(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118043041 A
(43)申请公布日 2024.05.14

(21)申请号 202280064596.4
(22)申请日 2022.08.04
(30)优先权数据
63/229,858 2021.08.05 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.03.25
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/039466 2022.08.04
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/014908 EN 2023.02.09
(71)申请人 康蒂内乌姆医疗公司
地址 美国加利福尼亚
(72)发明人 J·R·罗坡 A·C-Y·陈 熊意风
T·施拉德尔 L·瓦尔德斯
(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司 72002
专利代理师 左路
(51)Int.Cl.
A61K 31/33(2006.01)
A61K 31/395(2006.01)
A61K 31/495(2006.01)

权利要求书36页 说明书390页

(54)发明名称

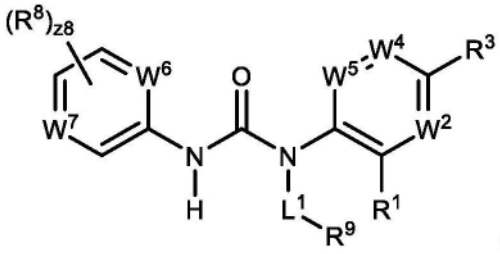
LPAR1拮抗剂及其用途

(57)摘要

本文尤其描述了LPAR1拮抗剂及其用途。

CN 118043041 A

1.一种化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有下式:



(I);

其中

L^1为键或经取代或未经取代的C_1-C_5亚烷基;

R^1为未经取代的C_2-C_5烷基;

W^2为N或C(R^2);

R^2为氢、卤素、-CX^2_3、-CHX^2_2、-CH_2X^2、-OCX^2_3、-OCH_2X^2、-$OCHX^2_2$、-CN、-$SO_{n2}R^{2D}$、-$SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、-$NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、-$ONR^{2A}R^{2B}$、-$NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、-$NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$、-$N(O)_{m2}$、-$NR^{2A}R^{2B}$、-$C(O)R^{2C}$、-$C(O)OR^{2C}$、-$C(O)NR^{2A}R^{2B}$、-$OR^{2D}$、-$SR^{2D}$、-$NR^{2A}SO_2R^{2D}$、-$NR^{2A}C(O)R^{2C}$、-$NR^{2A}C(O)OR^{2C}$、-$NR^{2A}OR^{2C}$、-$SF_5$、-$N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;

R^3为氢、卤素、-CX^3_3、-CHX^3_2、-CH_2X^3、-OCX^3_3、-OCH_2X^3、-$OCHX^3_2$、-CN、-$SO_{n3}R^{3D}$、-$SO_{v3}NR^{3A}R^{3B}$、-$NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$、-$ONR^{3A}R^{3B}$、-$NHC(O)NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$、-$NHC(O)NR^{3A}R^{3B}$、-$N(O)_{m3}$、-$NR^{3A}R^{3B}$、-$C(O)R^{3C}$、-$C(O)OR^{3C}$、-$C(O)NR^{3A}R^{3B}$、-$OR^{3D}$、-$SR^{3D}$、-$NR^{3A}SO_2R^{3D}$、-$NR^{3A}C(O)R^{3C}$、-$NR^{3A}C(O)OR^{3C}$、-$NR^{3A}OR^{3C}$、-$SF_5$、-$N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;

W^4为N或C(R^4);

R^4为氢、卤素、-CX^4_3、-CHX^4_2、-CH_2X^4、-OCX^4_3、-OCH_2X^4、-$OCHX^4_2$、-CN、-$SO_{n4}R^{4D}$、-$SO_{v4}NR^{4A}R^{4B}$、-$NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$、-$ONR^{4A}R^{4B}$、-$NHC(O)NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$、-$NHC(O)NR^{4A}R^{4B}$、-$N(O)_{m4}$、-$NR^{4A}R^{4B}$、-$C(O)R^{4C}$、-$C(O)OR^{4C}$、-$C(O)NR^{4A}R^{4B}$、-$OR^{4D}$、-$SR^{4D}$、-$NR^{4A}SO_2R^{4D}$、-$NR^{4A}C(O)R^{4C}$、-$NR^{4A}C(O)OR^{4C}$、-$NR^{4A}OR^{4C}$、-$SF_5$、-$N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;

W^5为N或C(R^5);

R^5为氢、卤素、-CX^5_3、-CHX^5_2、-CH_2X^5、-OCX^5_3、-OCH_2X^5、-$OCHX^5_2$、-CN、-$SO_{n5}R^{5D}$、-$SO_{v5}NR^{5A}R^{5B}$、-$NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$、-$ONR^{5A}R^{5B}$、-$NHC(O)NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$、-$NHC(O)NR^{5A}R^{5B}$、-$N(O)_{m5}$、-$NR^{vA}R^{5B}$、-$C(O)R^{5C}$、-$C(O)OR^{5C}$、-$C(O)NR^{5A}R^{5B}$、-$OR^{5D}$、-$SR^{5D}$、-$NR^{5A}SO_2R^{5D}$、-$NR^{5A}C(O)R^{5C}$、-$NR^{5A}C(O)OR^{5C}$、-$NR^{5A}OR^{5C}$、-$SF_5$、-$N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;

R^2和R^3取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;

R^3和R^4取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

R^4和R^5取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

W^6为N或$C(R^6)$；

R^6为氢、卤素、$-CX^6_3$、$-CHX^6_2$、$-CH_2X^6$、$-OCX^6_3$、$-OCH_2X^6$、$-OCHX^6_2$、-CN、$-SO_{n6}R^{6D}$、$-SO_{v6}NR^{6A}R^{6B}$、$-NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、$-ONR^{6A}R^{6B}$、$-NHC(O)NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、$-NHC(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-N(O)_{m6}$、$-NR^{6A}R^{6B}$、$-C(O)R^{6C}$、$-C(O)OR^{6C}$、$-C(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-OR^{6D}$、$-SR^{6D}$、$-NR^{6A}SO_2R^{6D}$、$-NR^{6A}C(O)R^{6C}$、$-NR^{6A}C(O)OR^{6C}$、$-NR^{6A}OR^{6C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

W^7为N、N^+-O-或$C(R^7)$；

R^7为氢、卤素、$-CX^7_3$、$-CHX^7_2$、$-CH_2X^7$、$-OCX^7_3$、$-OCH_2X^7$、$-OCHX^7_2$、-CN、$-SO_{n7}R^{7D}$、$-SO_{v7}NR^{7A}R^{7B}$、$-NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、$-ONR^{7A}R^{7B}$、$-NHC(O)NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、$-NHC(O)NR^{7A}R^{7B}$、$-N(O)_{m7}$、$-NR^{7A}R^{7B}$、$-C(O)R^{7C}$、$-C(O)OR^{7C}$、$-C(O)NR^{7A}R^{7B}$、$-OR^{7D}$、$-SR^{7D}$、$-NR^{7A}SO_2R^{7D}$、$-NR^{7A}C(O)R^{7C}$、$-NR^{7A}C(O)OR^{7C}$、$-NR^{7A}OR^{7C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

R^8独立地为卤素、$-CX^8_3$、$-CHX^8_2$、$-CH_2X^8$、$-OCX^8_3$、$-OCH_2X^8$、$-OCHX^8_2$、-CN、$-SO_{n8}R^{8D}$、$-SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$、$-NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-ONR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-N(O)_{m8}$、$-NR^{8A}R^{8B}$、$-C(O)R^{8C}$、$-C(O)OR^{8C}$、$-C(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-OR^{8D}$、$-SR^{8D}$、$-NR^{8A}SO_2R^{8D}$、$-NR^{8A}C(O)R^{8C}$、$-NR^{8A}C(O)OR^{8C}$、$-NR^{8A}OR^{8C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；两个R^8取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

R^9为经取代或未经取代的环烷基、或经取代或未经取代的杂环烷基；

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}和R^{8D}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{3A}和R^{3B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{4A}和R^{4B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{5A}和R^{5B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{6A}和R^{6B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的$R7^A$和$R7^B$取代基能

够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{8A}和R^{8B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;

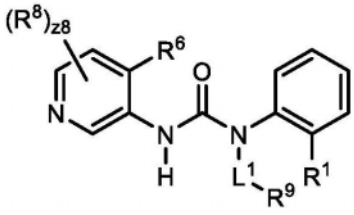
X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7和X^8独立地为-F、-Cl、-Br或-I;

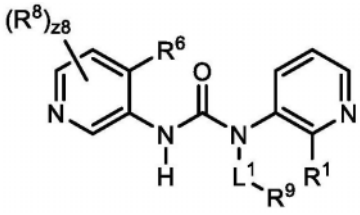
n2、n3、n4、n5、n6、n7和n8独立地为0至4的整数;

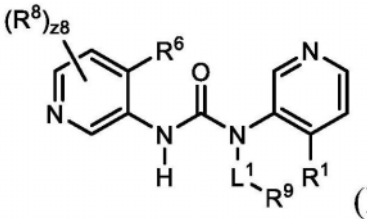
m2、m3、m4、m5、m6、m7、m8、v2、v3、v4、v5、v6、v7和v8独立地为1或2;并且

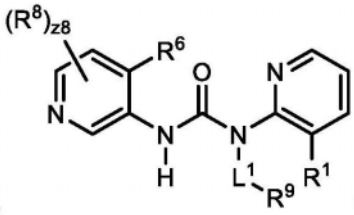
z8为0至3的整数。

2.根据权利要求1所述的化合物,其具有下式:

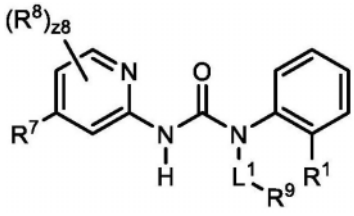

(I-1a)、

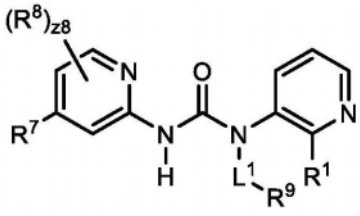

(I-1b)、

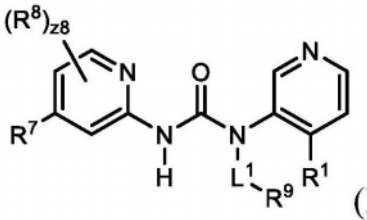

(I-1c)或

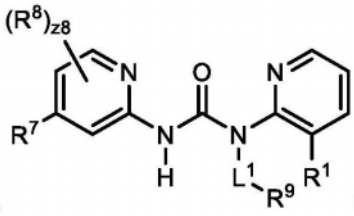

(I-1d)。

3.根据权利要求1所述的化合物,其具有下式:

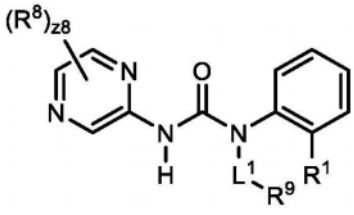
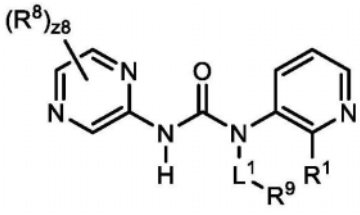
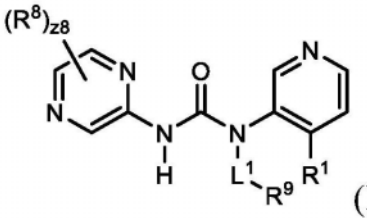
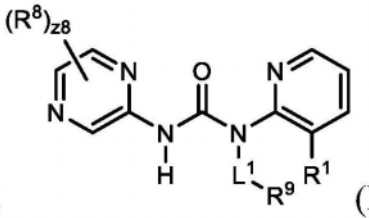

(I-2a)、


(I-2b)、

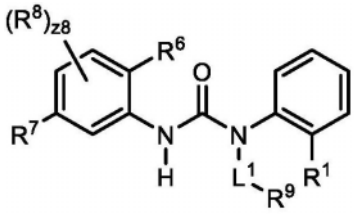
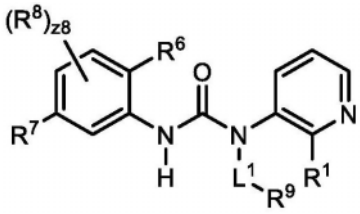
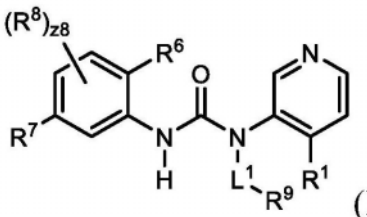
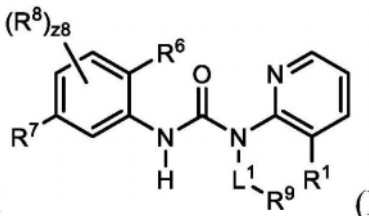

(I-2c)或


(I-2d)。

4.根据权利要求1所述的化合物,其具有下式:


(I-3a) 、

(I-3b) 、

(I-3c)或

(I-3d)。

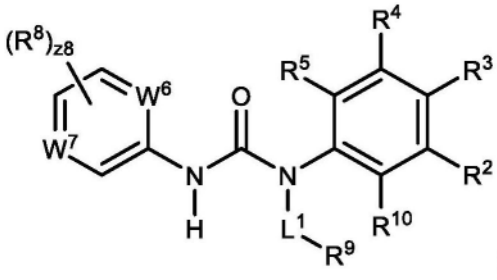
5.根据权利要求1所述的化合物,其具有下式:


(I-4a) 、

(I-4b) 、

(I-4c)或

(I-4d)。

6.根据权利要求1所述的化合物,其中R^1为未经取代的C_3烷基。

7.根据权利要求1所述的化合物,其中R^1为异丙基。

8.一种化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有下式:


(II);

其中

L^1为键或经取代或未经取代的C_1-C_5亚烷基;

R^2为氢、卤素、-CX^2_3、-CHX^2_2、-CH_2X^2、-OCX^2_3、-OCH_2X^2、-$OCHX^2_2$、-CN、-$SO_{n2}R^{2D}$、-$SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、-$NR^2CNR^{2A}R^{2B}$、-$ONR^{2A}R^{2B}$、-$NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、-$NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$、-$N(O)_{m2}$、-$NR^{2A}R^{2B}$、-$C(O)R^{2C}$、-$C(O)OR^{2C}$、-$C(O)NR^{2A}R^{2B}$、-$OR^{2D}$、-$SR^{2D}$、-$NR^{2A}SO_2R^{2D}$、-$NR^{2A}C(O)R^{2C}$、-$NR^{2A}C(O)OR^{2C}$、-$NR^{2A}OR^{2C}$、-$SF_5$、-$N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;

R^3为氢、卤素、-CX^3_3、-CHX^3_2、-CH_2X^3、-OCX^3_3、-OCH_2X^3、-$OCHX^3_2$、-CN、-$SO_{n3}R^{3D}$、-

$SO_{v3}NR^{3A}R^{3B}$、$-NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$、$-ONR^{3A}R^{3B}$、$-NHC(O)NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$、$-NHC(O)NR^{3A}R^{3B}$、$-N(O)_{m3}$、$-NR^{3A}R^{3B}$、$-C(O)R^{3C}$、$-C(O)OR^{3C}$、$-C(O)NR^{3A}R^{3B}$、$-OR^{3D}$、$-SR^{3D}$、$-NR^{3A}SO_2R^{3D}$、$-NR^{3A}C(O)R^{3C}$、$-NR^{3A}C(O)OR^{3C}$、$-NR^{3A}OR^{3C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

R^4为氢、卤素、$-CX^4_3$、$-CHX^4_2$、$-CH_2X^4$、$-OCX^4_3$、$-OCH_2X^4$、$-OCHX^4_2$、$-CN$、$-SO_{n4}R^{4D}$、$-SO_{v4}NR^{4A}R^{4B}$、$-NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$、$-ONR^{4A}R^{4B}$、$-NHC(O)NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$、$-NHC(O)NR^{4A}R^{4B}$、$-N(O)_{m4}$、$-NR^{4A}R^{4B}$、$-C(O)R^{4C}$、$-C(O)OR^{4C}$、$-C(O)NR^{4A}R^{4B}$、$-OR^{4D}$、$-SR^{4D}$、$-NR^{4A}SO_2R^{4D}$、$-NR^{4A}C(O)R^{4C}$、$-NR^{4A}C(O)OR^{4C}$、$-NR^{4A}OR^{4C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

R^5为氢、卤素、$-CX^5_3$、$-CHX^5_2$、$-CH_2X^5$、$-OCX^5_3$、$-OCH_2X^5$、$-OCHX^5_2$、$-CN$、$-SO_{n5}R^{5D}$、$-SO_{v5}NR^{5A}R^{5B}$、$-NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$、$-ONR^{5A}R^{5B}$、$-NHC(O)NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$、$-NHC(O)NR^{5A}R^{5B}$、$-N(O)_{m5}$、$-NR^{5A}R^{5B}$、$-C(O)R^{5C}$、$-C(O)OR^{5C}$、$-C(O)NR^{5A}R^{5B}$、$-OR^{5D}$、$-SR^{5D}$、$-NR^{5A}SO_2R^{5D}$、$-NR^{5A}C(O)R^{5C}$、$-NR^{5A}C(O)OR^{5C}$、$-NR^{5A}OR^{5C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

R^2和R^3取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

R^3和R^4取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

R^4和R^5取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

W^6为N或$C(R^6)$；

R^6为氢、卤素、$-CX^6_3$、$-CHX^6_2$、$-CH_2X^6$、$-OCX^6_3$、$-OCH_2X^6$、$-OCHX^6_2$、$-CN$、$-SO_{n6}R^{6D}$、$-SO_{v6}NR^{6A}R^{6B}$、$-NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、$-ONR^{6A}R^{6B}$、$-NHC(O)NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、$-NHC(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-N(O)_{m6}$、$-NR^{6A}R^{6B}$、$-C(O)R^{6C}$、$-C(O)OR^{6C}$、$-C(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-OR^{6D}$、$-SR^{6D}$、$-NR^{6A}SO_2R^{6D}$、$-NR^{6A}C(O)R^{6C}$、$-NR^{6A}C(O)OR^{6C}$、$-NR^{6A}OR^{6C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

W^7为N、N^+-O-或$C(R^7)$；

R^7为氢、卤素、$-CX^7_3$、$-CHX^7_2$、$-CH_2X^7$、$-OCX^7_3$、$-OCH_2X^7$、$-OCHX^7_2$、$-CN$、$-SO_{n7}R^{7D}$、$-SO_{v7}NR^{7A}R^{7B}$、$-NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、$-ONR^{7A}R^{7B}$、$-NHC(O)NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、$-NHC(O)NR^{7A}R^{7B}$、$-N(O)_{m7}$、$-NR^{7A}R^{7B}$、$-C(O)R^{7C}$、$-C(O)OR^{7C}$、$-C(O)NR^{7A}R^{7B}$、$-OR^{7D}$、$-SR^{7D}$、$-NR^{7A}SO_2R^{7D}$、$-NR^{7A}C(O)R^{7C}$、$-NR^{7A}C(O)OR^{7C}$、$-NR^{7A}OR^{7C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

R^8独立地为卤素、$-CX^8_3$、$-CHX^8_2$、$-CH_2X^8$、$-OCX^8_3$、$-OCH_2X^8$、$-OCHX^8_2$、$-CN$、$-SO_{n8}R^{8D}$、$-SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$、$-NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-ONR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-N(O)_{m8}$、$-NR^{8A}R^{8B}$、$-C$

(O)R^{8C}、-C(O)OR^{8C}、-C(O)$NR^{8A}R^{8B}$、-OR^{8D}、-SR^{8D}、-$NR^{8A}SO_2R^{8D}$、-NR^{8A}C(O)R^{8C}、-NR^{8A}C(O)OR^{8C}、-$NR^{8A}OR^{8C}$、-SF_5、-N_3、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;两个R^8取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;

R^9为经取代或未经取代的环烷基、或经取代或未经取代的杂环烷基;

R^{10}为氢、卤素、-CX^{10}_3、-CHX^{10}_2、-CH_2X^{10}、-OCX^{10}_3、-OCH_2X^{10}、-$OCHX^{10}_2$、-CN、-$SO_{n10}R^{10D}$、-$SO_{v10}NR^{10A}R^{10B}$、-$NR^{10C}NR^{10}AR^{10B}$、-$ONR^{10}AR^{10B}$、-NHC(O)$NR^{10C}NR^{10A}R^{10B}$、-NHC(O)$NR^{10A}R^{10B}$、-N(O)$_{m10}$、-$NR^{10A}R^{10B}$、-C(O)R^{10C}、-C(O)OR^{10C}、-C(O)$NR^{10A}R^{10B}$、-OR^{10D}、-SR^{10D}、-$NR^{10A}SO_2R^{10D}$、-NR^{10A}C(O)R^{10C}、-NR^{10A}C(O)OR^{10C}、-$NR^{10A}OR^{10C}$、-SF_5、-N_3、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;

R^{10}和R^2取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}、R^{8D}、R^{10A}、R^{10B}、R^{10C}和R^{10D}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{3A}和R^{3B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{4A}和R^{4B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{5A}和R^{5B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{6A}和R^{6B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{7A}和R^{7B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{8A}和R^{8B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{10A}和R^{10B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;

X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7、X^8和X^{10}独立地为-F、-Cl、-Br或-I;

n2、n3、n4、n5、n6、n7、n8和n10独立地为0至4的整数;

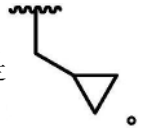
m2、m3、m4、m5、m6、m7、m8、m10、v2、v3、v4、v5、v6、v7、v8和v10独立地为1或2;并且

z8为0至3的整数;

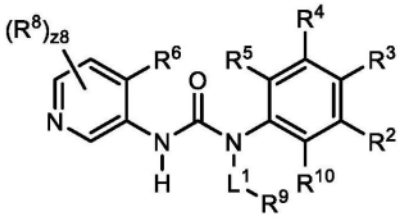
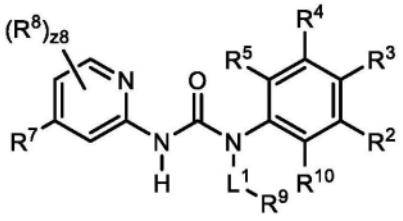
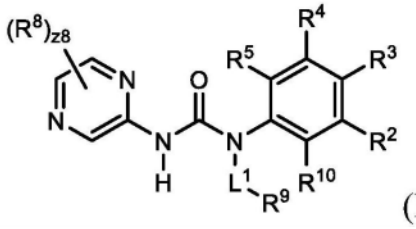
其中W^6或W^7中的至少一者为N;

其中如果W^6为C(R^6)或W^7为C(R^7),则R^{10}不是氢;

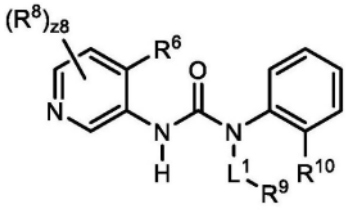
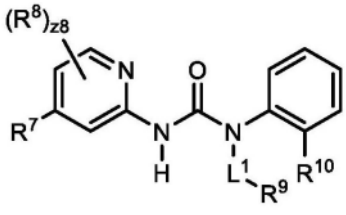
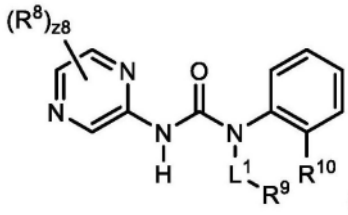
其中如果W^6和W^7均为N,则R^3不是-S(O)$_2CH_3$;并且

其中如果W^6为CH且W^7为N,则-L^1-R^9不是  。

9.根据权利要求8所述的化合物,其具有下式:


(II-1a)、

(II-2a)或

(II-3a)。

10.根据权利要求8所述的化合物,其具有下式:


(II-1b)、

(II-2b)或

(II-3b)。

11.根据权利要求8所述的化合物,其中R^{10}为氢或未经取代的C_1-C_6烷基。

12.根据权利要求8所述的化合物,其中R^{10}为异丙基。

13.根据权利要求1所述的化合物,其中R^6为氢、-$OCHF_2$、未经取代的C_1-C_6烷基或未经取代的2至6元杂烷基。

14.根据权利要求1所述的化合物,其中R^6为氢、-$OCHF_2$、未经取代的甲氧基或未经取代的异丙氧基。

15.根据权利要求1所述的化合物,其中R^7为氢、-F、-Cl、-Br或-$OCHF_2$。

16.根据权利要求1所述的化合物,其中R^8独立地为卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、-CN、-SO_3H、-OSO_3H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-NO_2、-NH_2、-C(O)H、-C(O)OH、-$CONH_2$、-OH、-SH、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-SF_5、-N_3、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

17.根据权利要求1所述的化合物,其中R^8独立地为卤素、-CF_3、-CHF_2、-CN、-$OCHF_2$、-C(O)R^{8C}、-C(O)OR^{8C}、-OR^{8D}、未经取代的C_1-C_6烷基、未经取代的2至8元杂烷基、未经取代的C_3-C_8环烷基或未经取代的苯基。

18.根据权利要求17所述的化合物,其中R^{8C}独立地为氢或未经取代的C_1-C_6烷基。

19.根据权利要求17所述的化合物,其中R^{8D}独立地为未经取代的C_1-C_6烷基。

20.根据权利要求1所述的化合物,其中R^8独立地为-F、-Cl、-Br、-CF_3、-CHF_2、-CN、-C(O)H、-C(O)OCH_3、-$OCHF_2$、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-OCH_2CF_3、-$OCH(CH_3)CH_2OCH_3$、-OCH_2CHF_2、未经取代的甲基、未经取代的环丙基或未经取代的苯基。

21.根据权利要求1所述的化合物,其中两个R^8取代基接合以形成未经取代的C_5环烷基。

22.根据权利要求1所述的化合物,其中L^1为键或未经取代的C_1-C_5亚烷基。

23.根据权利要求1所述的化合物,其中L^1为键。

24.根据权利要求1所述的化合物,其中L^1为未经取代的亚甲基。

25.根据权利要求1所述的化合物,其中R^9为R^{11}-取代的或未经取代的环烷基或R^{11}-取代的或未经取代的杂环烷基;

R^{11}独立地为氧代基、卤素、-CX^{11}_3、-CHX^{11}_2、-CH_2X^{11}、-OCX^{11}_3、-OCH_2X^{11}、-$OCHX^{11}_2$、-CN、-$SO_{n11}R^{11D}$、-$SO_{v11}NR^{11A}R^{11B}$、-$NR^{11C}NR^{11A}R^{11B}$、-$ONR^{11A}R^{11B}$、-NHC(O)$NR^{11C}NR^{11A}R^{11B}$、-NHC(O)$NR^{11A}R^{11B}$、-N(O)$_{m11}$、-$NR^{11A}R^{11B}$、-C(O)R^{11C}、-C(O)OR^{11C}、-C(O)$NR^{11A}R^{11B}$、-OR^{11D}、-SR^{11D}、-$NR^{11A}SO_2R^{11D}$、-NR^{11A}C(O)R^{11C}、-NR^{11A}C(O)OR^{11C}、-$NR^{11A}OR^{11C}$、-SF_5、-N_3、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;两个R^{11}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;

R^{11A}、R^{11B}、R^{11C}和R^{11D}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{11A}和R^{11B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;

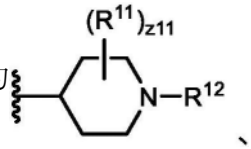
X^{11}独立地为-F、-Cl、-Br或-I;

n11独立地为0至4的整数;并且

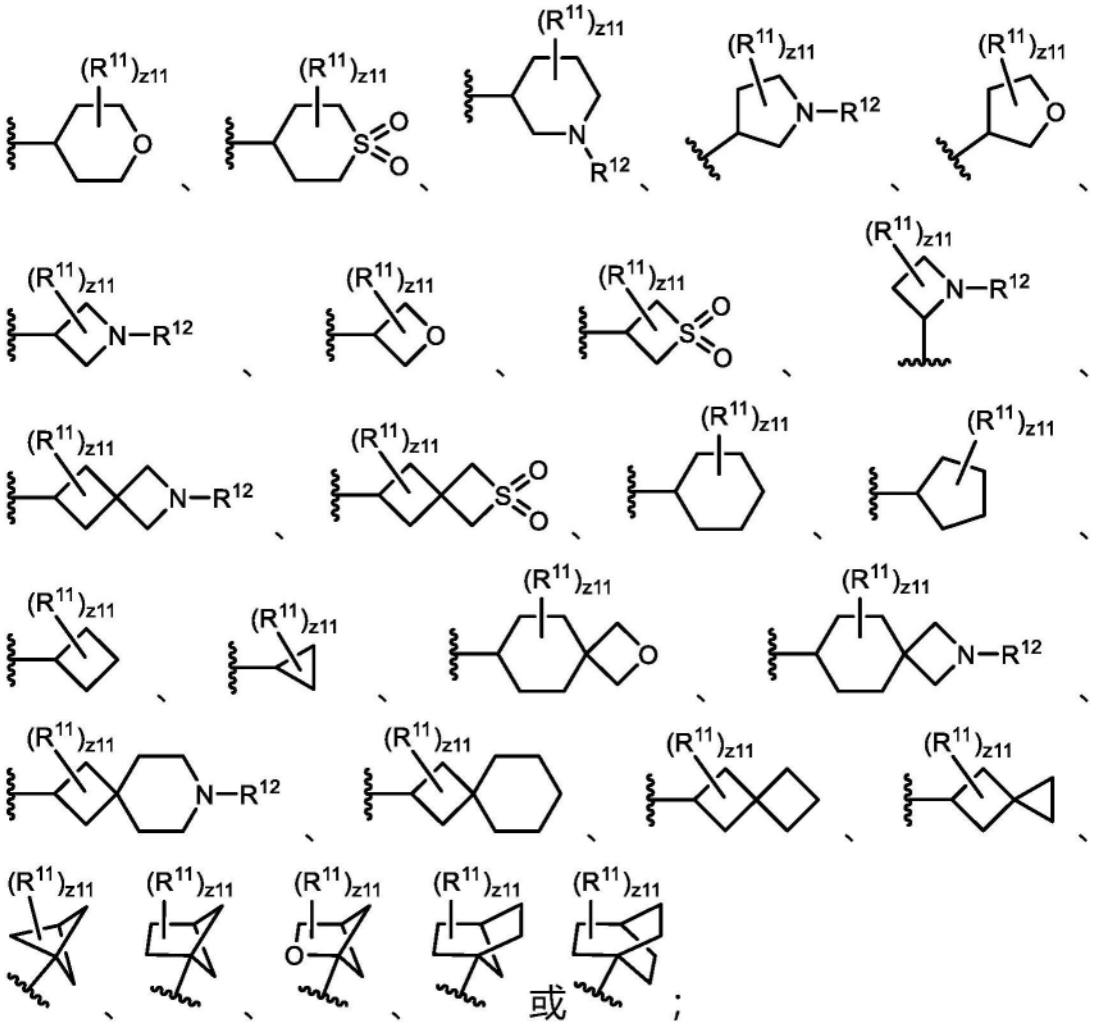
m11和v11独立地为1或2。

26.根据权利要求25所述的化合物,其中R^9为R^{11}-取代的或未经取代的C_3-C_8环烷基或R^{11}-取代的或未经取代的3至8元杂环烷基。

27.根据权利要求25所述的化合物,其中R^9为R^{11}-取代的或未经取代的螺环环烷基或R^{11}-取代的或未经取代的螺环杂环烷基。

28.根据权利要求25所述的化合物,其中R^9为 

、



或；

R^{12}为氢、卤素、-CX^{12}_3、-CHX^{12}_2、-CH_2X^{12}、-OCX^{12}_3、-OCH_2X^{12}、-$OCHX^{12}_2$、-$SO_{n12}R^{12D}$、-$SO_{v12}NR^{12A}R^{12B}$、-C(O)R^{12C}、-C(O)OR^{12C}、-C(O)$NR^{12A}R^{12B}$、-OR^{12D}、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

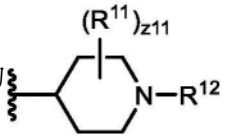
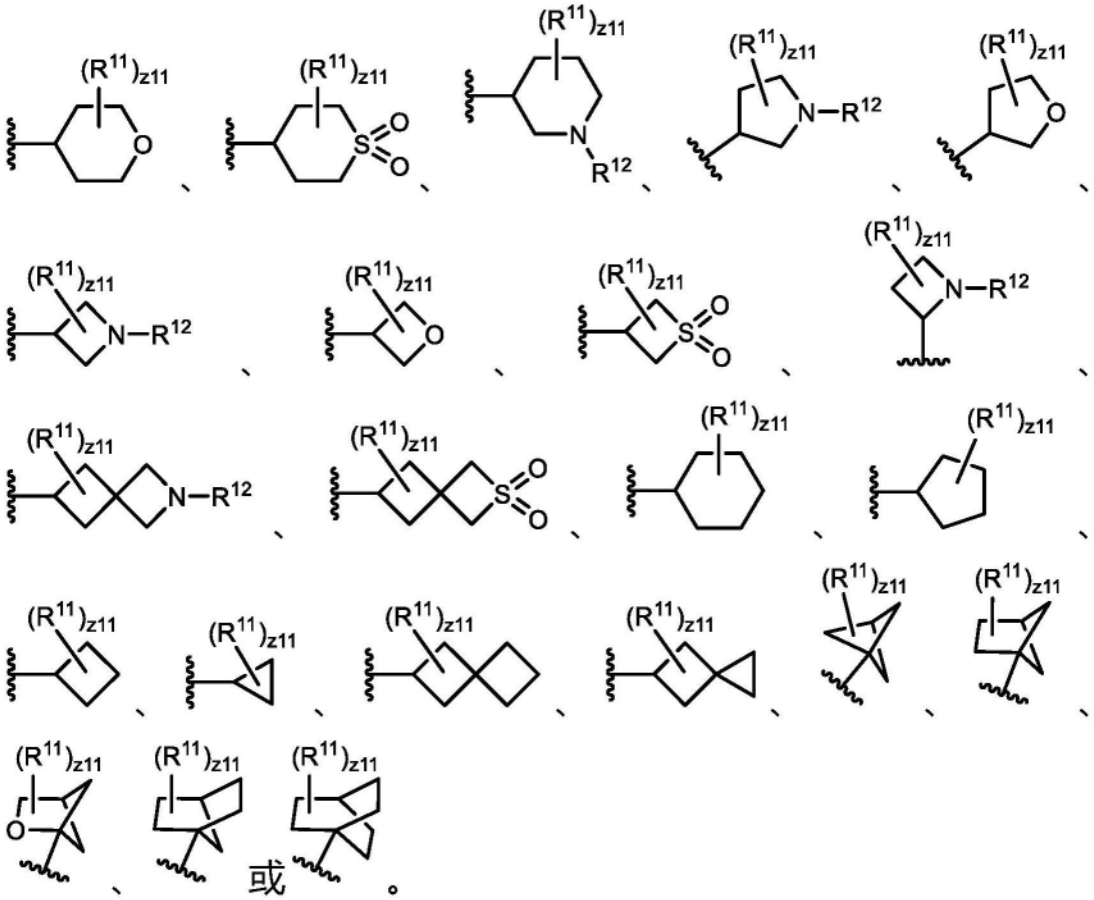
R^{12A}、R^{12B}、R^{12C}和R^{12D}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{12A}和R^{12B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基；

X^{12}独立地为-F、-Cl、-Br或-I；

n12独立地为0至4的整数；

v12独立地为1或2；并且

z11为0至13的整数。

29.根据权利要求28所述的化合物,其中R^9为  、  或。

30.根据权利要求25所述的化合物,其中R^{11}独立地为氧代基、卤素、-CX^{11}_3、-CHX^{11}_2、-CN、-$SO_{n11}R^{11D}$、-$C(O)R^{11C}$、-$C(O)OR^{11C}$、-$C(O)NR^{11A}R^{11B}$、-$C(O)R^{11C}$、-OR^{11D}、-$NR^{11A}SO_2R^{11D}$、-$NR^{11A}C(O)R^{11C}$、-$NR^{11A}C(O)OR^{11C}$、经取代或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代或未经取代的2至5元杂烷基、或经取代或未经取代的5至10元杂芳基。

31.根据权利要求30所述的化合物,其中R^{11A}独立地为氢或未经取代的C_1-C_6烷基;并且R^{11B}独立地为氢。

32.根据权利要求30所述的化合物,其中R^{11C}独立地为氢或未经取代的C_1-C_6烷基。

33.根据权利要求30所述的化合物,其中R^{11D}独立地为氢或未经取代的C_1-C_6烷基。

34.根据权利要求25所述的化合物,其中两个R^{11}取代基接合以形成经取代或未经取代的环烷基。

35.根据权利要求28所述的化合物,其中R^{12}为氢、-$C(O)R^{12C}$、-$SO_{n12}R^{12D}$、-$SO_{v12}NR^{12A}R^{12B}$、-$C(O)OR^{12C}$、-$C(O)NR^{12A}R^{12B}$、未经取代的C_1-C_6烷基、未经取代的C_3-C_8环烷基或未经取代的3至8元杂环烷基。

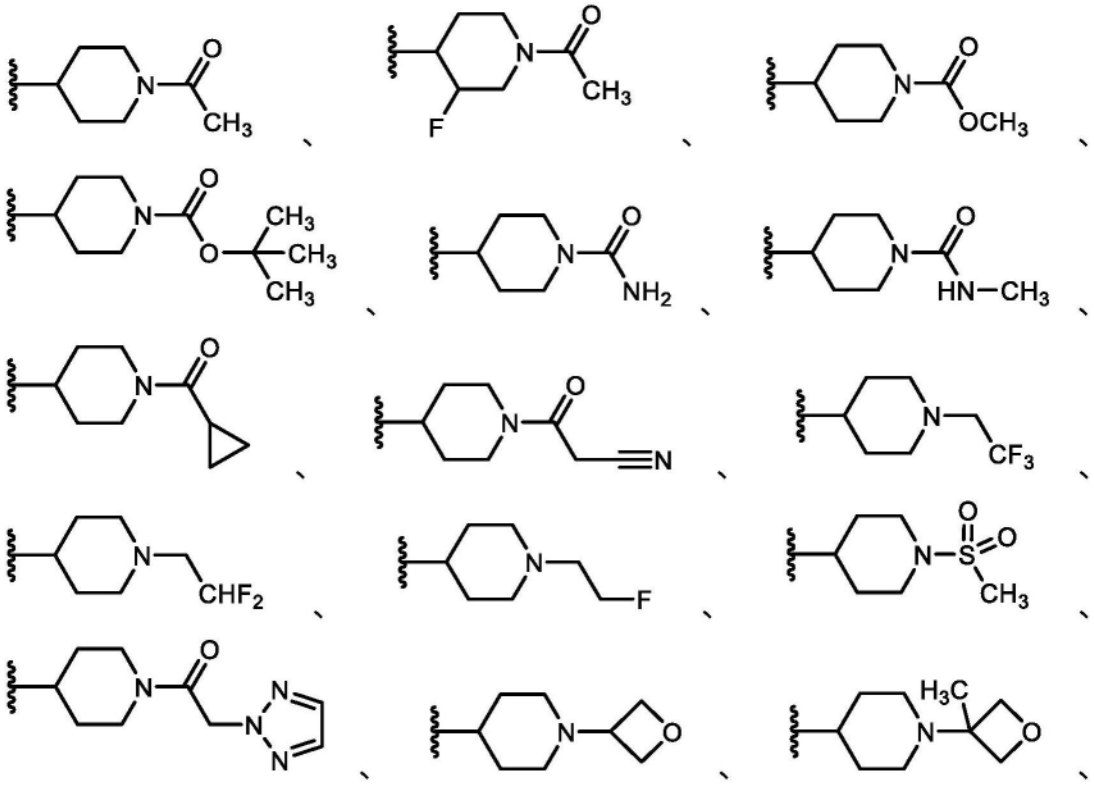
36.根据权利要求35所述的化合物,其中R^{12A}为氢、未经取代的C_1-C_6烷基或未经取代的C_3-C_8环烷基;并且R^{12B}为氢。

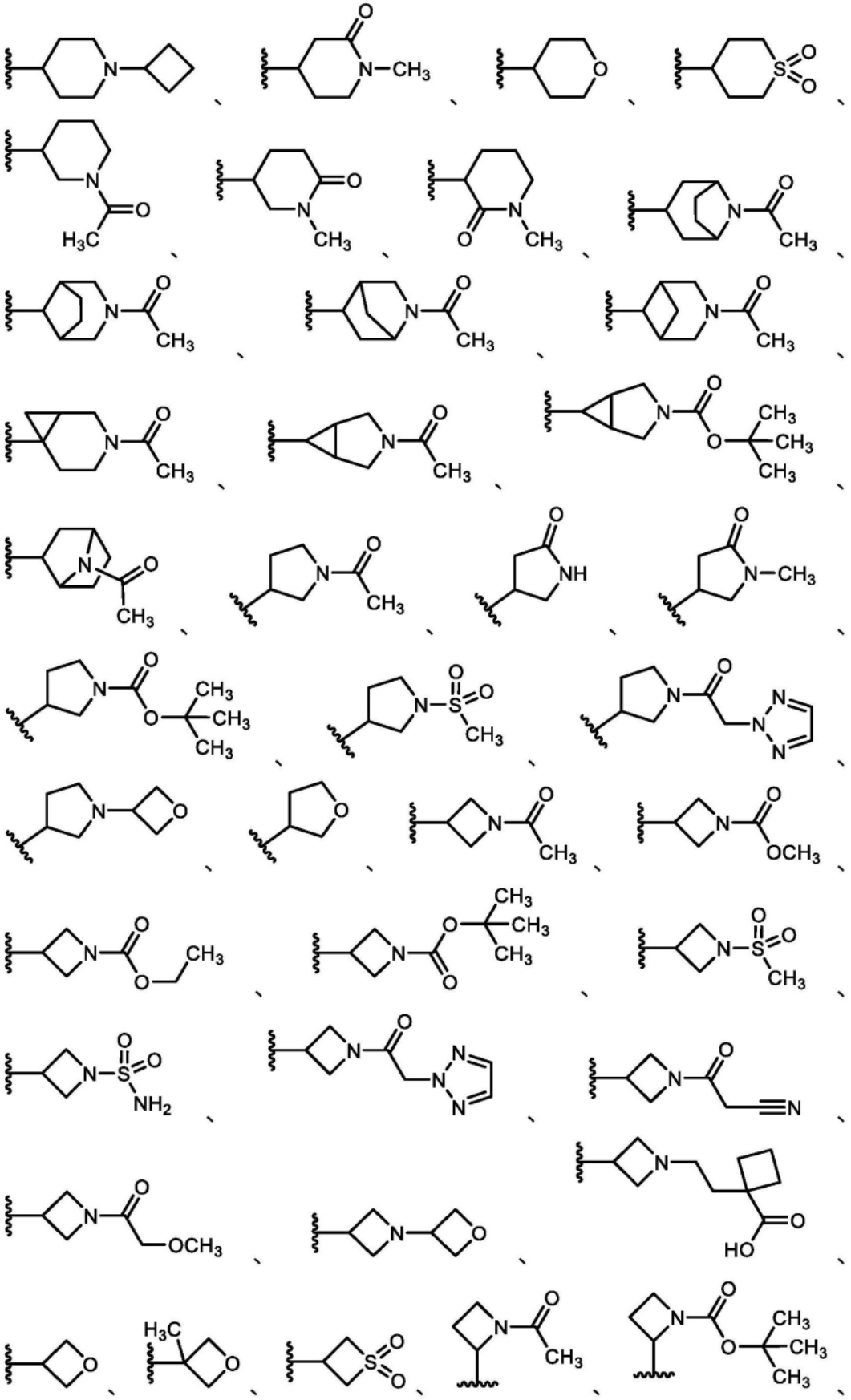
37.根据权利要求35所述的化合物,其中R^{12C}为经取代或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代

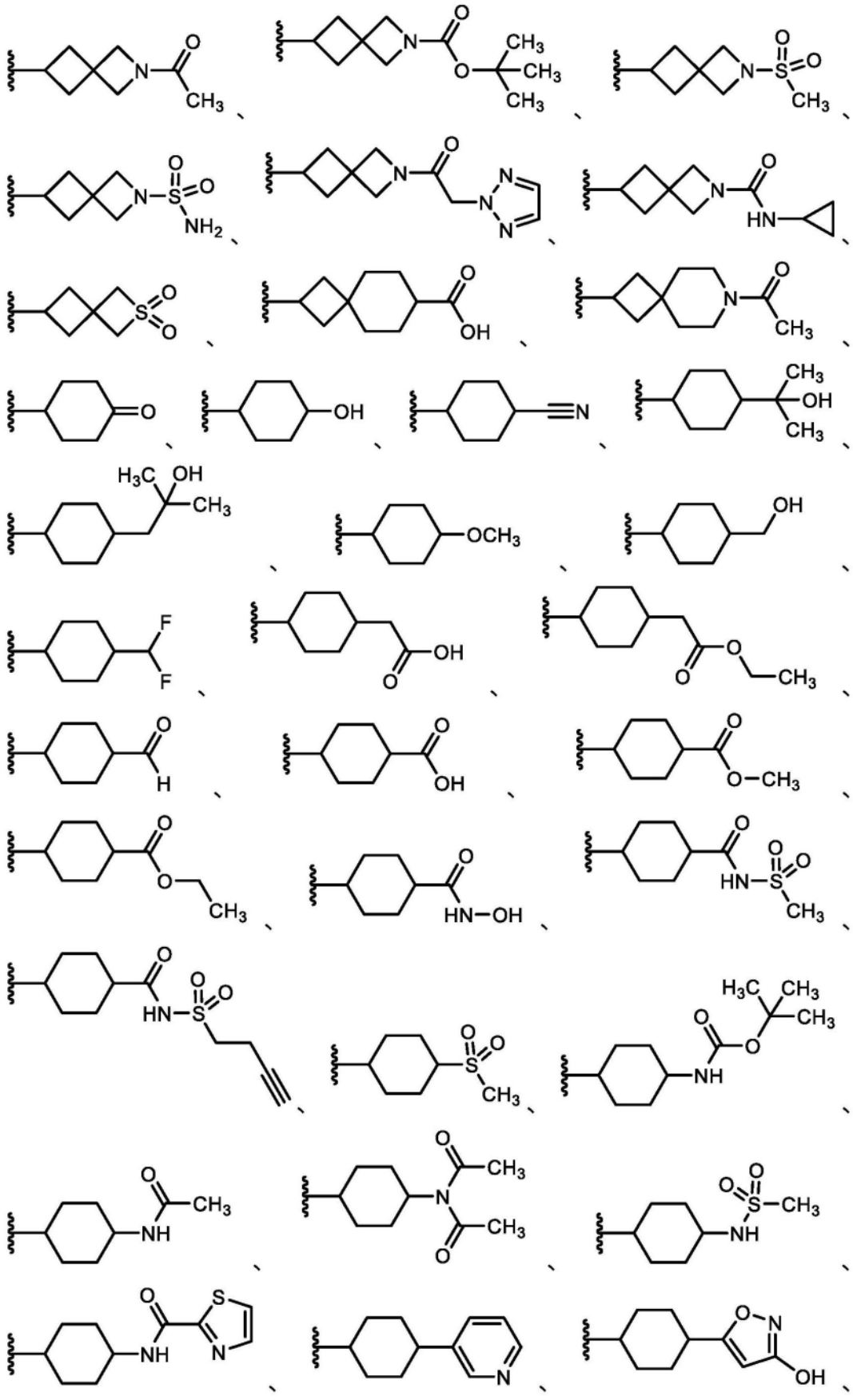
或未经取代的2至6元杂烷基、或经取代或未经取代的C_3-C_8环烷基。

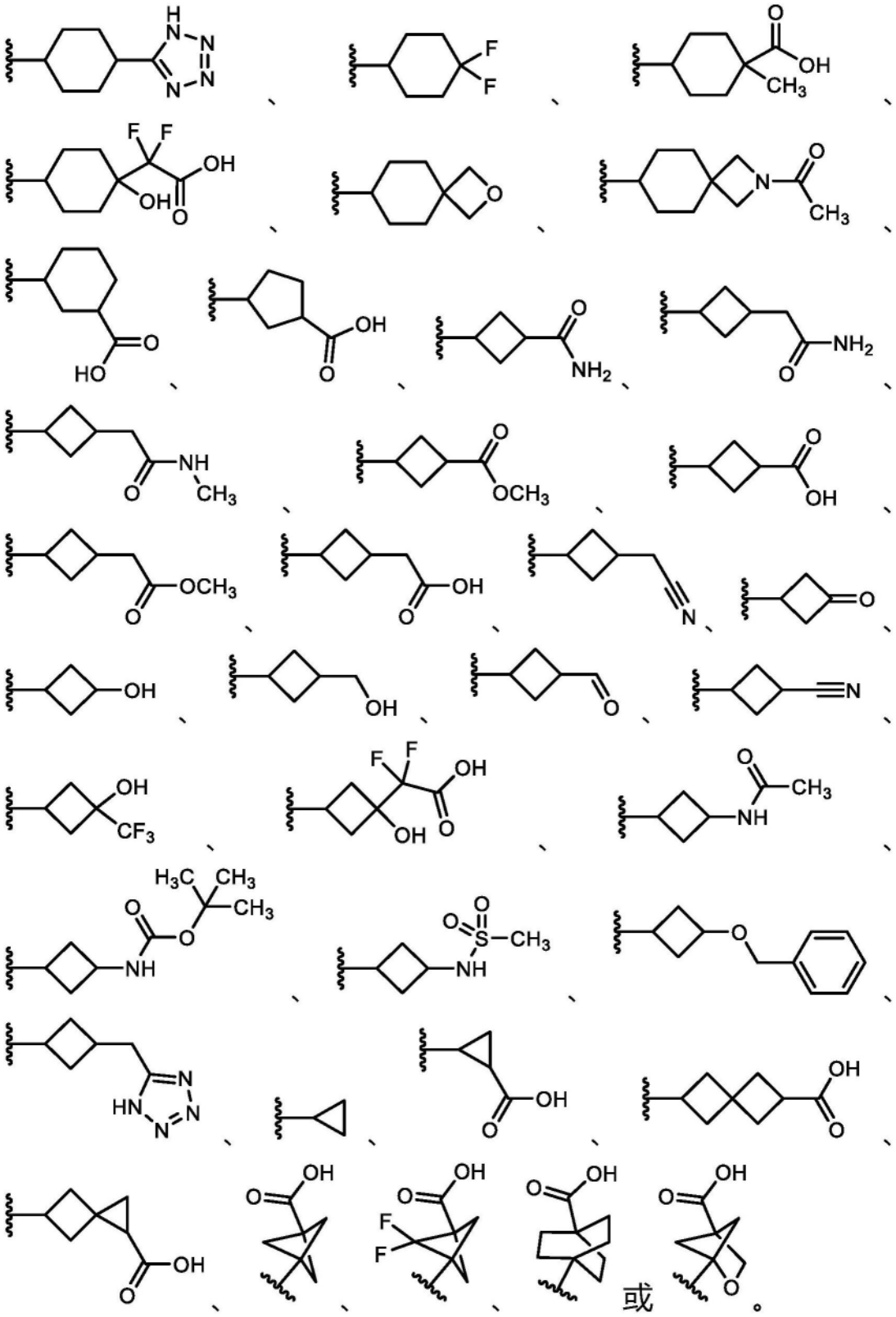
38.根据权利要求35所述的化合物,其中R^{12D}为未经取代的C_1-C_6烷基。

39.根据权利要求1所述的化合物,其中R^9为



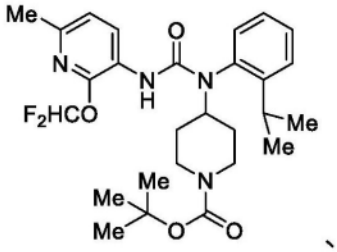
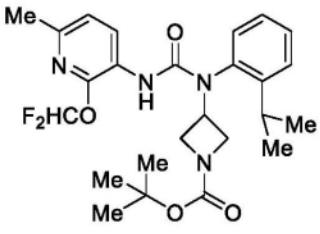
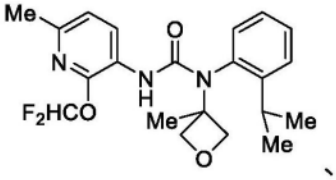
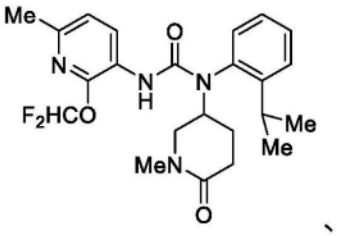
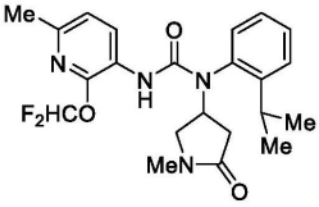
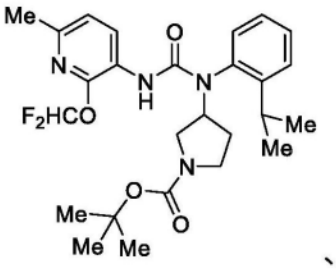
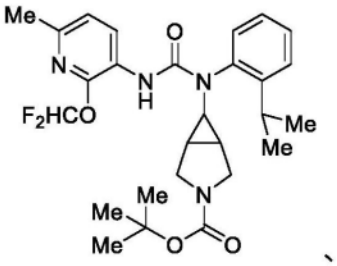
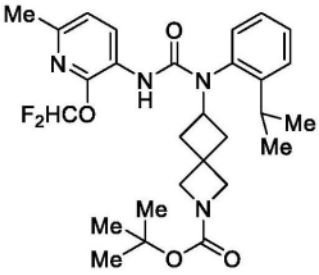
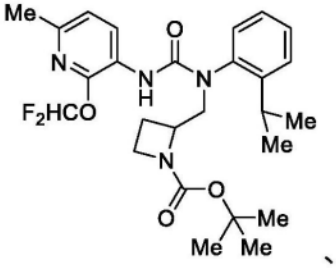
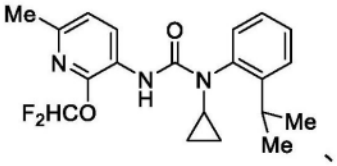
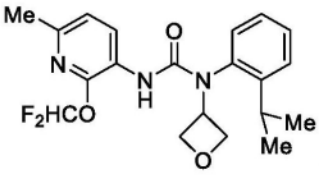
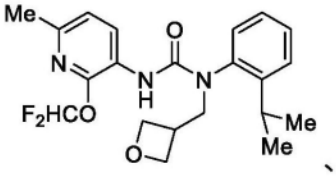
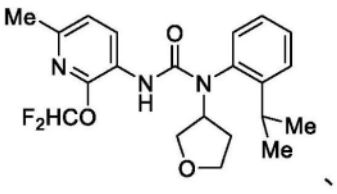
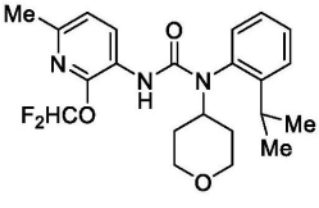
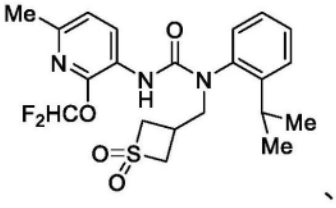
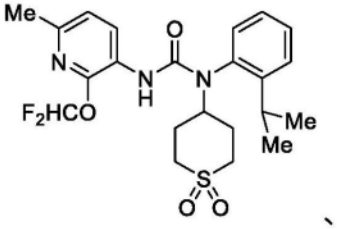
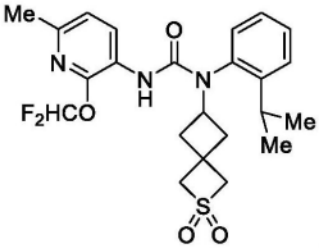
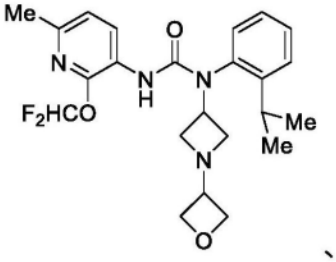
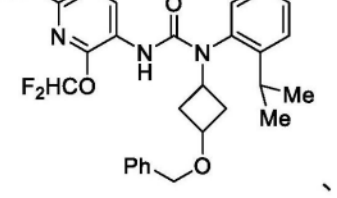
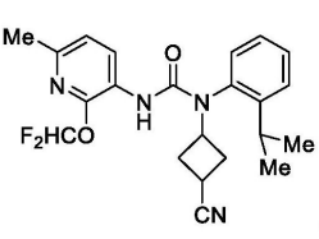
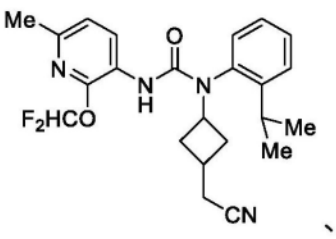


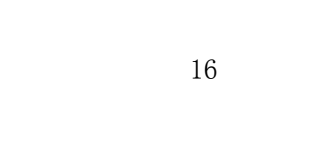


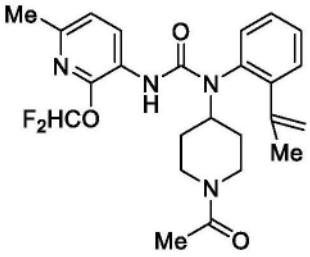


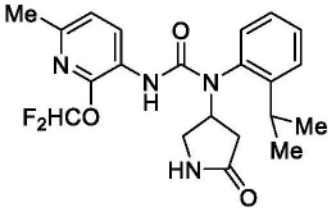
或。

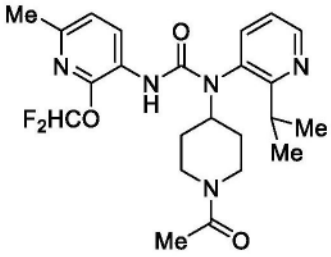
40.一种化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有下式:

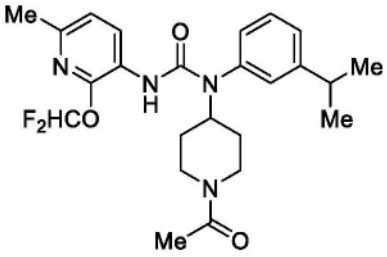






















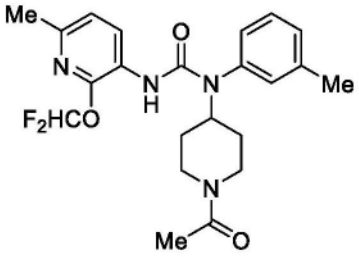


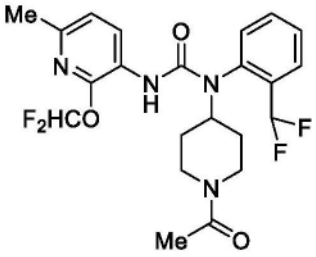


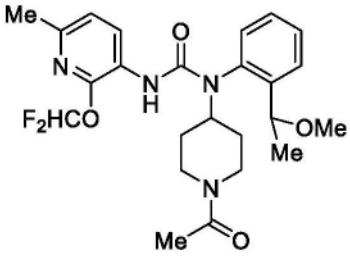


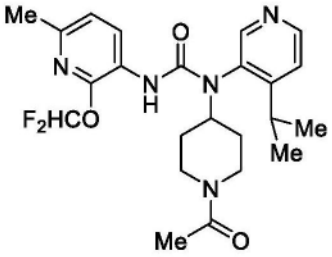


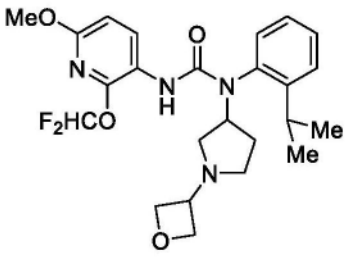


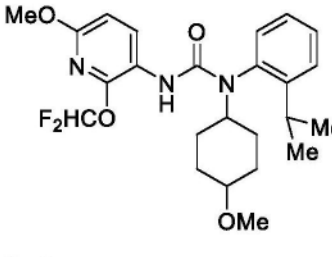


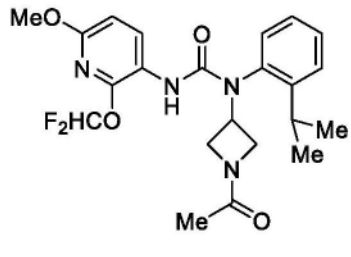


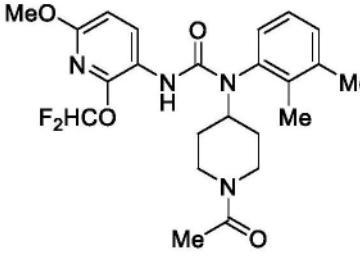


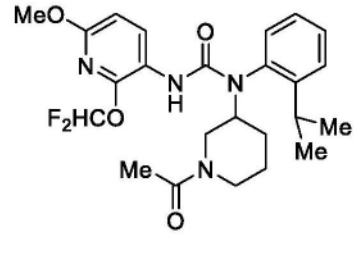


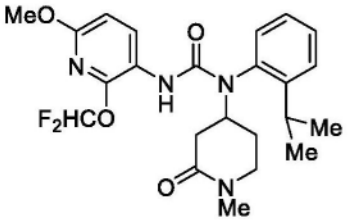
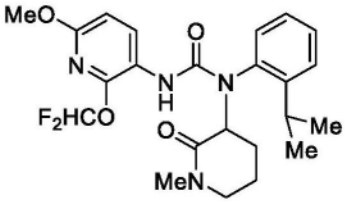
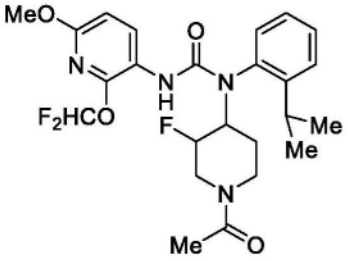
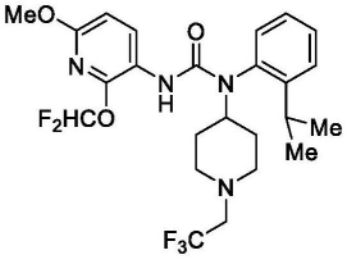
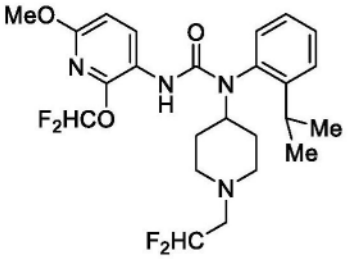
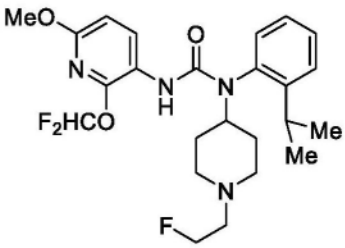
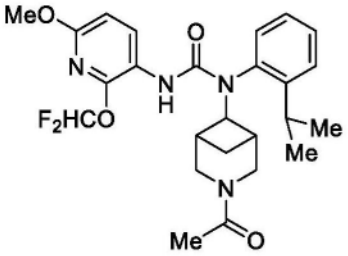
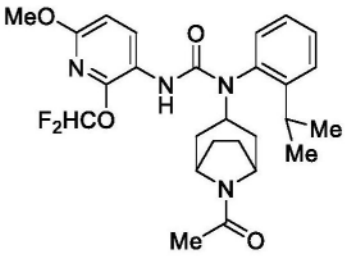
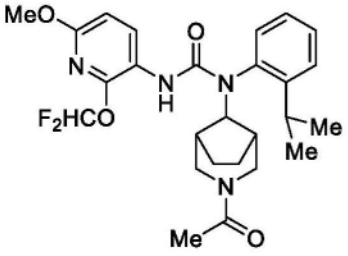
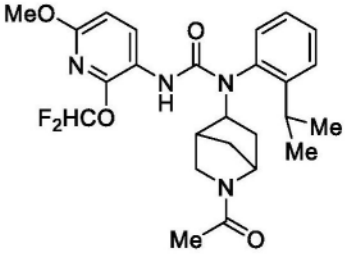
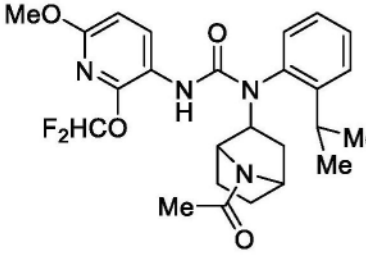
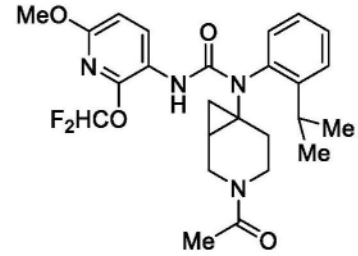


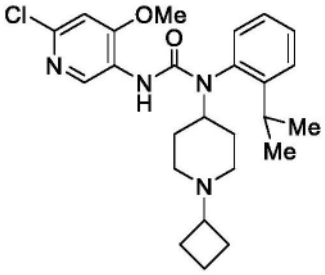


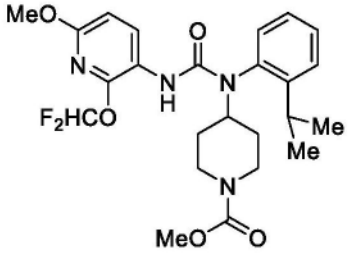


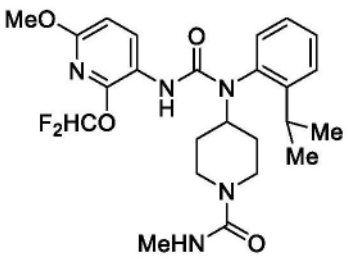


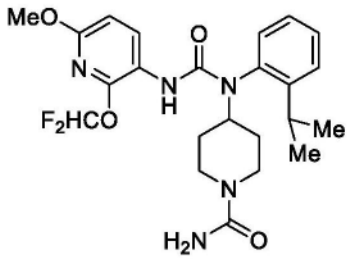


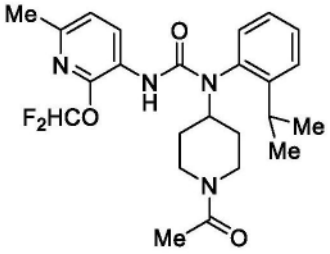













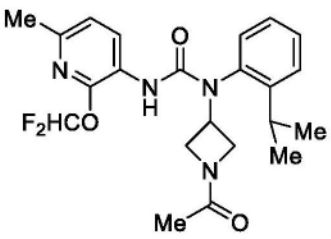


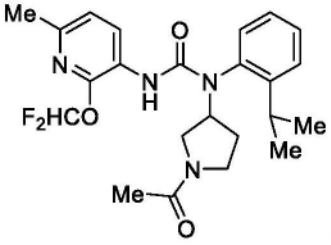


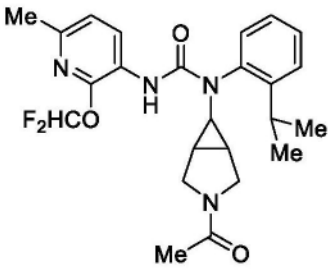


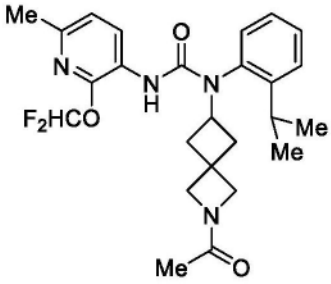


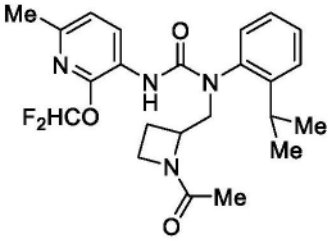


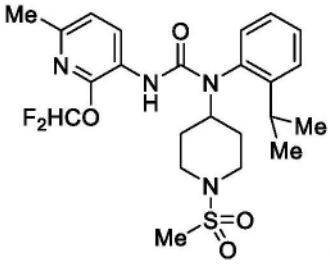


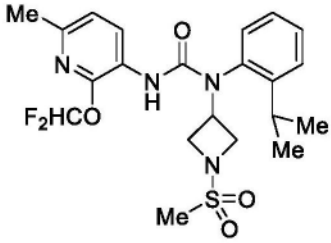


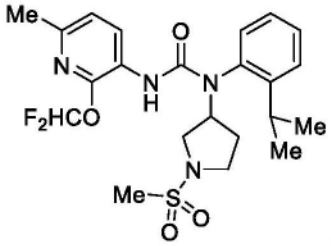


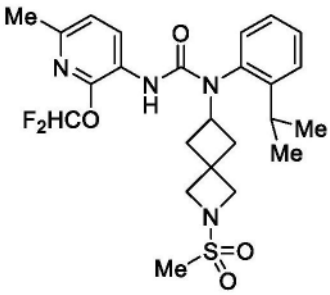


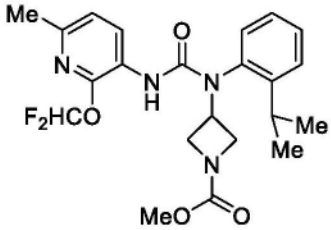


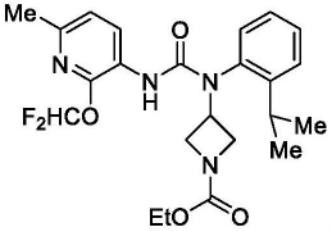


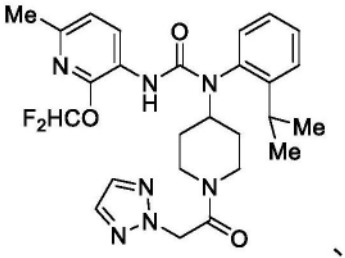
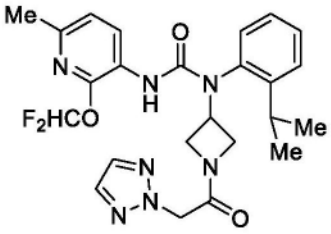
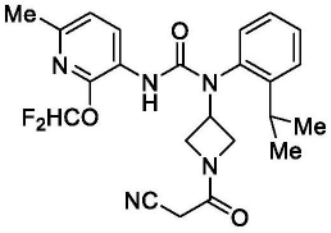
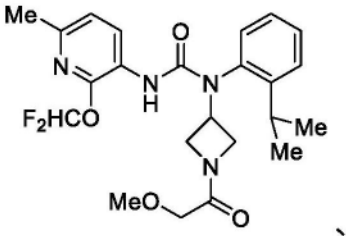
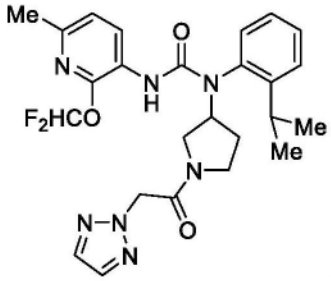
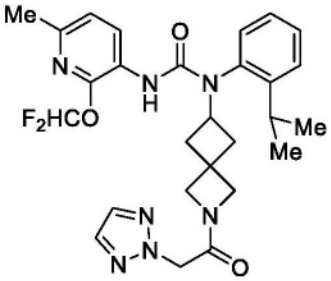
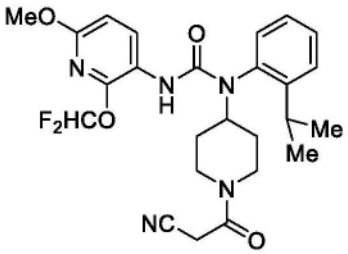
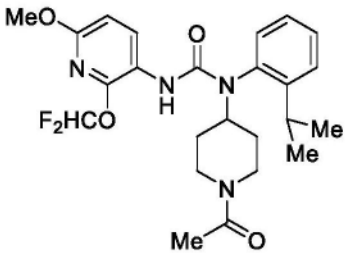
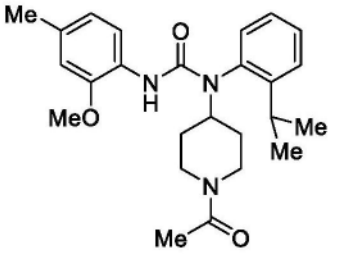
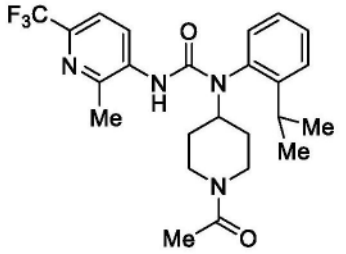
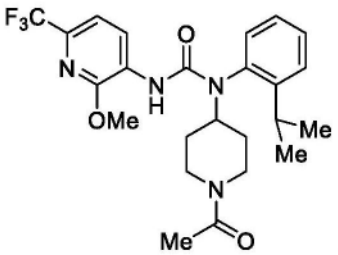
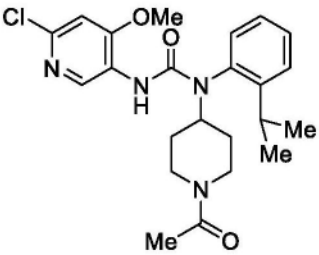
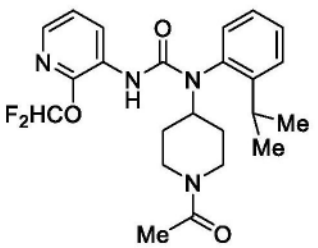
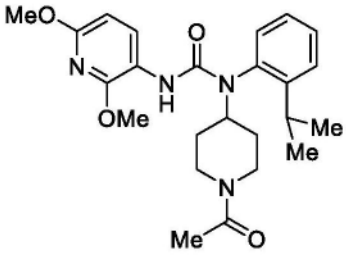
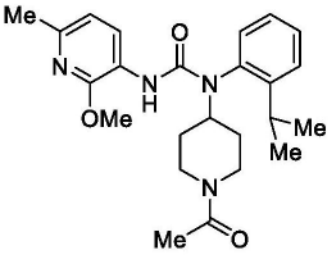








