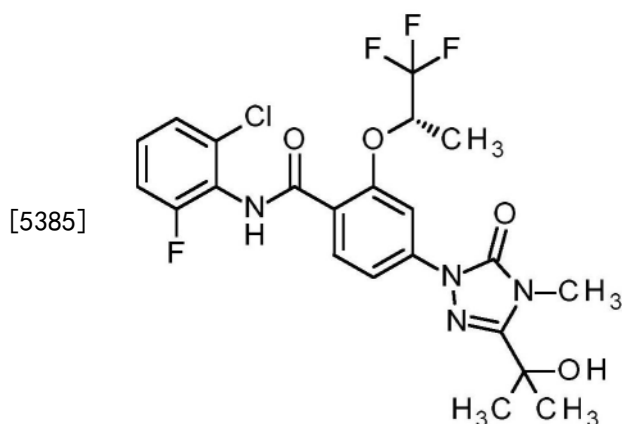
[5380] 5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲基苯基)-2-(戊-2-基氧基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物



[5382] 将步骤A的中间体以与实施例174类似的方式脱保护。

[5383] 实施例176

[5384] N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



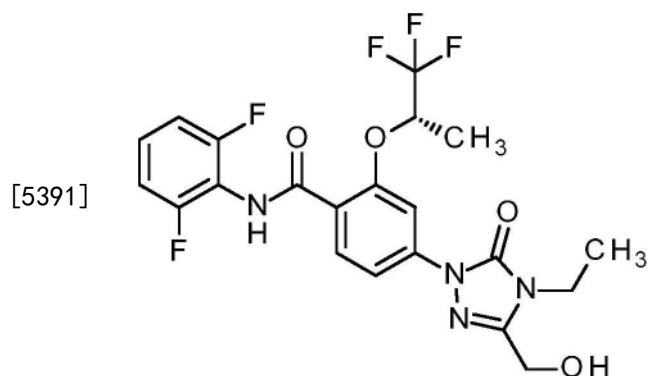
[5386] 以与实施例92类似的方式由中间体100和中间体7合成。

[5387] LC-MS (方法A): $R_t = 1.26 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 517 [M+H]^+$

[5388] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.506 (2.67), 1.522 (2.71), 1.561 (16.00), 2.084 (1.89), 2.518 (1.73), 2.523 (1.13), 3.455 (9.84), 5.302 (0.49), 5.744 (4.69), 7.347 (0.62), 7.365 (0.49), 7.371 (0.47), 7.397 (0.62), 7.411 (0.60), 7.418 (0.49), 7.429 (1.33), 7.433 (1.25), 7.693 (0.45), 7.714 (0.84), 7.758 (0.94), 7.778 (0.51), 7.920 (1.14), 9.751 (2.36)。

[5389] 实施例177

[5390] N-(2,6-二氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



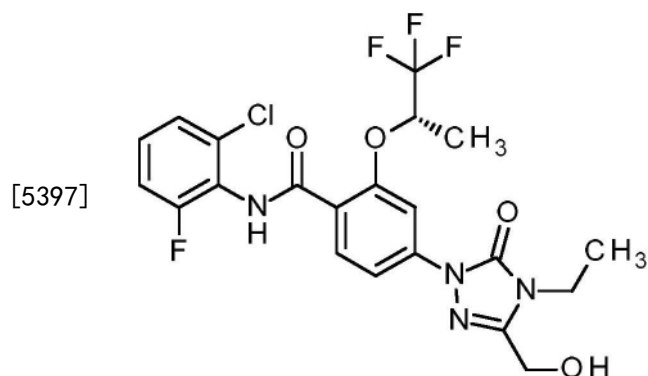
[5392] 以与实施例92类似的方式由中间体75和中间体6合成。

[5393] LC-MS (方法A): $R_t = 1.13\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 487 [M+H]^+$

[5394] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.108 (0.72), 1.142 (0.94), 1.154 (0.92), 1.172 (1.86), 1.190 (0.96), 1.264 (5.47), 1.282 (12.61), 1.300 (5.66), 1.467 (0.69), 1.493 (6.60), 1.509 (6.63), 1.987 (3.14), 2.518 (4.53), 2.523 (2.89), 3.771 (1.46), 3.789 (4.72), 3.807 (4.62), 3.824 (1.41), 4.017 (0.74), 4.035 (0.72), 4.507 (5.34), 4.521 (5.44), 5.273 (0.45), 5.289 (1.07), 5.305 (1.39), 5.321 (1.04), 5.336 (0.44), 5.759 (16.00), 5.803 (1.28), 5.818 (2.94), 5.832 (1.24), 7.183 (1.98), 7.203 (4.05), 7.224 (2.48), 7.360 (0.45), 7.376 (1.01), 7.396 (1.46), 7.412 (0.81), 7.740 (7.72), 7.873 (3.56), 9.713 (6.55)。

[5395] 实施例178

[5396] N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



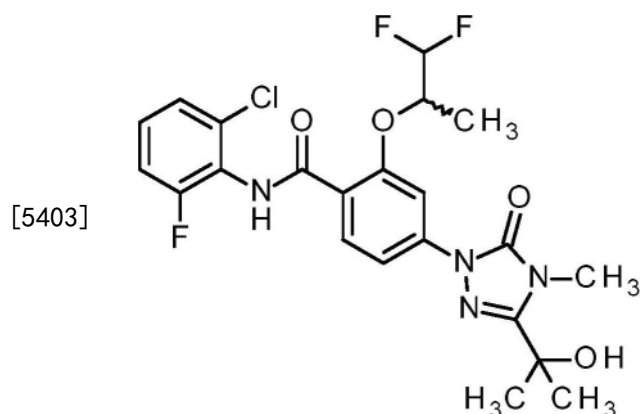
[5398] 以与实施例92类似的方式由中间体100和中间体6合成。

[5399] LC-MS (方法A): $R_t = 1.18\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 503 [M+H]^+$

[5400] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.154 (0.89), 1.172 (1.78), 1.190 (0.89), 1.265 (2.35), 1.284 (5.45), 1.301 (2.38), 1.500 (3.51), 1.516 (3.51), 1.988 (3.13), 2.518 (4.45), 2.523 (2.95), 3.772 (0.62), 3.790 (1.98), 3.808 (1.98), 3.825 (0.59), 4.017 (0.68), 4.035 (0.66), 4.509 (1.90), 4.521 (1.96), 5.321 (0.50), 5.337 (0.64), 5.354 (0.48), 5.759 (16.00), 5.821 (1.00), 7.346 (0.77), 7.369 (0.55), 7.395 (0.61), 7.409 (0.66), 7.427 (1.60), 7.431 (1.55), 7.447 (0.44), 7.752 (2.99), 7.881 (1.57), 9.772 (2.51)。

[5401] 实施例179

[5402] N-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[1,1-二氟丙-2-基]氧基}-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺(外消旋体)



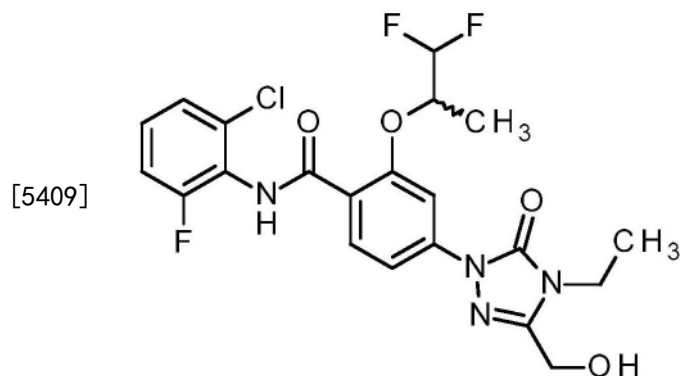
[5404] 以与实施例92类似的方式由中间体101和中间体7合成。

[5405] LC-MS(方法A): $R_t = 1.22\text{min}$; MS(ESI $^-$): $m/z = 497$ [M-H] $^-$

[5406] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.432 (2.27), 1.448 (2.25), 1.559 (16.00), 2.083 (1.61), 2.518 (0.65), 2.522 (0.44), 3.455 (9.56), 5.746 (4.46), 5.757 (0.55), 6.333 (0.47), 6.341 (0.47), 7.349 (0.66), 7.367 (0.45), 7.372 (0.50), 7.399 (0.63), 7.413 (0.65), 7.419 (0.46), 7.434 (1.29), 7.439 (1.20), 7.646 (0.68), 7.650 (0.68), 7.667 (0.77), 7.672 (0.78), 7.907 (0.98), 7.928 (0.85), 7.949 (1.21), 7.952 (1.17), 9.595 (2.01)。

[5407] 实施例180

[5408] N-(2-氯-6-氟苯基)-2-{[1,1-二氟丙-2-基]氧基}-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺(外消旋体)



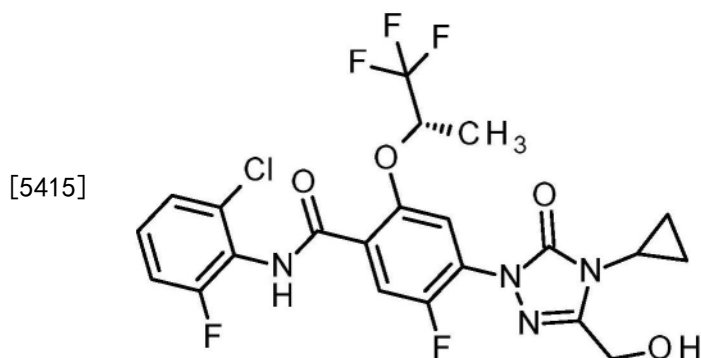
[5410] 以与实施例92类似的方式由中间体101和中间体6合成。

[5411] LC-MS (方法A): $R_t = 1.11\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 485 [M+H]^+$

[5412] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.108 (0.56), 1.142 (0.76), 1.154 (1.29), 1.172 (2.55), 1.190 (1.31), 1.265 (5.67), 1.283 (13.21), 1.301 (5.79), 1.429 (7.52), 1.444 (7.56), 1.467 (0.58), 1.988 (4.56), 2.518 (5.65), 2.523 (3.66), 3.771 (1.49), 3.789 (4.82), 3.807 (4.76), 3.825 (1.43), 4.017 (1.01), 4.035 (1.01), 4.508 (5.05), 4.521 (5.09), 4.921 (0.82), 4.938 (0.82), 4.946 (0.80), 5.759 (16.00), 5.805 (1.17), 5.819 (2.79), 5.833 (1.15), 6.188 (0.80), 6.196 (0.78), 6.325 (1.55), 6.333 (1.57), 6.463 (0.74), 6.471 (0.76), 7.329 (0.92), 7.349 (2.21), 7.367 (1.49), 7.372 (1.65), 7.379 (1.21), 7.393 (1.15), 7.399 (2.05), 7.413 (2.09), 7.419 (1.55), 7.434 (4.36), 7.439 (4.04), 7.455 (1.31), 7.459 (1.13), 7.692 (2.15), 7.697 (2.13), 7.713 (2.43), 7.717 (2.63), 7.897 (7.06), 7.919 (2.75), 9.611 (6.13)。

[5413] 实施例181

[5414] N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-环丙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[5416] 以与实施例92类似的方式由中间体71和4-环丙基-3-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮合成。

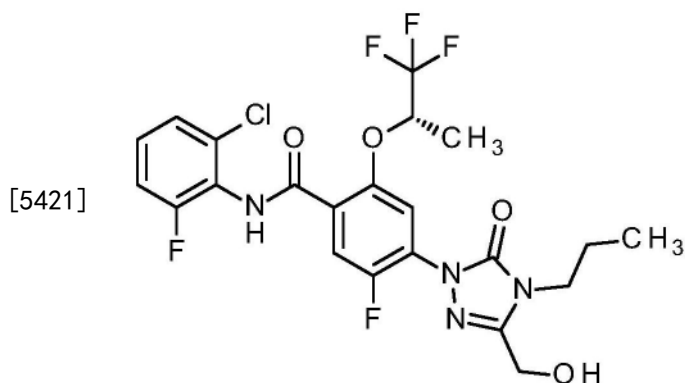
[5417] LC-MS (方法A): $R_t = 1.13\text{min}$; MS (ESIneg): $m/z = 531 [M-H]^-$

[5418] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.835 (0.45), 0.946 (1.36), 0.965 (5.14), 0.979 (5.73), 0.983 (4.95), 0.996 (2.64), 1.014 (1.27), 1.033 (1.36), 1.041 (2.73), 1.051 (6.55), 1.059 (6.32), 1.072 (2.82), 1.081 (1.32), 1.108 (1.14), 1.143 (1.50), 1.154 (5.00), 1.172 (9.05), 1.190 (4.36), 1.232 (0.45), 1.433 (12.68), 1.449 (12.59), 1.467 (1.41), 1.484 (0.45), 1.810 (0.64), 1.987 (16.00), 2.084 (14.41), 2.322 (1.91), 2.326 (2.59), 2.331 (1.91), 2.522 (9.14), 2.664 (1.91), 2.668 (2.64), 2.673 (1.91), 2.919 (0.95), 2.928 (1.95), 2.937 (2.68), 2.946 (3.64), 2.955 (2.36), 2.963 (1.82), 2.973 (0.86), 3.469 (0.41), 4.000 (1.32), 4.017 (3.86), 4.035 (3.82), 4.053 (1.27), 4.504 (7.45), 4.515 (7.55), 4.540 (0.59), 5.299 (0.82), 5.316 (1.86), 5.331 (2.45), 5.347 (1.82), 5.363 (0.77), 5.704 (2.55), 5.758 (13.95), 7.333 (1.27), 7.352 (2.86), 7.369 (1.77), 7.376 (2.05), 7.385 (1.32), 7.405 (2.23), 7.419 (2.82), 7.430 (5.86), 7.436 (6.50), 7.450 (1.64), 7.540 (4.86), 7.552 (4.18), 7.565 (7.95), 10.065 (5.45)。

[5419] 实施例182

[5420] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-5-氧代-4-丙基-4,5-二氢-1H-1,2,

4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

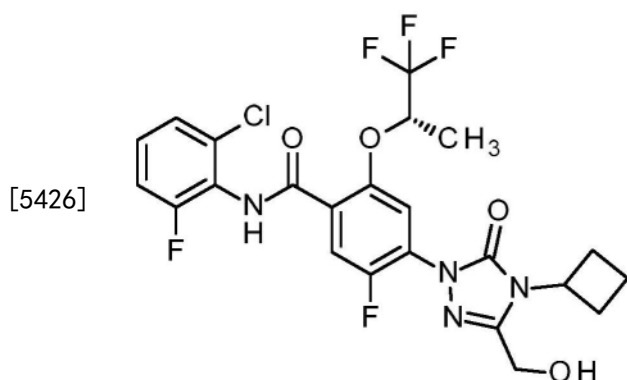


[5422] 以与实施例92类似的方式由中间体71和5-(羟基甲基)-4-丙基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮合成。

[5423] LC-MS (方法A): $R_t = 1.19 \text{ min}$; MS (ESI^{neg}): $m/z = 533 [M-H]^-$

[5424] 实施例183

[5425] N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-环丁基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



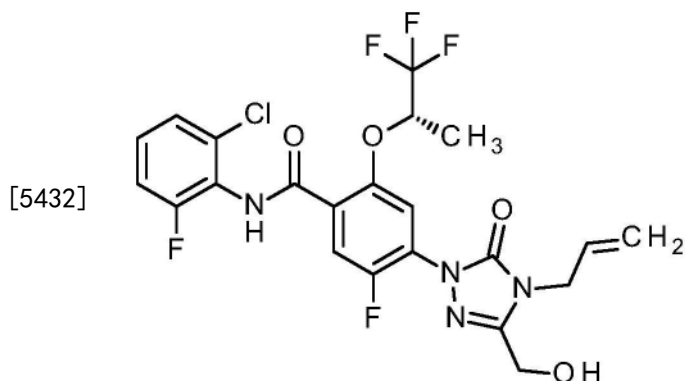
[5427] 以与实施例92类似的方式由中间体71和3-环丁基-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮合成。

[5428] LC-MS (方法A): $R_t = 1.22 \text{ min}$; MS (ESI^{neg}): $m/z = 545 [M-H]^-$

[5429] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.154 (2.55), 1.172 (5.00), 1.190 (2.52), 1.233 (0.40), 1.437 (15.95), 1.452 (16.00), 1.488 (0.67), 1.680 (1.17), 1.700 (2.35), 1.706 (1.90), 1.726 (3.10), 1.746 (2.87), 1.770 (3.42), 1.794 (2.37), 1.820 (0.65), 1.987 (9.07), 2.084 (3.07), 2.195 (1.97), 2.215 (5.10), 2.222 (3.85), 2.236 (5.02), 2.256 (1.92), 2.326 (1.45), 2.522 (5.72), 2.669 (1.45), 2.867 (1.10), 2.891 (3.70), 2.917 (5.00), 2.945 (3.37), 2.970 (0.95), 3.566 (1.17), 4.000 (0.77), 4.017 (2.22), 4.035 (2.22), 4.053 (0.70), 4.456 (9.97), 4.468 (10.05), 4.620 (0.77), 4.642 (2.48), 4.664 (3.60), 4.686 (2.35), 4.708 (0.70), 5.325 (1.05), 5.341 (2.40), 5.357 (3.05), 5.373 (2.27), 5.389 (0.92), 5.758 (1.12), 5.770 (2.42), 5.784 (4.92), 5.797 (2.40), 7.336 (1.82), 7.355 (3.95), 7.372 (2.48), 7.379 (2.87), 7.387 (2.05), 7.408 (3.50), 7.421 (4.30), 7.433 (7.87), 7.438 (9.15), 7.453 (2.10), 7.548 (5.67), 7.573 (6.80), 7.579 (6.15), 7.594 (5.15), 10.072 (8.92)。

[5430] 实施例184

[5431] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-5-氧代-4-(丙-2-烯-1-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



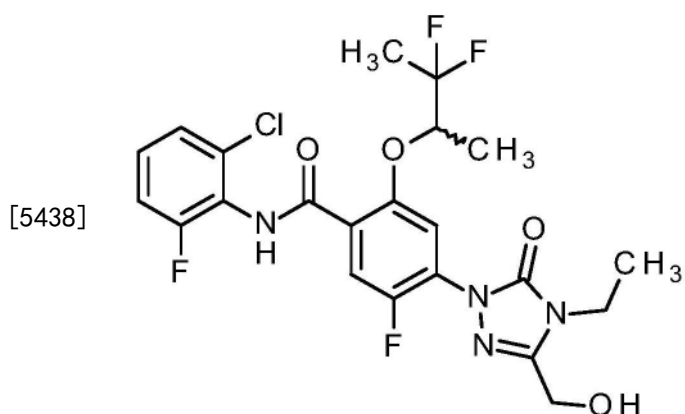
[5433] 以与实施例92类似的方式由中间体71和5-(羟基甲基)-4-(丙-2-烯-1-基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮合成。

[5434] LC-MS (方法A): $R_t = 1.16 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 533 [M+H]^+$

[5435] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.437 (5.63), 1.453 (5.64), 2.074 (1.19), 2.518 (2.88), 2.523 (1.91), 4.396 (3.19), 4.409 (3.20), 4.443 (3.19), 4.450 (3.16), 5.167 (1.56), 5.170 (1.63), 5.209 (1.78), 5.213 (1.90), 5.223 (1.96), 5.227 (1.86), 5.249 (2.01), 5.253 (1.90), 5.350 (0.84), 5.366 (1.08), 5.382 (0.78), 5.759 (16.00), 5.814 (1.01), 5.922 (0.47), 5.936 (1.10), 5.948 (0.80), 5.961 (1.10), 5.978 (1.11), 5.991 (0.73), 6.004 (0.90), 7.331 (0.51), 7.351 (1.21), 7.375 (0.92), 7.400 (0.86), 7.429 (2.46), 7.433 (2.48), 7.448 (0.69), 7.555 (1.94), 7.580 (2.02), 7.597 (1.39), 7.611 (1.35), 10.077 (2.09)。

[5436] 实施例185

[5437] N-(2-氯-6-氟苯基)-2-[[3,3-二氟丁-2-基]氧基]-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟苯甲酰胺 (外消旋体)



[5439] 以与实施例92类似的方式由中间体102和中间体6合成。

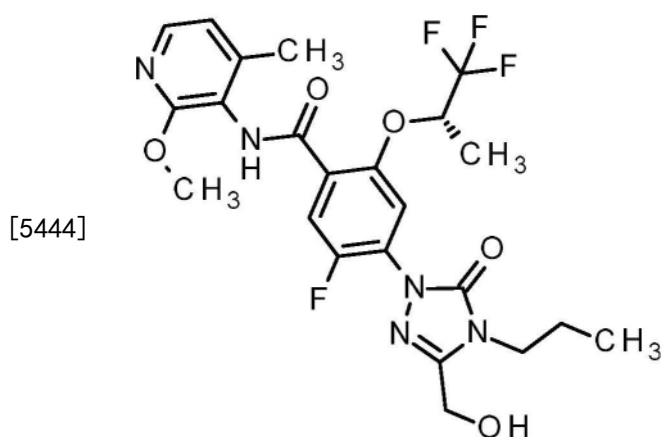
[5440] LC-MS (方法A): $R_t = 1.13 \text{ min}$; MS (ESI neg): $m/z = 515 [M-H]^-$

[5441] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.027 (1.52), 1.042 (2.23), 1.071 (1.10), 1.138 (0.46), 1.237 (0.66), 1.255 (0.88), 1.265 (6.98), 1.282 (16.00), 1.300 (7.08), 1.340 (10.09), 1.356 (9.96), 1.650 (6.02), 1.699 (11.55), 1.748 (5.23), 2.074 (0.50),

2.084 (13.11) , 2.518 (4.37) , 2.522 (2.95) , 3.742 (0.44) , 3.764 (1.86) , 3.781 (6.02) , 3.800 (5.85) , 3.817 (1.68) , 4.478 (9.08) , 4.492 (9.12) , 4.896 (0.64) , 4.920 (1.26) , 4.936 (1.26) , 4.958 (0.60) , 5.758 (1.36) , 5.784 (2.79) , 5.799 (6.54) , 5.813 (2.63) , 7.336 (0.96) , 7.341 (1.06) , 7.361 (2.45) , 7.378 (1.50) , 7.384 (1.90) , 7.391 (1.30) , 7.404 (1.06) , 7.411 (2.33) , 7.425 (2.61) , 7.431 (2.17) , 7.438 (4.85) , 7.444 (6.40) , 7.458 (1.30) , 7.464 (1.00) , 7.531 (3.51) , 7.546 (3.49) , 7.570 (3.81) , 7.595 (3.65) , 10.005 (8.52) 。

[5442] 实施例186

[5443] 5-氟-4-[3-(羟基甲基)-5-氧代-4-丙基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



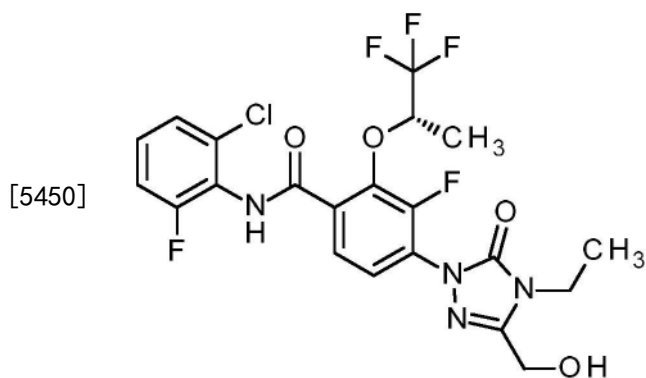
[5445] 以与实施例92类似的方式由中间体72和5-(羟基甲基)-4-丙基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮合成。

[5446] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.10 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 528 [M+H]^+$

[5447] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.900 (3.08) , 0.918 (7.06) , 0.936 (3.35) , 1.041 (0.70) , 1.071 (0.70) , 1.446 (5.15) , 1.461 (5.15) , 1.704 (0.97) , 1.722 (1.69) , 1.741 (1.65) , 1.760 (0.91) , 2.084 (1.19) , 2.185 (0.45) , 2.220 (12.10) , 2.327 (0.88) , 2.332 (0.65) , 2.522 (3.15) , 2.665 (0.65) , 2.669 (0.90) , 2.673 (0.65) , 3.687 (1.64) , 3.706 (2.16) , 3.724 (1.51) , 3.860 (16.00) , 4.482 (2.52) , 5.383 (0.79) , 5.399 (1.02) , 5.415 (0.74) , 5.810 (0.96) , 6.933 (2.24) , 6.946 (2.30) , 7.566 (4.59) , 7.582 (2.15) , 7.591 (2.60) , 7.969 (2.69) , 7.981 (2.55) , 9.661 (3.01) 。

[5448] 实施例187

[5449] N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-氟-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



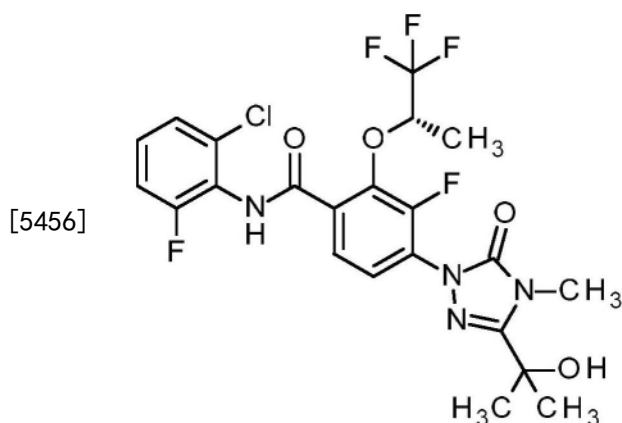
[5451] 以与实施例92类似的方式由中间体103和中间体6合成。

[5452] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.10\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 521 [M+H]^+$

[5453] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.108 (0.47) , 1.142 (0.59) , 1.154 (0.98) , 1.172 (1.98) , 1.190 (1.02) , 1.263 (2.33) , 1.281 (5.28) , 1.299 (2.43) , 1.432 (3.66) , 1.448 (3.68) , 1.988 (3.42) , 2.518 (4.95) , 2.523 (3.16) , 3.759 (0.60) , 3.778 (2.11) , 3.796 (1.97) , 3.813 (0.66) , 4.017 (0.76) , 4.035 (0.72) , 4.470 (2.68) , 4.484 (2.71) , 4.952 (0.43) , 5.759 (16.00) , 5.782 (0.72) , 5.797 (1.61) , 5.812 (0.69) , 7.376 (0.60) , 7.398 (0.52) , 7.452 (1.29) , 7.479 (0.43) , 7.501 (3.12) , 10.397 (1.14) 。

[5454] 实施例188

[5455] N-(2-氯-6-氟苯基)-3-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



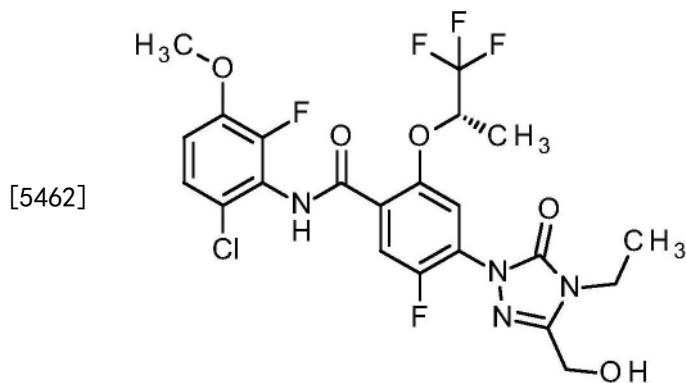
[5457] 以与实施例92类似的方式由中间体103和中间体7合成。

[5458] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.19\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 535 [M+H]^+$

[5459] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.431 (3.34) , 1.448 (3.34) , 1.520 (16.00) , 2.084 (1.85) , 2.518 (1.20) , 2.523 (0.78) , 3.451 (9.75) , 4.928 (0.57) , 4.944 (0.72) , 4.959 (0.52) , 5.745 (3.54) , 7.380 (0.78) , 7.396 (0.48) , 7.403 (0.63) , 7.427 (0.69) , 7.441 (0.80) , 7.453 (1.49) , 7.459 (1.87) , 7.473 (0.48) , 7.479 (0.45) , 7.487 (1.39) , 7.495 (3.16) , 10.371 (1.44) 。