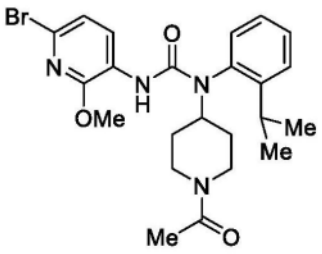
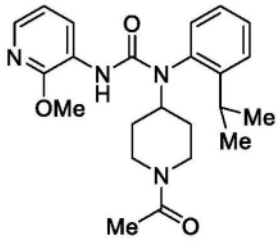
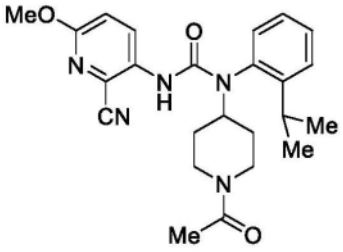
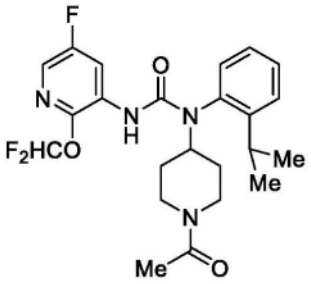
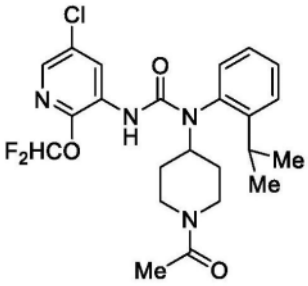
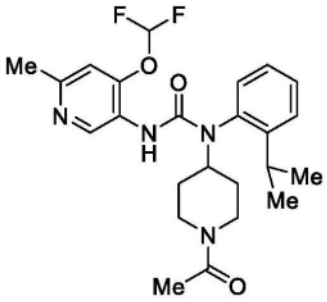
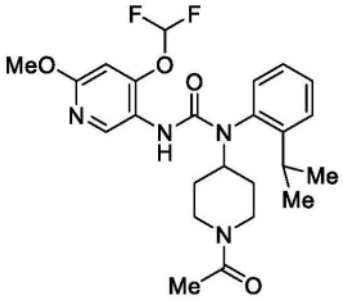
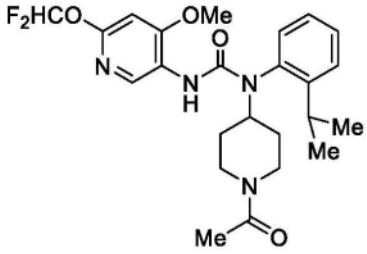
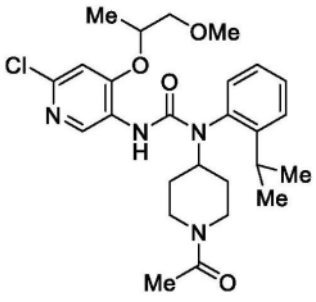
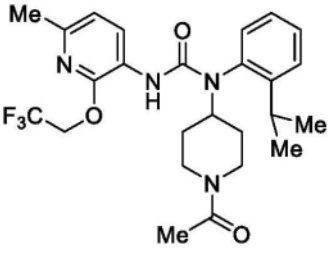
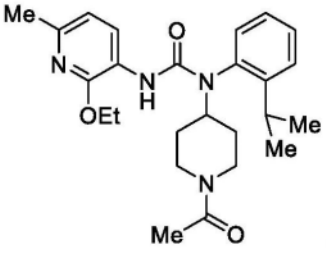
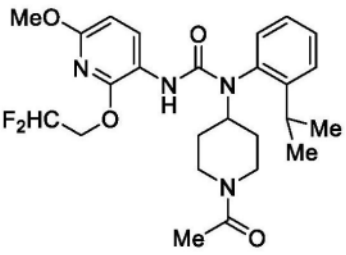
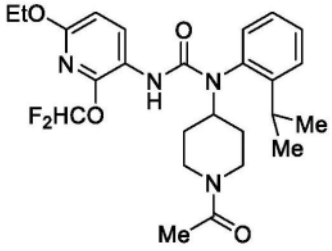
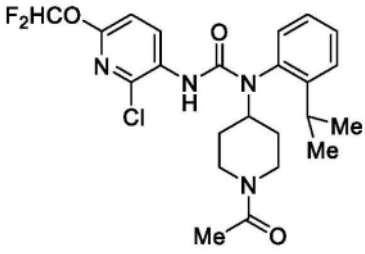
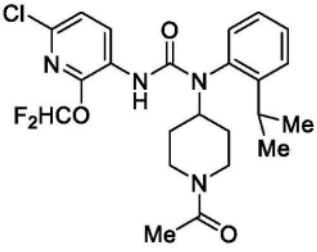


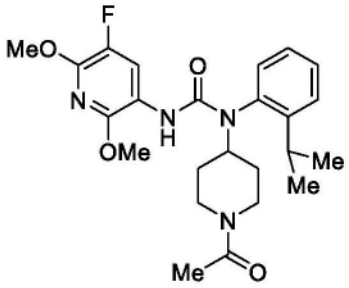

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

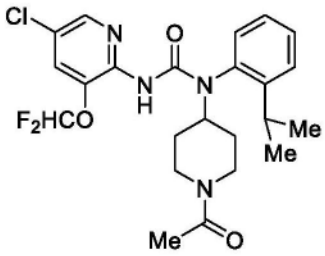
、

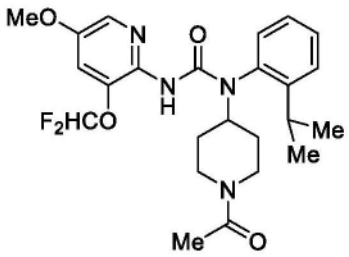
、

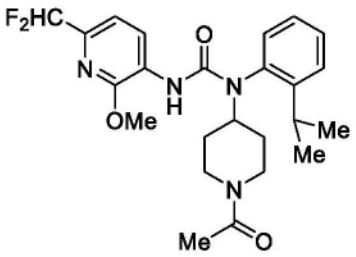
、

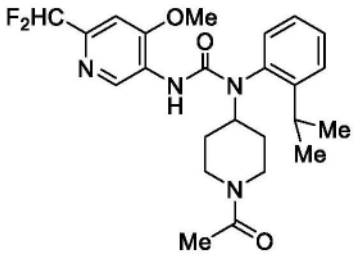
















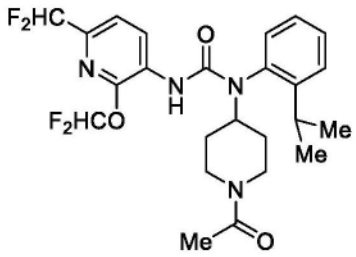


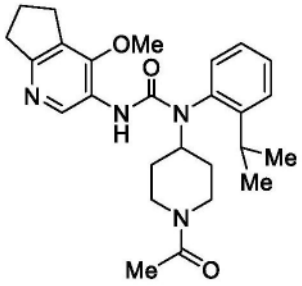


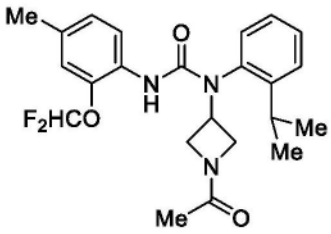


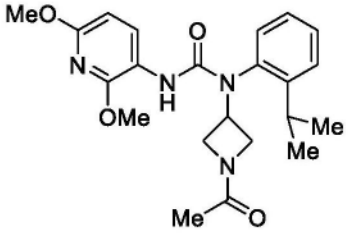


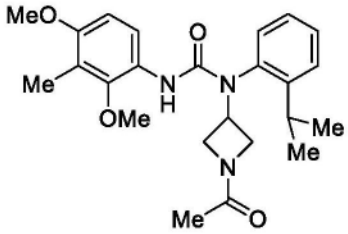


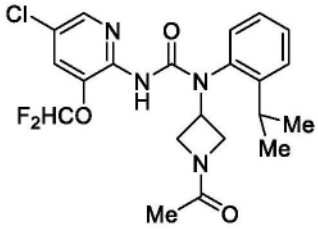


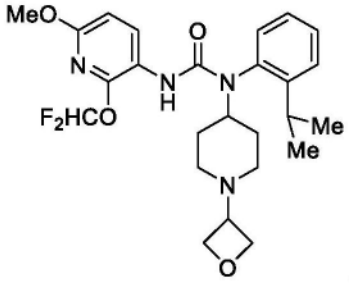


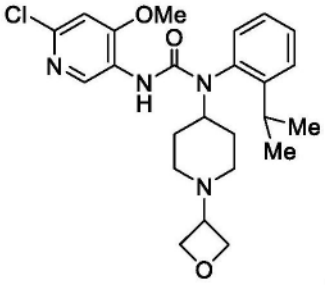


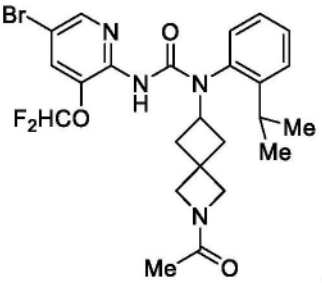


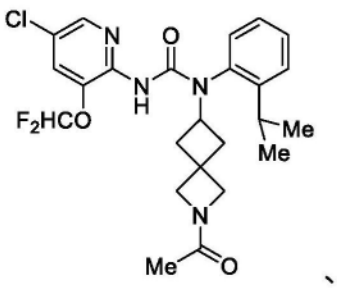
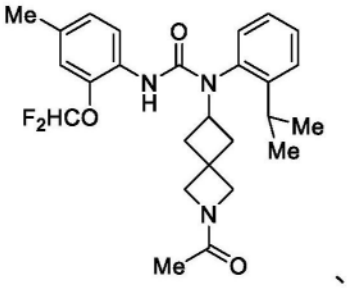
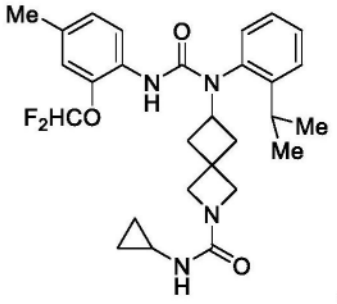
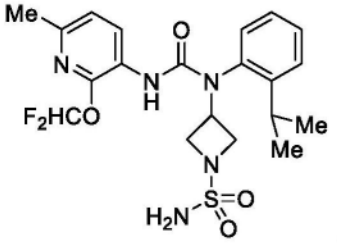
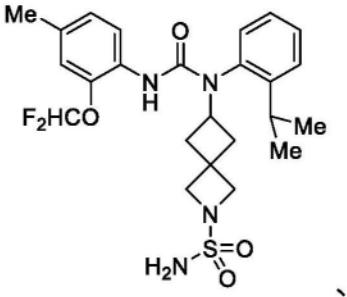
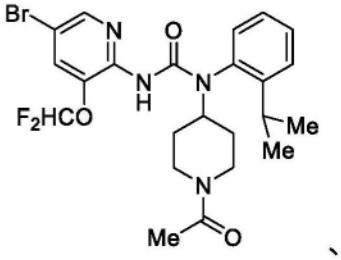
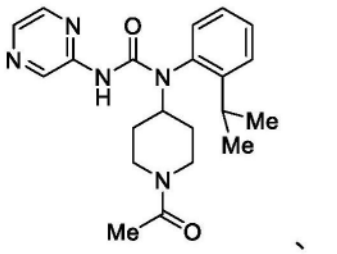
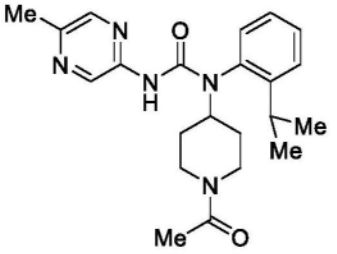
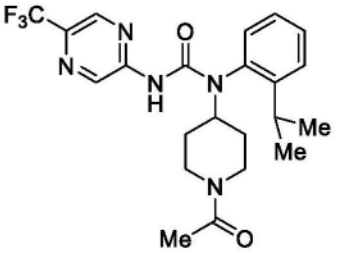
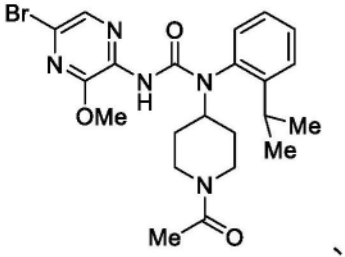
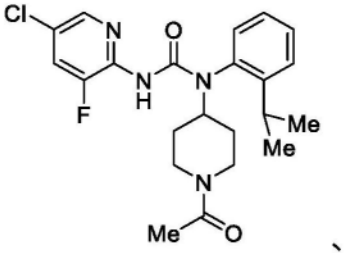
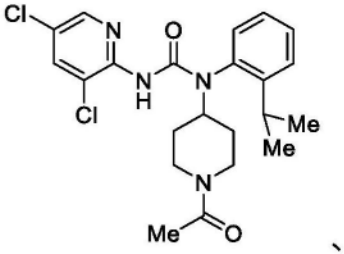
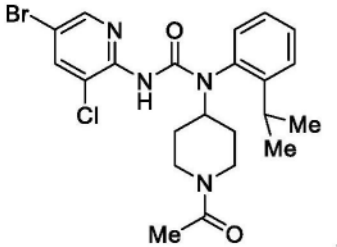
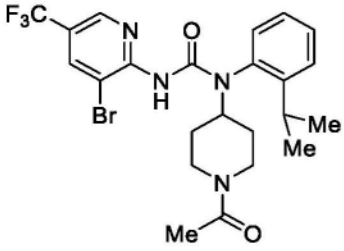
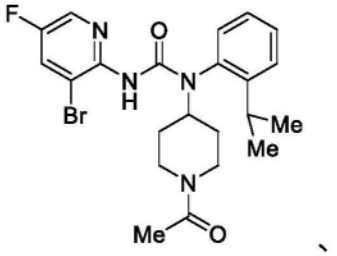
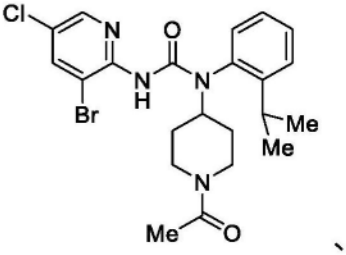
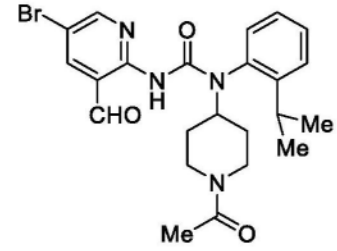
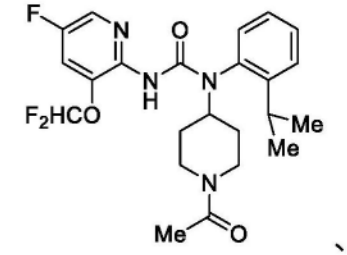








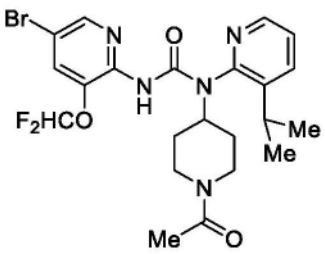


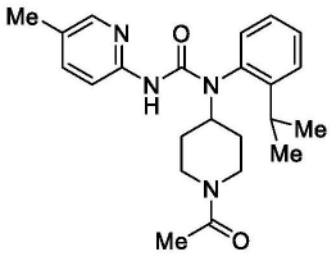

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

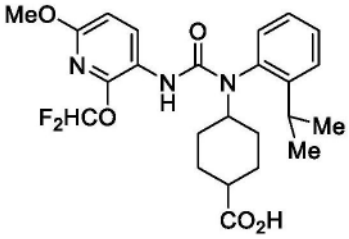
、

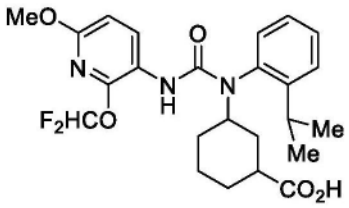
、

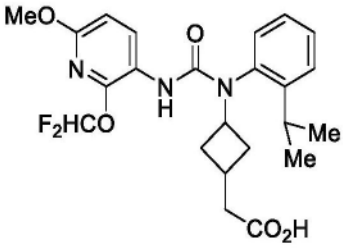
、

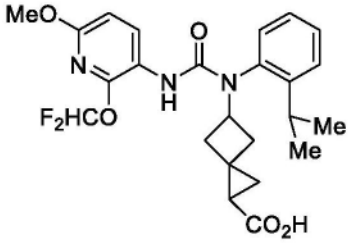


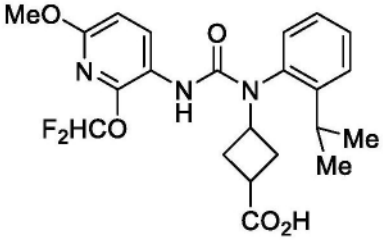


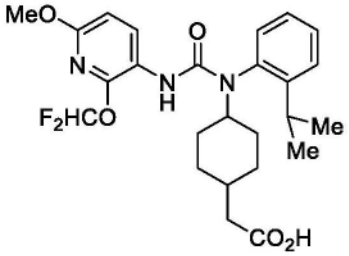


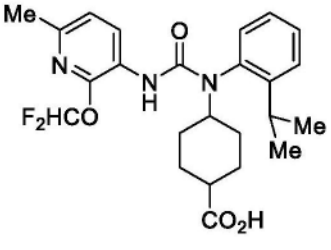


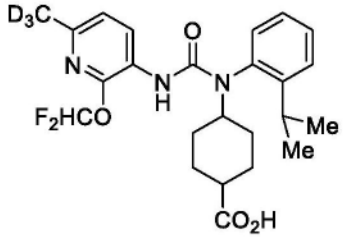


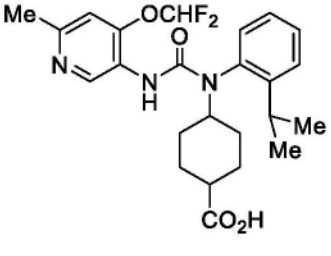


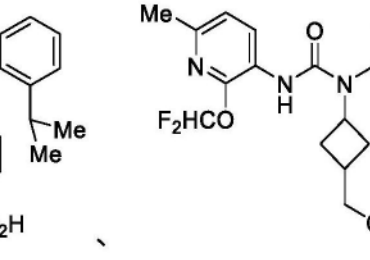


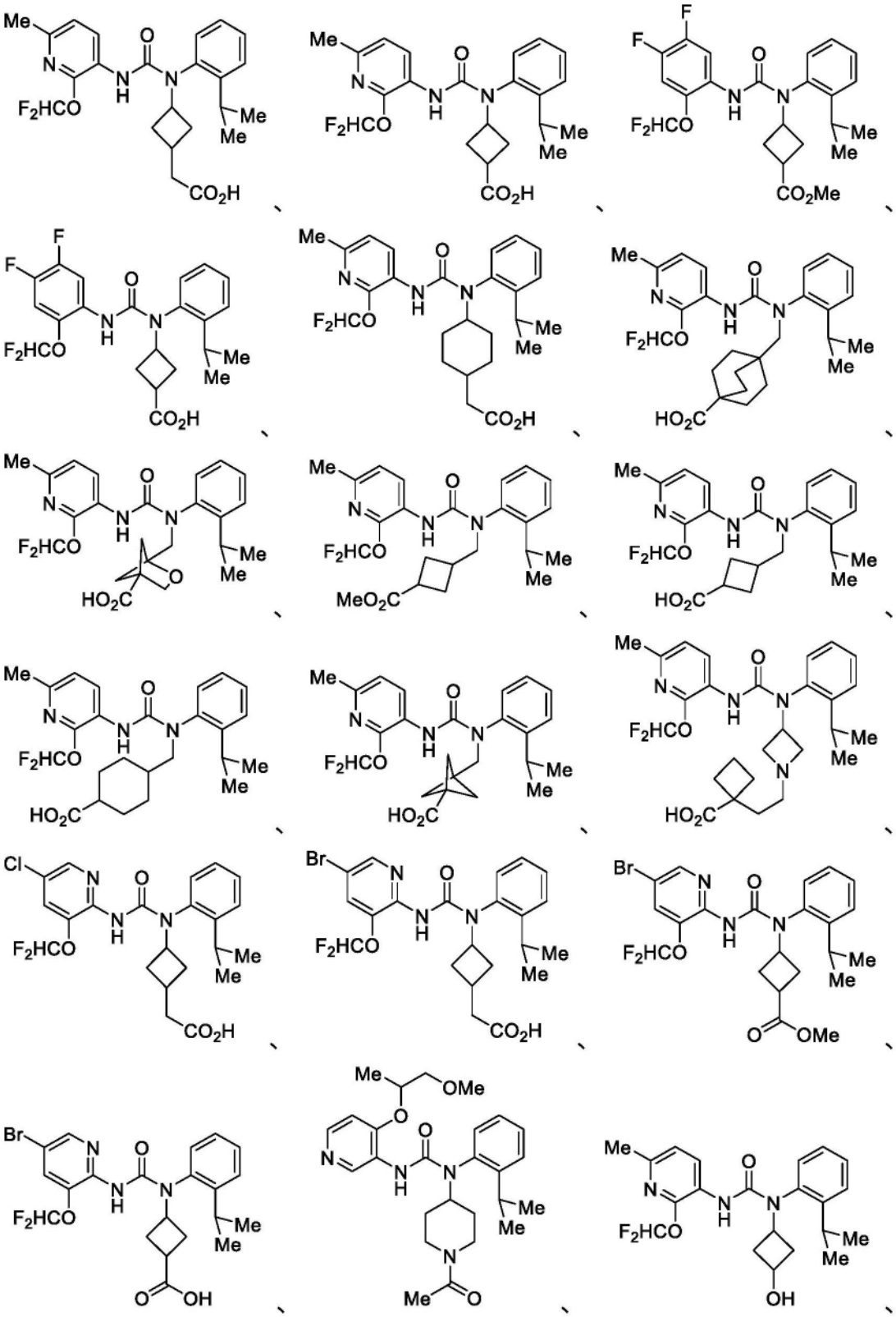


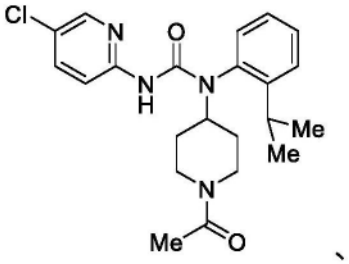




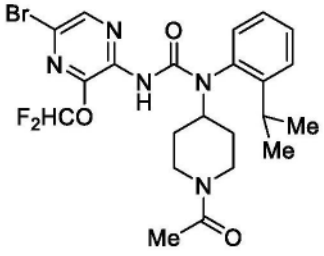




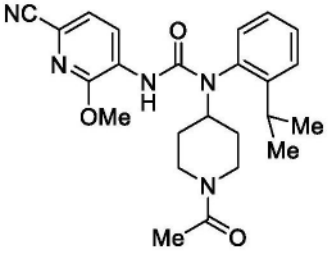




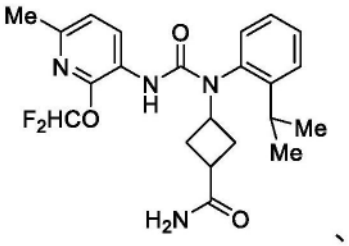
、



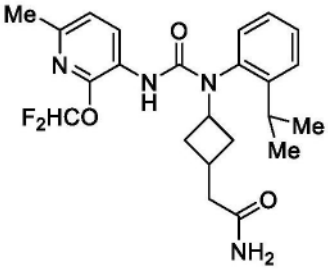
、



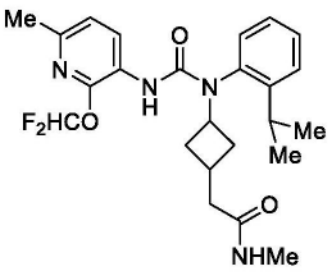
、



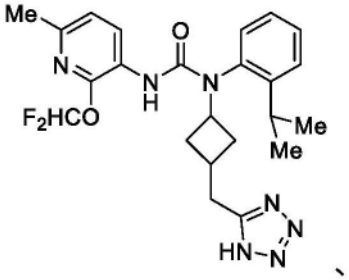
、



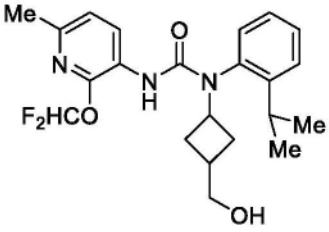
、



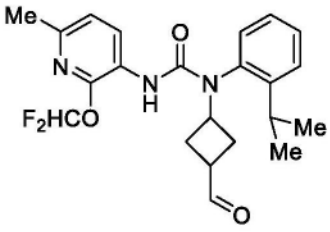
、



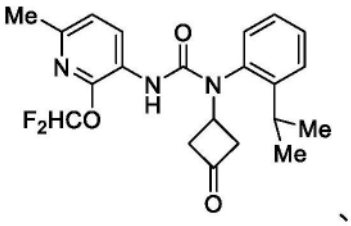
、



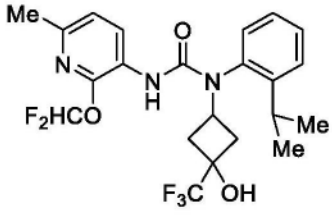
、



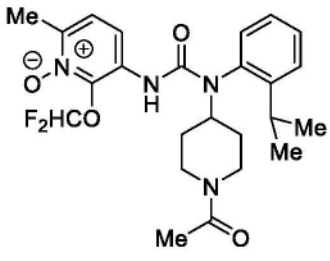
、



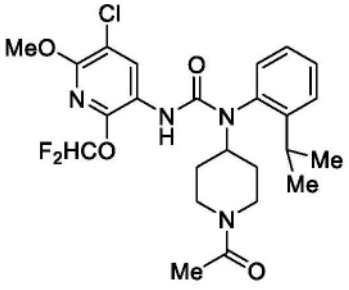
、



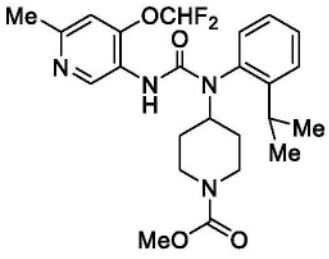
、



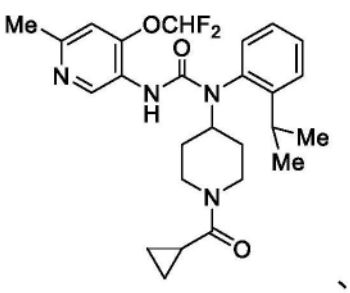
、



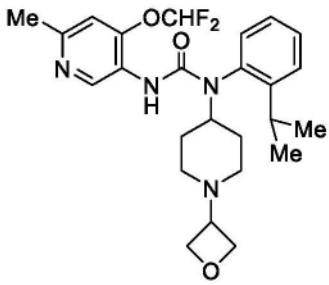
、



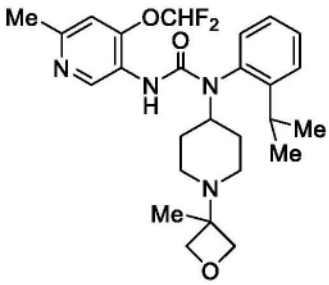
、



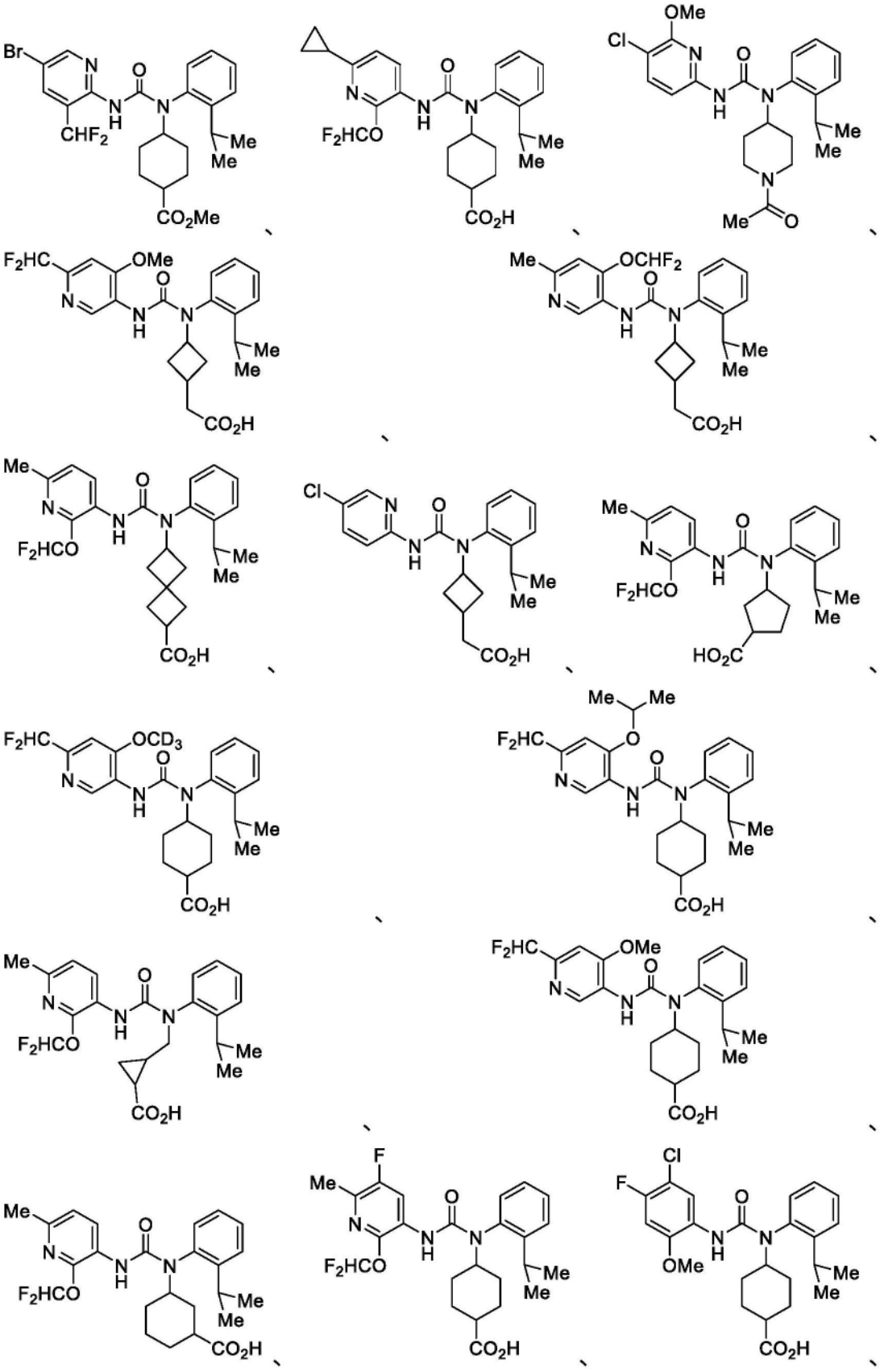
、

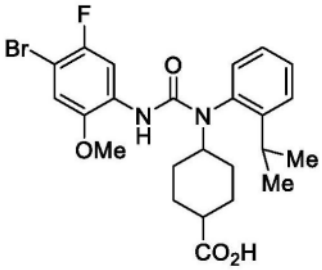
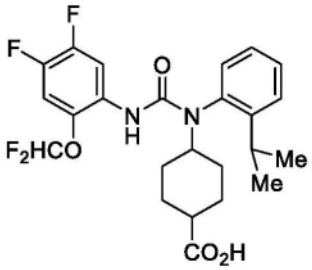
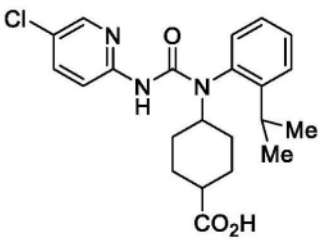
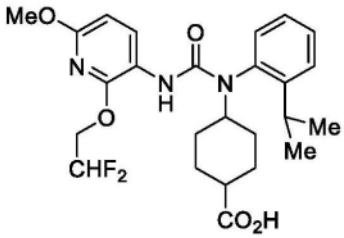
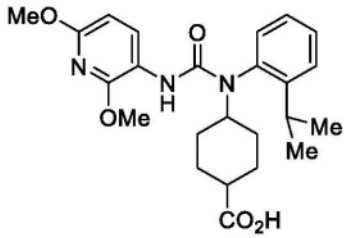
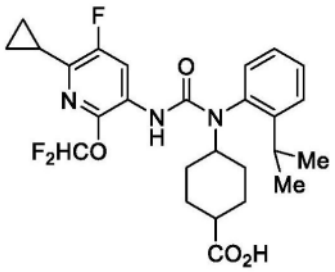
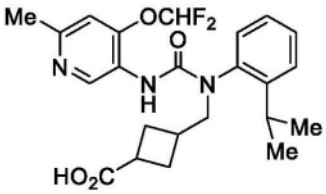
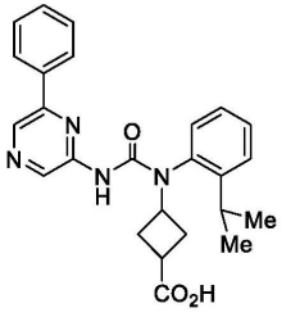
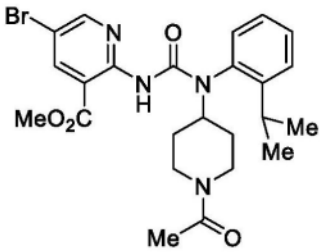
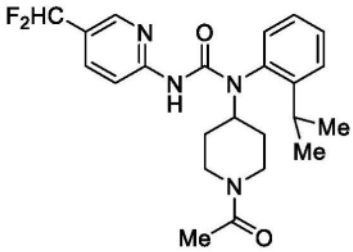
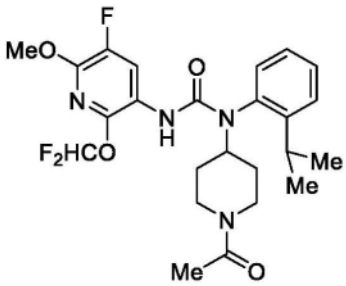
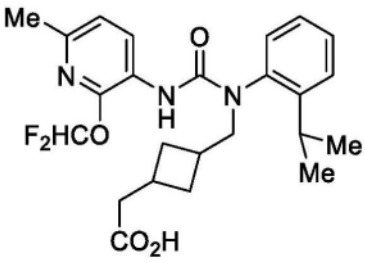
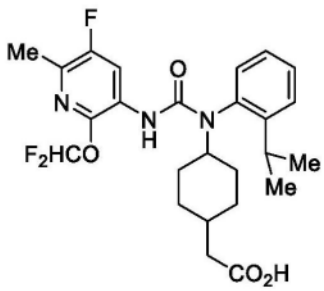
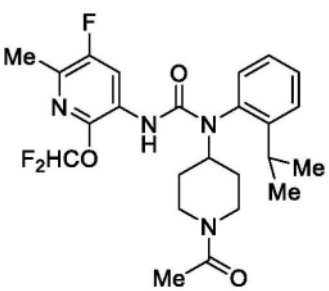
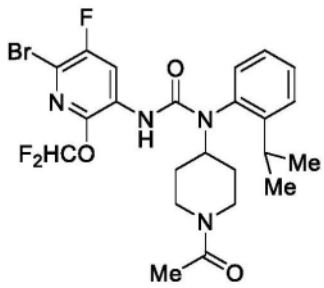


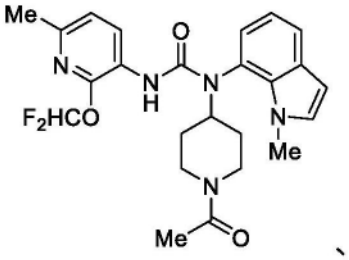
、

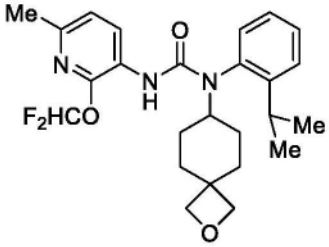


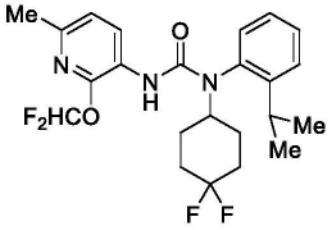
、

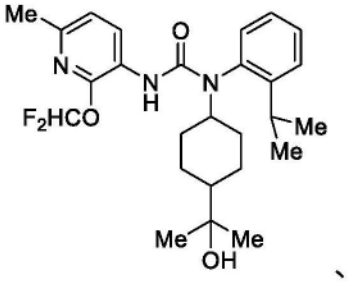


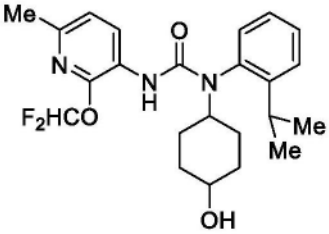

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

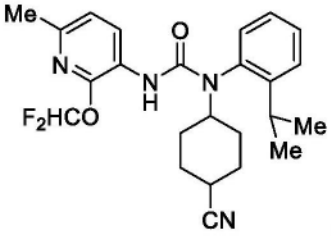


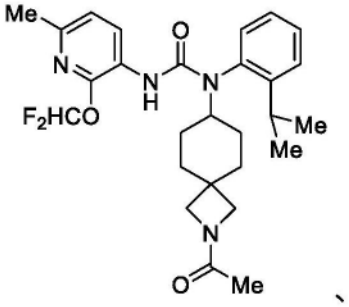


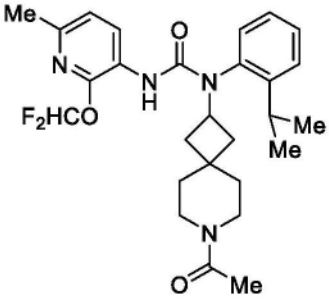


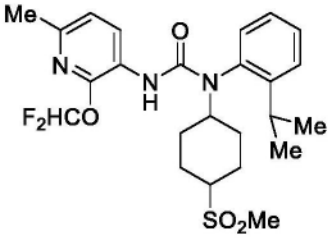


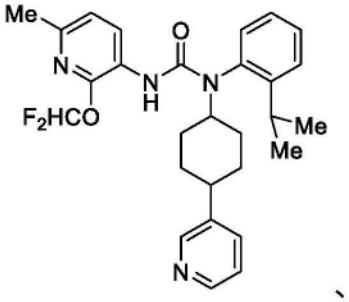


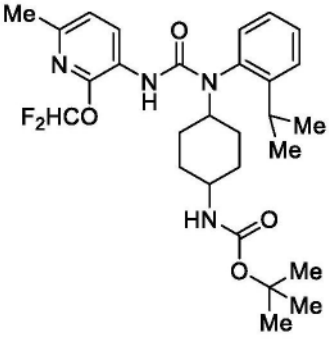


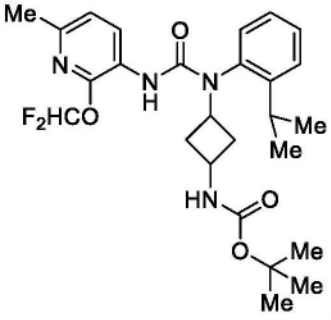


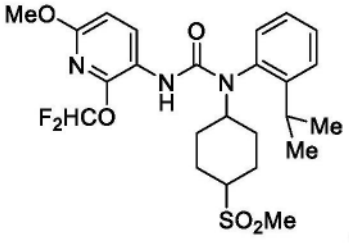


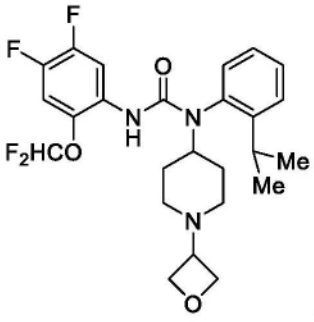


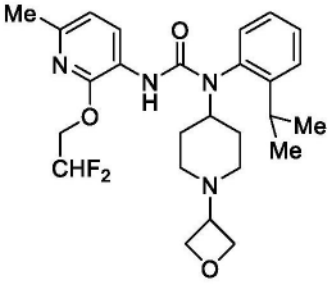


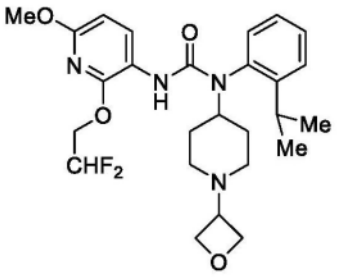


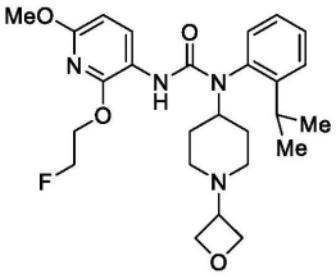


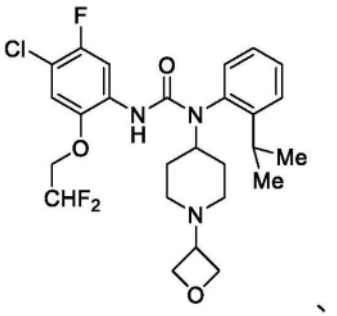


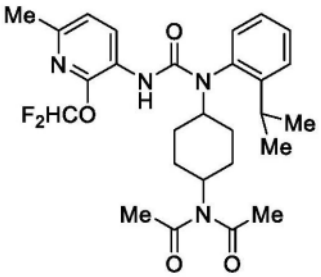


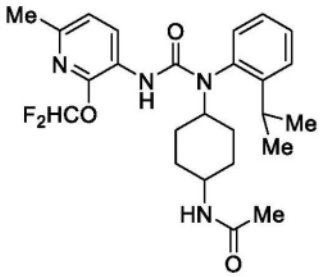


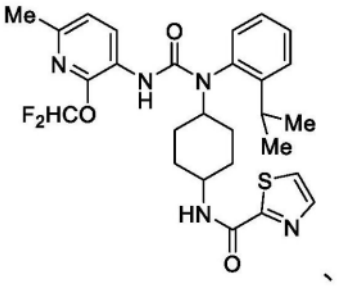


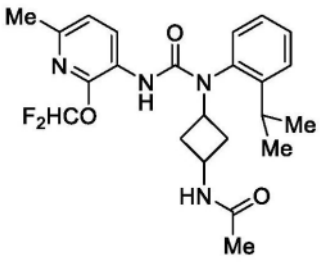


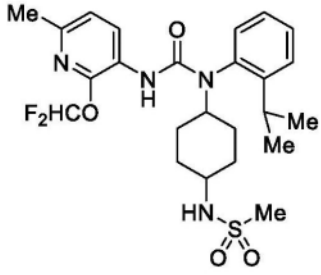


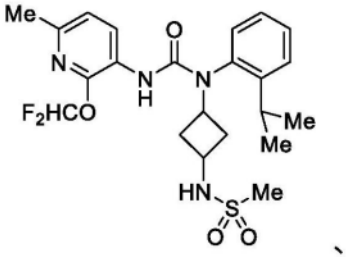


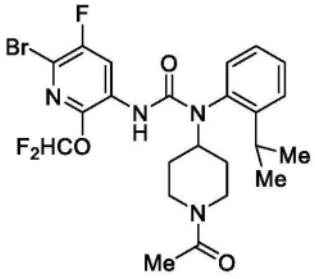


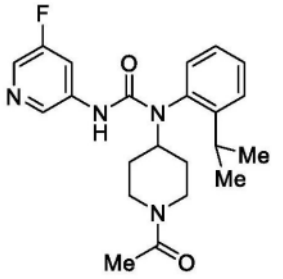


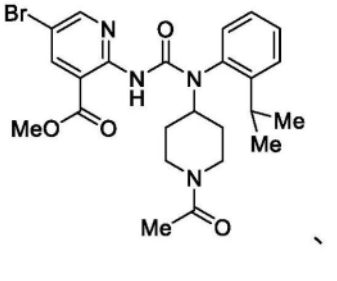


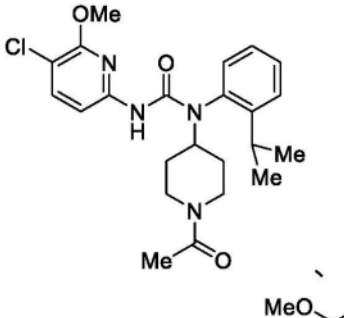


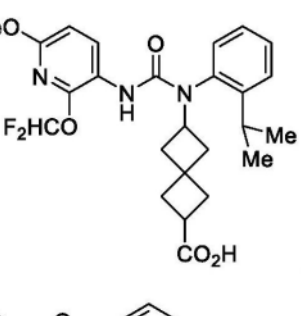


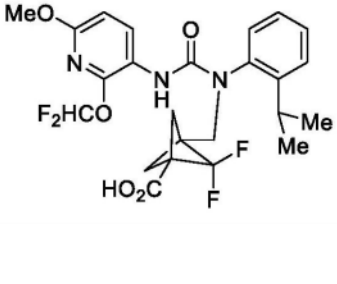


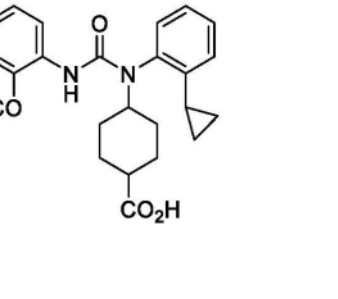


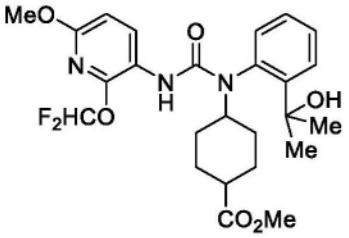


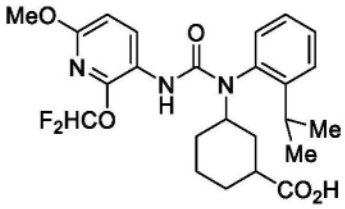


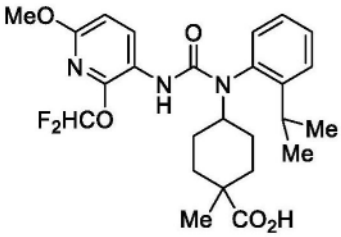


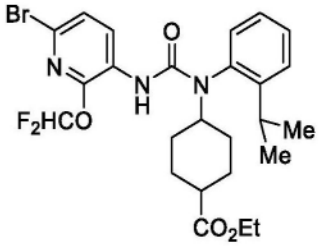


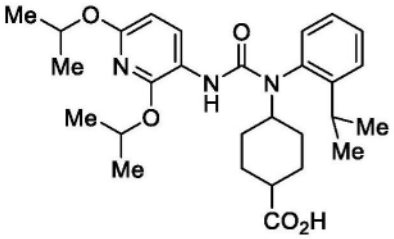


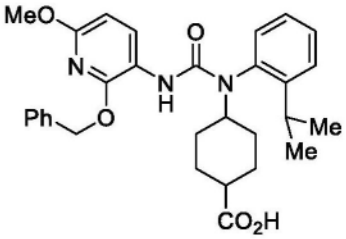


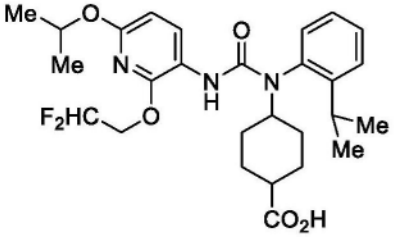


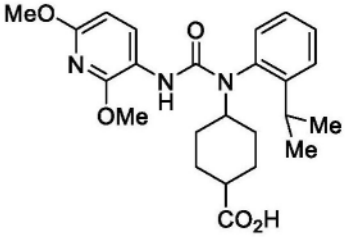


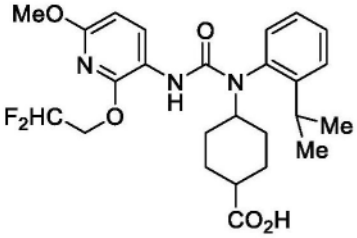


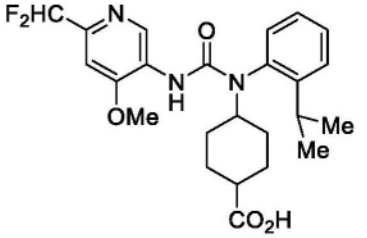


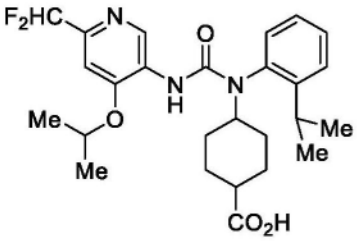


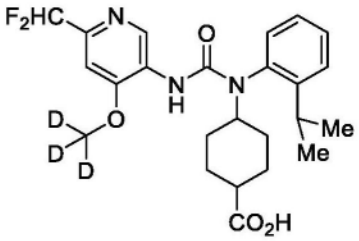


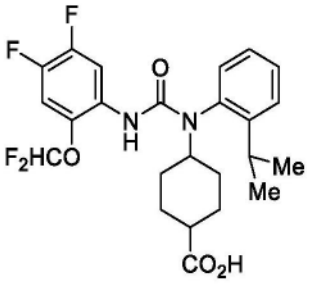
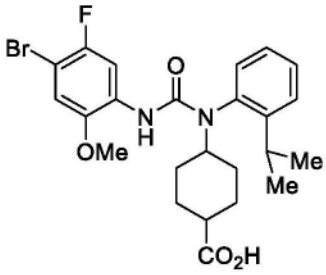
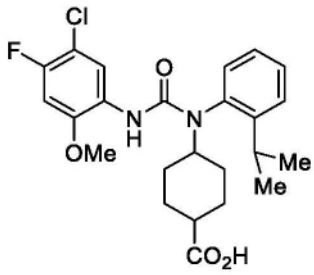
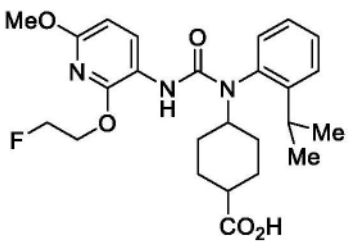
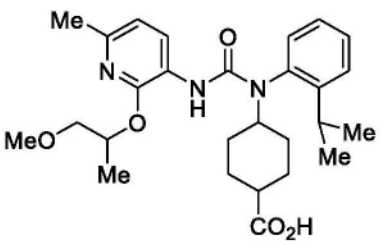
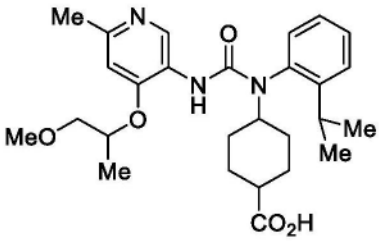
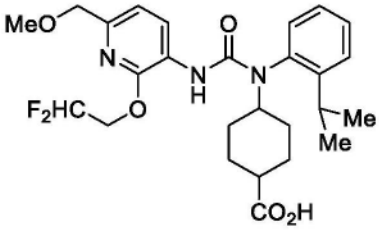
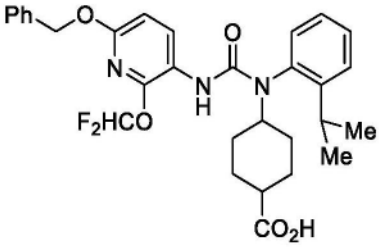
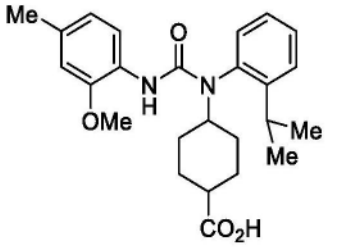


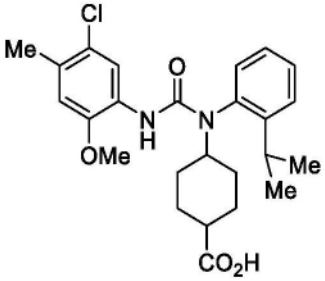
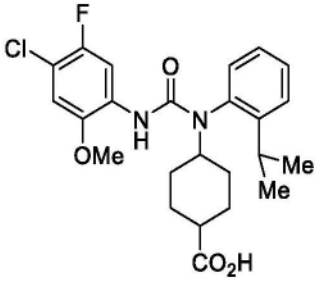
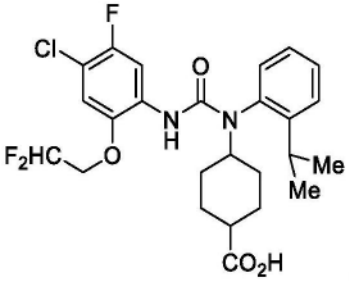
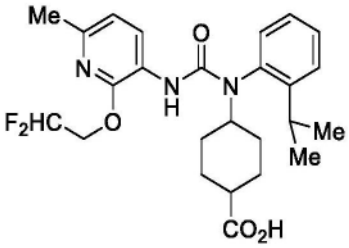
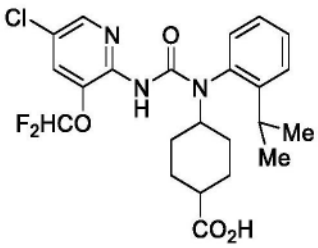


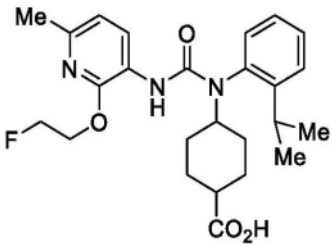


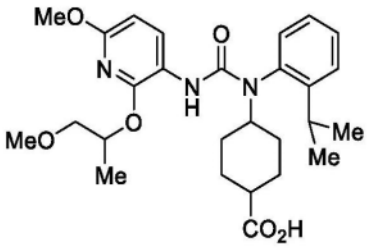


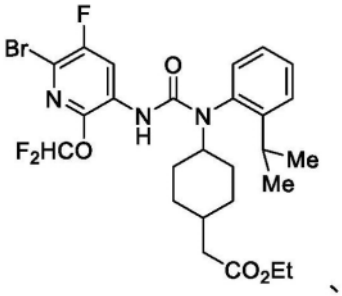


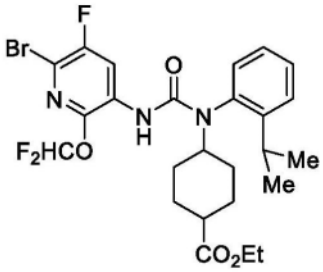










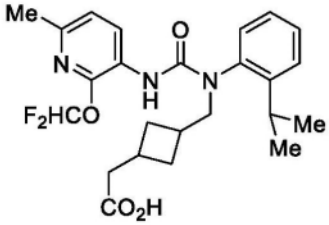






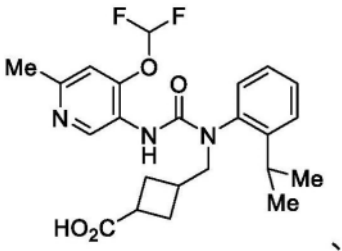


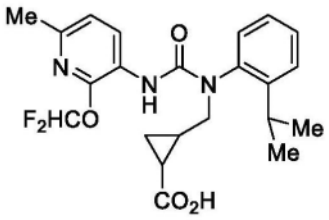


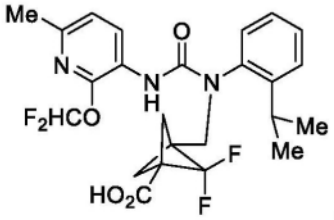


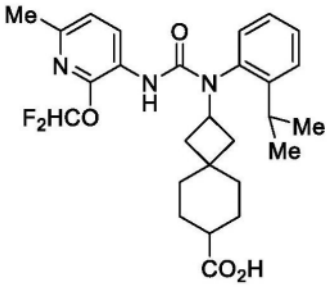


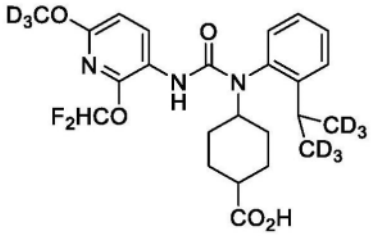


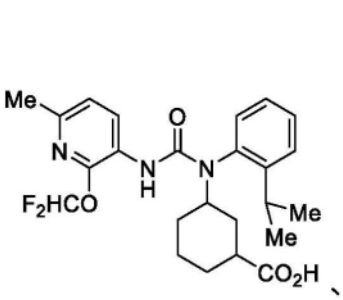


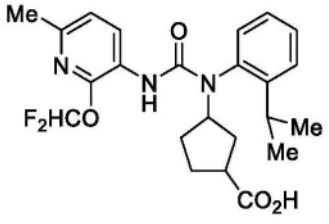


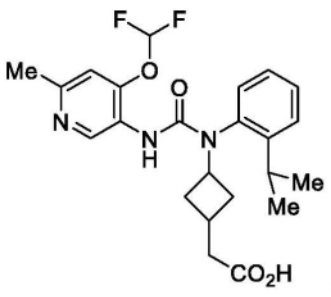


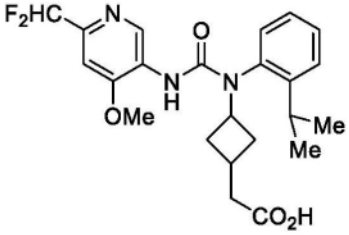


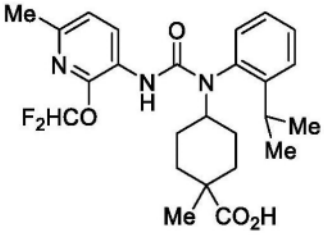


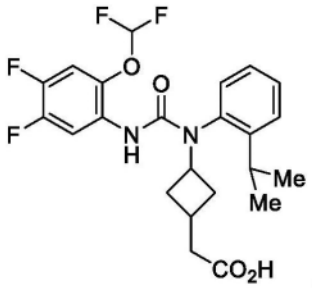


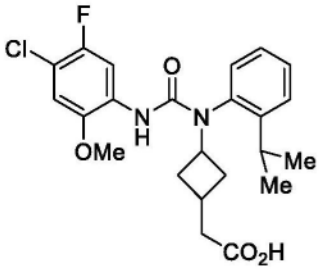


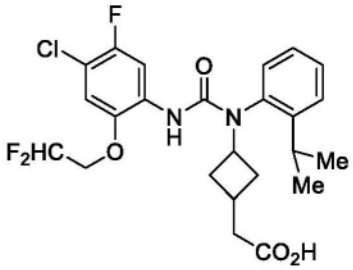


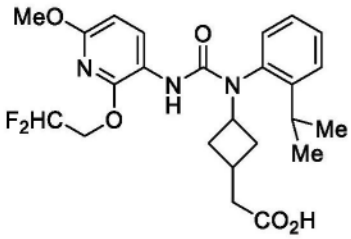


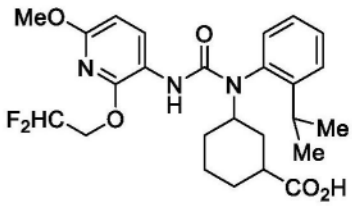


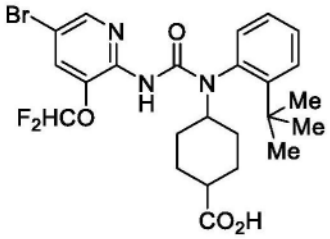


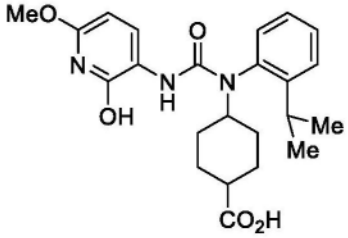


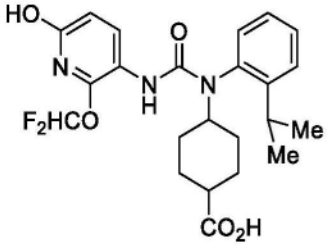


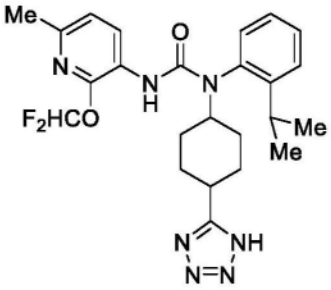


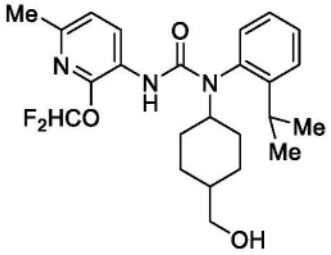


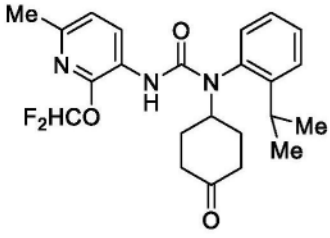


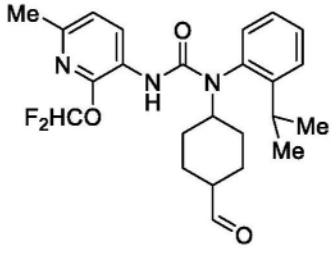


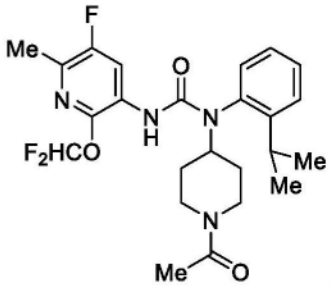


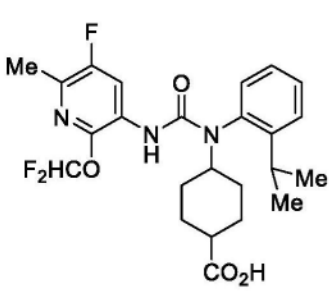


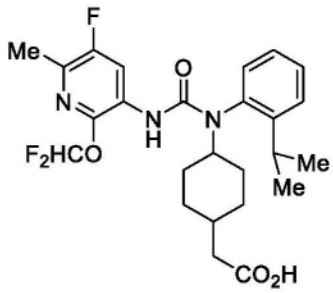


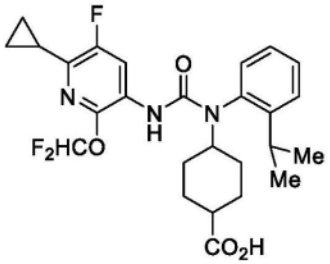


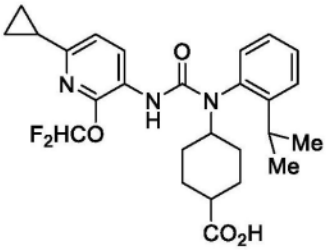


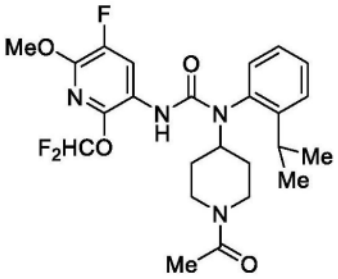


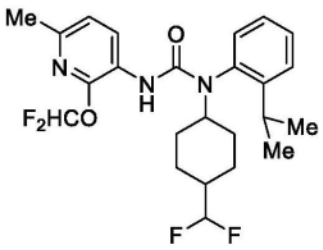


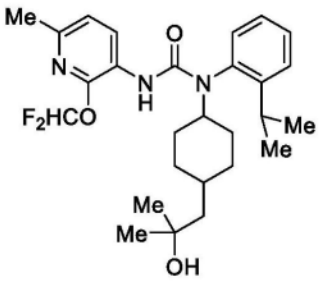


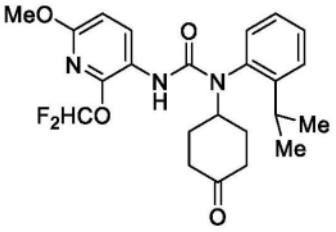


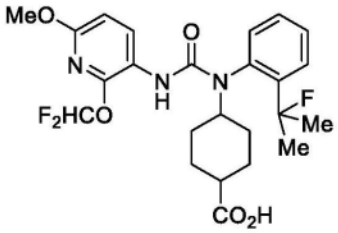


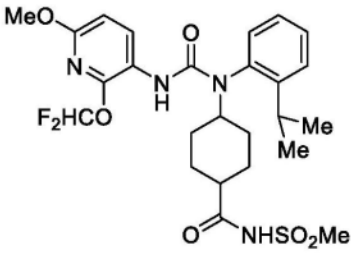


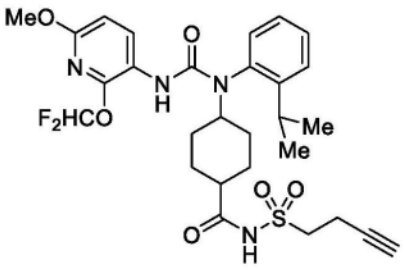


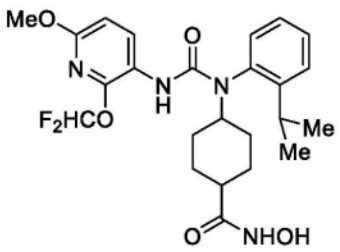


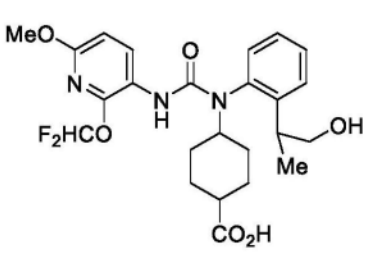


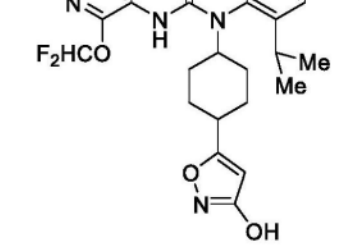


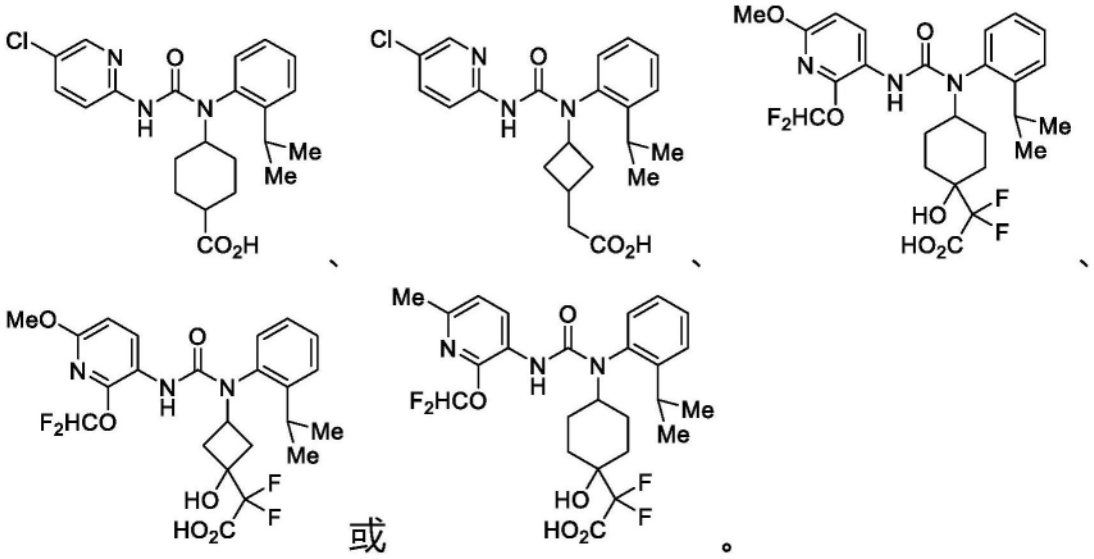












41.一种药物组合物,其包含根据权利要求1至40中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及药学上可接受的赋形剂。

42.一种治疗有此需要的受试者的神经退行性病症的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至40中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

43.一种治疗有此需要的受试者的炎症疾病的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至40中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

44.根据权利要求43所述的方法,其中所述炎症疾病为脑炎。

45.根据权利要求44所述的方法,其中所述脑炎为出血后脑炎。

46.一种治疗有此需要的受试者的脱髓鞘疾病的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至40中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

47.根据权利要求46所述的方法,其中所述脱髓鞘疾病为中枢神经系统的脱髓鞘疾病。

48.根据权利要求47所述的方法,其中所述脱髓鞘疾病为多发性硬化症。

49.根据权利要求46所述的方法,其中所述脱髓鞘疾病为外周神经系统的脱髓鞘疾病。

50.一种治疗有此需要的受试者的纤维化疾病的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的根据权利要求140中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

51.根据权利要求50所述的方法,其中所述纤维化疾病为肺纤维化、皮肤纤维化、肝纤维化或眼部纤维化。

52.根据权利要求50所述的方法,其中所述纤维化疾病为特发性肺纤维化、硬皮病、非酒精性脂肪性肝炎或眼部纤维化。

53.一种治疗有此需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的根据权利要求140中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

54.根据权利要求53所述的方法,其中所述癌症为脑癌。

55.根据权利要求54所述的方法,其中所述癌症为胶质母细胞瘤。

56.一种调节受试者中的LPAR1活性的方法,所述方法包括向所述受试者施用根据权利要求140中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

LPAR1拮抗剂及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

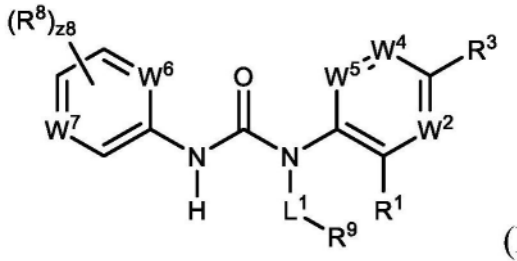
[0002] 本申请要求于2021年8月5日提交的美国临时申请号63/229,858的优先权,该临时申请全文据此以引用方式并入以用于所有目的。

背景技术

[0003] 溶血磷脂酸或LPA是与多种细胞功能相关的生物活性磷脂家族。虽然这些家族成员在它们各自的长链脂肪酸主链的长度和饱和度方面不同(Fujiwara等人,J.Biol.Chem.,2005,280,35038-35050),但它们均通过酯键被磷酸甘油基团封端。LPA通过由包括溶血磷脂酶D(lysoPLD)、自分泌运动因子(autotaxin)(ATX)、磷脂酶A1(PLA1)、磷脂酶A2(PLA2)和酰基甘油激酶(AGK)在内的酶介导的多步级联从膜磷脂生物学地产生(Mutoh等人,British J.Pharmacol.,2012,165,829-844)。一旦形成,LPA就可通过结合至一类7-膜结构域G蛋白偶联受体(GPCR)来调节众多细胞信号传导途径,这些受体统称为LPA受体(LPAR),其中六种已经被表征:LPAR1、LPAR2、LPAR3、LPAR4、LPAR5和LPAR6(Choi,J.W.,Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.,2010,50,157-186)。通过LPA与LPAR的结合引发的生物应答是广泛范围的和背景依赖性的(Yung等人,J.LipidRes.2014,55,1192-1214;Yung等人,Neuron 2015,85,669-682)。这些应答可包括诱导细胞增殖、刺激细胞迁移和收缩、促进神经突回缩、抑制细胞凋亡、启动趋化作用、闭合缝隙连接等(Chun等人编辑,Lysophospholipid Receptors:Signaling and Biochemistry,2013,Wiley,ISBN:978-0-470-56905-4)。此外,LPA途径的异常上调与多种疾病有关,这些疾病包括癌症、炎症疾病、不育症、神经性疼痛、精神病和神经退行性病症、动脉粥样硬化以及皮肤、肾、肺和肝脏的纤维化(Choi,J.W.,Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.,2010,50,157-186;Noguchi等人,Curr.Opin Pharmacol.,2009,9,15-23;Yanagida等人,J.Biochem.,2011,150,223-232)。因此,对LPA受体的靶向已经成为并且继续成为用于鉴定这些病症的潜在治疗的备受关注的领域。本文中特别公开了本领域中的这些和其他问题的解决方案。

发明内容

[0004] 在一方面,提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有下式:

[0005] 

(I)。

[0006] L^1为键或经取代或未经取代的C_1-C_5亚烷基。

[0007] R^1为未经取代的C_2-C_5烷基。

[0008] W^2为N或C(R^2)。

[0009] R^2为氢、卤素、$-CX^2_3$、$-CHX^2_2$、$-CH_2X^2$、$-OCX^2_3$、$-OCH_2X^2$、$-OCHX^2_2$、-CN、$-SO_{n2}R^{2D}$、$-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、$-NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、$-ONR^{2A}R^{2B}$、$-NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、$-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$、$-N(O)_{m2}$、$-NR^{2A}R^{2B}$、$-C(O)R^{2C}$、$-C(O)OR^{2C}$、$-C(O)NR^{2A}R^{2B}$、$-OR^{2D}$、$-SR^{2D}$、$-NR^{2A}SO_2R^{2D}$、$-NR^{2A}C(O)R^{2C}$、$-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$、$-NR^{2A}OR^{2C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0010] R^3为氢、卤素、$-CX^3_3$、$-CHX^3_2$、$-CH_2X^3$、$-OCX^3_3$、$-OCH_2X^3$、$-OCHX^3_2$、-CN、$-SO_{n3}R^{3D}$、$-SO_{v3}NR^{3A}R^{3B}$、$-NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$、$-ONR^{3A}R^{3B}$、$-NHC(O)NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$、$-NHC(O)NR^{3A}R^{3B}$、$-N(O)_{m3}$、$-NR^{3A}R^{3B}$、$-C(O)R^{3C}$、$-C(O)OR^{3C}$、$-C(O)NR^{3A}R^{3B}$、$-OR^{3D}$、$-SR^{3D}$、$-NR^{3A}SO_2R^{3D}$、$-NR^{3A}C(O)R^{3C}$、$-NR^{3A}C(O)OR^{3C}$、$-NR^{3A}OR^{3C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0011] W^4为N或$C(R^4)$。

[0012] R^4为氢、卤素、$-CX^4_3$、$-CHX^4_2$、$-CH_2X^4$、$-OCX^4_3$、$-OCH_2X^4$、$-OCHX^4_2$、-CN、$-SO_{n4}R^{4D}$、$-SO_{v4}NR^{4A}R^{4B}$、$-NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$、$-ONR^{4A}R^{4B}$、$-NHC(O)NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$、$-NHC(O)NR^{4A}R^{4B}$、$-N(O)_{m4}$、$-NR^{4A}R^{4B}$、$-C(O)R^{4C}$、$-C(O)OR^{4C}$、$-C(O)NR^{4A}R^{4B}$、$-OR^{4D}$、$-SR^{4D}$、$-NR^{4A}SO_2R^{4D}$、$-NR^{4A}C(O)R^{4C}$、$-NR^{4A}C(O)OR^{4C}$、$-NR^{4A}OR^{4C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0013] W^5为N或$C(R^5)$。

[0014] R^5为氢、卤素、$-CX^5_3$、$-CHX^5_2$、$-CH_2X^5$、$-OCX^5_3$、$-OCH_2X^5$、$-OCHX^5_2$、-CN、$-SO_{n5}R^{5D}$、$-SO_{v5}NR^{5A}R^{5B}$、$-NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$、$-ONR^{5A}R^{5B}$、$-NHC(O)NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$、$-NHC(O)NR^{5A}R^{5B}$、$-N(O)_{m5}$、$-NR^{5A}R^{5B}$、$-C(O)R^{5C}$、$-C(O)OR^{5C}$、$-C(O)NR^{5A}R^{5B}$、$-OR^{5D}$、$-SR^{5D}$、$-NR^{5A}SO_2R^{5D}$、$-NR^{5A}C(O)R^{5C}$、$-NR^{5A}C(O)OR^{5C}$、$-NR^{5A}OR^{5C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0015] R^2和R^3取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0016] R^3和R^4取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0017] R^4和R^5取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0018] W^6为N或$C(R^6)$。

[0019] R^6为氢、卤素、$-CX^6_3$、$-CHX^6_2$、$-CH_2X^6$、$-OCX^6_3$、$-OCH_2X^6$、$-OCHX^6_2$、-CN、$-SO_{n6}R^{6D}$、$-SO_{v6}NR^{6A}R^{6B}$、$-NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、$-ONR^{6A}R^{6B}$、$-NHC(O)NR^{6C}NR6^AR^{6B}$、$-NHC(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-N(O)_{m6}$、$-NR^{6A}R^{6B}$、$-C(O)R^{6C}$、$-C(O)OR^{6C}$、$-C(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-OR^{6D}$、$-SR^{6D}$、$-NR^{6A}SO_2R^{6D}$、$-NR^{6A}C(O)R^{6C}$、$-NR^{6A}C(O)OR^{6C}$、$-NR^{6A}OR^{6C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0020] W^7为N、N^+-O^-或C(R^7)。

[0021] R^7为氢、卤素、-CX^7_3、-CHX^7_2、-CH_2X^7、-OCX^7_3、-OCH_2X^7、-$OCHX^7_2$、-CN、-$SO_{n7}R^{7D}$、-$SO_{v7}NR^{7A}R^{7B}$、-$NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、-$ONR^{7A}R^{7B}$、-$NHC(O)NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、-$NHC(O)NR^{7A}R^{7B}$、-$N(O)_{m7}$、-$NR^{7A}R^{7B}$、-$C(O)R^{7C}$、-$C(O)OR^{7C}$、-$C(O)NR^{7A}R^{7B}$、-$OR^{7D}$、-$SR^{7D}$、-$NR^{7A}SO_2R^{7D}$、-$NR^{7A}C(O)R^{7C}$、-$NR^{7A}C(O)OR^{7C}$、-$NR^{7A}OR^{7C}$、-$SF_5$、-$N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0022] R^8独立地为卤素、-CX^8_3、-CHX^8_2、-CH_2X^8、-OCX^8_3、-OCH_2X^8、-$OCHX^8_2$、-CN、-$SO_{n8}R^{8D}$、-$SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$、-$NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、-$ONR^{8A}R^{8B}$、-$NHC(O)NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、-$NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$、-$N(O)_{m8}$、-$NR^{8A}R^{8B}$、-$C(O)R^{8C}$、-$C(O)OR^{8C}$、-$C(O)NR^{8A}R^{8B}$、-$OR^{8D}$、-$SR^{8D}$、-$NR^{8A}SO_2R^{8D}$、-$NR^{8A}C(O)R^{8C}$、-$NR^{8A}C(O)OR^{8C}$、-$NR^{8A}OR^{8C}$、-$SF_5$、-$N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;两个R^8取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

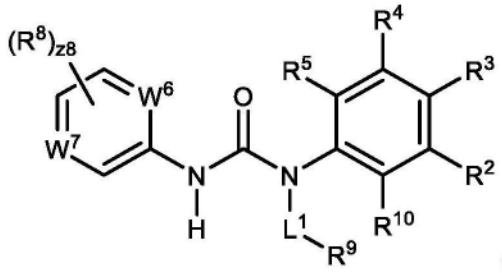
[0023] R^9为经取代或未经取代的环烷基、或经取代或未经取代的杂环烷基。

[0024] R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}和R^{8D}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{3A}和R^{3B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{4A}和R^{4B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{5A}和R^{5B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{6A}和R^{6B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{7A}和R^{7B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{8A}和R^{8B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0025] X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7和X^8独立地为-F、-Cl、-Br或-I。

[0026] 符号n2、n3、n4、n5、n6、n7和n8独立地为0至4的整数。符号m2、m3、m4、m5、m6、m7、m8、v2、v3、v4、v5、v6、v7和v8独立地为1或2。符号z8为0至3的整数。

[0027] 在一方面,提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有下式:

[0028]  L^1、R^2、R^3、R^4、R^5、W^6、W^7、R^8、z8和R^9如本文(包括在实施方案中)所述。W^6或W^7中的至少一者为N。如果W^6为C(R^6)或W^7为C(R^7),则R^{10}不是氢。如果W^6和W^7均为N,则R^3不是$-S(O)_2CH_3$。如果W^6为CH且W^7为N,则$-L^1-R^9$不是 。

[0029] R^{10}为氢、卤素、$-CX^{10}_3$、$-CHX^{10}_2$、$-CH_2X^{10}$、$-OCX^{10}_3$、$-OCH_2X^{10}$、$-OCHX^{10}_2$、-CN、$-SO_{n10}R^{10D}$、$-SO_{v10}NR^{10}AR^{10B}$、$-NR^{10}CNR^{10A}R^{10B}$、$-ONR^{10A}R^{10B}$、$-NHC(O)NR^{10C}NR^{10A}R^{10B}$、$-NHC(O)NR^{10A}R^{10B}$、$-N(O)_{m10}$、$-NR^{10A}R^{10B}$、$-C(O)R^{10C}$、$-C(O)OR^{10C}$、$-C(O)NR^{10A}R^{10B}$、$-OR^{10D}$、$-SR^{10D}$、$-NR^{10A}SO_2R^{10D}$、$-NR^{10A}C(O)R^{10C}$、$-NR^{10A}C(O)OR^{10C}$、$-NR^{10A}OR^{10C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0030] R^{10}和R^2取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0031] R^{10A}、R^{10B}、R^{10C}和R^{10D}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{10A}和R^{10B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0032] X^{10}独立地为-F、-Cl、-Br或-I。

[0033] 符号n10为0至4的整数。符号m10和v10独立地为1或2。

[0034] 在一方面,提供了一种药物组合物,其包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及药学上可接受的赋形剂。

[0035] 在一方面,提供了一种治疗有此需要的受试者的神经退行性病症的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0036] 在一方面,提供了一种治疗有此需要的受试者的炎症疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0037] 在一方面,提供了一种治疗有此需要的受试者的脱髓鞘疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0038] 在一方面,提供了一种治疗有此需要的受试者的纤维化疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0039] 在一方面,提供了一种治疗有此需要的受试者的癌症的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0040] 在一方面,提供了一种治疗有此需要的受试者的LPAR1相关疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0041] 在一方面,提供了一种调节受试者中的LPAR1活性的方法,该方法包括向该受试者施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

具体实施方式

[0042] I.定义

[0043] 本文所使用的缩写具有它们在化学领域和生物学领域内的常规含义。本文所阐述的化学结构和式是根据化学领域中已知的化学价的标准规则构建的。

[0044] 当通过从左到右书写的取代基的常规化学式说明取代基时,这些取代基同等地涵盖由从右到左书写结构所产生的化学上一致的取代基,例如,-CH_2O-等同于-OCH_2-。

[0045] 除非另外说明,否则术语"烷基",其本身或作为另一个取代基的一部分,意指直链(即,无支链的)或支链碳链(或碳)或其组合,其可以是完全饱和的、单不饱和的或多不饱和的,并且可以包含单价、二价和多价基团。烷基可以包含指定数量的碳(例如,C_1-C_{10}意指一个碳至十个碳)。在实施方案中,烷基是完全饱和的。在实施方案中,烷基是单不饱和的。在实施方案中,烷基是多不饱和的。烷基是未环化的链。饱和烃基的示例包括但不限于诸如以下的基团:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、甲基、例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基等的同源物和异构体。不饱和烷基为具有一个或多个双键或三键的烷基。不饱和烷基的示例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基以及更高的同源物和异构体。烷氧基是通过氧接头(-O-)与分子的其余部分连接的烷基。烷基部分可以是烯基部分。烷基部分可以是炔基部分。烯基包含一个或多个双键。炔基包含一个或多个三键。

[0046] 除非另外说明,否则术语"亚烷基"单独或作为另一取代基的一部分意指衍生自烷基的二价基团,例如但不限于-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-。通常,烷基(或亚烷基)将具有1至24个碳原子,其中具有10个或更少碳原子的那些基团在本文中是优选的。"低级烷基"或"低级亚烷基"是通常具有八个或更少碳原子的短链烷基或亚烷基。除非另外说明,否则术语"亚烯基"本身或作为另一取代基的一部分,意指衍生自烯烃的二价基团。除非另外说明,否则术语"亚炔基"本身或作为另一取代基的部分意指衍生自炔烃的二价基团。在实施方案中,亚烷基是完全饱和的。在实施方案中,亚烷基是单不饱和的。在实施方案中,亚烷基是多不饱和的。亚烯基包括一个或多个双键。亚炔基包括一个或多个三键。

[0047] 除非另外说明,否则术语"杂烷基"单独或与另一术语组合意指包括至少一个碳原子和至少一个杂原子(例如,O、N、P、Si和S)的稳定直链或支链或它们的组合,并且其中氮和硫原子可以任选地被氧化,并且氮杂原子可以任选地被季铵化。一个或多个杂原子(例如,

N、S、Si或P)可以放置在杂烷基的任何内部位置处或位于烷基与分子的其余部分连接的位置处。杂烷基是未环化的链。示例包括但不限于:-CH_2-CH_2-O-CH_3、-CH_2-CH_2-NH-CH_3、-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3、-CH_2-S-CH_2-CH_3、-S-CH_2-CH_2、-S(O)-CH_3、-CH_2-CH_2-S(O)$_2$-CH_3、-CH=CH-O-CH_3、-Si(CH_3)$_3$、-CH_2-CH=N-OCH_3、-CH=CH-N(CH_3)-CH_3、-O-CH_3、-O-CH_2-CH_3和-CN。多达两个或三个杂原子可以是连续的,诸如例如-CH_2-NH-OCH_3和-CH_2-O-Si(CH_3)$_3$。杂烷基部分可以包含一个杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包含两个任选地不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包含三个任选地不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包含四个任选地不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包含五个任选地不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包含至多8个任选地不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。除非另外说明,否则术语“杂烯基”本身或与另一术语组合意指包含至少一个双键的杂烷基。杂烯基可以任选地包括多于一个双键和/或除一个或多个双键外的一个或多个三键。除非另有说明,否则术语“杂炔基”本身或与另一个术语组合,意指包含至少一个三键的杂烷基。杂炔基可以任选地包含多于一个三键和/或除一个或多个三键外的一个或多个双键。在实施方案中,杂烷基是完全饱和的。在实施方案中,杂烷基是单不饱和的。在实施方案中,杂烷基是多不饱和的。

[0048] 类似地,除非另外说明,否则术语“杂亚烷基”本身或作为另一个取代基的一部分,意指衍生自杂烷基的二价基团,如但不限于通过-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-和-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-所例示的。对于杂亚烷基,杂原子还可以占据链末端(例如,亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)中的任一个或两个。仍进一步地,对于亚烷基和杂亚烷基连接基团,连接基团的式书写的方向并不暗示连接基团的朝向。例如,式-C(O)$_2$R′-表示-C(O)$_2$R′-和-R′C(O)$_2$-两者。如上文所描述的,如本文所用的杂烷基包含通过杂原子与分子的其余部分连接的那些基团,诸如-C(O)R′、-C(O)NR′、-NR′R″、-OR′、-SR′和/或-SO_2R′。应当理解,在叙述-NR′R″等特定杂烷基之后叙述“杂烷基”的情况下,术语杂烷基和-NR′R″不是冗余的或相互排斥的。相反,叙述特定的杂烷基是为了增加清晰度。因此,术语“杂烷基”在本文中不应被解释为排除特定杂烷基,诸如-NR′R″等。除非另外说明,否则术语“杂亚烯基”本身或作为另一个取代基的部分意指衍生自杂烯烃的二价基团。除非另外说明,否则术语“杂炔基”本身或作为另一个取代基的部分意指衍生自杂炔烃的二价基团。在实施方案中,杂亚烷基是完全饱和的。在实施方案中,杂亚烷基是单不饱和的。在实施方案中,杂亚烷基是多不饱和的。杂亚烯基包括一个或多个双键。杂亚炔基包括一个或多个三键。

[0049] 除非另外说明,否则术语“环烷基”和“杂环烷基”单独或与其他术语组合分别意指“烷基”和“杂烷基”的环状形式。环烷基和杂环烷基不是芳香族的。另外,对于杂环烷基,杂原子可以占据杂环与分子的其余部分连接的位置。环烷基的示例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环烷基的示例包括但不限于1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基等。“环亚烷基”和“杂环亚烷基”单独或作为另一个取代基的一部分,意指分别衍生自环烷基和杂环烷基的二价基团。在实施方案中,环烷基是完全饱和的。在实施方案中,环烷基是单不饱和的。在实施方案中,环烷基是多不饱和的。在实施方案中,杂环烷基是完全饱和的。在实施方案中,杂环烷基是单不饱和的。在实施方案中,杂环烷基是多不饱和的。

[0050] 在实施方案中,术语“环烷基”意指单环、双环或多环环烷基环系。在实施方案中,单环系是含有3至8个碳原子的环烃基,其中此类基团可以是饱和的或不饱和的,但不是芳香族的。在实施方案中,环烷基是完全饱和的。双环或多环环烷基环系是指稠合在一起的多个环,其中至少一个稠环是环烷基环,并且其中多个环通过多个环的环烷基环内含有的任何碳原子连接到母体分子部分。

[0051] 在实施方案中,环烷基是环烯基。术语“环烯基”根据其普通一般的含义使用。在实施方案中,环烯基是单环、双环或多环环烯基环系。双环或多环环烯基环系是指稠合在一起的多个环,其中至少一个稠环是环烯基环,并且其中多个环通过多个环的环烯基环内含有的任何碳原子连接到母体分子部分。

[0052] 在实施方案中,术语“杂环烷基”意指单环、双环或多环杂环烷基环系。在实施方案中,杂环烷基是完全饱和的。双环或多环杂环烷基环系是指稠合在一起的多个环,其中至少一个稠环是杂环烷基环,并且其中多个环通过多个环的杂环烷基环内含有的任何碳原子连接到母体分子部分。

[0053] 除非另外说明,否则术语“卤基”或“卤素”单独或作为另一取代基的一部分意指氟、氯、溴或碘原子。另外地,“卤代烷基”等术语意指包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“卤(C_1-C_4)烷基”包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

[0054] 除非另外说明,否则术语“酰基”意指-C(O)R,其中R是经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基或者经取代或未经取代的杂芳基。

[0055] 除非另外说明,否则术语“芳基”意指多不饱和的芳香族烃取代基,其可以是稠合在一起(即,稠环芳基)或共价连接的单环或多环(优选地1至3个环)。稠环芳基是指稠合在一起的多个环,其中至少一个稠环是芳环,并且其中多个环通过多个环的芳环内含有的任何碳原子连接到母体分子部分。术语“杂芳基”是指含有至少一个杂原子(诸如N、O或S)的芳基(或环),其中氮原子和硫原子任选地被氧化,并且氮原子任选地被季铵化。因此,术语“杂芳基”包括稠环杂芳基(即稠合在一起的多个环,其中至少一个稠环是杂芳环,并且其中多个环通过多个环的杂芳环内含有的任何原子连接到母体分子部分)。5,6-稠环杂亚芳基是指稠合在一起的两个环,其中一个环具有5元并且另一个环具有6元,并且其中至少一个环是杂芳基环。同样,6,6-稠环杂亚芳基是指稠合在一起的两个环,其中一个环具有6个成员并且另一个环具有6个成员,并且其中至少一个环是杂芳基环。并且6,5-稠环杂亚芳基是指稠合在一起的两个环,其中一个环具有6个成员并且另一个环具有5个成员,并且其中至少一个环是杂芳基环。杂芳基可以通过碳或杂原子与分子的其余部分连接。芳基和杂芳基的非限制性示例包括苯基、萘基、吡咯基、吡唑基、哒嗪基、三嗪基、嘧啶基、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃、异苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、异喹啉基、喹喔啉基、喹啉基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、噁唑基、2-苯并

咪唑基、5-吲哚基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹喔啉基、5-喹喔啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。以上所指出的芳基和杂芳基环系中的每一个的取代基选自下文所描述的可接受的取代基组。单独或作为另一取代基的一部分，“亚芳基”和“杂亚芳基”意指分别衍生于芳基和杂芳基的二价基团。杂芳基取代基可以是与环杂原子氮键合的-O-。

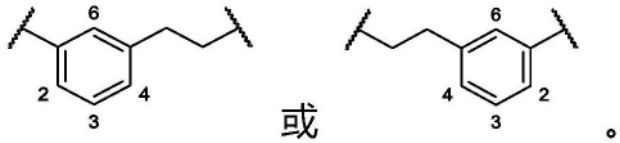
[0056] 螺环是其中相邻环通过单个原子连接的两个或更多个环。螺环内的单个环可以相同或不同。螺环中的单个环可以是经取代或未经取代的，并且可以具有与螺环集合中的其他单个环不同的取代基。螺环内的各个环的可能取代基是相同环(当不是螺环的一部分时)的可能取代基(例如，环烷基环或杂环烷基环的取代基)。螺环可以是经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环亚烷基、经取代或未经取代的杂环烷基或者经取代或未经取代的杂环亚烷基，并且螺环基团内的各个环可以是前一列表的任何环，包括具有一种类型的所有环(例如，所有环是取代的杂环亚烷基，其中每个环可以是相同或不同的取代的杂环亚烷基)。当提及螺环系时，杂环螺环意指其中至少一个环是杂环并且其中每个环可以是不同的环的螺环。当提及螺环系时，经取代的螺环意指至少一个环是经取代的并且每个取代基可以任选地是不同的。

[0057] 桥环是共享三个或更多个原子的两个或更多个环，其通过含有至少一个原子的桥将两个桥头原子分开。桥环中的单个环可以是经取代或未经取代的，并且可以具有与桥环集合中的其他单个环不同的取代基。桥环内的单个环的可能取代基是同一环(当不是桥环的一部分时)的可能取代基(例如，环烷基环或杂环烷基环的取代基)。桥环可以是经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环亚烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂环亚烷基，并且桥环基团内的个别环可以是紧接着的前一列表中的任一个，包括具有一种类型的所有环(例如，经取代的杂环亚烷基的所有环，其中各环可以是相同或不同的经取代的杂环亚烷基)。当提及桥环系时，杂环桥环意指其中至少一个环是杂环并且其中每个环可以是不同的环的桥环。当提及桥环系时，经取代的桥环意指至少一个环是经取代的并且每个取代基可以任选地是不同的。

[0058] 符号“〰”表示化学部分与分子或化学式的其余部分的连接点。

[0059] 如本文所用，术语“氧代基”意指与碳原子双键键合的氧。

[0060] 术语“烷基亚芳基”是与亚烷基部分(在本文中也称为亚烷基接头)共价键合的亚芳基部分。在实施方案中，烷基亚芳基具有下式：

[0061] 

。

[0062] 烷基亚芳基部分可以在亚烷基部分或亚芳基接头(例如，在碳2、3、4或6)上用以下取代(例如，用取代基取代)：卤素、氧代基、$-N_3$、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-CHO、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_2CH_3$、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、经取代或未经取代的C_1-C_5烷基、或经取代或未经取代的2至5元杂烷基)。在实施方案中，烷基亚芳基是未经取代的。

[0063] 以上术语(例如，“烷基”、“杂烷基”、“环烷基”、“杂环烷基”“芳基”和“杂芳基”)中的每一者包括所示基团的经取代和未经取代形式。下文提供了针对每种类型的基团的优选

取代基。

[0064] 烷基和杂烷基(包括通常被称作亚烷基、烯基、杂亚烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基和杂环烯基的那些基团)的取代基可以是选自但不限于以下的多种基团中的一个或多个:-OR′、=O、=NR′、=N-OR′、-NR′R″、-SR′、卤素、-SiR′R″R‴、-OC(O)R′、-C(O)R′、-CO_2R′、-CONR′R″、-OC(O)NR′R″、-NR″C(O)R′、-NR′C(O)NR″R‴、-NR″C$(O)_2$R′、-NRC(NR′R″R‴)=NR⁗、-NRC(NR′R″)=NR‴、-S(O)R′、-S$(O)_2$R′、-S$(O)_2$NR′R″、-NRSO_2R′、-NR′NR″R‴、-ONR′R″、-NR′C(O)NR″NR‴R⁗、-CN、-NO_2、-NR′SO_2R″、-NR′C(O)R″、-NR′C(O)OR″、-NR′OR″,数量在零至(2m′+1)的范围内,其中m′是此类基团中的碳原子的总数。R、R′、R″、R‴和R⁗各自优选地独立地指代氢、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基(例如,用1-3个卤素取代的芳基)、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的烷基、烷氧基或硫代烷氧基或芳烷基。当本文所述的化合物包含多于一个R基团时,例如,如当存在多于一个这些基团时独立地选择各R′基团、R″基团、R‴基团和R⁗基团那样,独立地选择R基团中的每一个。当R′和R″与相同氮原子连接时,其可与该氮原子组合以形成4元、5元、6元或7元环。举例来说,-NR′R″包括但不限于1-吡咯烷基和4-吗啉基。根据以上对取代基的讨论,本领域技术人员将理解术语“烷基”旨在包含含有与除氢基团以外的基团结合的碳原子的基团,诸如卤代烷基(例如,-CF_3和-CH_2CF_3)和酰基(例如,-C(O)CH_3、-C(O)CF_3、-C(O)CH_2OCH_3等)。

[0065] 类似于针对烷基描述的取代基,芳基和杂芳基的取代基是不同的,并且选自例如:-OR′、-NR′R″、-SR′、卤素、-SiR′R″R‴、-OC(O)R′、-C(O)R′、-CO_2R′、-CONR′R″、-OC(O)NR′R″、-NR″C(O)R′、-NR′C(O)NR″R‴、-NR″C$(O)_2$R′、-NR-C(NR′R″R‴)=NR⁗、-NR-C(NR′R″)=NR‴、-S(O)R′、-S$(O)_2$R′、-S$(O)_2$NR′R″、-NRSO_2R′、-NR′NR″R‴、-ONR′R″、-NR′C(O)NR″NR‴R⁗、-CN、-NO_2、-R′、-N_3、-$CH(Ph)_2$、氟代(C_1-C_4)烷氧基和氟代(C_1-C_4)烷基、-NR′SO_2R″、-NR′C(O)R″、-NR′C(O)OR″、-NR′OR″,其数量在零至芳香族环系上开放化合价的总数的范围内;并且其中R′、R″、R‴和R⁗优选独立地选自氢、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基和经取代或未经取代的杂芳基。当本文所述的化合物包含多于一个R基团时,例如,如当存在多于一个这些基团时独立地选择各R′基团、R″基团、R‴基团和R⁗基团那样,独立地选择R基团中的每一个。

[0066] 环(例如,环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环亚烷基、杂环亚烷基、亚芳基或杂亚芳基)的取代基可以被描绘为环上的而非环的特定原子上的取代基(通常被称为浮动取代基)。在此情况下,取代基可以与环原子中的任何环原子(遵循化学价规则)连接,并且在稠环或螺环的情况下,被描绘为与稠环或螺环的一个成员缔合的取代基(单环上的浮动取代基)可以是稠环或螺环中的任一个上的取代基(多个环上的浮动取代基)。当取代基与环而非特定原子连接(浮动取代基)并且取代基的下标是大于一的整数时,多个取代基可以位于同一原子、同一环、不同原子、不同稠环、不同螺环上,并且每个取代基可以任选地是不同的。在环与分子的其余部分的连接点不限于单个原子(浮动取代基)的情况下,连接点可以是环的任何原子,并且在稠环或螺环的情况下,可以是稠环或螺环中的任一个的任何原子(在遵循化学价规则的情况下)。在环、稠环或螺环含有一个或多个环杂原子并且该环、稠环或螺环被示出为具有又一个浮动取代基(包括但不限于与分子的其余部分的连接点)的情

况下,浮动取代基可以与杂原子键合。当环杂原子被示出与具有浮动取代基的结构或式中的一个或多个氢结合(例如,两个键与环原子结合并且第三键与氢结合的环氮)时,当杂原子与浮动取代基键合时,取代基将理解为替换氢,同时遵循化学价规则。

[0067] 两个或更多个取代基能够任选地接合以形成芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基。这种所谓的环形成取代基通常(尽管不是必须的)与环状基础结构连接。在一个实施方案中,环形成取代基与基础结构的邻近成员连接。例如,与环状基础结构的相邻成员连接的两个环形成取代基产生稠环结构。在另一个实施方案中,环形成取代基与基础结构的单个成员连接。例如,与环状基础结构的单个成员连接的两个环形成取代基产生螺环结构。在又另一个实施方案中,成环取代基连接至基础结构的非邻近成员。

[0068] 芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个取代基可以任选地形成式-T-C(O)-$(CRR')_q$-U-的环,其中T和U独立地为-NR-、-O-、-CRR′-或单键,并且q为0至3的整数。可替代地,芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个可以任选地被式-A-$(CH_2)_r$-B-的取代基取代,其中A和B独立地为-CRR′-、-O-、-NR-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$NR′-或单键,并且r为1至4的整数。如此形成的新环的单键之一可以任选地被双键替代。替代地,芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个取代基可以任选地用式-$(CRR')_s$-X′-$(C''R''R''')_d$-的取代基替代,其中s和d独立地是0至3的整数,并且X′是-O-、-NR′-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-或-S(O)$_2$NR′-。取代基R、R′、R″和R‴优选地独立地选自氢、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基和经取代或未经取代的杂芳基。

[0069] 如本文所用,术语“杂原子”或“环杂原子”意指包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、磷(P)、硒(Se)和硅(Si)。在实施方案中,术语“杂原子”或“环杂原子”意指包含氧(O)、氮(N)、硫(S)、磷(P)和硅(Si)。

[0070] 如本文所用,“取代基团”意指选自以下部分的基团:

[0071] (A)氧代基、卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-OSO_3H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-NHC(NH)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N_3、-SF_5、未经取代的烷基(例如,C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)、未经取代的杂烷基(例如,2至8元杂烷基、2至6元杂烷基或2至4元杂烷基)、未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8环烷基、C_3-C_6环烷基或C_5-C_6环烷基)、未经取代的杂环烷基(例如,3至8元杂环烷基、3至6元杂环烷基或5至6元杂环烷基)、未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5至10元杂芳基、5至9元杂芳基或5至6元杂芳基),以及

[0072] (B)用选自以下的至少一个取代基取代的烷基(例如,C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)、杂烷基(例如,2至8元杂烷基、2至6元杂烷基或2至4元杂烷基)、环烷基(例如,C_3-C_8环烷基、C_3-C_6环烷基或C_5-C_6环烷基)、杂环烷基(例如,3至8元杂环烷基、3至6元杂环烷基或5至6元杂环烷基)、芳基(例如,C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)、杂芳基(例如,5至10元杂芳基、5至9元杂芳基或5至6元杂芳基):

[0073] (i)氧代基、卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-

OCH_2Cl、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-NHC(NH)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-N_3$、$-SF_5$、未经取代的烷基(例如,C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)、未经取代的杂烷基(例如,2至8元杂烷基、2至6元杂烷基或2至4元杂烷基)、未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8环烷基、C_3-C_6环烷基或C_5-C_6环烷基)、未经取代的杂环烷基(例如,3至8元杂环烷基、3至6元杂环烷基或5至6元杂环烷基)、未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5至10元杂芳基、5至9元杂芳基或5至6元杂芳基),以及

[0074] (ii)用选自以下的至少一个取代基取代的烷基(例如,C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)、杂烷基(例如,2至8元杂烷基、2至6元杂烷基或2至4元杂烷基)、环烷基(例如,C_3-C_8环烷基、C_3-C_6环烷基或C_5-C_6环烷基)、杂环烷基(例如,3至8元杂环烷基、3至6元杂环烷基或5至6元杂环烷基)、芳基(例如,C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)、杂芳基(例如,5至10元杂芳基、5至9元杂芳基或5至6元杂芳基):

[0075] (a)氧代基、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、OCH_2Cl、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-NHC(NH)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-N_3$、$-SF_5$、未经取代的烷基(例如,C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)、未经取代的杂烷基(例如,2至8元杂烷基、2至6元杂烷基或2至4元杂烷基)、未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8环烷基、C_3-C_6环烷基或C_5-C_6环烷基)、未经取代的杂环烷基(例如,3至8元杂环烷基、3至6元杂环烷基或5至6元杂环烷基)、未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5至10元杂芳基、5至9元杂芳基或5至6元杂芳基),以及

[0076] (b)用选自以下的至少一个取代基取代的烷基(例如,C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)、杂烷基(例如,2至8元杂烷基、2至6元杂烷基或2至4元杂烷基)、环烷基(例如,C_3-C_8环烷基、C_3-C_6环烷基或C_5-C_6环烷基)、杂环烷基(例如,3至8元杂环烷基、3至6元杂环烷基或5至6元杂环烷基)、芳基(例如,C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)、杂芳基(例如,5至10元杂芳基、5至9元杂芳基或5至6元杂芳基):氧代基、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、OCH_2Cl、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-NHC(NH)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-N_3$、$-SF_5$、未经取代的烷基(例如,C_1-C_8烷基、C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基)、未经取代的杂烷基(例如,2至8元杂烷基、2至6元杂烷基或2至4元杂烷基)、未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8环烷基、C_3-C_6环烷基或C_5-C_6环烷基)、未经取代的杂环烷基(例如,3至8元杂环烷基、3至6元杂环烷基或5至6元杂环烷基)、未经取代的杂烷基(例如,C_6-C_{10}芳基、C_{10}芳基或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5至10元杂芳基、5至9元杂芳基或5至6元杂芳基)。

[0077] 如本文所用,“大小受限的取代基”或“大小受限的取代基”意指选自上文针对“取代基”描述的所有取代基的基团,其中每个经取代或未经取代的烷基是经取代或未经取代的C_1-C_{20}烷基,每个经取代或未经取代的杂烷基是经取代或未经取代的2至20元杂烷基,每个经取代或未经取代的环烷基是经取代或未经取代的C_3-C_8环烷基,每个经取代或未经取代

的杂环烷基是经取代或未经取代的3至8元杂环烷基,每个经取代或未经取代的芳基是经取代或未经取代的C_6-C_{10}芳基,并且每个经取代或未经取代的杂芳基是经取代或未经取代的5至10元杂芳基。

[0078] 如本文所用,“低级取代基”意指选自上文针对“取代基”所描述的所有取代基的基团,其中每个经取代或未经取代的烷基是经取代或未经取代的C_1-C_8烷基,每个经取代或未经取代的杂烷基是经取代或未经取代的2至8元杂烷基,每个经取代或未经取代的环烷基是经取代或未经取代的C_3-C_7环烷基,每个经取代或未经取代的杂环烷基是经取代或未经取代的3至7元杂环烷基,每个经取代或未经取代的芳基是经取代或未经取代的苯基,并且每个经取代或未经取代的杂芳基是经取代或未经取代的5至6元杂芳基。

[0079] 在一些实施方案中,本文化合物中所述的每个经取代的基团被至少一个取代基取代。更具体地,在一些实施方案中,本文化合物中所述的每个经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基、经取代的杂芳基、经取代的亚烷基、经取代的杂亚烷基、经取代的环亚烷基、经取代的杂环亚烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的杂亚芳基被至少一个取代基取代。在其他实施方案中,这些基团中的至少一个或全部被至少一个大小受限的取代基取代。在其他实施方案中,这些基团中的至少一个或全部被至少一个低级取代基取代。

[0080] 在本文化合物的其他实施方案中,每个经取代或未经取代的烷基可以是经取代或未经取代的C_1-C_{20}烷基,每个经取代或未经取代的杂烷基是经取代或未经取代的2至20元杂烷基,每个经取代或未经取代的环烷基是经取代或未经取代的C_3-C_8环烷基,每个经取代或未经取代的杂环烷基是经取代或未经取代的3至8元杂环烷基,每个经取代或未经取代的芳基是经取代或未经取代的C_6-C_{10}芳基,和/或每个经取代或未经取代的杂芳基是经取代或未经取代的5至10元杂芳基。在本文化合物的一些实施方案中,每个经取代或未经取代的亚烷基是经取代或未经取代的C_1-C_{20}亚烷基,每个经取代或未经取代的杂亚烷基是经取代或未经取代的2至20元杂亚烷基,每个经取代或未经取代的环亚烷基是经取代或未经取代的C_3-C_8环亚烷基,每个经取代或未经取代的杂环亚烷基是经取代或未经取代的3至8元杂环亚烷基,每个经取代或未经取代的亚芳基是经取代或未经取代的C_6-C_{10}亚芳基,和/或每个经取代或未经取代的杂亚芳基是经取代或未经取代的5至10元杂亚芳基。

[0081] 在一些实施方案中,每个经取代或未经取代的烷基是经取代或未经取代的C_1-C_8烷基,每个经取代或未经取代的杂烷基是经取代或未经取代的2至8元杂烷基,每个经取代或未经取代的环烷基是经取代或未经取代的C_3-C_7环烷基,每个经取代或未经取代的杂环烷基是经取代或未经取代的3至7元杂环烷基,每个经取代或未经取代的芳基是经取代或未经取代的C_6-C_{10}芳基和/或每个经取代或未经取代的杂芳基是经取代或未经取代的5至9元杂芳基。在一些实施方案中,每个经取代或未经取代的亚烷基是经取代或未经取代的C_1-C_8亚烷基,每个经取代或未经取代的杂亚烷基是经取代或未经取代的2至8元杂亚烷基,每个经取代或未经取代的环亚烷基是经取代或未经取代的C_3-C_7环亚烷基,每个经取代或未经取代的杂环亚烷基是经取代或未经取代的3至7元杂环亚烷基,每个经取代或未经取代的亚芳基是经取代或未经取代的C_6-C_{10}亚芳基,和/或每个经取代或未经取代的杂亚芳基是经取代或未经取代的5至9元杂亚芳基。在一些实施方案中,化合物是下文实施例部分、附图或表格中所阐述的化学物质。

[0082] 在实施方案中,经取代或未经取代的部分(例如,经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的亚烷基、经取代或未经取代的杂亚烷基、经取代或未经取代的环亚烷基、经取代或未经取代的杂环亚烷基、经取代或未经取代的亚芳基和/或经取代或未经取代的杂亚芳基)是未经取代的(例如,分别为未经取代的烷基、未经取代的杂烷基、未经取代的环烷基、未经取代的杂环烷基、未经取代的芳基、未经取代的杂芳基、未经取代的亚烷基、未经取代的杂亚烷基、未经取代的环亚烷基、未经取代的杂环亚烷基、未经取代的亚芳基和/或未经取代的杂亚烷基)。在实施方案中,经取代或未经取代的部分(例如,经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的亚烷基、经取代或未经取代的杂亚烷基、经取代或未经取代的环亚烷基、经取代或未经取代的杂环亚烷基、经取代或未经取代的亚芳基和/或经取代或未经取代的杂亚芳基)是经取代的(例如,分别为经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基、经取代的杂芳基、经取代的亚烷基、经取代的杂亚烷基、经取代的环亚烷基、经取代的杂环亚烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的杂亚芳基)。

[0083] 在实施方案中,经取代的部分(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基、经取代的杂芳基、经取代的亚烷基、经取代的杂亚烷基、经取代的环亚烷基、经取代的杂环亚烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的杂亚芳基)被至少一个取代基取代,其中如果经取代的部分被多个取代基取代,则每个取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,如果经取代的部分用多个取代基取代,则每个取代基不同。

[0084] 在实施方案中,经取代的部分(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基、经取代的杂芳基、经取代的亚烷基、经取代的杂亚烷基、经取代的环亚烷基、经取代的杂环亚烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的杂亚芳基)被至少一个大小受限的取代基取代,其中如果经取代的部分被多个大小受限的取代基取代,则每个大小受限的取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,如果经取代的部分用多个大小受限的取代基取代,则每个大小受限的取代基不同。

[0085] 在实施方案中,经取代的部分(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基、经取代的杂芳基、经取代的亚烷基、经取代的杂亚烷基、经取代的环亚烷基、经取代的杂环亚烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的杂亚芳基)被至少一个低级取代基取代,其中如果经取代的部分被多个低级取代基取代,则每个低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,如果经取代的部分用多个低级取代基取代,则每个低级取代基不同。

[0086] 在实施方案中,经取代的部分(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基、经取代的杂芳基、经取代的亚烷基、经取代的杂亚烷基、经取代的环亚烷基、经取代的杂环亚烷基、经取代的亚芳基和/或经取代的杂亚芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的部分被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,如果经取代的部分被选自取代

基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基不同。

[0087] 在本文所述的权利要求或化学式描述中,描述为“经取代的”的每个R取代基或L接头,不涉及组成“经取代的”基团的任何化学部分的特性(本文也被称为R取代基或L接头上的“开放取代”或“开放取代的”R取代基或L接头),在实施方案中,所述的R取代基或L接头可以被一个或多个如下定义的第一取代基取代。

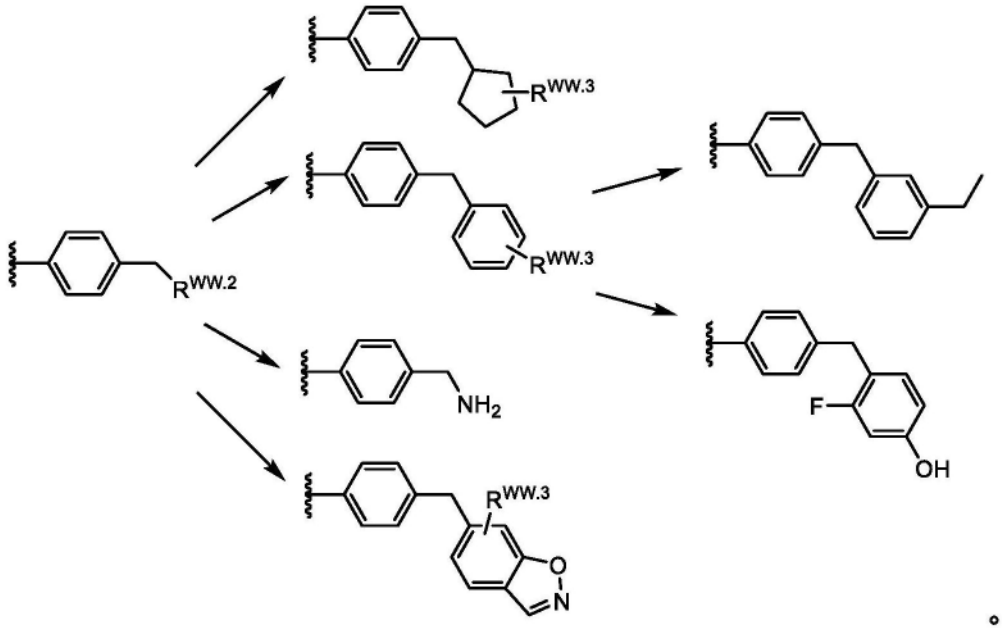
[0088] 第一取代基用相应的第一小数点编号体系表示,使得例如R^{1}可以用一个或多个用$R^{1.1}$表示的第一取代基取代,R^{2}可以用一个或多个用$R^{2.1}$表示的第一取代基取代,R^{3}可以用一个或多个用$R^{3.1}$表示的第一取代基取代,R4可以用一个或多个用$R^{4.1}$表示的第一取代基取代,R^{5}可以用一个或多个用$R^{5.1}$表示的第一取代基取代,以此类推直到或超过可以用一个或多个用$R^{100.1}$表示的第一取代基取代的R^{100}。作为另一个示例,R^{1A}可用一个或多个用$R^{1A.1}$表示的第一取代基取代,R^{2A}可用一个或多个用$R^{2A.1}$表示的第一取代基取代,R^{3A}可用一个或多个用$R^{3A.1}$表示的第一取代基取代,R^{4A}可用一个或多个用$R^{4A.1}$表示的第一取代基取代,R^{5A}可用一个或多个用$R^{5A.1}$表示的第一取代基取代,以此类推直到或超过R^{100A}可用一个或多个用$R^{100A.1}$表示的第一取代基取代。作为另一个示例,L^{1}可用一个或多个用$R^{L1.1}$表示的第一取代基取代,L^{2}可用一个或多个用$R^{L2.1}$表示的第一取代基取代,L^{3}可用一个或多个用$R^{L3.1}$表示的第一取代基取代,L^{4}可用一个或多个用$R^{L4.1}$表示的第一取代基取代,L^{5}可用一个或多个用$R^{L5.1}$表示的第一取代基取代,以此类推直到或超过L^{100}可用一个或多个用$R^{1100.1}$表示的第一取代基取代。因此,本文所述的每个编号的R基团或L基团(或者本文称为R^{WW}或L^{WW},其中“WW”表示所述主题R基团或L基团的上标数)可分别被一个或多个本文通常称为$R^{WW.1}$或$R^{LWW.1}$的第一取代基取代。继而,每个第一取代基(例如,$R^{1.1}$、$R^{2.1}$、$R^{3.1}$、$R^{4.1}$、$R^{5.1}\cdots R^{100.1}$;$R^{1A.1}$、$R^{2A.1}$、$R^{3A.1}$、$R^{4A.1}$、$R^{5A.1}\cdots R^{100A.1}$;$R^{L1.1}$、$R^{L2.1}$、$R^{L3.1}$、$R^{L4.1}$、$R^{L5.1}\cdots R^{L100.1}$)可以被一个或多个第二取代基(例如,分别为$R^{1.2}$、$R^{2.2}$、$R^{3.2}$、$R^{4.2}$、$R^{5.2}\ldots R^{100.2}$;$R^{1A.2}$、$R^{2A.2}$、$R^{3A.2}$、$R^{4A.2}$、$R^{5A.2}\cdots R^{100A.2}$;$R^{L1.2}$、$R^{L2.2}$、$R^{L3.2}$、$R^{L4.2}$、$R^{L5.2}\cdots R^{L100.2}$)进一步取代。因此,每个第一取代基,其在本文中可以替代地表示为如上所述的$R^{WW.1}$,可以被一个或多个第二取代基进一步取代,其在本文中可以替代地表示为$R^{WW.2}$。

[0089] 最后,每个第二取代基(例如,$R^{1.2}$、$R^{2.2}$、$R^{3.2}$、$R^{4.2}$、$R^{5.2}\cdots R^{100.2}$;$R^{1A.2}$、$R^{2A.2}$、$R^{3A.2}$、$R^{4A.2}$、$R^{5A.2}\cdots R^{100A.2}$;$R^{L1.2}$、$R^{L2.2}$、$R^{L3.2}$、$R^{L4.2}$、$R^{L5.2}\cdots R^{L100.2}$)可以被一个或多个第三取代基(例如,分别为$R^{1.3}$、$R^{2.3}$、$R^{3.3}$、$R^{4.3}$、$R^{5.3}\cdots R^{100.3}$;$R^{1A.3}$、$R^{2A.3}$、$R^{3A.3}$、$R^{4A.3}$、$R^{5A.3}\cdots R^{100A.3}$;$R^{L1.3}$、$R^{L2.3}$、$R^{L3.3}$、$R^{L4.3}$、$R^{L5.3}\cdots R^{L100.3}$;)进一步取代。因此,每个第二取代基,其在本文中可以替代地表示为如上所述的$R^{WW.2}$,可以被一个或多个第三取代基进一步取代,其在本文中可以替代地表示为$R^{WW.3}$。第一取代基中的每一者可以任选地是不同的。第二取代基中的每一者可以任选地是不同的。第三取代基中的每一者可以任选地是不同的。

[0090] 因此,如本文所用,R^{WW}表示权利要求或本文化学式描述中所述的开放取代的取代基。“WW”表示主题R基团的所述上标数(1、2、3、1A、2A、3A、1B、2B、3B等)。同样,L^{WW}是权利要求或本文化学式描述中所述的开放取代的接头。同样地,“WW”表示主题L基团的所述上标数(1、2、3、1A、2A、3A、1B、2B、3B等)。如上所述,在实施方案中,每个R^{WW}可以是未经取代的或独立地被一个或多个在本文中称为$R^{WW.1}$的第一取代基取代;每个第一取代基$R^{WW.1}$可以是未经取代的或独立地被一个或多个在本文中称为$R^{WW.2}$的第二取代基取代;并且每个第二取代基

可以是未经取代的或独立地被一个或多个在本文中称为$R^{WW.3}$的第三取代基取代。类似地，每个L^{WW}接头可以是未经取代的或独立地被一个或多个在本文中称为$R^{LWW.1}$的第一取代基取代；每个第一取代基$R^{LWW.1}$可以是未经取代的或独立地被一个或多个在本文中称为$R^{LWW.2}$的第二取代基取代；并且每个第二取代基可以是未经取代的或独立地被一个或多个在本文中称为$R^{LWW.3}$的第三取代基取代。每个第一取代基任选地不同。每个第二取代基任选地不同。每个第三取代基任选地不同。例如，如果R^{WW}是苯基，则所述苯基任选地被一个或多个如下文定义的$R^{WW.1}$基团取代，例如当$R^{WW.1}$为$R^{WW.2}$-取代的或未经取代的烷基时，这样形成的基团的示例包括但不限于其本身任选地被1个或多个$R^{WW.2}$取代，所述$R^{WW.2}$任选地被一个或多个$R^{WW.3}$取代。举例来说，当R^{WW}基团是被$R^{WW.1}$取代的苯基时，$R^{WW.1}$是甲基，甲基可以被进一步取代以形成包括但不限于以下的基团：

[0091]



[0092] $R^{WW.1}$独立地为氧代基、卤素、$-CX^{WW.1}_3$、$-CHX^{WW.1}_2$、$-CH_2X^{WW.1}$、$-OCX^{WW.1}_3$、$-OCH_2X^{WW.1}$、$-OCHX^{WW.1}_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(NH)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-N_3$、$R^{WW.2}$-取代的或未经取代的烷基(例如，C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、$R^{WW.2}$-取代的或未经取代的杂烷基(例如，2元8元、2元6元、4元6元、2元3元或4元5元)、$R^{WW.2}$-取代的或未经取代的环烷基(例如，C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、$R^{WW.2}$-取代的或未经取代的杂环烷基(例如，3元8元、3元6元、4元6元、4元5元或5元6元)、$R^{WW.2}$-取代的或未经取代的芳基(例如，C_6-C_{12}、C_6-C_{10}或苯基)或$R^{WW.2}$-取代的或未经取代的杂芳基(例如，5元12元、5元10元、5元9元或5元6元)。在实施方案中，$R^{WW.1}$独立地为氧代基、卤素、$-CX^{WW.1}_3$、$-CHX^{WW.1}_2$、$-CH_2X^{WW.1}$、$-OCX^{WW.1}_3$、$-OCH_2X^{WW.1}$、$-OCHX^{WW.1}_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(NH)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-N_3$、未经取代的烷基(例如，C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、未经取代的杂烷基(例如，2元8元、2元6元、4元6元、2元3元或4元5元)、未经取代的环烷基(例如，C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、未经取代的杂环烷基(例如，3元8元、3元6元、4元6元、4元5元或5元6元)、未经取代的芳基(例如，C_6-C_{12}、C_6-C_{10}或苯基)或未经取代的杂芳基(例如，5元12元、5元10元、5元9元或5元6元)。$X^{WW.1}$独立

地为-F、-Cl、-Br或-I。

[0093] $R^{WW.2}$独立地为氧代基、卤素、$-CX^{WW.2}_3$、$-CHX^{WW.2}_2$、$-CH_2X^{WW.2}$、$-OCX^{WW.2}_3$、$-OCH_2X^{WW.2}$、$-OCHX^{WW.2}_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(NH)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-N_3$、$R^{WW.3}$-取代的或未经取代的烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、$R^{WW.3}$-取代的或未经取代的杂烷基(例如,2元8元、2元6元、4元6元、2元3元或4元5元)、$R^{WW.3}$-取代的或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、$R^{WW.3}$-取代的或未经取代的杂环烷基(例如,3元8元、3元6元、4元6元、4元5元或5元6元)、$R^{WW.3}$-取代的或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{12}、C_6-C_{10}或苯基)或$R^{WW.3}$-取代的或未经取代的杂芳基(例如,5元12元、5元10元、5元9元或5元6元)。在实施方案中,$R^{WW.2}$独立地为氧代基、卤素、$-CX^{WW.2}_3$、$-CHX^{WW.2}_2$、$-CH_2X^{WW.2}$、$-OCX^{WW.2}_3$、$-OCH_2X^{WW.2}$、$-OCHX^{WW.2}_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(NH)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-N_3$、未经取代的烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、未经取代的杂烷基(例如,2元8元、2元6元、4元6元、2元3元或4元5元)、未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、未经取代的杂环烷基(例如,3元8元、3元6元、4元6元、4元5元或5元6元)、未经取代的芳基(例如,C_6-C_{12}、C_6-C_{10}或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5元12元、5元10元、5元9元或5元6元)。$X^{WW.2}$独立地为-F、-Cl、-Br或-I。

[0094] $R^{WW.3}$独立地为氧代基、卤素、$-CX^{WW.3}_3$、$-CHX^{WW.3}_2$、$-CH_2X^{WW.3}$、$-OCX^{WW.3}_3$、$-OCH_2X^{WW.3}$、$-OCHX^{WW.3}_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(NH)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-N_3$、未经取代的烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、未经取代的杂烷基(例如,2元8元、2元6元、4元6元、2元3元或4元5元)、未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、未经取代的杂环烷基(例如,3元8元、3元6元、4元6元、4元5元或5元6元)、未经取代的芳基(例如,C_6-C_{12}、C_6-C_{10}或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5元12元、5元10元、5元9元或5元6元)。$X^{WW.3}$独立地为-F、-Cl、-Br或-I。

[0095] 在两个不同的R^{WW}取代基接合在一起形成开放取代的环(例如,经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基或经取代的杂芳基)的情况下,在实施方案中,开放取代的环可以独立地被一个或多个在本文中称为$R^{WW.1}$的第一取代基取代;每个第一取代基$R^{WW.1}$可以是未经取代的或独立地被一个或多个在本文中称为$R^{WW.2}$的第二取代基取代;并且每个第二取代基$R^{WW.2}$可以是未经取代的或独立地被一个或多个在本文中称为$R^{WW.3}$的第三取代基取代;并且每个第三取代基$R^{WW.3}$是未经取代的。每个第一取代基任选地不同。每个第二取代基任选地不同。每个第三取代基任选地不同。在两个不同的R^{WW}取代基接合在一起形成开放取代的环的情况下,$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$中的"WW"符号是指两个不同的R^{WW}取代基之一的指定数目。例如,在R^{100A}和R^{100B}任选地接合形成开放取代的环的实施方案中,$R^{WW.1}$为$R^{100A.1}$、$R^{WW.2}$为$R^{100A.2}$,并且$R^{WW.3}$为$R^{100A.3}$。替代地,在R^{100A}和R^{100B}任选地接合形成开放取代的环的实施方案中,$R^{WW.1}$为$R^{100B.1}$、$R^{WW.2}$为$R^{100B.2}$,并且$R^{WW.3}$为$R^{100B.3}$。本段中的$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$如前述段落中所定义。

[0096] $R^{LWW.1}$独立地为氧代基、卤素、$-CX^{LWW.1}_3$、$-CHX^{LWW.1}_2$、$-CH_2X^{LWW.1}$、$-OCX^{LWW.1}_3$、$-OCH_2X^{LWW.1}$、$-OCHX^{LWW.1}_2$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、-

$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-NHC(NH)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N_3、$R^{LWW.2}$-取代的或未经取代的烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、$R^{LWW.2}$-取代的或未经取代的杂烷基(例如,2元8元、2元6元、4元6元、2元3元或4元5元)、$R^{LWW.2}$-取代的或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、$R^{LWW.2}$-取代的或未经取代的杂环烷基(例如,3元8元、3元6元、4元6元、4元5元或5元6元)、$R^{LWW.2}$-取代的或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{12}、C_6-C_{10}或苯基)或$R^{LWW.2}$-取代的或未经取代的杂芳基(例如,5元12元、5元10元、5元9元或5元6元)。在实施方案中,$R^{LWW.1}$独立地为氧代基、卤素、-$CX^{LWW.1}_3$、-$CHX^{LWW.1}_2$、-$CH_2X^{LWW.1}$、-$OCX^{LWW.1}_3$、-$OCH_2X^{LWW.1}$、-$OCHX^{LWW.1}_2$、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-OSO_3H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-NHC(NH)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N_3、未经取代的烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、未经取代的杂烷基(例如,2元8元、2元6元、4元6元、2元3元或4元5元)、未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、未经取代的杂环烷基(例如,3元8元、3元6元、4元6元、4元5元或5元6元)、未经取代的芳基(例如,C_6-C_{12}、C_6-C_{10}或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5元12元、5元10元、5元9元或5元6元)。$X^{LWW.1}$独立地为-F、-Cl、-Br或-I。

[0097] $R^{LWW.2}$独立地为氧代基、卤素、-$CX^{LWW.2}_3$、-$CHX^{LWW.2}_2$、-$CH_2X^{LWW.2}$、-$OCX^{LWW.2}_3$、-$OCH_2X^{LWW.2}$、-$OCHX^{LWW.2}_2$、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-OSO_3H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-NHC(NH)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N_3、$R^{LWW.3}$-取代的或未经取代的烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、$R^{LWW.3}$-取代的或未经取代的杂烷基(例如,2元8元、2元6元、4元6元、2元3元或4元5元)、$R^{WW.3}$-取代的或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、$R^{LWW.3}$-取代的或未经取代的杂环烷基(例如,3元8元、3元6元、4元6元、4元5元或5元6元)、$R^{LWW.3}$-取代的或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{12}、C_6-C_{10}或苯基)或$R^{LWW.3}$-取代的或未经取代的杂芳基(例如,5元12元、5元10元、5元9元或5元6元)。在实施方案中,$R^{LWW.2}$独立地为氧代基、卤素、-$CX^{LWW.2}_3$、-$CHX^{LWW.2}_2$、-$CH_2X^{LWW.2}$、-$OCX^{LWW.2}_3$、-$OCH_2X^{LWW.2}$、-$OCHX^{LWW.2}_2$、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-OSO_3H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-NHC(NH)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N_3、未经取代的烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、未经取代的杂烷基(例如,2元8元、2元6元、4元6元、2元3元或4元5元)、未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、未经取代的杂环烷基(例如,3元8元、3元6元、4元6元、4元5元或5元6元)、未经取代的芳基(例如,C_6-C_{12}、C_6-C_{10}或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5元12元、5元10元、5元9元或5元6元)。$X^{LWW.2}$独立地为-F、-Cl、-Br或-I。

[0098] $R^{LWW.3}$独立地为氧代基、卤素、-$CX^{LWW.3}_3$、-$CHX^{LWW.3}_2$、-$CH_2X^{LWW.3}$、-$OCX^{LWW.3}_3$、-$OCH_2X^{LWW.3}$、-$OCHX^{LWW.3}_2$、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-OSO_3H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-NHC(NH)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N_3、未经取代的烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、未经取代的杂烷基(例如,2元8元、2元6元、4元6元、2元3元或4元5元)、未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、未经取代的杂环烷基(例如,3元8元、3元6元、4元6元、4元5元或5元6元)、未经取代的芳基(例如,C_6-C_{12}、C_6-C_{10}或苯基)或未经取代的杂芳基(例如,5元12元、5元10元、5元9元或5元6元)。$X^{LWW.3}$独立地为-F、-Cl、-Br或-I。

[0099] 在本文所述的权利要求或化学式描述中所述的任何R基团(R^{WW}取代基)在本公开中

没有具体限定的情况下,则R基团(R^{WW}基团)在本文中独立地定义为氧代基、卤素、-CX^{WW}_3、-CHX^{WW}_2、-CH_2X^{WW}、-OCX^{WW}_3、-OCH_2X^{WW}、-$OCHX^{WW}_2$、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-OSO_3H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-NHC(NH)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-N_3、$R^{WW.1}$-取代的或未经取代的烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、$R^{WW.1}$-取代的或未经取代的杂烷基(例如,2元8元、2元6元、4元6元、2元3元或4元5元)、$R^{WW.1}$-取代的或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、$R^{WW.1}$-取代的或未经取代的杂环烷基(例如,3元8元、3元6元、4元6元、4元5元或5元6元)、$R^{WW.1}$-取代的或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{12}、C_6-C_{10}或苯基)或$R^{WW.1}$-取代的或未经取代的杂芳基(例如,5元12元、5元10元、5元9元或5元6元)。X^{WW}独立地为-F、-Cl、-Br或-I。同样地,"WW"表示主题R基团的所述上标数(例如1、2、3、1A、2A、3A、1B、2B、3B等)。$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$如上文定义。

[0100] 在本文所述的权利要求或化学式描述中所述的任何L连接基团(即,L^{WW}取代基)没有明确定义的情况下,则L基团(L^{WW}基团)在本文中被独立地定义为键、-O-、-NH-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-NHC(NH)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-S-、-SO_2-、-SO_2NH-、$R^{LWW.1}$-取代的或未经取代的亚烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、$R^{LWW.1}$-取代的或未经取代的杂亚烷基(例如2元8元、2元6元、4元6元、2元3元或4元5元)、$R^{LWW.1}$-取代的或未经取代的环亚烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、$R^{LWW.1}$-取代的或未经取代的杂环亚烷基(例如,3元8元、3元6元、4元6元、4元5元或5元6元)、$R^{LWW.1}$-取代的或未经取代的亚芳基(例如,C_6-C_{12}、C_6-C_{10}或苯基)或$R^{LWW.1}$-取代的或未经取代的杂亚芳基(例如,5元12元、5元10元、5元9元或5元6元)。同样地,"WW"表示主题L基团的所述上标数(1、2、3、1A、2A、3A、1B、2B、3B等)。$R^{LWW.1}$以及$R^{LWW.2}$和$R^{LWW.3}$如上文定义。

[0101] 本公开的某些化合物具有不对称碳原子(光学或手性中心)或双键;在绝对立体化学方面可定义为氨基酸的(R)-或(S)-或者定义为(D)-或(L)-的对映体、外消旋体、非对映体、互变异构体、几何异构体、立体异构形式,并且各个异构体包括在本公开的范围内。本公开的化合物不包括本领域中已知的太不稳定而无法进行合成和/或分离的化合物。本公开旨在包括呈外消旋形式和光学纯形式的化合物。光学活性(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备,或使用常规技术来解析。当本文所述的化合物含有烯烃键或几何不对称的其他中心时,并且除非另外指明,否则意图是这些化合物包含E几何异构体和Z几何异构体两者。

[0102] 如本文所用,术语"异构体"是指具有相同数量和种类的原子因此具有相同分子量但结构排列或原子构型不同的化合物。

[0103] 如本文所用,术语"互变异构体"是指以平衡状态存在并且容易由一种异构形式转化为另一种异构形式的两种或更多种结构异构体中的一种。

[0104] 对于本领域的技术人员将显而易见的是,本公开的某些化合物可以互变异构形式存在,所述化合物的所有此类互变异构形式均在本公开的范围内。

[0105] 除非另外说明,否则本文所描绘的结构还意在包括该结构的所有立体化学形式;即,每个不对称中心的R和S构型。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映体混合物和非对映体混合物均处于本公开的范围内。

[0106] 除非另外说明,否则本文描绘的结构还旨在包含仅在一或多个同位素富集的原子是否存在方面不同的化合物。例如,具有除了由氘或氚替换氢或由^{13}C-富集的或^{14}C-富集的

碳替换碳之外的本发明结构的化合物处于本公开的范围内。

[0107] 本公开的化合物还可以在构成这种化合物的一个或多个原子上含有非天然比例的原子同位素。例如,化合物可以用例如氚(^{3}H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)等放射性同位素进行放射性标记。本公开的化合物的所有同位素变化(不论是放射性的还是非放射性的)均涵盖在本公开的范围内。

[0108] 应注意,在整个申请中,替代方案书写在Markush基团中,例如含有多于一个可能氨基酸的每个氨基酸位置中。特别设想了,马库什组的每个成员应单独考虑,由此包括另一个实施方案,并且马库什组不应被理解为单一单位。

[0109] 如本文所用,术语“生物缀合物”和“生物缀合物接头”是指生物缀合物反应性基团或生物缀合物反应性部分的原子或分子之间产生的缔合。缔合可以是直接的或间接的。例如,本文提供的第一生物缀合物反应性基团(例如,-NH_2、-COOH、-N-羟基琥珀酰亚胺或-马来酰亚胺)与第二生物缀合物反应性基团(例如,巯基、含硫氨基酸、胺、含有氨基酸的胺侧链或羧酸盐)之间的缀合可以例如通过共价键或接头(例如第二接头的第一接头)直接进行,或例如通过非共价键(例如静电相互作用(例如离子键、氢键、卤素键)、范德华(van der Waals)相互作用(例如,偶极-偶极、偶极诱导的偶极、伦敦分散)、环堆积(π效应)、疏水相互作用等)间接进行。在实施方案中,生物缀合物或生物缀合物接头是使用生物缀合物化学(即,两个生物缀合物反应性基团的缔合)形成的,包括但不限于亲核取代(例如,胺和醇与酰基卤、活性酯的反应)、亲电取代(例如,烯胺反应)以及碳-碳和碳-杂原子多重键的加成(例如,迈克尔反应、狄尔斯-阿尔德加成)。这些和其他有用的反应在例如以下文献中讨论:March,ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY,第3版,John Wiley&Sons,New York,1985;Hermanson,BIOCONJUGATE TECHNIQUES,Academic Press,San Diego,1996;以及Feeney等人,MODIFICATION OF PROTEINS;Advances in Chemistry Series,第198卷,American Chemical Society,Washington,D.C.,1982。在实施方案中,第一生物缀合物反应性基团(例如,马来酰亚胺部分)共价连接到第二生物缀合物反应性基团(例如巯基)。在实施方案中,第一生物缀合物反应性基团(例如,卤代乙酰基部分)共价连接到第二生物缀合物反应性基团(例如巯基)。在实施方案中,第一生物缀合物反应性基团(例如,吡啶基部分)共价连接到第二生物缀合物反应性基团(例如巯基)。在实施方案中,第一生物缀合物反应性基团(例如,N-羟基琥珀酰亚胺部分)共价连接到第二生物缀合物反应性基团(例如巯基)。在实施方案中,第一生物缀合物反应性基团(例如,马来酰亚胺部分)共价连接到第二生物缀合物反应性基团(例如巯基)。在实施方案中,第一生物缀合物反应性基团(例如,-磺基-N-羟基琥珀酰亚胺部分)共价连接到第二生物缀合物反应性基团(例如氨基)。

[0110] 用于本文的生物缀合物化学的有用的生物缀合物反应性部分包括例如:(a)羧基及其各种衍生物,包括但不限于N-羟基琥珀酰亚胺酯、N-羟基苯并三氮唑酯、酸性卤化物、酰基咪唑、硫代酯、对硝基苯基酯、烷基酯、烯基酯、炔基酯和芳香族酯;(b)可以转化为酯、醚、醛等羟基;(c)卤代烷基,其中卤化物随后可以被亲核基团(诸如胺、羧酸根阴离子、硫醇阴离子、碳负离子或烷氧化物离子)取代,从而导致新的基团在卤素原子的位置处共价连接;(d)能够参与狄尔斯-阿尔德反应的亲双烯体基团,诸如马来酰亚胺基或马来酰亚胺基团;(e)醛或酮基团,使得可以经由形成羰基衍生物(诸如亚胺、腙、半卡巴腙或肟)或经由诸如格氏加成或烷基锂加成等机理进行后续衍生化;(f)随后与胺反应例如以形成磺酰胺的

磺酰卤基团;(g)可以转化为二硫化物、与酰基卤反应或与金属诸如金键合或与马来酰亚胺反应的硫醇基团;(h)胺或巯基(例如,存在于半胱氨酸中),所述胺基或巯基可以被例如酰化、烷基化或氧化;(i)烯烃,其可以经历例如环加成、酰化、迈克尔加成等;(j)环氧化物,所述环氧化物可以与例如胺和羟基化合物反应;(k)亚磷酰胺和可用于核酸合成的其他标准官能团;(l)金属氧化硅键合;(m)与反应性磷基(例如膦)形成例如磷酸二酯键的金属键合;(n)使用铜催化的环加成点击化学法与炔烃偶联的叠氮化物;以及(o)生物素缀合物可以与抗生物素蛋白或链霉亲和素反应形成抗生物素蛋白-生物素复合物或链霉亲和素-生物素复合物。

[0111] 可以选择生物缀合物反应性基团,使得其不参与或不干扰本文所述的缀合物的化学稳定性。替代地,可以通过存在保护基团来保护反应性官能团不参与交联反应。在实施方案中,生物缀合物包括衍生自不饱和键(诸如马来酰亚胺)与巯基的反应的分子实体。

[0112] "类似物"或"衍生物"是根据其在化学和生物学内的普通一般含义使用的,并且是指例如在一个原子被不同元素的原子替换中,或在特定官能团存在的情况下,或一个官能团被另一个官能团替换中,或参考化合物的一个或多个手性中心的绝对立体化学中,与另一化合物(即,所谓的"参考"化合物)在结构上类似但在组成上不同的化合物。因此,类似物是与参考化合物在功能和外观上类似或相当,但在结构或来源上不类似或不相当的化合物。

[0113] 如本文所用,术语"一个/种"意指一个或多个。此外,如本文所用,短语"用[n]...取代"意指指定的基团可以用所指名的取代基中的任何或全部取代基中的一个或多个取代。例如,在烷基或杂芳基等基团"用未经取代的C_1-C_{20}烷基或未经取代的2至20元杂烷基取代"的情况下,所述基团可以含有一个或多个未经取代的C_1-C_{20}烷基,和/或一个或多个未经取代的2至20元杂烷基。

[0114] 此外,当某一部分被R取代基取代时,该基团可被称为"R-取代的"。当某一部分是R-取代的时,该部分被至少一个R取代基取代,并且每个R取代基任选地不同。当在化学种类(诸如式(I))的描述中存在特定R基团时,可以使用罗马字母符号来区分该特定R基团的每种外观。例如,在存在多个R^{13}取代基的情况下,每个R^{13}取代基可以被区分为R^{13A}、$R^{13.B}$、$R^{13.C}$、$R^{13.D}$等,其中$R^{13.A}$、$R^{13.B}$、$R^{13.C}$、$R^{13.D}$等中的每一个均在R^{13}的定义范围内定义并且任选地不同。

[0115] 对本公开化合物的描述受本领域技术人员已知的化学键合原理的限制。因此,在基团可以被多个取代基中的一个或多个取代的情况下,选择此类取代以便符合化学键合原理并且得到并非固有地不稳定和/或如本领域普通技术人员已知的将可能在环境条件下(诸如水性、中性和几种已知的生理条件下)不稳定的化合物。例如,杂环烷基或杂芳基,按照本领域技术人员已知的化学键合原理,通过环杂原子与分子的其余部分连接,由此避免固有地不稳定的化合物。

[0116] 术语"保护基团"根据其在有机化学中的通常含义使用,是指与杂原子、杂环烷基或杂芳基共价结合以在去除保护基团之前进行的一个或多个化学反应过程中阻止杂原子、杂环烷基或杂芳基的反应性的部分。通常,在其中不希望杂原子与试剂发生反应(例如,化学还原)的多部分合成的一部分过程中,保护基团与杂原子(例如,O)结合。保护后,可去除保护基团(例如,通过调节pH)。在实施方案中,保护基团是醇保护基团。醇保护基团的非限

制性示例包括乙酰基、苯甲酰基、苄基、甲氧基甲基醚(MOM)、四氢吡喃基(THP)和甲硅烷基醚(例如,三甲基甲硅烷基(TMS)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS))。在实施方案中,保护基团是胺保护基团。胺保护基团的非限制性示例包括羰苄氧基(Cbz)、叔丁氧基羰基(BOC)、9-芴基甲氧基羰基(FMOC)、乙酰基、苯甲酰基、苄基、氨基甲酸酯、对甲氧基苄基醚(PMB)和甲苯磺酰基(Ts)。

[0117] 术语"药学上可接受的盐"意指包括根据在本文所述的化合物上发现的特定取代基用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐。当本公开的化合物含有相对酸性的官能团时,可以通过使中性形式的此类化合物与足够量的期望的碱(纯净的或于合适的惰性溶剂中)接触来获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的示例包括钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机胺盐或镁盐或类似盐。当本公开的化合物含有相对碱性的官能团时,酸加成盐可以通过使中性形式的此类化合物与足够量的期望的酸纯净地或于合适的惰性溶剂中接触来获得。药学上可接受的酸加成盐的示例包括衍生自无机酸的那些酸加成盐,该无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等;以及衍生自相对无毒的有机酸的盐,该有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、顺丁烯二酸、丙二酸、苯甲酸、丁二酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、杏仁酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯基磺酸、柠檬酸、酒石酸、乙二酸、甲烷磺酸等。还包括氨基酸的盐(诸如精氨酸盐),以及有机酸(如葡糖醛酸或半乳糖醛酸)的盐等(参见,例如,Berge等人,"Pharmaceutical Salts",Journal of Pharmaceutical Science,1977,66,1-19)。本公开的某些特定化合物含有使得这些化合物转化为碱加成盐或酸加成盐的碱性官能团和酸性官能团两者。

[0118] 因此,本公开的化合物可以以盐(诸如具有药学上可接受的酸)的形式存在。本公开包括此类盐。此类盐的非限制性示例包括盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、甲烷磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、丙酸盐、酒石酸盐(例如,(+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐或它们的包含外消旋混合物的混合物)、丁二酸盐、苯甲酸盐和与氨基酸(诸如谷氨酸)的盐和季铵盐(例如,碘甲烷、碘乙烷等)。这些盐可以通过本领域的技术人员已知的方法制备。

[0119] 化合物的中性形式优选地通过如下再生:使盐与碱或酸接触并且以常规方式分离母体化合物。化合物的母体形式可以在某些物理性质(诸如在极性溶剂中的溶解度)方面可能与各种盐形式不同。

[0120] 除盐形式外,本公开还提供了前药形式的化合物。本文所述的化合物的前药是易于在生理条件下经历化学变化从而提供本公开的化合物的那些化合物。本文所述的化合物的前药可以在施用后在体内转化。另外,可以在离体环境中(诸如例如当与合适的酶或化学试剂接触时)通过化学或生化方法将前药转化为本公开的化合物。

[0121] 本公开的某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式(包括水合形式)存在。通常,溶剂化形式等同于非溶剂化形式,并且被涵盖在本公开的范围内。本公开的某些化合物可以以多种结晶或无定形形式存在。通常,所有物理形式对于由本公开所设想的用途是等同的,并且旨在处于本公开的范围内。

[0122] 当多肽或细胞是人工的或工程改造的,或者衍生自或含有人工或工程改造的蛋白质或核酸(例如,非天然或非野生型)时,该多肽或细胞是"重组的"。例如,插入到载体或任何其他异源位置中,例如重组生物体的基因组中,使得其不与通常侧接如其在自然界中发

现的多核苷酸的核苷酸序列缔合的多核苷酸是重组多核苷酸。在体外或体内由重组多核苷酸表达的蛋白质是重组多肽的示例。同样,自然界中未出现的多核苷酸序列(例如天然存在的基因的变体)是重组的。

[0123] 如本文所用,“细胞”是指进行足以保持或复制其基因组DNA的代谢或其他功能的细胞。细胞可以通过本领域熟知的方法来鉴定,该方法包括,例如,存在完整膜、利用特定染料染色、繁殖后代的能力,或者如有配子,与第二配子结合产生可存活子代的能力。细胞可以包括原核细胞和真核细胞。原核细胞包括但不限于细菌。真核细胞包括但不限于酵母细胞和源自植物和动物的细胞,例如哺乳动物细胞、昆虫(例如,夜蛾)细胞和人细胞。当细胞是天然地不粘附的或例如通过胰蛋白酶消化而处理成不粘附于表面时,它们可能是有用的。

[0124] 术语“治疗”是指在损伤、疾病、病理或病状的治疗或改善中任何成功的标记,包括任何客观或主观参数,诸如减轻;缓解;减轻症状或使患者对损伤、病理或病状更耐受;减缓退化或衰退的速率;使退化的最终点不那么衰弱;改善患者的身体或心理健康。症状的治疗或改善可以基于客观或主观参数;包括身体检查、神经精神检查和/或精神鉴定的结果。例如,本文呈现的某些方法通过降低癌症的发生率和/或引起癌症的缓解来成功地治疗癌症。在本文所述的组合物或方法的一些实施方案中,治疗癌症包括减慢癌细胞的生长或扩散速率、减少转移或减少转移性肿瘤的生长。术语“治疗”及其缀合包括预防伤害、病理学、病状或疾病。在实施方案中,治疗是预防。在实施方案中,治疗不包括预防。在多个方面,治疗不是预防性治疗。