[5460] 实施例189

[5461] N-(6-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



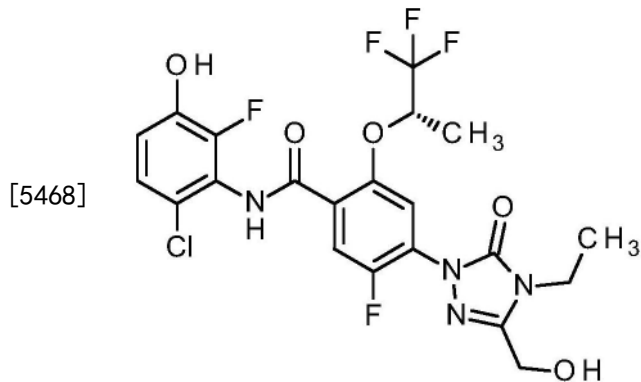
[5463] 可以与实施例92类似的方式合成,首先通过将中间体68与6-氯-2-氟-3-甲氧基苯胺反应,然后与中间体6进行钯催化偶联。

[5464] LC-MS (方法A): $R_t = 1.13\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 551 [M+H]^+$

[5465] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.961 (12.84), 0.978 (13.80), 1.173 (0.77), 1.265 (4.22), 1.282 (9.85), 1.300 (4.30), 1.431 (5.99), 1.447 (6.02), 1.988 (1.38), 2.518 (1.20), 2.523 (0.82), 2.796 (7.38), 2.805 (0.47), 2.822 (0.85), 2.839 (1.05), 2.855 (0.78), 2.994 (7.78), 3.200 (0.42), 3.765 (1.10), 3.783 (3.60), 3.801 (3.58), 3.819 (1.11), 3.882 (16.00), 4.480 (5.32), 4.494 (5.37), 5.339 (0.91), 5.355 (1.18), 5.371 (0.87), 5.790 (1.66), 5.805 (3.88), 5.819 (1.58), 7.180 (1.04), 7.202 (2.17), 7.223 (1.37), 7.347 (1.87), 7.351 (1.85), 7.369 (1.45), 7.374 (1.44), 7.542 (2.24), 7.567 (2.26), 7.584 (2.07), 7.598 (1.99), 10.062 (4.94)。

[5466] 实施例190

[5467] N-(6-氯-2-氟-3-羟基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺



[5469] 将N-(6-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺(实施例189, 160mg, 290 μmol)溶于DCM并冷却至 -20°C 。滴加三溴化硼在DCM中的溶液(1.2ml, 1.0M, 1.2mmol)并将该溶液在冰浴中搅拌1h。将该反应通过加入水-甲醇混合物(3:1)淬灭并将该混合物用DCM(2x)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。制备型HPLC得到所需产物(90.2mg, 99%纯度, 58%产率)。

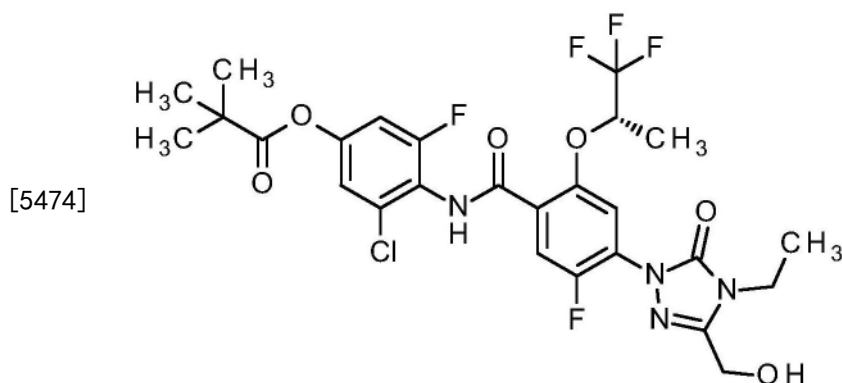
[5470] LC-MS (方法A): $R_t = 1.02\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 537 [M+H]^+$

[5471] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.137 (0.46), 1.264 (4.41), 1.282 (9.64),

1.300 (4.48) , 1.436 (7.00) , 1.451 (7.02) , 2.084 (16.00) , 2.327 (0.54) , 2.669 (0.55) , 3.764 (1.26) , 3.782 (3.87) , 3.801 (3.82) , 3.818 (1.27) , 4.486 (5.79) , 5.325 (0.46) , 5.340 (1.08) , 5.357 (1.39) , 5.373 (1.03) , 5.388 (0.42) , 5.758 (5.10) , 5.804 (0.83) , 6.927 (1.23) , 6.949 (2.57) , 6.971 (1.47) , 7.172 (2.08) , 7.191 (1.74) , 7.536 (2.58) , 7.561 (2.60) , 7.581 (2.48) , 7.596 (2.45) , 9.974 (4.33) 。

[5472] 实施例191

[5473] 2,2-二甲基丙酸3-氯-4-(4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰氨基)-5-氟苯基酯

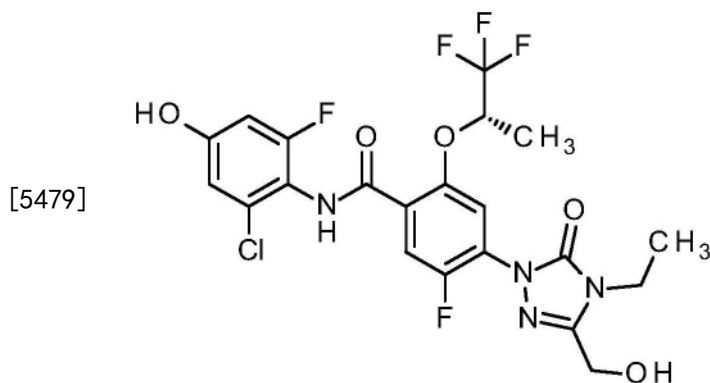


[5475] 可以与实施例92类似的方式合成,首先通过将中间体68与新戊酸4-氨基-3-氯-5-氟苯基酯反应然后与中间体6进行钯催化的偶联。

[5476] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.37 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 621 [M+H]^+$

[5477] 实施例192

[5478] N-(2-氯-6-氟-4-羟基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



[5480] 向2,2-二甲基丙酸3-氯-4-(4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰氨基)-5-氟苯基酯(实施例191, 200mg, 322 μmol) 在二噁烷(2mL) 中的溶液中加入水(0.5mL) 和氢氧化锂(23.1mg, 966 μmol)。将该混合物在室温搅拌1h。加入水并将该混合物用乙酸乙酯(3x) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。制备HPLC纯化,然后在乙醇/水中研磨,得到所需产物(67.4mg, 98%纯度, 38%产率)。

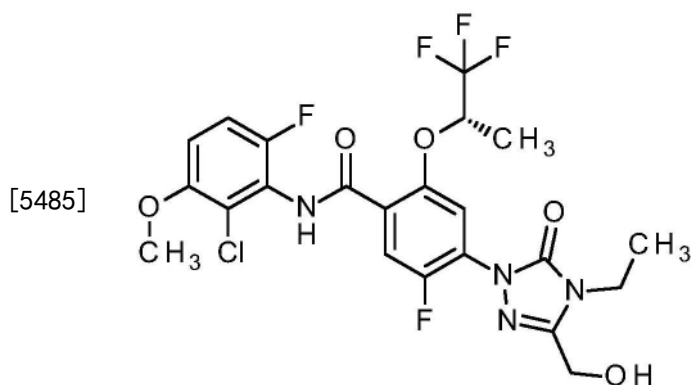
[5481] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.01 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 537 [M+H]^+$

[5482] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.052 (0.66) , 1.201 (2.11) , 1.261 (7.28) ,

1.279 (16.00), 1.297 (7.40), 1.311 (1.14), 1.382 (0.51), 1.425 (12.85), 1.440 (13.00), 1.514 (1.37), 2.084 (2.09), 2.322 (1.09), 2.326 (1.48), 2.668 (1.48), 2.673 (1.12), 3.762 (2.03), 3.779 (6.18), 3.797 (6.13), 3.815 (1.96), 4.482 (8.04), 5.307 (0.79), 5.323 (1.96), 5.340 (2.57), 5.356 (1.93), 5.371 (0.81), 5.801 (1.42), 6.677 (2.95), 6.683 (3.31), 6.705 (2.85), 6.710 (3.26), 6.788 (5.27), 6.794 (4.02), 7.507 (5.88), 7.531 (5.80), 7.563 (4.99), 7.578 (5.09), 9.723 (8.75)。

[5483] 实施例193

[5484] N-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



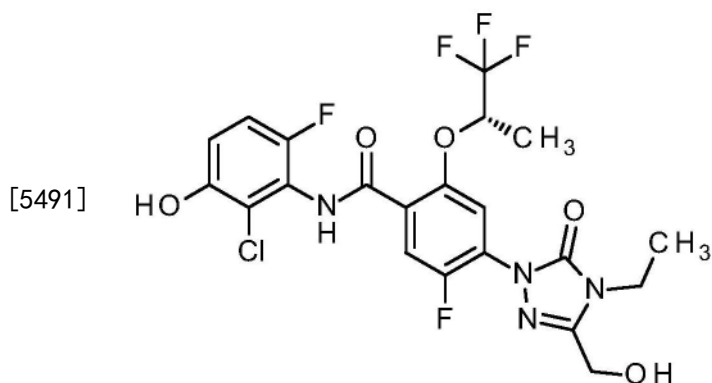
[5486] 可以与实施例92类似的方式合成,首先通过将中间体68与2-氯-6-氟-3-甲氧基苯胺反应,然后与中间体6进行钯催化的偶联。

[5487] LC-MS (方法A): $R_t = 1.13 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 551 [M+H]^+$

[5488] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.961 (1.41), 0.977 (1.27), 1.154 (1.22), 1.172 (2.40), 1.190 (1.13), 1.237 (0.47), 1.263 (3.99), 1.281 (9.54), 1.299 (4.04), 1.428 (5.25), 1.444 (5.28), 1.988 (4.34), 2.518 (2.19), 2.523 (1.46), 2.795 (0.69), 2.994 (0.71), 3.764 (1.02), 3.781 (3.35), 3.800 (3.26), 3.817 (0.98), 3.875 (16.00), 4.017 (0.98), 4.035 (0.97), 4.479 (3.16), 4.491 (3.12), 5.338 (0.76), 5.354 (1.02), 5.370 (0.74), 5.797 (0.66), 5.811 (1.29), 7.138 (0.63), 7.149 (0.69), 7.161 (0.86), 7.173 (0.80), 7.292 (0.96), 7.315 (1.57), 7.338 (0.73), 7.544 (1.68), 7.568 (1.97), 7.575 (1.46), 7.591 (1.23), 10.057 (2.24)。

[5489] 实施例194

[5490] N-(2-氯-6-氟-3-羟基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺



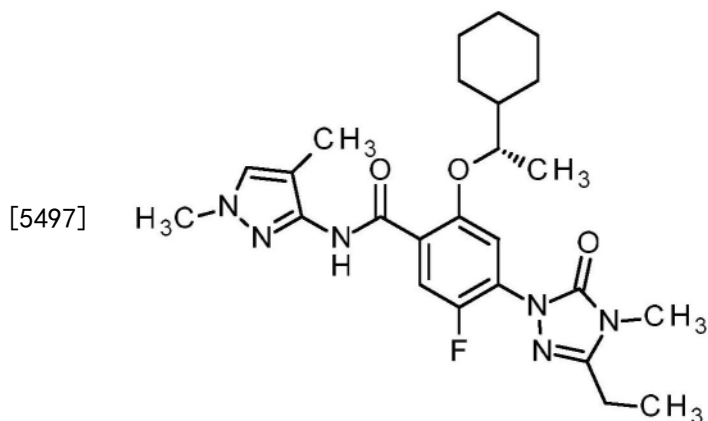
[5492] 可以与实施例190类似的方式,由实施例193合成。

[5493] LC-MS (方法A): $R_t = 0.96\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 537 [M+H]^+$

[5494] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.154 (0.80), 1.172 (1.66), 1.190 (0.83), 1.263 (2.28), 1.281 (5.30), 1.299 (2.35), 1.431 (3.30), 1.447 (3.32), 1.988 (2.93), 2.084 (16.00), 2.518 (3.08), 2.523 (2.04), 3.566 (0.42), 3.764 (0.60), 3.782 (1.96), 3.799 (1.93), 3.817 (0.60), 4.017 (0.66), 4.035 (0.65), 4.485 (3.84), 5.337 (0.49), 5.353 (0.65), 5.370 (0.49), 6.918 (0.56), 6.930 (0.61), 6.941 (0.79), 6.952 (0.74), 7.102 (0.69), 7.125 (1.22), 7.148 (0.55), 7.538 (1.21), 7.563 (1.24), 7.576 (1.19), 7.591 (1.16), 9.944 (1.00)。

[5495] 实施例195

[5496] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟苯甲酰胺



[5498] 可以与实施例1类似的方式,由中间体104和1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺合成。

[5499] LC-MS (方法A): $R_t = 1.30\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 485 [M+H]^+$

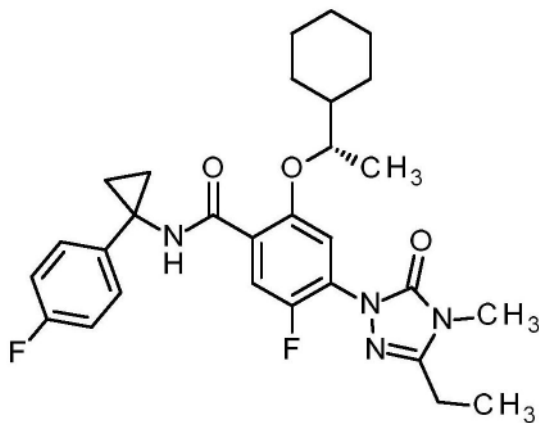
[5500] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.042 (0.64), 1.064 (0.96), 1.096 (0.96), 1.132 (1.92), 1.146 (1.92), 1.156 (1.92), 1.173 (1.60), 1.188 (5.12), 1.207 (9.60), 1.226 (6.40), 1.229 (7.36), 1.245 (6.40), 1.600 (1.28), 1.615 (0.96), 1.688 (1.92), 1.850 (0.64), 1.881 (0.64), 1.903 (1.28), 1.913 (12.48), 2.322 (1.28), 2.326 (1.60), 2.331 (1.28), 2.517 (7.36), 2.522 (4.80), 2.539 (16.00), 2.623 (1.60), 2.642 (4.16), 2.660 (4.48), 2.668 (1.92), 2.673 (1.28), 2.678 (1.60), 3.197 (2.56), 3.216 (16.00), 3.242 (0.32), 3.252 (0.32), 3.280 (0.64), 3.327 (2.24), 3.342 (3.84), 3.422 (6.08), 3.435

(3.52), 3.450 (1.92), 3.490 (0.96), 3.500 (0.64), 3.526 (0.32), 3.718 (15.36), 4.362 (0.64), 4.376 (1.28), 4.391 (0.64), 7.308 (1.92), 7.324 (1.92), 7.440 (3.84), 7.595 (2.56), 7.622 (2.56), 9.774 (3.20)。

[5501] 实施例196

[5502] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-[1-(4-氟苯基)环丙基]苯甲酰胺

[5503]



[5504] 可以与实施例1类似的方式,由中间体104和1-(4-氟苯基)环丙-1-胺合成。

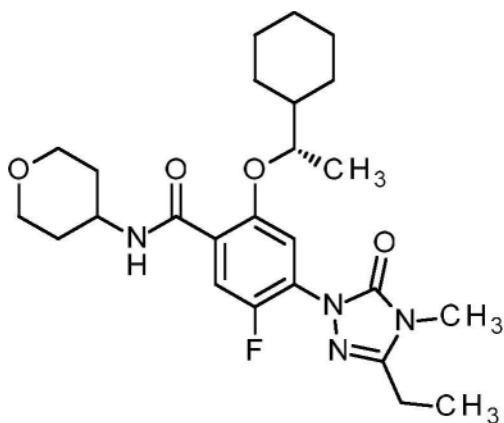
[5505] LC-MS (方法A): $R_t = 1.49 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 525 [M+H]^+$

[5506] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.003 (0.45), 1.010 (0.43), 1.072 (0.57), 1.104 (0.81), 1.133 (0.85), 1.164 (0.70), 1.171 (0.61), 1.182 (4.42), 1.196 (6.57), 1.201 (11.09), 1.211 (5.89), 1.220 (4.92), 1.228 (1.07), 1.242 (5.48), 1.252 (1.93), 1.261 (0.88), 1.612 (0.54), 1.650 (0.61), 1.690 (1.30), 1.715 (0.71), 1.817 (0.44), 1.847 (0.41), 2.084 (1.44), 2.322 (0.53), 2.327 (0.72), 2.332 (0.53), 2.518 (2.90), 2.523 (1.88), 2.616 (1.12), 2.635 (3.92), 2.653 (3.62), 2.664 (0.63), 2.669 (0.95), 2.672 (1.43), 3.209 (16.00), 4.301 (0.64), 4.316 (0.94), 4.331 (0.63), 7.074 (1.86), 7.080 (0.63), 7.091 (0.72), 7.097 (3.94), 7.102 (0.72), 7.114 (0.63), 7.119 (2.25), 7.242 (1.71), 7.257 (1.71), 7.273 (2.18), 7.278 (0.85), 7.286 (2.33), 7.295 (1.95), 7.303 (0.73), 7.309 (1.67), 7.480 (2.49), 7.506 (2.49), 8.852 (2.63)。

[5507] 实施例197

[5508] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(氧杂环己烷-4-基)苯甲酰胺

[5509]



[5510] 可以与实施例1类似的方式,由中间体104和4-氨基四氢吡喃合成。

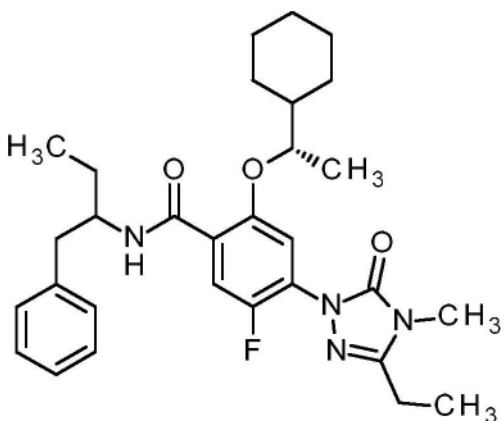
[5511] LC-MS (方法A): $R_t = 1.29\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 275 [M+H]^+$

[5512] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.016 (0.43), 1.023 (0.43), 1.045 (0.55), 1.053 (0.54), 1.076 (0.42), 1.099 (0.62), 1.129 (0.81), 1.137 (1.11), 1.163 (0.99), 1.182 (4.70), 1.194 (1.41), 1.200 (9.75), 1.213 (6.81), 1.219 (5.97), 1.229 (6.48), 1.446 (0.76), 1.456 (0.88), 1.477 (0.97), 1.488 (0.85), 1.505 (0.49), 1.516 (0.41), 1.609 (0.51), 1.631 (0.68), 1.662 (0.56), 1.683 (0.60), 1.714 (1.70), 1.745 (0.86), 1.830 (1.10), 1.836 (1.12), 1.850 (1.16), 1.861 (1.06), 2.323 (0.49), 2.327 (0.69), 2.331 (0.49), 2.518 (3.72), 2.523 (2.46), 2.617 (1.25), 2.636 (3.98), 2.654 (3.90), 2.665 (0.65), 2.669 (0.90), 2.673 (1.57), 3.197 (0.63), 3.210 (16.00), 3.386 (0.85), 3.391 (1.05), 3.414 (1.85), 3.419 (1.80), 3.443 (1.09), 3.449 (0.86), 3.839 (1.27), 3.868 (1.11), 3.989 (0.50), 3.999 (0.41), 4.008 (0.50), 4.341 (0.72), 4.356 (1.09), 4.372 (0.72), 7.280 (1.88), 7.296 (1.88), 7.591 (2.59), 7.618 (2.56), 8.113 (1.16), 8.132 (1.16)。

[5513] 实施例198

[5514] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(1-苯基丁-2-基)苯甲酰胺

[5515]



[5516] 可以与实施例1类似的方式,由中间体104和1-苯基丁-2-胺合成。

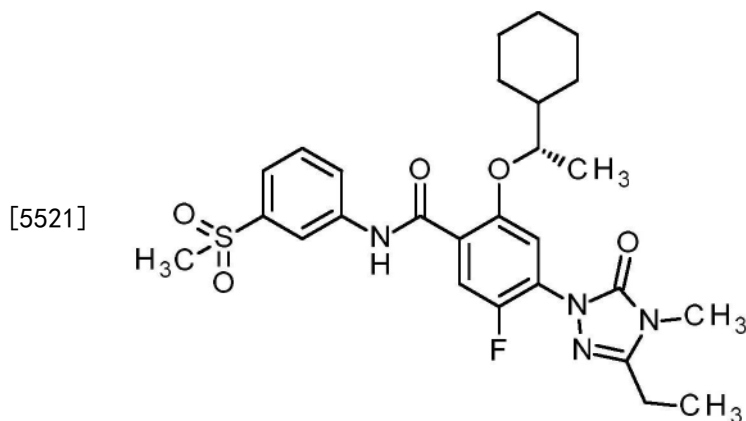
[5517] LC-MS (方法A): $R_t = 1.61\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 523 [M+H]^+$

[5518] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.889 (1.26), 0.898 (1.61), 0.908 (3.07), 0.917 (3.21), 0.926 (1.61), 0.935 (1.61), 1.015 (0.49), 1.047 (0.56), 1.076 (0.63), 1.101

(0.70), 1.137 (1.26), 1.145 (3.98), 1.147 (4.33), 1.160 (3.98), 1.163 (4.12), 1.180 (4.26), 1.188 (0.70), 1.198 (8.87), 1.217 (4.12), 1.234 (0.63), 1.356 (1.26), 1.366 (0.63), 1.385 (0.63), 1.399 (0.42), 1.570 (0.42), 1.588 (0.98), 1.599 (1.19), 1.618 (0.98), 1.634 (0.91), 1.667 (0.91), 1.754 (0.49), 2.074 (0.56), 2.084 (8.52), 2.318 (0.49), 2.322 (1.12), 2.327 (1.68), 2.332 (1.19), 2.336 (0.56), 2.518 (6.50), 2.523 (4.40), 2.539 (0.49), 2.615 (1.19), 2.634 (3.91), 2.653 (3.84), 2.660 (0.70), 2.665 (1.33), 2.669 (2.03), 2.678 (0.63), 2.774 (0.49), 2.794 (0.70), 2.817 (0.91), 2.833 (0.91), 3.209 (16.00), 3.377 (0.42), 3.382 (0.42), 4.335 (0.56), 4.342 (0.42), 4.350 (0.42), 4.357 (0.56), 5.758 (0.98), 7.179 (2.03), 7.197 (2.93), 7.199 (3.00), 7.219 (0.49), 7.222 (0.56), 7.256 (1.33), 7.273 (2.45), 7.280 (1.47), 7.288 (2.38), 7.292 (0.98), 7.305 (0.49), 7.476 (1.33), 7.503 (1.26), 7.570 (1.26), 7.597 (1.19), 7.926 (0.56), 7.948 (0.56), 7.969 (0.63), 7.990 (0.56)。

[5519] 实施例199

[5520] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-[3-(甲基磺酰基)苯基]苯甲酰胺



[5522] 可以与实施例1类似的方式,由中间体104和3-(甲基磺酰基)苯胺合成。

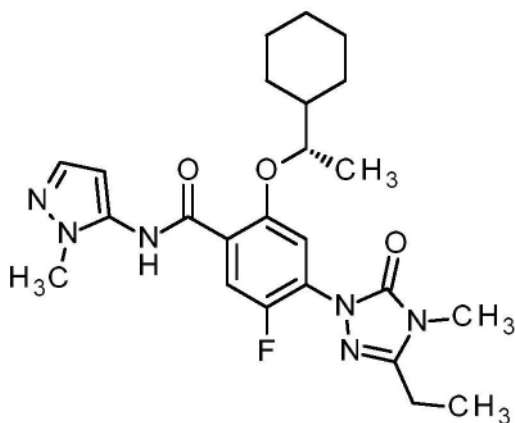
[5523] LC-MS(方法A): $R_t=1.33\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=545[M+H]^+$

[5524] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.983 (0.54), 1.002 (0.60), 1.106 (0.80), 1.137 (2.21), 1.171 (1.14), 1.187 (1.27), 1.195 (3.41), 1.204 (3.41), 1.213 (7.16), 1.220 (3.55), 1.232 (3.48), 1.580 (0.60), 1.623 (1.07), 1.646 (0.94), 1.905 (1.54), 2.085 (5.76), 2.116 (0.60), 2.318 (1.14), 2.323 (2.61), 2.327 (3.82), 2.332 (2.81), 2.336 (1.21), 2.518 (16.00), 2.523 (10.85), 2.539 (0.94), 2.631 (0.94), 2.649 (2.74), 2.660 (1.34), 2.665 (3.01), 2.668 (5.89), 2.673 (2.95), 2.678 (1.27), 2.687 (0.74), 3.211 (8.70), 3.223 (11.05), 4.308 (0.40), 4.323 (0.54), 5.759 (6.36), 7.305 (1.00), 7.320 (1.07), 7.606 (1.61), 7.632 (1.74), 7.651 (1.07), 7.660 (0.94), 7.667 (2.21), 7.900 (0.54), 7.916 (0.60), 8.378 (1.21), 10.554 (1.87)。

[5525] 实施例200

[5526] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺

[5527]



[5528] 可以与实施例1类似的方式,由中间体104和1-甲基-1H-吡唑-5-胺合成。

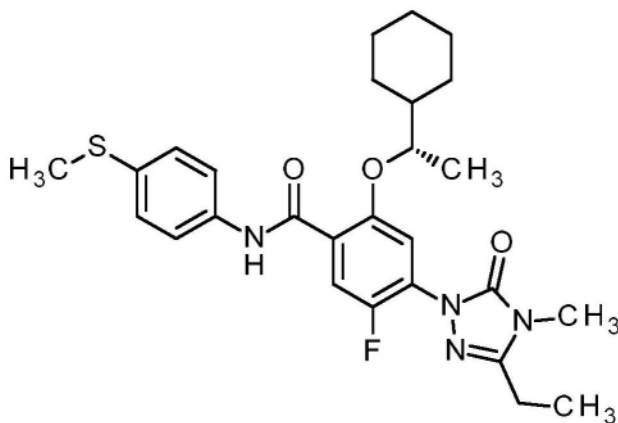
[5529] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.23\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 471 [M+H]^+$

[5530] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 0.842 (1.00) , 0.849 (1.20) , 0.858 (0.87) , 0.865 (0.84) , 1.083 (0.45) , 1.090 (0.47) , 1.126 (0.50) , 1.132 (0.58) , 1.164 (0.88) , 1.194 (0.81) , 1.220 (0.68) , 1.226 (0.75) , 1.234 (0.57) , 1.250 (0.76) , 1.260 (1.77) , 1.280 (0.59) , 1.286 (0.54) , 1.354 (3.55) , 1.373 (8.40) , 1.389 (6.00) , 1.392 (4.65) , 1.404 (5.47) , 1.700 (0.69) , 1.708 (0.62) , 1.715 (0.55) , 1.737 (0.66) , 1.784 (1.02) , 1.815 (0.58) , 2.635 (1.14) , 2.654 (3.51) , 2.673 (3.39) , 2.692 (1.02) , 3.338 (16.00) , 3.830 (13.28) , 4.435 (0.57) , 4.450 (0.83) , 4.466 (0.54) , 6.418 (1.31) , 6.422 (1.37) , 7.377 (1.49) , 7.392 (1.47) , 7.481 (1.63) , 7.487 (1.64) , 8.116 (2.06) , 8.145 (2.06) , 9.850 (1.24) 。

[5531] 实施例201

[5532] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-[4-(甲基硫基)苯基]苯甲酰胺

[5533]