[0125] “有效量”是相对于不存在化合物,足以使化合物实现所述目的(例如,实现其施用效果、治疗疾病、降低酶活性、增加酶活性、减少信号传导途径、减轻疾病或病状的一种或多种症状)的量。当在此上下文中提及时,“有效量”的示例是足以促成治疗、预防或减少疾病的一种或多种症状的量,该量也可以被称为“治疗有效量”。一种或多种症状(和此短语的语法等同物)的“减少”意指降低一种或多种症状的严重程度或频率,或消除一种或多种症状。药物的“预防有效量”是当向受试者施用时,将具有预期的预防效果的药物的量,例如预防或延迟损伤、疾病、病理或病状的发作(或复发)或降低损伤、疾病、病理或病状或其症状发作(或复发)的可能性。完全预防效果不一定通过施用一次剂量发生,并且可以在仅施用一系列剂量之后发生。因此,预防有效量可以按一次或多次施用形式施用。如本文所用,“活性降低量”是指相对于不存在拮抗剂的情况,降低酶的活性所需的拮抗剂的量。如本文所用,“功能破坏量”是指相对于不存在拮抗剂,破坏酶或蛋白质的功能所需的拮抗剂的量。如本文所用,“活性增加量”是指相对于不存在激动剂的情况,增加酶的活性所需的激动剂的量。如本文所用,“功能增加量”是指相对于不存在激动剂的情况,增加酶或蛋白质的功能所需的激动剂的量。确切的量将取决于治疗目的,并且将由本领域技术人员使用已知的技术来确定(参见,例如,Lieberman,Pharmaceutical Dosage Forms(第1-3卷,1992);Lloyd,The Art,Science and Technology of Pharmaceutical Compounding(1999);Pickar,Dosage Calculations(1999);和Remington.:The Science and Practice of Pharmacy,第20版,2003,Gennaro编,Lippincott,Williams&Wilkins)。

[0126] “对照”或“对照实验”根据其普通一般含义使用,是指其中如在平行实验中对实验的受试者或试剂进行处理的实验,不同之处在于省略了实验的程序、试剂或变量。在一些情

况下,对照在评价实验效果时被用作比较的标准。在一些实施方案中,对照是在不存在如本文(包括实施方案、实施例、附图或表格)所描述的化合物的情况下,蛋白质的活性的度量(例如,信号传导途径)。

[0127] “接触”根据其普通一般含义使用,并且是指允许至少两种不同的物质(例如,包括生物分子或细胞的化合物)变得足够近以发生反应、相互作用或物理接触的过程。然而,应当理解,所得的反应产物可以由所添加的试剂之间的反应或由来自可以在反应混合物中产生的一种或多种所添加的试剂的中间体来直接产生。

[0128] 术语“接触”可以包括允许两个物种反应、相互作用或物理接触,其中这两个物种可以是如本文所述的化合物和细胞组分(例如,蛋白质、离子、脂质、核酸、核苷酸、氨基酸、蛋白质、颗粒、细胞器、细胞区室、微生物、病毒、脂滴、囊泡、小分子、蛋白质复合物、蛋白质聚集体或大分子)。在一些实施方案中,接触包括允许本文所述的化合物与涉及信号传导途径的细胞组分(例如,蛋白质、离子、脂质、核酸、核苷酸、氨基酸、蛋白质、颗粒、病毒、脂滴、细胞器、细胞区室、微生物、囊泡、小分子、蛋白质复合物、蛋白质聚集体或大分子)相互作用。

[0129] 如本文所定义,关于蛋白质的术语“活化”是指将蛋白质从初始无活性或失活状态转化为生物活性衍生物。这些术语指的是活化,或激活、致敏或上调信号转导或酶活性或疾病中减少的蛋白质的量。

[0130] 术语“激动剂”、“活化剂”、“上调剂”等是指能够可检测地增加给定基因或蛋白质的表达或活性的物质。与不存在激动剂的情况下的对照相比,激动剂可以使表达或活性增加至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。在某些情况下,表达或活性是在不存在激动剂的情况下的表达或活性的1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍或更高。

[0131] 如本文所定义,关于细胞组分-抑制剂相互作用的术语“抑制”等意指在不存在抑制剂的情况下,相对于细胞组分的活性或功能负面地影响(例如,降低)细胞组分的活性或功能(例如,降低由细胞组分(例如,蛋白质、离子、脂质、病毒、脂滴、核酸、核苷酸、氨基酸、蛋白质、颗粒、细胞器、细胞区室、微生物、囊泡、小分子、蛋白质复合物、蛋白质聚集体或大分子))刺激的信号传导途径。在实施方案中,抑制意指相对于在不存在抑制剂的情况下的细胞组分的浓度或水平,负面地影响(例如降低)细胞组分的浓度或水平。在一些实施方案中,抑制是指疾病或疾病的症状减少。在一些实施方案中,抑制是指信号转导途径或信号传导途径活性的降低(例如,涉及细胞组分的途径的降低)。因此,抑制至少部分地包括部分或完全阻断刺激、降低、预防或延迟活化、脱敏或下调信号传导途径或酶活性或细胞组分的量。

[0132] 可互换地,术语“抑制剂”、“阻遏物”或“拮抗剂”或“下调剂”是指能够可检测地降低给定基因或蛋白质的表达或活性的物质。与不存在拮抗剂的情况下的对照相比,拮抗剂可以使表达或活性降低至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。在某些情况下,表达或活性比不存在拮抗剂的情况下的表达或活性低1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍或更多。

[0133] 术语“溶血磷脂酸受体1拮抗剂”或“LPAR1拮抗剂”是指能够部分或完全抑制或逆转激动剂(例如,溶血磷脂酸)对LPAR1受体的作用的任何外源施用的化合物或药剂。该术语

包含以拮抗剂、部分拮抗剂和负性变构调节剂为特征(或被描述为前述的特征)的化合物或药剂。

[0134] 术语“调节剂”是指相对于在不存在组合物的情况下,增加或降低靶分子的水平或靶分子的功能或分子的靶标的物理状态(例如,靶标可以是细胞组分(例如,蛋白质、离子、脂质、病毒、脂滴、核酸、核苷酸、氨基酸、蛋白质、颗粒、细胞器、细胞区室、微生物、囊泡、小分子、蛋白质复合物、蛋白质聚集体或大分子))。

[0135] 术语“表达”包括涉及产生多肽的任何步骤,包括但不限于转录、转录后修饰、翻译、翻译后修饰和分泌。可以使用用于检测蛋白质的常规技术(例如,ELISA、蛋白质印迹、流式细胞术、免疫荧光、免疫组织化学等)来检测表达。

[0136] 术语“调节”根据其普通一般含义使用,并且是指改变或更改一种或多种特性的行为。“调节”是指改变或变化一个或多个特性的过程。例如,当应用于调节剂对靶蛋白的效果时,调节意指通过增加或降低靶分子的特性或功能或者靶分子的量来进行改变。

[0137] “患者”或“有此需要的受试者”是指患有或易于患有可以通过施用本文提供的药物组合物来治疗的疾病或病状的活生物体。非限制性示例包括人、其他哺乳动物、牛、大鼠、小鼠、犬、猴、山羊、绵羊、奶牛、鹿和其他非哺乳动物。在一些实施方案中,患者是人。

[0138] “疾病”或“病状”是指能够用本文所提供的化合物或方法治疗的患者或受试者所处的状态或健康状况。在一些实施方案中,该疾病为与细胞组分(例如,蛋白质、离子、脂质、核酸、核苷酸、氨基酸、蛋白质、颗粒、细胞器、细胞区室、微生物、囊泡、小分子、蛋白质复合物、蛋白质聚集体或大分子)相关(由其引起)的疾病。在实施方案中,该疾病为神经退行性疾病。在实施方案中,该疾病为炎症疾病。在实施方案中,该疾病为出血后脑炎。在实施方案中,该疾病为脱髓鞘疾病。在实施方案中,该疾病为多发性硬化症。在实施方案中,该疾病为纤维化疾病。在实施方案中,该疾病为肺纤维化。在实施方案中,该疾病为特发性肺纤维化。在实施方案中,该疾病为癌症。在实施方案中,该疾病为胶质母细胞瘤。

[0139] 如本文所用,术语“神经退行性疾病”是指其中受试者的神经系统的功能受到损害的疾病或病状。可以用本文所述的化合物、药物组合物或方法治疗的神经退行性疾病的示例包括亚历山大病(Alexander's disease)、阿耳珀氏病(Alper's disease)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、共济失调毛细血管扩张、巴藤病(Batten disease)(也被称为斯皮尔梅伊尔-沃格特-肖格伦-巴藤病(Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten disease))、牛海绵状脑病(BSE)、卡纳万病(Canavan disease)、科克因综合征(Cockayne syndrome)、皮质基底节变性、克雅二氏症(Creutzfeldt-Jakob disease)、额颞叶痴呆、格施谢三氏综合征(Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome)、亨廷顿氏病(Huntington's disease)、HIV相关痴呆、肯尼迪病(Kennedy's disease)、克腊伯氏病(Krabbe's disease)、库鲁病、路易体痴呆(Lewy body dementia)、马查多·约瑟夫病(Machado-Joseph disease)(脊髓小脑性共济失调3型)、多发性硬化症、多系统萎缩症、发作性嗜睡病、神经疏螺旋体病、帕金森病、佩利措伊斯-梅茨巴赫病(Pelizaeus-Merzbacher Disease)、皮克氏病(Pick's disease)、原发性侧索硬化症、朊病毒病、雷夫苏姆氏病(Refsum's disease)、山德霍夫氏病(Sandhoffs disease)、谢耳德氏病(Schilder's disease)、继发于恶性贫血的脊髓亚急性联合变性、精神分裂症、脊髓小脑性共济失调(具有不同特征的多种类型)、脊髓性肌萎缩、斯蒂尔-理查森-奥尔谢夫斯基病(Steele-

Richardson-Olszewski disease)或脊髓痨。

[0140] 如本文所用,术语“炎症疾病”是指以异常炎症(例如相较于对照,诸如相较于没有患病的健康个体,炎症水平增加)为特征的疾病或病状。炎症疾病的示例包括自身免疫性疾病、关节炎、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、幼年特发性关节炎、多发性硬化症、全身性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、青少年发作的糖尿病、1型糖尿病、格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome)、桥本氏脑炎(Hashimoto′s encephalitis)、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、牛皮癣、修格连氏综合征(Sjogren′s syndrome)、血管炎、肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、白塞氏病(Behcet′s disease)、克罗恩病(Crohn′s disease)、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、结节病、鱼鳞病、格雷夫斯眼病(Graves ophthalmopathy)、炎症性肠病、爱迪生氏病(Addison′s disease)、白癜风、哮喘、过敏性哮喘、寻常痤疮、乳糜泻病、慢性前列腺炎、炎症性肠病、盆腔炎症疾病、再灌注损伤、结节病、移植排斥、间质性膀胱炎、动脉粥样硬化、硬皮病和特应性皮炎。

[0141] 如本文所用,术语“脱髓鞘疾病”是指以对包围神经纤维(例如,在脑、视神经或脊髓中)的保护覆盖物(例如,髓鞘)的损伤为特征的任何疾病或病状。在实施方案中,该脱髓鞘疾病为中枢神经系统的脱髓鞘疾病。在实施方案中,该脱髓鞘疾病为多发性硬化症。在实施方案中,该脱髓鞘疾病为外周神经系统的脱髓鞘疾病。

[0142] 如本文所用,术语“纤维化疾病”和“纤维化”是指以形成过量纤维结缔组织为特征的任何疾病或病状。过量纤维结缔组织的形成可能是对修复或反应过程的应答。纤维化疾病包括但不限于肺纤维化(例如,特发性肺纤维化(IPF))、肝纤维化(例如,非酒精性脂肪肝疾病(NASH))、骨髓纤维化、皮肤纤维化(例如,硬皮病)、眼部纤维化、纵隔内纤维化、心脏纤维化、肾纤维化、基质纤维化、硬膜外纤维化、上皮纤维化或特发性纤维化。

[0143] 如本文所用,术语“心血管障碍”或“心血管疾病”根据其普通一般含义使用。在实施方案中,可用本文所述的化合物、药物组合物或方法治疗的心血管疾病包括但不限于中风、心力衰竭、高血压、高血压性心脏病、心肌梗死、心绞痛、心动过速、心肌病、风湿性心脏病、心肌病、心律失常、先天性心脏病、心脏瓣膜病、心肌炎、主动脉瘤、外周动脉疾病、血栓栓塞性疾病和静脉血栓形成。

[0144] 如本文所用,术语“癌症”是指在哺乳动物(例如,人)中发现的所有类型的癌症、肿瘤或恶性肿瘤,包括白血病、淋巴瘤、癌和肉瘤。可以用本文所提供的化合物或方法治疗的示例性癌症包含甲状腺癌、内分泌系统癌、脑癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠癌、头颈癌、肝癌、肾癌、肺癌、非小细胞肺癌、黑色素瘤、间皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宫癌、髓母细胞瘤、结直肠癌或胰腺癌。另外的示例包括:霍奇金氏病(Hodgkin′s disease)、非霍奇金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin′s lymphoma)、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、卵巢癌、横纹肌肉瘤、原发性血小板增多症、原发性巨球蛋白血症、原发性脑瘤、癌症、恶性胰脏癌、恶性类癌、膀胱癌、癌变前皮肤病灶、睾丸癌、淋巴瘤、甲状腺癌、食道癌、泌尿生殖道癌、恶性高钙血症、子宫内膜癌、肾上腺皮层癌、内分泌或外分泌胰脏赘瘤、甲状腺髓样癌、甲状腺髓样癌瘤、黑色素瘤、结直肠癌、乳头状甲状腺癌、肝细胞癌或前列腺癌。

[0145] 术语“白血病”是指血液形成器官的渐进性、恶性疾病,并且总体上其特征在于白细胞和其前体在血液和骨髓中的失调增殖和发展。白血病的临床分类通常基于(1)疾病的持续时间和特征-急性或慢性;(2)所涉及的细胞类型;髓系(髓细胞性)、淋巴样(成淋巴)或

单核细胞;(3)白血病或非白血病(亚白血病)中异常细胞数量的增加或不增加。可以用本文所提供的化合物或方法治疗的示例性白血病包含例如急性非淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性粒细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、急性早幼粒细胞白血病、成人T细胞白血病、非白血性白血病、白细胞不增多性白血病、嗜碱性白血病、母细胞白血病、牛白血病、慢性髓细胞性白血病、皮肤白血病、胚胎性白血病、嗜酸性粒细胞白血病、格罗斯氏白血病(Gross′leukemia)、毛细胞白血病、成血细胞性白血病(hemoblastic leukemia)、血胚细胞白血病、组织细胞性白血病、干细胞白血病、急性单核细胞性白血病、白细胞减少性白血病、淋巴性白血病、成淋巴细胞性白血病、淋巴细胞性白血病、淋巴性白血病、淋巴样白血病、淋巴肉瘤细胞白血病、肥大细胞白血病、巨核细胞白血病、小原粒细胞性白血病、单核细胞性白血病、成骨髓细胞性白血病、骨髓细胞性白血病、骨髓粒细胞性白血病、骨髓单核细胞性白血病、内格利氏白血病(Naegeli leukemia)、浆细胞白血病、多发性骨髓瘤、浆细胞性白血病、早幼粒细胞性白血病、李德尔氏细胞白血病(Rieder cell leukemia)、希林氏白血病(Schilling′s leukemia)、干细胞白血病、亚白血性白血病或未分化型细胞白血病。

[0146] 如本文所用,术语“淋巴瘤”是指影响造血和淋巴组织的一组癌症。它开始于淋巴细胞,淋巴细胞是主要在淋巴结、脾脏、胸腺和骨髓中发现的血细胞。淋巴瘤的两种主要类型是非霍奇金氏淋巴瘤和霍奇金氏病。霍奇金氏病占所有诊断的淋巴瘤的约15%。这是与里德-斯泰伯格氏恶性B淋巴细胞(Reed-Sternberg malignant B lymphocytes)相关的癌症。非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)可以基于癌症的生长速率和所涉及的细胞类型进行分类。存在侵略性(高级)和惰性(低级)类型的NHL。基于所涉及的细胞类型,存在B细胞和T细胞NHL。可以用本文所提供的化合物或方法治疗的示例性B细胞淋巴瘤包括但不限于小淋巴细胞性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、淋巴结外(MALT)淋巴瘤、结节性(单核细胞样B细胞)淋巴瘤、脾脏淋巴瘤、弥漫性大细胞B淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、成淋巴细胞性淋巴瘤、成免疫细胞性大细胞淋巴瘤或前体B淋巴母细胞性淋巴瘤。可以用本文所提供的化合物或方法治疗的示例性T细胞淋巴瘤包括但不限于皮肤T细胞淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤、多形性大细胞淋巴瘤、蕈样真菌病和前体T淋巴母细胞性淋巴瘤。

[0147] 术语“肉瘤”通常是指由类似于胚胎结缔组织的物质组成的肿瘤,并且通常由包埋在纤维状或均质物质中的紧密堆积的细胞构成。可以用本文所提供的化合物或方法治疗的肉瘤包含软骨肉瘤、纤维肉瘤、淋巴肉瘤、黑色素肉瘤、粘液肉瘤、骨肉瘤、阿贝西氏肉瘤(Abemethy′s sarcoma)、脂肉瘤、脂肪肉瘤、腺泡状软组织肉瘤、成釉细胞肉瘤、葡萄样肉瘤、绿色癌肉瘤、绒毛膜癌、胚胎肉瘤、威尔姆斯氏肿瘤肉瘤(Wilms′tumor sarcoma)、子宫内膜肉瘤、间质肉瘤、尤因氏肉瘤(Ewing′s sarcoma)、筋膜肉瘤、成纤维细胞肉瘤、巨细胞肉瘤、粒细胞肉瘤、霍奇金氏肉瘤、特发性多发性色素沉着出血性肉瘤、B细胞的免疫母细胞肉瘤、淋巴瘤、T细胞的免疫母细胞肉瘤、詹恩逊氏肉瘤(Jensen′s sarcoma)、卡波西氏肉瘤(Kaposi′s sarcoma)、库普弗细胞肉瘤(Kupffer cell sarcoma)、血管肉瘤、白血病性肉瘤、恶性间质瘤肉瘤、骨膜外肉瘤、网状细胞肉瘤、劳斯氏肉瘤(Rous sarcoma)、浆液性囊肿肉瘤(serocystic sarcoma)、滑膜肉瘤或毛细血管扩张性肉瘤。

[0148] 术语“黑色素瘤”应理解为源自皮肤和其他器官的黑色素细胞系统的肿瘤。可以用本文所提供的化合物或方法治疗的黑色素瘤包括例如肢端雀斑样痣黑色素瘤、无黑色素性黑色素瘤、良性幼年黑色素瘤、克劳德曼黑色素瘤(Cloudman′s melanoma)、S91黑色素瘤、

哈-帕二氏黑色素瘤(Harding-Passey melanoma)、幼年黑色素瘤、恶性雀斑样痣黑色素瘤、恶性黑色素瘤、结节性黑色素瘤、甲下黑色素瘤(subungal melanoma)或浅表扩散性黑色素瘤。

[0149] 术语“癌”是指由上皮细胞组成的恶性新生长,倾向于浸润周围组织并引起转移。可以用本文所提供的化合物或方法治疗的示例性癌包含例如甲状腺髓样癌、家族性甲状腺髓样癌、腺泡癌、腺泡状癌、腺性囊性癌、腺样囊性癌、腺癌、肾上腺皮质癌、肺泡癌、肺泡细胞癌、基底细胞癌、基底样细胞瘤、基底细胞样癌、基底鳞状细胞癌、细支气管肺泡癌、细支气管癌、支气管癌、脑状癌、胆管细胞癌、绒毛膜癌、胶样癌、粉刺癌、子宫体癌、筛状癌、铠甲状癌、癌疮(carcinoma cutaneum)、柱状癌、柱状细胞癌、管癌、硬癌、胚胎性癌、髓样癌、表皮样癌、腺样上皮细胞癌、外植癌、溃疡性癌(carcinoma ex ulcere)、纤维癌、胶状癌(gelatiniforni carcinoma)、胶样癌(gelatinous carcinoma)、巨大细胞癌、巨细胞癌、腺癌、粒层细胞癌、发母质癌(hair-matrix carcinoma)、多血癌(hematoid carcinoma)、肝细胞癌、许特尔氏细胞癌(Hurthle cell carcinoma)、玻质状癌(hyaline carcinoma)、肾上腺样癌、幼稚型胚胎性癌、原位癌、表皮内癌、上皮内癌、克龙派切尔氏癌(Krompecher′s carcinoma)、库尔奇茨基细胞癌(Kulchitzky-cell carcinoma)、大细胞癌、豆状癌(lenticular carcinoma)、豆状癌(carcinoma lenticulare)、脂肪瘤癌(lipomatous carcinoma)、淋巴上皮癌、髓样癌(carcinoma medullare)、髓样癌(medullary carcinoma)、黑色素癌、软癌、粘液癌、粘液性癌、粘液细胞癌(carcinoma mucocellulare)、粘液表皮样癌、粘液质癌(carcinoma mucosum)、粘液样癌、粘液瘤样癌、鼻咽癌、燕麦细胞癌、骨化性癌(carcinoma ossificans)、骨样癌(osteoid carcinoma)、乳头状癌、门静脉周癌、浸润前癌、棘细胞癌、软糊状癌(pultaceous carcinoma)、肾脏肾细胞癌、储备细胞癌、肉瘤样癌、施奈德癌(schneiderian carcinoma)、硬癌、阴囊癌(carcinoma scroti)、印戒细胞癌、单纯癌、小细胞癌、马铃薯状癌、球状细胞癌、梭形细胞癌、髓状癌(carcinoma spongiosum)、鳞状癌、鳞状细胞癌、绳捆癌、血管扩张性癌(carcinoma telangiectaticum)、毛细管扩张癌(carcinoma telangiectodes)、移行细胞癌、块状癌(carcinoma tuberosum)、结节性皮癌(tuberous carcinoma)、疣状癌或绒毛状癌。

[0150] 如本文所用,术语“转移”、“转移性”和“转移性癌症”可互换使用,并且指代增殖性疾病或病症(例如,癌症)从一个器官向另一个不相邻的器官或身体部分的扩散。“转移性癌症”也被称为“IV期癌症”。癌症出现在起始部位(例如乳房),这一部位被称为原发性肿瘤,例如原发性乳腺癌。原发性肿瘤或起源部位中的一些癌细胞获得了穿透和浸润局部区域周围正常组织的能力,和/或穿透淋巴系统或通过系统循环的血管系统的壁至身体内的其他部位和组织的能力。由原发性肿瘤的癌细胞形成的第二临床可检测肿瘤被称为转移性或继发性肿瘤。当癌细胞转移时,推测转移性肿瘤及其细胞与原发性肿瘤相似。因此,如果肺癌转移到乳腺,则乳腺部位的继发性肿瘤由异常的肺细胞而非异常的乳腺细胞组成。乳腺中的继发性肿瘤是指转移性肺癌。因此,短语转移性癌症是指其中受试者患有或曾经患有原发性肿瘤并患有一种或多种继发性肿瘤的疾病。短语非转移性癌症或患有非转移性癌症的受试者是指其中受试者患有原发性肿瘤但不患有一种或多种继发性肿瘤的疾病。例如,转移性肺癌是指患有原发性肺肿瘤或具有原发性肺肿瘤史并且在第二位置或多个位置(例如,在乳腺中)具有一种或多种继发性肿瘤的受试者中的疾病。

[0151] 术语“皮肤转移”是指皮肤中的继发性恶性细胞生长,其中恶性细胞源自于原发性癌症部位(例如乳房)。在皮肤转移中,来自原发性癌症部位的癌细胞可迁移至皮肤,在皮肤中,这些细胞分裂并引起病变。皮肤转移可由癌细胞自乳癌肿瘤迁移至皮肤引起。

[0152] 术语“内脏转移”是指内脏器官(例如,心脏、肺、肝脏、胰腺、肠)或体腔(例如,胸膜、腹膜)中的继发性恶性细胞生长,其中恶性细胞源自于原发性癌症部位(例如,头颈部、肝脏、乳房)。在内脏转移中,来自原发性癌症部位的癌细胞可迁移至内脏器官,在内脏器官中,这些细胞分裂并引起病变。内脏转移可由癌细胞自肝癌肿瘤或头颈部肿瘤迁移至内脏器官引起。

[0153] 如本文所用,术语“LPAR1相关疾病”是指由LPAR1的异常活性或信号传导引起的任何疾病或病状。在实施方案中,LPAR1相关疾病为神经退行性疾病。在实施方案中,LPAR1相关疾病为炎症疾病。在实施方案中,LPAR1相关疾病为出血后脑炎。在实施方案中,LPAR1相关疾病为脱髓鞘疾病。在实施方案中,LPAR1相关疾病为多发性硬化症。在实施方案中,LPAR1相关疾病为纤维化疾病。在实施方案中,LPAR1相关疾病为肺纤维化。在实施方案中,LPAR1相关疾病为特发性肺纤维化。在实施方案中,LPAR1相关疾病为癌症。在实施方案中,LPAR1相关疾病为胶质母细胞瘤。

[0154] 术语“药物”根据其通常含义使用,并且是指当引入受试者体内或受试者身上(例如,在受试者或患者体内或身上)时具有生理作用(例如,有益作用,可用于治疗受试者)的物质。药物部分是药物的基团。

[0155] “可检测剂”、“可检测化合物”、“可检测标记”或“可检测部分”是可通过光谱、光化学、生物化学、免疫化学、化学、磁共振成像或其他物理手段检测的物质(例如,元素)、分子或组合物。例如,可检测剂包括^{18}F、^{32}P、^{33}P、^{45}Ti、^{47}Sc、^{52}Fe、^{59}Fe、^{62}Cu、^{64}Cu、^{67}Cu、^{67}Ga、^{68}Ga、^{77}As、^{86}Y、^{90}Y、^{89}Sr、^{89}Zr、^{94}Tc、^{94}Tc、^{99}mTc、^{99}Mo、^{105}Pd、^{105}Rh、^{111}Ag、^{111}In、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{131}I、^{142}Pr、^{143}Pr、^{149}Pm、^{153}Sm、$^{154-1581}$Gd、^{161}Tb、^{166}Dy、^{166}Ho、^{169}Er、^{175}Lu、^{177}Lu、^{186}Re、^{188}Re、^{189}Re、^{194}Ir、^{198}Au、^{199}Au、^{211}At、^{211}pb、^{212}Bi、^{212}pb、^{213}Bi、^{223}Ra、^{225}Ac、Cr、V、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb、Lu、^{32}P、荧光团(例如,荧光染料)、经修饰的寡核苷酸(例如,PCT/US2015/022063中描述的部分,该文献以引用方式并入本文)、电子致密试剂、酶(例如,ELISA中常用的酶)、生物素、洋地黄毒苷、顺磁分子、顺磁纳米颗粒、超小型超顺磁氧化铁(“USPIO”)纳米颗粒、USPIO纳米颗粒聚集体、超顺磁氧化铁(“SPIO”)纳米颗粒、SPIO纳米颗粒聚集体、单晶体氧化铁纳米颗粒、单晶体氧化铁、纳米颗粒造影剂、脂质体或含有钆螯合物(“Gd-螯合物”)分子的其他递送媒剂、钆、放射性同位素、放射性核素(例如碳-11、氮-13、氧-15、氟-18、铷-82)、氟脱氧葡萄糖(例如氟-18标记的)、任何发射γ射线的放射性核素、发射正电子的放射性核素、放射性标记的葡萄糖、放射性标记的水、放射性标记的氨、生物胶体、微气泡(例如,包含微泡壳,包含白蛋白、半乳糖、脂质和/或聚合物;微气泡气芯,包括空气、重气体、全氟碳、氮气、八氟丙烷、全氟丙烷脂质微球、全氟醚等)、碘化造影剂(例如,碘海醇、碘克沙醇、碘佛醇、碘帕醇、碘普兰、碘普罗胺、泛影酸盐、甲泛影酸、碘克酸)、硫酸钡、二氧化钍、金、金纳米颗粒、金纳米颗粒聚集体、荧光团、双光子荧光团或半抗原和蛋白质或者可以例如通过将放射性标记掺入与靶标肽特异性反应的肽或抗体而被检测到的其他实体。

[0156] 可以用作根据本公开的实施方案的成像剂和/或标记剂的放射性物质(例如,放射

性同位素)包括但不限于^{18}F、^{32}P、^{33}P、^{45}Ti、^{47}Sc、^{52}Fe、^{59}Fe、^{62}Cu、^{64}Cu、^{67}Cu、^{67}Ga、^{68}Ga、^{77}As、^{86}Y、^{90}Y、^{89}Sr、^{89}Zr、^{94}Tc、^{94}Tc、^{99m}Tc、^{99}Mo、^{105}pd、^{105}Rh、^{111}Ag、^{111}In、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{131}I、^{142}Pr、^{143}Pr、^{149}Pm、^{153}Sm、$^{154-1581}Gd$、^{161}Tb、^{166}Dy、^{166}Ho、^{169}Er、^{175}Lu、^{177}Lu、^{186}Re、^{188}Re、^{189}Re、^{194}Ir、^{198}Au、^{199}Au、^{211}At、^{211}Pb、^{212}Bi、^{212}pb、^{213}Bi、^{223}Ra和^{225}Ac。可用作根据本公开的实施方案的另外的成像剂的顺磁性离子包括但不限于过渡金属和镧系金属(例如,原子序数为21-29、42、43、44或57-71的金属)的离子。这些金属包含Cr、V、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb和Lu的离子。

[0157] “药学上可接受的赋形剂”和“药学上可接受的载剂”是指有助于向受试者施用活性剂并且有助于受试者吸收的物质,并且可以包括在本发明的组合物中而不会对患者造成明显的不良毒理效应。药学上可接受的赋形剂的非限制性示例包括水、NaCl、生理盐水溶液、乳酸化林格氏(Ringer's)液、普通蔗糖、普通葡萄糖、粘结剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣、甜味剂、调味剂、盐溶液(诸如林格氏溶液)、醇、油、明胶、碳水化合物(诸如乳糖、直链淀粉或淀粉)、脂肪酸酯、羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和颜料等。此类制剂可以进行灭菌,并且如果需要,可以与不与本发明的化合物有害地反应的助剂混合,这些助剂诸如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、用于影响渗透压的盐、缓冲液、着色物质和/或芳香物质等。本领域技术人员将认识到其他药物赋形剂可用于本发明。

[0158] 术语“制剂”旨在包含活性化合物与作为载剂提供胶囊的封装材料的调配物,其中具有或不具有其他载剂的活性组分由载剂包围,该载剂由此与活性组分相结合。类似地,包含了扁囊剂和锭剂。片剂、粉剂、胶囊、丸剂、扁囊剂以及锭剂可以用作适用于口服施用的固体剂型。

[0159] 如本文所用,术语“约”意指包含指定值的值的范围,本领域普通技术人员会认为这些值合理地类似于指定值。在实施方案中,约意指使用本领域通常可接受的测量结果在标准偏差内。在实施方案中,约意指范围扩展到指定值的+/-10%。在实施方案中,约包括指定值。

[0160] 如本文所用,术语“施用”根据其普通和一般的含义使用,并且包括向受试者口服施用、以栓剂形式施用、局部接触、静脉内、腹膜内、肌内、病灶内、鞘内、鼻内或皮下施用,或植入缓释装置(例如,微型渗透泵)。通过任何途径进行施用,包括肠胃外和经粘膜(例如,颊、舌下、腭、牙龈、鼻、阴道、直肠或经皮)。肠胃外施用包括例如静脉内、肌内、动脉内、皮内、皮下、腹膜内、心室内和颅内。其他递送模式包括但不限于使用脂质体调配物、静脉内输注、透皮贴剂等。“共施用”意指本文所述的组合物在施用一种或多种另外的疗法(例如,化学疗法、激素疗法、放射疗法或免疫疗法等癌症疗法)的同时、恰好在其之前或恰好在其之后施用。本发明的化合物可以单独施用或可以共施用于患者。共施用意指包含单独或组合地同时或依序投与化合物(多于一种化合物)。因此,制剂还可以在需要时与其他活性物质组合(例如以减少代谢性降解)。本发明的组合物可以通过经皮、局部途径递送,可以被配制成涂抹棒、溶液、悬浮液、乳液、凝胶、乳膏、软膏、糊剂、果冻、涂抹剂(paints)、粉末和气雾剂。

[0161] 本文所述的化合物可以彼此、与已知可用于治疗与表达疾病相关细胞组分的细胞相关的疾病的其他活性剂或与单独可能无效但可能有助于活性剂的功效的辅助剂组合使用。

[0162] 在一些实施方案中,共同施用包括在第二活性剂的0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20或24小时内施用一种活性剂。共同施用包括同时、近似同时(例如,在彼此的约1、5、10、15、20或30分钟内)或以任何顺序依次给予两种活性剂。在一些实施方案中,可以通过共同调配来完成共同施用,即制备包含两种活性剂的单一药物组合物。在其他实施方案中,活性剂可以分开调配。在另一个实施方案中,活性剂和/或辅助剂可以彼此连接或缀合。

[0163] 在用于治疗疾病的治疗用途中,在本发明的药物组合物中使用的化合物可以以每日约0.001mg/kg至约1000mg/kg的初始剂量被施用。日剂量范围可以为约0.01mg/kg至约500mg/kg、或约0.1mg/kg至约200mg/kg、或约1mg/kg至约100mg/kg或约10mg/kg至约50mg/kg。然而,剂量可以根据患者的需要、所治疗病状的严重程度以及所采用的化合物或药物而变化。例如,可以根据在特定患者中诊断出的疾病(例如,多发性硬化症、纤维化疾病、脑炎或癌症)的类型和阶段来凭经验确定剂量。在本发明的上下文中,向患者施用的剂量应足以随时间推移而在患者体内产生有益治疗应答。剂量的大小也将取决于在特定患者中施用化合物所伴随的任何不良副作用的存在、性质和程度。针对具体情况来确定适当的剂量是在执业者的技能之内的。通常,以比化合物的最优剂量小的较小剂量开始治疗。此后,以小的增量来增加剂量,直到在多个情况下达到最佳效果。为了方便起见,可以将每日总剂量分成几份,并根据需要在一天中分批施用。

[0164] 在与疾病(例如,蛋白质相关疾病、与细胞组分相关的疾病)相关的物质或物质活性或功能的上下文中,术语“相关”或“与…相关”意指疾病(例如,多发性硬化症、纤维化疾病、脑炎或癌症)(全部或部分地)由物质或物质活性或功能引起,或者疾病的症状(全部或部分地)由物质或物质活性或功能引起,或者疾病或疾病的症状可以通过调节(例如,抑制或活化)物质(例如,细胞组分)来治疗。如本文所用,如果病原体可以是治疗疾病的靶标,则其被描述为与疾病相关。

[0165] 如本文所用,术语“异常”是指与正常不同。当用于描述酶促活性时,异常是指大于或小于正常对照或正常非患病对照样品的平均的活性。异常活性可以指代引起疾病的活性的量,其中使异常活性返回到正常或非疾病相关联的量(例如,通过施用化合物或使用如本文所述的方法)会导致疾病或一种或多种疾病症状减少。

[0166] 当应用于核酸或蛋白质时,术语“分离的”表示该核酸或蛋白质基本上不含在天然状态下与其缔合的其他细胞组分。它可以例如处于均质状态并且可以处于干燥状态或水溶液中。纯度和均质性通常使用分析化学技术,诸如聚丙烯酰胺凝胶电泳或高效液相色谱法确定。制剂中存在的主要蛋白质基本上得以纯化。

[0167] 术语“氨基酸”是指天然存在的和合成的氨基酸,以及以与天然存在的氨基酸类似的方式起作用的氨基酸类似物和氨基酸模拟物。天然存在的氨基酸是由遗传密码编码的那些氨基酸,以及之后经修饰的那些氨基酸,例如羟基脯氨酸、γ-羧基谷氨酸和O-磷酸丝氨酸。氨基酸类似物是指基本化学结构与天然存在的氨基酸(即,与氢、羧基、氨基以及R基团结合的α碳)相同的化合物,例如高丝氨酸、正亮氨酸、蛋氨酸亚砜、蛋氨酸甲基锍。这种类似物具有被修饰的R基团(例如,正亮氨酸)或被修饰的肽主链,但基本化学结构保持与天然存在的氨基酸相同。氨基酸模拟物是指结构不同于氨基酸的一般化学结构但以与天然存在的氨基酸类似的方式起作用的化合物。术语“非天然存在的氨基酸”和“非天然氨基酸”是指自然界中未发现的氨基酸类似物、合成氨基酸和氨基酸模拟物。

[0168] 氨基酸在本文中可以通过它们通常已知的三个字母符号或通过IUPAC-IUB生化命名委员会推荐的单字母符号来指代。同样,核苷酸可以通过其普遍接受的单字母代码来表示。

[0169] 术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”在本文中可互换地使用以指代氨基酸残基的聚合物,其中该聚合物在实施方案中可以与不由氨基酸组成的部分缀合。该术语适用于其中一个或多个氨基酸残基是对应天然存在的氨基酸的人工化学模拟物的氨基酸聚合物,以及天然存在的氨基酸聚合物和非天然存在的氨基酸聚合物。

[0170] 氨基酸或核苷酸碱基的“位置”通过数字表示,该数字在参考序列中根据其相对于N端(或5′端)的位置来顺序识别每个氨基酸(或核苷酸碱基)。由于在确定最佳比对时必须考虑缺失、插入、截短、融合等,故通常测试序列中的通过仅从N-末端进行计数而确定的氨基酸残基的编号不一定与其在参考序列中的对应位置的编号相同。例如,在其中变体相对于比对的参考序列具有缺失的情况下,变体中将不存在与参考序列中的缺失位点处的位置相对应的氨基酸。在比对的参考序列中有插入的情况下,该插入将不对应于参考序列中的编号的氨基酸位置。在截短或融合的情况下,参考序列或比对序列中可能存在不对应于相应序列中任何氨基酸的氨基酸段。

[0171] 当在给定氨基酸或多核苷酸序列的编号的上下文中使用时,术语“参考…编号”或“对应于”是指当将给定氨基酸或多核苷酸序列与参考序列进行比较时,给定参考序列的残基的编号。

[0172] 术语“蛋白质复合物”根据其普通的一般含义使用并且指与另外的物质(例如,另一种蛋白质、蛋白质亚基或化合物)缔合的蛋白质。蛋白质复合物通常具有明确的四级结构。蛋白质与另外的物质之间的缔和可以是共价键。在实施方案中,蛋白质与另外的物质(例如,化合物)之间的缔和是通过非共价相互作用进行的。在实施方案中,蛋白质复合物是指一组两条或更多条多肽链。蛋白质复合物中的蛋白质通过非共价蛋白质-蛋白质相互作用连接。蛋白质复合物的非限制性示例是蛋白酶体。

[0173] 术语“溶血磷脂酸受体”或“LPAR”是指溶血磷脂酸(LPA)的G蛋白偶联受体家族中的一种或多种。在实施方案中,LPAR包括LPAR1、LPAR2、LPAR3、LPAR4、LPAR5和LPAR6。

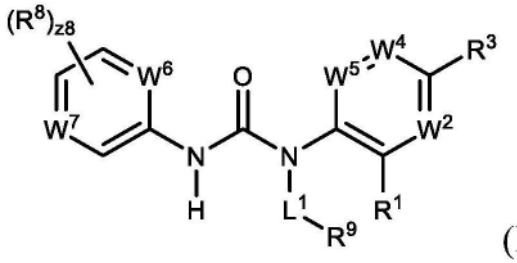
[0174] 术语“溶血磷脂酸受体1”或“LPAR1”是指结合脂质信号传导分子溶血磷脂酸(LPA)的G蛋白偶联受体(包括其同源物、同种型和功能片段)。所述术语包括维持LPAR1活性(例如,与野生型LPAR1相比,在至少30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%活性内)的任何重组形式或天然存在形式的LPAR1变体。在实施方案中,由LPAR1基因编码的LPAR1蛋白具有阐述于或对应于Entrez 1902、UniProt Q92633、RefSeq(蛋白质)NP_001392.2或RefSeq(蛋白质)NP_476500.1的氨基酸序列。在实施方案中,LPAR1基因具有RefSeq(mRNA)NM_001401.3或RefSeq(mRNA)NM_057159.2中所阐述的核酸序列。在实施方案中,氨基酸序列或核酸序列是在提交本申请时已知的序列。

[0175] 关于化合物或药剂的术语“选择性”等是指化合物或药剂优先于一种或多种不同分子靶点引起特定分子靶点(例如,蛋白质、酶等)的活性增加或降低的能力(例如,对溶血磷脂酸受体1(LPAR1)具有选择性的化合物将优先于其他溶血磷脂酸受体抑制LPAR1)。在实施方案中,“溶血磷脂酸受体1选择性化合物”或“LPAR1选择性化合物”是指对溶血磷脂酸受体1(LPAR1)具有选择性的化合物(例如,本文所述的化合物)。在实施方案中,化合物(例如,

本文所述的化合物)对溶血磷脂酸受体1(LPAR1)的选择性为LPAR2、LPAR3、LPAR4、LPAR5或LPAR6中的一者或多者的约5倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍或约100倍。在实施方案中,化合物(例如,本文所述的化合物)对溶血磷脂酸受体1(LPAR1)的选择性为LPAR2、LPAR3、LPAR4、LPAR5或LPAR6中的一者或多者的至少5倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍或至少100倍。

[0176] II.化合物

[0177] 在一方面,提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有下式:

[0178] 

(I)。

[0179] L^1为键或经取代或未经取代的亚烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)。

[0180] R^1为经取代或未经取代的烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)。

[0181] W^2为N或C(R^2)。

[0182] R^2为氢、卤素、-CX^2_3、-CHX^2_2、-CH_2X^2、-OCX^2_3、-OCH_2X^2、-$OCHX^2_2$、-CN、-$SO_{n2}R^{2D}$、-$SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、-$NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、-$ONR^{2A}R^{2B}$、-$NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、-$NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$、-$N(O)_{m2}$、-$NR^{2A}R^{2B}$、-$C(O)R^{2C}$、-$C(O)OR^{2C}$、-$C(O)NR^{2A}R^{2B}$、-$OR^{2D}$、-$SR^{2D}$、-$NR^{2A}SO_2R^{2D}$、-$NR^{2A}C(O)R^{2C}$、-$NR^{2A}C(O)OR^{2C}$、-$NR^{2A}OR^{2C}$、-$SF_5$、-$N_3$、经取代或未经取代的烷基(例如,$C_1$-$C_8$、$C_1$-$C_6$、$C_1$-$C_4$或$C_1$-$C_2$)、经取代或未经取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、经取代或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、经取代或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0183] R^3为氢、卤素、-CX^3_3、-CHX^3_2、-CH_2X^3、-OCX^3_3、-OCH_2X^3、-$OCHX^3_2$、-CN、-$SO_{n3}R^{3D}$、-$SO_{v3}NR^{3A}R^{3B}$、-$NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$、-$ONR^{3A}R^{3B}$、-$NHC(O)NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$、-$NHC(O)NR^{3A}R^{3B}$、-$N(O)_{m3}$、-$NR^{3A}R^{3B}$、-$C(O)R^{3C}$、-$C(O)OR^{3C}$、-$C(O)NR^{3A}R^{3B}$、-$OR^{3D}$、-$SR^{3D}$、-$NR^{3A}SO_2R^{3D}$、-$NR^{3A}C(O)R^{3C}$、-$NR^{3A}C(O)OR^{3C}$、-$NR^{3A}OR^{3C}$、-$SF_5$、-$N_3$、经取代或未经取代的烷基(例如,$C_1$-$C_8$、$C_1$-$C_6$、$C_1$-$C_4$或$C_1$-$C_2$)、经取代或未经取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、经取代或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、经取代或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0184] W^4为N或C(R^4)。

[0185] R^4为氢、卤素、-CX^4_3、-CHX^4_2、-CH_2X^4、-OCX^4_3、-OCH_2X^4、-$OCHX^4_2$、-CN、-$SO_{n4}R^{4D}$、-$SO_{v4}NR^{4A}R^{4B}$、-$NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$、-$ONR^{4A}R^{4B}$、-$NHC(O)NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$、-$NHC(O)NR^{4A}R^{4B}$、-$N(O)_{m4}$、-$NR^{4A}R^{4B}$、-$C(O)R^{4C}$、-$C(O)OR^{4C}$、-$C(O)NR^{4A}R^{4B}$、-$OR^{4D}$、-$SR^{4D}$、-$NR^{4A}SO_2R^{4D}$、-$NR^{4A}C(O)R^{4C}$、-$NR^{4A}C(O)OR^{4C}$、-$NR^{4A}OR^{4C}$、-$SF_5$、-$N_3$、经取代或未经取代的烷基(例如,$C_1$-$C_8$、$C_1$-$C_6$、$C_1$-$C_4$或$C_1$-$C_2$)、经取代或未经取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、经取代或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6

元、4至6元、4至5元或5至6元)、经取代或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0186] W^5为N或C(R^5)。

[0187] R^5为氢、卤素、-CX^5_3、-CHX^5_2、-CH_2X^5、-OCX^5_3、-OCH_2X^5、-$OCHX^5_2$、-CN、-$SO_{n5}R^{5D}$、-$SO_{v5}NR^{5A}R^{5B}$、-$NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$、-$ONR^{5A}R^{5B}$、-$NHC(O)NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$、-$NHC(O)NR^{5A}R^{5B}$、-$N(O)_{m5}$、-$NR^{5A}R^{5B}$、-$C(O)R^{5C}$、-$C(O)OR^{5C}$、-$C(O)NR^{5A}R^{5B}$、-$OR^{5D}$、-$SR^{5D}$、-$NR^{5A}SO_2R^{5D}$、-$NR^{5A}C(O)R^{5C}$、-$NR^{5A}C(O)OR^{5C}$、-$NR^{5A}OR^{5C}$、-$SF_5$、-$N_3$、经取代或未经取代的烷基(例如,$C_1$-$C_8$、$C_1$-$C_6$、$C_1$-$C_4$或$C_1$-$C_2$)、经取代或未经取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、经取代或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、经取代或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0188] R^2和R^3取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、经取代或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0189] R^3和R^4取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、经取代或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0190] R^4和R^5取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、经取代或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0191] W^6为N或C(R^6)。

[0192] R^6为氢、卤素、-CX^6_3、-CHX^6_2、-CH_2X^6、-OCX^6_3、-OCH_2X^6、-$OCHX^6_2$、-CN、-$SO_{n6}R^{6D}$、-$SO_{v6}NR^{6A}R^{6B}$、-$NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、-$ONR^{6A}R^{6B}$、-$NHC(O)NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、-$NHC(O)NR^{6A}R^{6B}$、-$N(O)_{m6}$、-$NR^{6A}R^{6B}$、-$C(O)R^{6C}$、-$C(O)OR^{6C}$、-$C(O)NR^{6A}R^{6B}$、-$OR^{6D}$、-$SR^{6D}$、-$NR^{6A}SO_2R^{6D}$、-$NR^{6A}C(O)R^{6C}$、-$NR^{6A}C(O)OR^{6C}$、-$NR^{6A}OR^{6C}$、-$SF_5$、-$N_3$、经取代或未经取代的烷基(例如,$C_1$-$C_8$、$C_1$-$C_6$、$C_1$-$C_4$或$C_1$-$C_2$)、经取代或未经取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、经取代或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_s、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、经取代或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0193] W^7为N、N^+-O^-或C(R^7)。

[0194] R^7为氢、卤素、-CX^7_3、-CHX^7_2、-CH_2X^7、-OCX^7_3、-OCH_2X^7、-$OCHX^7_2$、-CN、-$SO_{n7}R^{7D}$、-$SO_{v7}NR^{7A}R^{7B}$、-$NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、-$ONR^{7A}R^{7B}$、-$NHC(O)NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、-$NHC(O)NR^{7A}R^{7B}$、-$N(O)_{m7}$、-$NR^{7A}R^{7B}$、-$C(O)R^{7C}$、-$C(O)OR^{7C}$、-$C(O)NR^{7A}R^{7B}$、-$OR^{7D}$、-$SR^{7D}$、-$NR^{7A}SO_2R^{7D}$、-$NR^{7A}C(O)R^{7C}$、-$NR^{7A}C(O)OR^{7C}$、-$NR^{7A}OR^{7C}$、-$SF_5$、-$N_3$、经取代或未经取代的烷基(例如,$C_1$-$C_8$、$C_1$-$C_6$、$C_1$-$C_4$或$C_1$-$C_2$)、经取代或未经取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、经取代或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6

元、4至6元、4至5元或5至6元)、经取代或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0195] R^8独立地为卤素、-CX^8_3、-CHX^8_2、-CH_2X^8、-OCX^8_3、-OCH_2X^8、-$OCHX^8_2$、-CN、-$SO_{n8}R^{8D}$、-$SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$、-$NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、-$ONR^{8A}R^{8B}$、-$NHC(O)NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、-$NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$、-$N(O)_{m8}$、-$NR^{8A}R^{8B}$、-$C(O)R^{8C}$、-$C(O)OR^{8C}$、-$C(O)NR^{8A}R^{8B}$、-$OR^{8D}$、-$SR^{8D}$、-$NR^{8A}SO_2R^{8D}$、-$NR^{8A}C(O)R^{8C}$、-$NR^{8A}C(O)OR^{8C}$、-$NR^{8A}OR^{8C}$、-$SF_5$、-$N_3$、经取代或未经取代的烷基(例如,$C_1$-$C_8$、$C_1$-$C_6$、$C_1$-$C_4$或$C_1$-$C_2$)、经取代或未经取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、经取代或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、经取代或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元);两个R^8取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、经取代或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0196] R^9为经取代或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)或经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)。

[0197] R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}和R^{8D}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经取代或未经取代的烷基(例如,C_1-C_s、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、经取代或未经取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、经取代或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、经取代或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元);与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元);与同一氮原子键合的R^{3A}和R^{3B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元);与同一氮原子键合的R^{4A}和R^{4B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元);与同一氮原子键合的R^{5A}和R^{5B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元);与同一氮原子键合的R^{6A}和R^{6B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元);与同一氮原子键合的R^{7A}和R^{7B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元);与同一氮原子键合的R^{8A}和R^{8B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至

10元、5至9元或5至6元)。

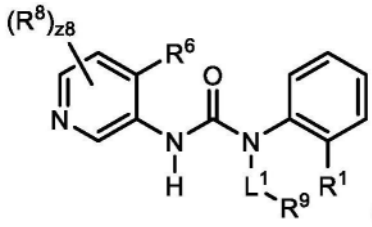
[0198] X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7和X^8独立地为-F、-Cl、-Br或-I。

[0199] 符号n2、n3、n4、n5、n6、n7和n8独立地为0至4的整数。

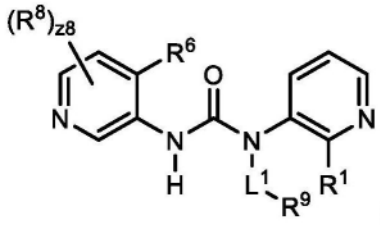
[0200] 符号m2、m3、m4、m5、m6、m7、m8、v2、v3、v4、v5、v6、v7和v8独立地为1或2。

[0201] 符号z8为0至3的整数。

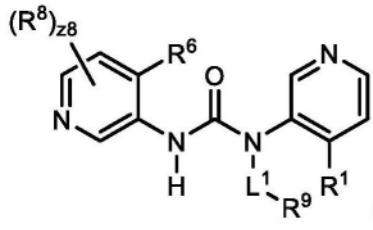
[0202] 在实施方案中,化合物具有下式:

[0203]  (I-1a)。 L^1、R^1、R^6、R^8、z8和R^9如本文(包括在实施方案中)所述。

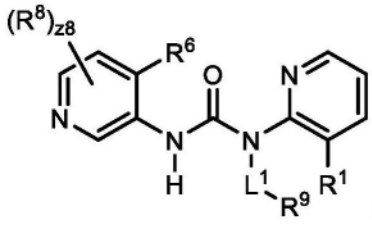
[0204] 在实施方案中,化合物具有下式:

[0205]  (I-1b)。 L^1、R^1、R^6、R^8、z8和R^9如本文(包括在实施方案中)所述。

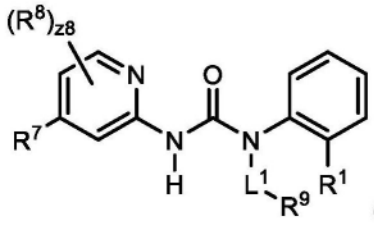
[0206] 在实施方案中,化合物具有下式:

[0207]  (I-1c)。 L^1、R^1、R^6、R^8、z8和R^9如本文(包括在实施方案中)所述。

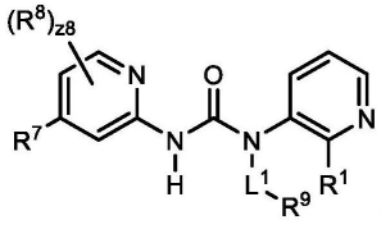
[0208] 在实施方案中,化合物具有下式:

[0209]  (I-1d)。 L^1、R^1、R^6、R^8、z8和R^9如本文(包括在实施方案中)所述。

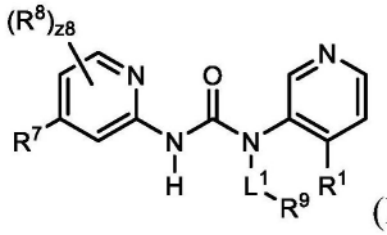
[0210] 在实施方案中,化合物具有下式:

[0211]  (I-2a)。 L^1、R^1、R^7、R^8、z8和R^9如本文(包括在实施方案中)所述。

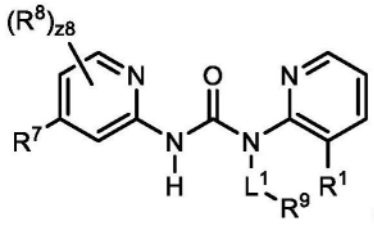
[0212] 在实施方案中,化合物具有下式:

[0213]  (I-2b)。 L^1、R^1、R^7、R^8、z8和R^9如本文(包括在实施方案中)所述。

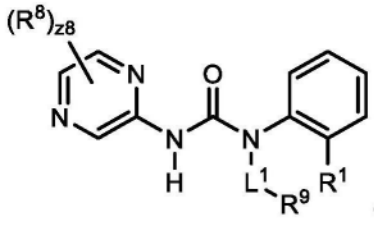
[0214] 在实施方案中,化合物具有下式:

[0215]  (I-2c)。 L^1、R^1、R^7、R^8、z8和R^9如本文(包括在实施方案中)所述。

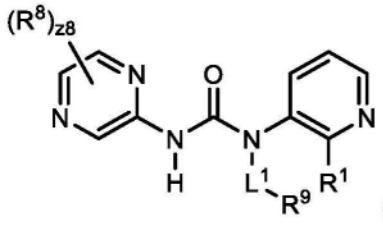
[0216] 在实施方案中,化合物具有下式:

[0217]  (I-2d)。 L^1、R^1、R^6、R^7、z8和R^9如本文(包括在实施方案中)所述。

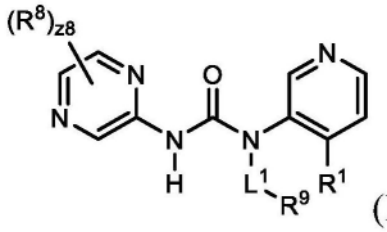
[0218] 在实施方案中,化合物具有下式:

[0219]  (I-3a)。 L^1、R^1、R^8、z8和R^9如本文(包括在实施方案中)所述。

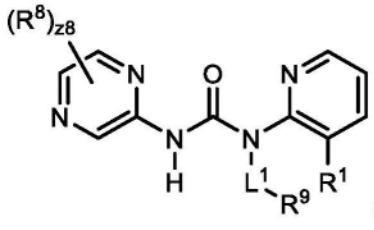
[0220] 在实施方案中,化合物具有下式:

[0221]  (I-3b)。 L^1、R^1、R^8、z8和R^9如本文(包括在实施方案中)所述。

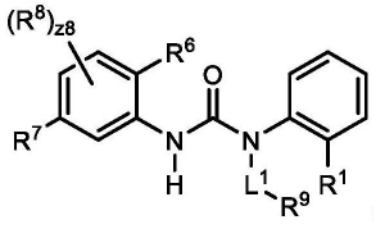
[0222] 在实施方案中,化合物具有下式:

[0223]  (I-3c)。 L^1、R^1、R^8、z8和R^9如本文(包括在实施方案中)所述。

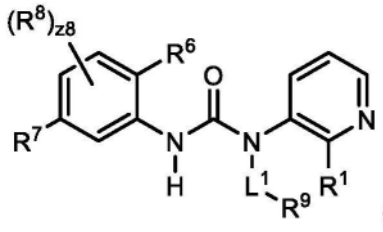
[0224] 在实施方案中,化合物具有下式:

[0225]  (I-3d)。 L^1、R^1、R^8、z8和R^9如本文(包括在实施方案中)所述。

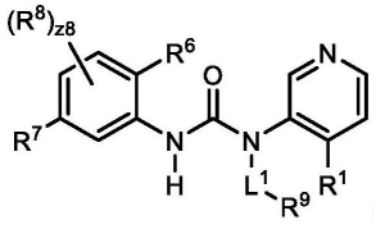
[0226] 在实施方案中,化合物具有下式:

[0227]  (I-4a)。 L^1、R^1、R^6、R^7、R^8、z8和R^9如本文(包括在实施方案中)所述。

[0228] 在实施方案中,化合物具有下式:

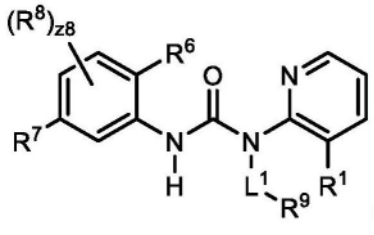
[0229]  (I-4b)。 L^1、R^1、R^6、R^7、R^8、z8和R^9如本文(包括在实施方案中)所述。

[0230] 在实施方案中,化合物具有下式:

[0231]  (I-4c)。

L^1、R^1、R^6、R^7、R^8、z8和R^9如本文(包括在实施方案中)所述。

[0232] 在实施方案中,化合物具有下式:

[0233]  (I-4d)。

L^1、R^1、R^6、R^7、R^8、z8和R^9如本文(包括在实施方案中)所述。

[0234] 在实施方案中,经取代的R^1(例如,经取代的烷基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^1被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^1为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^1为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^1为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

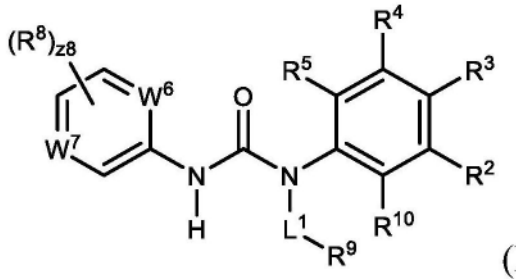
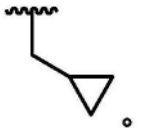
[0235] 在实施方案中,R^1为未经取代的烷基。在实施方案中,R^1为未经取代的C_2-C_5烷基。在实施方案中,R^1为未经取代的C_2烷基。在实施方案中,R^1为未经取代的乙基。在实施方案中,R^1为未经取代的C_3烷基。在实施方案中,R^1为未经取代的丙基。在实施方案中,R^1为未经取代的正丙基。在实施方案中,R^1为未经取代的异丙基。在实施方案中,R^1为未经取代的C_4烷基。在实施方案中,R^1为未经取代的丁基。在实施方案中,R^1为未经取代的正丁基。在实施方案中,R^1是未经取代的异丁基。在实施方案中,R^1为未经取代的叔丁基。在实施方案中,R^1为未经取代的C_5烷基。在实施方案中,R^1为未经取代的戊基。在实施方案中,R^1为未经取代的正戊基。在实施方案中,R^1为未经取代的叔戊基。在实施方案中,R^1为未经取代的新戊基。在实施方案中,R^1为未经取代的异戊基。在实施方案中,R^1为未经取代的仲戊基。在实施方案中,R^1为未经取代的3-戊基。在实施方案中,R^1为未经取代的仲异戊基。在实施方案中,R^1为未经取代的2-甲基丁基。

[0236] 在实施方案中,W^2为N。在实施方案中,W^2为C(R^2)。在实施方案中,W^2为CH。

[0237] 在实施方案中,W^4为N。在实施方案中,W^4为C(R^4)。在实施方案中,W^4为CH。

[0238] 在实施方案中,W^5为N。在实施方案中,W^5为C(R^5)。在实施方案中,W^5为CH。

[0239] 在一方面,提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有下式:

[0240]  L^1、R^2、R^3、R^4、R^5、W^6、W^7、R^8、z8和R^9如本文(包括在实施方案中)所述。W^6或W^7中的至少一者为N。如果W^6为C(R^6)或W^7为C(R^7),则R^{10}不是氢。如果W^6和W^7均为N,则R^3不是$-S(O)_2CH_3$。如果W^6为CH且W^7为N,则$-L^1-R^9$不是  。

[0241] R^{10}为氢、卤素、$-CX^{10}_3$、$-CHX^{10}_2$、$-CH_2X^{10}$、$-OCX^{10}_3$、$-OCH_2X^{10}$、$-OCHX^{10}_2$、-CN、$-SO_{n10}R^{10D}$、$-SO_{v10}NR^{10}AR^{10B}$、$-NR^{10C}NR^{10}AR^{10B}$、$-ONR^{10A}R^{10B}$、$-NHC(O)NR^{10C}NR^{10A}R^{10B}$、$-NHC(O)NR^{10A}R^{10B}$、$-N(O)_{m10}$、$-NR^{10A}R^{10B}$、$-C(O)R^{10C}$、$-C(O)OR^{10C}$、$-C(O)NR^{10A}R^{10B}$、$-OR^{10D}$、$-SR^{10D}$、$-NR^{10A}SO_2R^{10D}$、$-NR^{10A}C(O)R^{10C}$、$-NR^{10A}C(O)OR^{10C}$、$-NR^{10A}OR^{10C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基(例如,$C_1$-$C_8$、$C_1$-$C_6$、$C_1$-$C_4$或$C_1$-$C_2$)、经取代或未经取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、经取代或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、经取代或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0242] R^{10}和R^2取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、经取代或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

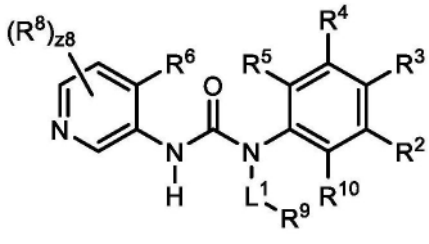
[0243] R^{10A}、R^{10B}、R^{10C}和R^{10D}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、经取代或未经取代的烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、经取代或未经取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、经取代或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_s、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、经取代或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元);与同一氮原子键合的R^{10A}和R^{10B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0244] X^{10}独立地为-F、-Cl、-Br或-I。

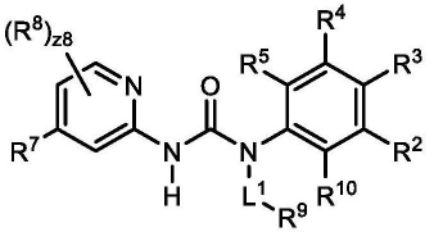
[0245] 符号n10为0至4的整数。

[0246] 符号m10和v10独立地为1或2。

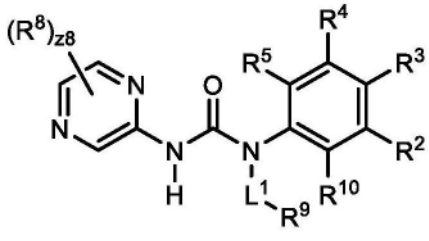
[0247] 在实施方案中,化合物具有下式:

[0248]  (II-1a)。 L^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^8、z8、R^9和R^{10}如本文(包括在实施方案中)所述。

[0249] 在实施方案中,化合物具有下式:

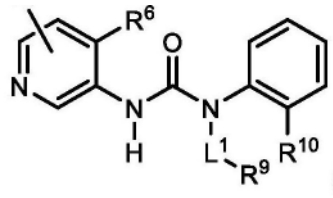
[0250]  (II-2a)。 L^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^7、R^8、z8、R^9和R^{10}如本文(包括在实施方案中)所述。

[0251] 在实施方案中,化合物具有下式:

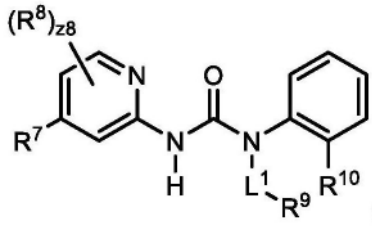
[0252]  (II-3a)。 L^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^8、z8、R^9和R^{10}如本文(包括在实施方案中)所述。

[0253] 在实施方案中,化合物具有下式:

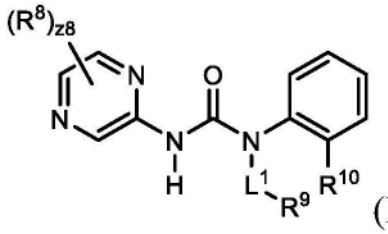
[0254] $(R^8)_{z8}$

[0255]  (II-1b)。 L^1、R^6、R^8、z8、R^9和R^{10}如本文(包括在实施方案中)所述。

[0256] 在实施方案中,化合物具有下式:

[0257]  (II-2b)。 L^1、R^7、R^8、z8、R^9和R^{10}如本文(包括在实施方案中)所述。

[0258] 在实施方案中,化合物具有下式:

[0259]  (II-3b)。

L^1、R^8、z8、R^9和R^{10}如本文(包括在实施方案中)所述。

[0260] 在实施方案中,经取代的R^{10}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{10}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{10}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{10}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{10}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0261] 在实施方案中,经取代的R^{10A}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{10A}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{10A}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{10A}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{10A}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0262] 在实施方案中,经取代的R^{10B}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{10B}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{10B}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{10B}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{10B}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

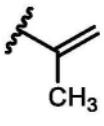
[0263] 在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{10A}和R^{10B}取代基接合时所形成的经取代的环(例如,经取代的杂环烷基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果当与同一氮原子键合的R^{10A}和R^{10B}取代基接合时所形成的经取代的环被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{10A}和R^{10B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{10A}和R^{10B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{10A}和R^{10B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0264] 在实施方案中,经取代的R^{10C}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受

限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{10C}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{10C}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{10C}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{10C}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0265] 在实施方案中,经取代的R^{10D}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{10D}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{10D}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{10D}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{10D}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0266] 在实施方案中,R^{10}为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、-CN、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NO_2$、$-NH_2$、-C(O)H、-C(O)OH、$-CONH_2$、-OH、-SH、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0267] 在实施方案中,R^{10}为氢、$-CHF_2$、经取代或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代或未经取代的2至6元杂烷基、或经取代或未经取代的C_3-C_8环烷基。在实施方案中,R^{10}为氢、$-CHF_2$、经取代或未经取代的C_1-C_6烷基、或经取代或未经取代的2至6元杂烷基。在实施方案中,R^{10}为氢或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施方案中,R^{10}为氢。在实施方案中,R^{10}为未经取代的C_1烷基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的甲基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的C_2烷基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的乙基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的C_3烷基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的丙基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的正丙基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的异丙基(即,异丙基)。在实施方案中,R^{10}为$-CH(CD_3)_2$。在实施方案中,R^{10}为  。在实施方案中,R^{10}为未经取代的C_4烷基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的丁基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的正丁基。在实施方案中,R^{10}是未经取代的异丁基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的叔丁基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的C_5烷基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的戊基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的正戊基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的叔戊基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的新戊基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的异戊基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的仲戊基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的3-戊基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的仲异戊基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的2-甲基丁基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的C_6烷基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的己基。在实施方案中,R^{10}为经取代的C_1-C_6烷基。在实施方案中,R^{10}为经取代的2至6元杂烷基。在实施方案中,R^{10}为$-CH(CH_3)OCH_3$。在实施方案中,R^{10}为$-CF(CH_3)_2$。在实施方案中,R^{10}为$-C(CH_3)_2(OH)$。在实施方案中,R^{10}为$-CH(CH_3)$

(CH_2OH)。在实施方案中,R^{10}为-CHF_2。在实施方案中,R^{10}为未经取代的C_3-C_8环烷基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的环丙基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的环丁基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的环戊基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的环己基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的环庚基。在实施方案中,R^{10}为未经取代的环辛基。

[0268] 在实施方案中,经取代的R^2(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^2被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^2为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^2为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^2为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0269] 在实施方案中,经取代的R^{2A}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{2A}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{2A}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{2A}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{2A}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0270] 在实施方案中,经取代的R^{2B}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{2B}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{2B}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{2B}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{2B}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0271] 在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基接合时所形成的经取代的环(例如,经取代的杂环烷基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果当与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基接合时所形成的经取代的环被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0272] 在实施方案中,经取代的R^{2C}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{2C}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{2C}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当

R^{2C}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{2C}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0273] 在实施方案中,经取代的R^{2D}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{2D}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{2D}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{2D}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{2D}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0274] 在实施方案中,R^2为氢、卤素、$-CX^2_3$、$-CHX^2_2$、$-CH_2X^2$、$-OCX^2_3$、$-OCH_2X^2$、$-OCHX^2_2$、-CN、$-SO_{n2}R^{2D}$、$-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、$-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$、$-NR^{2A}R^{2B}$、$-C(O)R^{2C}$、$-C(O)OR^{2C}$、$-C(O)NR^{2A}R^{2B}$、$-OR^{2D}$、$-SR^{2D}$、$-NR^{2A}SO_2R^{2D}$、$-NR^{2A}C(O)R^{2C}$、$-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

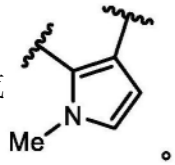
[0275] 在实施方案中,R^2为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、-CN、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-S\ O_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NO_2$、$-NH_2$、$-C(O)H$、$-C(O)OH$、$-CONH_2$、-OH、-SH、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、-NHOH、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0276] 在实施方案中,R^2为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、-CN、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NH_2$、$-C(O)H$、$-C(O)OH$、$-CONH_2$、-OH、-SH、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0277] 在实施方案中,R^2为氢或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施方案中,R^2为氢。在实施方案中,R^2为未经取代的甲基。在实施方案中,R^2为未经取代的乙基。在实施方案中,R^2为未经取代的丙基。在实施方案中,R^2为未经取代的正丙基。在实施方案中,R^2为未经取代的异丙基。在实施方案中,R^2为未经取代的丁基。在实施方案中,R^2为未经取代的正丁基。在实施方案中,R^2为未经取代的异丁基。在实施方案中,R^2为未经取代的叔丁基。在实施方案中,R^2为未经取代的戊基。在实施方案中,R^2为未经取代的己基。

[0278] 在实施方案中,当R^{10}和R^2取代基接合时所形成的经取代的环(例如,经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果当R^{10}和R^2取代基接合时所形成的经取代的环被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{10}和R^2取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{10}和R^2取代基接合

时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{10}和R^{2}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0279] 在实施方案中,R^{10}和R^{2}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂芳基。在实施方案中,R^{10}和R^{2}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的5至6元杂芳基。在实施方案中,R^{10}和R^{2}取代基能够任选地接合以形成甲基-取代的5至6元杂环烷基。在实施方案中,R^{10}和R^{2}取代基能够任选地接合以形成 

。

[0280] 在实施方案中,经取代的R^{3}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{3}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{3}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{3}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{3}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0281] 在实施方案中,经取代的R^{3A}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{3A}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{3A}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{3A}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{3A}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0282] 在实施方案中,经取代的R^{3B}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{3B}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{3B}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{3B}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{3B}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0283] 在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{3A}和R^{3B}取代基接合时所形成的经取代的环(例如,经取代的杂环烷基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果当与同一氮原子键合的R^{3A}和R^{3B}取代基接合时所形成的经取代的环被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{3A}和R^{3B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{3A}和R^{3B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{3A}和

R^{3B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0284] 在实施方案中,经取代的R^{3C}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{3C}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{3C}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{3C}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{3C}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0285] 在实施方案中,经取代的R^{3D}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{3D}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{3D}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{3D}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{3D}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0286] 在实施方案中,R^3为氢、卤素、$-CX^3_3$、$-CHX^3_2$、$-CH_2X^3$、$-OCX^3_3$、$-OCH_2X^3$、$-OCHX^3_2$、-CN、$-SO_{n3}R^{3D}$、$-SO_{v3}NR^{3A}R^{3B}$、-NHC(O)$NR^{3A}R^{3B}$、$-NR^{3A}R^{3B}$、-C(O)R^{3C}、-C(O)OR^{3C}、-C(O)$NR^{3A}R^{3B}$、$-OR^{3D}$、$-SR^{3D}$、$-NR^{3A}SO_2R^{3D}$、$-NR^{3A}$C(O)R^{3C}、$-NR^{3A}$C(O)OR^{3C}、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0287] 在实施方案中,R^3为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、-CN、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NO_2$、$-NH_2$、-C(O)H、-C(O)OH、$-CONH_2$、-OH、-SH、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0288] 在实施方案中,R^3为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、-CN、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NH_2$、-C(O)H、-C(O)OH、$-CONH_2$、-OH、-SH、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0289] 在实施方案中,R^3为氢或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施方案中,R^3为氢。在实施方案中,R^3为未经取代的甲基。在实施方案中,R^3为未经取代的乙基。在实施方案中,R^3为未经取代的丙基。在实施方案中,R^3为未经取代的正丙基。在实施方案中,R^3为未经取代的异丙基。在实施方案中,R^3为未经取代的丁基。在实施方案中,R^3为未经取代的正丁基。在实施方案中,R^3为未经取代的异丁基。在实施方案中,R^3为未经取代的叔丁基。在实施方案中,R^3为未经取代的戊基。在实施方案中,R^3为未经取代的己基。

[0290] 在实施方案中，当R^2和R^3取代基接合时所形成的经取代的环(例如，经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代；其中如果当R^2和R^3取代基接合时所形成的经取代的环被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代；则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中，当R^2和R^3取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时，其被至少一个取代基取代。在实施方案中，当R^2和R^3取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时，其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中，当R^2和R^3取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时，其被至少一个低级取代基取代。

[0291] 在实施方案中，经取代的R^4(例如，经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代；其中如果经取代的R^4被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代；则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中，当R^4为经取代的时，其被至少一个取代基取代。在实施方案中，当R^4为经取代的时，其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中，当R^4为经取代的时，其被至少一个低级取代基取代。

[0292] 在实施方案中，经取代的R^{4A}(例如，经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代；其中如果经取代的R^{4A}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代；则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中，当R^{4A}为经取代的时，其用至少一个取代基取代。在实施方案中，当R^{4A}为经取代的时，其用至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中，当R^{4A}为经取代的时，其用至少一个低级取代基取代。

[0293] 在实施方案中，经取代的R^{4B}(例如，经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代；其中如果经取代的R^{4B}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代；则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中，当R^{4B}为经取代的时，其用至少一个取代基取代。在实施方案中，当R^{4B}为经取代的时，其用至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中，当R^{4B}为经取代的时，其用至少一个低级取代基取代。

[0294] 在实施方案中，当与同一氮原子键合的R^{4A}和R^{4B}取代基接合时所形成的经取代的环(例如，经取代的杂环烷基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代；其中如果当与同一氮原子键合的R^{4A}和R^{4B}取代基接合时所形成的经取代的环被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基中的多个基团取代；则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中，当与同一氮原子键合的R^{4A}和R^{4B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时，其被至少一个取代基取代。在实施方案中，当与同一氮原子键合的R^{4A}和R^{4B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时，其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中，当与同一氮原子键合的R^{4A}和R^{4B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时，其被至少一个低级取代基取代。

[0295] 在实施方案中,经取代的R^{4C}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{4C}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{4C}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{4C}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{4C}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0296] 在实施方案中,经取代的R^{4D}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{4D}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{4D}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{4D}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{4D}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0297] 在实施方案中,R^4为氢、卤素、$-CX^4_3$、$-CHX^4_2$、$-CH_2X^4$、$-OCX^4_3$、$-OCH_2X^4$、$-OCHX^4_2$、-CN、$-SO_{n4}R^{4D}$、$-SO_{v4}NR^{4A}R^{4B}$、-NHC(O)$NR^{4A}R^{4B}$、$-NR^{4A}R^{4B}$、-C(O)R^{4C}、-C(O)OR^{4C}、-C(O)$NR^{4A}R^{4B}$、$-OR^{4D}$、$-SR^{4D}$、$-NR^{4A}SO_2R^{4D}$、$-NR^{4A}$C(O)R^{4C}、$-NR^{4A}$C(O)OR^{4C}、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0298] 在实施方案中,R^4为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、-CN、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NO_2$、$-NH_2$、-C(O)H、-C(O)OH、$-CONH_2$、-OH、-SH、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0299] 在实施方案中,R^4为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、-CN、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NH_2$、-C(O)H、-C(O)OH、$-CONH_2$、-OH、-SH、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0300] 在实施方案中,R^4为氢或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施方案中,R^4为氢。在实施方案中,R^4为未经取代的甲基。在实施方案中,R^4为未经取代的乙基。在实施方案中,R^4为未经取代的丙基。在实施方案中,R^4为未经取代的正丙基。在实施方案中,R^4为未经取代的异丙基。在实施方案中,R^4为未经取代的丁基。在实施方案中,R^4为未经取代的正丁基。在实施方案中,R^4为未经取代的异丁基。在实施方案中,R^4为未经取代的叔丁基。在实施方案中,R^4为未经取代的戊基。在实施方案中,R^4为未经取代的己基。

[0301] 在实施方案中,当R^3和R^4取代基接合时所形成的经取代的环(例如,经取代的环烷

基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果当R^3和R^4取代基接合时所形成的经取代的环被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^3和R^4取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^3和R^4取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^3和R^4取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0302] 在实施方案中,经取代的R^5(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^5被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^5为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^5为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^5为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0303] 在实施方案中,经取代的R^{5A}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{5A}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{5A}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{5A}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{5A}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0304] 在实施方案中,经取代的R^{5B}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{5B}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{5B}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{5B}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{5B}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0305] 在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{5A}和R^{5B}取代基接合时所形成的经取代的环(例如,经取代的杂环烷基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果当与同一氮原子键合的R^{5A}和R^{5B}取代基接合时所形成的经取代的环被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{5A}和R^{5B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{5A}和R^{5b}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{5A}和R^{5B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0306] 在实施方案中,经取代的R^{5C}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷

基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{5C}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{5C}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{5C}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{5C}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0307] 在实施方案中,经取代的R^{5D}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{5D}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{5D}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{5D}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{5D}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0308] 在实施方案中,R^5为氢、卤素、$-CX^5_3$、$-CHX^5_2$、$-CH_2X^5$、$-OOX^5_3$、$-OCH_2X^5$、$-OCHX^5_2$、-CN、$-SO_{n5}R^{5D}$、$-SO_{v5}NR^{5A}R^{5B}$、-NHC(O)$NR^{5A}R^{5B}$、$-NR^{5A}R^{5B}$、-C(O)R^{5C}、-C(O)OR^{5C}、-C(O)$NR^{5A}R^{5B}$、$-OR^{5D}$、$-SR^{5D}$、$-NR^{5A}SO_2R^{5D}$、$-NR^{5A}$C(O)R^{5C}、$-NR^{5A}$C(O)OR^{5C}、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0309] 在实施方案中,R^5为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、-CN、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NO_2$、$-NH_2$、-C(O)H、-C(O)OH、$-CONH_2$、-OH、-SH、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0310] 在实施方案中,R^5为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、-CN、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NH_2$、-C(O)H、-C(O)OH、$-CONH_2$、-OH、-SH、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0311] 在实施方案中,R^5为氢或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施方案中,R^5为氢。在实施方案中,R^5为未经取代的甲基。在实施方案中,R^5为未经取代的乙基。在实施方案中,R^5为未经取代的丙基。在实施方案中,R^5为未经取代的正丙基。在实施方案中,R^5为未经取代的异丙基。在实施方案中,R^5为未经取代的丁基。在实施方案中,R^5为未经取代的正丁基。在实施方案中,R^5是未经取代的异丁基。在实施方案中,R^5为未经取代的叔丁基。在实施方案中,R^5为未经取代的戊基。在实施方案中,R^5为未经取代的己基。

[0312] 在实施方案中,当R^4和R^5取代基接合时所形成的经取代的环(例如,经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限

的取代基或低级取代基取代;其中如果当R^4和R^5取代基接合时所形成的经取代的环被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^4和R^5取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^4和R^5取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^4和R^5取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0313] 在实施方案中,W^6为N。在实施方案中,W^6为C(R^6)。在实施方案中,W^6为CH。

[0314] 在实施方案中,经取代的R^6(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^6被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^6为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^6为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^6为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0315] 在实施方案中,经取代的R^{6A}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{6A}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{6A}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{6A}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{6A}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0316] 在实施方案中,经取代的R^{6B}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{6B}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{6B}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{6B}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{6B}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0317] 在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{6A}和R^{6B}取代基接合时所形成的经取代的环(例如,经取代的杂环烷基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果当与同一氮原子键合的R^{6A}和R^{6B}取代基接合时所形成的经取代的环被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{6A}和R^{6B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{6A}和R^{6B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{6A}和R^{6B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0318] 在实施方案中,经取代的R^{6C}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷

基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{6C}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{6C}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{6C}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{6C}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

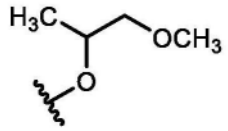
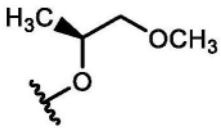
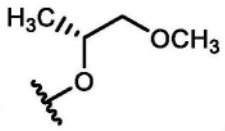
[0319] 在实施方案中,经取代的R^{6D}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{6D}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{6D}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{6D}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{6D}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0320] 在实施方案中,R^6为氢、卤素、$-CX^6_3$、$-CHX^6_2$、$-CH_2X^6$、$-OCX^6_3$、$-OCH_2X^6$、$-OCHX^6_2$、-CN、$-SO_{n6}R^{6D}$、$-SO_{v6}NR^{6A}R^{6B}$、$-NHC(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-NR^{6A}R^{6B}$、$-C(O)R^{6C}$、$-C(O)OR^{6C}$、$-C(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-OR^{6D}$、$-SR^{6D}$、$-NR^{6A}SO_2R^{6D}$、$-NR^{6A}C(O)R^{6C}$、$-NR^{6A}C(O)OR^{6C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0321] 在实施方案中,R^6为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、-CN、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NO_2$、$-NH_2$、$-C(O)H$、$-C(O)OH$、$-CONH_2$、-OH、-SH、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、-NHOH、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0322] 在实施方案中,R^6为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、-CN、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NH_2$、$-C(O)H$、$-C(O)OH$、$-CONH_2$、-OH、-SH、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0323] 在实施方案中,R^6为氢、$-OCHF_2$、未经取代的C_1-C_6烷基或未经取代的2至6元杂烷基。在实施方案中,R^6为氢。在实施方案中,R^6为$-OCHF_2$。在实施方案中,R^6为未经取代的甲基。在实施方案中,R^6为未经取代的乙基。在实施方案中,R^6为未经取代的丙基。在实施方案中,R^6为未经取代的正丙基。在实施方案中,R^6为未经取代的异丙基。在实施方案中,R^6为未经取代的丁基。在实施方案中,R^6为未经取代的正丁基。在实施方案中,R^6为未经取代的异丁基。在实施方案中,R^6为未经取代的叔丁基。在实施方案中,R^6为未经取代的戊基。在实施方案中,R^6为未经取代的己基。在实施方案中,R^6为未经取代的甲氧基。在实施方案中,R^6为未经取代的乙氧基。在实施方案中,R^6为未经取代的丙氧基。在实施方案中,R^6为未经取代的正

丙氧基。在实施方案中，R^6为未经取代的异丙氧基。在实施方案中，R^6为$-OCD_3$。在实施方案中，R^6为未经取代的丁氧基。在实施方案中，R^6为  。在实施方案中，R^6为  。在实施方案中，R^6为  。

[0324] 在实施方案中，W^7为N。在实施方案中，W^7为N^+-O^-。在实施方案中，W^7为$C(R^7)$。在实施方案中，W^7为CH。

[0325] 在实施方案中，经取代的R^7(例如，经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代；其中如果经取代的R^7被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代；则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中，当R^7为经取代的时，其被至少一个取代基取代。在实施方案中，当R^7为经取代的时，其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中，当R^7为经取代的时，其被至少一个低级取代基取代。

[0326] 在实施方案中，经取代的R^{7A}(例如，经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代；其中如果经取代的R^{7A}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代；则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中，当R^{7A}为经取代的时，其被至少一个取代基取代。在实施方案中，当R^{7A}为经取代的时，其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中，当R^{7A}为经取代的时，其被至少一个低级取代基取代。

[0327] 在实施方案中，经取代的R^{7B}(例如，经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代；其中如果经取代的R^{7B}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代；则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中，当R^{7B}为经取代的时，其被至少一个取代基取代。在实施方案中，当R^{7B}为经取代的时，其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中，当R^{7B}为经取代的时，其被至少一个低级取代基取代。

[0328] 在实施方案中，当与同一氮原子键合的R^{7A}和R^{7B}取代基接合时所形成的经取代的环(例如，经取代的杂环烷基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代；其中如果当与同一氮原子键合的R^{7A}和R^{7B}取代基接合时所形成的经取代的环被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代；则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中，当与同一氮原子键合的R^{7A}和R^{7B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时，其被至少一个取代基取代。在实施方案中，当与同一氮原子键合的R^{7A}和R^{7B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时，其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中，当与同一氮原子键合的R^{7A}和

R^{7B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0329] 在实施方案中,经取代的R^{7C}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{7C}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{7C}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{7C}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{7C}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0330] 在实施方案中,经取代的R^{7D}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{7D}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{7D}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{7D}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{7D}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0331] 在实施方案中,R^7为氢、卤素、$-CX^7_3$、$-CHX^7_2$、$-CH_2X^7$、$-OCX^7_3$、$-OCH_2X^7$、$-OCHX^7_2$、-CN、$-SO_{n7}R^{7D}$、$-SO_{v7}NR^{7A}R^{7B}$、-NHC(O)$NR^{7A}R^{7B}$、$-NR^{7A}R^{7B}$、-C(O)R^{7C}、-C(O)OR^{7C}、-C(O)$NR^{7A}R^{7B}$、$-OR^{7D}$、$-SR^{7D}$、$-NR^{7A}SO_2R^{7D}$、$-NR^{7A}C(O)R^{7C}$、$-NR^{7A}C(O)OR^{7C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0332] 在实施方案中,R7为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、-CN、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NO_2$、$-NH_2$、-C(O)H、-C(O)OH、$-CONH_2$、-OH、-SH、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0333] 在实施方案中,R7为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、-CN、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NH_2$、-C(O)H、-C(O)OH、$-CONH_2$、-OH、-SH、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0334] 在实施方案中,R^7为氢、卤素、$-OCHF_2$或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施方案中,R^7为氢。在实施方案中,R^7为卤素。在实施方案中,R^7为-F。在实施方案中,R^7为-Cl。在实施方案中,R^7为-Br。在实施方案中,R^7为$-OCHF_2$。在实施方案中,R^7为未经取代的甲基。在实施方案中,R^7为未经取代的乙基。在实施方案中,R^7为未经取代的丙基。在实施方案中,R^7为未经取代的正丙基。在实施方案中,R^7为未经取代的异丙基。在实施方案中,R^7为未经取代的丁基。在实施方案中,R^7为未经取代的正丁基。在实施方案中,R^7为未经取代的异丁基。在实施方案

中,R^7为未经取代的叔丁基。在实施方案中,R^7为未经取代的戊基。在实施方案中,R^7为未经取代的己基。

[0335] 在实施方案中,经取代的R^8(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^8被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^8为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^8为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^8为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0336] 在实施方案中,经取代的R^{8A}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{8A}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{8A}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{8A}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{8A}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0337] 在实施方案中,经取代的R^{8B}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{8B}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{8B}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{8B}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{8B}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0338] 在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{8A}和R^{8B}取代基接合时所形成的经取代的环(例如,经取代的杂环烷基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果当与同一氮原子键合的R^{8A}和R^{8B}取代基接合时所形成的经取代的环被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{8A}和R^{8B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{8A}和R^{8B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{8A}和R^{8B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0339] 在实施方案中,经取代的R^{8C}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{8C}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{8C}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{8C}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{8C}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0340] 在实施方案中,经取代的R^{8D}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{8D}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{8D}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{8D}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{8D}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0341] 在实施方案中,R^{8}独立地为卤素、$-CX^{8}_{3}$、$-CHX^{8}_{2}$、$-CH_{2}X^{8}$、$-OCX^{8}_{3}$、$-OCH_{2}X^{8}$、$-OCHX^{8}_{2}$、$-CN$、$-SO_{n8}R^{8D}$、$-SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-NR^{8A}R^{8B}$、$-C(O)R^{8C}$、$-C(O)OR^{8C}$、$-C(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-OR^{8D}$、$-SR^{8D}$、$-NR^{8A}SO_{2}R^{8D}$、$-NR^{8A}C(O)R^{8C}$、$-NR^{8A}C(O)OR^{8C}$、$-SF_{5}$、$-N_{3}$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;两个R^{8}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0342] 在实施方案中,R^{8}独立地为卤素、$-CCl_{3}$、$-CBr_{3}$、$-CF_{3}$、$-CI_{3}$、$-CHCl_{2}$、$-CHBr_{2}$、$-CHF_{2}$、$-CHI_{2}$、$-CH_{2}Cl$、$-CH_{2}Br$、$-CH_{2}F$、$-CH_{2}I$、$-OCCl_{3}$、$-OCF_{3}$、$-OCBr_{3}$、$-OCI_{3}$、$-OCHCl_{2}$、-OCHBr2、$-OCHI_{2}$、$-OCHF_{2}$、$-OCH_{2}Cl$、$-OCH_{2}Br$、$-OCH_{2}I$、$-OCH_{2}F$、$-CN$、$-SO_{3}H$、$-OSO_{3}H$、$-SO_{2}NH_{2}$、$-NHNH_{2}$、$-ONH_{2}$、$-NHC(O)NHNH_{2}$、$-NHC(O)NH_{2}$、$-NO_{2}$、$-NH_{2}$、$-C(O)H$、$-C(O)OH$、$-CONH_{2}$、$-OH$、$-SH$、$-NHSO_{2}H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-NHOH$、$-SF_{5}$、$-N_{3}$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0343] 在实施方案中,R^{8}独立地为卤素、$-CCl_{3}$、$-CBr_{3}$、$-CF_{3}$、$-CI_{3}$、$-CHCl_{2}$、$-CHBr_{2}$、$-CHF_{2}$、$-CHI_{2}$、$-CH_{2}Cl$、$-CH_{2}Br$、$-CH_{2}F$、$-CH_{2}I$、$-OCCl_{3}$、$-OCF_{3}$、$-OCBr_{3}$、$-OCI_{3}$、$-OCHCl_{2}$、$-OCHBr_{2}$、$-OCHI_{2}$、$-OCHF_{2}$、$-OCH_{2}Cl$、$-OCH_{2}Br$、$-OCH_{2}I$、$-OCH_{2}F$、$-CN$、$-SO_{3}H$、$-OSO_{3}H$、$-SO_{2}NH_{2}$、$-NHC(O)NH_{2}$、$-NH_{2}$、$-C(O)H$、$-C(O)OH$、$-CONH_{2}$、$-OH$、$-SH$、$-NHSO_{2}H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-SF_{5}$、$-N_{3}$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0344] 在实施方案中,R^{8}独立地为卤素、$-CF_{3}$、$-CHF_{2}$、$-CN$、$-OCHF_{2}$、$-C(O)R^{8C}$、$-C(O)OR^{8C}$、$-OR^{8D}$、未经取代的C_{1}-C_{6}烷基、未经取代的2至8元杂烷基、未经取代的C_{3}-C_{8}环烷基或未经取代的苯基。

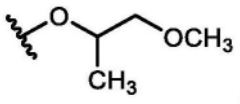
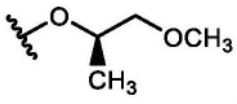
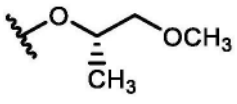
[0345] 在实施方案中,R^{8C}独立地为氢或未经取代的C_{1}-C_{6}烷基。在实施方案中,R^{8C}独立地为氢。在实施方案中,R^{8C}独立地为未经取代的甲基。在实施方案中,R^{8C}独立地为未经取代的乙基。在实施方案中,R^{8C}独立地为未经取代的丙基。在实施方案中,R^{8C}独立地为未经取代的正丙基。在实施方案中,R^{8C}独立地为未经取代的异丙基。在实施方案中,R^{8C}独立地为未经取代的丁基。在实施方案中,R^{8C}独立地为未经取代的正丁基。在实施方案中,R^{8C}独立地为未经取代的异丁基。在实施方案中,R^{8C}独立地为未经取代的叔丁基。在实施方案中,R^{8C}独立地为未经取代的戊基。在实施方案中,R^{8C}独立地为未经取代的己基。

[0346] 在实施方案中,R^{8D}独立地为氢或未经取代的C_{1}-C_{6}烷基。在实施方案中,R^{8D}独立地为氢。在实施方案中,R^{8D}独立地为未经取代的甲基。在实施方案中,R^{8D}独立地为未经取代的

乙基。在实施方案中,R^{8D}独立地为未经取代的丙基。在实施方案中,R^{8D}独立地为未经取代的正丙基。在实施方案中,R^{8D}独立地为未经取代的异丙基。在实施方案中,R^{8D}独立地为未经取代的丁基。在实施方案中,R^{8D}独立地为未经取代的正丁基。在实施方案中,R^{8D}独立地为未经取代的异丁基。在实施方案中,R^{8D}独立地为未经取代的叔丁基。在实施方案中,R^{8D}独立地为未经取代的戊基。在实施方案中,R^{8D}独立地为未经取代的己基。

[0347] 在实施方案中,R^{8}独立地为-F、-Cl、-Br、-CF_3、-CHF_2、-CN、-C(O)H、-$OCHF_2$、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-OCH_2CF_3、-$OCH(CH_3)CH_2OCH_3$、-OCH_2CHF_2、未经取代的甲基、未经取代的环丙基或未经取代的苯基。

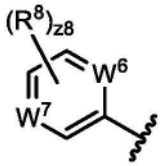
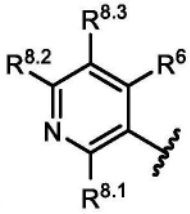
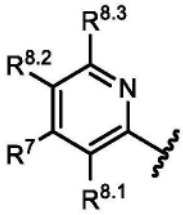
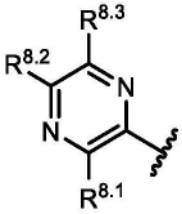
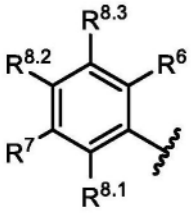
[0348] 在实施方案中,R^{8}独立地为-F、-Cl、-Br、-CF_3、-CHF_2、-OH、-CN、-C(O)H、-$OCHF_2$、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-OCH_2CF_3、-$OCH(CH_3)CH_2OCH_3$、-OCH_2CHF_2、经取代或未经取代的甲基、未经取代的环丙基或未经取代的苯基。

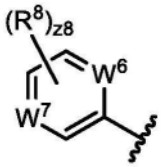
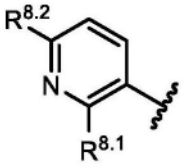
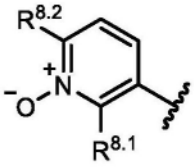
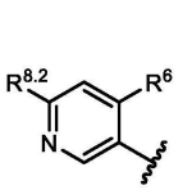
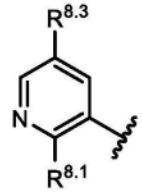
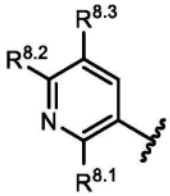
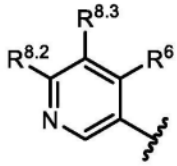
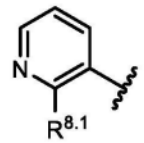
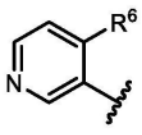
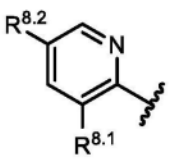
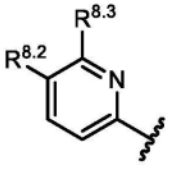
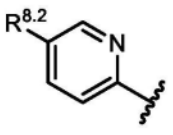
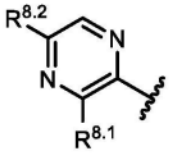
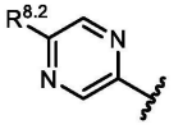
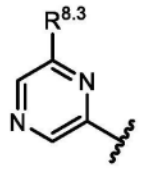
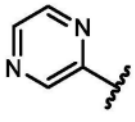
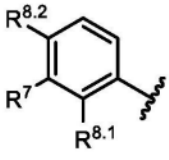
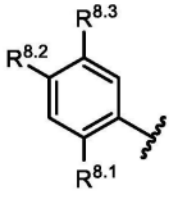
[0349] 在实施方案中,R^{8}独立地为-F。在实施方案中,R^{8}独立地为-Cl。在实施方案中,R^{8}独立地为-Br。在实施方案中,R^{8}独立地为-CF_3。在实施方案中,R^{8}独立地为-CHF_2。在实施方案中,R^{8}独立地为-OH。在实施方案中,R^{8}独立地为-CN。在实施方案中,R^{8}独立地为-C(O)H。在实施方案中,R^{8}独立地为-$C(O)OCH_3$。在实施方案中,R^{8}独立地为-$OCHF_2$。在实施方案中,R^{8}独立地为未经取代的C_1-C_6烷基。在实施方案中,R^{8}独立地为未经取代的甲基。在实施方案中,R^{8}独立地为未经取代的乙基。在实施方案中,R^{8}独立地为未经取代的丙基。在实施方案中,R^{8}独立地为未经取代的正丙基。在实施方案中,R^{8}独立地为未经取代的异丙基。在实施方案中,R^{8}独立地为未经取代的丁基。在实施方案中,R^{8}独立地为未经取代的正丁基。在实施方案中,R^{8}独立地为未经取代的异丁基。在实施方案中,R^{8}独立地为未经取代的叔丁基。在实施方案中,R^{8}独立地为未经取代的戊基。在实施方案中,R^{8}独立地为未经取代的己基。在实施方案中,R^{8}独立地为经取代的C_1-C_6烷基。在实施方案中,R^{8}独立地为经取代的甲基。在实施方案中,R^{8}独立地为经取代的乙基。在实施方案中,R^{8}独立地为经取代的丙基。在实施方案中,R^{8}独立地为经取代的正丙基。在实施方案中,R^{8}独立地为经取代的异丙基。在实施方案中,R^{8}独立地为经取代的丁基。在实施方案中,R^{8}独立地为经取代的正丁基。在实施方案中,R^{8}独立地为经取代的异丁基。在实施方案中,R^{8}独立地为经取代的叔丁基。在实施方案中,R^{8}独立地为经取代的戊基。在实施方案中,R^{8}独立地为经取代的己基。在实施方案中,R^{8}独立地为-CH_2-(未经取代的苯基)。在实施方案中,R^{8}独立地为经取代或未经取代的2至8元杂烷基。在实施方案中,R^{8}独立地为未经取代的甲氧基。在实施方案中,R^{8}独立地为-OCD_3。在实施方案中,R^{8}独立地为未经取代的乙氧基。在实施方案中,R^{8}独立地为未经取代的丙氧基。在实施方案中,R^{8}独立地为未经取代的正丙氧基。在实施方案中,R^{8}独立地为未经取代的异丙氧基。在实施方案中,R^{8}独立地为未经取代的丁氧基。在实施方案中,R^{8}独立地为-CH_2OCH_3。在实施方案中,R^{8}独立地为-OCH_2CF_3。在实施方案中,R^{8}独立地为-OCH_2CHF_2。在实施方案中,R^{8}独立地为-OCH_2CH_2F。在实施方案中,R^{8}独立地为  。在实施方案中,R^{8}独立地为  。在实施方案中,R^{8}独立地为  。在实施方案中,R^{8}独立地为未经取代的C_3-C_8环烷基。在实施方案中,R^{8}独立地为未经取代的环丙基。在实施方案中,

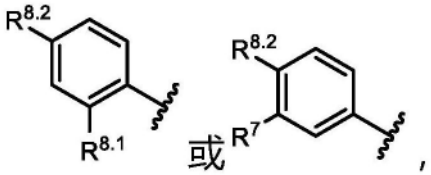
R^8独立地为未经取代的环丁基。在实施方案中,R^8独立地为未经取代的环戊基。在实施方案中,R^8独立地为未经取代的环己基。在实施方案中,R^8独立地为未经取代的苯基。

[0350] 在实施方案中,两个R^8取代基接合以形成未经取代的C_3-C_8环烷基。在实施方案中,两个R^8取代基接合以形成未经取代的C_3环烷基。在实施方案中,两个R^8取代基接合以形成未经取代的C_4环烷基。在实施方案中,两个R^8取代基接合以形成未经取代的C_5环烷基。在实施方案中,两个R^8取代基接合以形成未经取代的C_6环烷基。在实施方案中,两个R^8取代基接合以形成未经取代的C_7环烷基。在实施方案中,两个R^8取代基接合以形成未经取代的C_8环烷基。

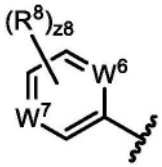
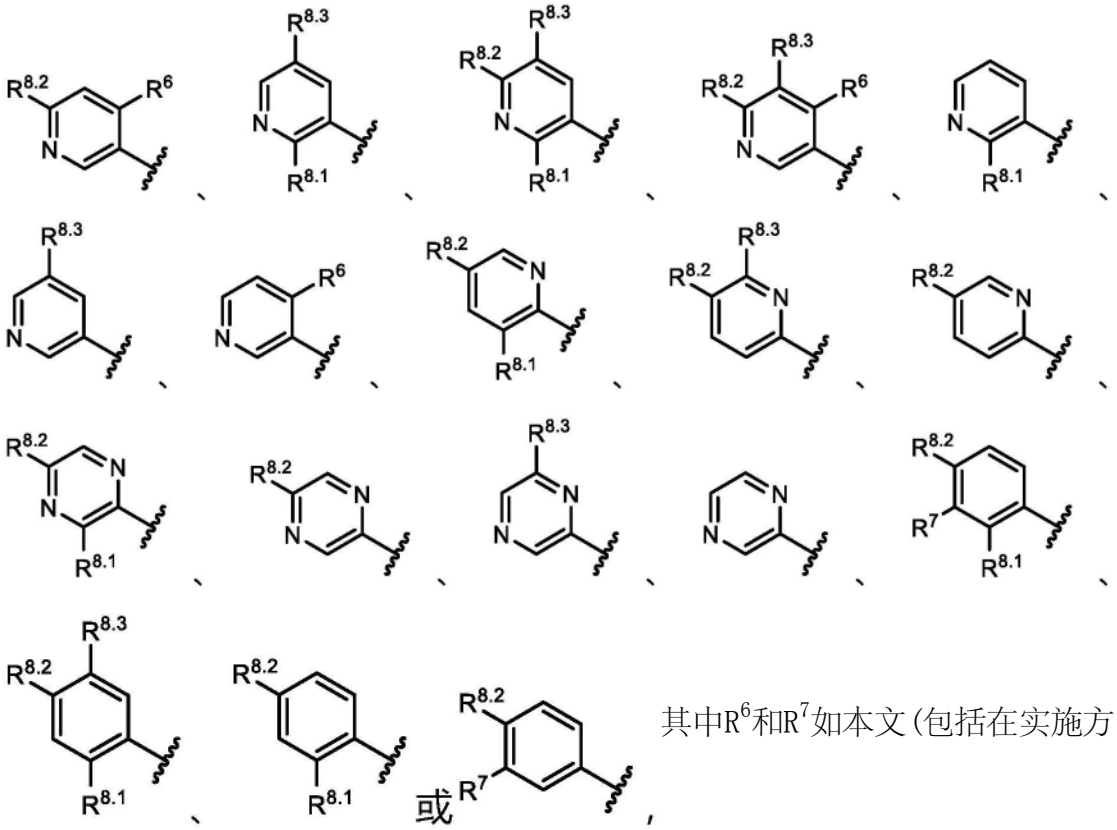
[0351] 在实施方案中,z8为0。在实施方案中,z8为1。在实施方案中,z8为2。在实施方案中,z8为3。

[0352] 在实施方案中,  为  、  、  或  ,其中R^6和R^7如本文(包括在实施方案中)所述。$R^{8.1}$、$R^{8.2}$和$R^{8.3}$独立地为氢或如本文(包括在实施方案中)所述的R^8的任何值。

[0353] 在实施方案中,  为  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、



其中R^6和R^7如本文(包括在实施方案中)所述。$R^{8.1}$、$R^{8.2}$和$R^{8.3}$独立地为氢或如本文(包括在实施方案中)所述的R^8的任何值。

[0354] 在实施方案中，  为  其中R^6和R^7如本文(包括在实施方案中)所述。$R^{8.1}$、$R^{8.2}$和$R^{8.3}$独立地为氢或如本文(包括在实施方案中)所述的R^8的任何值。

[0355] 在实施方案中，经取代的$R^{8.1}$(例如，经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代；其中如果经取代的$R^{8.1}$被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代；则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中，当$R^{8.1}$为经取代的时，其被至少一个取代基取代。在实施方案中，当$R^{8.1}$为经取代的时，其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中，当$R^{8.1}$为经取代的时，其被至少一个低级取代基取代。

[0356] 在实施方案中，经取代的$R^{8.2}$(例如，经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代；其中如果经取代的$R^{8.2}$被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代；则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选

地是不同的。在实施方案中,当$R^{8.2}$为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当$R^{8.2}$为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当$R^{8.2}$为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0357] 在实施方案中,经取代的$R^{8.3}$(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的$R^{8.3}$被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当$R^{8.3}$为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当$R^{8.3}$为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当$R^{8.3}$为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0358] 在实施方案中,当$R^{8.2}$和$R^{8.3}$取代基接合时所形成的经取代的环(例如,经取代的环烷基和/或经取代的杂环烷基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果当$R^{8.2}$和$R^{8.3}$取代基接合时所形成的经取代的环被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当$R^{8.2}$和$R^{8.3}$取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当$R^{8.2}$和$R^{8.3}$取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当$R^{8.2}$和$R^{8.3}$取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

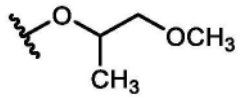
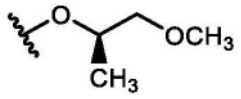
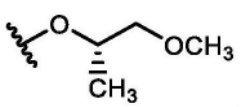
[0359] 在实施方案中,$R^{8.1}$、$R^{8.2}$和$R^{8.3}$独立地为氢、卤素、$-CX^8_3$、$-CHX^8_2$、$-CH_2X^8$、$-OCX^8_3$、$-OCH_2X^8$、$-OCHX^8_2$、-CN、$-SO_{n8}R^{8D}$、$-SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$、$-NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-ONR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-N(O)m_8$、$-NR^{8A}R^{8B}$、$-C(O)R^{8C}$、$-C(O)OR^{8C}$、$-C(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-OR^{8D}$、$-SR^{8D}$、$-NR^{8A}SO_2R^{8D}$、$-NR^{8A}C(O)R^{8C}$、$-NR^{8A}C(O)OR^{8C}$、$-NR^{8A}OR^{8C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基(例如,$C_1$-$C_8$、$C_1$-$C_6$、$C_1$-$C_4$或$C_1$-$C_2$)、经取代或未经取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、经取代或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、经取代或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元);$R^{8.2}$和$R^{8.3}$取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、经取代或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0360] 在实施方案中,$R^{8.1}$、$R^{8.2}$和$R^{8.3}$独立地为氢、卤素、$-CX^8_3$、$-CHX^8_2$、$-CH_2X^8$、$-OCX^8_3$、$-OCH_2X^8$、$-OCHX^8_2$、-CN、$-SO_{n8}R^{8D}$、$-SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-NR^{8A}R^{8B}$、$-C(O)R^{8C}$、$-C(O)OR^{8C}$、$-C(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-OR^{8D}$、$-SR^{8D}$、$-NR^{8A}SO_2R^{8D}$、$-NR^{8A}C(O)R^{8C}$、$-NR^{8A}C(O)OR^{8C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;$R^{8.2}$和$R^{8.3}$取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

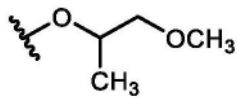
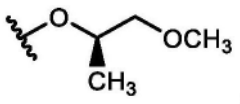
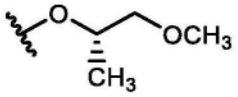
[0361] 在实施方案中,$R^{8.1}$、$R^{8.2}$和$R^{8.3}$独立地为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、-

$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、-CN、-SO_3H、-OSO_3H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-NO_2、-NH_2、-C(O)H、-C(O)OH、-$CONH_2$、-OH、-SH、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-SF_5、-N_3、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

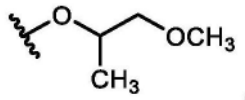
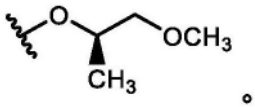
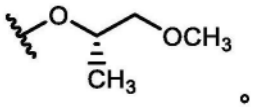
[0362] 在实施方案中,$R^{8.1}$、$R^{8.2}$和$R^{8.3}$独立地为氢、卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、-CN、-SO_3H、-OSO_3H、-SO_2NH_2、-NHC(O)NH_2、-NH_2、-C(O)H、-C(O)OH、-$CONH_2$、-OH、-SH、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-SF_5、-N_3、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0363] 在实施方案中,$R^{8.1}$为-F。在实施方案中,$R^{8.1}$为-Cl。在实施方案中,$R^{8.1}$为-Br。在实施方案中,$R^{8.1}$为-CF_3。在实施方案中,$R^{8.1}$为-CHF_2。在实施方案中,$R^{8.1}$为-CN。在实施方案中,$R^{8.1}$为-C(O)H。在实施方案中,$R^{8.1}$为-C(O)OCH_3。在实施方案中,$R^{8.1}$为-$OCHF_2$。在实施方案中,$R^{8.1}$为未经取代的C_1-C_6烷基。在实施方案中,$R^{8.1}$为未经取代的甲基。在实施方案中,$R^{8.1}$为未经取代的乙基。在实施方案中,$R^{8.1}$为未经取代的丙基。在实施方案中,$R^{8.1}$为未经取代的正丙基。在实施方案中,$R^{8.1}$为未经取代的异丙基。在实施方案中,$R^{8.1}$为未经取代的丁基。在实施方案中,$R^{8.1}$为未经取代的正丁基。在实施方案中,$R^{8.1}$为未经取代的异丁基。在实施方案中,$R^{8.1}$为未经取代的叔丁基。在实施方案中,$R^{8.1}$为未经取代的戊基。在实施方案中,$R^{8.1}$为未经取代的己基。在实施方案中,$R^{8.1}$为经取代的C_1-C_6烷基。在实施方案中,$R^{8.1}$为经取代的甲基。在实施方案中,$R^{8.1}$为经取代的乙基。在实施方案中,$R^{8.1}$为经取代的丙基。在实施方案中,$R^{8.1}$为经取代的正丙基。在实施方案中,$R^{8.1}$为经取代的异丙基。在实施方案中,$R^{8.1}$为经取代的丁基。在实施方案中,$R^{8.1}$为经取代的正丁基。在实施方案中,$R^{8.1}$为经取代的异丁基。在实施方案中,$R^{8.1}$为经取代的叔丁基。在实施方案中,$R^{8.1}$为经取代的戊基。在实施方案中,$R^{8.1}$为经取代的己基。在实施方案中,$R^{8.1}$为-CH_2-(未经取代的苯基)。在实施方案中,$R^{8.1}$为经取代或未经取代的2至8元杂烷基。在实施方案中,$R^{8.1}$为未经取代的甲氧基。在实施方案中,$R^{8.1}$为-OCD_3。在实施方案中,$R^{8.1}$为未经取代的乙氧基。在实施方案中,$R^{8.1}$为未经取代的丙氧基。在实施方案中,$R^{8.1}$为未经取代的正丙氧基。在实施方案中,$R^{8.1}$为未经取代的异丙氧基。在实施方案中,$R^{8.1}$为未经取代的丁氧基。在实施方案中,$R^{8.1}$为-CH_2OCH_3。在实施方案中,$R^{8.1}$为-OCH_2CF_3。在实施方案中,$R^{8.1}$为-OCH_2CHF_2。在实施方案中,$R^{8.1}$为-OCH_2CH_2F。在实施方案中,$R^{8.1}$为  。在实施方案中,$R^{8.1}$为  。在实施方案中,$R^{8.1}$为  。在实施方案中,$R^{8.1}$为未经取代的C_3-C_8环烷基。在实施方案中,$R^{8.1}$为未经取代的环丙基。在实施方案中,$R^{8.1}$为未经取代的环丁基。在实施方案中,$R^{8.1}$为未经取代的环戊基。在实施方案中,$R^{8.1}$为未经取代的环己基。在实施方案中,$R^{8.1}$为未经取代的苯基。

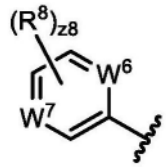
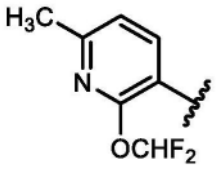
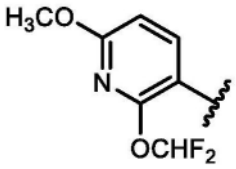
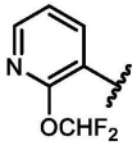
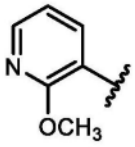
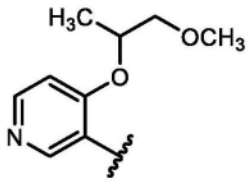
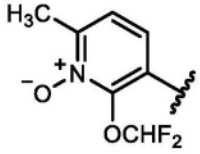
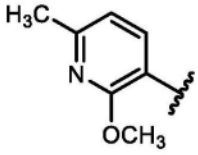
[0364] 在实施方案中,$R^{8.2}$为-F。在实施方案中,$R^{8.2}$为-Cl。在实施方案中,$R^{8.2}$为-Br。在实

施方案中,$R^{8.2}$为-CF_3。在实施方案中,$R^{8.2}$为-CHF_2。在实施方案中,$R^{8.2}$为-CN。在实施方案中,$R^{8.2}$为-C(O)H。在实施方案中,$R^{8.2}$为-C(O)OCH_3。在实施方案中,$R^{8.2}$为-$OCHF_2$。在实施方案中,$R^{8.2}$为未经取代的C_1-C_6烷基。在实施方案中,$R^{8.2}$为未经取代的甲基。在实施方案中,$R^{8.2}$为未经取代的乙基。在实施方案中,$R^{8.2}$为未经取代的丙基。在实施方案中,$R^{8.2}$为未经取代的正丙基。在实施方案中,$R^{8.2}$为未经取代的异丙基。在实施方案中,$R^{8.2}$为未经取代的丁基。在实施方案中,$R^{8.2}$为未经取代的正丁基。在实施方案中,$R^{8.2}$为未经取代的异丁基。在实施方案中,$R^{8.2}$为未经取代的叔丁基。在实施方案中,$R^{8.2}$为未经取代的戊基。在实施方案中,$R^{8.2}$为未经取代的己基。在实施方案中,$R^{8.2}$为经取代的C_1-C_6烷基。在实施方案中,$R^{8.2}$为经取代的甲基。在实施方案中,$R^{8.2}$为经取代的乙基。在实施方案中,$R^{8.2}$为经取代的丙基。在实施方案中,$R^{8.2}$为经取代的正丙基。在实施方案中,$R^{8.2}$为经取代的异丙基。在实施方案中,$R^{8.2}$为经取代的丁基。在实施方案中,$R^{8.2}$为经取代的正丁基。在实施方案中,$R^{8.2}$为经取代的异丁基。在实施方案中,$R^{8.2}$为经取代的叔丁基。在实施方案中,$R^{8.2}$为经取代的戊基。在实施方案中,$R^{8.2}$为经取代的己基。在实施方案中,$R^{8.2}$为-CH_2-(未经取代的苯基)。在实施方案中,$R^{8.2}$为经取代或未经取代的2至8元杂烷基。在实施方案中,$R^{8.2}$为未经取代的甲氧基。在实施方案中,$R^{8.2}$为-OCD_3。在实施方案中,$R^{8.2}$为未经取代的乙氧基。在实施方案中,$R^{8.2}$为未经取代的丙氧基。在实施方案中,$R^{8.2}$为未经取代的正丙氧基。在实施方案中,$R^{8.2}$为未经取代的异丙氧基。在实施方案中,$R^{8.2}$为未经取代的丁氧基。在实施方案中,$R^{8.2}$为-CH_2OCH_3。在实施方案中,$R^{8.2}$为-OCH_2CF_3。在实施方案中,$R^{8.2}$为-OCH_2CHF_2。在实施方案中,$R^{8.2}$为-OCH_2CH_2F。在实施方案中,$R^{8.2}$为  。在实施方案中,$R^{8.2}$为  。在实施方案中,$R^{8.2}$为  。在实施方案中,$R^{8.2}$为未经取代的C_3-C_8环烷基。在实施方案中,$R^{8.2}$为未经取代的环丙基。在实施方案中,$R^{8.2}$为未经取代的环丁基。在实施方案中,$R^{8.2}$为未经取代的环戊基。在实施方案中,$R^{8.2}$为未经取代的环己基。在实施方案中,$R^{8.2}$为未经取代的苯基。

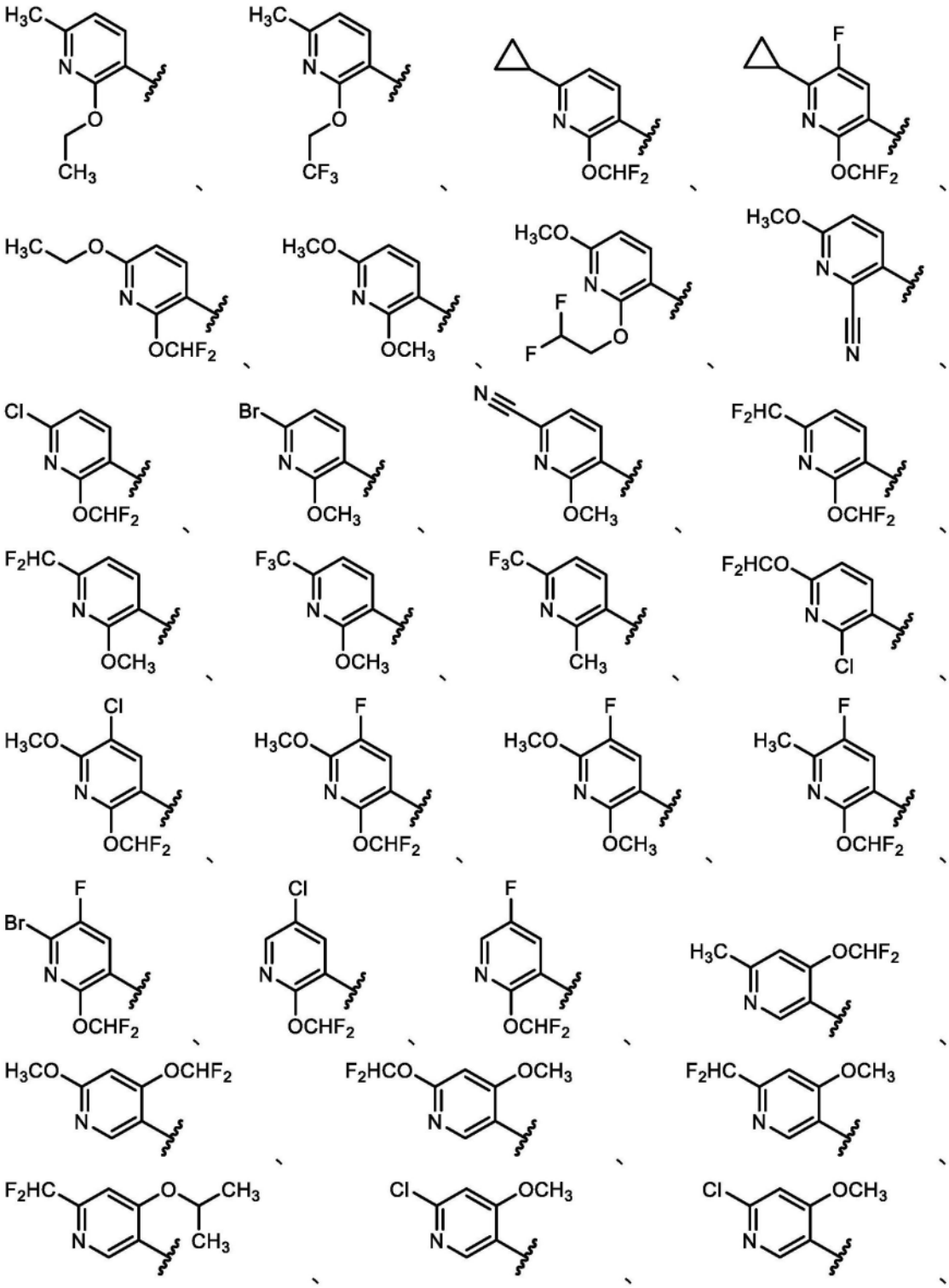
[0365] 在实施方案中,$R^{8.3}$为-F。在实施方案中,$R^{8.3}$为-Cl。在实施方案中,$R^{8.3}$为-Br。在实施方案中,$R^{8.3}$为-CF_3。在实施方案中,$R^{8.3}$为-CHF_2。在实施方案中,$R^{8.3}$为-CN。在实施方案中,$R^{8.3}$为-C(O)H。在实施方案中,$R^{8.3}$为-C(O)OCH_3。在实施方案中,$R^{8.3}$为-$OCHF_2$。在实施方案中,$R^{8.3}$为未经取代的C_1-C_6烷基。在实施方案中,$R^{8.3}$为未经取代的甲基。在实施方案中,$R^{8.3}$为未经取代的乙基。在实施方案中,$R^{8.3}$为未经取代的丙基。在实施方案中,$R^{8.3}$为未经取代的正丙基。在实施方案中,$R^{8.3}$为未经取代的异丙基。在实施方案中,$R^{8.3}$为未经取代的丁基。在实施方案中,$R^{8.3}$为未经取代的正丁基。在实施方案中,$R^{8.3}$为未经取代的异丁基。在实施方案中,$R^{8.3}$为未经取代的叔丁基。在实施方案中,$R^{8.3}$为未经取代的戊基。在实施方案中,$R^{8.3}$为未经取代的己基。在实施方案中,$R^{8.3}$为经取代的C_1-C_6烷基。在实施方案中,$R^{8.3}$为经取代的甲基。在实施方案中,$R^{8.3}$为经取代的乙基。在实施方案中,$R^{8.3}$为经取代的丙基。在实施方案中,$R^{8.3}$为经取代的正丙基。在实施方案中,$R^{8.3}$为经取代的异丙基。在实施方案中,$R^{8.3}$为经取代的丁基。在实施方案中,$R^{8.3}$为经取代的正丁基。在实施方案中,$R^{8.3}$为经取代的异丁基。在实施方案中,$R^{8.3}$为经取代的叔丁基。在实施方案中,$R^{8.3}$为经取代的戊基。在实施方案中,

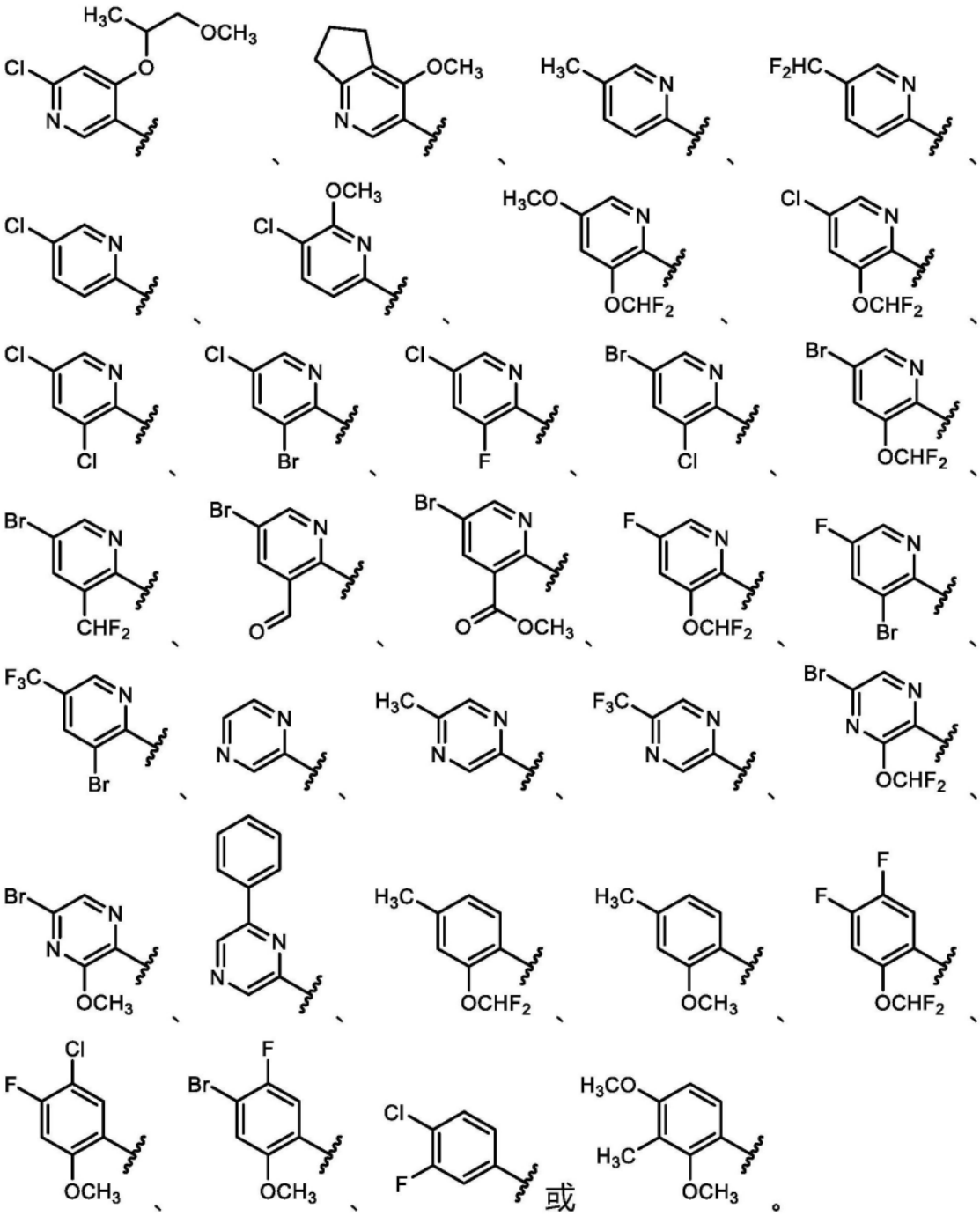
$R^{8.3}$为经取代的己基。在实施方案中,$R^{8.3}$为-CH_2-(未经取代的苯基)。在实施方案中,$R^{8.3}$为经取代或未经取代的2至8元杂烷基。在实施方案中,$R^{8.3}$为未经取代的甲氧基。在实施方案中,$R^{8.3}$为-OCD_3。在实施方案中,$R^{8.3}$为未经取代的乙氧基。在实施方案中,$R^{8.3}$为未经取代的丙氧基。在实施方案中,$R^{8.3}$为未经取代的正丙氧基。在实施方案中,$R^{8.3}$为未经取代的异丙氧基。在实施方案中,$R^{8.3}$为未经取代的丁氧基。在实施方案中,$R^{8.3}$为-CH_2OCH_3。在实施方案中,$R^{8.3}$为-OCH_2CF_3。在实施方案中,$R^{8.3}$为-OCH_2CHF_2。在实施方案中,$R^{8.3}$为-OCH_2CH_2F。在实施方案中,$R^{8.3}$为  。在实施方案中,$R^{8.3}$为  。在实施方案中,$R^{8.3}$为  。在实施方案中,$R^{8.3}$为未经取代的C_3-C_8环烷基。在实施方案中,$R^{8.3}$为未经取代的环丙基。在实施方案中,$R^{8.3}$为未经取代的环丁基。在实施方案中,$R^{8.3}$为未经取代的环戊基。在实施方案中,$R^{8.3}$为未经取代的环己基。在实施方案中,$R^{8.3}$为未经取代的苯基。

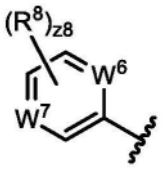
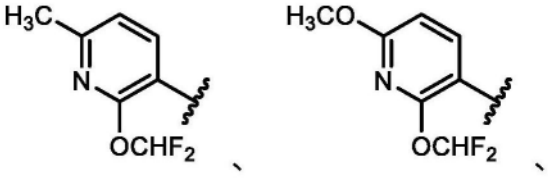
[0366] 在实施方案中,$R^{8.2}$和$R^{8.3}$取代基接合以形成未经取代的C_3-C_8环烷基。在实施方案中,$R^{8.2}$和$R^{8.3}$取代基接合以形成未经取代的C_3环烷基。在实施方案中,$R^{8.2}$和$R^{8.3}$取代基接合以形成未经取代的C_4环烷基。在实施方案中,$R^{8.2}$和$R^{8.3}$取代基接合以形成未经取代的C_5环烷基。在实施方案中,$R^{8.2}$和$R^{8.3}$取代基接合以形成未经取代的C_6环烷基。在实施方案中,$R^{8.2}$和$R^{8.3}$取代基接合以形成未经取代的C_7环烷基。在实施方案中,$R^{8.2}$和$R^{8.3}$取代基接合以形成未经取代的C_8环烷基。

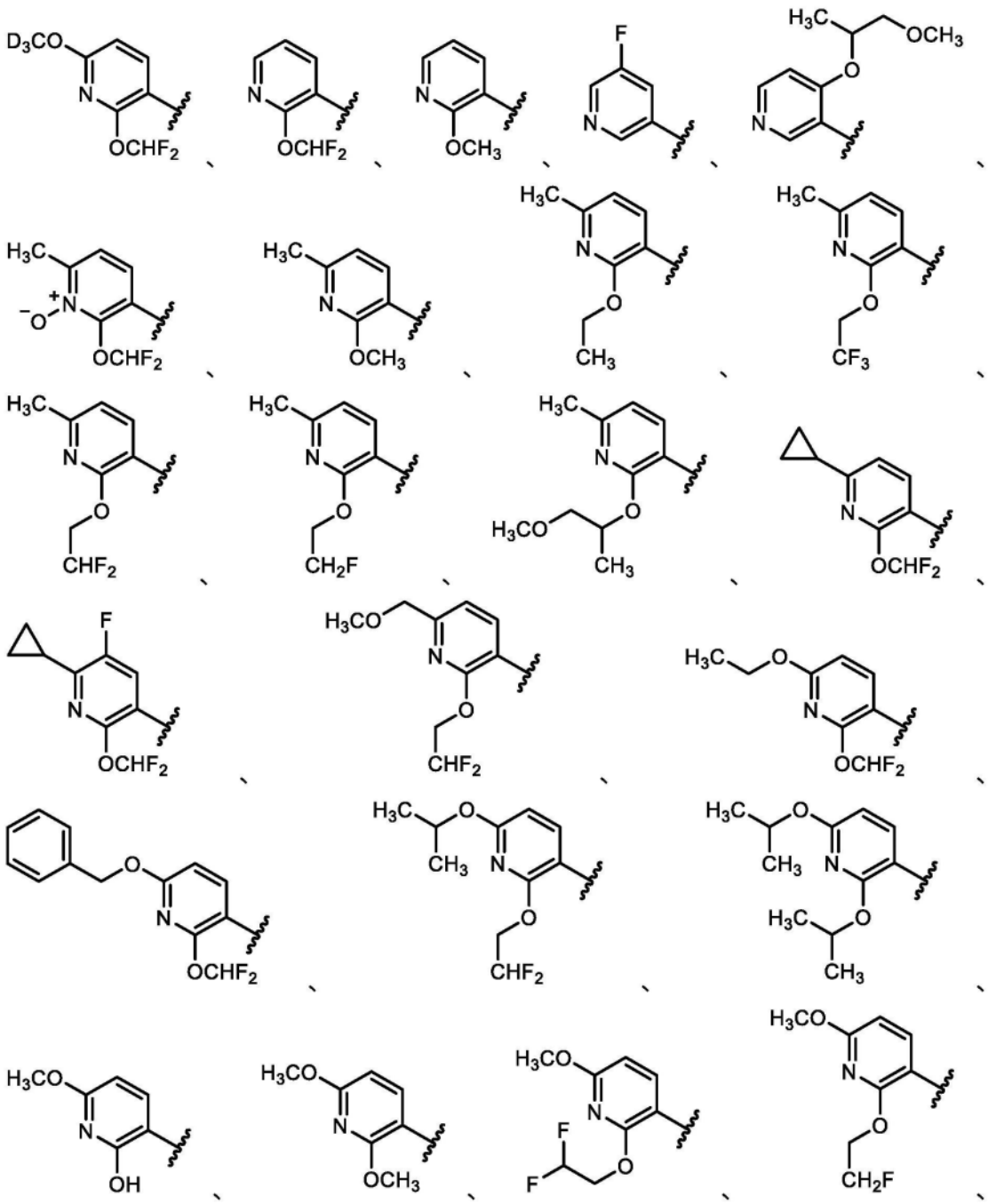
[0367] 在实施方案中,  为  、  、  、  、  、  、  、。

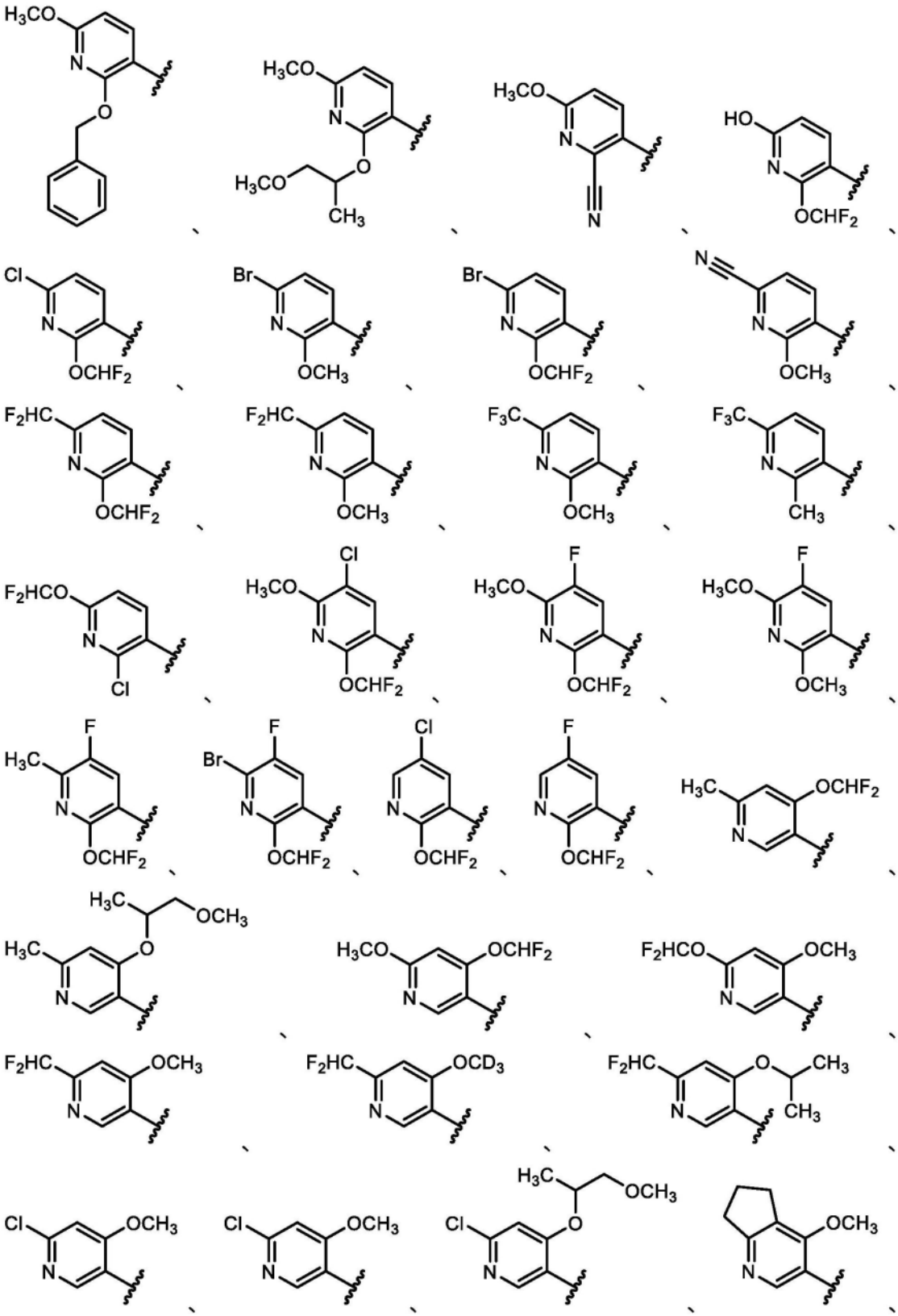
[0368]

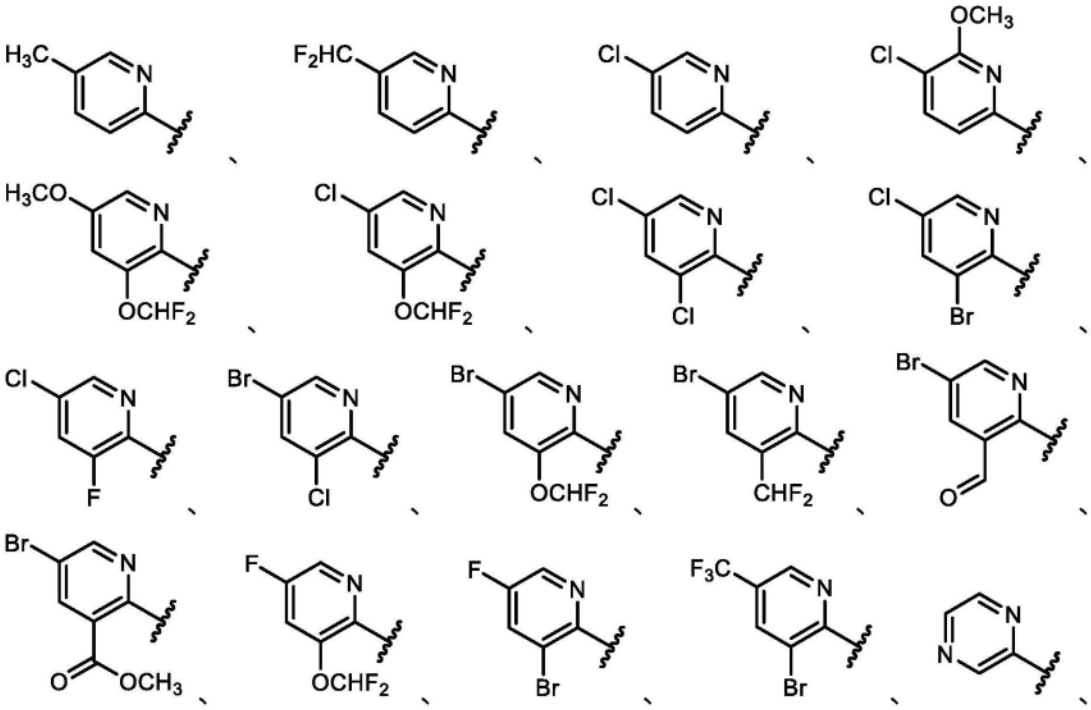


[0369] 

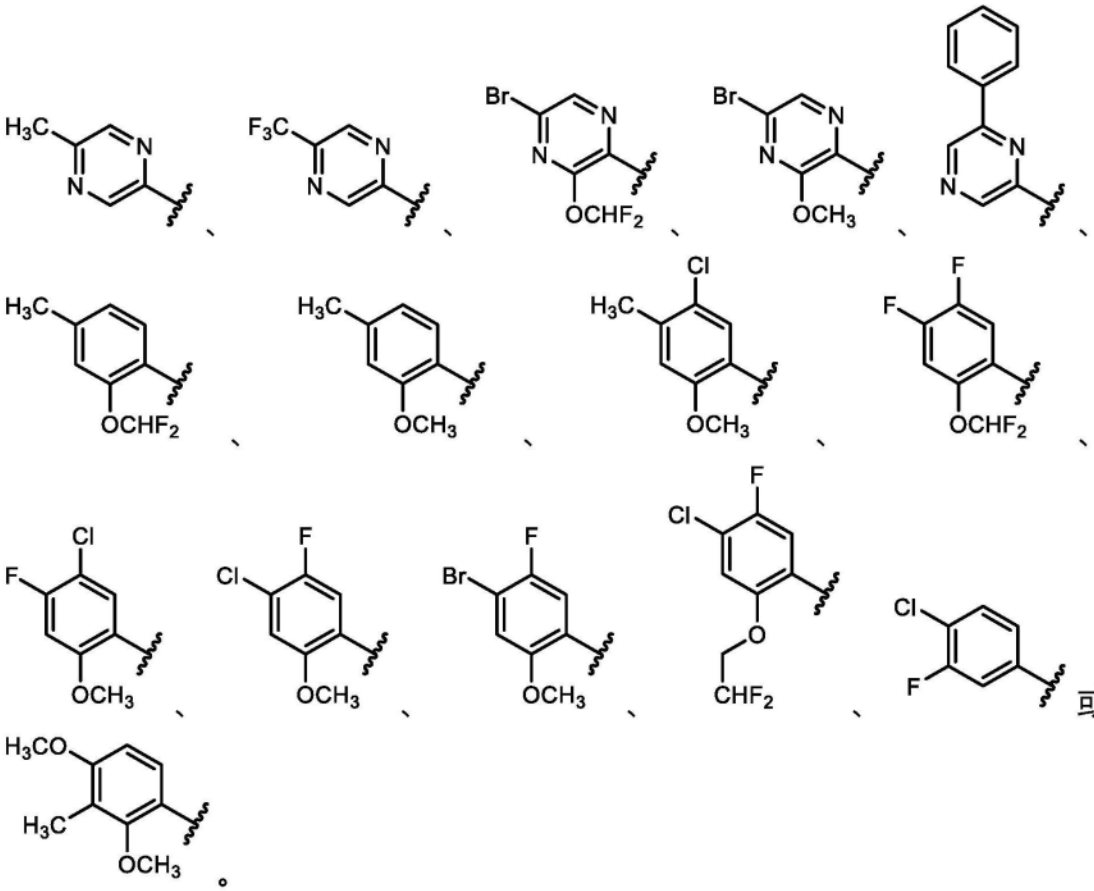
[0370] 在实施方案中，  为  。



[0371] 

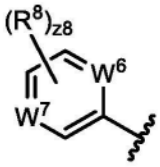
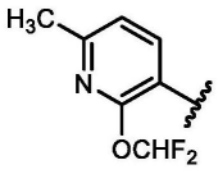
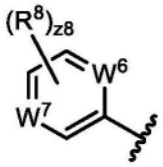


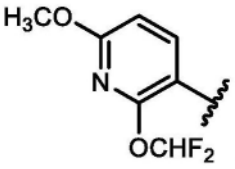
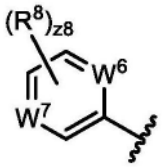
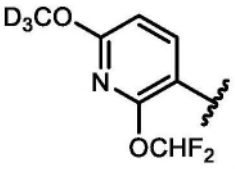
[0372]

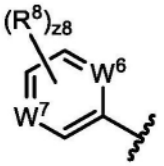
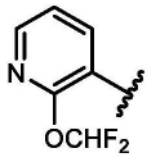
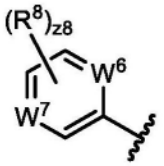
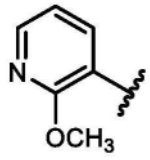


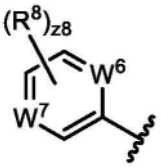
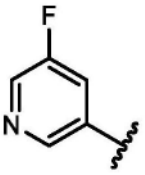
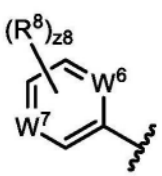
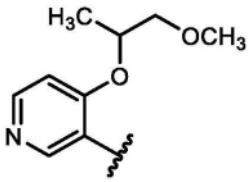
或

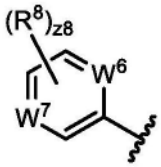
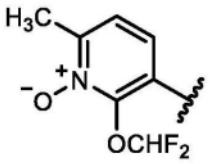
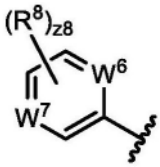
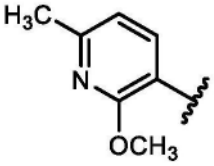
。

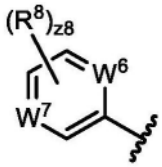
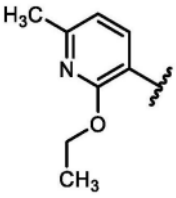
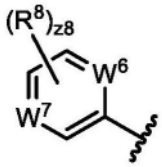
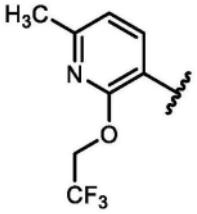
[0373] 在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为

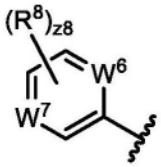
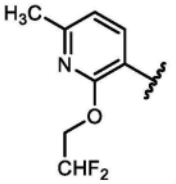
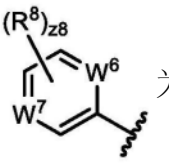
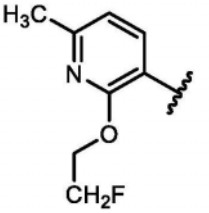

在实施方案中，  为  在实施方案中，

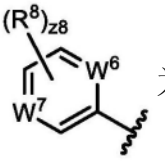
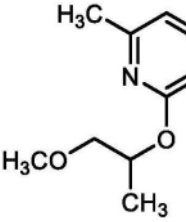
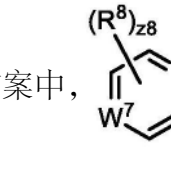
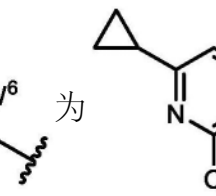
 为  在实施方案中，  为  在实施方案中，

 为  在实施方案中，  为  在实施方案

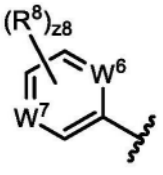
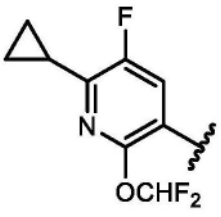
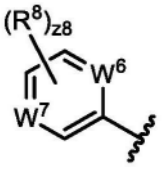
中，  为  在实施方案中，  为  在实施