[5534] 可以与实施例1类似的方式,由中间体104和4-(甲基硫基)苯胺合成。

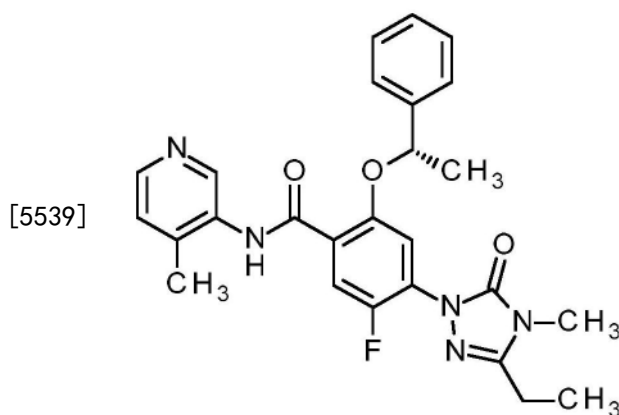
[5535] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.57\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 513 [M+H]^+$

[5536] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 1.000 (0.48) , 1.030 (0.64) , 1.060 (0.42) , 1.113 (0.71) , 1.137 (1.00) , 1.169 (0.58) , 1.192 (3.77) , 1.210 (10.78) , 1.225 (4.80) , 1.229 (4.31) , 1.356 (0.97) , 1.572 (0.55) , 1.601 (0.71) , 1.641 (1.29) , 1.666 (1.13) , 2.323 (0.68) , 2.327 (0.97) , 2.332 (0.71) , 2.463 (16.00) , 2.518 (3.80) , 2.523 (2.58) , 2.627

(0.97), 2.646 (3.19), 2.664 (3.61), 2.669 (1.26), 2.673 (0.80), 2.678 (0.42), 2.683 (0.90), 3.200 (0.45), 3.219 (12.17), 4.321 (0.52), 4.335 (0.71), 4.350 (0.52), 7.268 (2.80), 7.273 (0.90), 7.285 (1.00), 7.289 (3.06), 7.297 (1.67), 7.312 (1.42), 7.601 (1.96), 7.627 (2.19), 7.632 (3.25), 7.637 (1.00), 7.649 (0.93), 7.654 (2.67), 10.172 (2.22)。

[5537] 实施例202

[5538] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(4-甲基吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺



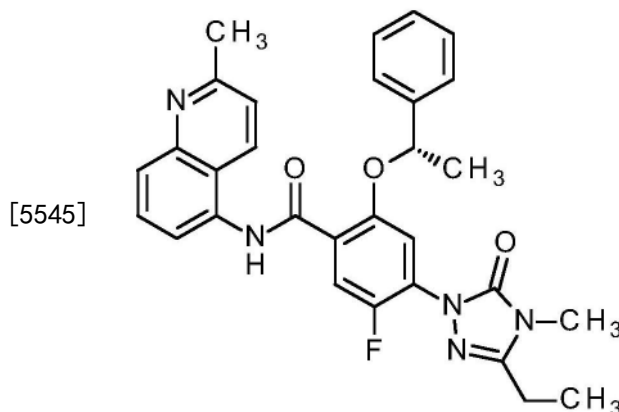
[5540] 可以与实施例1类似的方式,由中间体43和4-甲基吡啶-3-胺合成。

[5541] LC-MS (方法B): $R_t = 1.15 \text{ min}$; MS (ESI^{neg}): $m/z = 474 [M-H]^-$

[5542] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿- d) δ [ppm]: 1.261 (0.50), 1.282 (2.71), 1.324 (3.60), 1.343 (8.69), 1.362 (3.78), 1.809 (5.48), 1.825 (5.33), 2.180 (9.18), 2.598 (1.22), 2.617 (3.66), 2.635 (3.56), 2.654 (1.02), 3.306 (16.00), 5.621 (1.03), 5.637 (1.02), 7.155 (0.85), 7.167 (0.88), 7.328 (0.86), 7.336 (0.49), 7.339 (0.53), 7.345 (1.22), 7.350 (0.94), 7.353 (1.18), 7.359 (0.69), 7.373 (3.89), 7.386 (2.40), 7.391 (3.55), 7.395 (2.50), 7.411 (0.88), 7.416 (0.53), 8.129 (2.06), 8.159 (2.01), 8.336 (0.79), 8.349 (0.77), 9.083 (1.21), 9.684 (1.13)。

[5543] 实施例203

[5544] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-甲基喹啉-5-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺



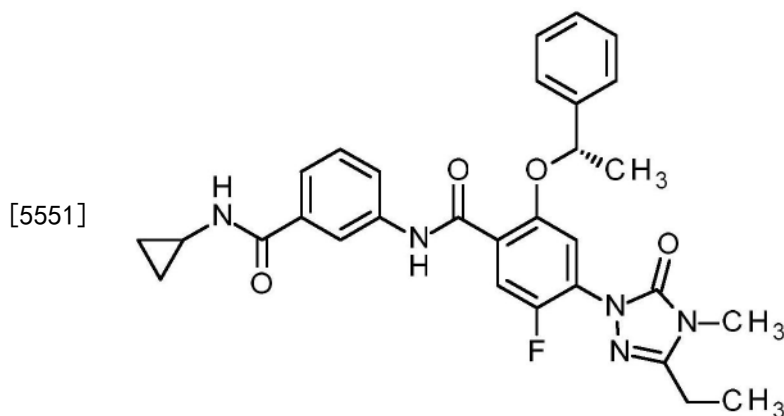
[5546] 可以与实施例1类似的方式,由中间体43和2-甲基喹啉-5-胺合成。

[5547] LC-MS (方法B) : $R_t = 1.23\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 526 [M+H]^+$

[5548] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 1.261 (0.72) , 1.282 (9.22) , 1.334 (3.71) , 1.353 (8.70) , 1.371 (3.66) , 1.616 (0.96) , 1.822 (4.87) , 1.838 (4.90) , 2.608 (1.20) , 2.626 (3.60) , 2.645 (3.53) , 2.664 (0.97) , 2.752 (10.93) , 3.281 (0.44) , 3.316 (16.00) , 3.927 (0.43) , 5.672 (0.94) , 5.688 (0.93) , 7.174 (2.10) , 7.196 (2.24) , 7.300 (0.58) , 7.303 (0.65) , 7.309 (0.51) , 7.312 (0.97) , 7.317 (3.26) , 7.322 (1.70) , 7.328 (0.48) , 7.332 (0.89) , 7.336 (2.20) , 7.343 (0.44) , 7.347 (0.40) , 7.351 (0.70) , 7.359 (0.57) , 7.403 (1.85) , 7.407 (1.85) , 7.419 (2.23) , 7.427 (1.27) , 7.434 (1.65) , 7.716 (0.83) , 7.736 (1.31) , 7.756 (1.16) , 7.899 (1.02) , 7.920 (0.81) , 8.053 (1.31) , 8.075 (1.25) , 8.105 (1.18) , 8.123 (1.07) , 8.175 (1.91) , 8.204 (1.86) , 10.346 (1.23) 。

[5549] 实施例204

[5550] N-[3-(环丙基氨基甲酰基)苯基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺



[5552] 可以与实施例1类似的方式,由中间体43和3-氨基-N-环丙基苯甲酰胺合成。

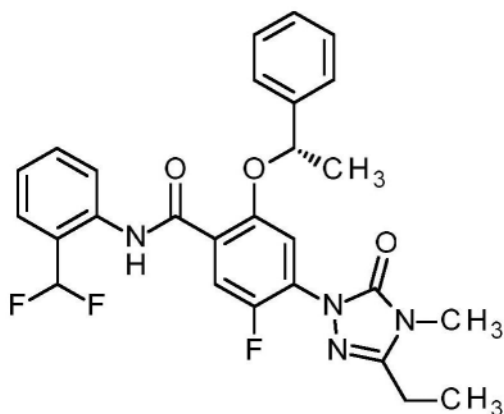
[5553] LC-MS (方法B) : $R_t = 1.19\text{min}$; MS (ESI neg) : $m/z = 543 [M-H]^-$

[5554] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm] : 0.652 (1.16) , 0.656 (1.24) , 0.661 (1.25) , 0.665 (1.26) , 0.668 (1.11) , 0.679 (0.50) , 0.870 (0.52) , 0.884 (1.22) , 0.887 (1.58) , 0.901 (1.52) , 0.905 (1.17) , 1.040 (1.19) , 1.261 (0.98) , 1.282 (16.00) , 1.299 (0.75) , 1.325 (3.48) , 1.343 (7.54) , 1.362 (3.65) , 1.403 (0.53) , 1.421 (1.10) , 1.440 (0.55) , 1.606 (5.30) , 1.869 (4.89) , 1.884 (5.00) , 2.598 (1.11) , 2.616 (3.31) , 2.635 (3.30) , 2.654 (0.92) , 2.900 (0.47) , 2.910 (0.62) , 2.918 (0.61) , 2.928 (0.46) , 3.306 (14.37) , 5.589 (1.02) , 5.605 (1.02) , 6.347 (0.59) , 7.334 (1.66) , 7.348 (1.80) , 7.363 (0.83) , 7.366 (0.69) , 7.370 (1.15) , 7.374 (0.61) , 7.380 (1.19) , 7.385 (0.92) , 7.390 (2.02) , 7.392 (1.30) , 7.398 (0.69) , 7.412 (2.85) , 7.429 (4.30) , 7.433 (2.96) , 7.449 (0.79) , 7.454 (0.47) , 7.556 (1.69) , 7.558 (1.59) , 7.561 (1.20) , 7.575 (1.36) , 7.578 (1.18) , 7.581 (0.88) , 8.058 (1.02) , 8.062 (1.75) , 8.067 (1.00) , 8.095 (1.95) , 8.124 (1.93) , 10.254 (1.30) 。

[5555] 实施例205

[5556] N-[2-(二氟甲基)苯基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺

[5557]



[5558] 可以与实施例1类似的方式,由中间体43和2-(二氟甲基)苯胺一盐酸盐合成。

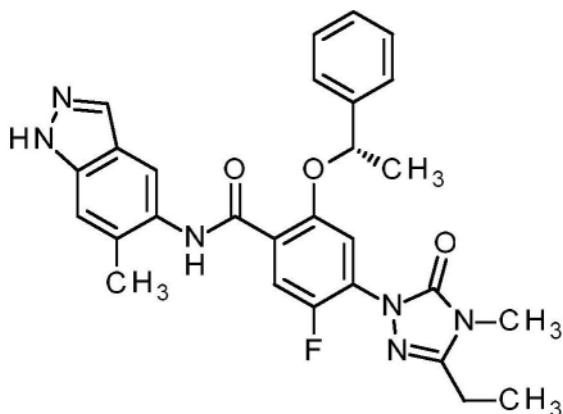
[5559] LC-MS (方法B): $R_t = 1.35\text{min}$; MS (ESI^{neg}): $m/z = 509 [M-H]^-$

[5560] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 0.135 (0.77), 1.041 (0.45), 1.263 (1.40), 1.311 (3.60), 1.330 (7.42), 1.349 (3.76), 1.577 (0.78), 1.767 (3.52), 1.782 (3.53), 2.581 (1.13), 2.599 (3.53), 2.618 (3.26), 2.626 (0.46), 2.636 (0.92), 3.290 (16.00), 5.554 (0.84), 5.570 (0.84), 6.608 (0.76), 6.746 (1.54), 6.884 (0.72), 7.279 (0.53), 7.285 (1.67), 7.289 (0.48), 7.299 (2.17), 7.310 (0.66), 7.314 (1.71), 7.318 (1.44), 7.336 (1.56), 7.341 (0.69), 7.352 (0.91), 7.356 (2.61), 7.368 (0.42), 7.374 (1.56), 7.376 (1.16), 7.386 (2.08), 7.390 (2.32), 7.407 (1.08), 7.411 (0.73), 7.541 (0.46), 7.557 (1.54), 7.577 (1.15), 7.986 (0.81), 8.007 (0.78), 8.086 (1.83), 8.116 (1.83), 9.979 (0.92)。

[5561] 实施例206

[5562] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(6-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺

[5563]



[5564] 可以与实施例1类似的方式,由中间体43和6-甲基-1H-吡唑-5-胺合成。

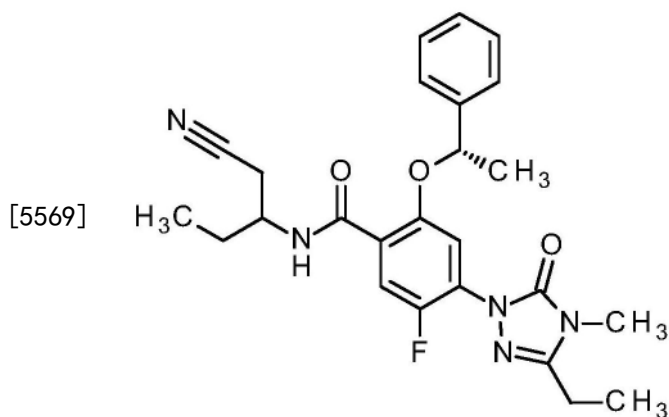
[5565] LC-MS (方法B): $R_t = 1.14\text{min}$; MS (ESI^{neg}): $m/z = 513 [M-H]^-$

[5566] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.041 (1.62), 1.195 (1.34), 1.262 (0.55), 1.283 (4.92), 1.300 (0.99), 1.327 (3.83), 1.345 (8.33), 1.364 (4.01), 1.418 (0.64), 1.768 (5.08), 1.784 (5.22), 2.308 (8.16), 2.599 (1.22), 2.617 (3.57), 2.636 (3.52), 2.655 (0.98), 3.316 (16.00), 5.485 (1.10), 5.502 (1.08), 7.213 (1.73), 7.228 (2.49), 7.231 (2.30), 7.312 (0.75), 7.315 (0.56), 7.321 (0.74), 7.328 (0.96), 7.333 (0.79), 7.340

(0.85), 7.343 (0.77), 7.347 (0.63), 7.355 (0.56), 7.360 (3.26), 7.370 (3.42), 7.376 (6.16), 7.391 (0.51), 7.993 (2.18), 8.128 (2.27), 8.157 (2.22), 8.361 (3.27), 9.608 (1.58)。

[5567] 实施例207

[5568] N-(1-氰基丁-2-基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺



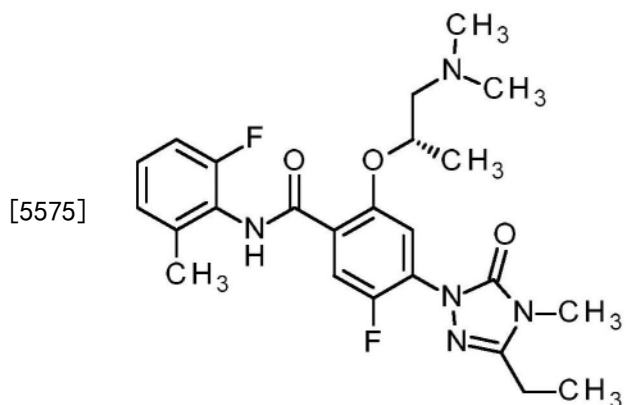
[5570] 可以与实施例1类似的方式,由中间体43和3-氨基戊腈合成。

[5571] LC-MS(方法B): $R_t=1.19\text{min}$;MS(ESI^{neg}): $m/z=465[M-H]^-$

[5572] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿- d) δ [ppm]: 0.927 (2.50), 0.946 (5.97), 0.964 (2.76), 1.034 (2.24), 1.041 (0.65), 1.053 (5.33), 1.071 (2.46), 1.262 (0.99), 1.282 (12.40), 1.300 (0.45), 1.307 (3.25), 1.312 (3.77), 1.325 (7.39), 1.331 (8.31), 1.344 (3.52), 1.349 (3.81), 1.580 (3.66), 1.609 (0.50), 1.627 (0.42), 1.644 (0.61), 1.666 (0.63), 1.684 (0.54), 1.697 (0.66), 1.715 (0.84), 1.731 (1.10), 1.750 (0.91), 1.762 (0.60), 1.771 (0.61), 1.778 (0.72), 1.795 (5.35), 1.801 (6.05), 1.811 (5.25), 1.818 (6.05), 2.576 (1.08), 2.584 (1.25), 2.595 (3.24), 2.603 (4.33), 2.607 (1.36), 2.614 (3.48), 2.622 (3.64), 2.633 (0.99), 2.641 (1.30), 2.643 (1.39), 2.649 (1.32), 2.652 (1.33), 2.658 (1.10), 2.895 (1.00), 2.908 (1.06), 2.938 (1.34), 2.952 (1.49), 2.981 (0.93), 2.994 (0.89), 3.285 (13.98), 3.291 (16.00), 4.209 (0.46), 4.223 (0.42), 4.230 (0.40), 4.243 (0.43), 5.512 (0.61), 5.528 (2.02), 5.544 (1.99), 5.560 (0.60), 7.241 (1.68), 7.254 (3.00), 7.312 (1.05), 7.317 (0.49), 7.326 (0.63), 7.329 (1.27), 7.333 (0.71), 7.338 (0.78), 7.347 (0.71), 7.354 (0.99), 7.360 (1.71), 7.379 (3.02), 7.392 (0.92), 7.397 (4.39), 7.408 (3.41), 7.414 (7.32), 7.419 (2.94), 7.429 (0.73), 7.436 (1.37), 7.440 (0.86), 8.004 (2.00), 8.023 (2.30), 8.034 (2.02), 8.053 (2.26), 8.339 (0.64), 8.358 (0.64), 8.397 (0.57), 8.415 (0.56)。

[5573] 实施例208

[5574] 2-{[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基}-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)苯甲酰胺



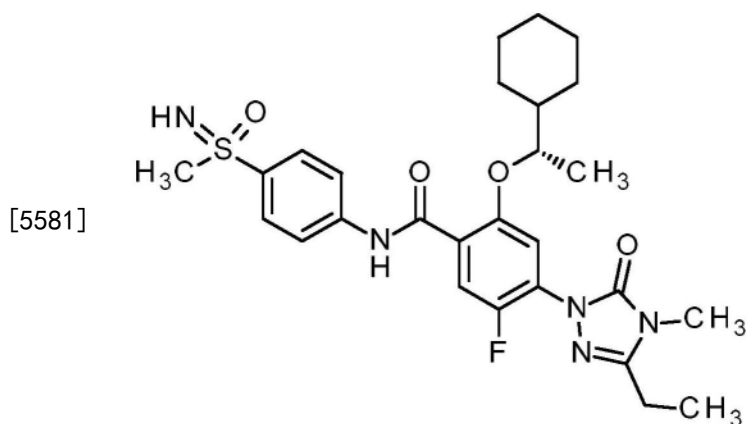
[5576] 以与实施例73类似的方式,由中间体93和2-氟-6-甲基苯胺合成。

[5577] LC-MS (方法B): $R_t = 1.24\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 474 [M+H]^+$

[5578] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿- d) δ [ppm]: 0.133 (1.69), 1.262 (3.69), 1.282 (0.47), 1.351 (3.78), 1.370 (8.52), 1.389 (3.93), 1.477 (0.70), 1.486 (5.97), 1.492 (1.03), 1.501 (5.93), 1.620 (0.42), 2.123 (1.10), 2.315 (1.17), 2.325 (9.23), 2.631 (1.28), 2.649 (3.87), 2.668 (3.85), 2.687 (1.15), 3.333 (16.00), 6.958 (0.49), 6.979 (0.93), 7.002 (0.54), 7.046 (0.73), 7.065 (1.07), 7.134 (0.56), 7.148 (0.59), 7.154 (0.78), 7.167 (0.77), 7.352 (0.89), 7.366 (0.92), 7.961 (0.95), 7.989 (0.94)。

[5579] 实施例209

[5580] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-[4-(S-甲基磺亚胺酰基)苯基]苯甲酰胺(立体异构体的混合物)



[5582] 根据Tota等人的操作 (Chem. Commun. 2017, 53, 348-351), 将2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-[4-(甲基磺基)苯基]苯甲酰胺(实施例201, 38.0mg, 74.1 μmol)溶于甲醇(500 μl)。加入氨基甲酸铵(17.4mg, 222 μmol)然后加入(二乙酰氧基碘)苯(47.8mg, 148 μmol)。将该混合物在室温搅拌2h。将该反应混合物过滤并通过制备型HPLC纯化,得到所需产物26.6mg (95%纯度, 63%产率)。

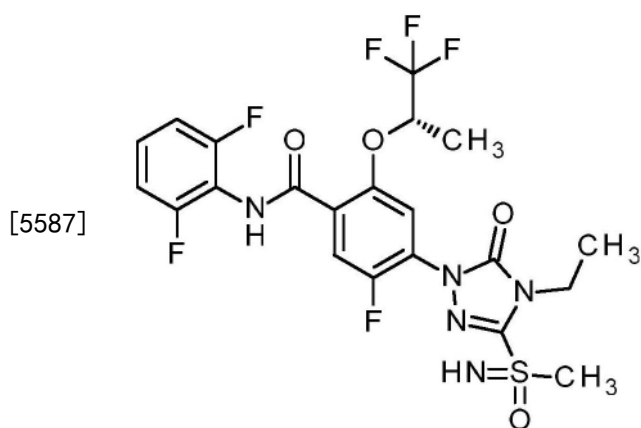
[5583] LC-MS (方法A): $R_t = 1.15\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 544 [M+H]^+$

[5584] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.982 (0.68), 1.011 (0.89), 1.042 (0.56), 1.101 (0.84), 1.125 (1.00), 1.137 (1.03), 1.165 (0.49), 1.174 (0.44), 1.194 (4.81), 1.201 (4.65), 1.213 (11.47), 1.231 (4.60), 1.448 (0.51), 1.463 (0.51), 1.522 (2.52), 1.558

(0.72), 1.586 (0.89), 1.622 (1.73), 1.650 (1.47), 1.770 (0.49), 1.800 (0.47), 2.084 (1.26), 2.323 (0.63), 2.327 (0.91), 2.331 (0.65), 2.518 (3.20), 2.523 (2.22), 2.631 (1.19), 2.649 (3.99), 2.668 (4.27), 2.673 (0.89), 2.686 (1.12), 3.043 (9.44), 3.223 (16.00), 3.452 (1.78), 4.146 (2.20), 4.316 (0.61), 4.330 (0.84), 4.344 (0.58), 5.781 (0.54), 7.310 (1.66), 7.325 (1.66), 7.608 (2.52), 7.633 (2.41), 7.855 (1.31), 7.877 (3.60), 7.899 (5.21), 7.916 (0.72), 7.922 (1.66), 10.538 (2.94)。

[5585] 实施例210

[5586] N-(2,6-二氟苯基)-4-[4-乙基-3-(S-甲基磺亚胺酰基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺(立体异构体的混合物)



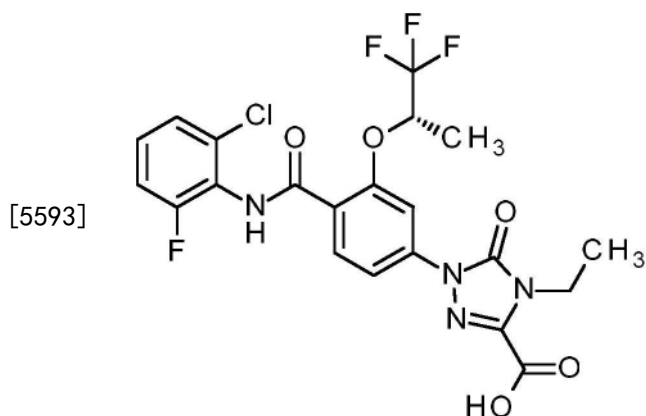
[5588] 以与实施例209类似的方式,由实施例115合成。

[5589] LC-MS(方法A): $R_t=1.14\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=552[M+H]^+$

[5590] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.137 (0.61), 1.233 (0.57), 1.296 (4.10), 1.314 (9.02), 1.332 (4.06), 1.441 (6.01), 1.456 (6.01), 1.522 (1.83), 2.085 (4.55), 2.337 (0.77), 2.518 (8.93), 2.523 (6.09), 2.674 (1.66), 2.678 (0.77), 3.372 (16.00), 3.452 (1.30), 3.957 (0.41), 3.975 (0.89), 3.992 (2.11), 4.009 (2.92), 4.027 (2.07), 4.045 (0.89), 4.063 (0.41), 5.275 (0.41), 5.292 (0.97), 5.307 (1.30), 5.323 (0.93), 5.637 (2.96), 5.760 (3.70), 7.195 (1.66), 7.215 (3.41), 7.235 (2.11), 7.391 (0.81), 7.410 (0.97), 7.426 (0.69), 7.636 (2.80), 7.647 (1.99), 7.660 (4.22), 10.061 (4.02)。

[5591] 实施例211

[5592] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-3-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸



[5594] 步骤A:

[5595] 将N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺(实施例178,160mg,318 μ mol)溶于二氯甲烷(2mL)。加入戴斯-马丁氧化剂(1,1,1-三(乙酰基氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮,202mg,477 μ mol)并将该混合物在室温搅拌过夜。将该混合物用水稀释并用DCM(3x)萃取。将合并的有机相用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗制的N-(2-氯-6-氟苯基)-4-(4-乙基-3-甲酰基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺(157mg,99%产率,LC-MS(方法B): $R_t=1.27\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=501[M+H]^+$)。

[5596] 步骤B:

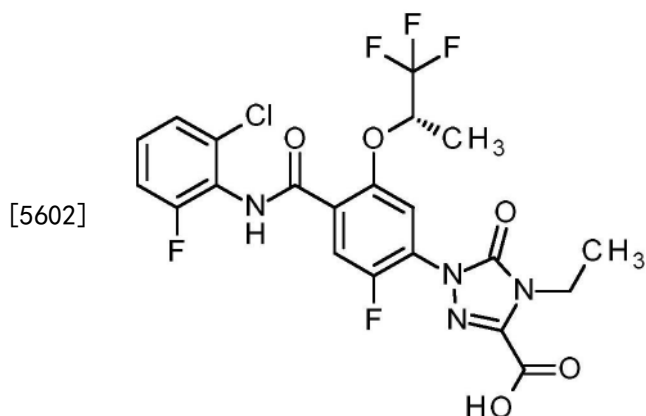
[5597] 将步骤A的醛(157mg,313 μ mol)溶于叔丁醇(6.6mL)和2-甲基-2-丁烯(330 μ l)。在室温,滴加亚氯酸钠(319mg,80%纯度,2.82mmol)和磷酸二氢钠(342mg,2.19mmol)在水中(2.5mL)中的溶液。将该混合物在室温搅拌2h。将该混合物浓缩,用水稀释并用乙酸乙酯(3x)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将该粗制产物使用制备型HPLC纯化,得到所需产物(60.0mg,95%纯度,35%产率)。

[5598] LC-MS(方法A): $R_t=1.08\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=517[M+H]^+$

[5599] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.154 (1.43), 1.172 (2.86), 1.190 (1.39), 1.246 (2.61), 1.264 (6.08), 1.282 (2.63), 1.501 (4.03), 1.517 (4.04), 1.988 (4.92), 2.518 (1.93), 2.523 (1.26), 2.539 (16.00), 3.340 (1.03), 3.990 (0.64), 4.000 (0.76), 4.008 (2.08), 4.017 (1.65), 4.026 (2.06), 4.035 (1.50), 4.043 (0.64), 4.053 (0.47), 5.328 (0.58), 5.344 (0.75), 5.360 (0.55), 7.351 (0.89), 7.369 (0.56), 7.375 (0.66), 7.381 (0.51), 7.395 (0.43), 7.402 (0.83), 7.415 (0.91), 7.421 (0.75), 7.431 (1.88), 7.436 (1.99), 7.451 (0.52), 7.456 (0.41), 7.758 (2.11), 7.763 (2.37), 7.907 (1.79), 9.851 (3.81)。

[5600] 实施例212

[5601] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸



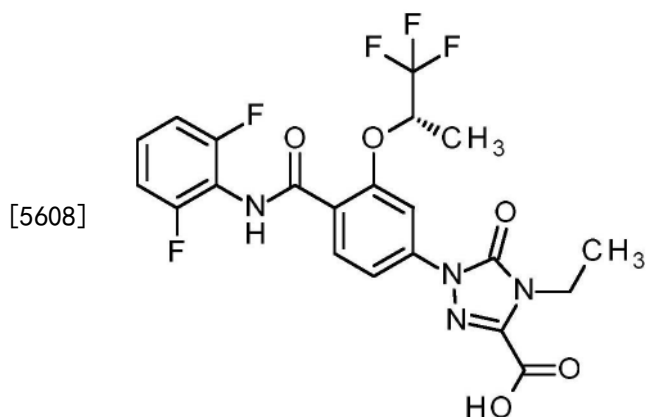
[5603] 以与实施例211类似的方式,由实施例121合成。

[5604] LC-MS (方法A): $R_t = 1.06 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 535 [M+H]^+$

[5605] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.248 (6.93), 1.266 (15.69), 1.284 (7.36), 1.444 (11.48), 1.460 (11.69), 1.907 (1.32), 2.084 (16.00), 2.323 (0.78), 2.327 (1.13), 2.331 (0.87), 2.522 (5.96), 2.665 (0.87), 2.669 (1.22), 2.673 (0.93), 3.337 (2.33), 3.987 (1.86), 4.005 (5.69), 4.023 (5.65), 4.040 (1.86), 5.315 (0.70), 5.332 (1.73), 5.347 (2.29), 5.363 (1.69), 5.379 (0.72), 5.759 (0.45), 7.342 (1.22), 7.361 (2.76), 7.377 (1.69), 7.384 (2.12), 7.393 (1.40), 7.413 (2.58), 7.426 (3.09), 7.437 (5.77), 7.443 (7.13), 7.457 (1.55), 7.591 (4.49), 7.615 (4.47), 7.665 (3.98), 7.679 (4.00), 10.126 (9.01)。

[5606] 实施例213

[5607] 1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-3-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸



[5609] 以与实施例211类似的方式,由实施例177合成。

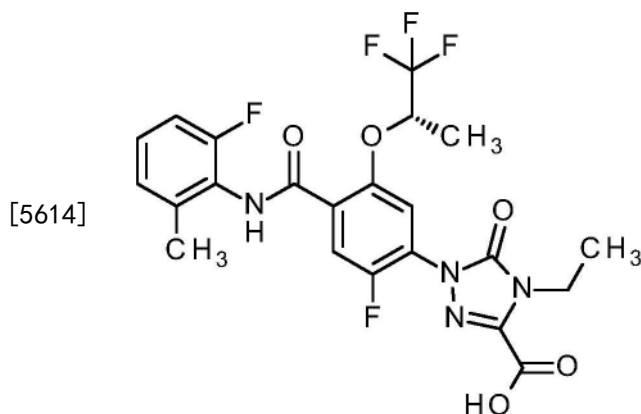
[5610] LC-MS (方法A): $R_t = 1.04 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 501 [M+H]^+$

[5611] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.107 (0.58), 1.149 (0.89), 1.154 (0.46), 1.172 (0.74), 1.180 (0.81), 1.190 (0.43), 1.228 (7.05), 1.246 (16.00), 1.264 (7.09), 1.389 (0.62), 1.406 (0.66), 1.495 (8.79), 1.511 (8.76), 1.907 (1.24), 1.987 (1.12), 2.084 (1.24), 2.332 (1.59), 2.336 (0.70), 2.518 (8.33), 2.523 (5.54), 2.539 (1.08), 2.678 (0.70), 3.992 (1.82), 4.010 (5.69), 4.027 (5.58), 4.045 (1.70), 5.278 (0.62), 5.294 (1.43), 5.310 (1.86), 5.325 (1.39), 5.341 (0.54), 5.758 (1.55), 6.971 (1.32), 7.098

(1.67), 7.186 (2.67), 7.206 (5.50), 7.226 (4.61), 7.362 (0.62), 7.378 (1.36), 7.399 (1.94), 7.415 (1.08), 7.437 (0.43), 7.727 (0.97), 7.749 (7.32), 7.776 (0.81), 7.895 (4.46), 8.136 (0.43), 9.770 (10.11)。

[5612] 实施例214

[5613] 4-乙基-1-(2-氟-4-[(2-氟-6-甲基苯基)氨基甲酰基]-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸

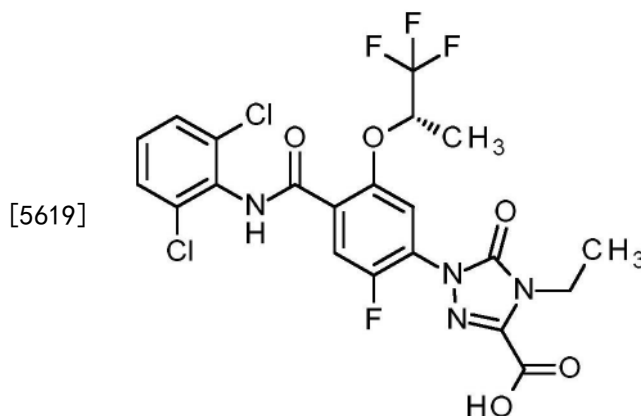


[5615] 以与实施例211类似的方式,由实施例128合成。LC-MS (方法A): $R_t = 1.04 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 515 [M+H]^+$

[5616] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.150 (0.58), 1.180 (0.56), 1.244 (0.98), 1.262 (2.20), 1.280 (0.97), 1.390 (0.41), 1.406 (0.42), 1.437 (1.78), 1.453 (1.78), 1.988 (0.44), 2.278 (4.12), 2.518 (1.26), 2.523 (0.86), 2.539 (16.00), 4.006 (0.80), 4.024 (0.79), 5.758 (2.61), 7.120 (0.55), 7.125 (0.57), 7.137 (0.65), 7.250 (0.41), 7.600 (0.92), 7.624 (0.89), 7.644 (0.65), 7.658 (0.64), 9.871 (1.14)。

[5617] 实施例215

[5618] 1-(4-[(2,6-二氯苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸



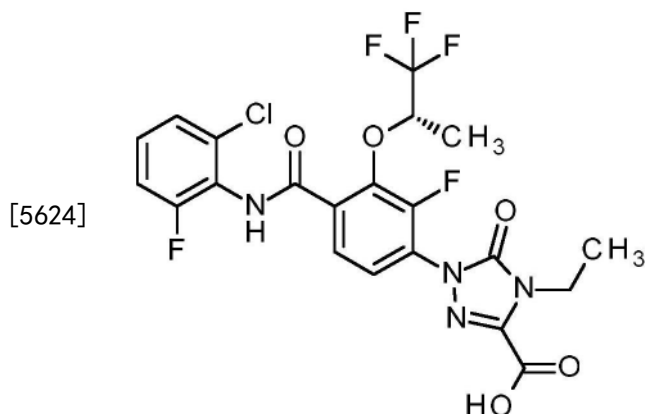
[5620] 以与实施例211类似的方式,由实施例132合成。LC-MS (方法A): $R_t = 1.08 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 551 [M+H]^+$

[5621] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.155 (1.67), 1.173 (3.63), 1.190 (1.86), 1.237 (0.84), 1.255 (1.82), 1.273 (0.82), 1.442 (1.52), 1.458 (1.52), 1.988 (6.89), 2.332 (0.41), 2.518 (2.30), 2.523 (1.54), 2.539 (16.00), 4.000 (0.65), 4.006 (0.68), 4.017

(1.69), 4.024 (0.68), 4.035 (1.58), 4.053 (0.49), 5.759 (0.80), 7.409 (0.60), 7.429 (0.55), 7.553 (0.75), 7.577 (0.78), 7.585 (2.17), 7.606 (1.58), 7.653 (0.48), 7.668 (0.47), 10.275 (1.05)。

[5622] 实施例216

[5623] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-3-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸

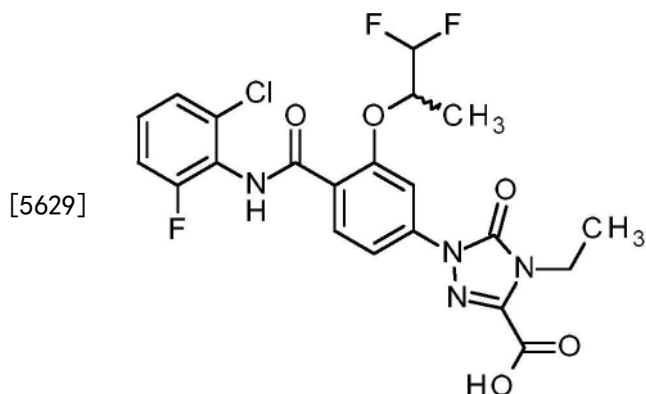


[5625] 以与实施例211类似的方式,由实施例187合成LC-MS(方法A): $R_t=1.03\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=535[M+H]^+$

[5626] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.149 (9.59), 1.154 (5.51), 1.172 (8.74), 1.180 (9.39), 1.190 (4.47), 1.239 (7.38), 1.257 (15.42), 1.275 (7.26), 1.389 (5.70), 1.406 (5.96), 1.437 (12.96), 1.454 (12.96), 1.641 (1.04), 1.657 (1.68), 1.674 (1.10), 1.691 (0.45), 1.907 (1.75), 1.988 (16.00), 2.085 (0.65), 2.234 (1.68), 2.253 (3.04), 2.271 (1.49), 2.323 (2.79), 2.327 (3.69), 2.331 (2.79), 2.523 (12.44), 2.540 (2.59), 2.665 (2.79), 2.669 (3.76), 2.673 (2.79), 3.982 (1.94), 3.999 (7.00), 4.017 (9.26), 4.035 (5.38), 4.053 (1.30), 4.151 (0.45), 4.168 (1.43), 4.185 (1.43), 4.936 (0.91), 4.952 (2.14), 4.968 (2.79), 4.984 (2.01), 5.000 (0.78), 5.759 (1.04), 7.364 (1.23), 7.383 (2.91), 7.400 (1.81), 7.408 (2.53), 7.431 (2.85), 7.445 (3.24), 7.456 (6.02), 7.462 (7.19), 7.476 (1.62), 7.511 (2.40), 7.533 (5.31), 7.555 (3.37), 7.571 (3.17), 7.591 (1.55), 10.434 (7.90)。

[5627] 实施例217

[5628] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-3-{[1,1-二氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸(外消旋体)

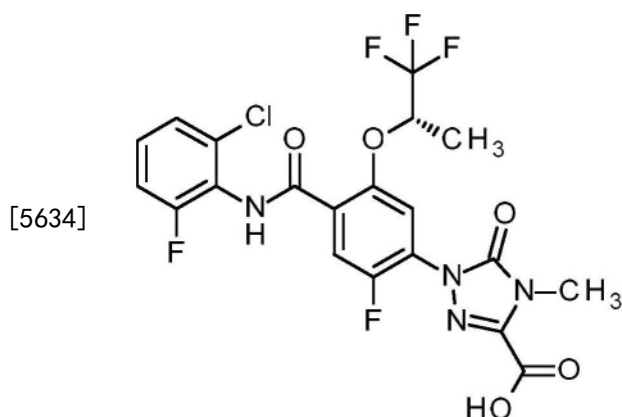


[5630] 以与实施例211类似的方式,由实施例180合成LC-MS (方法A): $R_t=1.03\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z=499[M+H]^+$

[5631] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.149 (14.12), 1.154 (4.12), 1.172 (5.56), 1.180 (14.06), 1.190 (2.88), 1.238 (7.37), 1.256 (16.00), 1.274 (7.31), 1.389 (8.75), 1.406 (9.25), 1.430 (10.06), 1.446 (10.00), 1.622 (0.50), 1.640 (1.50), 1.656 (2.50), 1.672 (1.62), 1.690 (0.63), 1.907 (1.88), 1.987 (9.63), 2.233 (2.50), 2.252 (4.63), 2.270 (2.19), 2.322 (2.63), 2.326 (3.56), 2.331 (2.56), 2.522 (11.00), 2.539 (2.12), 2.664 (2.75), 2.668 (3.69), 2.673 (2.63), 3.989 (1.88), 3.999 (2.00), 4.007 (5.94), 4.017 (3.75), 4.025 (5.81), 4.035 (3.19), 4.042 (1.81), 4.053 (0.94), 4.151 (0.69), 4.168 (2.25), 4.184 (2.19), 4.201 (0.69), 4.941 (1.12), 4.951 (1.06), 5.758 (0.44), 6.183 (1.06), 6.190 (1.00), 6.320 (2.06), 6.328 (2.06), 6.457 (0.94), 6.465 (1.00), 7.333 (1.19), 7.353 (2.88), 7.371 (1.94), 7.377 (2.12), 7.382 (1.56), 7.403 (2.63), 7.417 (2.75), 7.423 (2.00), 7.436 (6.12), 7.441 (5.06), 7.457 (1.75), 7.704 (2.75), 7.730 (3.19), 7.902 (4.63), 7.923 (8.19), 8.133 (0.44), 9.668 (8.81)。

[5632] 实施例218

[5633] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸



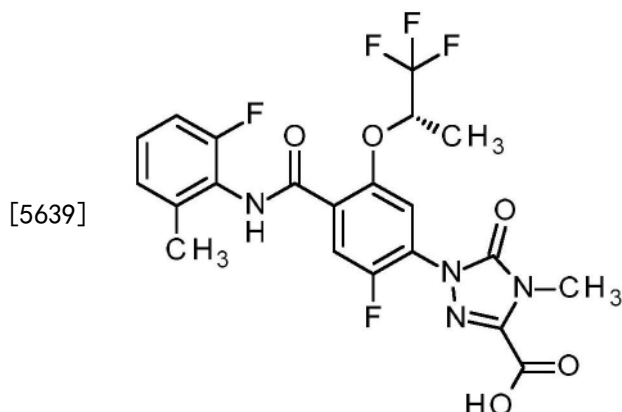
[5635] 以与实施例211类似的方式,由实施例119合成。LC-MS (方法A): $R_t=0.99\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z=521[M+H]^+$

[5636] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.442 (2.28), 1.458 (2.31), 1.907 (0.43), 2.084 (3.00), 2.518 (2.08), 2.523 (1.41), 2.539 (16.00), 3.334 (0.76), 5.335 (0.45),

7.360(0.55), 7.384(0.42), 7.412(0.51), 7.426(0.60), 7.436(1.14), 7.443(1.43), 7.590(0.91), 7.614(0.90), 7.638(0.80), 7.652(0.79), 10.126(1.81)。

[5637] 实施例219

[5638] 1-(2-氟-4-[(2-氟-6-甲基苯基)氨基甲酰基]-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸

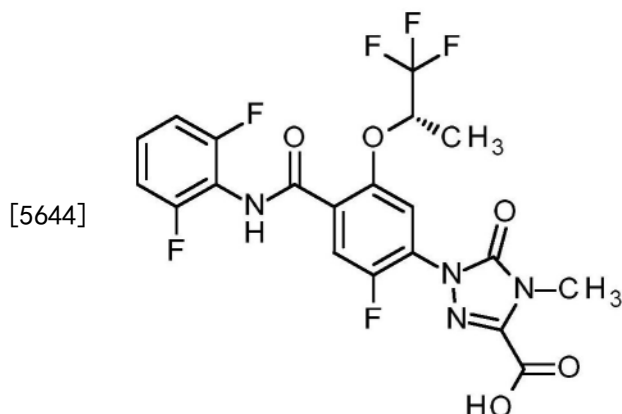


[5640] 以与实施例211类似的方式,由实施例127合成。LC-MS(方法A): $R_t=0.99\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=501[M+H]^+$

[5641] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.436 (6.98), 1.452 (7.09), 1.907 (0.90), 2.084 (12.28), 2.278 (16.00), 2.518 (3.69), 2.523 (2.44), 3.340 (1.00), 5.320 (0.43), 5.335 (1.06), 5.351 (1.40), 5.367 (1.03), 5.383 (0.41), 7.105 (0.92), 7.120 (2.06), 7.125 (2.21), 7.137 (2.57), 7.147 (1.42), 7.230 (1.08), 7.244 (1.17), 7.250 (1.60), 7.264 (1.25), 7.269 (0.79), 7.283 (0.66), 7.602 (3.63), 7.621 (3.11), 7.626 (4.12), 7.636 (2.93), 8.136 (0.47), 9.875 (4.42)。

[5642] 实施例220

[5643] 1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸



[5645] 将N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺(实施例96, 1.19g, 2.43mmol)混悬于乙腈(10mL)和水(10mL)。加入(二乙酰氧基碘)苯(1.95g, 6.07mmol), 然后加入TEMPO(2,2,6,6-四甲基哌啶1-氧基, 37.9mg, 243 μmol)。将该混合物在室温搅拌16h。加入氢氧化钠溶液(1M)直至该混合物呈碱性并将水相用DCM洗涤。将水相用HCl(1N)酸化并用

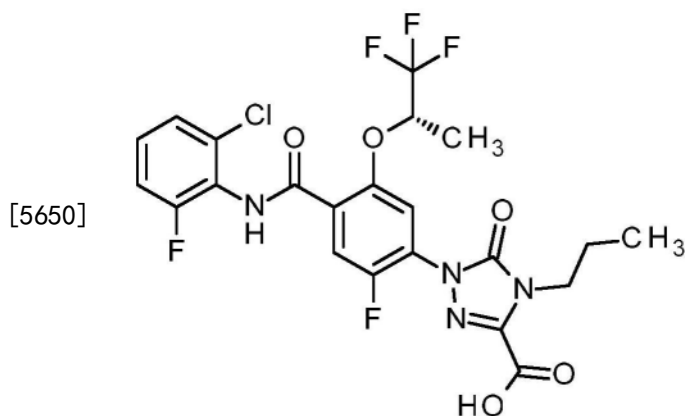
DCM萃取两次。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。硅胶色谱(DCM/MeOH)得到所需产物(233mg,90%纯度,17%产率)。

[5646] LC-MS(方法A): $R_t=0.93\text{min}$;MS(ESI $_{\text{neg}}$): $m/z=503[M-H]^-$

[5647] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.437 (14.48), 1.453 (14.44), 1.908 (2.02), 2.327 (0.74), 2.331 (0.56), 2.665 (0.57), 2.669 (0.76), 2.673 (0.59), 3.166 (0.64), 3.230 (0.64), 3.247 (0.69), 3.280 (1.11), 3.311 (2.86), 3.387 (1.34), 3.492 (2.12), 3.632 (0.40), 4.476 (0.86), 5.282 (1.03), 5.297 (2.32), 5.313 (2.97), 5.329 (2.23), 5.344 (0.92), 5.759 (16.00), 7.192 (4.65), 7.212 (9.56), 7.233 (5.92), 7.372 (1.07), 7.388 (2.37), 7.408 (3.37), 7.425 (1.86), 7.429 (1.86), 7.445 (0.77), 7.577 (6.72), 7.587 (6.01), 7.601 (10.94), 9.663 (0.52), 10.024 (11.69)。

[5648] 实施例221

[5649] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-5-氧代-4-丙基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸



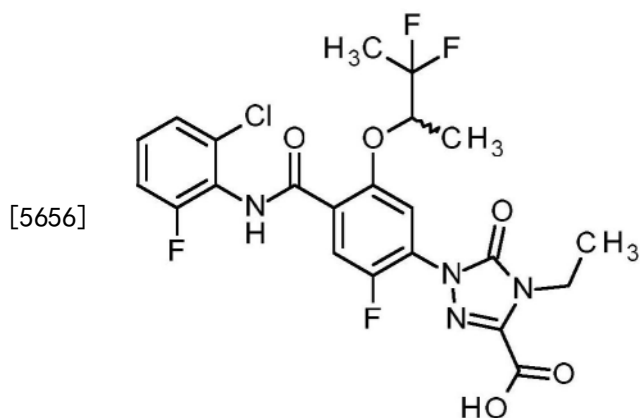
[5651] 以与实施例220类似的方式,由实施例182合成。

[5652] LC-MS(方法A): $R_t=1.08\text{min}$;MS(ESI $_{\text{pos}}$): $m/z=549[M+H]^+$

[5653] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.877 (6.93), 0.896 (16.00), 0.914 (7.41), 1.444 (9.58), 1.460 (9.54), 1.653 (0.52), 1.670 (2.09), 1.689 (3.68), 1.707 (3.55), 1.726 (1.96), 1.745 (0.43), 2.074 (1.81), 2.084 (0.80), 2.323 (0.78), 2.327 (1.10), 2.331 (0.78), 2.518 (4.56), 2.523 (3.02), 2.665 (0.77), 2.669 (1.06), 2.673 (0.75), 3.344 (1.72), 3.925 (3.06), 3.944 (4.44), 3.961 (2.86), 5.318 (0.60), 5.334 (1.46), 5.350 (1.87), 5.366 (1.36), 5.382 (0.54), 5.759 (5.40), 7.342 (1.03), 7.361 (2.30), 7.377 (1.40), 7.385 (1.75), 7.393 (1.14), 7.413 (2.18), 7.426 (2.60), 7.437 (4.78), 7.443 (5.92), 7.458 (1.18), 7.592 (3.81), 7.616 (3.72), 7.671 (3.36), 7.686 (3.29), 10.127 (7.62)。

[5654] 实施例222

[5655] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-5-{[3,3-二氟丁-2-基]氧基}-2-氟苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸(外消旋体)



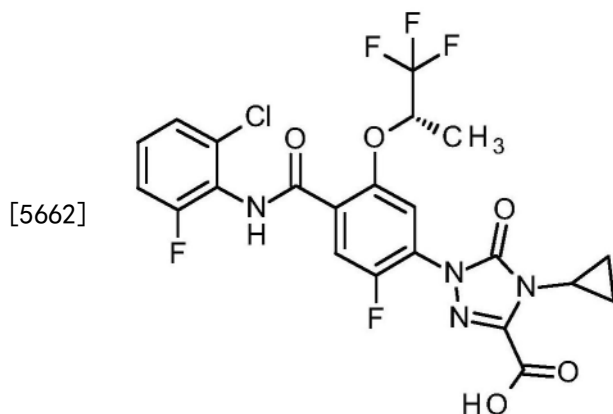
[5657] 以与实施例220类似的方式,由实施例185合成。

[5658] LC-MS (方法A): $R_t = 1.02\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 531 [M+H]^+$

[5659] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.249 (4.49), 1.267 (9.83), 1.284 (4.47), 1.303 (0.42), 1.322 (0.53), 1.346 (7.18), 1.361 (7.08), 1.653 (4.09), 1.702 (7.88), 1.751 (3.65), 2.074 (0.59), 2.084 (16.00), 2.322 (0.95), 2.326 (1.23), 2.331 (0.89), 2.522 (4.75), 2.664 (0.93), 2.669 (1.21), 2.673 (0.89), 3.985 (1.19), 4.002 (3.58), 4.020 (3.50), 4.037 (1.10), 4.877 (0.53), 4.901 (0.95), 4.917 (0.97), 7.341 (0.72), 7.345 (0.78), 7.365 (1.80), 7.382 (1.14), 7.388 (1.42), 7.394 (1.04), 7.414 (1.72), 7.427 (1.93), 7.434 (1.78), 7.441 (3.62), 7.447 (4.39), 7.462 (0.97), 7.467 (0.70), 7.599 (3.18), 7.607 (2.90), 7.622 (5.09), 10.073 (5.79)。

[5660] 实施例223

[5661] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸



[5663] 以与实施例220类似的方式,由实施例181合成。

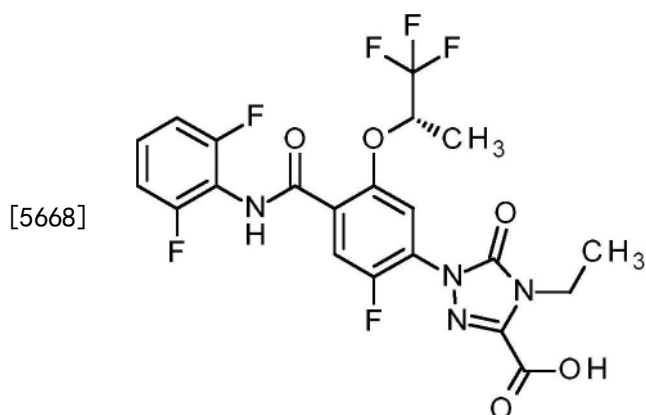
[5664] LC-MS (方法A): $R_t = 1.02\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 547 [M+H]^+$

[5665] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.939 (0.47), 0.984 (9.11), 0.995 (16.00), 1.309 (0.54), 1.437 (9.98), 1.453 (9.92), 2.080 (4.11), 2.323 (0.58), 2.665 (0.58), 3.096 (0.85), 3.110 (1.95), 3.123 (2.67), 3.135 (1.88), 3.150 (0.88), 3.340 (1.91), 5.275 (0.67), 5.291 (1.53), 5.307 (1.95), 5.322 (1.47), 5.337 (0.63), 5.755 (1.12), 7.336 (1.11), 7.355 (2.49), 7.372 (1.42), 7.379 (1.76), 7.387 (1.26), 7.408 (2.21), 7.421 (2.74), 7.432 (5.05), 7.438 (5.73), 7.452 (1.28), 7.573 (3.62), 7.597 (3.64), 7.616

(3.52), 7.630(3.43), 10.117(7.08)。

[5666] 实施例224

[5667] 1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸



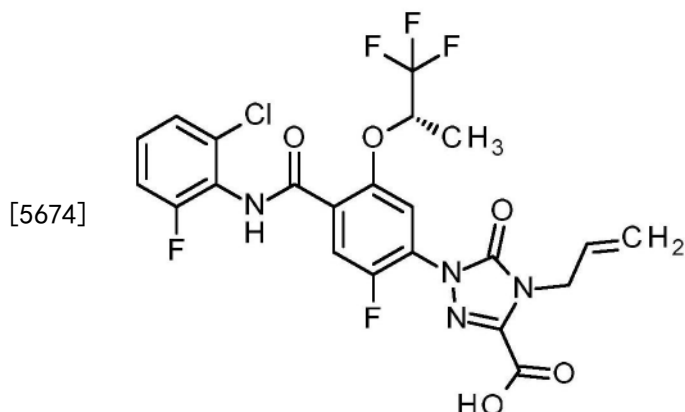
[5669] 以与实施例220类似的方式,由实施例107合成。

[5670] LC-MS(方法A): $R_t=0.98\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=519[M+H]^+$

[5671] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.103 (0.72), 1.120 (0.43), 1.137 (0.80), 1.251 (7.48), 1.269 (15.37), 1.286 (7.61), 1.439 (12.44), 1.455 (12.09), 1.907 (5.00), 2.084 (2.93), 2.327 (1.06), 2.331 (0.80), 2.669 (1.15), 3.349 (1.72), 3.503 (0.63), 3.566 (16.00), 3.987 (2.81), 4.004 (6.30), 4.021 (5.72), 4.039 (1.87), 4.486 (0.50), 5.286 (0.91), 5.301 (1.96), 5.317 (2.57), 5.333 (1.98), 5.349 (0.89), 5.758 (4.20), 7.196 (3.85), 7.217 (7.87), 7.237 (4.93), 7.377 (0.87), 7.393 (1.98), 7.414 (2.89), 7.431 (1.63), 7.450 (0.69), 7.578 (0.72), 7.602 (0.59), 7.626 (4.63), 7.650 (5.07), 7.659 (4.89), 7.673 (4.39), 7.705 (0.69), 7.720 (0.61), 9.652 (1.43), 10.001 (0.54), 10.062 (8.74), 10.090 (1.15)。

[5672] 实施例225

[5673] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-5-氧代-4-(丙-2-烯-1-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸



[5675] 以与实施例220类似的方式,由实施例184合成。

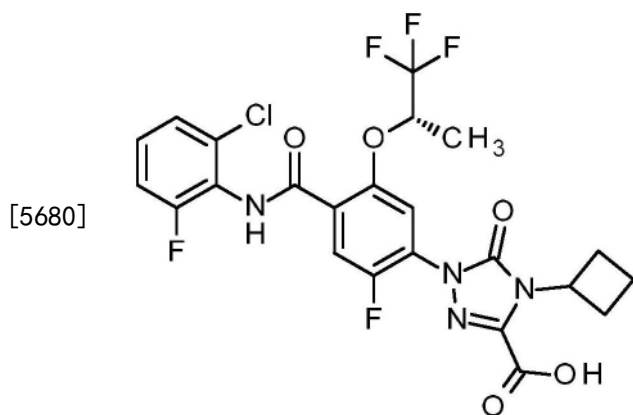
[5676] LC-MS(方法A): $R_t=1.05\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=547[M+H]^+$

[5677] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.444 (14.87), 1.460 (15.35), 1.907 (0.79),