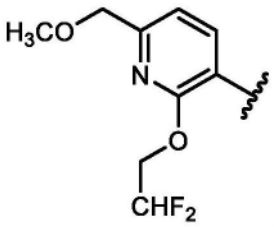
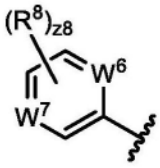
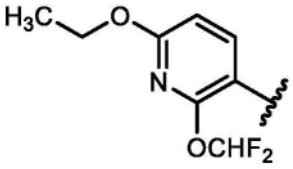
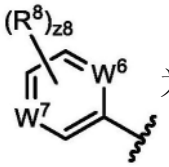
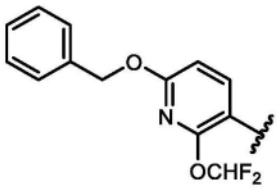
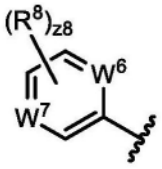
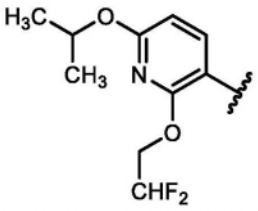
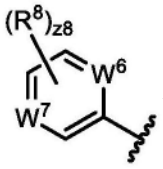
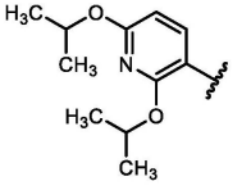
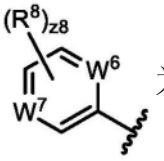
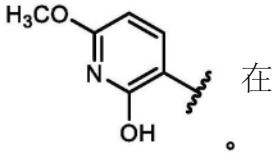
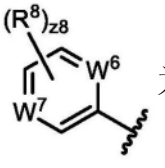
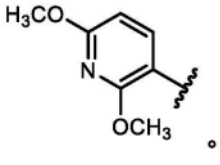
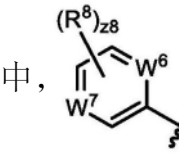
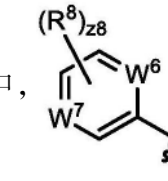
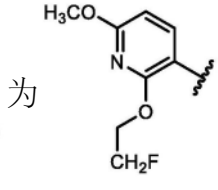
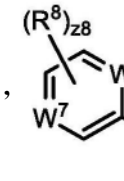
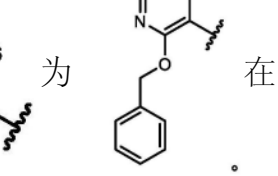
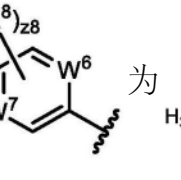
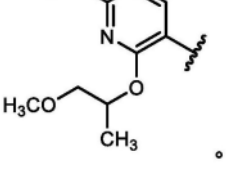
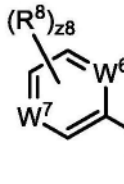
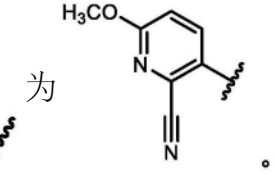
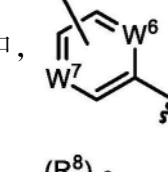
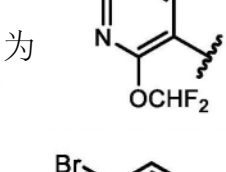
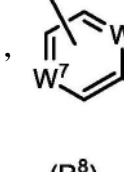
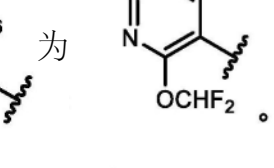
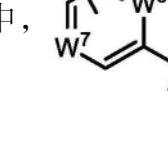
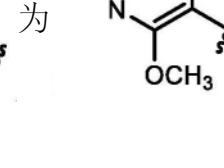
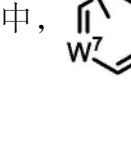
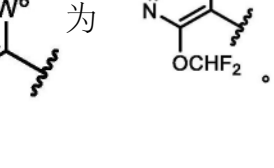
方案中，  为  在实施方案中，  为  在实施

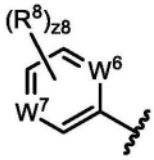
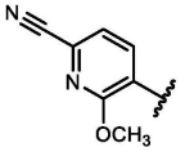
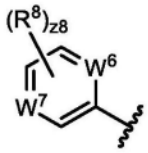
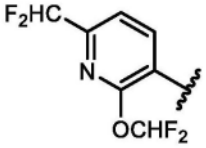
方案中，  为  在实施方案中，  为  在实施

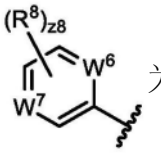
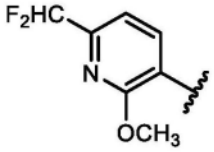
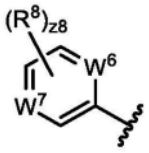
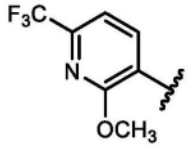
方案中，  为  在实施方案中，  为  在实施

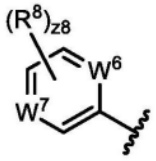
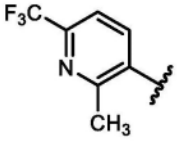
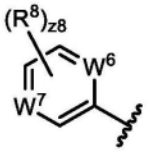
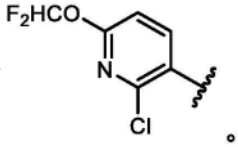
方案中，为在实施方案中，为。

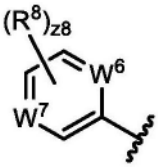
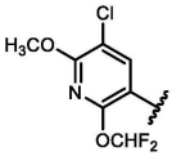
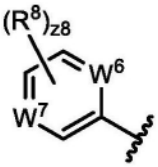
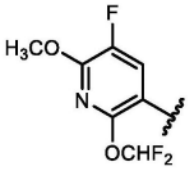
在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为

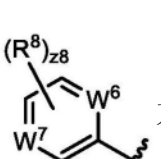
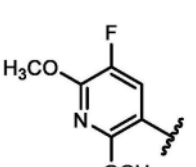
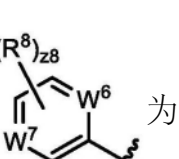
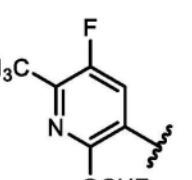

在实施方案中，  为  在实施方案中，  为  在实施方案中，  为  在实施方案中，  为  在实施方案中，  为  在实施方案中，  为在实施方案中，为在实施方案中，为  在实施方案中，  为 在实施方案中，  为  在实施方案中，  为  在实施方案中，  为  在实施方案中，  为  在实施方案中，  为  在实施方案中，  为  在实施方案中，  为  在实施方案中，  为  在实施方案中，为在实施方案中，为

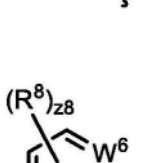
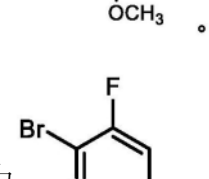
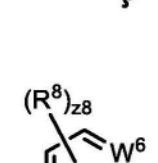
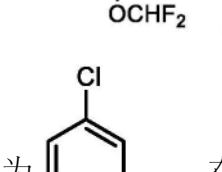
在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。

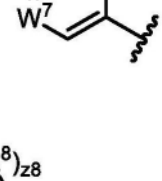
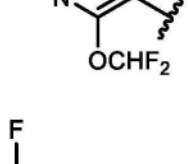
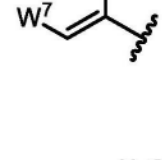
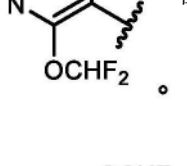
在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。

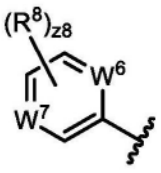
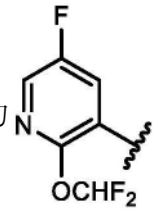
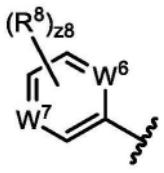
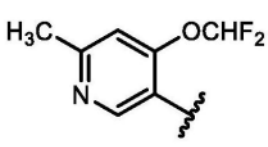
在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。

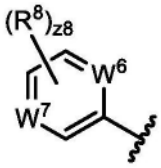
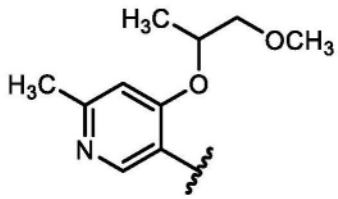
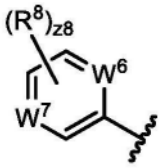
在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。

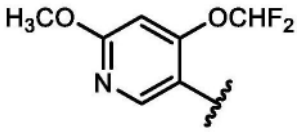
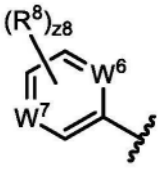
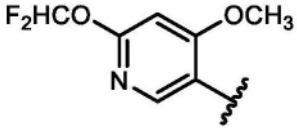
在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。

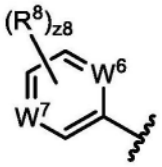
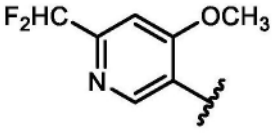
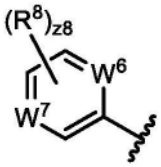
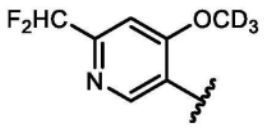
在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。

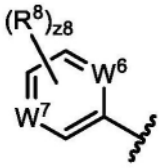
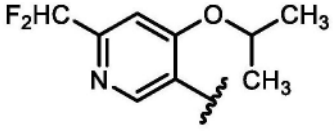
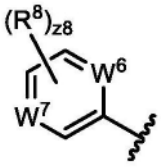
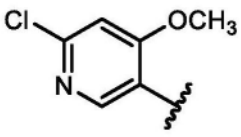
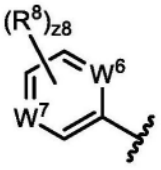
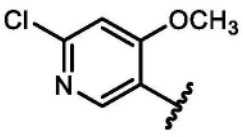
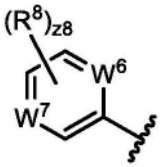
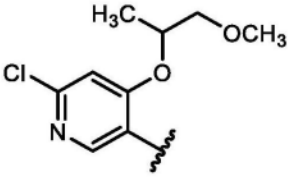
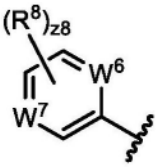
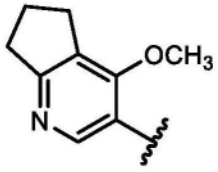
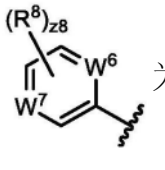
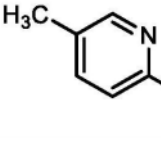
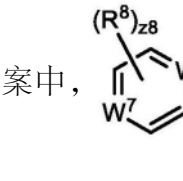
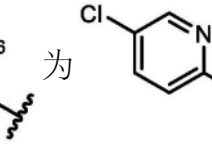
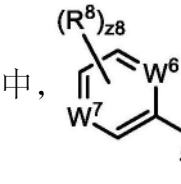
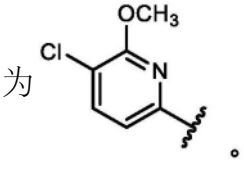
在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。在

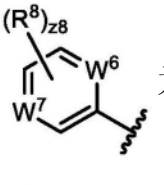
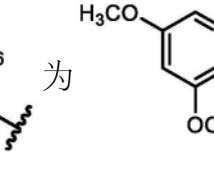
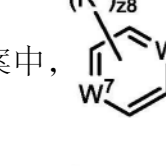
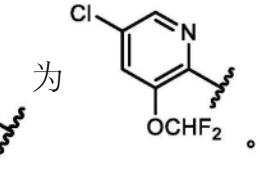
实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。

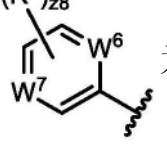
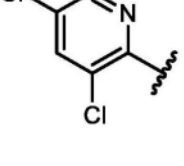
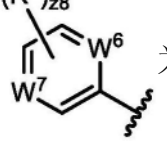
在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为

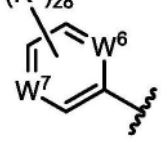
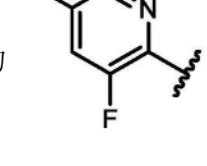
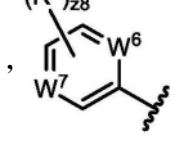
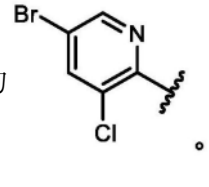
 。在实施方案中，  为  。在实施方案

中，  为  。在实施方案中，  为  。

在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。

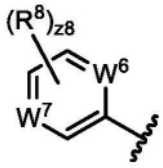
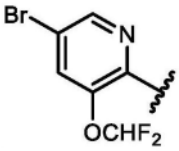
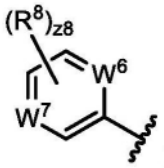
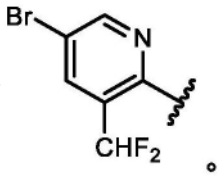
在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。

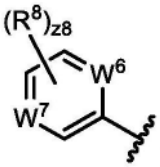
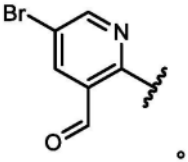
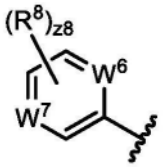
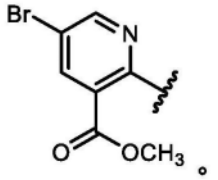
在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为 。

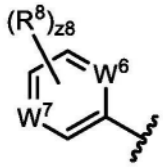
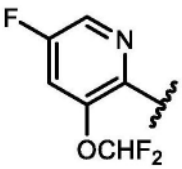
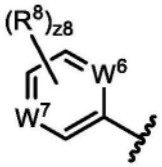
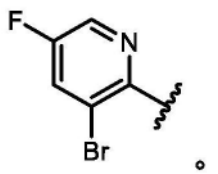
在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。

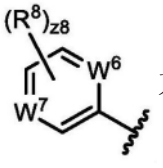
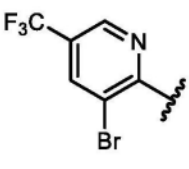
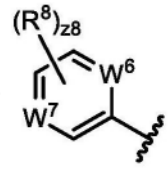
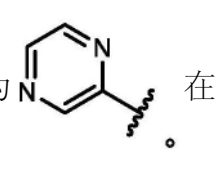
在实施方案中， 为 。在实施方案中， 为 。

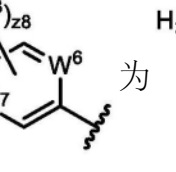
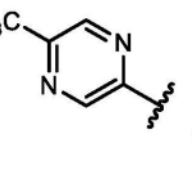
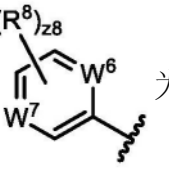
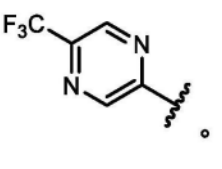
在实施方案中， 为 。在实施方案中， 为 。

在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。

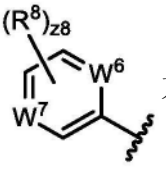
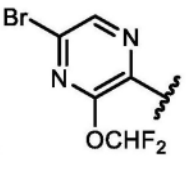
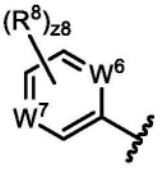
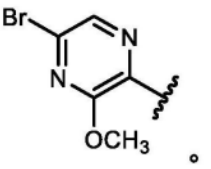
在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。

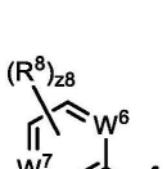
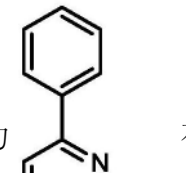
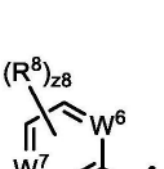
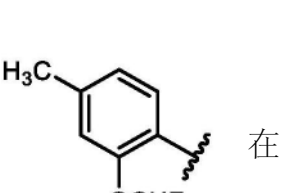
在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。

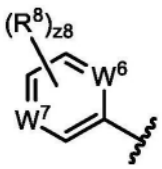
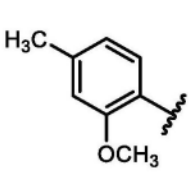
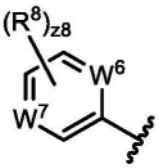
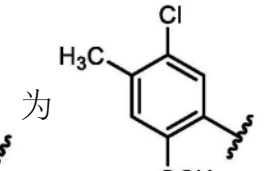
在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。

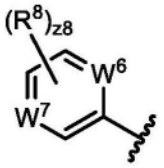
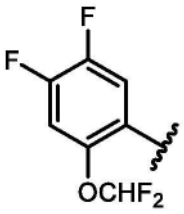
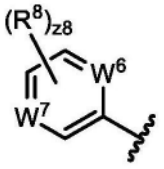
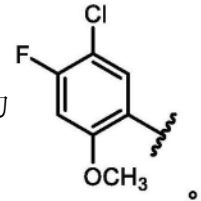
在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。在

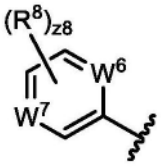
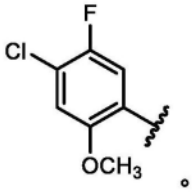
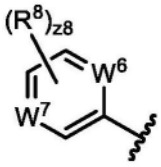
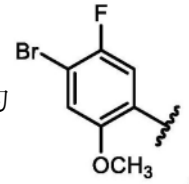
实施方案中，为。在实施方案中，为。

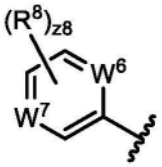
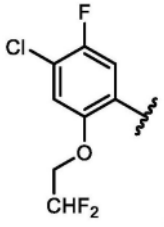
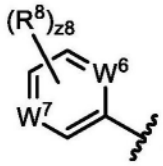
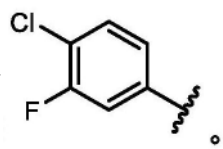
在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。

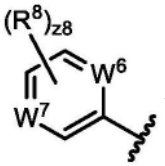
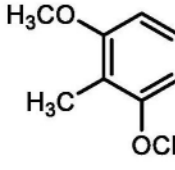
在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。在

实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。

在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。

在实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。在

实施方案中，  为  。在实施方案中，  为  。在

实施方案中，  为  。在实施方案中，为。在

实施方案中，为。

[0374] 在实施方案中，经取代的L^1（例如，经取代的亚烷基）被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代；其中如果经取代的L^1被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代；则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中，当Lw为经取代的时，其被至少一个取代基取代。在实施方案中，当L^1为经取代的时，其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中，当L^1为经取代的时，其被至少一个低级取代基取代。

[0375] 在实施方案中，L^1为键或经取代或未经取代的C_1-C_5亚烷基。在实施方案中，L^1为键或未经取代的C_1-C_5亚烷基。在实施方案中，L^1为键。在实施方案中，L^1为未经取代的亚甲基。在实施方案中，L^1为未经取代的亚乙基。在实施方案中，L^1为未经取代的亚丙基。在实施方案中，L^1为未经取代的亚丁基。在实施方案中，L^1为未经取代的亚戊基。

[0376] 在实施方案中，经取代的R^9（例如，经取代的环亚烷基和/或经取代的杂环亚烷基）被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代；其中如果经取代的R^9被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代；则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中，当R^9为经取代的时，其被至少一个取代基取代。在实施方案中，当R^9为经取代的时，其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中，当R^9为经取代的时，其被至少一个低级取代基取代。

[0377] 在实施方案中，R^9为经取代或未经取代的C_3-C_8环烷基、或经取代或未经取代的3至8元杂环烷基。

[0378] 在实施方案中，R^9为R^{11}-取代的或未经取代的环烷基或R^{11}-取代的或未经取代的杂环烷基。

[0379] R^{11}独立地为氧代基、卤素、$-CX^{11}_3$、$-CHX^{11}_2$、$-CH_2X^{11}$、$-OCX^{11}_3$、$-OCH_2X^{11}$、$-OCHX^{11}_2$、-CN、$-SO_{n11}R^{11D}$、$-SO_{v11}NR^{11A}R^{11B}$、$-NR^{11C}NR^{11}AR^{11B}$、$-ONR^{11A}R^{11B}$、$-NHC(O)NR^{11C}NR^{11}AR^{11B}$、$-NHC(O)NR^{11A}R^{11B}$、$-N(O)_{m11}$、$-NR^{11A}R^{11B}$、$-C(O)R^{11C}$、$-C(O)OR^{11C}$、$-C(O)NR^{11A}R^{11B}$、$-OR^{11D}$、$-SR^{11D}$、$-NR^{11A}SO_2R^{11D}$、$-NR^{11A}C(O)R^{11C}$、$-NR^{11A}C(O)OR^{11C}$、$-NR^{11A}OR^{11C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基(例如,$C_1$-$C_8$、$C_1$-$C_6$、$C_1$-$C_4$或$C_1$-$C_2$)、经取代或未经取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、经取代或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、经取代或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元);两个R^{11}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、经取代或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

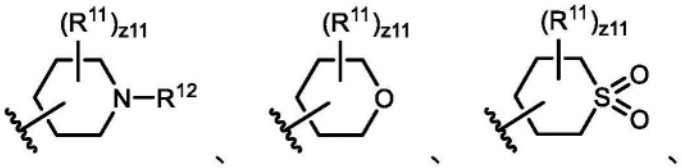
[0380] R^{11A}、R^{11B}、R^{11C}和R^{11D}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、经取代或未经取代的烷基(例如,C_1—C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、经取代或未经取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、经取代或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、经取代或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元);与同一氮原子键合的R^{11A}和R^{11B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0381] X^{11}独立地为-F、-Cl、-Br或-I。

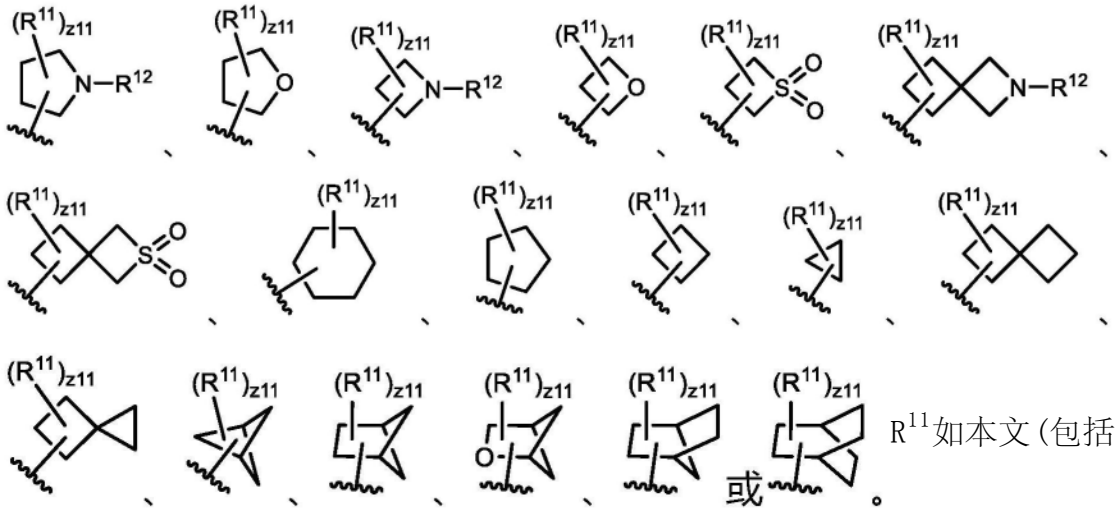
[0382] 符号n11独立地为0至4的整数。

[0383] 符号m11和v11独立地为1或2。

[0384] 在实施方案中,R^9为R^{11}-取代的或未经取代的C_3-C_8环烷基或R^{11}-取代的或未经取代的3至8元杂环烷基。在实施方案中,R^9为R^{11}-取代的或未经取代的螺环环烷基或R^{11}-取代的或未经取代的螺环杂环烷基。在实施方案中,R^9为R^{11}-取代的或未经取代的C_6-C_{12}螺环环烷基或R^{11}-取代的或未经取代的6至12元螺环杂环烷基。在实施方案中,R^9为R^{11}-取代的或未经取代的桥联环烷基或R^{11}-取代的或未经取代的桥联杂环烷基。在实施方案中,R^9为R^{11}-取代的或未经取代的C_5-C_{12}桥联环烷基或R^{11}-取代的或未经取代的5至12元螺环杂环烷基。

[0385] 在实施方案中,R^9为 

、 、 。



R^{11}如本文(包括在实施方案中)所述。

[0386] R^{12}为氢、卤素、$-CX^{12}_3$、$-CHX^{12}_2$、$-CH_2X^{12}$、$-OCX^{12}_3$、$-OCH_2X^{12}$、$-OCHX^{12}_2$、$-SO_{n12}R^{12D}$、$-SO_{v12}NR^{12A}R^{12B}$、$-C(O)R^{12C}$、$-C(O)OR^{12C}$、$-C(O)NR^{12A}R^{12B}$、$-OR^{12D}$、经取代或未经取代的烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、经取代或未经取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、经取代或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、经取代或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

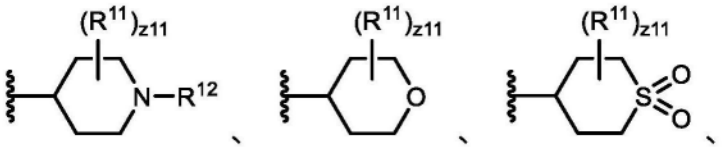
[0387] R^{12A}、R^{12B}、R^{12C}和R^{12D}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、经取代或未经取代的烷基(例如,C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4或C_1-C_2)、经取代或未经取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、经取代或未经取代的环烷基(例如,C_3-C_8、C_3-C_6、C_4-C_6或C_5-C_6)、经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、经取代或未经取代的芳基(例如,C_6-C_{10}或苯基)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元);与同一氮原子键合的R^{12A}和R^{12B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基(例如,3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)或经取代或未经取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

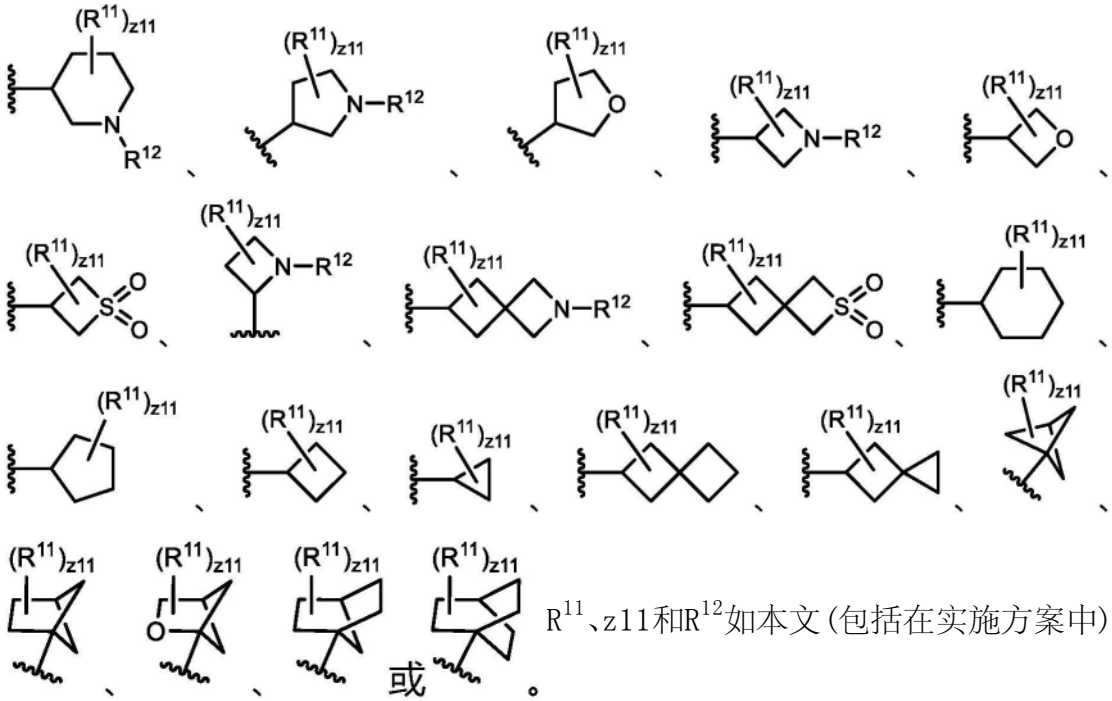
[0388] X^{12}独立地为-F、-Cl、-Br或-I。

[0389] 符号n12独立地为0至4的整数。

[0390] 符号v12独立地为1或2。

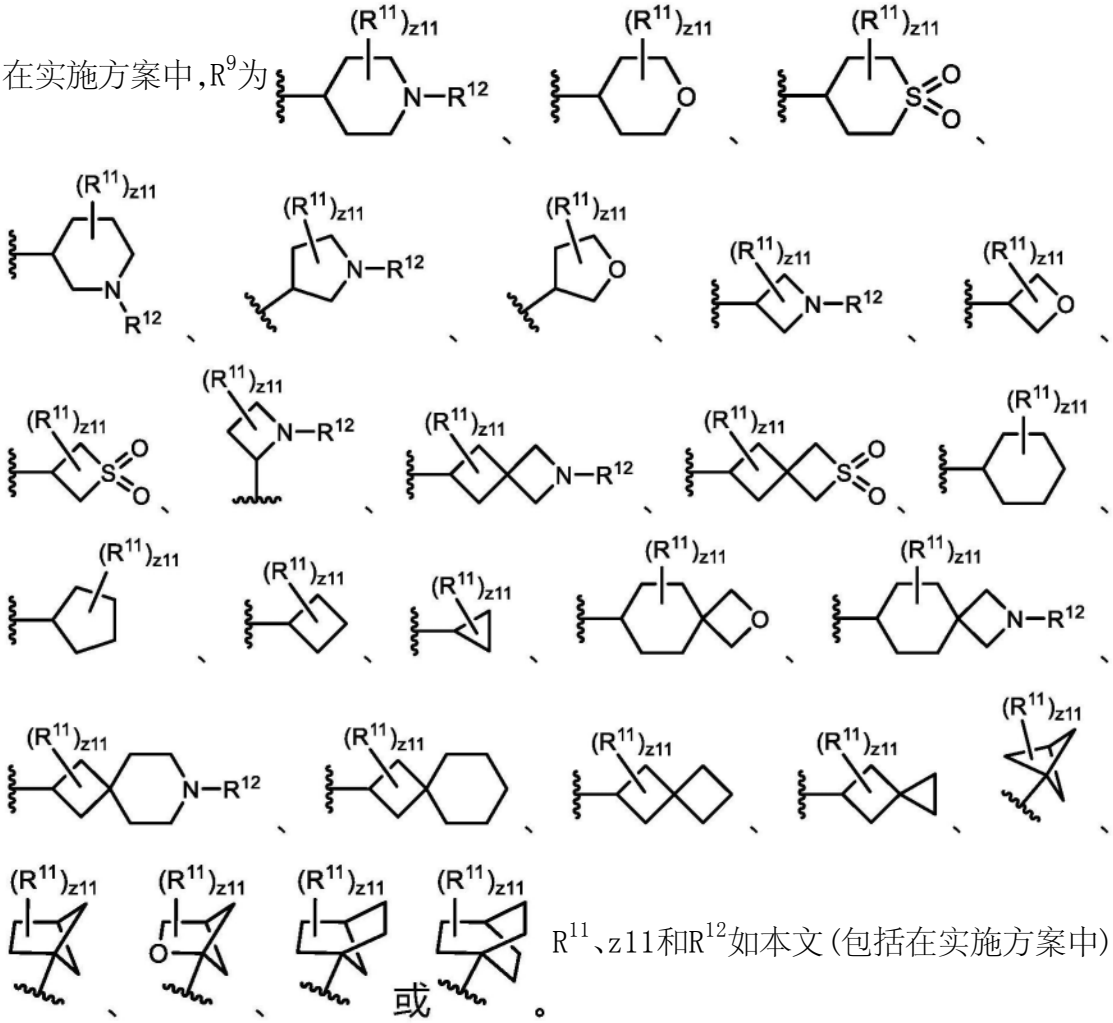
[0391] 符号z11为0至13的整数。

[0392] 在实施方案中,R^9为 



R^{11}、z11和R^{12}如本文(包括在实施方案中)所述。

[0393] 在实施方案中,R^9为



R^{11}、z11和R^{12}如本文(包括在实施方案中)所述。

[0394] 在实施方案中,经取代的R^{11}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{11}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{11}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{11}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{11}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0395] 在实施方案中,经取代的R^{11A}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{11A}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{11A}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{11A}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{11A}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0396] 在实施方案中,经取代的R^{11B}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{11B}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{11B}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{11B}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{11B}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0397] 在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{11A}和R^{11B}取代基接合时所形成的经取代的环(例如,经取代的杂环烷基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果当与同一氮原子键合的R^{11A}和R^{11B}取代基接合时所形成的经取代的环被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{11A}和R^{11B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{11A}和R^{11B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{11A}和R^{11B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0398] 在实施方案中,经取代的R^{11C}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{11C}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{11C}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{11C}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{11C}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0399] 在实施方案中,经取代的R^{11D}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环

烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{11D}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{11D}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{11D}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{11D}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0400] 在实施方案中,R^{11}独立地为氧代基、卤素、$-CX^{11}_3$、$-CHX^{11}_2$、$-CH_2X^{11}$、$-OCX^{11}_3$、$-OCH_2X^{11}$、$-OCHX^{11}_2$、-CN、$-SO_{n11}R^{11D}$、$-SO_{v11}NR^{11A}R^{11B}$、$-NHC(O)NR^{11A}R^{11B}$、$-NR^{11A}R^{11B}$、$-C(O)R^{11C}$、$-C(O)OR^{11C}$、$-C(O)NR^{11A}R^{11B}$、$-OR^{11D}$、$-SR^{11D}$、$-NR^{11A}SO_2R^{11D}$、$-NR^{11A}C(O)R^{11C}$、$-NR^{11A}C(O)OR^{11C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0401] 在实施方案中,R^{11}独立地为氧代基、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、-CN、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NO_2$、$-NH_2$、$-C(O)H$、$-C(O)OH$、$-CONH_2$、-OH、-SH、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、-NHOH、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

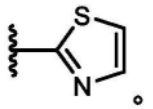
[0402] 在实施方案中,R^{11}独立地为氧代基、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、-CN、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NH_2$、$-C(O)H$、$-C(O)OH$、$-CONH_2$、-OH、-SH、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0403] 在实施方案中,R^{11}独立地为氧代基、卤素、$-CX^{11}_3$、-CN、$-C(O)OR^{11C}$、$-C(O)NR^{11A}R^{11B}$、$-C(O)R^{11C}$、$-OR^{11D}$、经取代或未经取代的C_1-C_6烷基、或经取代或未经取代的2至5元杂烷基。

[0404] 在实施方案中,R^{11}独立地为氧代基、卤素、$-CX^{11}_3$、$-CHX^{11}_2$、-CN、$-SO_{n11}R^{11D}$、$-C(O)R^{11C}$、$-C(O)OR^{11C}$、$-C(O)NR^{11A}R^{11B}$、$-C(O)R^{11C}$、$-OR^{11D}$、$-NR^{11A}SO_2R^{11D}$、$-NR^{11A}C(O)R^{11C}$、$-NR^{11A}C(O)OR^{11C}$、经取代或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代或未经取代的2至5元杂烷基、或经取代或未经取代的5至10元杂芳基。

[0405] 在实施方案中,R^{11A}独立地为氢或未经取代的C_1-C_6烷基;并且R^{11B}独立地为氢。在实施方案中,R^{11A}独立地为氢。在实施方案中,R^{11A}独立地为未经取代的C_1-C_6烷基。在实施方案中,R^{11A}独立地为未经取代的甲基。在实施方案中,R^{11A}独立地为未经取代的乙基。在实施方案中,R^{11A}独立地为未经取代的丙基。在实施方案中,R^{11A}独立地为未经取代的正丙基。在实施方案中,R^{11A}独立地为未经取代的异丙基。在实施方案中,R^{11A}独立地为未经取代的丁基。在实施方案中,R^{11A}独立地为未经取代的正丁基。在实施方案中,R^{11A}独立地为未经取代的异丁基。在实施方案中,R^{11A}独立地为未经取代的叔丁基。在实施方案中,R^{11A}独立地为未经取代的戊基。在实施方案中,R^{11A}独立地为未经取代的己基。在实施方案中,R^{11A}独立地为-OH。在实施方案中,R^{11A}独立地为$-C(O)CH_3$。在实施方案中,R^{11B}独立地为氢。

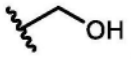
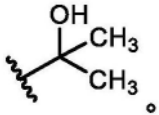
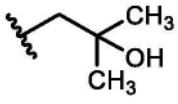
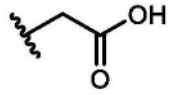
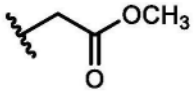
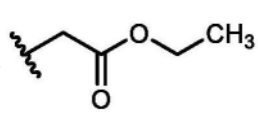
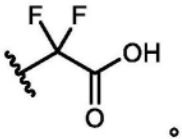
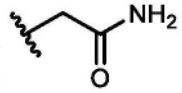
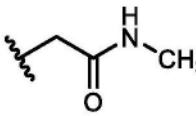
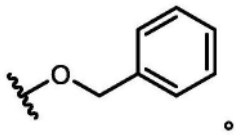
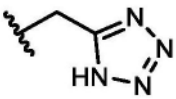
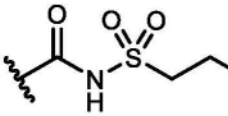
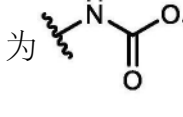
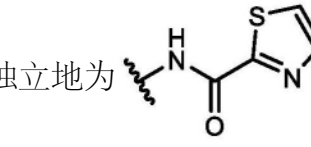
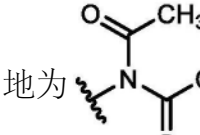
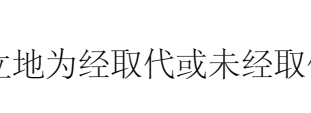
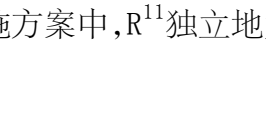
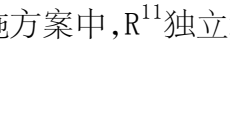
[0406] 在实施方案中,R^{11C}独立地为氢或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施方案中,R^{11C}独立地为氢。在实施方案中,R^{11C}独立地为未经取代的C_1-C_6烷基。在实施方案中,R^{11C}独立地为未经取代的甲基。在实施方案中,R^{11C}独立地为未经取代的乙基。在实施方案中,R^{11C}独立地为未经取代的丙基。在实施方案中,R^{11C}独立地为未经取代的正丙基。在实施方案中,R^{11C}独立地为未经取代的异丙基。在实施方案中,R^{11C}独立地为未经取代的丁基。在实施方案中,R^{11C}独立地为未经取代的正丁基。在实施方案中,R^{11C}独立地为未经取代的异丁基。在实施方案中,R^{11C}独立地为未经取代的叔丁基。在实施方案中,R^{11C}独立地为未经取代的戊基。在实施方案中,R^{11C}独立地为未经取代的己基。在实施方案中,R^{11C}独立地为经取代或未经取代的5至10元杂芳基。在实施方案中,R^{11C}独立地为未经取代的噻唑基。在实施方案中,R^{11C}独立地为

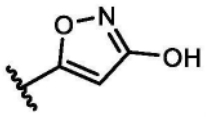


[0407] 在实施方案中,R^{11D}独立地为氢或未经取代的C_1-C_6烷基。在实施方案中,R^{11D}独立地为氢。在实施方案中,R^{11D}独立地为未经取代的C_1-C_6烷基。在实施方案中,R^{11D}独立地为未经取代的甲基。在实施方案中,R^{11D}独立地为未经取代的乙基。在实施方案中,R^{11D}独立地为未经取代的丙基。在实施方案中,R^{11D}独立地为未经取代的正丙基。在实施方案中,R^{11D}独立地为未经取代的异丙基。在实施方案中,R^{11D}独立地为未经取代的丁基。在实施方案中,R^{11D}独立地为未经取代的正丁基。在实施方案中,R^{11D}独立地为未经取代的异丁基。在实施方案中,R^{11D}独立地为未经取代的叔丁基。在实施方案中,R^{11D}独立地为未经取代的戊基。在实施方案中,R^{11D}独立地为未经取代的己基。

[0408] 在实施方案中,两个R^{11}取代基接合以形成经取代或未经取代的环烷基。在实施方案中,两个R^{11}取代基接合以形成经取代或未经取代的C_3-C_8环烷基。在实施方案中,两个R^{11}取代基接合以形成未经取代的环丙基。在实施方案中,两个R^{11}取代基接合以形成未经取代的环丁基。在实施方案中,两个R^{11}取代基接合以形成未经取代的环戊基。在实施方案中,两个R^{11}取代基接合以形成未经取代的环己基。在实施方案中,两个R^{11}取代基接合以形成未经取代的环庚基。在实施方案中,两个R^{11}取代基接合以形成未经取代的环辛基。

[0409] 在实施方案中,R^{11}独立地为氧代基。在实施方案中,R^{11}独立地为卤素。在实施方案中,R^{11}为-F。在实施方案中,R^{11}独立地为-CF_3。在实施方案中,R^{11}独立地为-CHF_2。在实施方案中,R^{11}独立地为-CN。在实施方案中,R^{11}独立地为-OH。在实施方案中,R^{11}独立地为-C(O)OH。在实施方案中,R^{11}独立地为-C(O)OCH_3。在实施方案中,R^{11}独立地为-C(O)OCH_2CH_3。在实施方案中,R^{11}独立地为-C(O)CH_3。在实施方案中,R^{11}独立地为-C(O)NH_2。在实施方案中,R^{11}独立地为-C(O)NHOH。在实施方案中,R^{11}独立地为-S(O)$_2CH_3$。在实施方案中,R^{11}独立地为-NHC(O)CH_3。在实施方案中,R^{11}独立地为-C(O)H。在实施方案中,R^{11}独立地为-NHS(O)$_2CH_3$。在实施方案中,R^{11}独立地为-C(O)NHS(O)$_2CH_3$。在实施方案中,R^{11}独立地为未经取代的C_1-C_6烷基。在实施方案中,R^{11}独立地为未经取代的甲基。在实施方案中,R^{11}独立地为未经取代的乙基。在实施方案中,R^{11}独立地为未经取代的丙基。在实施方案中,R^{11}独立地为未经取代的正丙基。在实施方案中,R^{11}独立地为未经取代的异丙基。在实施方案中,R^{11}独立地为未经取代的丁基。在实施方案中,R^{11}独立地为未经取代的正丁基。在实施方案中,R^{11}独立地为未经取代的异丁基。在实施方案中,R^{11}独立地为未经取代的叔丁基。在实施方案中,R^{11}独立地为未经取代

的戊基。在实施方案中,R^{11}独立地为未经取代的己基。在实施方案中,R^{11}独立地为经取代的C_1-C_6烷基。在实施方案中,R^{11}独立地为经取代的甲基。在实施方案中,R^{11}独立地为经取代的乙基。在实施方案中,R^{11}独立地为经取代的丙基。在实施方案中,R^{11}独立地为经取代的正丙基。在实施方案中,R^{11}独立地为经取代的异丙基。在实施方案中,R^{11}独立地为经取代的丁基。在实施方案中,R^{11}独立地为经取代的正丁基。在实施方案中,R^{11}独立地为经取代的异丁基。在实施方案中,R^{11}独立地为经取代的叔丁基。在实施方案中,R^{11}独立地为经取代的戊基。在实施方案中,R^{11}独立地为经取代的己基。在实施方案中,R^{11}独立地为经取代或未经取代的2至6元杂烷基。在实施方案中,R^{11}独立地为未经取代的甲氧基。在实施方案中,R^{11}独立地为未经取代的乙氧基。在实施方案中,R^{11}独立地为未经取代的丙氧基。在实施方案中,R^{11}独立地为未经取代的正丙氧基。在实施方案中,R^{11}独立地为未经取代的异丙氧基。在实施方案中,R^{11}独立地为未经取代的丁氧基。在实施方案中,R^{11}独立地为  。在实施方案中,R^{11}独立地为  。在实施方案中,R^{11}独立地为  。在实施方案中,R^{11}独立地为  。在实施方案中,R^{11}独立地为  。在实施方案中,R^{11}独立地为  。在实施方案中,R^{11}独立地为  。在实施方案中,R^{11}独立地为  。在实施方案中,R^{11}独立地为  。在实施方案中,R^{11}独立地为 。在实施方案中,R^{11}独立地为  。在实施方案中,R^{11}独立地为  。在实施方案中,R^{11}独立地为  。在实施方案中,R^{11}独立地为  。在实施方案中,R^{11}独立地为  。在实施方案中,R^{11}独立地为  。在实施方案中,R^{11}独立地为  。在实施方案中,R^{11}独立地为  。在实施方案中,R^{11}独立地为  。在实施方案中,R^{11}独立地为。在实施方案中,R^{11}独立地为经取代或未经取代的5至10元杂芳基。在实施方案中,R^{11}独立地为未经取代的吡啶基。在实施方案中,R^{11}独立地为未经取代的2-吡啶

基。在实施方案中,R^{11}独立地为未经取代的3-吡啶基。在实施方案中,R^{11}独立地为未经取代的4-吡啶基。在实施方案中,R^{11}独立地为未经取代的噁唑基。在实施方案中,R^{11}独立地为未经取代的异噁唑基。在实施方案中,R^{11}独立地为经取代的异噁唑基。在实施方案中,R^{11}独立地为  在实施方案中,R^{11}独立地为未经取代的四唑基。

[0410] 在实施方案中,z11为0。在实施方案中,z11为1。在实施方案中,z11为2。在实施方案中,z11为3。在实施方案中,z11为4。在实施方案中,z11为5。在实施方案中,z11为6。在实施方案中,z11为7。在实施方案中,z11为8。在实施方案中,z11为9。在实施方案中,z11为10。在实施方案中,z11为11。在实施方案中,z11为12。在实施方案中,z11为13。

[0411] 在实施方案中,经取代的R^{12}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{12}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{12}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{12}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{12}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0412] 在实施方案中,经取代的R^{12A}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{12A}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{12A}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{12A}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{12A}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0413] 在实施方案中,经取代的R^{12B}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{12B}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{12B}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{12B}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{12B}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0414] 在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{12A}和R^{12B}取代基接合时所形成的经取代的环(例如,经取代的杂环烷基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果当与同一氮原子键合的R^{12A}和R^{12B}取代基接合时所形成的经取代的环被选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{12A}和R^{12B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{12A}和R^{12B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当与同一氮原子键合的

R^{12A}和R^{12B}取代基接合时所形成的经取代的环为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0415] 在实施方案中,经取代的R^{12C}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{12C}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{12C}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{12C}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{12C}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0416] 在实施方案中,经取代的R^{12D}(例如,经取代的烷基、经取代的杂烷基、经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基和/或经取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果经取代的R^{12D}被选自取代基、大小受限的取代基或低级取代基的多个基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地是不同的。在实施方案中,当R^{12D}为经取代的时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{12D}为经取代的时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{12D}为经取代的时,其被至少一个低级取代基取代。

[0417] 在实施方案中,R^{12}为氢、卤素、$-CX^{12}_3$、$-CHX^{12}_2$、$-CH_2X^{12}$、$-OCX^{12}_3$、$-OCH_2X^{12}$、$-OCHX^{12}_2$、-CN、$-SO_{n12}R^{12D}$、$-SO_{v12}NR^{12A}R^{12B}$、$-NHC(O)NR^{12A}R^{12B}$、$-NR^{12A}R^{12B}$、$-C(O)R^{12C}$、$-C(O)OR^{12C}$、$-C(O)NR^{12A}R^{12B}$、$-OR^{12D}$、$-SR^{12D}$、$-NR^{12A}SO_2R^{12D}$、$-NR^{12A}C(O)R^{12C}$、$-NR^{12A}C(O)OR^{12C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0418] 在实施方案中,R^{12}为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、-CN、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、-C(O)H、-C(O)OH、$-CONH_2$、-OH、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0419] 在实施方案中,R^{12}为氢、卤素、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、-CN、$-SO_3H$、$-OSO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NH_2$、-C(O)H、-C(O)OH、$-CONH_2$、-OH、-SH、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

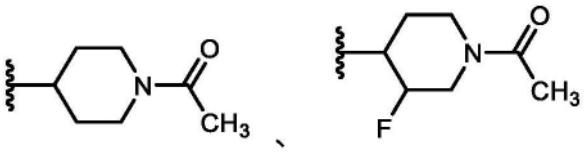
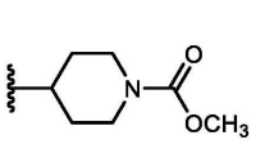
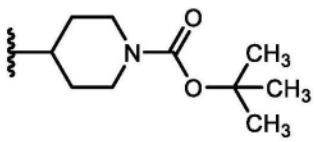
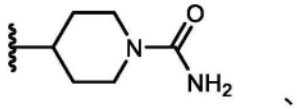
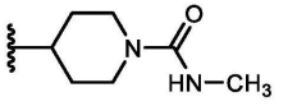
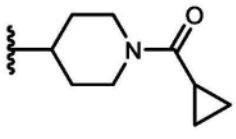
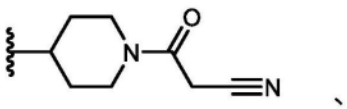
[0420] 在实施方案中,R^{12}为氢、$-C(O)R^{12C}$、$-SO_{n12}R^{12D}$、$-SO_{v12}NR^{12A}R^{12B}$、$-C(O)OR^{12C}$、$-C(O)NR^{12A}R^{12B}$、未经取代的C_1-C_6烷基、未经取代的C_3-C_8环烷基或未经取代的3至8元杂环烷基。

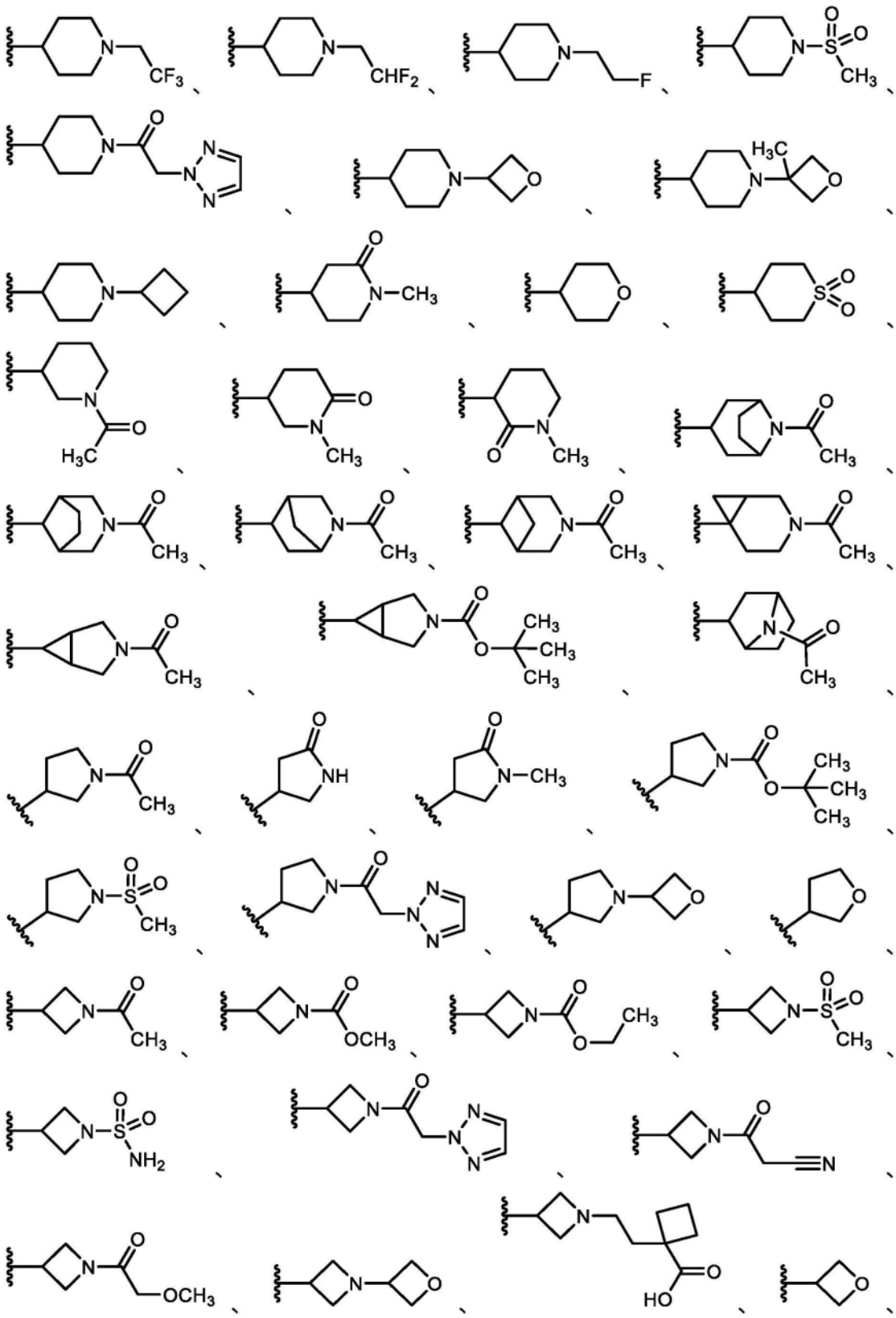
[0421] 在实施方案中,R^{12A}为氢、未经取代的C_1-C_6烷基或未经取代的C_3-C_8环烷基;并且R^{12B}为氢。在实施方案中,R^{12A}为氢。在实施方案中,R^{12A}为未经取代的C_1-C_6烷基。在实施方案中,R^{12A}为未经取代的甲基。在实施方案中,R^{12A}为未经取代的乙基。在实施方案中,R^{12A}为未经取代的丙基。在实施方案中,R^{12A}为未经取代的正丙基。在实施方案中,R^{12A}为未经取代的

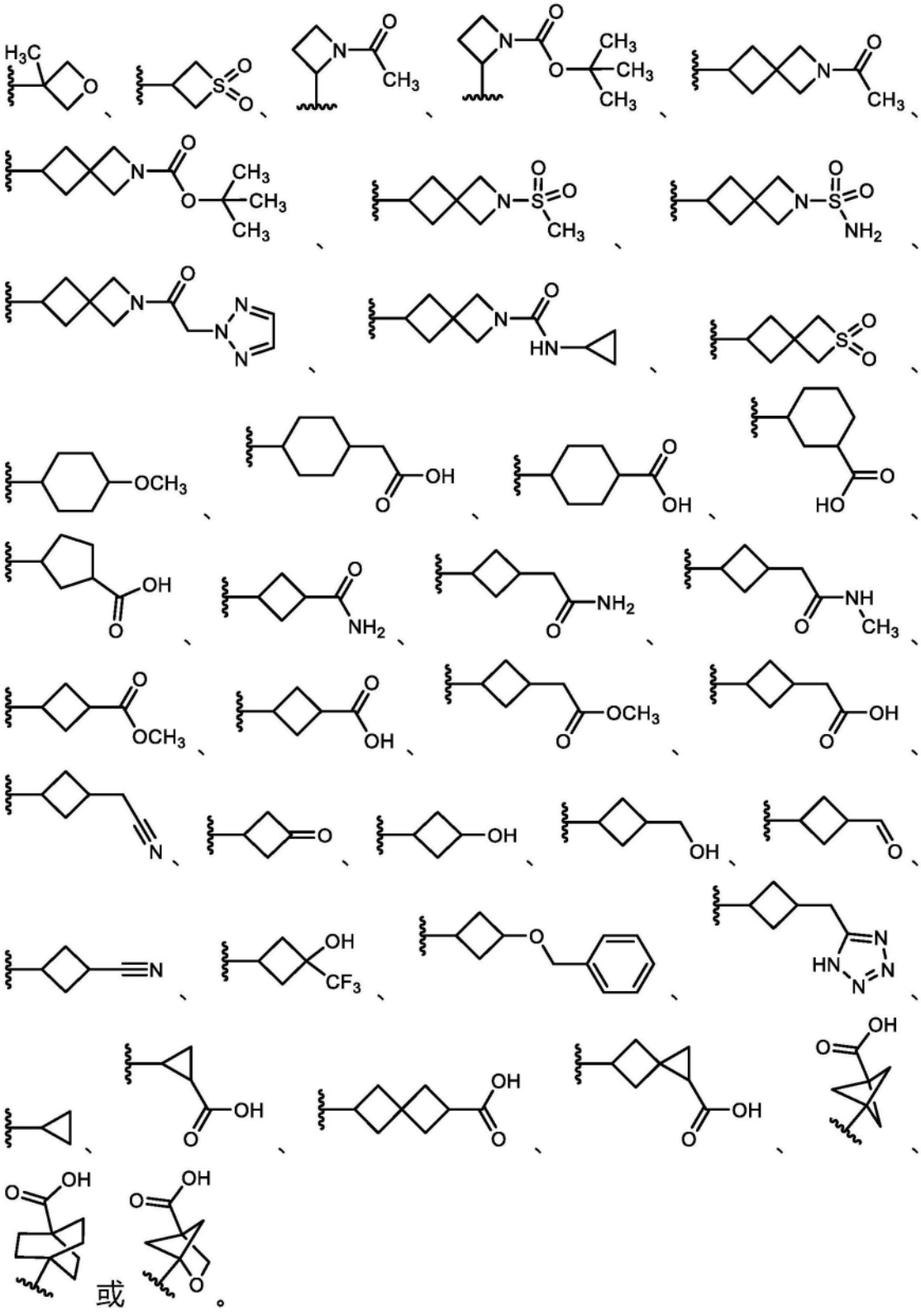
异丙基。在实施方案中,R^{12A}为未经取代的丁基。在实施方案中,R^{12A}为未经取代的正丁基。在实施方案中,R^{12A}为未经取代的异丁基。在实施方案中,R^{12A}为未经取代的叔丁基。在实施方案中,R^{12A}为未经取代的戊基。在实施方案中,R^{12A}为未经取代的己基。在实施方案中,R^{12A}为未经取代的C_3-C_8环烷基。在实施方案中,R^{12A}为未经取代的环丙基。在实施方案中,R^{12A}为未经取代的环丁基。在实施方案中,R^{12A}为未经取代的环戊基。在实施方案中,R^{12A}为未经取代的环己基。在实施方案中,R^{12B}为氢。

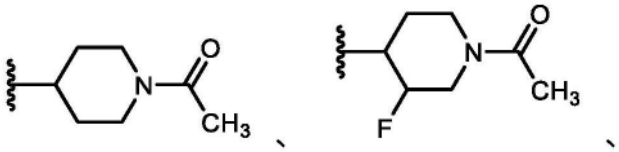
[0422] 在实施方案中,R^{12C}为经取代或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代或未经取代的2至6元杂烷基、或经取代或未经取代的C_3-C_8环烷基。在实施方案中,R^{12C}为氢。在实施方案中,R^{12C}为未经取代的C_1-C_6烷基。在实施方案中,R^{12C}为未经取代的甲基。在实施方案中,R^{12C}为未经取代的乙基。在实施方案中,R^{12C}为未经取代的丙基。在实施方案中,R^{12C}为未经取代的正丙基。在实施方案中,R^{12C}为未经取代的异丙基。在实施方案中,R^{12C}为未经取代的丁基。在实施方案中,R^{12C}为未经取代的正丁基。在实施方案中,R^{12C}为未经取代的异丁基。在实施方案中,R^{12C}为未经取代的叔丁基。在实施方案中,R^{12C}为未经取代的戊基。在实施方案中,R^{12C}为未经取代的己基。在实施方案中,R^{12C}为未经取代的C_3-C_8环烷基。在实施方案中,R^{12C}为未经取代的环丙基。在实施方案中,R^{12C}为未经取代的环丁基。在实施方案中,R^{12C}为未经取代的环戊基。在实施方案中,R^{12C}为未经取代的环己基。

[0423] 在实施方案中,R^{12D}为未经取代的C_1-C_6烷基。在实施方案中,R^{12D}为氢。在实施方案中,R^{12D}为未经取代的C_1-C_6烷基。在实施方案中,R^{12D}为未经取代的甲基。在实施方案中,R^{12D}为未经取代的乙基。在实施方案中,R^{12D}为未经取代的丙基。在实施方案中,R^{12D}为未经取代的正丙基。在实施方案中,R^{12D}为未经取代的异丙基。在实施方案中,R^{12D}为未经取代的丁基。在实施方案中,R^{12D}为未经取代的正丁基。在实施方案中,R^{12D}为未经取代的异丁基。在实施方案中,R^{12D}为未经取代的叔丁基。在实施方案中,R^{12D}为未经取代的戊基。在实施方案中,R^{12D}为未经取代的己基。

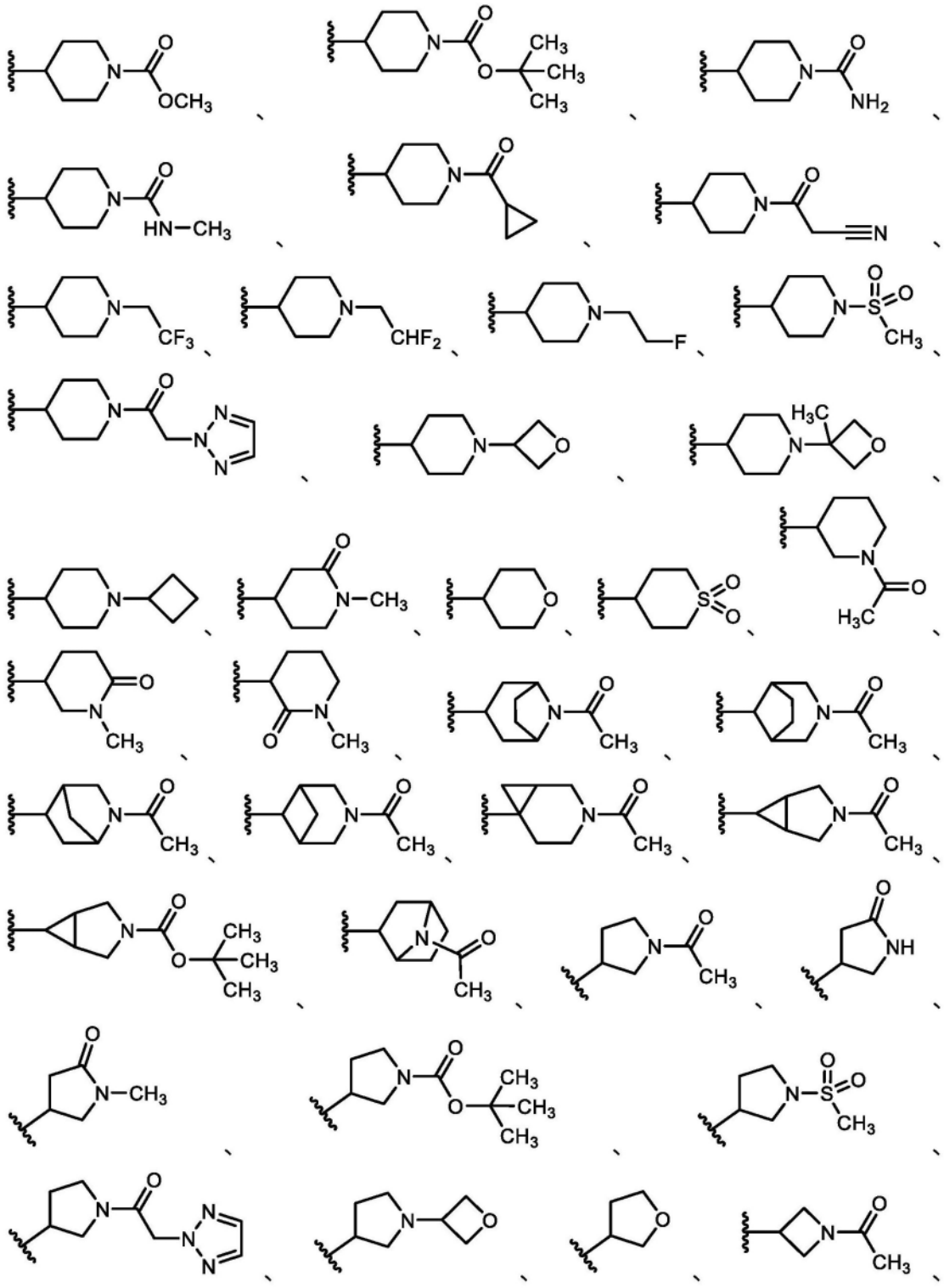
[0424] 在实施方案中,R^9为  、、  、  、  、  、  、  。

[0425] 

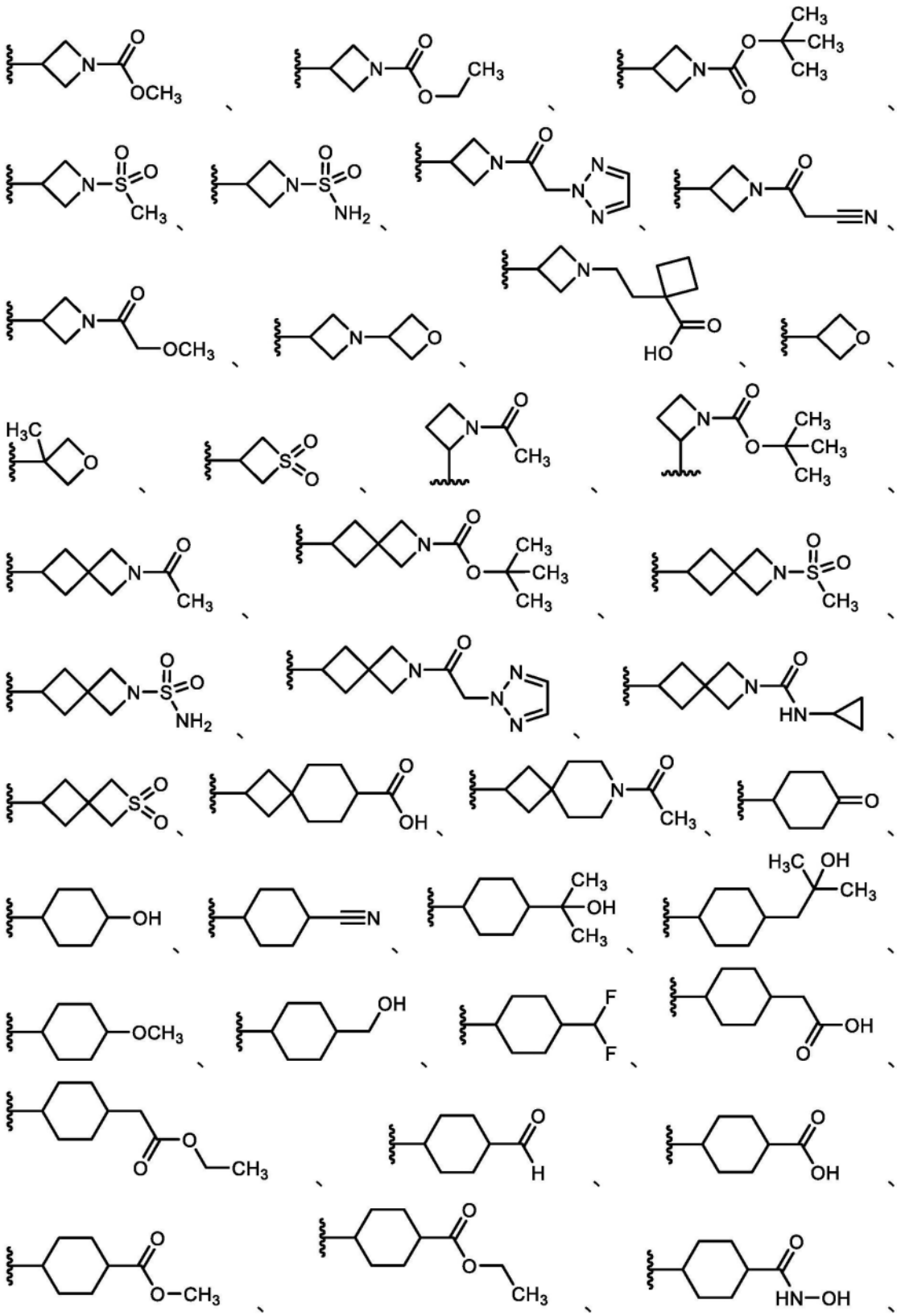
[0426] 

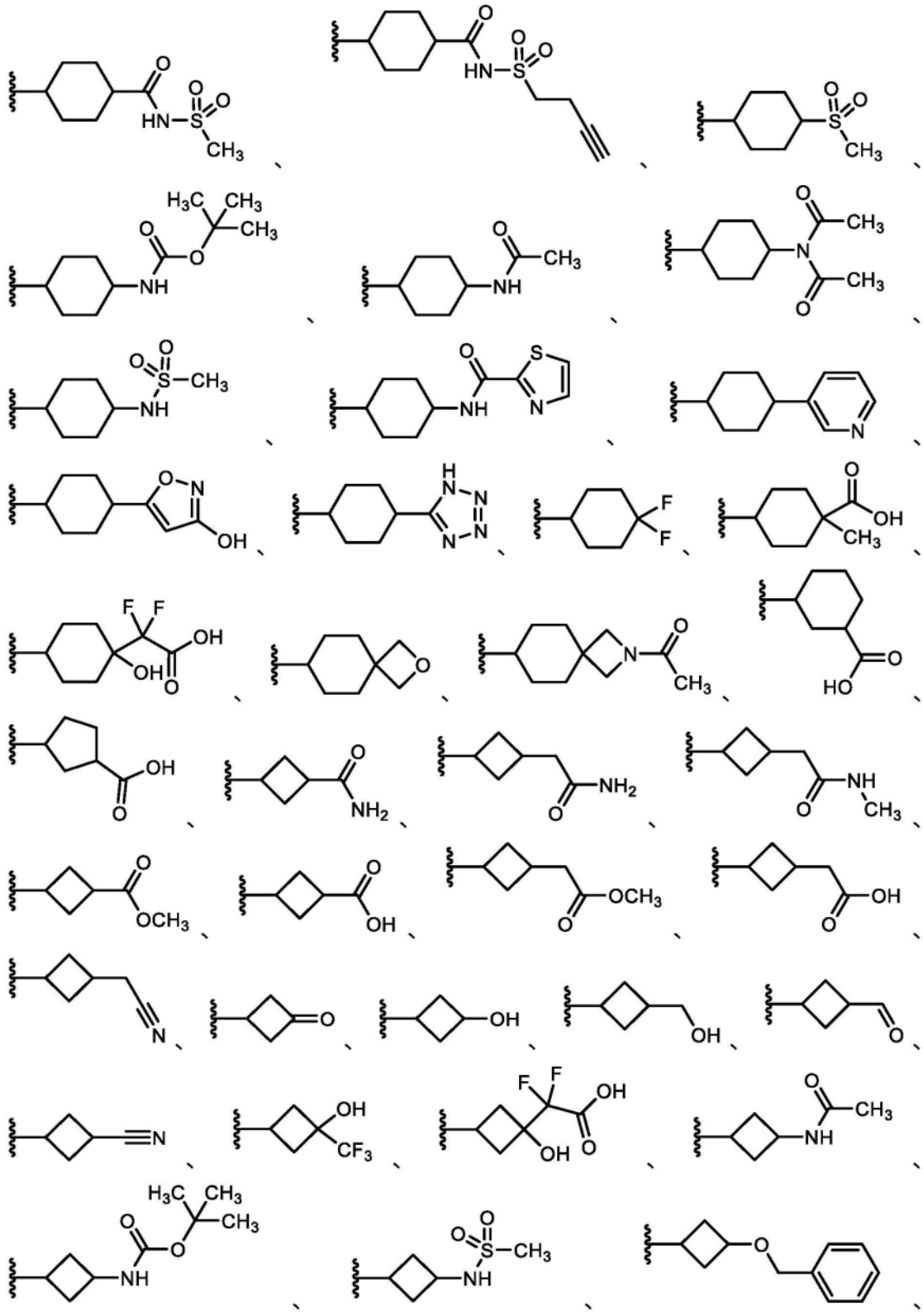
[0427] 在实施方案中,R^9为 

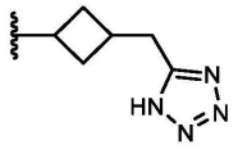
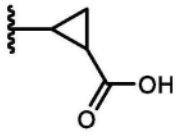
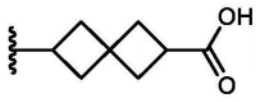
[0428]

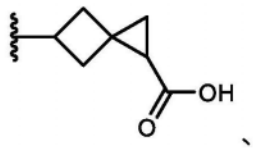
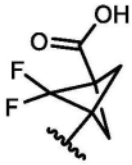
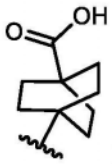
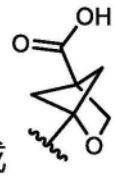


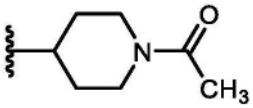
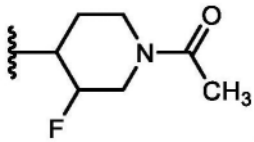
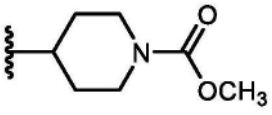
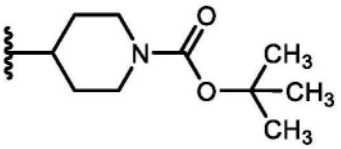
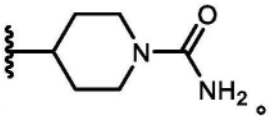
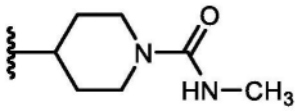
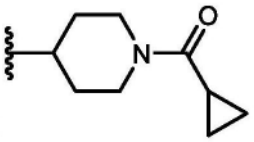
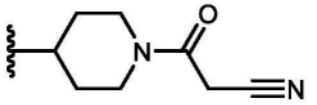
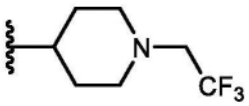
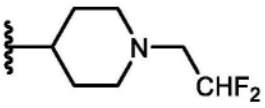
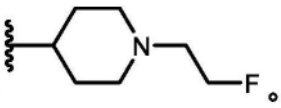
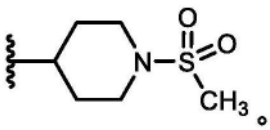
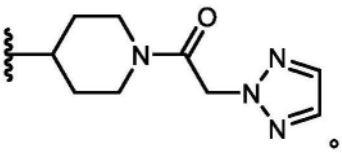
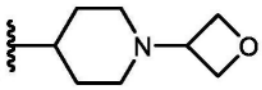
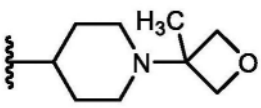
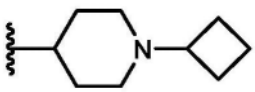
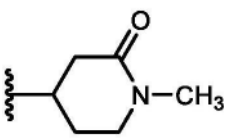
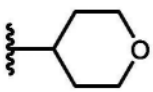
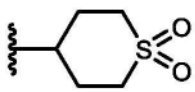
[0429]