2.322 (1.44) , 2.327 (2.02) , 2.332 (1.50) , 2.522 (16.00) , 2.539 (6.80) , 2.665 (1.47) , 2.669 (1.95) , 2.673 (1.44) , 3.339 (6.19) , 4.612 (7.62) , 4.625 (8.00) , 5.066 (4.00) , 5.069 (4.03) , 5.109 (4.38) , 5.112 (4.44) , 5.173 (4.62) , 5.176 (4.48) , 5.199 (4.99) , 5.202 (4.85) , 5.328 (0.96) , 5.344 (2.22) , 5.360 (2.97) , 5.376 (2.29) , 5.391 (0.96) , 5.758 (1.74) , 5.922 (1.13) , 5.934 (2.56) , 5.947 (2.12) , 5.960 (2.70) , 5.978 (2.67) , 5.990 (1.98) , 6.004 (2.26) , 6.017 (0.96) , 6.971 (1.40) , 7.099 (1.81) , 7.227 (1.44) , 7.340 (1.61) , 7.360 (3.66) , 7.376 (2.26) , 7.383 (2.80) , 7.392 (1.98) , 7.411 (3.49) , 7.425 (4.10) , 7.436 (7.59) , 7.442 (9.33) , 7.456 (2.19) , 7.585 (5.78) , 7.609 (5.74) , 7.669 (5.09) , 7.684 (5.13) , 10.122 (11.62) 。

[5678] 实施例226

[5679] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-环丁基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸



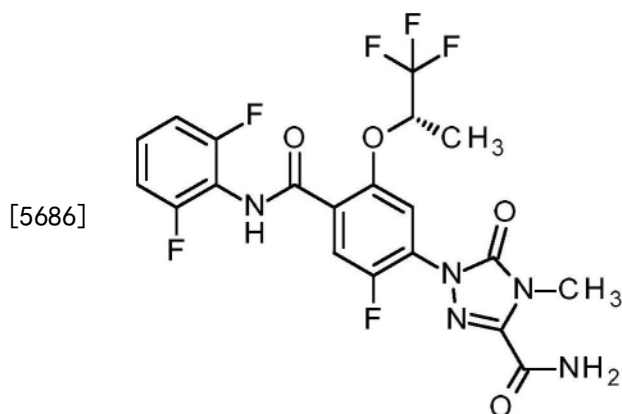
[5681] 以与实施例220类似的方式,由实施例183合成。

[5682] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.12 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 561 [M+H]^+$

[5683] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.172 (0.43) , 1.442 (8.65) , 1.458 (8.79) , 1.666 (0.57) , 1.687 (1.15) , 1.712 (1.51) , 1.732 (1.33) , 1.754 (1.61) , 1.778 (1.26) , 1.907 (0.90) , 1.988 (0.75) , 2.160 (0.93) , 2.181 (2.55) , 2.188 (1.87) , 2.203 (2.51) , 2.223 (0.97) , 2.336 (0.86) , 2.518 (16.00) , 2.522 (9.47) , 2.539 (3.52) , 2.678 (0.75) , 2.884 (0.54) , 2.909 (1.87) , 2.935 (2.58) , 2.961 (1.79) , 2.986 (0.54) , 5.237 (1.29) , 5.259 (1.90) , 5.281 (1.29) , 5.311 (0.61) , 5.327 (1.33) , 5.343 (1.72) , 5.359 (1.29) , 5.374 (0.54) , 5.758 (1.51) , 6.960 (1.15) , 7.087 (1.40) , 7.215 (1.18) , 7.335 (0.86) , 7.340 (0.97) , 7.359 (2.15) , 7.376 (1.29) , 7.383 (1.61) , 7.390 (1.11) , 7.411 (2.01) , 7.424 (2.37) , 7.435 (4.45) , 7.442 (5.56) , 7.456 (1.18) , 7.461 (0.75) , 7.572 (3.48) , 7.596 (3.41) , 7.636 (2.83) , 7.651 (2.87) , 8.598 (0.72) , 10.061 (0.43) , 10.114 (6.71) 。

[5684] 实施例227

[5685] 1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺



[5687] 将1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸(实施例220,100mg,198 μ mol)溶于DCM(7mL)和DMF(0.76 μ l,9.9 μ mol)。滴加草酰氯(35 μ l,400 μ mol)并将该混合物在室温搅拌20min。将该混合物浓缩,得到粗制酰基氯。

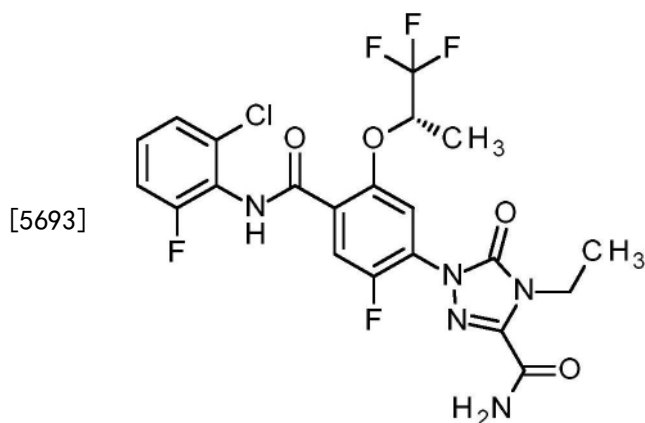
[5688] 将该酰基氯溶于DCM(2mL)中并加至氨水的二噁烷溶液(1.2mL,0.50M,590 μ mol)、三甲胺(55 μ l,400 μ mol)和DCM(2mL)的混合物中,冷却至0 $^{\circ}$ C。将该混合物在0 $^{\circ}$ C搅拌1h。将该混合物用DCM稀释并用水、稀HCl和饱和碳酸氢钠溶液洗涤。将有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。制备型HPLC得到所需的化合物(24.1mg(95%纯度,23%产率))。

[5689] LC-MS(方法A): $R_t=1.09$ min;MS(ESIpos): $m/z=504$ [M+H] $^{+}$

[5690] ^{1} H-NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ [ppm]:1.443(6.24),1.459(6.16),2.084(9.13),2.326(0.84),2.668(0.85),3.482(16.00),5.236(0.43),5.252(0.98),5.267(1.29),5.283(0.97),5.299(0.41),5.758(1.95),7.197(1.85),7.217(3.79),7.237(2.33),7.377(0.42),7.393(0.95),7.414(1.35),7.430(0.77),7.626(2.40),7.651(3.11),7.670(2.27),8.000(2.10),8.208(2.26),10.039(3.60)。

[5691] 实施例228

[5692] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺



[5694] 以与实施例227类似的方式,由实施例212和氨水合成。

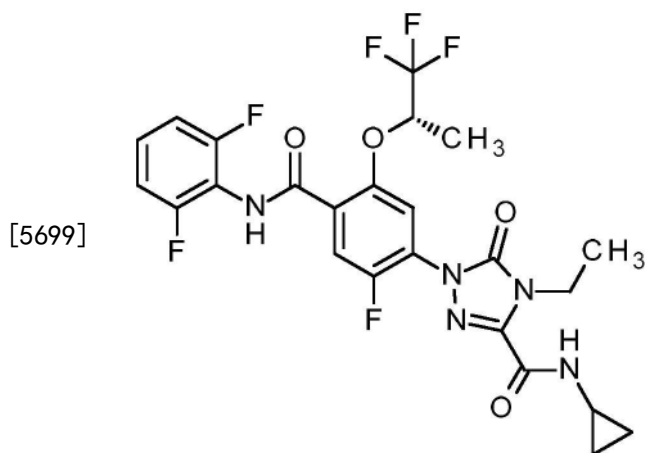
[5695] LC-MS(方法A): $R_t=1.17$ min;MS(ESIpos): $m/z=534$ [M+H] $^{+}$

[5696] ^{1} H-NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ [ppm]:1.154(4.24),1.172(8.57),1.190(4.42),1.241(4.69),1.258(9.64),1.276(4.86),1.451(7.96),1.467(7.87),1.885(2.56),1.988

(16.00), 2.323 (3.80), 2.327 (5.13), 2.331 (3.98), 2.665 (3.89), 2.669 (5.22), 2.673 (3.98), 3.999 (2.03), 4.017 (5.48), 4.035 (5.48), 4.053 (2.12), 5.316 (1.33), 5.333 (1.15), 5.759 (7.43), 7.361 (1.59), 7.385 (1.15), 7.413 (1.24), 7.427 (1.59), 7.438 (3.01), 7.444 (3.36), 7.593 (2.83), 7.617 (2.39), 7.650 (1.50), 7.688 (2.03), 7.702 (1.94), 8.029 (1.86), 8.237 (2.03), 10.104 (3.27)。

[5697] 实施例229

[5698] N-环丙基-1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺



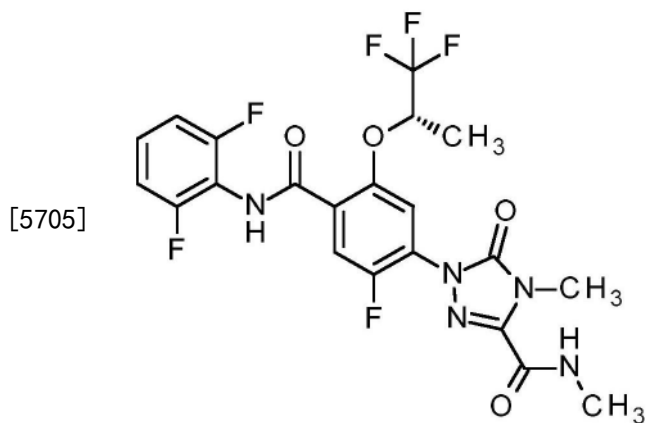
[5700] 以与实施例227类似的方式,由实施例224和环丙胺合成。

[5701] LC-MS(方法A): $R_t=1.27\text{min}$;MS(ESI^{neg}): $m/z=556[M-H]^-$

[5702] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.638 (1.35), 0.646 (1.84), 0.656 (0.76), 0.682 (0.73), 0.692 (1.42), 0.711 (1.46), 1.248 (1.81), 1.265 (3.94), 1.283 (1.96), 1.436 (2.98), 1.451 (3.14), 2.084 (16.00), 2.327 (0.42), 2.669 (0.42), 2.846 (0.58), 2.857 (0.64), 2.865 (0.42), 3.980 (0.52), 3.997 (1.56), 4.015 (1.55), 4.032 (0.52), 5.275 (0.47), 5.290 (0.63), 5.306 (0.49), 5.759 (15.65), 7.197 (0.95), 7.217 (2.02), 7.238 (1.28), 7.395 (0.48), 7.415 (0.72), 7.435 (0.41), 7.621 (1.25), 7.645 (1.21), 7.683 (1.11), 7.697 (1.14), 8.987 (0.87), 8.998 (0.90), 10.027 (1.11)。

[5703] 实施例230

[5704] 1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-N,4-二甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺



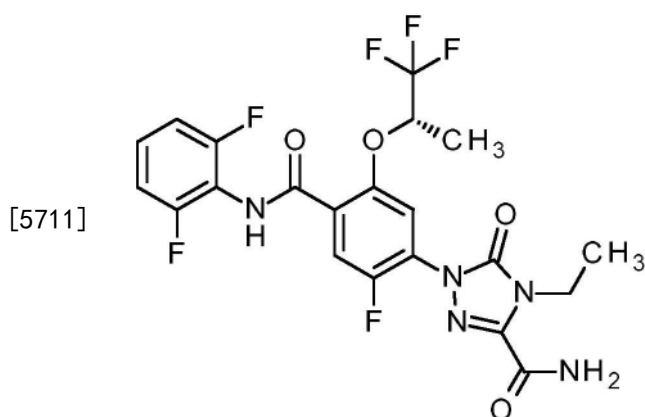
[5706] 以与实施例227类似的方式,由实施例220和甲胺在THF (2M) 中合成。

[5707] LC-MS (方法A) : $R_t=1.13\text{min}$;MS (ESIpos) : $m/z=518[M+H]^+$

[5708] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.439 (5.06) , 1.455 (5.02) , 2.331 (1.46) , 2.336 (0.69) , 2.518 (8.30) , 2.523 (5.47) , 2.761 (7.98) , 2.774 (7.82) , 3.485 (16.00) , 5.253 (0.77) , 5.269 (1.01) , 5.285 (0.77) , 7.193 (1.26) , 7.214 (2.55) , 7.234 (1.54) , 7.388 (0.57) , 7.408 (0.77) , 7.626 (1.90) , 7.650 (2.35) , 7.671 (1.34) , 8.801 (1.17) , 8.813 (1.17) , 10.043 (2.59) 。

[5709] 实施例231

[5710] 1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺



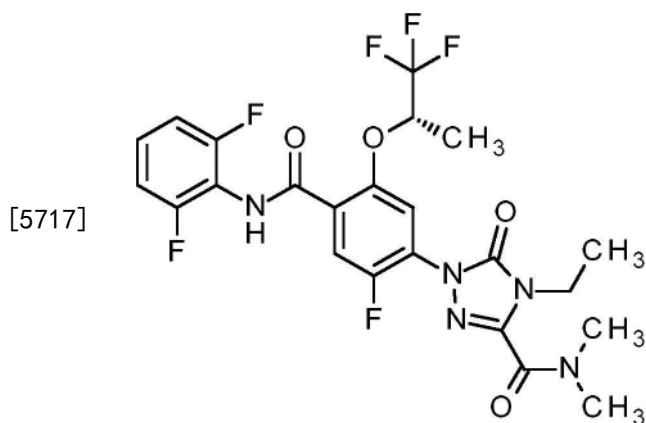
[5712] 将1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(实施例224,100mg,193 μmol)溶于DCM(2mL)。滴加1-氯-1-二甲基氨基-2-甲基-1-丙烯(38 μL ,290 μmol)并将该混合物在室温搅拌30min。加入氨水的甲醇溶液(7M)并将该混合物在室温搅拌过夜。将该混合物用水稀释并用DCM(2x)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。制备型HPLC得到所需的化合物(45.0mg,90%纯度,41%产率)以及实施例232和实施例233。

[5713] LC-MS (方法A) : $R_t=1.15\text{min}$;MS (ESIpos) : $m/z=518[M+H]^+$

[5714] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.239 (4.13) , 1.257 (8.41) , 1.274 (4.19) , 1.300 (0.60) , 1.444 (6.92) , 1.460 (6.60) , 2.084 (2.01) , 2.326 (1.02) , 2.668 (1.06) , 3.040 (0.76) , 3.216 (0.78) , 3.298 (0.60) , 3.929 (0.57) , 3.995 (1.22) , 4.012 (3.32) , 4.030 (3.23) , 4.047 (1.09) , 5.256 (0.46) , 5.272 (1.04) , 5.288 (1.38) , 5.304 (1.08) , 5.320 (0.55) , 5.758 (16.00) , 7.196 (2.10) , 7.217 (4.27) , 7.237 (2.63) , 7.376 (0.48) , 7.393 (1.11) , 7.413 (1.52) , 7.429 (0.92) , 7.625 (2.51) , 7.649 (2.56) , 7.679 (2.35) , 7.693 (2.26) , 8.026 (2.03) , 8.237 (2.28) , 10.032 (1.27) 。

[5715] 实施例232

[5716] 1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-乙基-N,N-二甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺



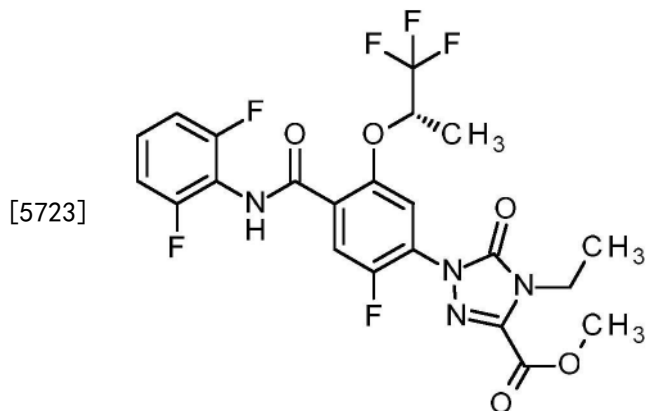
[5718] 是在合成实施例231过程中分离的。

[5719] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.22 \text{ min}$; MS (ESI^{neg}) : $m/z = 544 [M-H]^-$

[5720] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.242 (3.47), 1.260 (7.38), 1.277 (3.52), 1.440 (5.20), 1.456 (5.20), 2.327 (0.61), 2.669 (0.62), 3.041 (15.95), 3.217 (16.00), 3.756 (0.96), 3.773 (2.95), 3.791 (2.89), 3.809 (0.93), 5.284 (0.83), 5.299 (1.08), 5.315 (0.80), 5.760 (2.07), 7.193 (1.53), 7.214 (3.19), 7.234 (1.95), 7.389 (0.77), 7.410 (1.09), 7.426 (0.63), 7.611 (2.00), 7.635 (2.04), 7.651 (1.88), 7.666 (1.82), 10.027 (3.34)。

[5721] 实施例233

[5722] 1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯



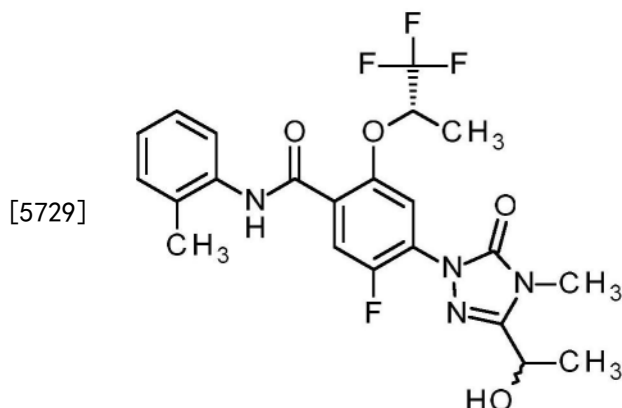
[5724] 是在合成实施例231过程中分离的。

[5725] LC-MS (方法A) : $R_t = 1.27 \text{ min}$; MS (ESI^{neg}) : $m/z = 531 [M-H]^-$

[5726] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1.265 (3.38), 1.271 (2.25), 1.282 (6.96), 1.300 (3.50), 1.320 (1.45), 1.338 (0.71), 1.437 (5.66), 1.453 (5.56), 2.322 (1.05), 2.327 (1.40), 2.331 (0.98), 2.522 (6.20), 2.665 (1.10), 2.669 (1.45), 2.673 (1.03), 3.040 (0.44), 3.217 (0.44), 3.809 (0.56), 3.828 (0.54), 3.930 (16.00), 3.983 (1.13), 4.000 (2.89), 4.018 (2.72), 4.035 (0.86), 4.927 (1.57), 5.304 (0.93), 5.320 (1.25), 5.336 (0.98), 5.351 (0.44), 5.760 (4.61), 7.195 (1.81), 7.215 (3.72), 7.236 (2.25), 7.376 (0.42), 7.391 (0.96), 7.412 (1.27), 7.429 (0.76), 7.594 (0.42), 7.619 (0.71), 7.633 (2.23), 7.657 (3.75), 7.672 (1.81), 7.686 (0.44), 9.651 (0.91), 10.072 (2.25)。

[5727] 实施例234

[5728] 5-氟-4-{3-[1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(2-甲基苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺(立体异构体的混合物)



[5730] 步骤A:

[5731] 将5-氟-4-{3-[(1R)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(2-甲基苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺(实施例73, 150mg, 311 μ mol)溶于二氯甲烷(10mL)。加入戴斯-马丁氧化剂(1,1,1-三(乙酰基氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮, 198mg, 466 μ mol)并将该混合物在室温搅拌过夜。将该混合物用水稀释并用DCM(3x)萃取。将合并的有机相用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗制的4-(3-乙酰基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-甲基苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺(159mg, 106%产率, LC-MS(方法A): $R_t=1.30$ min;MS(ESIpos): $m/z=481$ [M+H]⁺)。

[5732] 步骤B:

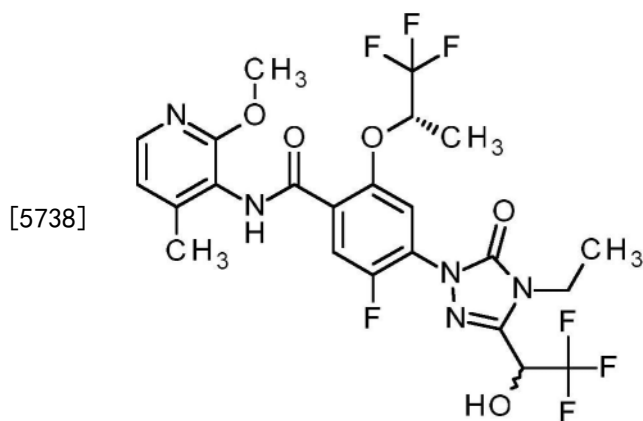
[5733] 将由上得到的粗制酮(159mg, 331 μ mol)溶于甲醇(2mL)和THF(1.5mL)且冷却至0℃。加入硼氢化钠(22.5mg, 596 μ mol)并将该混合物在0℃再搅拌30min。将该反应用饱和氯化铵溶液(10mL)淬灭并用DCM(3x)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。制备型HPLC,得到所需产物(47.0mg, 90%纯度, 26%产率)。

[5734] LC-MS(方法A): $R_t=1.17$ min;MS(ESIpos): $m/z=483$ [M+H]⁺

[5735] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.438(2.09), 1.458(3.81), 1.474(3.06), 2.263(5.20), 2.518(0.69), 2.523(0.46), 3.334(16.00), 3.343(7.64), 4.792(0.49), 5.361(0.42), 5.828(0.59), 5.843(0.58), 7.145(0.63), 7.148(0.63), 7.163(0.51), 7.167(0.49), 7.223(0.58), 7.251(0.68), 7.269(0.48), 7.478(0.72), 7.495(0.61), 7.545(0.86), 7.560(0.85), 7.641(1.09), 7.666(1.10), 9.729(1.24)。

[5736] 实施例235

[5737] 4-{4-乙基-5-氧代-3-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺(立体异构体的混合物)



[5739] 步骤A:

[5740] 将4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺(实施例124,620mg,95%纯度,1.15mmol)溶于二氯甲烷(15mL)。加入戴斯-马丁氧化剂(1,1,1-三(乙酰基氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮,730mg,1.72mmol)并将该混合物在室温搅拌2h。将该混合物用水稀释并用DCM(3x)萃取。将合并的有机相用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗制的4-(4-乙基-3-甲酰基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺(695mg,90%纯度,107%产率,LC-MS(方法B): $R_t=1.14\text{min}$;MS(ESI^{neg}): $m/z=510[M-H]^-$)。

[5741] 步骤B:

[5742] 将由上得到的粗制醛(200mg,391 μmol)溶于THF(2mL)并冷却至0℃。加入TBAF(四正-丁基氟化铵,1M在THF,20 μl ,20 μmol)然后加入三氟甲基三甲基硅烷(100 μl ,700 μmol)。将所得红色溶液在室温搅拌过夜。加入额外的TBAF(1M在THF,20 μl ,20 μmol)然后加入三氟甲基三甲基硅烷(60 μl ,420 μmol)并将该混合物在室温搅拌2天。将该混合物过滤并使用制备型HPLC纯化,得到所需产物(32.0mg,98%纯度,13%产率)。

[5743] LC-MS(方法A): $R_t=1.20\text{min}$;MS(ESI^{pos}): $m/z=582[M+H]^+$

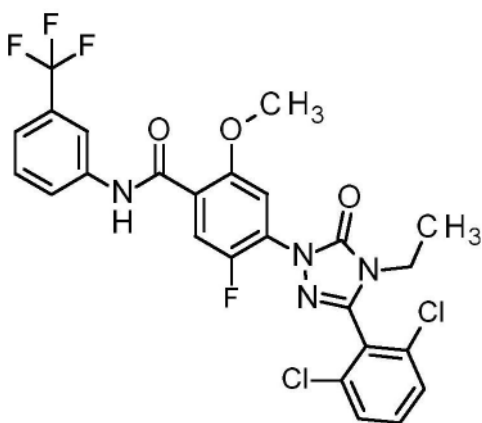
[5744] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ [ppm]:0.914(1.42),0.932(3.62),0.951(1.73),1.230(0.30),1.258(2.36),1.275(5.39),1.293(2.72),1.314(0.76),1.332(0.44),1.446(3.95),1.462(3.96),1.543(0.34),1.563(0.42),1.605(0.21),2.223(10.84),2.336(0.17),2.470(0.35),2.474(0.37),2.480(0.49),2.518(2.32),2.522(1.45),3.137(0.49),3.158(0.43),3.179(0.47),3.810(0.21),3.829(0.53),3.847(1.21),3.862(16.00),3.875(1.28),3.892(0.49),3.910(0.20),5.361(0.25),5.376(0.59),5.392(0.77),5.408(0.57),5.425(0.23),5.517(0.29),5.534(0.77),5.553(0.72),5.570(0.24),6.934(1.91),6.947(2.04),7.583(2.26),7.598(1.68),7.608(2.56),7.613(1.78),7.969(2.59),7.983(2.57),9.680(1.27)。

[5745] 实验部分-参考化合物

[5746] 参考化合物1

[5747] 4-[3-(2,6-二氯苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-甲氧基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺

[5748]



[5749] 在W0 2013/186692 A1,实施例-70中描述了合成。

[5750] 实验部分-生物学测定

[5751] 下面的表2列出了本文使用的缩写,具体是在实验部分的生物学测定部分:

[5752] 表2:缩写

[5753]

ATCC	美国典型培养物保藏中心
DDK	多肽标记的名称
DCM	二氯甲烷
DHODH	二氢乳清酸脱氢酶
DMSO	二甲基亚砷
h	小时
IC ₅₀	半数最大抑制浓度
μM	微摩尔浓度
mM	毫摩尔浓度
MTP	微量滴定板
MYC	多肽标记的名称
μl	微升
nM	纳摩尔浓度
PBS	磷酸盐缓冲盐水
RPMI	Roswell Park 纪念研究所
rt	室温
THP	细胞系名称

[5754]

Triton X	洗涤剂名称
Tris	三(羟基甲基)氨基甲烷

[5755] 实施例在选定的生物学测定测试一次或多次。当不止一次测试时,数据被报告为平均值或中值,其中

- [5756] • 平均值,也称为算术平均值,表示获得的值之和除以测试的次数,和
- [5757] • 中值表示按升序或降序排列时的值组的中间数。如果数据集中的值的数量是奇数,则中值是中间值。如果数据集中的值的数量是偶数,则中值是两个中间值的算术平均值。
- [5758] 实施例合成了一次或多次。当合成不止一次时,来自生物学测定的数据表示利用从一个或多个合成批次的测试获得的数据集计算的平均值或中值。
- [5759] 本发明化合物的体外活性可通过以下测定证明:
- [5760] 体外测定1:DHODH酶测定-1
- [5761] 该酶测定将DHODH活性与染料2,6-二氯苯酚靛酚(DCIP)的漂白联系起来(Knecht和Löffler,1998;Miller等人,1968)。该测定在含有50mM Tris,0.1%Triton X-100,150mM氯化钾,2nM DHODH,1mM二氢乳清酸,0.1mM癸基泛醌,0.06mM DCIP和2%DMSO的缓冲液中进行。将反应通过加入底物引发。通过在600nm处DCIP吸光度的降低动态监测酶活性。纯化的重组人DHODH酶购自Novus(目录号NBP1-98916)。其他化学品购自Sigma-Aldrich。使用BMG号角星读板分光光度计获得吸光度测量值。
- [5762] 体外测定2:DHODH酶测定-2
- [5763] 该酶测定将DHODH活性与染料2,6-二氯苯酚靛酚(DCIP)的漂白联系起来(Knecht和Löffler,1998;Miller等人,1968)。该测定在含有50mM Tris,0.1%Triton X-100,150mM氯化钾,2nM DHODH,1mM二氢乳清酸,0.1mM癸基泛醌,0.06mM DCIP和0.17%DMSO的缓冲液中进行。化合物通过针转移或通过D300数字分配器加入,并通过加入底物引发反应。通过在600nm处DCIP吸光度的降低动态监测酶活性。纯化的重组人DHODH(全长,C-末端MYC/DDK-标记)酶购自Origene(目录号TP039034)。其他化学品,包括来氟米特和特立氟胺,购自Sigma-Aldrich。使用Molecular Devices Spectramax M5读板分光光度计获得吸光度测量值。
- [5764] 体外测定3:H460(肺癌)
- [5765] 阿尔玛蓝:
- [5766] 在96孔板中将4000个细胞/孔的NCI-H460细胞接种于90%RPMI 1640(Invitrogen,#22400-089)和10%胎牛血清(Invitrogen,#10099-141)和青霉素/链霉素。次日,将细胞用不同浓度的测试化合物孵育72h。分析细胞活力,用每孔12 μ l的阿尔玛蓝(Invitrogen)在37 $^{\circ}$ C孵育细胞2小时。最后使用激发波长:544nm和发射波长:590nm分析板。
- [5767] CellTiter-Glo[®]:
- [5768] 在96孔板中将250个细胞/孔的NCI-H460细胞接种于90%RPMI 1640(Invitrogen,#22400-089)和10%胎牛血清(Invitrogen,#10099-141)和青霉素/链霉素。次日,将细胞用不同浓度的测试化合物孵育72h。使用CellTiter-Glo[®]发光细胞活力测定(Promega,#G7572)根据制造商的指示分析细胞活力。
- [5769] 体外测定4:THP-1增殖测定-1(AML)
- [5770] 于384孔板中将2000个细胞/孔的THP-1细胞接种于含有谷氨酰胺(Gibco,#11875-093)和10%胎牛血清(Biochrom,#S0615)的RPMI 1640中。次日,将细胞用不同浓度的测试化合物孵育72h。使用CellTiter-Glo[®]发光细胞活力测定(Promega,#G7570)根据制造商的指示分析细胞活力。

[5771] 表3:实施例和参考化合物在体外测定1-4中的IC₅₀值

实施例编号	体外测定1: DHODH酶测定 1 IC ₅₀ [mol/l] (平均值)	体外测定2: DHODH酶测定 2 IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定3: H460 (肺癌) IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定4: THP-1增殖测定 (AML) IC ₅₀ [mol/l]
1	4.43E-08	9.00E-09		3.73E-08
2	4.30E-08	1.40E-08		9.43E-08
3	4.25E-07	1.49E-07		
4	2.27E-06	1.10E-06		
5	2.00E-08	1.90E-08		
6	3.85E-06	7.55E-07		
7	5.25E-08	1.70E-08		3.12E-08
8	7.25E-08	5.20E-08		5.01E-08
9	5.00E-06	2.10E-06		
10	1.40E-07	2.10E-08		
11	4.80E-08	8.00E-09		7.18E-09
12	1.00E-07	1.70E-08		3.70E-08
13	3.50E-08	1.10E-08		
14	2.35E-06	7.38E-07		
15	8.00E-07	6.65E-07		
16	5.33E-09	1.30E-05	8.00E-10	
17	6.00E-09	1.00E-09		2.35E-09
18	5.22E-08	3.00E-09		4.78E-09
19	1.53E-07	6.43E-08	1.96E-08	6.21E-08
20	3.27E-07	5.68E-08	4.13E-08	
21	7.50E-07	8.57E-08	6.65E-08	
22	5.00E-07	7.16E-08	4.29E-08	
23	3.00E-08	1.70E-06	2.00E-09	
24	1.50E-08	5.40E-09	6.80E-09	
25				
26	1.50E-07	1.60E-05	3.17E-08	
27		2.13E-07	9.60E-09	
28	2.80E-08	5.46E-08	1.20E-08	
29	7.50E-07	8.49E-07	5.81E-08	
30		2.52E-07	3.20E-08	
31	8.00E-08	1.90E-07	2.25E-08	
32			9.00E-10	
33	1.60E-08		2.50E-09	
34	1.00E-07	4.09E-07	2.71E-08	
35	1.60E-07	4.18E-07	2.37E-08	
36	1.10E-08	2.80E-09	1.60E-09	

[5772]

[5773]

实施例编号	体外测定1: DHODH酶测定 1 IC ₅₀ [mol/l] (平均值)	体外测定2: DHODH酶测定 2 IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定3: H460 (肺癌) IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定4: THP-1增殖测定 (AML) IC ₅₀ [mol/l]
37	2.00E-08	2.24E-08	7.80E-09	
38	2.90E-08	3.77E-08	5.40E-09	2.16E-08
39	1.90E-07	5.50E-09	2.46E-08	
40	4.50E-07	2.19E-07	3.25E-08	
41	9.00E-07	1.10E-06	9.03E-08	
42		2.00E-06	3.98E-08	
43	7.00E-08	2.89E-07	1.12E-08	
44		1.53E-08	3.50E-09	
45		1.52E-07	1.50E-09	
46	7.00E-07	3.50E-06	4.08E-08	
47	1.70E-08			1.22E-08
48	7.50E-09			3.45E-09
49	1.60E-07			
50	5.00E-08			1.61E-08
51	1.40E-08			
52	4.00E-07			
53	1.25E-08			6.00E-09
54	6.05E-09			
55	1.00E-07			
56	1.20E-07			
57	4.40E-08			
58	5.00E-07			
59	9.00E-08			1.65E-07
60	1.50E-08			
61	4.00E-07			
62	1.50E-07			
63	4.50E-07			
64	2.00E-06			
65	1.30E-08			3.55E-08
66	5.00E-09			1.23E-08
67	9.00E-08			
68	1.30E-08			3.98E-09
69	1.50E-08			
70	1.60E-07			
71	7.75E-09			
72	2.65E-08			1.92E-08

[5774]

实施例编号	体外测定1: DHODH酶测定 1 IC ₅₀ [mol/l] (平均值)	体外测定2: DHODH酶测定 2 IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定3: H460 (肺癌) IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定4: THP-1增殖测定 (AML) IC ₅₀ [mol/l]
73	4.30E-08			3.60E-08
74	2.50E-06	1.10E-06	1.00E-12	
75		7.20E-06	1.20E-12	
76		2.00E-05	1.00E-12	
77			3.29E-08	
78			9.00E-10	
79			1.90E-09	
80			1.50E-09	
81			7.00E-10	
82	1.00E-06		1.50E-09	
83		8.67E-07	2.90E-09	
84			1.00E-09	
85		2.12E-08	2.30E-09	
86				
87			6.00E-10	
88		1.00E-06	1.51E-08	
89			1.21E-08	
90		1.30E-05	2.93E-07	
91		5.90E-06	1.38E-08	
92	3.00E-05			
93	9.00E-07			
94	1.43E-08			
95	5.43E-08			8.33E-08
96	4.98E-08			1.06E-07
97	3.00E-06			
98	1.13E-07			8.75E-08
99	6.00E-08			7.42E-08
100	8.50E-06			
101	7.00E-07			
102	9.00E-07			
103	6.50E-08			1.73E-07
104	1.50E-07			
105	1.50E-08			2.24E-08
106	1.31E-08			1.59E-08
107	1.43E-08			2.96E-08
108	1.10E-06			

[5775]

实施例编号	体外测定1: DHODH酶测定 1 IC ₅₀ [mol/l] (平均值)	体外测定2: DHODH酶测定 2 IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定3: H460 (肺癌) IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定4: THP-1增殖测定 (AML) IC ₅₀ [mol/l]
109	1.60E-08			3.40E-08
110	2.40E-07			
111	3.50E-08			3.68E-08
112	6.00E-07			
113	5.00E-07			
114	2.50E-06			
115	1.50E-07			
116	1.60E-07			
117	4.00E-06			
118	8.50E-06			
119	9.75E-09			8.66E-09
120	6.17E-09			2.40E-09
121	4.17E-09			4.25E-09
122	1.50E-08			1.05E-08
123	8.00E-08			9.33E-08
124	1.90E-08			3.33E-08
125	2.50E-08			3.20E-08
126	1.40E-07			1.13E-07
127	1.95E-08			2.45E-08
128	4.50E-09			1.12E-08
129	5.50E-09			6.28E-09
130	2.00E-08			1.77E-08
131	4.33E-09			6.64E-09
132	3.00E-09			4.02E-09
133	4.50E-09			3.18E-09
134	3.50E-09			5.95E-09
135	3.20E-09			2.21E-09
136	5.00E-09			3.51E-09
137	4.50E-09			7.23E-10
138	1.50E-08			1.74E-08
139	2.30E-08			1.60E-08
140	1.50E-08			5.83E-09
141	7.50E-09			4.28E-09
142	7.00E-09			1.73E-09
143	4.50E-09			1.02E-09
144	6.00E-08			3.98E-08

[5776]

实施例编号	体外测定1: DHODH酶测定 1 IC ₅₀ [mol/l] (平均值)	体外测定2: DHODH酶测定 2 IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定3: H460 (肺癌) IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定4: THP-1增殖测定 (AML) IC ₅₀ [mol/l]
145	1.30E-08			1.51E-08
146	2.20E-08			
147	5.00E-06	2.00E-05	1.00E-12	
148				
149		2.00E-05	1.00E-13	
150		1.80E-05	1.30E-12	
151	1.60E-06	7.10E-06	1.00E-12	
152	2.00E-05	1.90E-05	1.00E-12	
153	3.00E-06	8.70E-06	1.00E-13	
154	7.50E-06	1.10E-05	1.00E-12	
155		2.00E-05	1.00E-12	
156				
157			9.28E-08	
158			7.46E-08	
159	1.00E-05	9.40E-06	1.00E-12	
160			7.86E-08	
161	7.00E-06	2.00E-05	1.00E-12	
162		2.00E-05	1.00E-13	
163			1.00E-12	
164		2.00E-05	1.00E-13	
165			5.02E-07	
166	1.50E-07	2.95E-07	5.04E-08	
167		9.29E-08	7.70E-09	
168	4.00E-07	4.15E-08	1.46E-08	
169	9.00E-08	8.05E-08	1.51E-08	
170	5.50E-07	2.46E-07	1.56E-07	
171			1.00E-12	
172	1.80E-08	1.80E-09	3.60E-09	2.89E-08
173	2.50E-08	1.04E-07	9.10E-09	2.43E-08
174	5.50E-08		8.90E-09	3.80E-08
175			4.50E-09	
176	3.90E-9			1.63E-9
177	2.50E-8			2.00E-8
178	6.00E-9			3.29E-9
179	2.10E-8			2.16E-8
180	4.20E-8			1.95E-8

[5777]

实施例编号	体外测定1: DHODH酶测定 1 IC ₅₀ [mol/l] (平均值)	体外测定2: DHODH酶测定 2 IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定3: H460 (肺癌) IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定4: THP-1增殖测定 (AML) IC ₅₀ [mol/l]
181	1.70E-8			4.53E-8
182	2.80E-9			2.63E-9
183	7.00E-9			1.54E-8
184	2.50E-9			7.89E-9
185	1.00E-8			2.86E-9
186	1.20E-7			1.80E-7
187	2.50E-7			
188	4.50E-8			5.21E-8
189	2.00E-8			1.19E-8
190	5.00E-9			5.18E-8
191	2.40E-8			
192	4.30E-9			3.64E-9
193	5.20E-9			
194	5.20E-9			
195	2.80E-8			6.34E-9
196	4.50E-8			
197	4.20E-7			
198	1.70E-7			
199	8.50E-7			
200	7.00E-8			
201	2.20E-7			
202	4.50E-8			
203	1.60E-7			
204	5.50E-8			
205	7.00E-8			
206	6.50E-8			
207	2.90E-6			
208	3.10E-8			
209	6.50E-7			
210	9.00E-6			
211	6.00E-9			
212	1.50E-9			5.08E-7
213	9.00E-9			
214	8.50E-9			
215	1.50E-9			
216	3.00E-7			

[5778]

实施例编号	体外测定1: DHODH酶测定 1 IC ₅₀ [mol/l] (平均值)	体外测定2: DHODH酶测定 2 IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定3: H460 (肺癌) IC ₅₀ [nmol/l] (平均值)	体外测定4: THP-1增殖测定 (AML) IC ₅₀ [mol/l]
217	5.00E-8			
218	6.50E-9			2.48E-6
219	2.50E-8			4.52E-6
220	4.00E-8			5.28E-7
221	1.00E-9			5.33E-7
222	7.00E-9			8.81E-7
223	1.40E-8			1.20E-7
224	7.50E-9			2.18E-7
225	2.00E-9			9.83E-7
226	1.30E-8			8.59E-8
227	6.30E-8			7.54E-8
228	3.00E-9			1.33E-9
229	2.20E-7			
230	7.50E-7			
231	2.00E-8			1.93E-8
232	1.50E-6			
233	! 2.35E-8			1.49E-7
234	2.50E-8			
235	1.70E-7			8.87E-8
参考化合物 1	3.00 E-05			

[5779] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(I)的化合物,如体外测定1所述,其抑制DHODH, IC₅₀ ≤ 50nM。

[5780] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(I)的化合物,如体外测定1所述,其抑制DHODH, IC₅₀ ≤ 15nM。

[5781] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(I)的化合物,如体外测定1所述,其抑制DHODH, IC₅₀ ≤ 10nM。

[5782] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(I)化合物,其在体外测定3中显示活性。

[5783] 根据其他实施方案,本发明提供了通式(I)化合物,其在任何肺癌测定中显示活性(体外或基于细胞的测定)。

[5784] 体外测定5: THP-1增殖测定-2

[5785] 肿瘤和正常细胞在它们各自的培养基(ATCC推荐的培养基)中培养。在测定的第1天,通过胰蛋白酶消化将粘附的细胞从培养容器中分离。将悬浮细胞以300×g离心并重新悬浮于新鲜培养基中。在白色384孔板(Perkin Elmer)的内孔中以300-1000各细胞/30μL/

孔的密度接种细胞。每个板的外孔用60 μ L PBS/孔填充以减少蒸发。一个板用于处理细胞,第二个板是起始板。将所有板在37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂下孵育24小时。在第2天,将30 μ L/孔的CellTiter Glow (CTG, Promega) 加入到起始板中,将板在室温下在实验室平板振荡器上振荡10分钟,然后在Infinite M200 Pro MTP读数器 (Tecan, 发光, 0.1s) 中读取该板。使用HP D300数字分配器将来自10mM储备溶液 (在DMSO中) 的化合物以10倍稀释 (从1E⁻⁶M至1E⁻¹²M) 一式三份加入处理板中 (分配器以纳升体积向孔中添加物质, 因此任何添加至此装置的体积不计入孔中的最终体积)。对于尿苷的挽救/特异性实验, 用HP D300数字分配器加入100 μ M尿苷/孔 (用DMSO中的10mM储备溶液稀释; Sigma-Aldrich)。将处理板在37 $^{\circ}$ C, 5% 二氧化碳下再孵育72小时, 在测定的第5天, 将30 μ L/孔的CellTiter Glow (CTG, Promega) 加入处理板中, 在实验室平板振荡器上在室温下振荡板10min。然后在Infinite M200 Pro MTP读数器 (Tecan, 发光, 0.1s) 中读取板。

[5786] 体外测定6: SUDHL-10增殖测定 (淋巴瘤)

[5787] 于384孔板中将2000个细胞/孔的SUDHL-10细胞接种于含有谷氨酰胺 (Gibco, #11875-093) 和10%胎牛血清 (Biocrom, #S0615) 的RPMI 1640中。次日, 将细胞用不同浓度的测试化合物孵育72h。使用CellTiter-Glo[®]发光细胞活力测定 (Promega, #G7570) 根据制造商的指示分析细胞活力。

[5788] 体外测定7: xCelligence增殖测定 (HCT116 (结肠直肠癌), A498 (肾癌), Panc1 (胰腺癌) 细胞系)

[5789] 阻抗测量为无量纲参数, 称为细胞指数 (CI), 其是由细胞培养孔底部细胞数增加引起的测量的电阻抗的相对变化得出的。

[5790] 为了测定CI, 将2000个细胞/孔接种到96孔E-板中。将细胞置于实时细胞分析仪 (RTCA) 站 (ACEA Biosciences) 中并孵育24小时。随后, 以所示浓度添加化合物, 并在实时细胞分析仪 (RTCA) 站中替换细胞并分析直至细胞达到融合。每60分钟测量一次阻抗。细胞指数由xCelligence软件确定, 并随着时间的推移呈现为CI。

[5791] 体外测定8: U-87MG增殖测定 (成胶质细胞瘤)

[5792] 将U-87MG细胞在96孔微量滴定板 (d-1) 中接种于MEM Earle的培养基+10%FCS中, 具有4000个细胞/孔。在d0加入化合物。细胞数通过阿尔玛蓝染色 (2h) 在d0和d3测定。在Victor3中测定荧光 (激发530nm; 发射590nm)。C0定义为在没有处理 (0.1% DMSO) 的情况下在d4测量的信号。CI定义为在d0测量的信号。

[5793] 体外测定9: Colo 205增殖测定 (结肠直肠癌)

[5794] 将COLO 205细胞铺板于RPMI1640培养基中, 在96孔微量滴定板 (d-1) 中含有稳定的谷氨酰胺+10%FCS+10mM Hepes+1mM Natriumpyruvat+1x非必需氨基酸, 4000个细胞/孔。在d0加入化合物。细胞数通过阿尔玛蓝染色 (2h) 在d0和d3测定。在Victor3中测定荧光 (激发530nm; 发射590nm)。C0定义为在没有处理 (0.1% DMSO) 的情况下在d4测量的信号。CI定义为在d0测量的信号。

[5795]

实施例 编号	体外测定9: Colo 205 IC ₅₀ [mol/l] (平均值)
1	3.0 E-6

[5796] 体外测定10:MKN-45增殖测定(胃癌)

[5797] 将MKN-45细胞铺板于RPMI1640培养基中,在96孔微量滴定板(d-1)中含有稳定的谷氨酰胺+20%FCS,4000个细胞/孔。在d0加入化合物。细胞数通过阿尔玛蓝染色(2h)在d0和d3测定。在Victor3中测定荧光(激发530nm;发射590nm)。C0定义为在没有处理(0.1%DMSO)的情况下在d4测量的信号。CI定义为在d0测量的信号。

[5798] 表4:实施例在体外测定10中的IC₅₀值

[5799]

实施例 编号	体外测定10: MKN-45 IC ₅₀ [mol/l] (平均值)
1	2.6 E-6

[5800] 体外测定11:MIA PaCa2增殖测定(胰腺癌)

[5801] 将MIA PaCa 2细胞在96孔微量滴定板(d-1)中铺板于DMEM/HAMS F12培养基+10%FCS+2.5%马血清中,具有4000个细胞/孔。在d0加入化合物。细胞数通过阿尔玛蓝染色(2h)在d0和d3测定。在Victor3中测定荧光(激发530nm;发射590nm)。C0定义为在没有处理(0.1%DMSO)的情况下在d4测量的信号。CI定义为在d0测量的信号。

[5802] 体外测定12:DU 145增殖测定(前列腺癌)

[5803] 将DU145细胞在96孔微量滴定板(d-1)中铺板于DMEM/HAMS F12培养基+10%FCS中,具有4000个细胞/孔。在d0加入化合物。细胞数通过阿尔玛蓝染色(2h)在d0和d3测定。在Victor3中测定荧光(激发530nm;发射590nm)。C0定义为在没有处理(0.1%DMSO)的情况下在d4测量的信号。CI定义为在d0处测量的信号。

[5804] 表5:实施例在体外测定12中的IC₅₀值

[5805]

实施例 编号	体外测定12: DU 145 IC ₅₀ [mol/l] (平均值)
1	2.9 E-7

[5806] 测定13:MOLM 13分化测定(AML)

[5807] 将MOLM 13细胞以每孔20000个细胞接种于RPMI 1640中,其含有谷氨酰胺(Gibco,#11875-093)和10%胎牛血清(Biochrom,#S0615),并用不同浓度的测试化合物孵育96h。在室温下用人TruStain FcX(Biolegend,#422302)或BD Human Fc Block(#564220)

处理10分钟后,用2μg/ml APC抗小鼠/人CD11b抗体 (Biolegend,目录号101212) 在4℃下孵育细胞30分钟。通过荧光激活细胞分选术 (FACS) (BD FACS Canto,BD Biosciences) 分析细胞。

[5808] 测定14:癌细胞增殖板

[5809] 根据制造商的指示使用CellTiter-Blue®细胞活力测定 (#G8081,Promega)。简言之,从指数期培养物中收获细胞,计数并接种于96孔平底微量滴定板中,细胞密度为4,000-60,000个细胞/孔,这取决于细胞系的生长速率。在24小时恢复期以使细胞恢复指数生长后,加入10μl培养基培养基 (四个对照孔/板) 或具有测试化合物的培养基。将化合物以10个浓度一式两份地以半对数增量施用至30μM并继续处理三天。在细胞处理三天后,加入20μl/孔的CellTiter-Blue试剂。在高达四小时的孵育期后,通过使用Enspire多模式读数器 (激发λ=531nm,发射λ=615nm) 测量荧光 (FU)。

[5810] 对于计算,使用一式两份/一式四份 (未处理的对照) 数据的平均值。

[5811] 表6:实施例1在测定14中的IC₅₀值 (癌细胞增殖板)

[5812]	细胞系	来源*	abs IC ₅₀ [μM]
	SF-539	神经胶质肉瘤	0.221
	HCT-116	结肠直肠癌	0.028

[5813]

细胞系	来源*	abs IC ₅₀ [μM]
HT-29	结肠直肠癌	0.041
SNU-899	头颈癌	0.235
CAL-27	头颈癌	0.087
Jurkat	白血病	0.014
MOLT-3	白血病	0.029
MOLT-4	白血病	0.019
HL-60	白血病	0.026
MOLM-13	白血病	0.014
MV4-11	白血病	0.033
EM-2	白血病	0.037
JURL-MK1	白血病	0.047
SNU-398	肝细胞癌	0.1
SNU-449	肝细胞癌	0.08
NCI-H460	肺癌	0.147
NCI-H69	肺癌	0.175
OCI-LY7	淋巴瘤	0.073
SUDHL-1	淋巴瘤	0.008
HUT-78	淋巴瘤	0.029
MINO	淋巴瘤	0.01
RAJI	淋巴瘤	0.01
MDA-MB-453	乳腺癌	0.112
SK-BR-3	乳腺癌	0.289
MM.1S	多发性骨髓瘤	0.094
OPM-2	多发性骨髓瘤	0.032
IMR-32	神经母细胞瘤	0.005
SH-SY5Y	神经母细胞瘤	0.032
A2780	卵巢癌	0.033
PANC-1	胰腺癌	0.041

	细胞系	来源*	abs IC ₅₀ [μM]
[5814]	PA-TU-8902	胰腺癌	0.281
	PC-3M	前列腺癌	0.306
	ACHN	肾细胞癌	0.024
	Caki-1	肾细胞癌	0.186
	HT-1080	肉瘤	0.025
	SK-LMS-1	肉瘤	0.259

[5815] 细胞增殖板2测定

[5816] 细胞在RPMI 1640, 10%FBS, 2mM L-丙氨酸-L-谷氨酰胺、1mM丙酮酸钠或特殊培养基中生长。将细胞接种到384孔板中, 并在37℃下在5%CO₂的潮湿气氛中温育。在细胞接种后第二天加入化合物。同时, 产生零时间未处理的细胞板。培养3天后, 固定细胞并染色以允许细胞核的荧光成像。

[5817] 将化合物从最高测试浓度10μM以半对数步骤连续稀释, 并在10个浓度下测定, 最大测定浓度为0.1%DMSO。使用Molecular Devices ImageXpress Micro XL高含量成像仪进行自动荧光显微术, 并用4X物镜收集图像。使用MetaXpress 5.1.0.41软件获取并分析16比特TIFF图像。

[5818] 数据分析

[5819] 通过掺入的细胞核染料的荧光强度测量细胞增殖。输出被称为相对细胞计数, 其中使用以下公式将测量的细胞核强度转换为对照的百分比 (POC) :

$$[5820] \quad \text{POC} = \frac{I_x}{I_0} \times 100$$

[5821] 其中I_x是浓度为x的细胞核强度, I₀是未经处理的载体孔的平均细胞核强度。

[5822] 使用非线性回归将细胞响应参数计算为S形单点剂量响应模型:

$$[5823] \quad y = A + \frac{B - A}{1 + (C/x)^D}$$

[5824] 其中y是在浓度x处测量的响应, A和B是响应的下限和上限, C是响应中点处的浓度 (EC₅₀), D是Hill斜率 (Fallahi-Sichani, M., S. Honarnejad, L.M. Heiser, J.W. Gray和P.K. Sorger (2013). Metrics other than potency reveal systematic variation in responses to cancer drugs. Nat. Chem. Biol. 9:708-714.)。

[5825] 使用以下公式, 使用零时间未处理的板来确定测定期间的倍增数 (number of doublings) :

$$[5826] \quad \text{倍增数} = \log_2 \left(\frac{N}{N_{T0}} \right)$$

[5827] 其中N是测定终点处未处理孔中的细胞数, N_{T0}是化合物添加时的细胞数。

[5828] 细胞计数 IC_{50} 是在最大可能响应50%时的测试化合物浓度。 EC_{50} 是曲线拐点处或有效响应一半时的测试化合物浓度(拟合曲线溶液的参数C)。

[5829] 使用自定义数据缩减引擎和基于MathIQ的软件(AIM)执行曲线拟合、计算和报告生成。

[5830]

化合物	细胞系	来源	细胞计数 EC_{50} (毫摩尔浓度)	细胞计数 IC_{50} (毫摩尔浓度)
实施例 106	Colo 320DM	结肠直肠癌	3.40E-03	2.08E-02
实施例 106	786-O	肾细胞癌	3.67E-03	1.71E-02
实施例 106	A498	肾细胞癌	> 1.00E+01	> 1.00E+01
实施例 106	ACHN	肾细胞癌	1.34E-02	8.69E-02
实施例 106	ARH-77	白血病	3.21E-03	5.07E-03
实施例 106	BC-1	淋巴瘤	5.41E-03	9.14E-03
实施例 106	BV-173	白血病	1.13E-02	> 1.00E+01
实施例 106	Colo 205	结肠直肠癌	2.83E-03	3.99E-03
实施例 106	CA46	淋巴瘤	2.16E-02	1.45E-01
实施例 106	CCRFCEM	白血病	3.39E-03	5.52E-03
实施例 106	CEM-C1	白血病	3.48E-03	4.95E-03
实施例 106	CFPAC-1	胰腺癌	1.74E-02	6.43E-02
实施例 106	CML-T1	白血病	1.24E-03	1.69E-03
实施例 106	CaOV3	卵巢癌	3.21E-01	> 1.00E+01
实施例 106	DMS114	肺癌	3.40E-02	> 1.00E+01
实施例 106	Daudi	淋巴瘤	3.64E-03	5.90E-03
实施例 106	DLD-1	结肠直肠癌	3.27E-03	1.97E-02
实施例 106	EM-2	白血病	2.85E-03	5.46E-03
实施例 106	G-401	肾细胞癌	5.53E-03	4.18E-02

[5831]

实施例 106	HCT-15	结肠直肠癌	1.80E-03	4.59E-03
实施例 106	HCT-8	结肠直肠癌	2.26E-03	4.23E-03
实施例 106	HCT-116	结肠直肠癌	4.07E-03	7.95E-03
实施例 106	HT-29	结肠直肠癌	1.25E-02	7.54E-02
实施例 106	JeKo-1	淋巴瘤	6.22E-03	1.07E-02
实施例 106	Jurkat	白血病	2.47E-03	3.46E-03
实施例 106	K562	白血病	3.76E-03	4.74E-03
实施例 106	MOLT-3	白血病	4.32E-03	5.59E-03
实施例 106	MOLT-16	白血病	2.97E-03	3.84E-03
实施例 106	MEG01	白血病	2.53E-03	3.36E-02
实施例 106	MHH-PREB-1	淋巴瘤	2.31E-03	2.54E-03
实施例 106	Mia PaCa-2	胰腺癌	7.49E-03	> 1.00E+01
实施例 106	MV-4-11	白血病	2.74E-03	4.14E-03
实施例 106	NAMALWA	淋巴瘤	1.78E-03	4.13E-03
实施例 106	NALM-6	白血病	3.25E-03	4.29E-03
实施例 106	PA-1	卵巢癌	7.49E-03	1.07E-02
实施例 106	PANC-1	胰腺癌	2.29E-02	> 1.00E+01
实施例 106	PSN-1	胰腺癌	2.17E-03	1.24E-02
实施例 106	Raji	淋巴瘤	3.81E-03	6.04E-03
实施例 106	Ramos (RA 1)	淋巴瘤	2.52E-03	3.11E-03
实施例 106	RPMI 8226	多发性骨髓瘤	1.02E-02	1.82E-02

[5832]