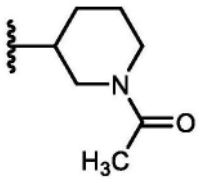
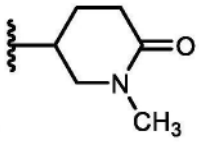
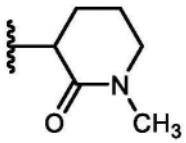
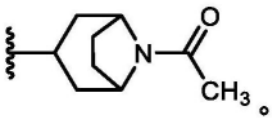
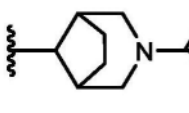
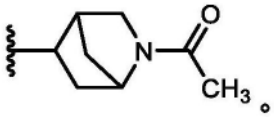
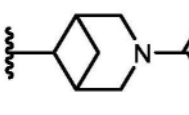
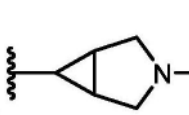
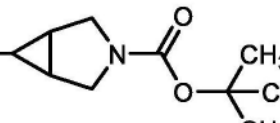
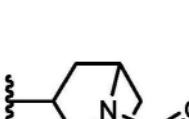
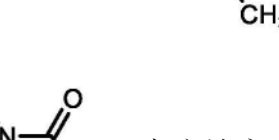
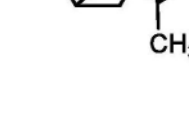
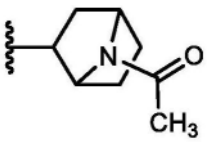
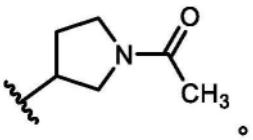
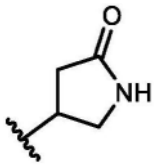
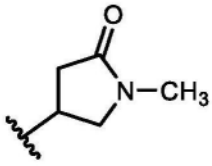
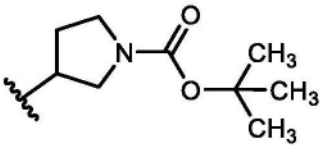
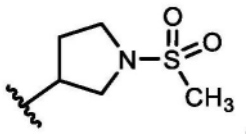
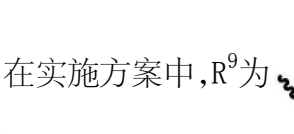
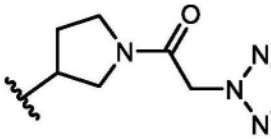
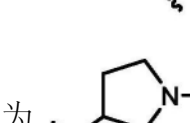
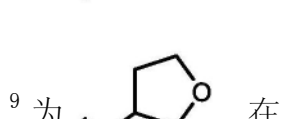
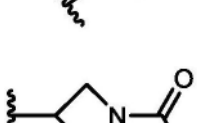
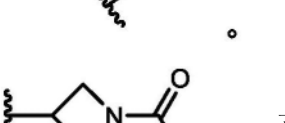
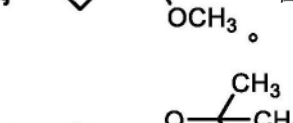
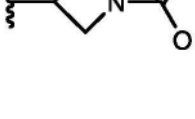
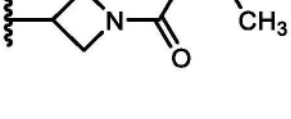


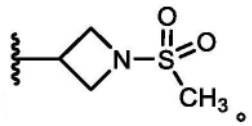
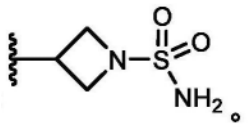
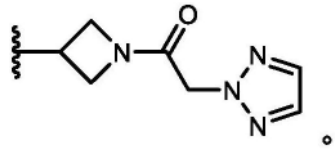
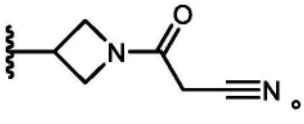
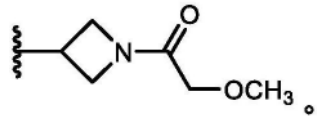
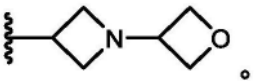
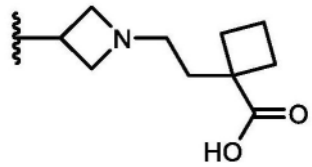
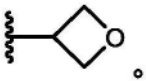
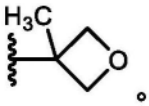
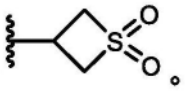
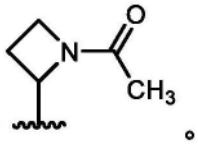
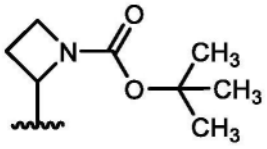
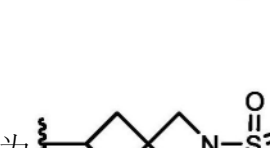
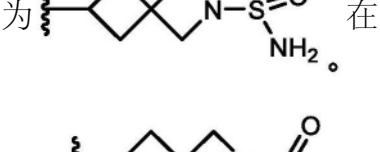
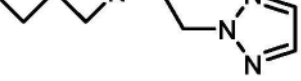
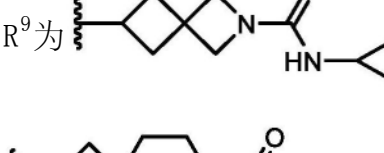
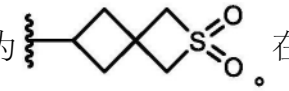
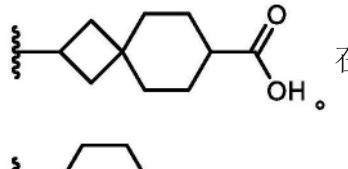
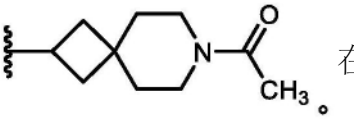
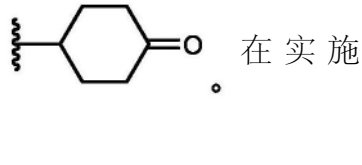
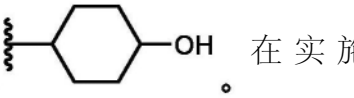
[0430] 

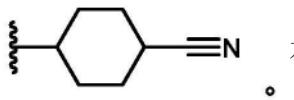
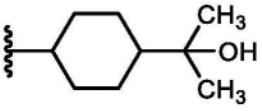
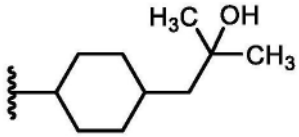
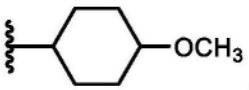
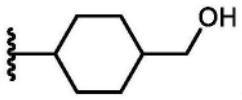
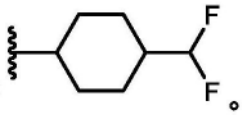
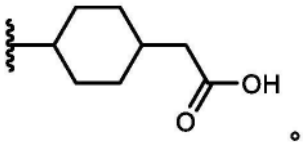
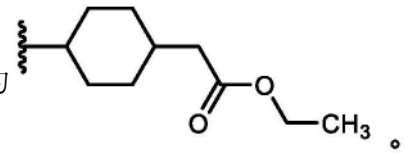
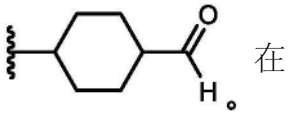
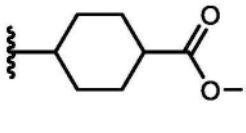
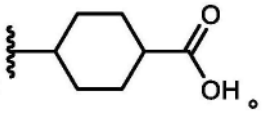
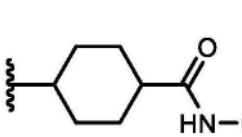
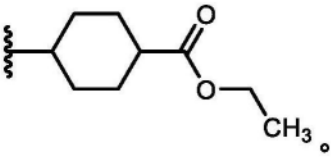
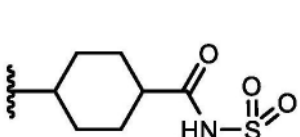
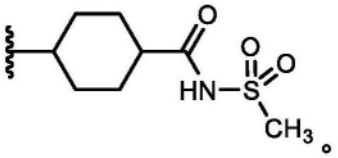
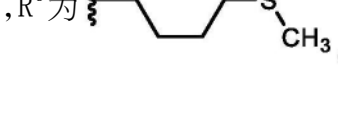
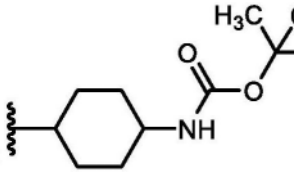
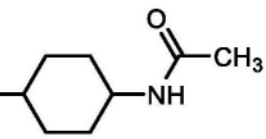
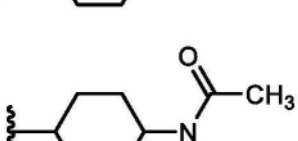
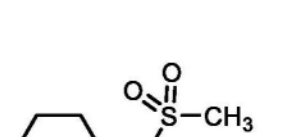
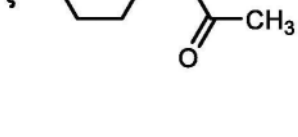
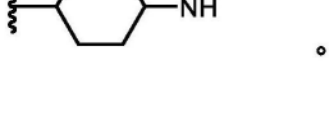
 、 、  、  、

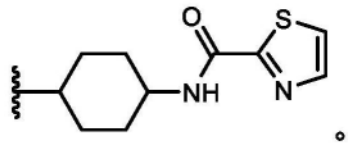
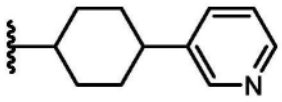
 、 、  、  或  。

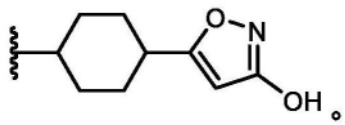
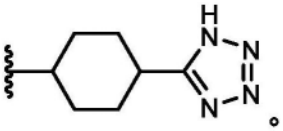
[0431] 在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在

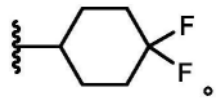
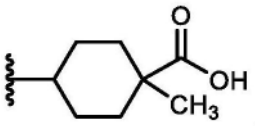
实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为 。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为  。

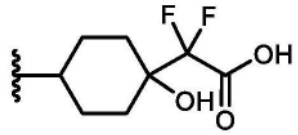
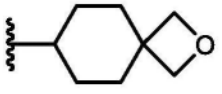
 。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为。在实施方案中，R^9为。在实施方案中，R^9为。在实施方案中，R^9为。在实施方案中，R^9为

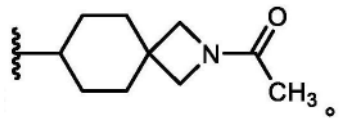
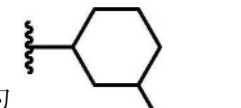
 。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为 。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为。在实施方案中，R^9为 。在实施方案中，R^9为。

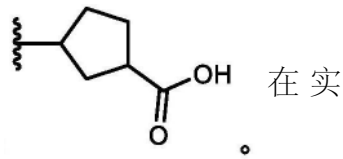

在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为

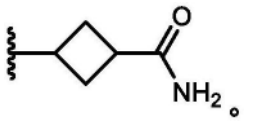
 。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为

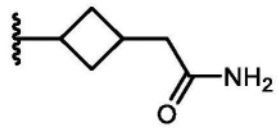
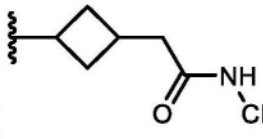
 。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为

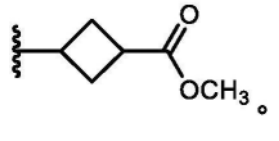
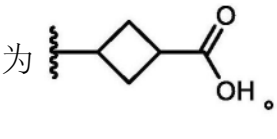
 。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为

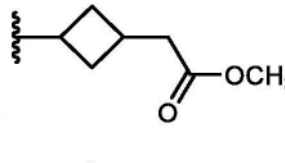
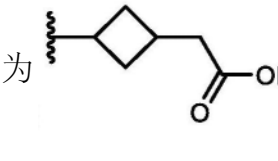
 。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为

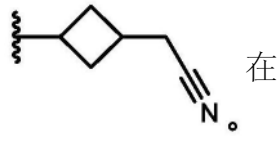
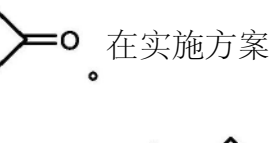
 。在实施方案中,R^9为。在实施方案中,R^9为

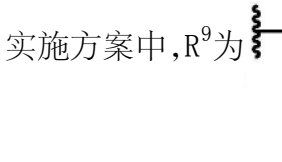
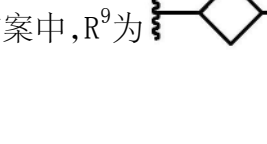
。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为

 。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为

 。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为

 。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为

 。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为

 。在实施方案中,R^9为  。在实施方案中,R^9为

。在实施方案中,R^9为 。在实施方案中,R^9为

。在实施方案中,R^9为。在实施方案中,R^9为

。在实施方案中,R^9为。在实施方案中,R^9为

。在实施方案中,R^9为。在实施方案中,R^9为

。在实施方案中,R^9为。在实施方案中,R^9为

。在实施方案中,R^9为。在实施方案中,R^9为

。在实施方案中,R^9为。在实施方案中,R^9为

。在实施方案中,R^9为。在实施方案中,R^9为

。在实施方案中,R^9为。在实施方案中,R^9为

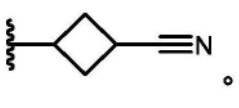
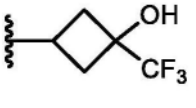
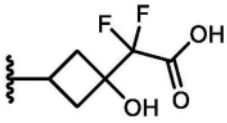
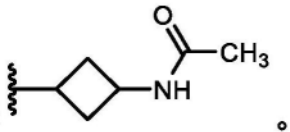
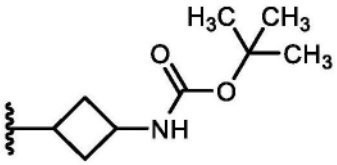
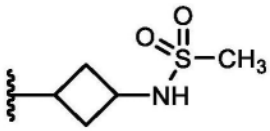
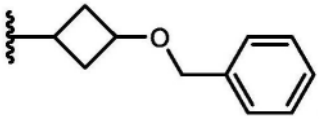
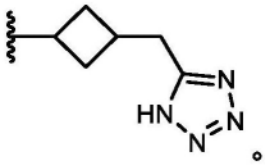
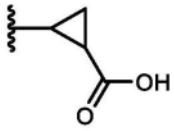
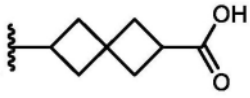
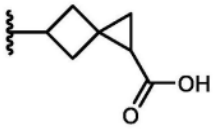
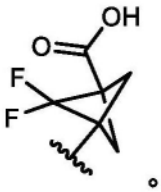
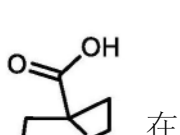
。在实施方案中,R^9为。在实施方案中,R^9为

。在实施方案中,R^9为。在实施方案中,R^9为

。在实施方案中,R^9为。在实施方案中,R^9为

。在实施方案中,R^9为。在实施方案中,R^9为

。在实施方案中,R^9为。在实施方案中,R^9为

 。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为 。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为  。在实施方案中，R^9为。

在实施方案中，R^9为。在实施方案中，R^9为。在实施方案中，R^9为。

[0432] 在实施方案中，当R^1为经取代的时，R^1被一个或多个由$R^{1.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{1.1}$取代基为经取代的时，$R^{1.1}$取代基被一个或多个由$R^{1.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{1.2}$取代基为经取代的时，$R^{1.2}$取代基被一个或多个由$R^{1.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，R^1、$R^{1.1}$、$R^{1.2}$和$R^{1.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^1、$R^{1.1}$、$R^{1.2}$和$R^{1.3}$。

[0433] 在实施方案中，当R^2为经取代的时，R^2被一个或多个由$R^{2.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{2.1}$取代基为经取代的时，$R^{2.1}$取代基被一个或多个由$R^{2.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{2.2}$取代基为经取代的时，$R^{2.2}$取代基被一个或多

个由$R^{2.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{2}、$R^{2.1}$、$R^{2.2}$和$R^{2.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{2}、$R^{2.1}$、$R^{2.2}$和$R^{2.3}$。

[0434] 在实施方案中,当R^{2A}为经取代的时,R^{2A}被一个或多个由$R^{2A.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{2A.1}$取代基为经取代的时,$R^{2A.1}$取代基被一个或多个由$R^{2A.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{2A.2}$取代基为经取代的时,$R^{2A.2}$取代基被一个或多个由$R^{2A.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{2A}、$R^{2A.1}$、$R^{2A.2}$和$R^{2A.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{2A}、$R^{2A.1}$、$R^{2A.2}$和$R^{2A.3}$。

[0435] 在实施方案中,当R^{2B}为经取代的时,R^{2B}被一个或多个由$R^{2B.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{2B.1}$取代基为经取代的时,$R^{2B.1}$取代基被一个或多个由$R^{2B.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{2B.2}$取代基为经取代的时,$R^{2B.2}$取代基被一个或多个由$R^{2B.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{2B}、$R^{2B.1}$、$R^{2B.2}$和$R^{2B.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{2B}、$R^{2B.1}$、$R^{2B.2}$和$R^{2B.3}$。

[0436] 在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如,经取代的杂环烷基或经取代的杂芳基)时,该部分被一个或多个由$R^{2A.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{2A.1}$取代基为经取代的时,$R^{2A.1}$取代基被一个或多个由$R^{2A.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{2A.2}$取代基为经取代的时,$R^{2A.2}$取代基被一个或多个由$R^{2A.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,$R^{2A.1}$、$R^{2A.2}$和$R^{2A.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{2A.1}$、$R^{2A.2}$和$R^{2A.3}$。

[0437] 在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如,经取代的杂环烷基或经取代的杂芳基)时,该部分被一个或多个由$R^{2B.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{2B.1}$取代基为经取代的时,$R^{2B.1}$取代基被一个或多个由$R^{2B.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{2B.2}$取代基为经取代的时,$R^{2B.2}$取代基被一个或多个由$R^{2B.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,$R^{2B.1}$、$R^{2B.2}$和$R^{2B.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{2B.1}$、$R^{2B.2}$和$R^{2B.3}$。

[0438] 在实施方案中,当R^{2C}为经取代的时,R^{2C}被一个或多个由$R^{2C.1}$表示的第一取代基取

代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{2C.1}$取代基为经取代的时,$R^{2C.1}$取代基被一个或多个由$R^{2C.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{2C.2}$取代基为经取代的时,$R^{2C.2}$取代基被一个或多个由$R^{2C.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{2C}、$R^{2C.1}$、$R^{2C.2}$和$R^{2C.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{2C}、$R^{2C.1}$、$R^{2C.2}$和$R^{2C.3}$。

[0439] 在实施方案中,当R^{2D}为经取代的时,R^{2D}被一个或多个由$R^{2D.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{2D.1}$取代基为经取代的时,$R^{2D.1}$取代基被一个或多个由$R^{2D.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{2D.2}$取代基为经取代的时,$R^{2D.2}$取代基被一个或多个由$R^{2D.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{2D}、$R^{2D.1}$、$R^{2D.2}$和$R^{2D.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{2D}、$R^{2D.1}$、$R^{2D.2}$和$R^{2D.3}$。

[0440] 在实施方案中,当R^{3}为经取代的时,R^{3}被一个或多个由$R^{3.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{3.1}$取代基为经取代的时,$R^{3.1}$取代基被一个或多个由$R^{3.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{3.2}$取代基为经取代的时,$R^{3.2}$取代基被一个或多个由$R^{3.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{3}、$R^{3.1}$、$R^{3.2}$和$R^{3.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{3}、$R^{3.1}$、$R^{3.2}$和$R^{3.3}$。

[0441] 在实施方案中,当R^{3A}为经取代的时,R^{3A}被一个或多个由$R^{3A.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{3A.1}$取代基为经取代的时,$R^{3A.1}$取代基被一个或多个由$R^{3A.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{3A.2}$取代基为经取代的时,$R^{3A.2}$取代基被一个或多个由$R^{3A.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{3A}、$R^{3A.1}$、$R^{3A.2}$和$R^{3A.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{3A}、$R^{3A.1}$、$R^{3A.2}$和$R^{3A.3}$。

[0442] 在实施方案中,当R^{3B}为经取代的时,R^{3B}被一个或多个由$R^{3B.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{3B.1}$取代基为经取代的时,$R^{3B.1}$取代基被一个或多个由$R^{3B.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{3B.2}$取代基为经取代的时,$R^{3B.2}$取代基被一个或多个由$R^{3B.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{3B}、$R^{3B.1}$、$R^{3B.2}$和$R^{3B.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{3B}、$R^{3B.1}$、$R^{3B.2}$和$R^{3B.3}$。

[0443] 在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{3A}和R^{3B}取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如,经取代的杂环烷基或经取代的杂芳基)时,该部分被一个或多个由$R^{3A.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{3A.1}$取代基为经取代的时,$R^{3A.1}$取代基被一个或多个由$R^{3A.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{3A.2}$取代基为经取代的时,$R^{3A.2}$取代基被一个或多个由$R^{3A.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,$R^{3A.1}$、$R^{3A.2}$和$R^{3A.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{3A.1}$、$R^{3A.2}$和$R^{3A.3}$。

[0444] 在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{3A}和R^{3B}取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如,经取代的杂环烷基或经取代的杂芳基)时,该部分被一个或多个由$R^{3B.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{3B.1}$取代基为经取代的时,$R^{3B.1}$取代基被一个或多个由$R^{3B.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{3B.2}$取代基为经取代的时,$R^{3B.2}$取代基被一个或多个由$R^{3B.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,$R^{3B.1}$、$R^{3B.2}$和$R^{3B.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{3B.1}$、$R^{3B.2}$和$R^{3B.3}$。

[0445] 在实施方案中,当R^{3C}为经取代的时,R^{3C}被一个或多个由$R^{3C.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{3C.1}$取代基为经取代的时,$R^{3C.1}$取代基被一个或多个由$R^{3C.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{3C.2}$取代基为经取代的时,$R^{3C.2}$取代基被一个或多个由$R^{3C.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{3C}、$R^{3C.1}$、$R^{3C.2}$和$R^{3C.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{3C}、$R^{3C.1}$、$R^{3C.2}$和$R^{3C.3}$。

[0446] 在实施方案中,当R^{3D}为经取代的时,R^{3D}被一个或多个由$R^{3D.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{3D.1}$取代基为经取代的时,$R^{3D.1}$取代基被一个或多个由$R^{3D.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{3D.2}$取代基为经取代的时,$R^{3D.2}$取代基被一个或多个由$R^{3D.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{3D}、$R^{3D.1}$、$R^{3D.2}$和$R^{3D.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{3D}、$R^{3D.1}$、$R^{3D.2}$和$R^{3D.3}$。

[0447] 在实施方案中,当R^{4}为经取代的时,R^{4}被一个或多个由$R^{4.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{4.1}$取代基为经取代的时,$R^{4.1}$取代基被一个或多个由$R^{4.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{4.2}$取代基为经取代的时,$R^{4.2}$取代基被一个或多个由$R^{4.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上

述实施方案中，R^{4}、$R^{4.1}$、$R^{4.2}$和$R^{4.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{4}、$R^{4.1}$、$R^{4.2}$和$R^{4.3}$。

[0448] 在实施方案中，当R^{4A}为经取代的时，R^{4A}被一个或多个由$R^{4A.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{4A.1}$取代基为经取代的时，$R^{4A.1}$取代基被一个或多个由$R^{4A.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{4A.2}$取代基为经取代的时，$R^{4A.2}$取代基被一个或多个由$R^{4A.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，R^{4A}、$R^{4A.1}$、$R^{4A.2}$和$R^{4A.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{4A}、$R^{4A.1}$、$R^{4A.2}$和$R^{4A.3}$。

[0449] 在实施方案中，当R^{4B}为经取代的时，R^{4B}被一个或多个由$R^{4B.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{4B.1}$取代基为经取代的时，$R^{4B.1}$取代基被一个或多个由$R^{4B.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{4B.2}$取代基为经取代的时，$R^{4B.2}$取代基被一个或多个由$R^{4B.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，R^{4B}、$R^{4B.1}$、$R^{4B.2}$和$R^{4B.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{4B}、$R^{4B.1}$、$R^{4B.2}$和$R^{4B.3}$。

[0450] 在实施方案中，当与同一氮原子键合的R^{4A}和R^{4B}取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如，经取代的杂环烷基或经取代的杂芳基)时，该部分被一个或多个由$R^{4A.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{4A.1}$取代基为经取代的时，$R^{4A.1}$取代基被一个或多个由$R^{4A.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{4A.2}$取代基为经取代的时，$R^{4A.2}$取代基被一个或多个由$R^{4A.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，$R^{4A.1}$、$R^{4A.2}$和$R^{4A.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{4A.1}$、$R^{4A.2}$和$R^{4A.3}$。

[0451] 在实施方案中，当与同一氮原子键合的R^{4A}和R^{4B}取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如，经取代的杂环烷基或经取代的杂芳基)时，该部分被一个或多个由$R^{4B.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{4B.1}$取代基为经取代的时，$R^{4B.1}$取代基被一个或多个由$R^{4B.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{4B.2}$取代基为经取代的时，$R^{4B.2}$取代基被一个或多个由$R^{4B.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，$R^{4B.1}$、$R^{4B.2}$和$R^{4B.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{4B.1}$、$R^{4B.2}$和$R^{4B.3}$。

[0452] 在实施方案中，当R^{4C}为经取代的时，R^{4C}被一个或多个由$R^{4C.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{4C.1}$取代基为经

取代的时，$R^{4C.1}$取代基被一个或多个由$R^{4C.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{4C.2}$取代基为经取代的时，$R^{4C.2}$取代基被一个或多个由$R^{4C.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，R^{4C}、$R^{4C.1}$、$R^{4C.2}$和$R^{4C.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{4C}、$R^{4C.1}$、$R^{4C.2}$和$R^{4C.3}$。

[0453] 在实施方案中，当R^{4D}为经取代的时，R^{4D}被一个或多个由$R^{4D.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{4D.1}$取代基为经取代的时，$R^{4D.1}$取代基被一个或多个由$R^{4D.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{4D.2}$取代基为经取代的时，$R^{4D.2}$取代基被一个或多个由$R^{4D.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，R^{4D}、$R^{4D.1}$、$R^{4D.2}$和$R^{4D.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{4D}、$R^{4D.1}$、$R^{4D.2}$和$R^{4D.3}$。

[0454] 在实施方案中，当R^{5}为经取代的时，R^{5}被一个或多个由$R^{5.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{5.1}$取代基为经取代的时，$R^{5.1}$取代基被一个或多个由$R^{5.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{5.2}$取代基为经取代的时，$R^{5.2}$取代基被一个或多个由$R^{5.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，R^{5}、$R^{5.1}$、$R^{5.2}$和$R^{5.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R5、$R^{5.1}$、$R^{5.2}$和$R^{5.3}$。

[0455] 在实施方案中，当R^{5A}为经取代的时，R^{5A}被一个或多个由$R^{5A.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{5A.1}$取代基为经取代的时，$R^{5A.1}$取代基被一个或多个由$R^{5A.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{5A.2}$取代基为经取代的时，$R^{5A.2}$取代基被一个或多个由$R^{5A.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，R^{5A}、$R^{5A.1}$、$R^{5A.2}$和$R^{5A.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{5A}、$R^{5A.1}$、$R^{5A.2}$和$R^{5A.3}$。

[0456] 在实施方案中，当R^{5B}为经取代的时，R^{5B}被一个或多个由$R^{5B.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{5B.1}$取代基为经取代的时，$R^{5B.1}$取代基被一个或多个由$R^{5B.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{5B.2}$取代基为经取代的时，$R^{5B.2}$取代基被一个或多个由$R^{5B.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，R^{5B}、$R^{5B.1}$、$R^{5B.2}$和$R^{5B.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{5B}、$R^{5B.1}$、$R^{5B.2}$和$R^{5B.3}$。

[0457] 在实施方案中，当与同一氮原子键合的R^{5A}和R^{5B}取代基任选地接合以形成经取代

的部分(例如,经取代的杂环烷基或经取代的杂芳基)时,该部分被一个或多个由$R^{5A.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{5A.1}$取代基为经取代的时,$R^{5A.1}$取代基被一个或多个由$R^{5A.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{5A.2}$取代基为经取代的时,$R^{5A.2}$取代基被一个或多个由$R^{5A.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,$R^{5A.1}$、$R^{5A.2}$和$R^{5A.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{5A.1}$、$R^{5A.2}$和$R^{5A.3}$。

[0458] 在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{5A}和R^{5B}取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如,经取代的杂环烷基或经取代的杂芳基)时,该部分被一个或多个由$R^{5B.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R5^{B.1}$取代基为经取代的时,$R^{5B.1}$取代基被一个或多个由$R^{5B.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{5B.2}$取代基为经取代的时,$R^{5B.2}$取代基被一个或多个由$R^{5B.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,$R^{5B.1}$、$R^{5B.2}$和$R^{5B.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{5B.1}$、$R^{5B.2}$和$R^{5B.3}$。

[0459] 在实施方案中,当R^{5C}为经取代的时,R^{5C}被一个或多个由$R^{5C.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{5C.1}$取代基为经取代的时,$R^{5C.1}$取代基被一个或多个由$R^{5C.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{5C.2}$取代基为经取代的时,$R^{5C.2}$取代基被一个或多个由$R^{5C.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{5C}、$R^{5C.1}$、$R^{5C.2}$和$R^{5C.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{5C}、$R^{5C.1}$、$R^{5C.2}$和$R^{5C.3}$。

[0460] 在实施方案中,当R^{5D}为经取代的时,R^{5D}被一个或多个由$R^{5D.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{5D.1}$取代基为经取代的时,$R^{5D.1}$取代基被一个或多个由$R^{5D.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{5D.2}$取代基为经取代的时,$R^{5D.2}$取代基被一个或多个由$R^{5D.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{5D}、$R^{5D.1}$、$R^{5D.2}$和$R^{5D.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{5D}、$R^{5D.1}$、$R^{5D.2}$和$R^{5D.3}$。

[0461] 在实施方案中,当R^{6}为经取代的时,R^{6}被一个或多个由$R^{6.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{6.1}$取代基为经取代的时,$R^{6.1}$取代基被一个或多个由$R^{6.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{6.2}$取代基为经取代的时,$R^{6.2}$取代基被一个或多个由$R^{6.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{6}、$R^{6.1}$、$R^{6.2}$和$R^{6.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第

一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{6}、$R^{6.1}$、$R^{6.2}$和$R^{6.3}$。

[0462] 在实施方案中,当R^{6A}为经取代的时,R^{6A}被一个或多个由$R^{6A.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{6A.1}$取代基为经取代的时,$R^{6A.1}$取代基被一个或多个由$R^{6A.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{6A.2}$取代基为经取代的时,$R^{6A.2}$取代基被一个或多个由$R^{6A.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{6A}、$R^{6A.1}$、$R^{6A.2}$和$R^{6A.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{6A}、$R^{6A.1}$、$R^{6A.2}$和$R^{6A.3}$。

[0463] 在实施方案中,当R^{6B}为经取代的时,R^{6B}被一个或多个由$R^{6B.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{6B.1}$取代基为经取代的时,$R^{6B.1}$取代基被一个或多个由$R^{6B.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{6B.2}$取代基为经取代的时,$R^{6B.2}$取代基被一个或多个由$R^{6B.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{6B}、$R^{6B.1}$、$R^{6B.2}$和$R^{6B.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{6B}、$R^{6B.1}$、$R^{6B.2}$和$R^{6B.3}$。

[0464] 在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{6A}和R^{6B}取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如,经取代的杂环烷基或经取代的杂芳基)时,该部分被一个或多个由$R^{6A.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{6A.1}$取代基为经取代的时,$R^{6A.1}$取代基被一个或多个由$R^{6A.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{6A.2}$取代基为经取代的时,$R^{6A.2}$取代基被一个或多个由$R^{6A.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,$R^{6A.1}$、$R^{6A.2}$和$R^{6A.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{6A.1}$、$R^{6A.2}$和$R^{6A.3}$。

[0465] 在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{6A}和R^{6B}取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如,经取代的杂环烷基或经取代的杂芳基)时,该部分被一个或多个由$R^{6B.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{6B.1}$取代基为经取代的时,$R^{6B.1}$取代基被一个或多个由$R^{6B.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{6B.2}$取代基为经取代的时,$R^{6B.2}$取代基被一个或多个由$R^{6B.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,$R^{6B.1}$、$R^{6B.2}$和$R^{6B.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{6B.1}$、$R^{6B.2}$和$R^{6B.3}$。

[0466] 在实施方案中,当R^{6C}为经取代的时,R^{6C}被一个或多个由$R^{6C.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{6C.1}$取代基为经取代的时,$R^{6C.1}$取代基被一个或多个由$R^{6C.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的

描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{6C.2}$取代基为经取代的时，$R^{6C.2}$取代基被一个或多个由$R^{6C.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，R^{6C}、$R^{6C.1}$、$R^{6C.2}$和$R^{6C.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{6C}、$R^{6C.1}$、$R^{6C.2}$和$R^{6C.3}$。

[0467] 在实施方案中，当R^{6D}为经取代的时，R^{6D}被一个或多个由$R^{6D.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{6D.1}$取代基为经取代的时，$R^{6D.1}$取代基被一个或多个由$R^{6D.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{6D.2}$取代基为经取代的时，$R^{6D.2}$取代基被一个或多个由$R^{6D.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，R^{6D}、$R^{6D.1}$、$R^{6D.2}$和$R^{6D.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{6D}、$R^{6D.1}$、$R^{6D.2}$和$R^{6D.3}$。

[0468] 在实施方案中，当R^{7}为经取代的时，R^{7}被一个或多个由$R^{7.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{7.1}$取代基为经取代的时，$R^{7.1}$取代基被一个或多个由$R^{7.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{7.2}$取代基为经取代的时，$R^{7.2}$取代基被一个或多个由$R^{7.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，R^{7}、$R^{7.1}$、$R^{7.2}$和$R^{7.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{7}、$R^{7.1}$、$R^{7.2}$和$R^{7.3}$。

[0469] 在实施方案中，当R^{7A}为经取代的时，R^{7A}被一个或多个由$R^{7A.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{7A.1}$取代基为经取代的时，$R^{7A.1}$取代基被一个或多个由$R^{7A.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{7A.2}$取代基为经取代的时，$R^{7A.2}$取代基被一个或多个由$R^{7A.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，R^{7A}、$R^{7A.1}$、$R^{7A.2}$和$R^{7A.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{7A}、$R^{7A.1}$、$R^{7A.2}$和$R^{7A.3}$。

[0470] 在实施方案中，当R^{7B}为经取代的时，R^{7B}被一个或多个由$R^{7B.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{7B.1}$取代基为经取代的时，$R^{7B.1}$取代基被一个或多个由$R^{7B.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{7B.2}$取代基为经取代的时，$R^{7B.2}$取代基被一个或多个由$R^{7B.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，R^{7B}、$R^{7B.1}$、$R^{7B.2}$和$R^{7B.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{7B}、$R^{7B.1}$、$R^{7B.2}$和$R^{7B.3}$。

[0471] 在实施方案中，当与同一氮原子键合的R^{7A}和R^{7B}取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如，经取代的杂环烷基或经取代的杂芳基)时，该部分被一个或多个由$R^{7A.1}$表示

的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{7A.1}$取代基为经取代的时,$R^{7A.1}$取代基被一个或多个由$R^{7A.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{7A.2}$取代基为经取代的时,$R^{7A.2}$取代基被一个或多个由$R^{7A.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,$R^{7A.1}$、$R^{7A.2}$和$R^{7A.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{7A.1}$、$R^{7A.2}$和$R^{7A.3}$。

[0472] 在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{7A}和R^{7B}取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如,经取代的杂环烷基或经取代的杂芳基)时,该部分被一个或多个由$R^{7B.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{7B.1}$取代基为经取代的时,$R^{7B.1}$取代基被一个或多个由$R^{7B.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{7B.2}$取代基为经取代的时,$R^{7B.2}$取代基被一个或多个由$R^{7B.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,$R^{7B.1}$、$R^{7B.2}$和$R^{7B.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{7B.1}$、$R^{7B.2}$和$R^{7B.3}$。

[0473] 在实施方案中,当R^{7C}为经取代的时,R^{7C}被一个或多个由$R^{7C.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{7C.1}$取代基为经取代的时,$R^{7C.1}$取代基被一个或多个由$R^{7C.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{7C.2}$取代基为经取代的时,$R^{7C.2}$取代基被一个或多个由$R^{7C.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{7C}、$R^{7C.1}$、$R^{7C.2}$和$R^{7C.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{7C}、$R^{7C.1}$、$R^{7C.2}$和$R^{7C.3}$。

[0474] 在实施方案中,当R^{7D}为经取代的时,R^{7D}被一个或多个由$R^{7D.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{7D.1}$取代基为经取代的时,$R^{7D.1}$取代基被一个或多个由$R^{7D.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{7D.2}$取代基为经取代的时,$R^{7D.2}$取代基被一个或多个由$R^{7D.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{7D}、$R^{7D.1}$、$R^{7D.2}$和$R^{7D.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{7D}、$R^{7D.1}$、$R^{7D.2}$和$R^{7D.3}$。

[0475] 在实施方案中,当R^{8}为经取代的时,R^{8}被一个或多个由$R^{8.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{8.1}$取代基为经取代的时,$R^{8.1}$取代基被一个或多个由$R^{8.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{8.2}$取代基为经取代的时,$R^{8.2}$取代基被一个或多个由$R^{8.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{8}、$R^{8.1}$、$R^{8.2}$和$R^{8.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{8}、$R^{8.1}$、$R^{8.2}$

和$R^{8.3}$。

[0476] 在实施方案中,当R^{8A}为经取代的时,R^{8A}被一个或多个由$R^{8A.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{8A.1}$取代基为经取代的时,$R^{8A.1}$取代基被一个或多个由$R^{8A.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{8A.2}$取代基为经取代的时,$R^{8A.2}$取代基被一个或多个由$R^{8A.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{8A}、$R^{8A.1}$、$R^{8A.2}$和$R^{8A.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{8A}、$R^{8A.1}$、$R^{8A.2}$和$R^{8A.3}$。

[0477] 在实施方案中,当R^{8B}为经取代的时,R^{8B}被一个或多个由$R^{9B.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{8B.1}$取代基为经取代的时,$R^{8B.1}$取代基被一个或多个由$R^{8B.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{8B.2}$取代基为经取代的时,$R^{8B.2}$取代基被一个或多个由$R^{8B.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{8B}、$R^{8B.1}$、$R^{8B.2}$和$R^{8B.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{8B}、$R^{8B.1}$、$R^{8B.2}$和$R^{8B.3}$。

[0478] 在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{8A}和R^{8B}取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如,经取代的杂环烷基或经取代的杂芳基)时,该部分被一个或多个由$R^{8A.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{8A.1}$取代基为经取代的时,$R^{8A.1}$取代基被一个或多个由$R^{8A.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{8A.2}$取代基为经取代的时,$R^{8A.2}$取代基被一个或多个由$R^{8A.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,$R^{8A.1}$、$R^{8A.2}$和$R^{8A.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{8A.1}$、$R^{8A.2}$和$R^{8A.3}$。

[0479] 在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{8A}和R^{8B}取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如,经取代的杂环烷基或经取代的杂芳基)时,该部分被一个或多个由$R^{8B.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{8B.1}$取代基为经取代的时,$R^{8B.1}$取代基被一个或多个由$R^{8B.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{8B.2}$取代基为经取代的时,$R^{8B.2}$取代基被一个或多个由$R^{8B.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,$R^{8B.1}$、$R^{8B.2}$和$R^{8B.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{8B.1}$、$R^{8B.2}$和$R^{8B.3}$。

[0480] 在实施方案中,当R^{8C}为经取代的时,R^{8C}被一个或多个由$R^{8C.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{8C.1}$取代基为经取代的时,$R^{8C.1}$取代基被一个或多个由$R^{8C.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{8C.2}$取代基为经取代的时,$R^{8C.2}$取代基被一

个或多个由$R^{8C.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{8C}、$R^{8C.1}$、$R^{8C.2}$和$R^{8C.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{8C}、$R^{8C.1}$、$R^{8C.2}$和$R^{8C.3}$。

[0481] 在实施方案中,当R^{8D}为经取代的时,R^{8D}被一个或多个由$R^{8D.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{8D.1}$取代基为经取代的时,$R^{8D.1}$取代基被一个或多个由$R^{8D.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{8D.2}$取代基为经取代的时,$R^{8D.2}$取代基被一个或多个由$R^{8D.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{8D}、$R^{8D.1}$、$R^{8D.2}$和$R^{8D.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{8D}、$R^{8D.1}$、$R^{8D.2}$和$R^{8D.3}$。

[0482] 在实施方案中,当$R^{8.1}$为经取代的时,$R^{8.1}$被一个或多个由$R^{8.1.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{8.1.1}$取代基为经取代的时,$R^{8.1.1}$取代基被一个或多个由$R^{8.1.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{8.1.2}$取代基为经取代的时,$R^{8.1.2}$取代基被一个或多个由$R^{8.1.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,$R^{8.1}$、$R^{8.1.1}$、$R^{8.1.2}$和$R^{8.1.3}$具有的值分别对应R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{8.1}$、$R^{8.1.1}$、$R^{8.1.2}$和$R^{8.1.3}$。

[0483] 在实施方案中,当$R^{8.2}$为经取代的时,$R^{8.2}$被一个或多个由$R^{8.2.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{8.2.1}$取代基为经取代的时,$R^{8.2.1}$取代基被一个或多个由$R^{8.2.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{8.2.2}$取代基为经取代的时,$R^{8.2.2}$取代基被一个或多个由$R^{8.2.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,$R^{8.2}$、$R^{8.2.1}$、$R^{8.2.2}$和$R^{8.2.3}$具有的值分别对应R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{8.2}$、$R^{8.2.1}$、$R^{8.2.2}$和$R^{8.2.3}$。

[0484] 在实施方案中,当$R^{8.3}$为经取代的时,$R^{8.3}$被一个或多个由$R^{8.3.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{8.3.1}$取代基为经取代的时,$R^{8.3.1}$取代基被一个或多个由$R^{8.3.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{8.3.2}$取代基为经取代的时,$R^{8.3.2}$取代基被一个或多个由$R^{8.3.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,$R^{8.3}$、$R^{8.3.1}$、$R^{8.3.2}$和$R^{8.3.3}$具有的值分别对应R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{8.3}$、$R^{8.3.1}$、$R^{8.3.2}$和$R^{8.3.3}$。

[0485] 在实施方案中,当$R^{8.2}$和$R^{8.3}$取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如,经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基或经取代的杂芳基)时,该部分被一个或多个由$R^{8.2.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实

施方案中,当$R^{8.2.1}$取代基为经取代的时,$R^{8.2.1}$取代基被一个或多个由$R^{8.2.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{8.2.2}$取代基为经取代的时,$R^{8.2.2}$取代基被一个或多个由$R^{8.2.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,$R^{8.2.1}$、$R^{8.2.2}$和$R^{8.2.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{8.2.1}$、$R^{8.2.2}$和$R^{8.2.3}$。

[0486] 在实施方案中,当$R^{8.2}$和$R^{8.3}$取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如,经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基或经取代的杂芳基)时,该部分被一个或多个由$R^{8.3.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{8.3.1}$取代基为经取代的时,$R^{8.3.1}$取代基被一个或多个由$R^{8.3.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{8.3.2}$取代基为经取代的时,$R^{8.3.2}$取代基被一个或多个由$R^{8.3.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,$R^{8.3.1}$、$R^{8.3.2}$和$R^{8.3.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{8.3.1}$、$R^{8.3.2}$和$R^{8.3.3}$。

[0487] 在实施方案中,当R^{9}为经取代的时,R^{9}被一个或多个由$R^{9.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{9.1}$取代基为经取代的时,$R^{9.1}$取代基被一个或多个由$R^{9.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{9.2}$取代基为经取代的时,$R^{9.2}$取代基被一个或多个由$R^{9.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{9}、$R^{9.1}$、$R^{9.2}$和$R^{9.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{9}、$R^{9.1}$、$R^{9.2}$和$R^{9.3}$。

[0488] 在实施方案中,当R^{10}为经取代的时,R^{10}被一个或多个由$R^{10.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{10.1}$取代基为经取代的时,$R^{10.1}$取代基被一个或多个由$R^{10.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{10.2}$取代基为经取代的时,$R^{10.2}$取代基被一个或多个由$R^{10.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{10}、$R^{10.1}$、$R^{10.2}$和$R^{10.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{10}、$R^{10.1}$、$R^{10.2}$和$R^{10.3}$。

[0489] 在实施方案中,当R^{10A}为经取代的时,R^{10A}被一个或多个由$R^{10A.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{10A.1}$取代基为经取代的时,$R^{10A.1}$取代基被一个或多个由$R^{10A.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{10A.2}$取代基为经取代的时,$R^{10A.2}$取代基被一个或多个由$R^{10A.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{10A}、$R^{10A.1}$、$R^{10A.2}$和$R^{10A.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{10A}、$R^{10A.1}$、$R^{10A.2}$和$R^{10A.3}$。

[0490] 在实施方案中，当R^{10B}为经取代的时，R^{10B}被一个或多个由$R^{10B.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{10B.1}$取代基为经取代的时，$R^{10B.1}$取代基被一个或多个由$R^{10B.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{10B.2}$取代基为经取代的时，$R^{10B.2}$取代基被一个或多个由$R^{10B.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，R^{10B}、$R^{10B.1}$、$R^{10B.2}$和$R^{10B.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{10B}、$R^{10B.1}$、$R^{10B.2}$和$R^{10B.3}$。

[0491] 在实施方案中，当与同一氮原子键合的R^{10A}和R^{10B}取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如，经取代的杂环烷基或经取代的杂芳基)时，该部分被一个或多个由$R^{10A.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{10A.1}$取代基为经取代的时，$R^{10A.1}$取代基被一个或多个由$R^{10A.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{10A.2}$取代基为经取代的时，$R^{10A.2}$取代基被一个或多个由$R^{10A.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，$R^{10A.1}$、$R^{10A.2}$和$R^{10A.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{10A.1}$、$R^{10A.2}$和$R^{10A.3}$。

[0492] 在实施方案中，当与同一氮原子键合的R^{10A}和R^{10B}取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如，经取代的杂环烷基或经取代的杂芳基)时，该部分被一个或多个由$R^{10B.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{10B.1}$取代基为经取代的时，$R^{10B.1}$取代基被一个或多个由$R^{10B.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{10B.2}$取代基为经取代的时，$R^{10B.2}$取代基被一个或多个由$R^{10B.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，$R^{10B.1}$、$R^{10B.2}$和$R^{10B.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{10B.1}$、$R^{10B.2}$和$R^{10B.3}$。

[0493] 在实施方案中，当R^{10C}为经取代的时，R^{10C}被一个或多个由$R^{10C.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{10C.1}$取代基为经取代的时，$R^{10C.1}$取代基被一个或多个由$R^{10C.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{10C.2}$取代基为经取代的时，$R^{10C.2}$取代基被一个或多个由$R^{10C.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，R^{10C}、$R^{10C.1}$、$R^{10C.2}$和$R^{10C.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{10C}、$R^{10C.1}$、$R^{10C.2}$和$R^{10C.3}$。

[0494] 在实施方案中，当R^{10D}为经取代的时，R^{10D}被一个或多个由$R^{10D.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{10D.1}$取代基为经取代的时，$R^{10D.1}$取代基被一个或多个由$R^{10D.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{10D.2}$取代基为经取代的时，$R^{10D.2}$取代基被一个或多个由$R^{10D.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分

中所解释。在上述实施方案中，R^{10D}、$R^{10D.1}$、$R^{10D.2}$和$R^{10D.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{10D}、$R^{10D.1}$、$R^{10D.2}$和$R^{10D.3}$。

[0495] 在实施方案中，当R^{11}为经取代的时，R^{11}被一个或多个由$R^{11.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{11.1}$取代基为经取代的时，$R^{11.1}$取代基被一个或多个由$R^{11.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{11.2}$取代基为经取代的时，$R^{11.2}$取代基被一个或多个由$R^{11.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，R^{11}、$R^{11.1}$、$R^{11.2}$和$R^{11.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{11}、$R^{11.1}$、$R^{11.2}$和$R^{11.3}$。

[0496] 在实施方案中，当R^{11A}为经取代的时，R^{11A}被一个或多个由$R^{11A.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{11A.1}$取代基为经取代的时，$R^{11A.1}$取代基被一个或多个由$R^{11A.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{11A.2}$取代基为经取代的时，$R^{11A.2}$取代基被一个或多个由$R^{11A.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，R^{11A}、$R^{11A.1}$、$R^{11A.2}$和$R^{11A.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{11A}、$R^{11A.1}$、$R^{11A.2}$和$R^{11A.3}$。

[0497] 在实施方案中，当R^{11B}为经取代的时，R^{11B}被一个或多个由$R^{11B.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{11B.1}$取代基为经取代的时，$R^{11B.1}$取代基被一个或多个由$R^{11B.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{11B.2}$取代基为经取代的时，$R^{11B.2}$取代基被一个或多个由$R^{11B.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，R^{11B}、$R^{11B.1}$、$R^{11B.2}$和$R^{11B.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{11B}、$R^{11B.1}$、$R^{11B.2}$和$R^{11B.3}$。

[0498] 在实施方案中，当与同一氮原子键合的R^{11A}和R^{11B}取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如，经取代的杂环烷基或经取代的杂芳基)时，该部分被一个或多个由$R^{11A.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{11A.1}$取代基为经取代的时，$R^{11A.1}$取代基被一个或多个由$R^{11A.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{11A.2}$取代基为经取代的时，$R^{11A.2}$取代基被一个或多个由$R^{11A.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，$R^{11A.1}$、$R^{11A.2}$和$R^{11A.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{11A.1}$、$R^{11A.2}$和$R^{11A.3}$。

[0499] 在实施方案中，当与同一氮原子键合的R^{11A}和R^{11B}取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如，经取代的杂环烷基或经取代的杂芳基)时，该部分被一个或多个由$R^{11B.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当

$R^{11B.1}$取代基为经取代的时，$R^{11B.1}$取代基被一个或多个由$R^{11B.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{11B.2}$取代基为经取代的时，$R^{11B.2}$取代基被一个或多个由$R^{11B.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，$R^{11B.1}$、$R^{11B.2}$和$R^{11B.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{11B.1}$、$R^{11B.2}$和$R^{11B.3}$。

[0500] 在实施方案中，当R^{11C}为经取代的时，R^{11C}被一个或多个由$R^{11C.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{11C.1}$取代基为经取代的时，$R^{11C.1}$取代基被一个或多个由$R^{11C.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{11C.2}$取代基为经取代的时，$R^{11C.2}$取代基被一个或多个由$R^{11C.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，R^{11C}、$R^{11C.1}$、$R^{11C.2}$和$R^{11C.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{11C}、$R^{11C.1}$、$R^{11C.2}$和$R^{11C.3}$。

[0501] 在实施方案中，当R^{11D}为经取代的时，R^{11D}被一个或多个由$R^{11D.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{11D.1}$取代基为经取代的时，$R^{11D.1}$取代基被一个或多个由$R^{11D.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{11D.2}$取代基为经取代的时，$R^{11D.2}$取代基被一个或多个由$R^{11D.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，R^{11D}、$R^{11D.1}$、$R^{11D.2}$和$R^{11D.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{11D}、$R^{11D.1}$、$R^{11D.2}$和$R^{11D.3}$。

[0502] 在实施方案中，当R^{12}为经取代的时，R^{12}被一个或多个由$R^{12.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{12.1}$取代基为经取代的时，$R^{12.1}$取代基被一个或多个由$R^{12.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{12.2}$取代基为经取代的时，$R^{12.2}$取代基被一个或多个由$R^{12.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，R^{12}、$R^{12.1}$、$R^{12.2}$和$R^{12.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{12}、$R^{12.1}$、$R^{12.2}$和$R^{12.3}$。

[0503] 在实施方案中，当R^{12A}为经取代的时，R^{12A}被一个或多个由$R^{12A.1}$表示的第一取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{12A.1}$取代基为经取代的时，$R^{12A.1}$取代基被一个或多个由$R^{12A.2}$表示的第二取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中，当$R^{12A.2}$取代基为经取代的时，$R^{12A.2}$取代基被一个或多个由$R^{12A.3}$表示的第三取代基取代，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中，R^{12A}、$R^{12A.1}$、$R^{12A.2}$和$R^{12A.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值，如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释，其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{12A}、$R^{12A.1}$、$R^{12A.2}$和$R^{12A.3}$。

[0504] 在实施方案中，当R^{12B}为经取代的时，R^{12B}被一个或多个由$R^{12B.1}$表示的第一取代基

取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{12B.1}$取代基为经取代的时,$R^{12B.1}$取代基被一个或多个由$R^{12B.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{12B.2}$取代基为经取代的时,$R^{12B.2}$取代基被一个或多个由$R^{12B.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{12B}、$R^{12B.1}$、$R^{12B.2}$和$R^{12B.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{12B}、$R^{12B.1}$、$R^{12B.2}$和$R^{12B.3}$。

[0505] 在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{12A}和R^{12B}取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如,经取代的杂环烷基或经取代的杂芳基)时,该部分被一个或多个由$R^{12A.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{12A.1}$取代基为经取代的时,$R^{12A.1}$取代基被一个或多个由$R^{12A.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{12A.2}$取代基为经取代的时,$R^{12A.2}$取代基被一个或多个由$R^{12A.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,$R^{12A.1}$、$R^{12A.2}$和$R^{12A.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{12A.1}$、$R^{12A.2}$和$R^{12A.3}$。

[0506] 在实施方案中,当与同一氮原子键合的R^{12A}和R^{12B}取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如,经取代的杂环烷基或经取代的杂芳基)时,该部分被一个或多个由$R^{12B.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{12B.1}$取代基为经取代的时,$R^{12B.1}$取代基被一个或多个由$R^{12B.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{12B.2}$取代基为经取代的时,$R^{12B.2}$取代基被一个或多个由$R^{12B.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,$R^{12B.1}$、$R^{12B.2}$和$R^{12B.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{12B.1}$、$R^{12B.2}$和$R^{12B.3}$。

[0507] 在实施方案中,当R^{12C}为经取代的时,R^{12C}被一个或多个由$R^{12C.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{12C.1}$取代基为经取代的时,$R^{12C.1}$取代基被一个或多个由$R^{12C.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{12C.2}$取代基为经取代的时,$R^{12C.2}$取代基被一个或多个由$R^{12C.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{12C}、$R^{12C.1}$、$R^{12C.2}$和$R^{12C.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{12C}、$R^{12C.1}$、$R^{12C.2}$和$R^{12C.3}$。

[0508] 在实施方案中,当R^{12D}为经取代的时,R^{12D}被一个或多个由$R^{12D.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{12D.1}$取代基为经取代的时,$R^{12D.1}$取代基被一个或多个由$R^{12D.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{12D.2}$取代基为经取代的时,$R^{12D.2}$取代基被一个或多个由$R^{12D.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,R^{12D}、$R^{12D.1}$、$R^{12D.2}$和$R^{12D.3}$具有的值分别对应于R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$

和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中R^{WW}、$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于R^{12D}、$R^{12D.1}$、$R^{12D.2}$和$R^{12D.3}$。

[0509] 在实施方案中,当R^2和R^3取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如,经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基或经取代的杂芳基)时,该部分被一个或多个由$R^{2.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{2.1}$取代基为经取代的时,$R^{2.1}$取代基被一个或多个由$R^{2.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{2.2}$取代基为经取代的时,$R^{2.2}$取代基被一个或多个由$R^{2.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,$R^{2.1}$、$R^{2.2}$和$R^{2.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{2.1}$、$R^{2.2}$和$R^{2.3}$。

[0510] 在实施方案中,当R^2和R^3取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如,经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基或经取代的杂芳基)时,该部分被一个或多个由$R^{3.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{3.1}$取代基为经取代的时,$R^{3.1}$取代基被一个或多个由$R^{3.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{3.2}$取代基为经取代的时,$R^{3.2}$取代基被一个或多个由$R^{3.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,$R^{3.1}$、$R^{3.2}$和$R^{3.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{3.1}$、$R^{3.2}$和$R^{3.3}$。

[0511] 在实施方案中,当R^3和R^4取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如,经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基或经取代的杂芳基)时,该部分被一个或多个由$R^{3.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{3.1}$取代基为经取代的时,$R^{3.1}$取代基被一个或多个由$R^{3.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{3.2}$取代基为经取代的时,$R^{3.2}$取代基被一个或多个由$R^{3.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,$R^{3.1}$、$R^{3.2}$和$R^{3.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{3.1}$、$R^{3.2}$和$R^{3.3}$。

[0512] 在实施方案中,当R^3和R^4取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如,经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基或经取代的杂芳基)时,该部分被一个或多个由$R^{4.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{4.1}$取代基为经取代的时,$R^{4.1}$取代基被一个或多个由$R^{4.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{4.2}$取代基为经取代的时,$R^{4.2}$取代基被一个或多个由$R^{4.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,$R^{4.1}$、$R^{4.2}$和$R^{4.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{4.1}$、$R^{4.2}$和$R^{4.3}$。

[0513] 在实施方案中,当R^4和R^5取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如,经取代的

环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基或经取代的杂芳基)时,该部分被一个或多个由$R^{4.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{4.1}$取代基为经取代的时,$R^{4.1}$取代基被一个或多个由$R^{4.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{4.2}$取代基为经取代的时,$R^{4.2}$取代基被一个或多个由$R^{4.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,$R^{4.1}$、$R^{4.2}$和$R^{4.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{4.1}$、$R^{4.2}$和$R^{4.3}$。

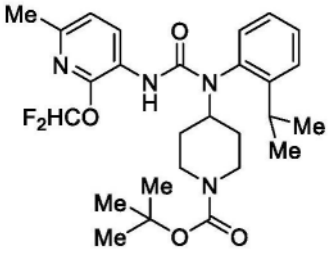
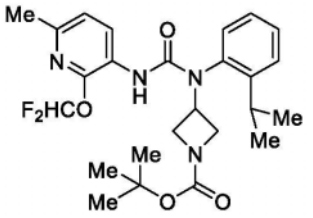
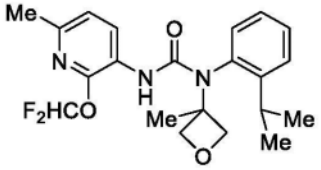
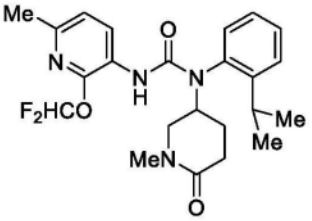
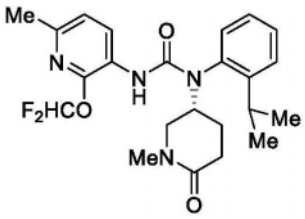
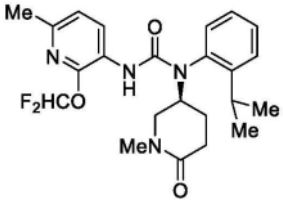
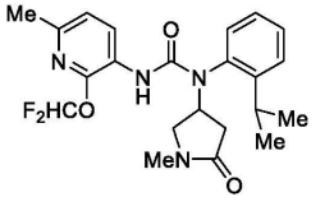
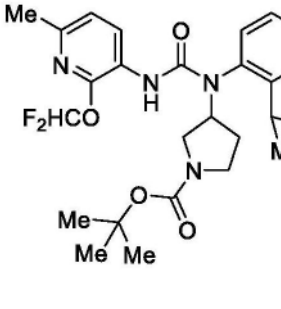
[0514] 在实施方案中,当R^4和R^5取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如,经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基或经取代的杂芳基)时,该部分被一个或多个由$R^{5.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{5.1}$取代基为经取代的时,$R^{5.1}$取代基被一个或多个由$R^{5.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{5.2}$取代基为经取代的时,$R^{5.2}$取代基被一个或多个由$R^{5.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,$R^{5.1}$、$R^{5.2}$和$R^{5.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{5.1}$、$R^{5.2}$和$R^{5.3}$。

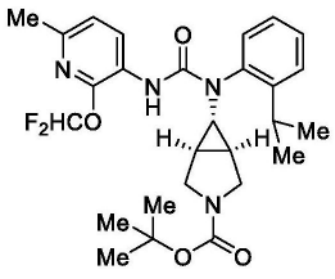
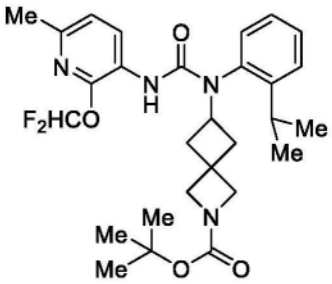
[0515] 在实施方案中,当R^{10}和R^2取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如,经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基或经取代的杂芳基)时,该部分被一个或多个由$R^{10.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{10.1}$取代基为经取代的时,$R^{10.1}$取代基被一个或多个由$R^{10.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{10.2}$取代基为经取代的时,$R^{10.2}$取代基被一个或多个由$R^{10.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,$R^{10.1}$、$R^{10.2}$和$R^{10.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{10.1}$、$R^{10.2}$和$R^{10.3}$。

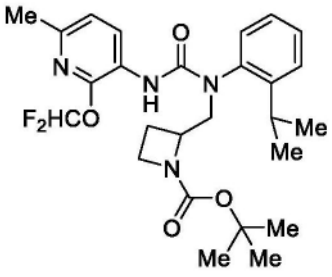
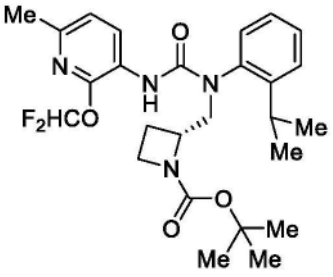
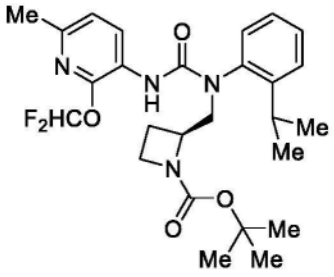
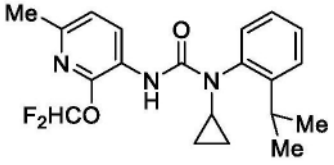
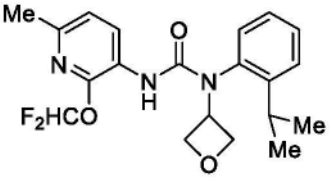
[0516] 在实施方案中,当R^{10}和R^2取代基任选地接合以形成经取代的部分(例如,经取代的环烷基、经取代的杂环烷基、经取代的芳基或经取代的杂芳基)时,该部分被一个或多个由$R^{2.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{2.1}$取代基为经取代的时,$R^{2.1}$取代基被一个或多个由$R^{2.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{2.2}$取代基为经取代的时,$R^{2.2}$取代基被一个或多个由$R^{2.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,$R^{2.1}$、$R^{2.2}$和$R^{2.3}$具有的值分别对应于$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中$R^{WW.1}$、$R^{WW.2}$和$R^{WW.3}$分别对应于$R^{2.1}$、$R^{2.2}$和$R^{2.3}$。

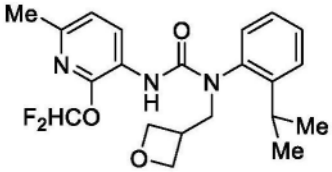
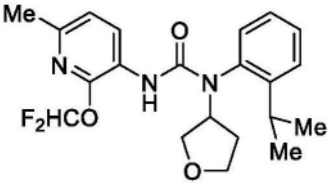
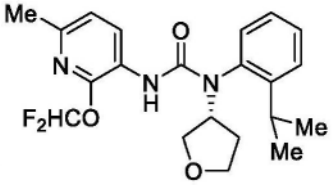
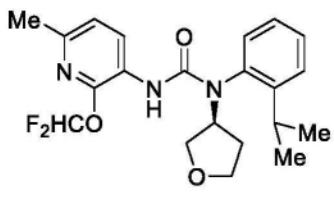
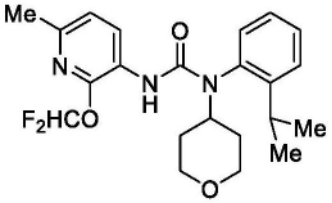
[0517] 在实施方案中,当L^1为经取代的时,L^1被一个或多个由$R^{L1.1}$表示的第一取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{L1.1}$取代基为经取代的时,$R^{L1.1}$取代基被一个或多个由$R^{L1.2}$表示的第二取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在实施方案中,当$R^{L1.2}$取代基为经取代的时,$R^{L1.2}$取代基被一

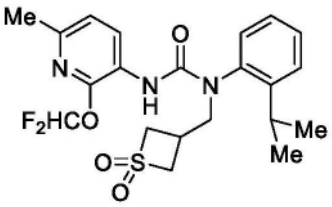
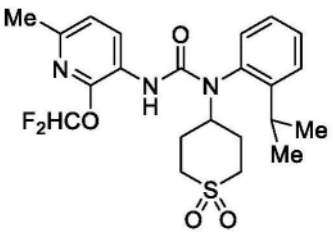
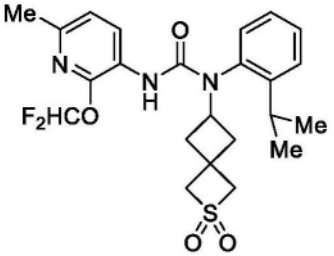
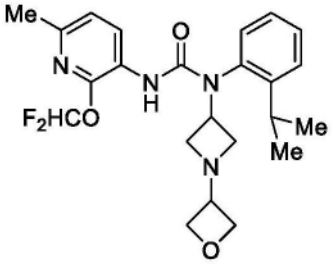
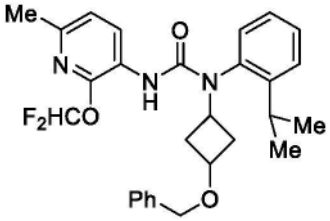
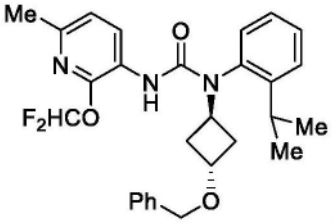
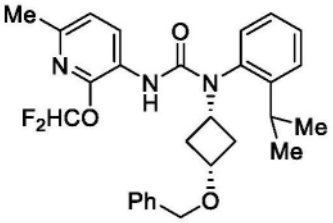
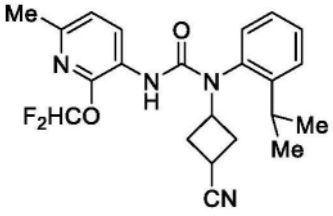
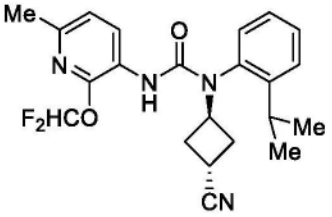
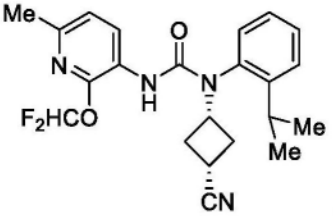
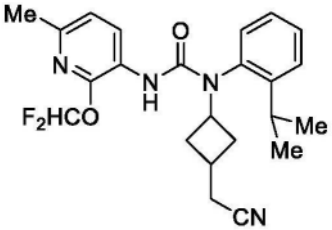
个或多个由$R^{L1.3}$表示的第三取代基取代,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释。在上述实施方案中,L^1、$R^{L1.1}$、$R^{L1.2}$和$R^{L1.3}$具有的值分别对应于L^{WW}、$R^{LWW.1}$、$R^{LWW.2}$和$R^{LWW.3}$的值,如上文“第一取代基”的描述中的定义部分中所解释,其中L^{WW}、$R^{LWW.1}$、$R^{LWW.2}$和$R^{LWW.3}$分别对应于L^1、$R^{L1.1}$、$R^{L1.2}$和$R^{L1.3}$。

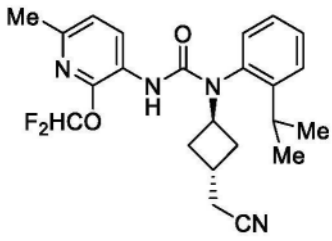
[0518] 在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。

中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为  。

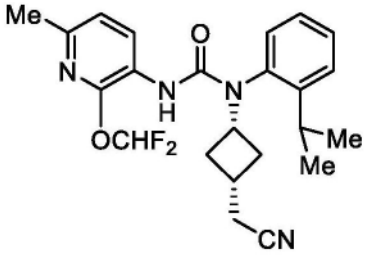
在实施方案中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为  。

在实施方案中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为  。

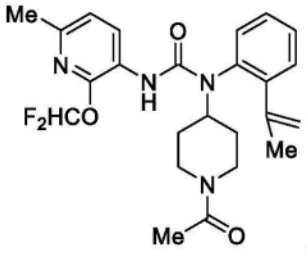
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为 



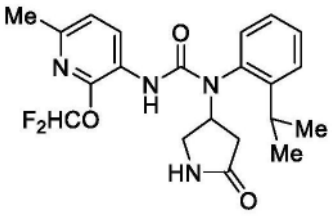
在实施方案中,化合物为



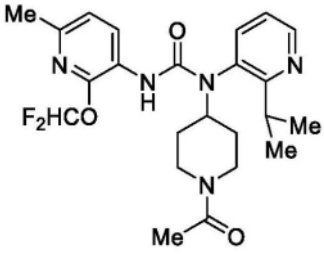
在实施方案中,化合物为



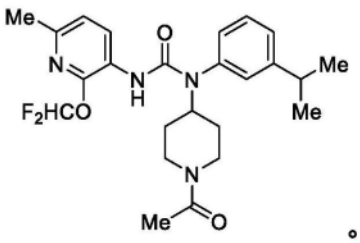
在实施方案中,化合物为



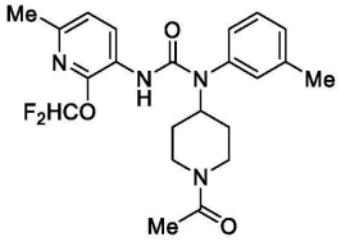
在实施方案中,化合物为



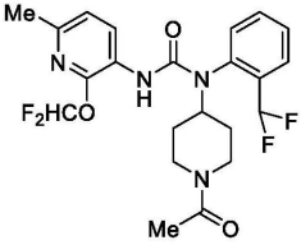
在实施方案中,化合物为



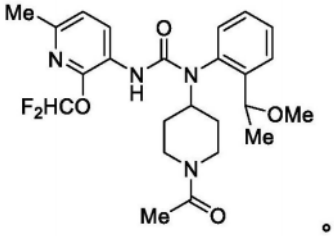
在实施方案中,化合物为



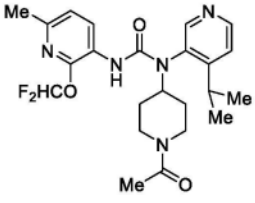
在实施方案中,化合物为



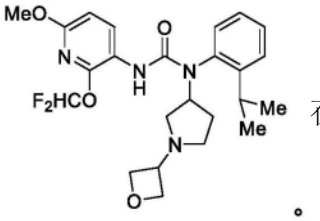
在实施方案中,化合物为



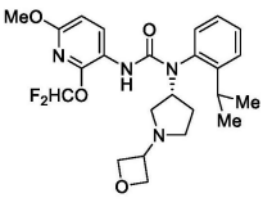
在实施方案中,化合物为



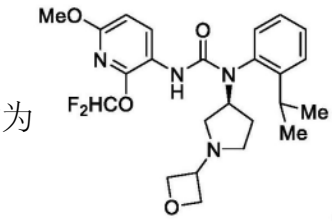
在实施方案中,化合物为



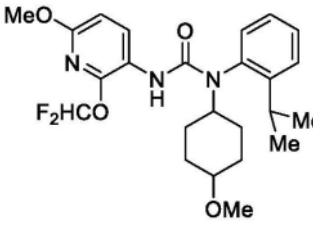
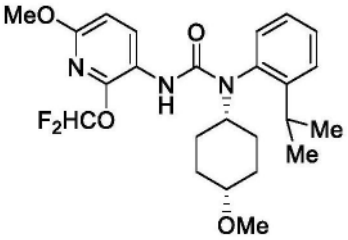
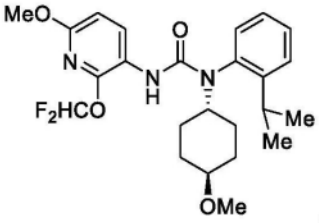
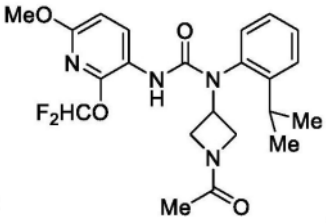
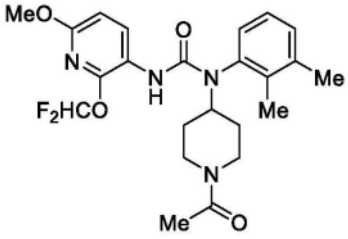
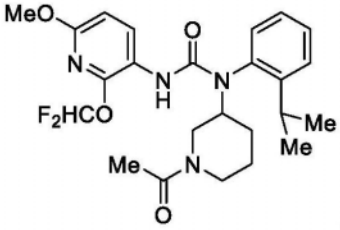
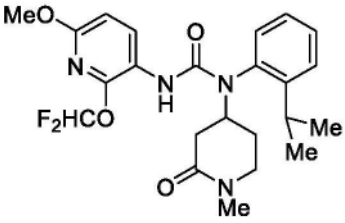
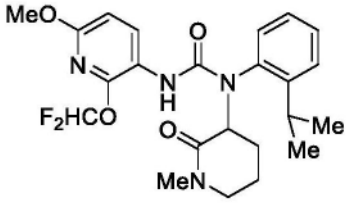
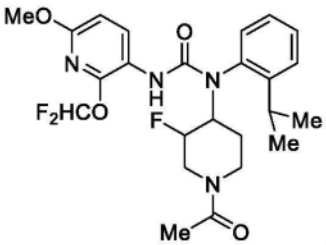
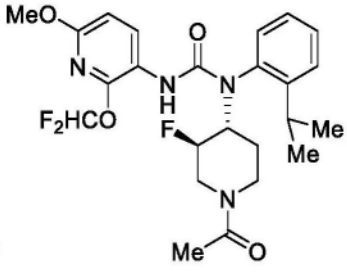
在实施方案中,化合物为