实施例 106	SU-DHL-10	淋巴瘤	1.99E-04	> 1.00E+01
实施例 106	SHP-77	肺癌	7.46E-03	1.28E-01
实施例 106	SU.86.86	胰腺癌	2.64E-02	> 1.00E+01
实施例 106	U266B1	多发性骨髓瘤	3.45E-02	> 1.00E+01
实施例 121	Colo 320DM	结肠直肠癌	1.23E-03	5.10E-03
实施例 121	786-O	肾细胞癌	8.59E-04	2.36E-03
实施例 121	A498	肾细胞癌	> 1.00E+01	> 1.00E+01
实施例 121	ACHN	肾细胞癌	3.12E-03	1.83E-02
实施例 121	ARH-77	白血病	9.20E-04	1.39E-03
实施例 121	BC-1	淋巴瘤	1.02E-03	1.59E-03
实施例 121	BV-173	白血病	9.06E-04	7.79E-02
实施例 121	Colo 205	结肠直肠癌	8.36E-04	1.22E-03
实施例 121	CA46	淋巴瘤	3.11E-03	1.35E-02
实施例 121	CCRFCM	白血病	9.93E-04	1.56E-03
实施例 121	CEM-C1	白血病	9.10E-04	1.28E-03
实施例 121	CFPAC-1	胰腺癌	4.55E-03	1.64E-02
实施例 121	CML-T1	白血病	3.52E-04	4.95E-04
实施例 121	CaOV3	卵巢癌	1.29E-02	> 1.00E+01
实施例 121	DMS114	肺癌	7.62E-03	> 1.00E+01
实施例 121	Daudi	淋巴瘤	6.13E-04	1.02E-03
实施例 121	DLD-1	结肠直肠癌	1.06E-03	4.01E-03
实施例 121	EM-2	白血病	1.06E-03	1.97E-03

[5833]

实施例 121	G-401	肾癌	2.19E-03	> 1.00E+01
实施例 121	HCT-15	结肠直肠癌	9.21E-04	2.83E-03
实施例 121	HCT-8	结肠直肠癌	1.27E-03	2.34E-03
实施例 121	HCT-116	结肠直肠癌	8.64E-04	1.67E-03
实施例 121	HT-29	结肠直肠癌	2.72E-03	1.10E-02
实施例 121	JeKo-1	淋巴瘤	1.79E-03	3.01E-03
实施例 121	Jurkat	白血病	6.38E-04	9.25E-04
实施例 121	K562	白血病	1.03E-03	1.31E-03
实施例 121	MOLT-3	白血病	1.14E-03	1.49E-03
实施例 121	MOLT-16	白血病	8.42E-04	1.08E-03
实施例 121	MEG01	白血病	6.60E-04	3.05E-03
实施例 121	MHH-PREB-1	淋巴瘤	7.42E-04	8.30E-04
实施例 121	Mia PaCa-2	胰腺癌	2.23E-03	> 1.00E+01
实施例 121	MV-4-11	白血病	8.14E-04	1.20E-03
实施例 121	NAMALWA	淋巴瘤	2.53E-04	1.56E-03
实施例 121	NALM-6	白血病	9.23E-04	1.27E-03
实施例 121	PA-1	卵巢癌	2.07E-03	2.88E-03
实施例 121	PANC-1	胰腺癌	3.50E-03	> 1.00E+01
实施例 121	PSN-1	胰腺癌	8.57E-04	6.46E-03
实施例 121	Raji	淋巴瘤	8.56E-04	1.35E-03
实施例 121	Ramos (RA 1)	淋巴瘤	7.18E-04	8.78E-04

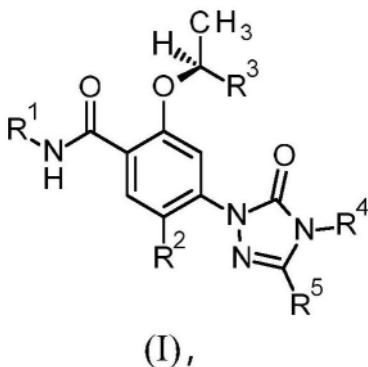
[5834]

实施例 121	RPMI 8226	多发性骨髓瘤	2.32E-03	4.21E-03
实施例 121	SU-DHL-10	淋巴瘤	1.26E-03	4.09E-03
实施例 121	SHP-77	肺癌	1.53E-03	1.63E-02
实施例 121	SU.86.86	胰腺癌	5.08E-03	> 1.00E+01
实施例 121	U266B1	多发性骨髓瘤	4.88E-03	> 1.00E+01

[5835] 综上,本发明涉及以下方面:

[5836] 1. 式 (I) 化合物

[5837]



[5838] 其中

[5839] R^1 代表选自以下的基团:[5840] C_5 - C_8 -烷基,[5841] C_2 - C_8 -卤代烷基,[5842] C_4 - C_8 -环烷基,

[5843] 其任选为部分不饱和的且其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[5844] 羟基、苯基和- $N(R^7)(R^8)$,[5845] 且和其中所述苯基取代基任选被取代一次,两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_4 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基和羟基,[5846] C_1 - C_6 -烷基,其被 C_3 - C_8 -环烷基取代,[5847] C_2 - C_6 -烷基,其被氰基、羟基、苯基或 C_3 - C_8 -杂环烷基取代,[5848] C_3 - C_6 -烷基,其被单环或双环杂芳基取代,[5849] (C_2 - C_6 -羟基烷基)-O-(C_2 - C_6 -烷基)-基团,[5850] -(C_3 - C_6 -烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 基团,[5851] -(C_3 - C_8 -环烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 基团,[5852] -(C_3 - C_6 -烷基)-C(=O) $N(R^7)(R^8)$ 基团,

[5853] 4-7-元杂环烷基,5-至7-元杂环烯基,

[5854] 其中所述4-7-元杂环烷基和所述5-至7-元杂环烯基通过碳原子与分子的其余部分连接,并且其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 和氧代基团 $(=O)$,

[5855] 其中所述5-至6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[5856] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[5857] 苯基基团,

[5858] 其任选被取代一次、两次、三次、四次或五次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-\text{芳基}-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、羟基、氰基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-O-C(=O)-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)_2(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-P(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})_2$ 和 SF_5 ,

[5859] 或

[5860] 其中两个邻位取代基可以一起形成5-或6-元任选的杂环、芳香环或非芳香环,其任选具有1-3个独立地选自以下的杂原子: $-N=$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$,且任选地含有 $C(=O)$ 基团,且其中如此形成的环任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[5861] C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-\text{芳基}-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(O)OH$ 、羟基、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-N(O)_2$ 和 $-N(R^7)(R^8)$

[5862] 和

[5863] 双环芳基,

[5864] 部分饱和的单环或双环芳基或杂芳基,

[5865] 单环或双环杂芳基,

[5866] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-\text{芳基}-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $C(=O)OR^6$ 、羟基、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)_2(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-N(O)_2$ 和 $-N(R^7)(R^8)$,

[5867] R^2 代表氢原子或卤素原子,

[5868] R^3 代表选自以下的基团,

[5869] C_1-C_6 -烷基,

[5870] 其任选被 C_3-C_8 -环烷基取代,

[5871] C_3-C_8 -环烷基,

- [5872] C_1-C_6 -卤代烷基,
- [5873] C_1-C_6 -羟基烷基,
- [5874] C_2-C_6 -烯基,
- [5875] C_2-C_6 -炔基,
- [5876] C_4-C_8 -环烯基,
- [5877] $(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)R^8$ 基团,
- [5878] $-(C_1-C_6\text{-烷基})-(4\text{-至}7\text{-元含氮杂环烷基})$ 基团,
- [5879] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基通过该杂环烷基的碳原子连接至烷基且其任选被 C_1-C_3 -烷基取代,和
- [5880] 苯基,
- [5881] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基- $(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(O)OH$ 、羟基、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)_2-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-N(O)_2$ 和 $-N(R^7)(R^8)$,
- [5882] R^4 代表选自以下的基团,
- [5883] C_1-C_6 -烷基,
- [5884] 其任选被选自以下的基团取代:
- [5885] C_3-C_8 -环烷基和苯基,
- [5886] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基- $(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、羟基、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)_2-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-N(O)_2$ 和 $-N(R^7)(R^8)$,
- [5887] C_2-C_6 -烯基,
- [5888] C_3-C_8 -环烷基,
- [5889] C_2-C_6 -卤代烷基,
- [5890] C_2-C_6 -羟基烷基,
- [5891] $-(C_2-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [5892] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:
- [5893] C_1-C_6 -烷基,
- [5894] C_3-C_8 -环烷基,
- [5895] C_1-C_6 -卤代烷基,其任选被羟基取代,
- [5896] C_1-C_6 -羟基烷基,
- [5897] $-(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [5898] $-(C_1-C_6\text{-烷基})-O-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 基团,
- [5899] C_2-C_6 -烯基,
- [5900] C_2-C_6 -炔基,
- [5901] C_1-C_6 -烷氧基基团,

- [5902] C_1-C_6 -烷基硫基和
- [5903] $-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [5904] $-C(=O)OR^6$ 基团,
- [5905] $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [5906] $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 基团,和
- [5907] 苯基
- [5908] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -芳基、 $-(C_1-C_6\text{-烷基})$ - C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-O(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、芳基、 $-O$ -芳基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、羟基、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $S(=O)_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)_2-(C_2-C_6\text{-烯基})$ 、 $-N(O)_2$ 和 $-N(R^7)(R^8)$,
- [5909] R^6 代表氢原子或选自以下的基团:
- [5910] C_1-C_6 -烷基和苄基,
- [5911] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团:
- [5912] C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -羟基烷基、 C_3-C_6 -环烷基和 $-(C_2-C_6\text{-烷基})-N(R^9)(R^{10})$ 基团,
- [5913] 或
- [5914] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示含氮4-至7-元杂环烷基,
- [5915] 其任选被选自以下的基团取代: C_1-C_3 -烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$,
- [5916] R^9 和 R^{10} 在每次出现时独立地表示氢原子或
- [5917] C_1-C_3 -烷基,
- [5918] 或
- [5919] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示
- [5920] 含氮4-至7-元杂环烷基,
- [5921] R^{11} 代表氢原子或选自以下的基团:
- [5922] 氰基和 $-C(=O)(C_1-C_3\text{-卤代烷基})$ 基团,
- [5923] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [5924] 2. 式(I)化合物
- [5925] 其中
- [5926] R^1 代表选自以下的基团:
- [5927] C_5-C_8 -烷基,
- [5928] C_2-C_8 -卤代烷基,
- [5929] C_4-C_8 -环烷基,
- [5930] 其中所述环烷基任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:
- [5931] 羟基、苯基和 $-N(R^7)(R^8)$,
- [5932] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:
- [5933] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

- [5934] C_1-C_6 -烷基,其被 C_3-C_8 -环烷基取代,
- [5935] C_2-C_6 -烷基,其被氰基、羟基或苯基基团取代,
- [5936] C_3-C_6 -烷基,其被单环或双环杂芳基取代,
- [5937] $(C_2-C_6$ -羟基烷基)-O-(C_2-C_6 -烷基)-基团,
- [5938] -(C_3-C_6 -烷基)-N(R^7)(R^8)基团,
- [5939] -(C_3-C_8 -环烷基)-N(R^7)(R^8)基团,
- [5940] -(C_3-C_6 -烷基)-C(=O)N(R^7)(R^8)基团,
- [5941] 4-至7-元杂环烷基,
- [5942] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、-C(=O)O(C_1-C_4 -烷基)、-C(=O)(C_1-C_6 -烷基)、-C(=O)(C_3-C_6 -环烷基)、-S(=O)₂(C_1-C_6 -烷基)和氧代基团(=O),
- [5943] 其中所述5-至6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,
- [5944] 且其中所述4-至7-元杂环烷基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子链接至该分子的其余部分,
- [5945] 5-至7-元杂环烯基,
- [5946] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、-C(=O)O(C_1-C_4 -烷基)、-C(=O)(C_1-C_6 -烷基)、-C(=O)(C_3-C_6 -环烷基)、-S(=O)₂(C_1-C_6 -烷基)和氧代基团(=O),
- [5947] 其中所述5-至6-元杂芳基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,
- [5948] 且其中所述5-至7-元杂环烯基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子链接至该分子的其余部分,
- [5949] 苯基基团,
- [5950] 其中所述苯基任选被取代一次、两次、三次、四次或五次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、羟基、氰基、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R^7)(R^8)、-N(R^7)(R^8)、-(C_1-C_6 -烷基)-N(R^7)(R^8)、-(C_1-C_6 -烷基)-C(=O)OR⁶、-(C_1-C_6 -烷基)-C(=O)N(R^7)(R^8)、-S(=O)₂N(R^7)(R^8)、-S(=O)₂(C_1-C_3 -烷基)、-S(=O)(=NR¹¹)(C_1-C_3 -烷基)、-P(=O)(C_1-C_3 -烷基)₂和SF₅,
- [5951] 或其中当所述苯基的两个取代基与相邻的环原子连接时,它们任选地以这样的方式彼此连接,即它们共同形成选自以下的基团:-CH₂-N(R^7)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-和-NH-C(=O)-NH-,
- [5952] 茛满基基团、四氢萘基,
- [5953] 其中所述茛满基或四氢萘基任选地被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、氰基、羟基和-N(R^7)(R^8),
- [5954] 和
- [5955] 单环或双环杂芳基,

[5956] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_3-C_8 -环烷氧基、氰基、羟基和- $N(R^7)(R^8)$,

[5957] R^2 代表氢原子或卤素原子,

[5958] R^3 代表选自以下的基团:

[5959] C_1-C_6 -烷基,

[5960] 其任选被 C_3-C_8 -环烷基取代,

[5961] C_3-C_8 -环烷基,

[5962] C_1-C_6 -卤代烷基,

[5963] C_1-C_6 -羟基烷基,

[5964] C_2-C_6 -烯基,

[5965] C_2-C_6 -炔基,

[5966] C_4-C_8 -环烯基,

[5967] (C_1-C_6 -烷基)- $N(R^7)R^8$ 基团,

[5968] -(C_1-C_6 -烷基)-(4-至7-元含氮杂环烷基)基团,

[5969] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基任选被 C_1-C_3 -烷基取代,

[5970] 和

[5971] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基通过该杂环烷基的碳原子连接至烷基,

[5972] 苯基,

[5973] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[5974] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[5975] R^4 代表选自以下的基团:

[5976] C_2-C_6 -亚烷基基团、 C_3-C_8 -环烷基、 C_2-C_6 -卤代烷基,

[5977] C_2-C_6 -羟基烷基和-(C_2-C_6 -烷基)- $N(R^7)(R^8)$ 基团,和

[5978] C_1-C_6 -烷基,

[5979] 其任选被选自以下的基团取代:

[5980] C_3-C_8 -环烷基和苯基,

[5981] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[5982] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[5983] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:

[5984] C_1-C_6 -烷基,

[5985] C_3-C_8 -环烷基,

[5986] C_1-C_6 -卤代烷基,

[5987] C_1-C_6 -羟基烷基,其任选被羟基取代,

[5988] (C_1-C_3 -烷氧基)-(C_1-C_6 -烷基)-基团,

[5989] C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基,

[5990] C_1-C_6 -烷氧基基团,

- [5991] C_1 - C_6 -烷基硫基基团,
- [5992] $-(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [5993] $-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [5994] $-C(=O)OR^6$ 基团,
- [5995] $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团和 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 基团,
- [5996] R^6 代表氢原子或选自以下的基团: C_1 - C_6 -烷基和苄基,
- [5997] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团:
- [5998] C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -羟基烷基、 $-(C_2-C_6\text{-烷基})-N(R^9)(R^{10})$ 基团, 和 C_3 - C_6 -环烷基
- [5999] 或
- [6000] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示含氮4-至7-元杂环烷基,
- [6001] 其中所述4-至7-元含氮杂环烷基任选被选自以下的基团取代:
- [6002] C_1 - C_3 -烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$,
- [6003] R^9 和 R^{10} 每次出现独立地表示氢原子或 C_1 - C_3 -烷基,
- [6004] 或
- [6005] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示含氮4-至7-元杂环烷基,
- [6006] R^{11} 代表氢原子或选自以下的基团:
- [6007] 氰基和 $-C(=O)(C_1-C_3\text{-卤代烷基})$ 基团,
- [6008] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [6009] 3. 根据项1的化合物, 其中
- [6010] R^1 代表选自以下的基团:
- [6011] C_5 - C_8 -烷基,
- [6012] C_2 - C_8 -卤代烷基,
- [6013] C_4 - C_8 -环烷基,
- [6014] 其任选被取代一次或两次, 每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:
- [6015] 羟基、苯基和 $-N(R^7)(R^8)$,
- [6016] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次, 每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:
- [6017] C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基和羟基,
- [6018] C_1 - C_3 -烷基, 其被 C_3 - C_6 -环烷基取代,
- [6019] C_2 - C_6 -烷基, 其被氰基、羟基或苯基基团取代,
- [6020] C_3 - C_6 -烷基, 其被单环或双环杂芳基取代,
- [6021] $(C_2-C_3\text{-羟基烷基})-O-(C_2-C_6\text{-烷基})$ -基团,
- [6022] $-(C_3-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [6023] $-(C_3-C_6\text{-环烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [6024] $-(C_3-C_6\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [6025] 4-至6-元杂环烷基,
- [6026] 其任选被取代一次或两次, 每个取代基独立地选自以下的基团:
- [6027] C_1 - C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和氧代基团 $(=O)$,

[6028] 其中所述5-至6-元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[6029] 其中所述4-至6-元杂环烷基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子或氮原子连接至该分子的其余部分,

[6030] 5-至6-元杂环烯基,

[6031] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团:

[6032] C_1-C_3 -烷基、5-至6-元杂芳基、 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$,

[6033] $-C(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)(C_3-C_6\text{-环烷基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和氧代基团($=O$),

[6034] 其中所述5-至6-元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,

[6035] 其中所述5-至6-元杂环烯基通过所述杂环烷基或杂环烯基的碳原子或氮原子连接至该分子的其余部分,

[6036] 苯基基团,

[6037] 其任选被取代一次、两次、三次、四次或五次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、 C_1-C_3 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷氧基、羟基、氰基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-P(=O)(C_1-C_3\text{-烷基})_2$ 和 SF_5 ,

[6038] 或其中当所述苯基的两个取代基与相邻的环原子连接时,它们任选地以这样的方式彼此连接,即它们共同形成选自以下的基团:

[6039] $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ 和 $-NH-C(=O)-NH-$,

[6040] 茚满基基团,

[6041] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[6042] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、

[6043] C_1-C_3 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷氧基、氰基、羟基和 $-N(R^7)(R^8)$,四氢萘基和

[6044] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[6045] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、

[6046] C_1-C_3 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷氧基、氰基、羟基和 $-N(R^7)(R^8)$,单环或双环杂芳基,

[6047] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[6048] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、

[6049] C_1-C_3 -卤代烷氧基、 C_3-C_6 -环烷氧基、氰基、羟基和 $-N(R^7)(R^8)$,

[6050] R^2 代表氢原子或卤素原子,

[6051] R^3 代表选自以下的基团:

[6052] C_1-C_6 -烷基,

[6053] C_3-C_8 -环烷基,

[6054] C_1-C_6 -卤代烷基,

- [6055] C_1-C_6 -羟基烷基,
- [6056] C_2-C_6 -烯基,
- [6057] C_2-C_6 -炔基,
- [6058] C_4-C_6 -环烯基,
- [6059] $(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)R^8$ 基团,
- [6060] $-(C_1-C_6\text{-烷基})-(4\text{-至}6\text{-元含氮杂环烷基})$ 基团和
- [6061] 苯基,
- [6062] 其中所述 C_1-C_6 -烷基任选被 C_3-C_6 -环烷基或 NR^7R^8 基团取代,
- [6063] 和
- [6064] 其中所述4-至6-元含氮杂环烷基任选被 C_1-C_3 -烷基取代,
- [6065] 和
- [6066] 其中所述4-至6-元含氮杂环烷基通过该杂环烷基的碳原子连接至烷基,
- [6067] 和
- [6068] 其中所述苯基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:
- [6069] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,
- [6070] R^4 代表选自以下的基团:
- [6071] C_2-C_6 -亚烷基基团,
- [6072] C_3-C_6 -环烷基,
- [6073] C_2-C_6 -卤代烷基,
- [6074] C_2-C_6 -羟基烷基,
- [6075] $-(C_2-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,和
- [6076] C_1-C_6 -烷基,
- [6077] 其任选被选自以下的基团取代:
- [6078] C_3-C_6 -环烷基和苯基,
- [6079] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:
- [6080] C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和羟基,
- [6081] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:
- [6082] C_1-C_6 -烷基,
- [6083] C_3-C_6 -环烷基,
- [6084] C_1-C_6 -卤代烷基,其任选被羟基取代,
- [6085] C_1-C_6 -羟基烷基,
- [6086] $(C_1-C_3\text{-烷氧基})-(C_1-C_6\text{-烷基})$ -基团,
- [6087] C_2-C_6 -烯基,
- [6088] C_2-C_6 -炔基,
- [6089] C_1-C_6 -烷氧基基团,
- [6090] C_1-C_6 -烷基硫基基团,
- [6091] $-(C_1-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,

- [6092] $-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [6093] $-C(=O)OR^6$ 基团,
- [6094] $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团和 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 基团,
- [6095] R^6 代表氢原子或选自以下的基团:
- [6096] C_1-C_4 -烷基和苄基,
- [6097] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或选自以下的基团:
- [6098] C_1-C_3 -烷基、 C_2-C_3 -羟基烷基、 $-(C_2-C_3\text{-烷基})-N(R^9)(R^{10})$ 基团和 C_3-C_6 -环烷基,
- [6099] 或
- [6100] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起表示
- [6101] 含氮4-至6-元杂环烷基,
- [6102] 其中所述4-至6-元含氮杂环烷基任选被选自以下的基团取代:
- [6103] C_1-C_3 -烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和 $-C(=O)O(C_1-C_4\text{-烷基})$,
- [6104] R^9 和 R^{10} 相同或不同地表示氢原子或 C_1-C_3 -烷基,
- [6105] 或
- [6106] R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起表示
- [6107] 含氮4-至6-元杂环烷基,
- [6108] R^{11} 代表氢原子或选自以下的基团:
- [6109] 氰基和 $-C(=O)(C_1-C_3\text{-卤代烷基})$ 基团,
- [6110] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [6111] 4. 根据项1的化合物, 其中
- [6112] R^1 代表选自以下的基团:
- [6113] C_5-C_8 -烷基,
- [6114] C_4-C_8 -环烷基,
- [6115] 其任选被苯基基团取代一次或两次,
- [6116] 其中所述苯基取代基任选被取代一次、两次或三次, 每个取代
- [6117] 基独立地选自卤素原子,
- [6118] C_1-C_3 -烷基, 其被 C_3-C_6 -环烷基取代,
- [6119] C_2-C_6 -烷基, 其被羟基或苯基基团取代,
- [6120] C_3-C_6 -烷基, 其被单环或双环杂芳基取代,
- [6121] $-(C_3-C_6\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [6122] $-(C_3-C_6\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [6123] 4-至6-元杂环烷基,
- [6124] 其任选被取代一次或两次, 每个取代基独立地选自 C_1-C_3 -烷基, 和
- [6125] 其通过所述杂环烷基的碳原子链接至该分子的其余部分,
- [6126] 苯基基团,
- [6127] 其任选被取代一次、两次、三次或四次, 每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -羟基烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-O-C(=O)-(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-S-C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_3\text{-烷基})$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和 $-P(=O)(C_1-C_3\text{-烷$

基)₂,

[6128] 茛满基和

[6129] 单环或双环杂芳基,

[6130] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[6131] C₁-C₃-烷基和C₁-C₃-烷氧基,

[6132] R²代表氢原子或卤素原子,

[6133] R³代表选自以下的基团:

[6134] C₁-C₆-烷基,

[6135] C₃-C₈-环烷基,

[6136] C₁-C₆-卤代烷基,

[6137] C₂-C₆-烯基,和

[6138] 苯基,

[6139] 其中所述C₁-C₆-烷基任选被C₃-C₆-环烷基或NR⁷R⁸基团取代,

[6140] R⁴代表选自以下的基团:

[6141] C₂-C₆-烯基,

[6142] C₃-C₆-环烷基,

[6143] C₂-C₆-羟基烷基,和

[6144] C₁-C₆-烷基,

[6145] 其任选被选自以下的基团取代:C₃-C₆-环烷基和苯基,

[6146] R⁵代表卤素原子或选自以下的基团:

[6147] C₁-C₆-烷基,

[6148] C₃-C₆-环烷基,

[6149] C₁-C₆-卤代烷基,其任选被羟基取代,

[6150] C₁-C₆-羟基烷基,

[6151] (C₁-C₃-烷氧基)-(C₁-C₆-烷基)-基团,

[6152] C₁-C₆-烷氧基基团,

[6153] C₁-C₆-烷基硫基基团,

[6154] -(C₁-C₆-烷基)-N(R⁷)(R⁸)基团,

[6155] -N(R⁷)(R⁸)基团,

[6156] -C(=O)OR⁶基团,

[6157] -C(=O)N(R⁷)(R⁸)基团,

[6158] -S(=O)(=NR¹¹)(C₁-C₃-烷基)基团,

[6159] R⁶代表氢原子或C₁-C₄-烷基,

[6160] R⁷和R⁸在每次出现时独立地表示氢原子或

[6161] C₁-C₃-烷基或环丙基基团,和

[6162] R¹¹代表氢原子,

[6163] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[6164] 5.根据项1的化合物,其中

- [6165] R^1 代表选自以下的基团：
- [6166] C_5 - C_7 -烷基，
- [6167] C_5 - C_7 -环烷基，
- [6168] C_1 - C_2 -烷基，其被 C_5 - C_7 -环烷基取代，
- [6169] C_2 - C_6 -烷基，其被苯基基团取代，
- [6170] C_2 - C_5 -羟基烷基，
- [6171] $-(C_3-C_5\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团，
- [6172] $-(C_3-C_5\text{-烷基})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团，
- [6173] 5-至6-元杂环烷基，
- [6174] 其任选被 C_1 - C_3 -烷基取代一次或两次，
- [6175] 和
- [6176] 其通过碳原子连接至该分子的其余部分，
- [6177] 苯基基团，
- [6178] 其任选被取代一次、两次或三次，每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团： C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基、羟基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-O-C(=O)-(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-S-C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2-C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)(=NH)(C_1-C_3\text{-烷基})$ ，
- [6179] 茛满基和
- [6180] 单环杂芳基，
- [6181] 其任选被取代一次或两次，每个取代基独立地选自以下的基团：
- [6182] C_1 - C_3 -烷基和 C_1 - C_3 -烷氧基，
- [6183] R^2 代表氢原子或卤素原子，
- [6184] R^3 代表选自以下的基团：
- [6185] C_1 - C_6 -烷基，
- [6186] C_3 - C_6 -环烷基，
- [6187] C_1 - C_6 -卤代烷基，
- [6188] C_2 - C_6 -烯基和
- [6189] 苯基，
- [6190] 其中所述 C_1 - C_6 -烷基任选被环丙基或 NR^7R^8 基团取代，
- [6191] R^4 代表选自以下的基团：
- [6192] C_2 - C_4 -烯基，
- [6193] C_3 - C_6 -环烷基，
- [6194] C_1 - C_3 -羟基烷基，和
- [6195] C_1 - C_5 -烷基，
- [6196] 其任选被选自以下的基团取代：环丙基和苯基，
- [6197] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团：
- [6198] C_1 - C_4 -烷基，
- [6199] C_3 - C_6 -环烷基，
- [6200] C_1 - C_3 -卤代烷基，其任选被羟基取代，

- [6201] C_1-C_3 -羟基烷基,
- [6202] $(C_1-C_3\text{-烷基})-O-(C_1-C_3\text{-烷基})$ -基团,
- [6203] C_1-C_4 -烷氧基基团,
- [6204] C_1-C_3 -烷基硫基基团,
- [6205] $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [6206] $-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [6207] $-C(=O)OR^6$ 基团,
- [6208] $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基团和
- [6209] $-S(=O)(=NR^{11})(C_1-C_3\text{-烷基})$ 基团,
- [6210] R^6 代表氢原子或 C_1-C_3 -烷基,
- [6211] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或 C_1-C_3 -烷基或环丙基,
- [6212] R^{11} 代表氢原子,
- [6213] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [6214] 6. 根据项1的化合物,其中
- [6215] R^1 代表选自以下的基团:
- [6216] C_5-C_7 -烷基,
- [6217] C_5-C_7 -环烷基,
- [6218] C_1-C_2 -烷基,其被 C_5-C_6 -环烷基取代,
- [6219] C_2-C_6 -烷基,其被苯基基团取代,
- [6220] C_3-C_4 -羟基烷基,
- [6221] $-(C_3-C_4\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$ 基团,
- [6222] $CH_3CH_2CH-C(=O)NH_2$ 基团,
- [6223] 5-至6-元杂环烷基,
- [6224] 其任选被 C_1-C_3 -烷基取代一次或两次,
- [6225] 和
- [6226] 其通过碳原子连接至该分子的其余部分,
- [6227] 苯基基团,
- [6228] 其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团: C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、羟基、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-O-C(=O)-(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $-S-C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2-C_1-C_3\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)(=NH)(C_1-C_3\text{-烷基})$ 和 $-(C_1-C_3\text{-烷基})-N(R^7)(R^8)$,
- [6229] 茛满基和
- [6230] 单环杂芳基,
- [6231] 其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自以下的基团:
- [6232] C_1-C_3 -烷基和 C_1-C_3 -烷氧基,
- [6233] R^2 代表氢原子或卤素原子,
- [6234] R^3 代表选自以下的基团:
- [6235] C_1-C_6 -烷基,
- [6236] C_3-C_6 -环烷基,

- [6237] C_1 - C_3 -卤代烷基,
- [6238] C_2 - C_6 -烯基和
- [6239] 苯基,
- [6240] 其中所述 C_1 - C_6 -烷基任选被环丙基或 $N(R^7)$ (R^8) 基团取代,
- [6241] R^4 代表选自以下的基团:
- [6242] C_2 - C_4 -烯基,
- [6243] C_3 - C_5 -环烷基,
- [6244] C_1 - C_3 -羟基烷基,
- [6245] C_1 - C_4 -烷基,
- [6246] 其任选被选自以下的基团取代:
- [6247] 环丙基和苯基,
- [6248] R^5 代表卤素原子或选自以下的基团:
- [6249] C_1 - C_4 -烷基,
- [6250] C_3 - C_5 -环烷基,
- [6251] C_1 - C_3 -卤代烷基,其任选被羟基取代,
- [6252] C_1 - C_3 -羟基烷基,
- [6253] CH_3O -(C_1 - C_2 -烷基)-基团,
- [6254] C_1 - C_3 -烷氧基基团,
- [6255] 甲基硫基基团,
- [6256] -(C_1 - C_2 -烷基)- $N(R^7)$ (R^8) 基团,
- [6257] - $N(R^7)$ (R^8) 基团,
- [6258] - $C(=O)OR^6$ 基团,
- [6259] - $C(=O)N(R^7)$ (R^8) 基团和
- [6260] - $S(=O)(=NR^{11})$ (C_1 - C_3 -烷基) 基团
- [6261] R^6 代表氢原子或甲基,
- [6262] R^7 和 R^8 在每次出现时独立地表示氢原子或 C_1 - C_3 -烷基或环丙基,
- [6263] R^{11} 代表氢原子,
- [6264] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。
- [6265] 7. 根据项1的化合物,其中
- [6266] R^1 代表选自以下的基团:
- [6267] 3-戊基、2,2-二甲基丙基、4-庚基、4-氟苯基环丙基、环戊基、环己基、环庚基、环戊基甲基、环己基甲基、1-环己基乙基、1-羟基丙-2-基、2-羟基丙基、1-羟基丁-2-基、1-氰基丁-2-基、1-苯基丁-2-基、1-氨基-2-丙基、1-氨基-2-丁基、1-氨基-1-氧代丁-2-基、茛满-2-基、5-至6-元杂环烷基,其选自
- [6268] 四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基和哌啶-4-基,
- [6269] 并且其任选被甲基取代一次或两次,
- [6270] 苯基基团,其任选被取代一次、两次或三次,每个取代基独立地选自氟原子或氯原子或选自以下的基团:甲基、乙基、丙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、- $O-C(=O)-$ 1,1-二甲基乙基、羟基、- $C(=O)OCH_3$ 、- $C(=O)NH$ -环丙基、氨基、甲基氨基、氨基甲基、-S-

CH_3 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{S}(=\text{O})(\text{NH})\text{CH}_3$,和

[6271] 单环杂芳基,其选自

[6272] 噁唑-2-基、吡唑-3-基、吡唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、喹啉-5-基、吲唑-5-基,

[6273] 并且其任选被取代一次或两次,每个取代基独立地选自甲基和甲氧基,

[6274] R^2 代表氢原子或氟或氯原子,

[6275] R^3 代表选自以下的基团:

[6276] 丙基、2-甲基丙基、3-戊基、环丙基甲基、环丙基、环丙基甲基、环丁基、环戊基、环己基、二氟甲基、三氟甲基、1,1-二氟乙基、丙-2-烯-1-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基,N,N-二甲基氨基乙基和苯基,

[6277] R^4 代表选自以下的基团:

[6278] 甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基、丙-2-烯-1-基、环丙基甲基、苄基、环丙基、环丁基、环戊基、2-羟基乙基,

[6279] R^5 代表氯原子或选自以下的基团:

[6280] 甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、三氟甲基、羟基甲基、1-羟基乙基、2-羟基丙-2-基、1-氯乙基、1-羟基-2,2,2-三氟乙基、1-甲氧基乙基、甲氧基、异丙氧基、甲基硫基、氨基甲基、(甲基氨基)甲基、(二甲基氨基)甲基、1-氨基乙基、2-氨基乙基、甲基氨基和乙基(甲基)氨基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ 环丙基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})\text{CH}_3$,

[6281] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

[6282] 8.根据项1的化合物,其选自:

[6283] 5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲基苯基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[6284] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[6285] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[6286] 5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[6287] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[6288] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

[6289] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

[6290] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

[6291] 5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(1S)-1-苯基-乙氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺,

- [6292] 5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲基苯基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,
- [6293] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6294] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6295] 5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6296] 5-氟-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺,
- [6297] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-[3-甲基-5-氧代-4-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6298] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6299] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6300] N-(2,6-二氟苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6301] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6302] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺,
- [6303] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(4-甲氧基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6304] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[4-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺,
- [6305] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[2-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺,
- [6306] N-(3-氨基-2-甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6307] N-(2-氰基-6-甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6308] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(3-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6309] N-(2,2-二甲基丙基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6310] N-环庚基-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6311] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-羟基苯

基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[6312] N-(环己基甲基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[6313] N-(1-环己基乙基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[6314] N-(2,4-二甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[6315] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-[2-(甲基氨基)苯基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[6316] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-甲氧基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[6317] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(3-甲氧基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[6318] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2-乙基苯基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[6319] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[2-(丙-2-基)苯基]苯甲酰胺,

[6320] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-(2-丙基苯基)苯甲酰胺,

[6321] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(4-乙基苯基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[6322] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]-N-[4-(丙-2-基)苯基]苯甲酰胺,

[6323] N-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[6324] N-(环戊基甲基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[6325] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(4-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[6326] N-(4-氨基-2,6-二甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[6327] N-(2-氨基-4,6-二甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[6328] N-[4-(氨基甲基)-3-甲基苯基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-(戊-2-基氧基)苯甲酰胺,

[6329] 4-(3-环丙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[6330] 4-(3-环丙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

- [6331] 4-(3-环丙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6332] 4-(3-环丁基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6333] 4-(3-环丁基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6334] 4-(3-环丁基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6335] 4-(3-环丙基-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6336] 4-(3-环丙基-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6337] 4-(3-环丙基-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6338] 4-(4-环丙基-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6339] 4-(4-环丙基-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6340] 4-(4-环丙基-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6341] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6342] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[4-甲基-5-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6343] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-[4-甲基-5-氧代-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6344] 4-(4-环丙基-3-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6345] 4-(4-环丙基-3-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6346] 4-(4-环丙基-3-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6347] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6348] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6349] 5-氟-N-(2-氟苯基)-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6350] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-

甲基苯基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

[6351] N-(2,6-二氟苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

[6352] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[6353] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[6354] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(4-氟-2-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[6355] 5-氟-4-{3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(2-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[6356] 5-氟-N-[(2R)-1-羟基丙-2-基]-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[6357] 5-氟-N-[(2R)-1-羟基丁-2-基]-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[6358] N-[(2R)-1-氨基-1-氧代丁-2-基]-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[6359] 5-氟-N-(庚-4-基)-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[6360] 2-(1-环己基乙氧基)-N-(2,4-二甲基苯基)-5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[6361] N-(2-氨基-6-甲基苯基)-2-(1-环己基乙氧基)-5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[6362] N-(4-氨基-2-甲基苯基)-2-(1-环己基乙氧基)-5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[6363] 2-(1-环己基乙氧基)-N-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[6364] 5-氟-4-{3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(2-甲基苯基)-2-(戊-2-基氧基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[6365] N-(2-氨基-6-甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-(戊-4-烯-2-基氧基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[6366] N-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-4-{3-[(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2R)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[6367] N-(4-氨基-2-甲基苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-(戊-4-烯-2-基氧基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[6368] 5-氟-4-{4-甲基-3-[(甲基氨基)甲基]-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(戊-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,

[6369] 2-(1-环己基乙氧基)-N-(2,6-二甲基苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

- [6370] 4-[3-(氨基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-N-(2-甲基苯基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6371] N-[4-氨基-2-(三氟甲基)苯基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6372] N-[2-(氨基甲基)-6-甲基苯基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6373] 4-{3-[(1R)-1-氨基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(4-氨基-2-甲基苯基)-2-(1-环己基乙氧基)-5-氟苯甲酰胺,立体异构体的混合物,
- [6374] 4-(4-环戊基-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6375] N-(2,6-二氟苯基)-4-{3-[乙基(甲基)氨基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6376] N-(2,6-二氟苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6377] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,单一立体异构体,
- [6378] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6379] N-(2,6-二氟苯基)-4-{3-[(二甲基氨基)甲基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6380] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(4-甲基-5-氧代-3-丙基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6381] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[4-甲基-3-(甲基硫基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6382] 4-[3-(2-氨基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6383] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[4-甲基-3-(甲基氨基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6384] 4-(3-叔丁基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6385] 4-(3-氯-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6386] 4-[4-(环丙基甲基)-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6387] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-(3-甲基-5-氧代-4-丙基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6388] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6389] N-(2,6-二氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三

唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[6390] N-(2,6-二氟苯基)-4-[3-乙基-4-(2-羟基乙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[6391] 4-(3,4-二乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[6392] 4-(4-环丙基-3-甲氧基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[6393] 4-(3-氯-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[6394] 4-(3-环戊基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[6395] 4-[4-(丁-2-基)-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[6396] 4-[3-(丁-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[6397] N-(2,6-二氟苯基)-4-[4-乙基-3-(甲基硫基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[6398] N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-4-[3-(1-甲氧基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,立体异构体的混合物,

[6399] N-(2,6-二氟苯基)-4-[4-乙基-5-氧代-3-(丙-2-基氧基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[6400] 4-(4-苄基-3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(2,6-二氟苯基)-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[6401] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[6402] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[6403] N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[6404] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[6405] 5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[6406] 4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[6407] 5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

[6408] 5-氟-4-[3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺,

- [6409] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6410] 4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6411] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6412] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-{3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6413] N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6414] N-(2,6-二氯苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6415] N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6416] N-(2,6-二氯苯基)-5-氟-4-{3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6417] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6418] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-{3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6419] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6420] 5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6421] 5-氟-4-{3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6422] 5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6423] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6424] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-{3-[(1S)-1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6425] 5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6426] 5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(戊-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6427] 5-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(戊-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,
- [6428] N-(2,6-二氟苯基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-

基)-2- {[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

[6429] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2- {[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基}-N-(四氢呋喃-3-基) 苯甲酰胺, 立体异构体的混合物,

[6430] 5-氟-N-[(2R)-1-羟基丙-2-基]-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2- {[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

[6431] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2- {[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基}-N-(1H-吡唑-3-基) 苯甲酰胺,

[6432] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2- {[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基}-N-(吡啶-2-基) 苯甲酰胺,

[6433] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2- {[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基}-N-(吡啶-4-基) 苯甲酰胺,

[6434] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2- {[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基}-N-(1-甲基哌啶-4-基) 苯甲酰胺,

[6435] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2- {[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基}-N-(四氢-2H-吡喃-4-基) 苯甲酰胺,

[6436] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2- {[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基}-N-(噻啶-4-基) 苯甲酰胺,

[6437] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2- {[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基}-N-(1,3-噁唑-2-基) 苯甲酰胺,

[6438] 5-氟-N-[(2R)-1-羟基丁-2-基]-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2- {[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

[6439] N-环戊基-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2- {[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

[6440] N-环己基-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2- {[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

[6441] 5-氟-N-(2-羟基丙基)-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2- {[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基} 苯甲酰胺, 立体异构体的混合物,

[6442] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2- {[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基}-N-苯基苯甲酰胺,

[6443] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2- {[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基}-N-(噻啶-2-基) 苯甲酰胺,

[6444] N-[(2R)-1-氨基丙-2-基]-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2- {[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

[6445] N-[(2R)-1-氨基丁-2-基]-5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2- {[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基} 苯甲酰胺,

[6446] 5-氟-4-[4-甲基-5-氧代-3-(丙-2-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2- {[(2S)-4-甲基戊-2-基]氧基}-N-(哌啶-4-基) 苯甲酰胺,

[6447] 2-(1-环己基乙氧基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基) 苯甲酰胺, 立体异构体的混合物,

- [6448] 2-[(1-环丙基丙-2-基)氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,
- [6449] 2-(1-环戊基乙氧基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,
- [6450] 2-(1-环丙基乙氧基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,
- [6451] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基)-2-(1-苯基乙氧基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,
- [6452] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-[(3-乙基戊-2-基)氧基]-5-氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,
- [6453] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(4-甲基戊-3-烯-2-基)氧基]-N-(戊-3-基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,
- [6454] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基)-2-(戊-4-烯-2-基氧基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,
- [6455] 2-(1-环丁基乙氧基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(戊-3-基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,
- [6456] 5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(戊-3-基)-2-[(2S)-戊-2-基氧基]苯甲酰胺,立体异构体的混合物,和
- [6457] 5-氟-4-[3-(1-羟基乙基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲基苯基)-2-(戊-2-基氧基)苯甲酰胺,立体异构体的混合物,
- [6458] N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6459] N-(2,6-二氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6460] N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6461] N-(2-氯-6-氟苯基)-2-[[1,1-二氟丙-2-基]氧基]-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺(外消旋体)
- [6462] N-(2-氯-6-氟苯基)-2-[[1,1-二氟丙-2-基]氧基]-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酰胺(外消旋体)
- [6463] N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-环丙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺
- [6464] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-5-氧代-4-丙基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6465] N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-环丁基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6466] N-(2-氯-6-氟苯基)-5-氟-4-[3-(羟基甲基)-5-氧代-4-(丙-2-烯-1-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,
- [6467] N-(2-氯-6-氟苯基)-2-[[3,3-二氟丁-2-基]氧基]-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-

氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟苯甲酰胺(外消旋体),

[6468] 5-氟-4-[3-(羟基甲基)-5-氧代-4-丙基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[6469] N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[6470] N-(2-氯-6-氟苯基)-3-氟-4-[3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[6471] N-(6-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[6472] N-(6-氯-2-氟-3-羟基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺

[6473] N-(6-氯-2-氟-3-羟基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[6474] 2,2-二甲基丙酸3-氯-4-(4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰氨基)-5-氟苯基酯,

[6475] N-(2-氯-6-氟-4-羟基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[6476] N-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[6477] N-(2-氯-6-氟-3-羟基苯基)-4-[4-乙基-3-(羟基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基]苯甲酰胺,

[6478] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-N-(1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟苯甲酰胺,

[6479] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-[1-(4-氟苯基)环丙基]苯甲酰胺

[6480] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(氧杂环己烷-4-基)苯甲酰胺

[6481] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(1-苯基丁-2-基)苯甲酰胺

[6482] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-[3-(甲基磺酰基)苯基]苯甲酰胺,

[6483] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺,

[6484] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-[4-(甲基硫基)苯基]苯甲酰胺,

[6485] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(4-甲基吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

[6486] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-甲基喹啉-5-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,

- [6487] N-[3-(环丙基氨基甲酰基)苯基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,
- [6488] N-[2-(二氟甲基)苯基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,
- [6489] 4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(6-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,
- [6490] N-(1-氰基丁-2-基)-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-[(1S)-1-苯基乙氧基]苯甲酰胺,
- [6491] 2-{[(2S)-1-(二甲基氨基)丙-2-基]氧基}-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-(2-氟-6-甲基苯基)苯甲酰胺,
- [6492] 2-[(1S)-1-环己基乙氧基]-4-(3-乙基-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-N-[4-(S-甲基磺亚胺酰基)苯基]苯甲酰胺(立体异构体的混合物),
- [6493] N-(2,6-二氟苯基)-4-[4-乙基-3-(S-甲基磺亚胺酰基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲酰胺(立体异构体的混合物),
- [6494] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-3-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,
- [6495] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,
- [6496] 1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-3-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,
- [6497] 4-乙基-1-(2-氟-4-[(2-氟-6-甲基苯基)氨基甲酰基]-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,
- [6498] 1-(4-[(2,6-二氯苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,
- [6499] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-3-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,
- [6500] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-3-{[1,1-二氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸(外消旋体),
- [6501] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,
- [6502] 1-(2-氟-4-[(2-氟-6-甲基苯基)氨基甲酰基]-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,
- [6503] 1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,
- [6504] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯基)-5-氧代-4-丙基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,
- [6505] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-5-{[3,3-二氟丁-2-基]氧基}-2-氟苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸(外消旋体),

[6506] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,

[6507] 1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,

[6508] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-5-氧代-4-(丙-2-烯-1-基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,

[6509] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-4-环丁基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸,

[6510] 1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺,

[6511] 1-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺,

[6512] N-环丙基-1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺,

[6513] 1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-N,4-二甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[6514] 1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[6515] 1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-4-乙基-N,N-二甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[6516] 1-(4-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]-2-氟-5-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯,

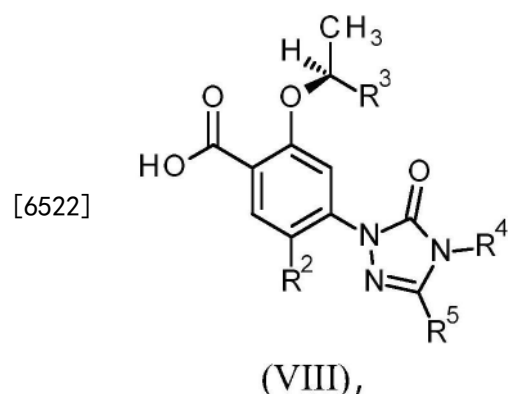
[6517] 5-氟-4-{3-[1-羟基乙基]-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-(2-甲基苯基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯甲酰胺(立体异构体的混合物)和

[6518] 4-{4-乙基-5-氧代-3-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟-N-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯甲酰胺(立体异构体的混合物),

[6519] 或其互变异构体、N-氧化物、盐、互变异构体的盐或N-氧化物的盐。

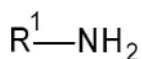
[6520] 9. 制备项1的通式(I)化合物的方法,

[6521] 包括以下步骤:使通式(VIII)的中间体化合物:



[6523] 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如项1-8中任一项所定义的通式(I)化合物中所定义,

[6524] 与通式(X)化合物反应:



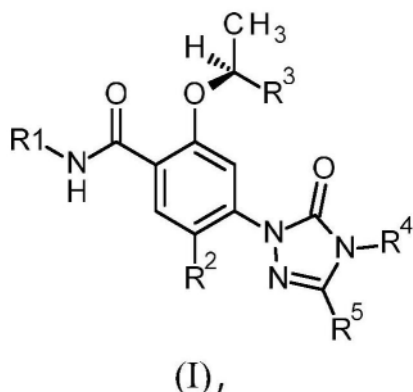
[6525]

(X),

[6526] 其中 R^1 如项1-8中任一项的通式(I)化合物所定义,

[6527] 由此得到通式(I)化合物:

[6528]

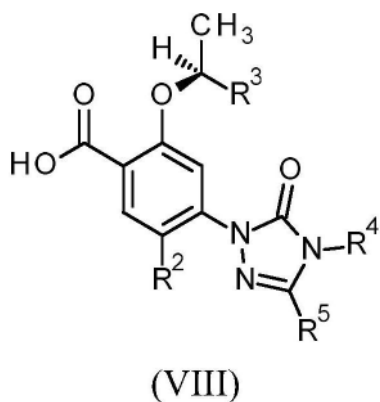


[6529] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如项1-8中任一项所定义,

[6530] 然后任选地用相应的(i)溶剂和/或(ii)碱或酸将所述化合物转化为溶剂合物、盐和/或所述盐的溶剂合物。

[6531] 10. 式(VIII)的中间体化合物

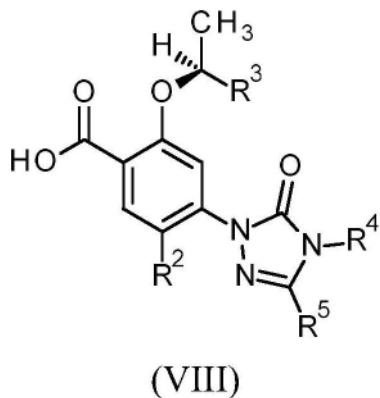
[6532]



[6533] 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如项1-8中任一项所定义的通式(I)化合物中所定义。

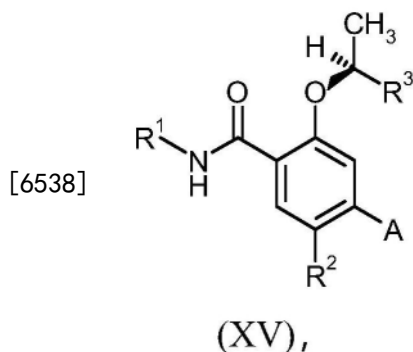
[6534] 11. 通式(VIII)化合物在制备项1-8中任一项的通式(I)化合物中的用途

[6535]



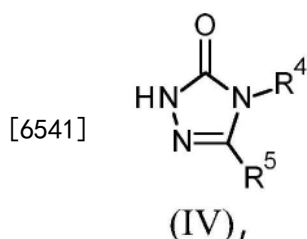
[6536] 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如项1-8中任一项所定义的通式(I)化合物中所定义。

[6537] 12. 制备项1-8中任一项的通式(I)化合物的方法, 所述方法包括以下步骤: 使通式(XV)的中间体化合物:



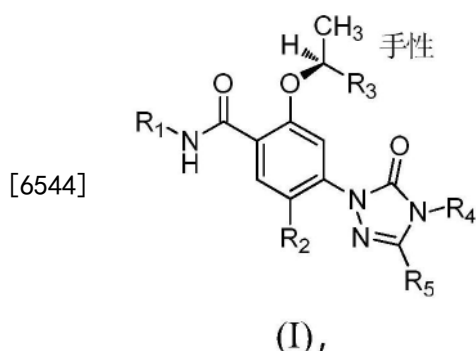
[6539] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如项1-8中任一项的通式(I)化合物所定义和A表示氯、溴或碘原子,

[6540] 与通式(IV)化合物反应:



[6542] 其中 R^4 和 R^5 如项1-8中任一项的通式(I)化合物所定义,

[6543] 由此得到通式(I)化合物:



[6545] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如项1-8中任一项的通式(I)化合物所定义,

[6546] 然后任选地用相应的(i)溶剂和/或(ii)碱或酸将所述化合物转化为溶剂合物、盐和/或所述盐的溶剂合物。

[6547] 13. 根据项1-8中任一项的通式(I)化合物, 其用于治疗或预防疾病。

[6548] 14. 药物组合物, 其包含项1-8中任一项的通式(I)化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[6549] 15. 药物组合, 其包含:

- [6550] • 一种或多种第一活性成分, 特别是项1-8中任一项的通式(I)化合物, 和
- [6551] • 一种或多种其他活性成分, 特别是抗癌剂。

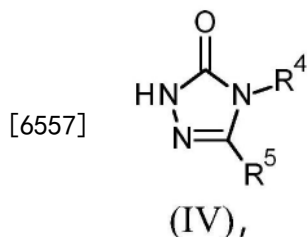
[6552] 16. 项1-8中任一项的通式(I)化合物在治疗或预防疾病中的用途。

[6553] 17. 根据项13或16的用途, 其中所述疾病为过度增殖和/或炎症性疾病。

[6554] 18. 根据项17的用途, 其中所述疾病为癌症。

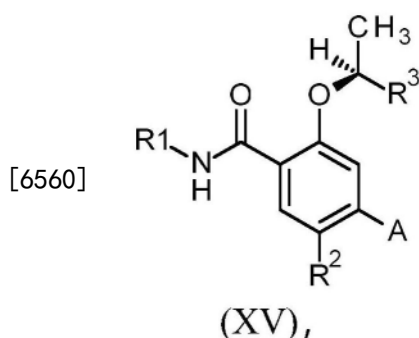
[6555] 19. 根据项18的用途, 其中所述癌症选自急性髓性白血病、乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、神经胶质肉瘤、头颈癌、肝细胞癌、白血病、肺癌、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌和肉瘤。

[6556] 20. 通式 (IV) 化合物在制备项1-8中任一项的通式 (I) 化合物中的用途:



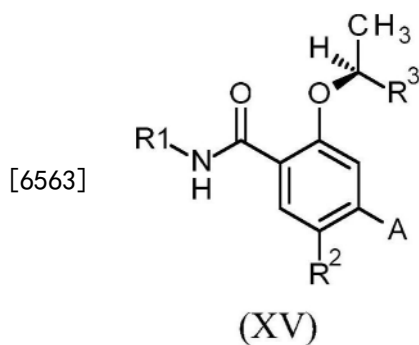
[6558] 其中R⁴和R⁵如项1-8中任一项的通式 (I) 化合物所定义。

[6559] 21. 通式 (XV) 化合物在制备项1-8中任一项的通式 (I) 化合物中的用途:



[6561] 其中R¹、R²和R³如项1-8中任一项的通式 (I) 化合物所定义和A代表氯、溴或碘原子。

[6562] 22. 式 (XV) 的中间体化合物:



[6564] 其中R¹、R²和R³如项1-8中任一项的通式 (I) 化合物所定义和A表示氯、溴或碘原子。

[6565] 23. 在癌细胞中抑制细胞增殖或活力的方法, 所述方法包括将该细胞与上述任一项的化合物接触, 从而抑制细胞增殖或活力。

[6566] 24. 用于抑制二氢乳清酸脱氢酶 (DHODH) 酶活性的方法, 所述方法包括将DHODH与上述任一项的化合物接触, 从而抑制DHODH酶活性。

[6567] 25. 在受试者中治疗淋巴瘤的方法, 所述方法包括向该受试者给药有效量的上述任一项的化合物, 从而治疗淋巴瘤。

[6568] 26. 根据项25的方法, 其中所述淋巴瘤选自AIDS-相关的淋巴瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤 (CLL)、非霍奇金淋巴瘤 (NHL)、T-非霍奇金淋巴瘤 (T-NHL)、NHL亚型如弥漫性大细胞淋巴瘤 (DLBCL)、活化的B细胞DLBCL、生发中心B细胞DLBCL、双打击淋巴瘤和双表达淋

巴瘤;间变性大细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤、霍奇金病、套细胞淋巴瘤(MCL)、中枢神经系统淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤和慢性淋巴细胞淋巴瘤。

[6569] 27. 在受试者中治疗白血病的方法,所述方法包括向该受试者给药有效量的上述任一项的化合物,从而治疗白血病。

[6570] 28. 根据项25的方法,其中所述白血病选自急性成淋巴细胞白血病、急性髓性白血病、(急性)T细胞白血病、急性成淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、急性单核细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病、双表型B骨髓单核细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性骨髓系白血病、慢性髓性白血病、慢性粒单核细胞白血病、大颗粒淋巴细胞白血病、浆细胞白血病,以及骨髓增生异常综合征,其可发展成急性髓性白血病。