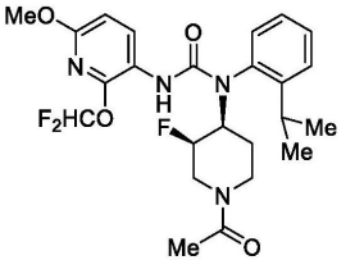


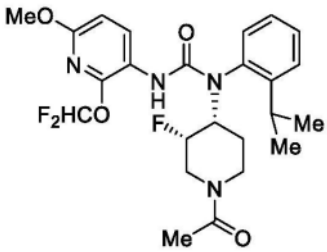
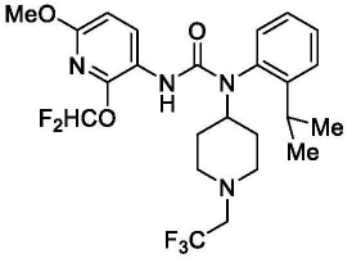
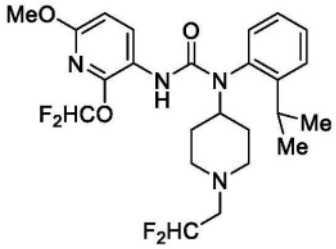
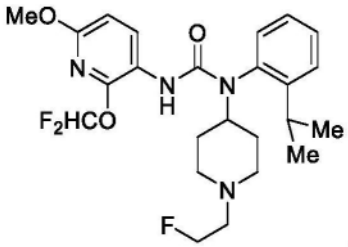
在实施方案中,化合物为

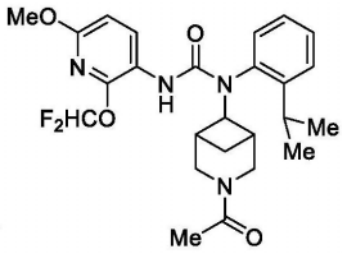


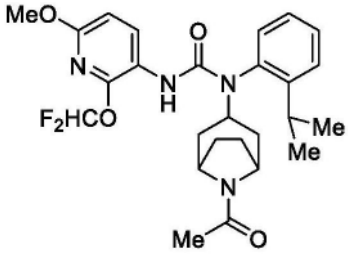
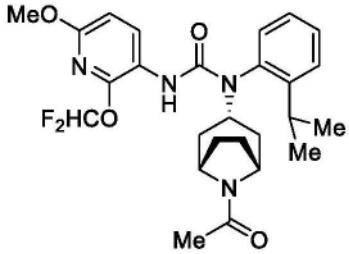
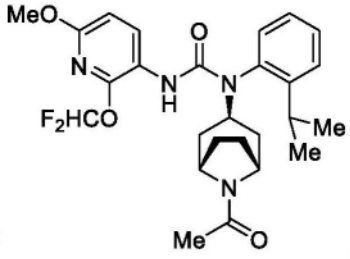
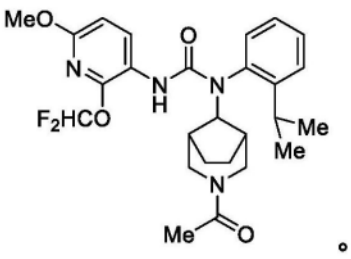
在实施方案中,化合物为

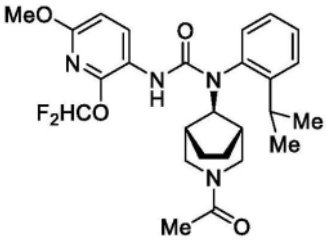
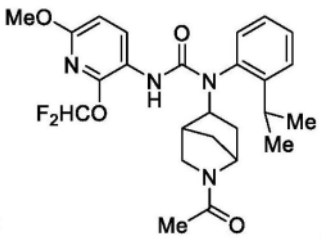
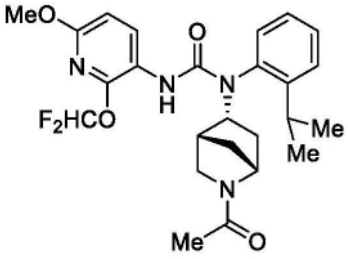
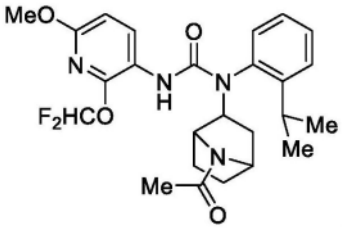
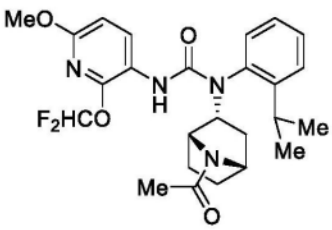
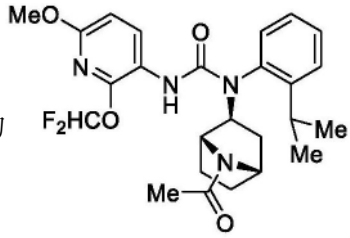
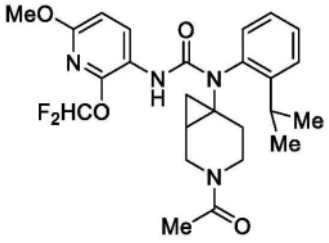
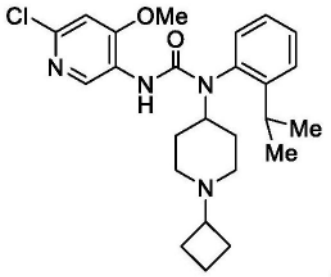
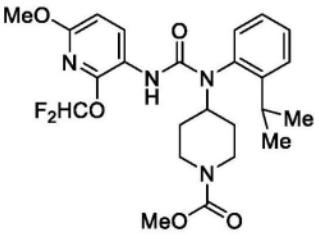
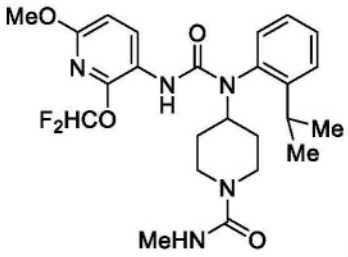
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为 

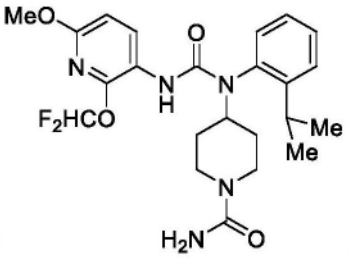
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为

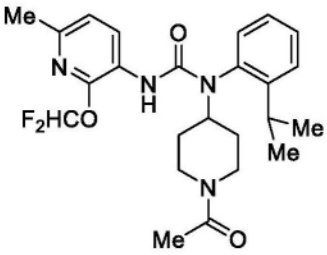
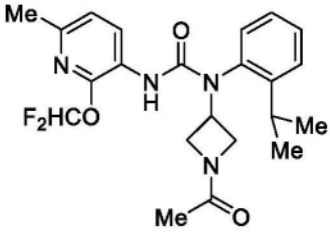
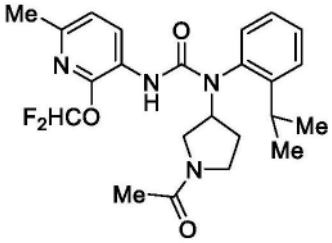
 在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为 

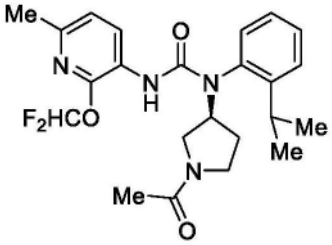
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为

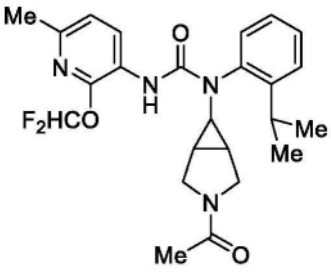
 在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为 

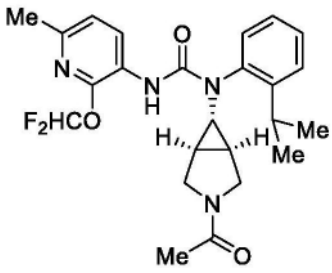
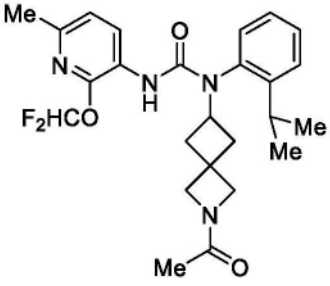
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为 

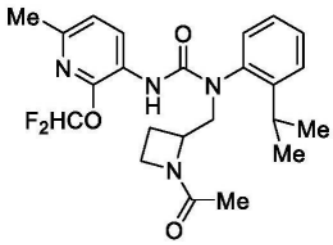
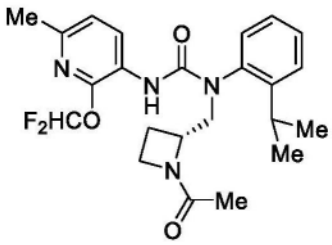
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为 。

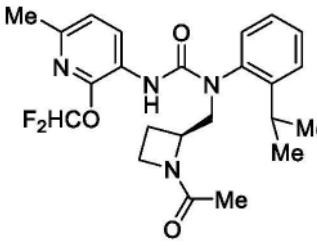
 在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  。

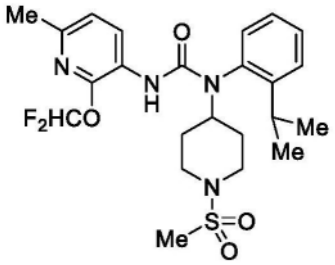
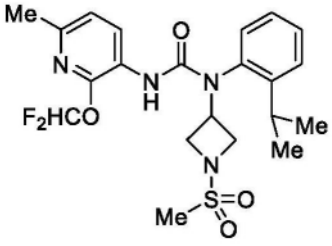
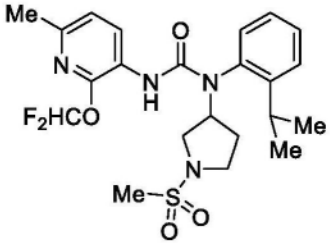
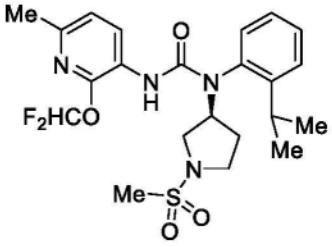
在实施方案中,化合物为  。

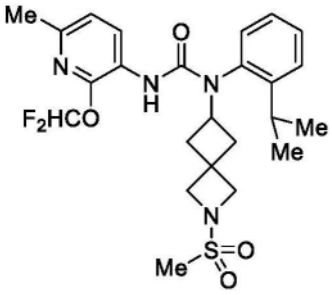
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为 。

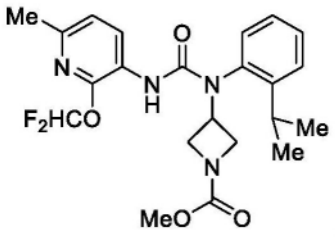
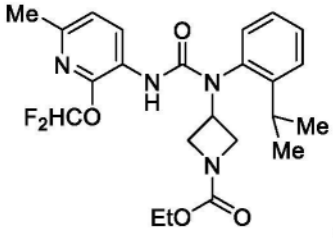
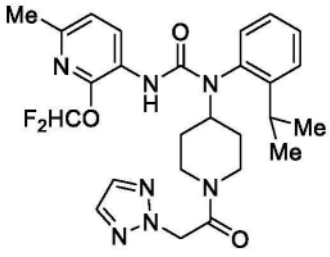
 在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为 。

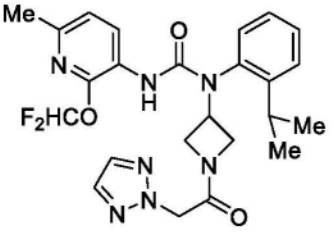
 在实施方案中,化合物为  。

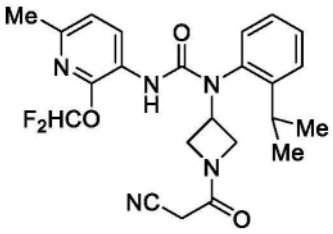
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为

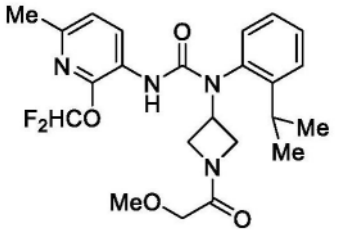
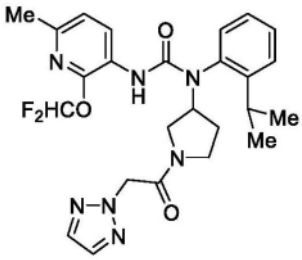
 在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为 

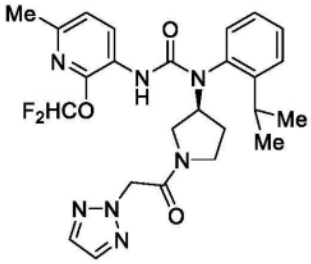
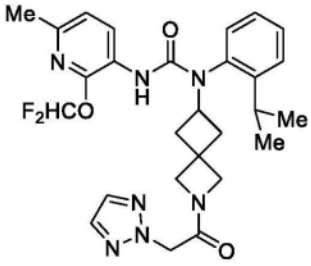
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为

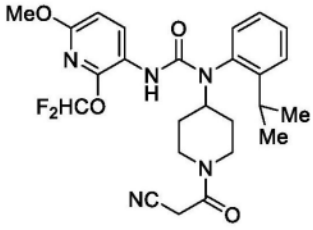
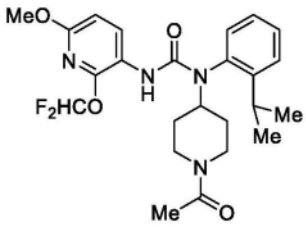
 在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为 

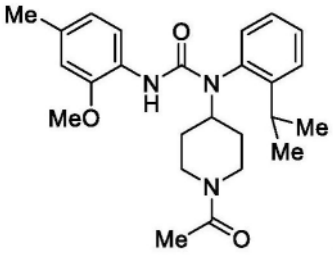
在实施方案中,化合物为 

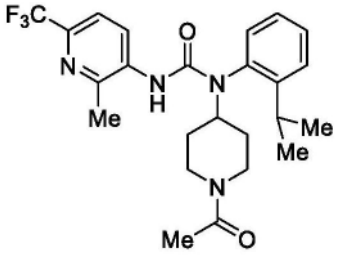
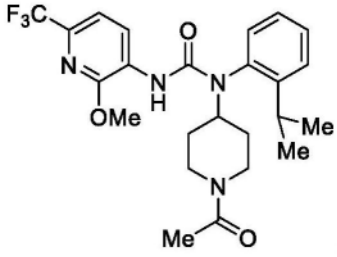
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为 。

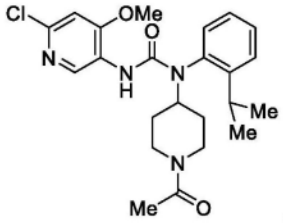
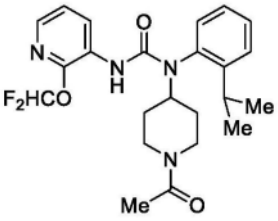
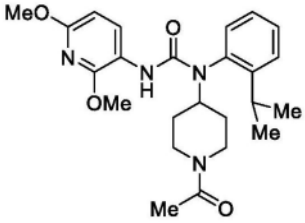
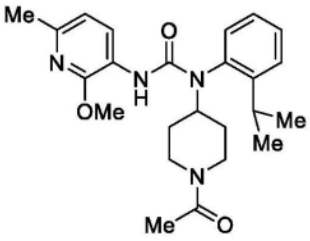
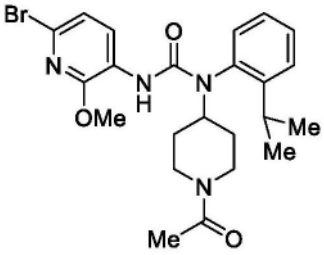
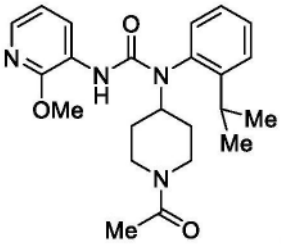
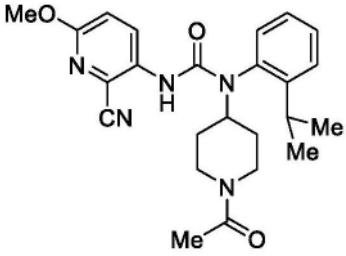
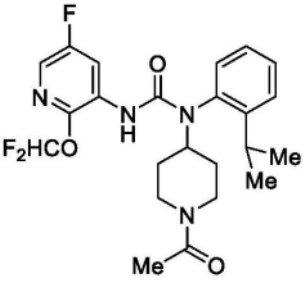
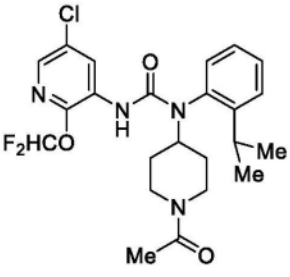
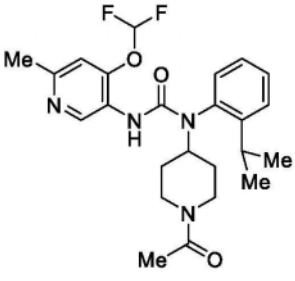
 在实施方案中,化合物为  在实施方案中, 。

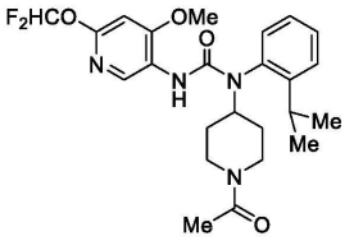
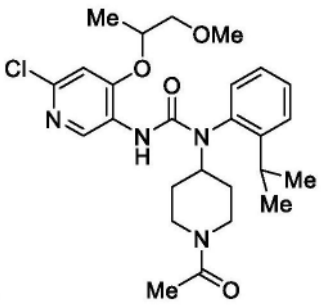
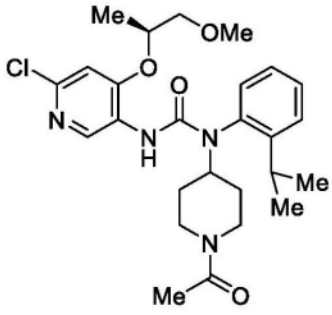
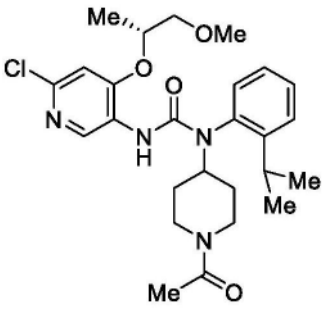
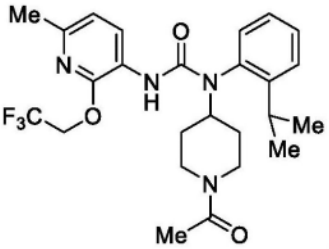
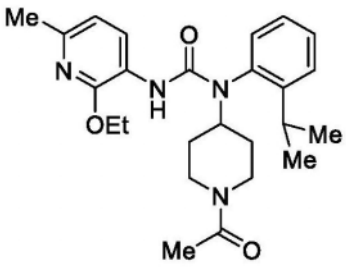
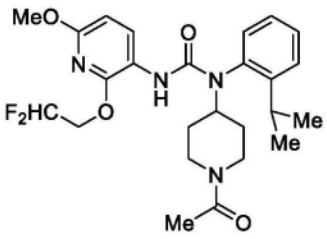
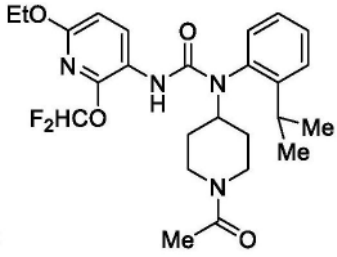
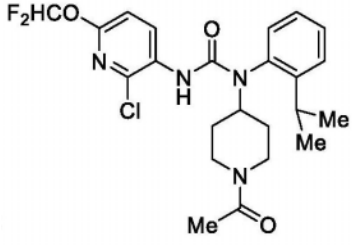
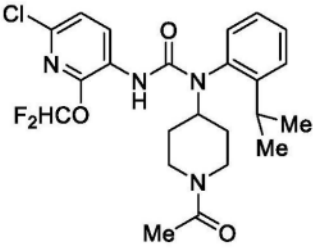
化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中, 。

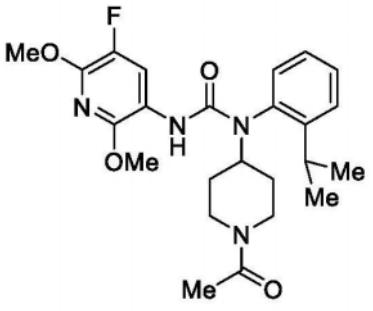
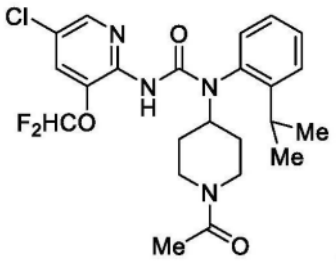
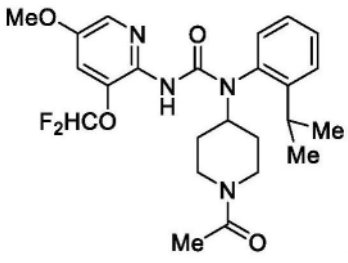
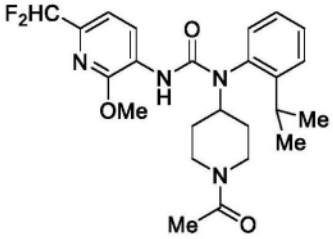
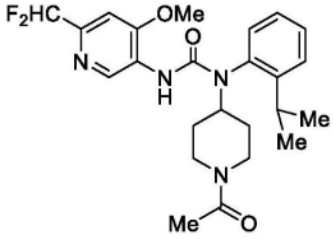
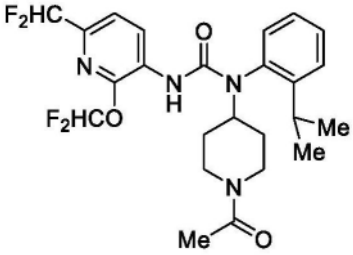
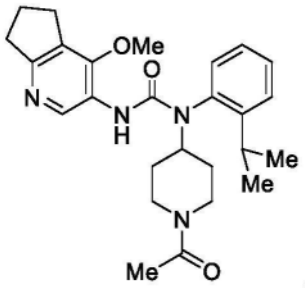
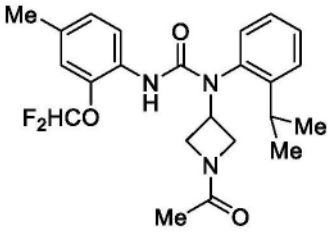
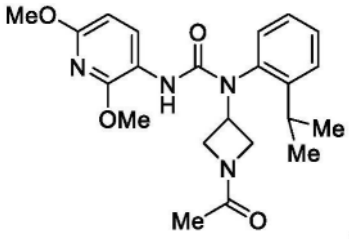
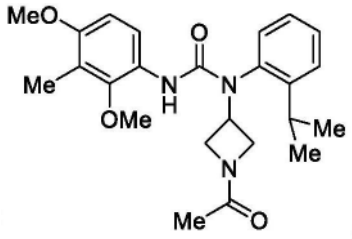
 在实施方案中,化合物为  。

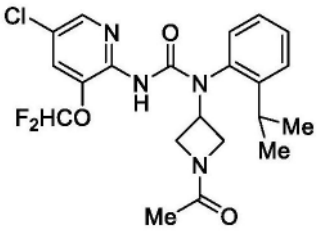
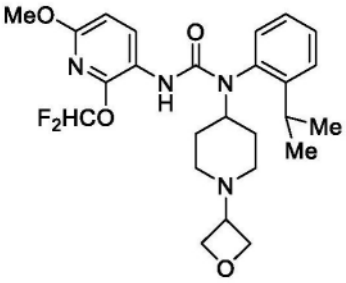
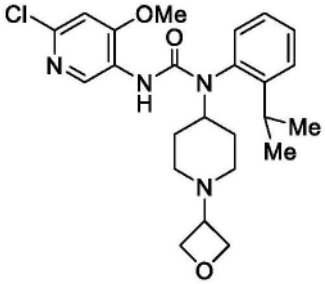
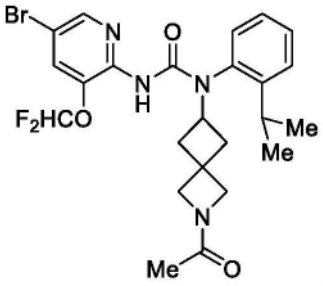
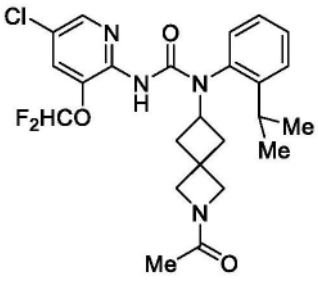
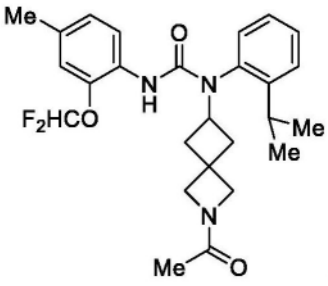
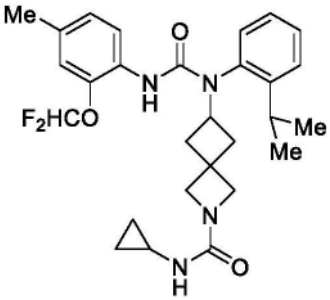
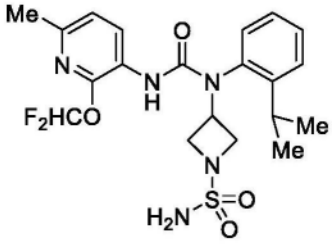
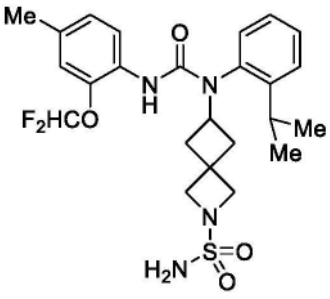
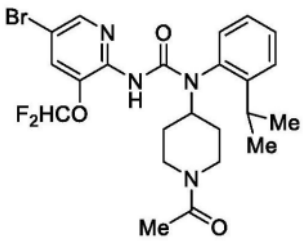
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为 。

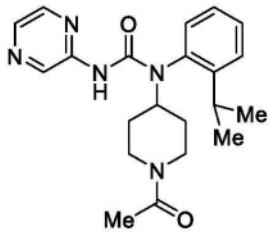
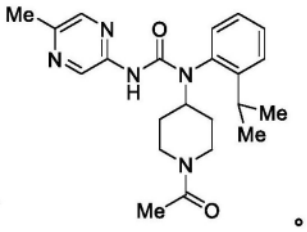
 在实施方案中,化合物为  在实施方案中, 。

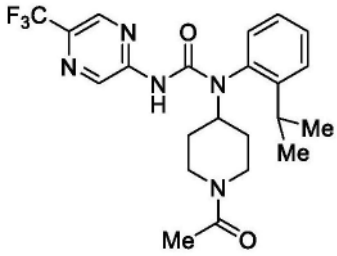
中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。

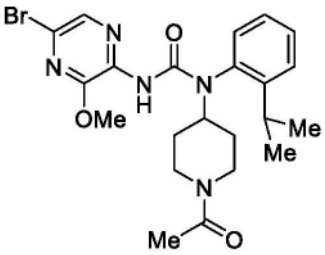
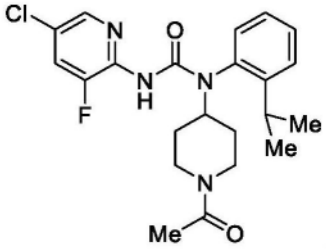
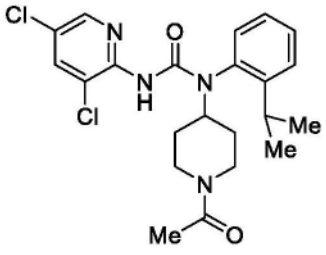
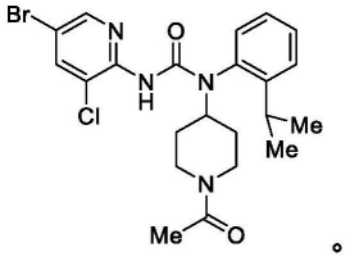
实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为 

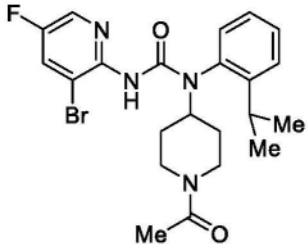
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在

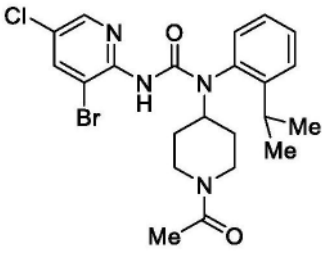
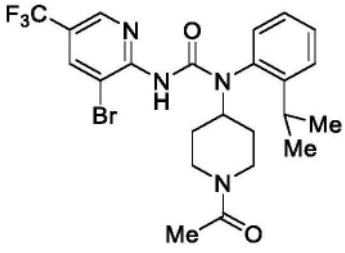
实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为

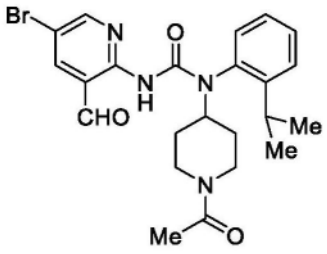
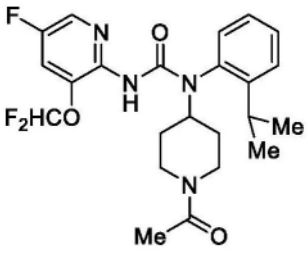
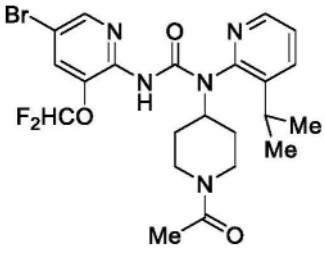
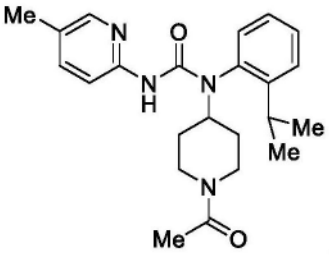
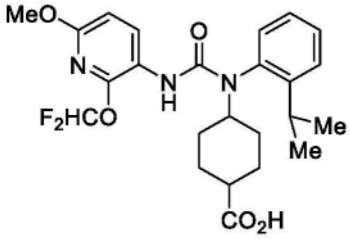
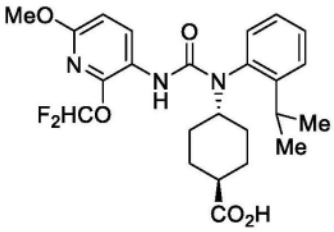
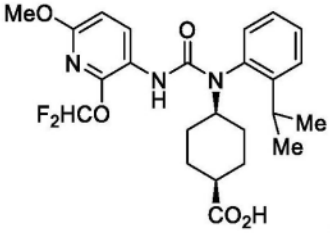
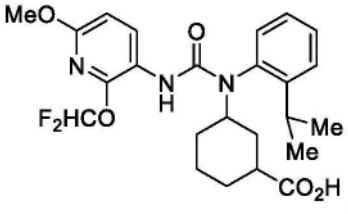
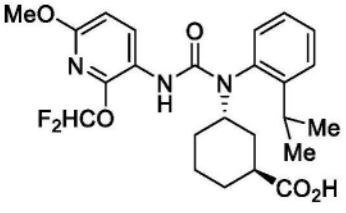
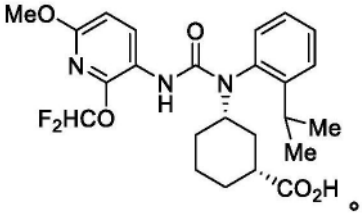
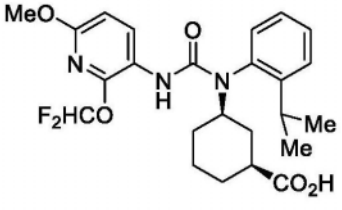
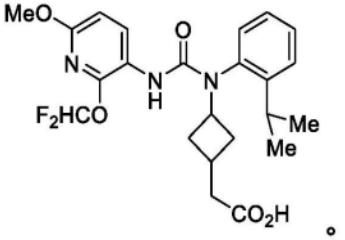
实施方案中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为  。

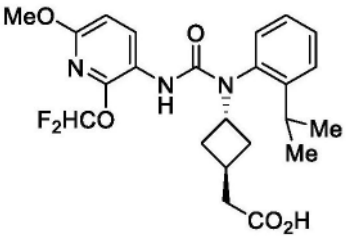
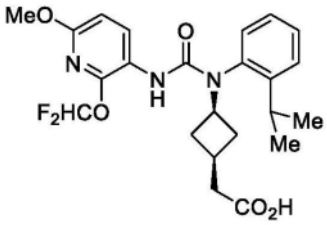
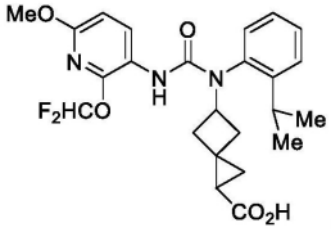
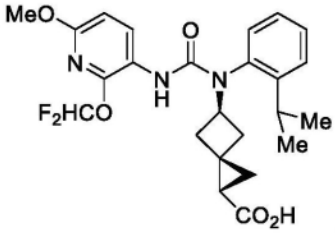
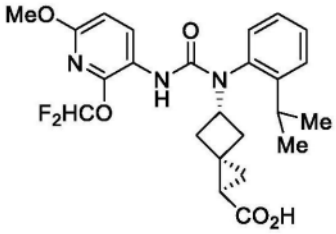
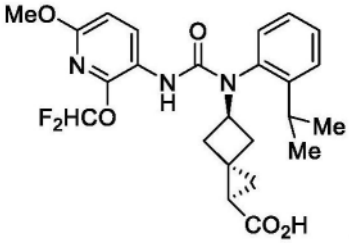
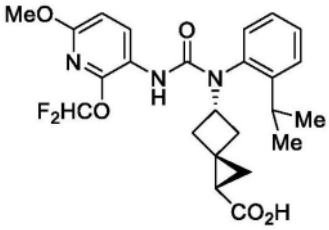
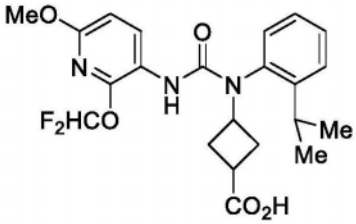
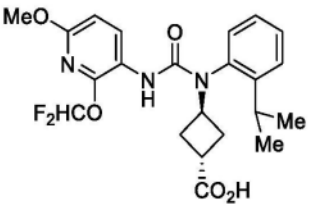
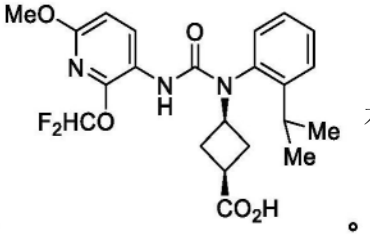
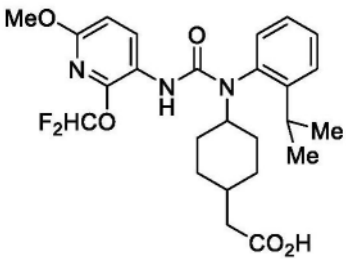
在实施方案中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为

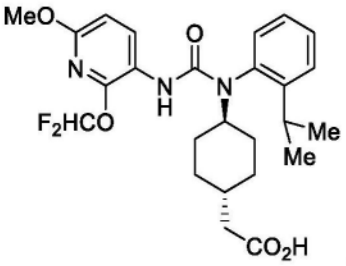
 。 在实施方案中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为  。

在实施方案中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为

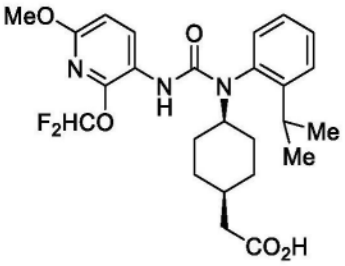
 。 在实施方案中,化合物为  。

中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为 

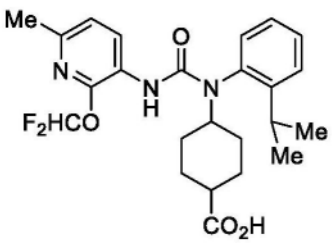
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为 



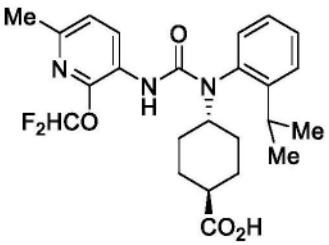
在实施方案中,化合物为



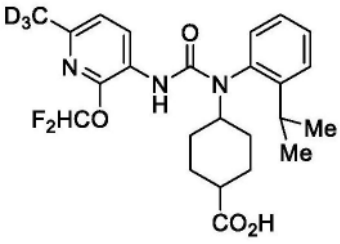
在实施方案中,化合物为



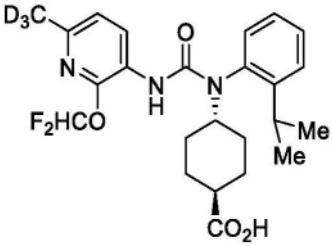
在实施方案中,化合物为



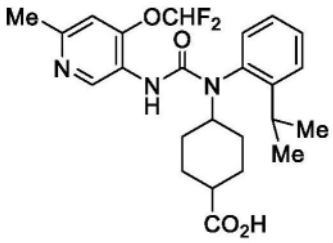
在实施方案中,化合物为



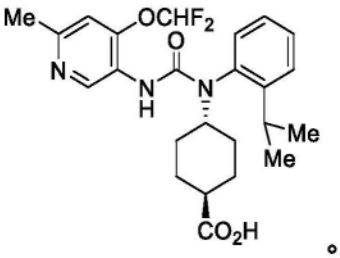
在实施方案中,化合物为



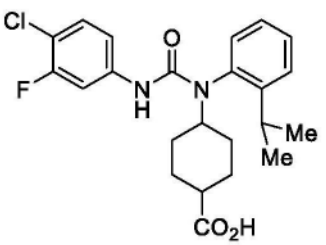
在实施方案中,化合物为



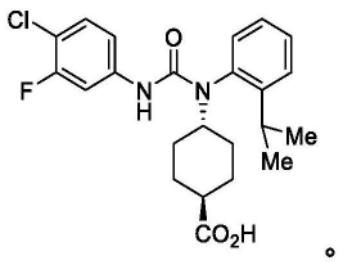
在实施方案中,化合物为

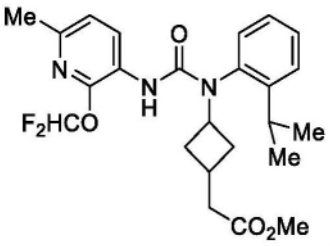
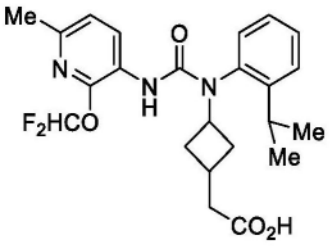
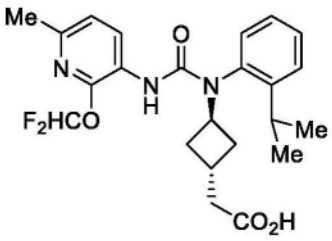
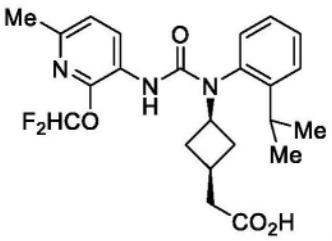
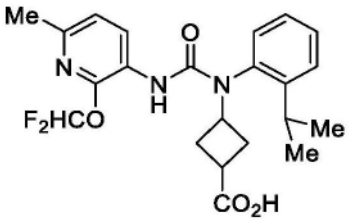
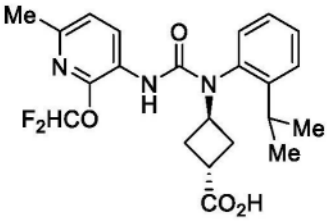
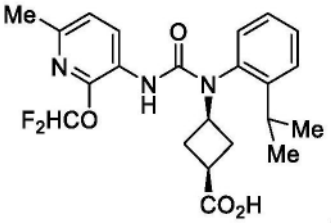
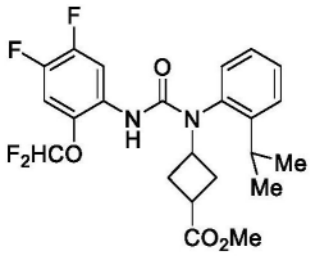
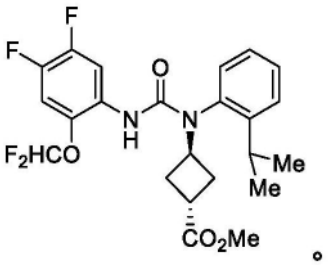
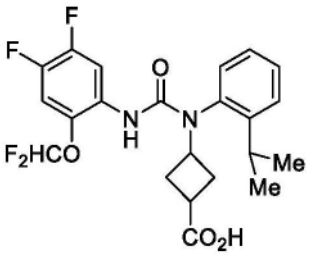


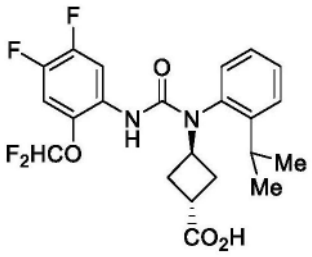
在实施方案中,化合物为



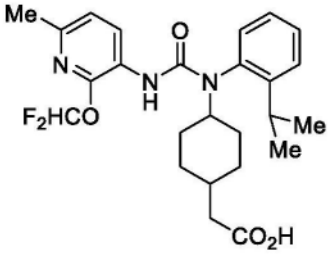
在实施方案中,化合物为



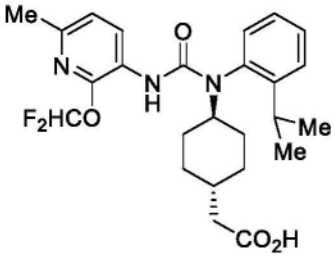

在实施方案中,化合物为

在实施方案中,化合物为

在实施方案中,化合物为

在实施方案中,化合物为

在实施方案中,化合物为

在实施方案中,化合物为

在实施方案中,化合物为

在实施方案中,化合物为

在实施方案中,化合物为

在实施方案中,化合物为



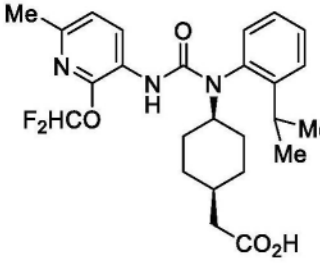
在实施方案中,化合物为



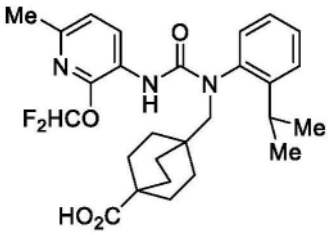
在实施方案中,化合物为



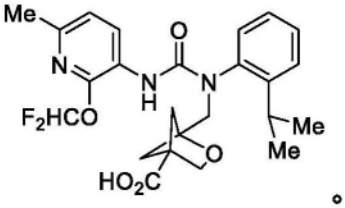
在实施方案中,化合物为



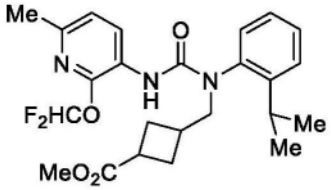
在实施方案中,化合物为



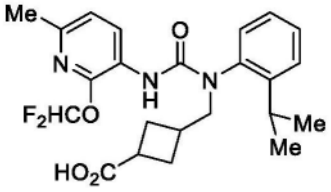
在实施方案中,化合物为



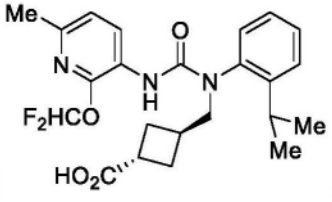
在实施方案中,化合物为



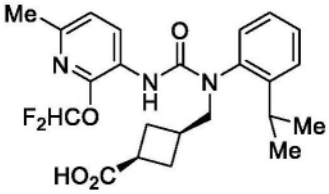
在实施方案中,化合物为



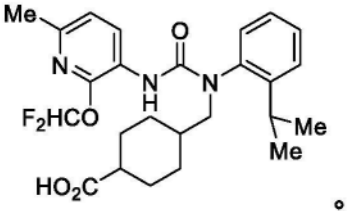
在实施方案中,化合物为



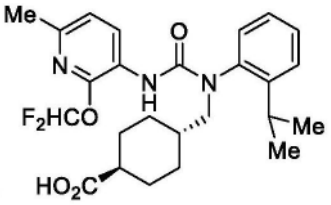
在实施方案中,化合物为

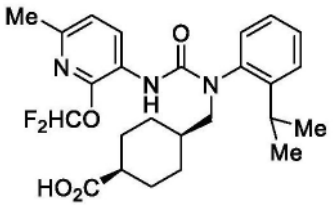
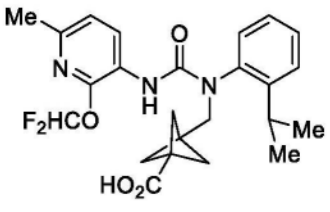


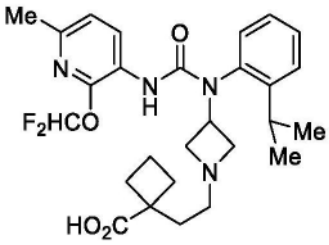
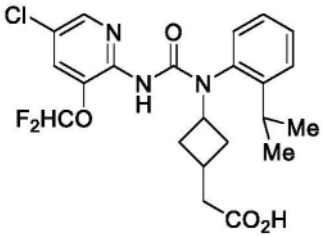
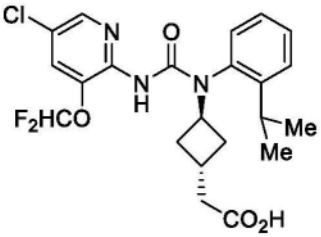
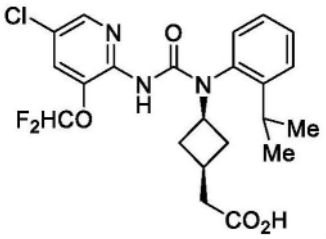
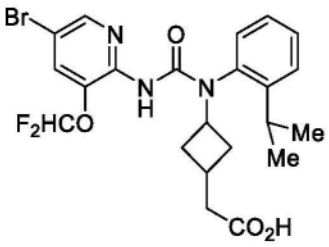
在实施方案中,化合物为

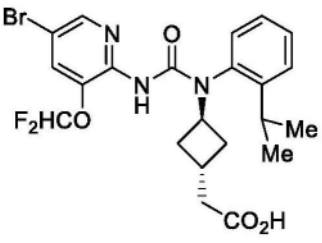
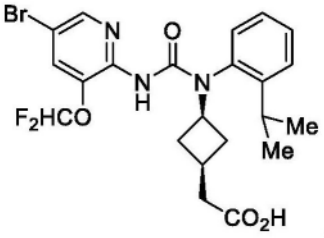
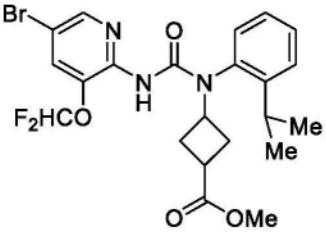
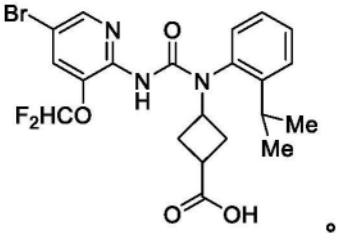


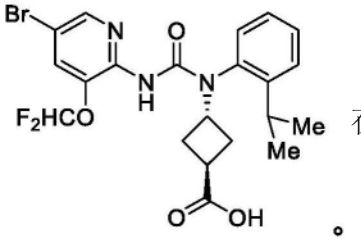
在实施方案中,化合物为

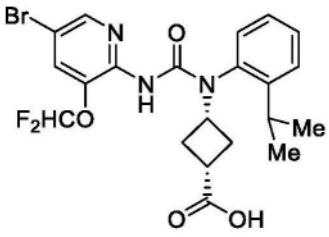


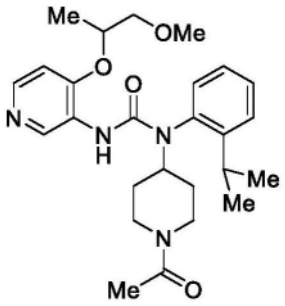
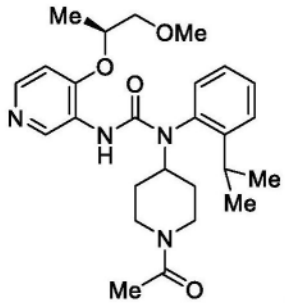
中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为  。

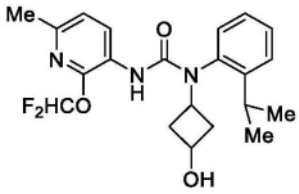
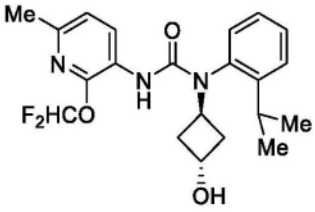
在实施方案中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为  。

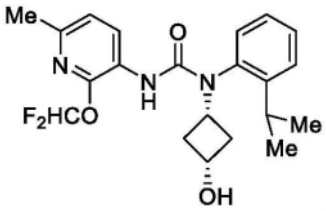
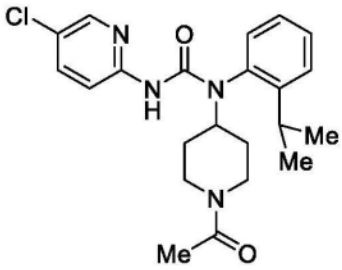
在实施方案中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为  。

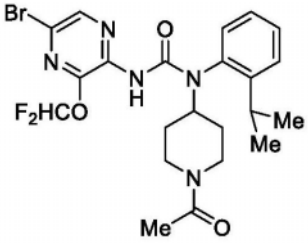
中,化合物为 。 在实施方案中,化合物为  。

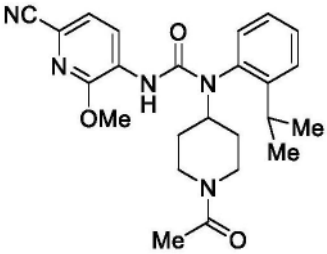
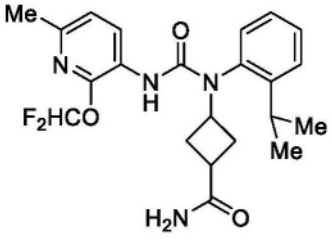
实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为

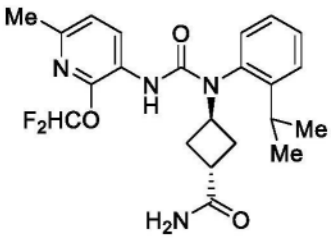
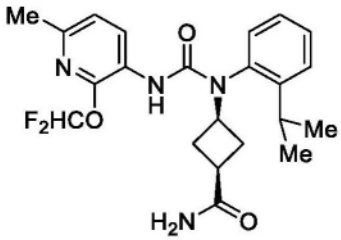
 在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合

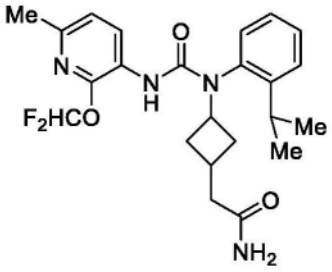
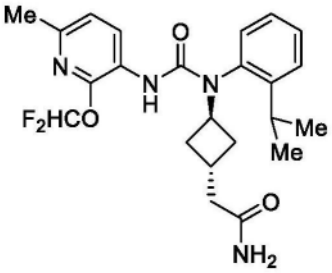
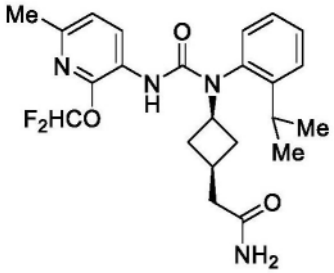
物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案

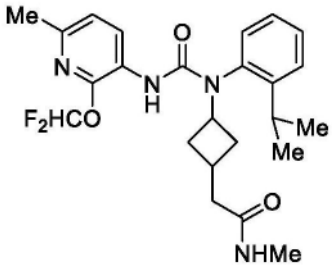
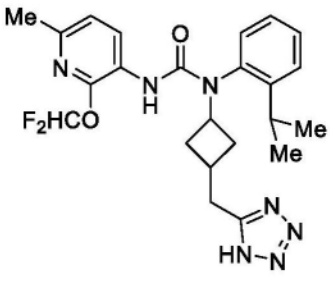
中,化合物为  在实施方案中,化合物为 

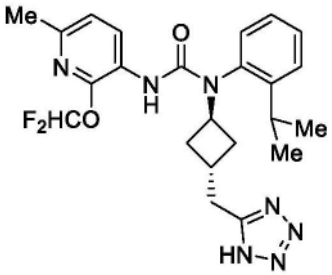
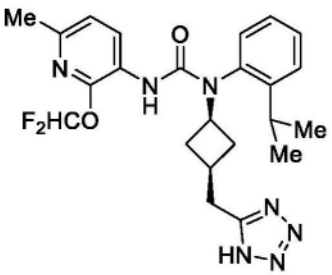
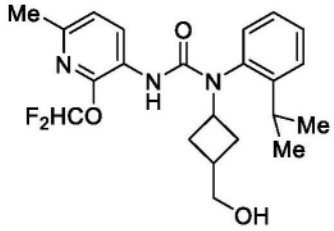
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为

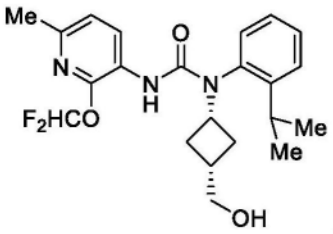
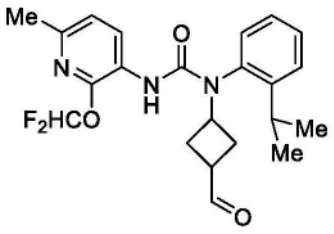
 在实施方案中,化合物为  在实施方案

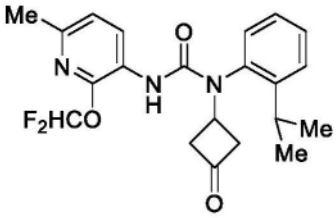
中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为  。

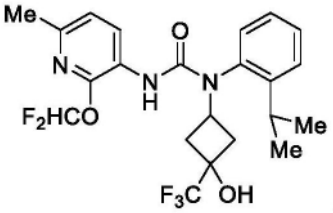
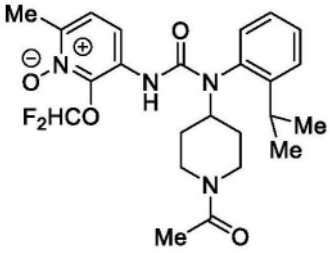
在实施方案中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为  。 在实施方案

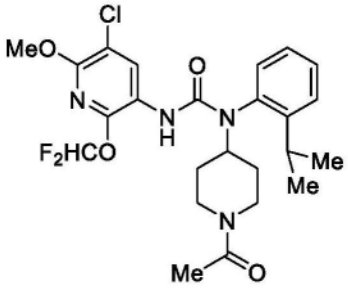
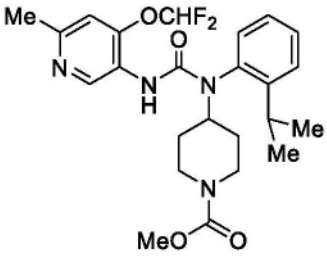
中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为  。

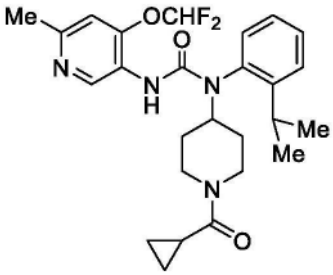
在实施方案中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为  。 在实施方案中,化合物为  。 在实施方案

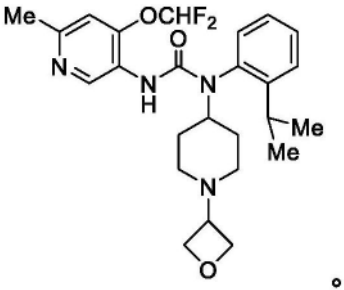
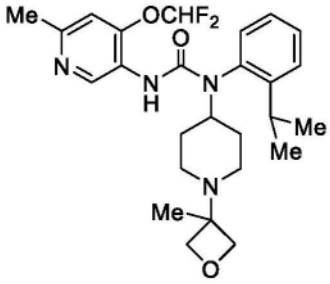
中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。

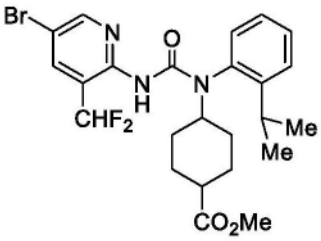
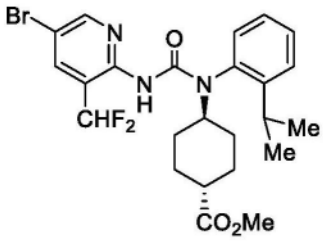
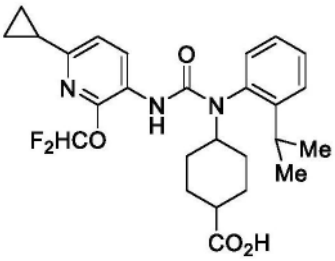
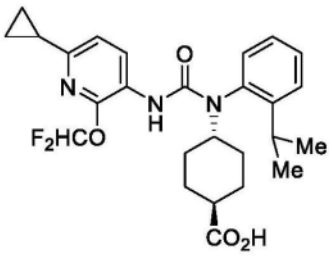
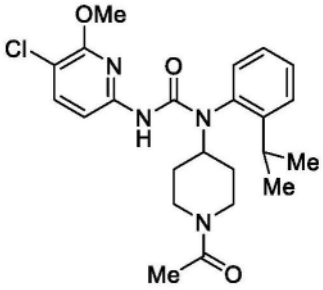
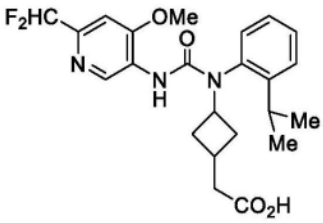
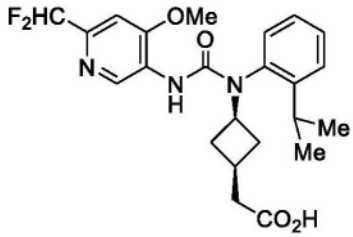
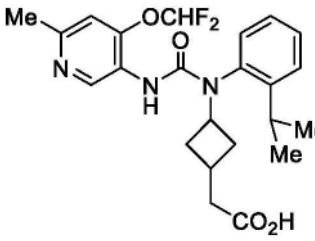
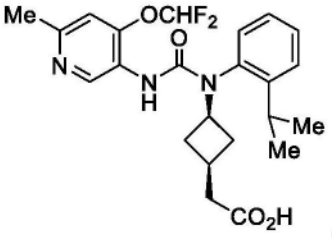
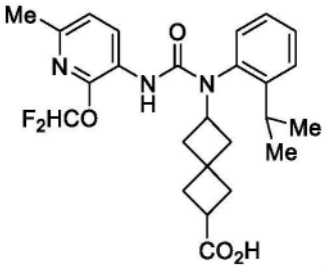
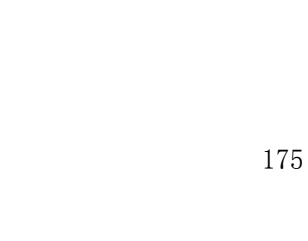
在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为

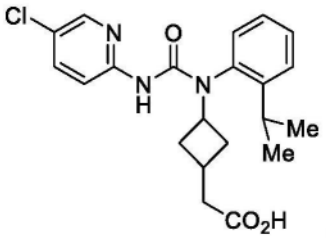
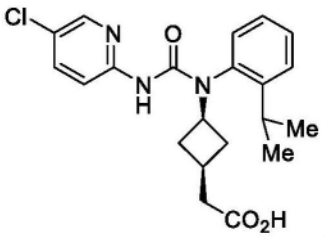
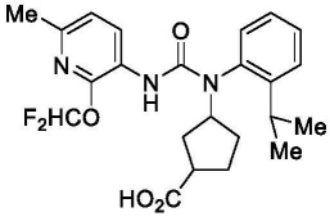
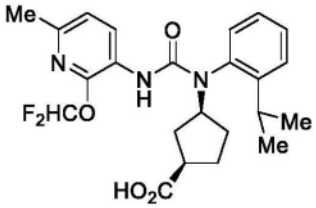
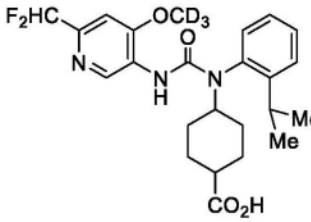
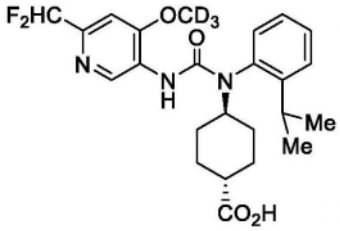
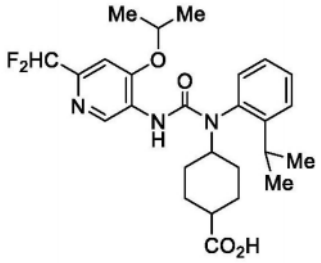
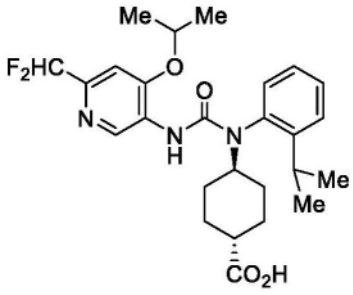
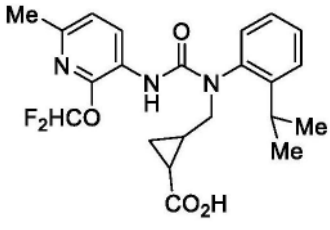
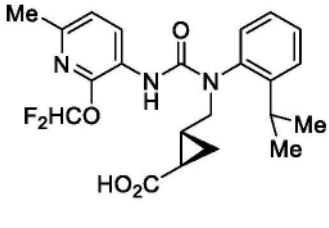
 。在实施方案中,化合物为  。在实施方案

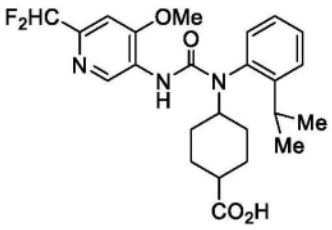
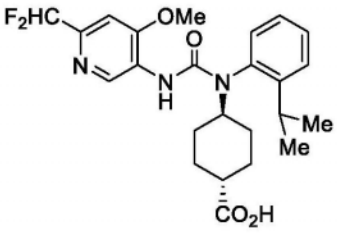
中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。

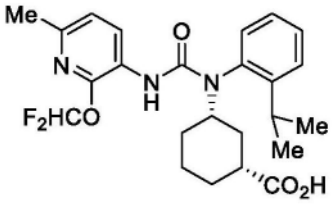
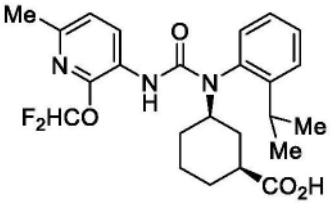
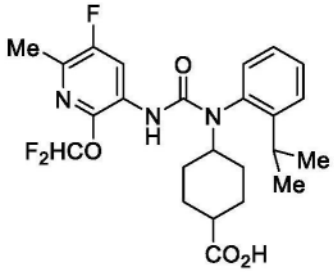
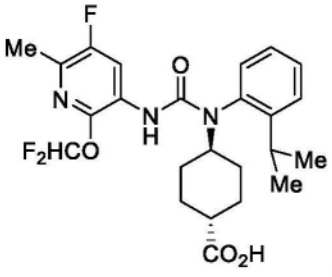
在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为

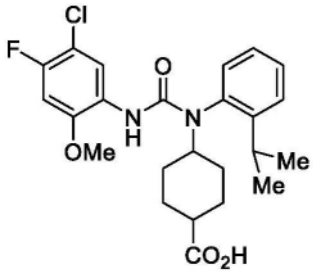
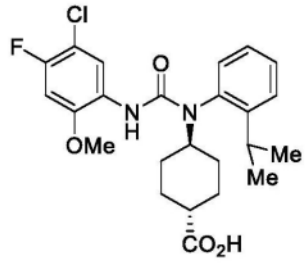
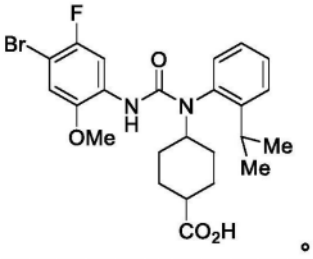
 。在实施方案中,化合物为  。在实施方案

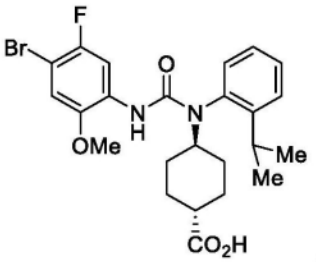
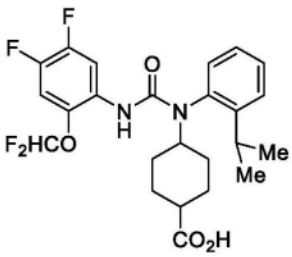
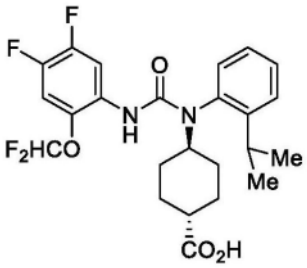
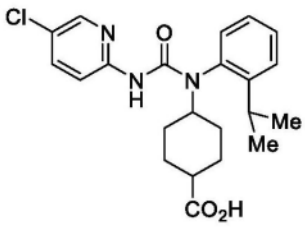
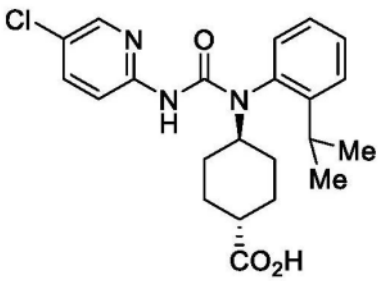
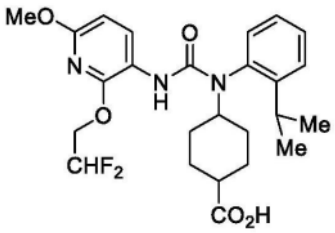
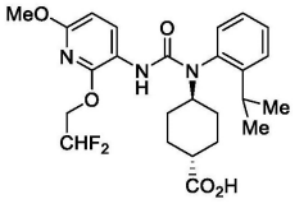
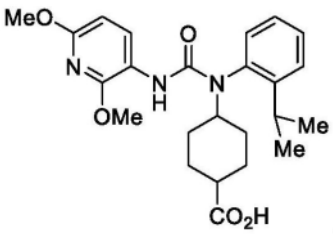
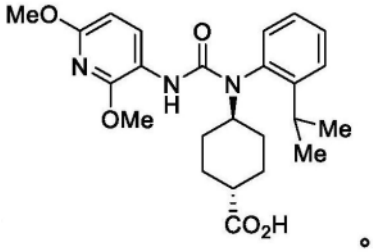
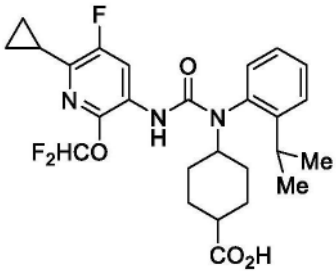
中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为 

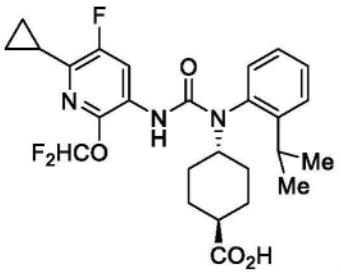
中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为 

中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。

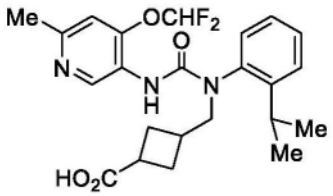
在实施方案中,化合物为 。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。

在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。

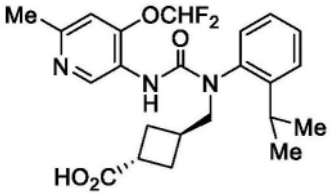
合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为 



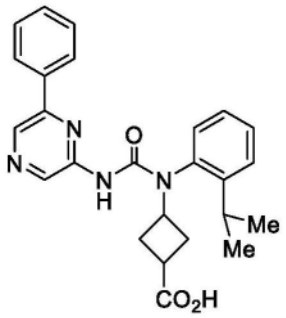
在实施方案中,化合物为



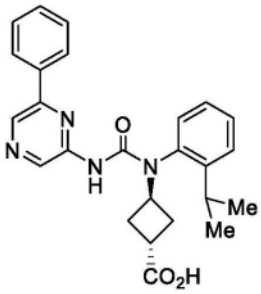
在实施方案中,化合物为



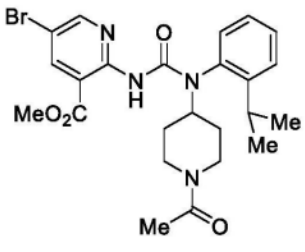
在实施方案中,化合物为



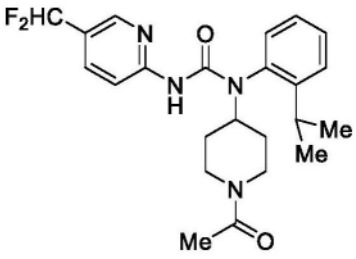
在实施方案中,化合物为



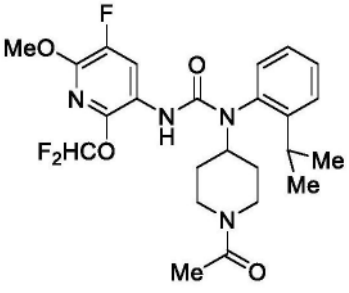
在实施方案中,化合物为



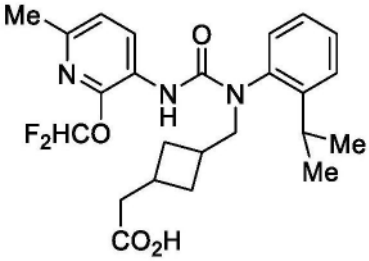
在实施方案中,化合物为



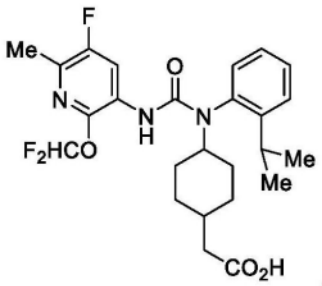
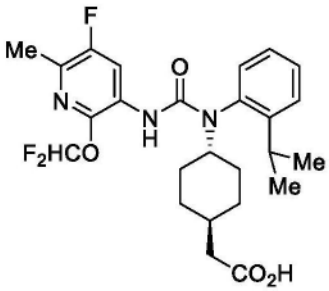
在实施方案中,化合物为

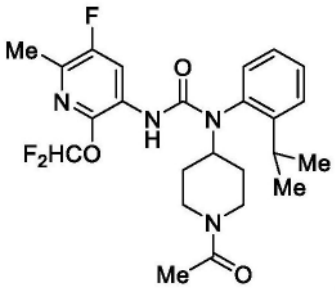


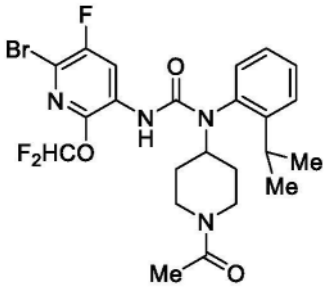
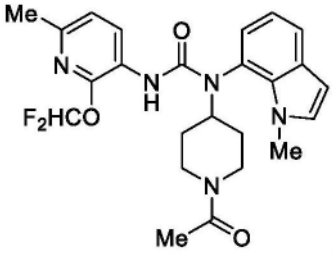
在实施方案中,化合物为

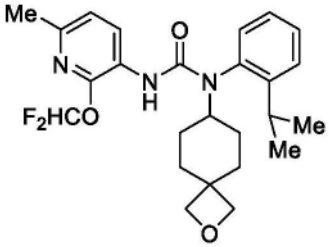
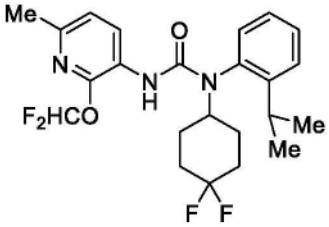


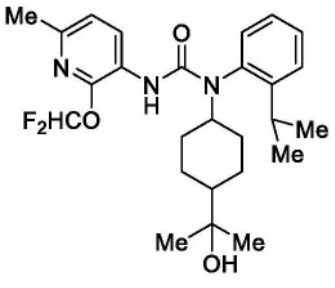
在实施方案中,化合物为

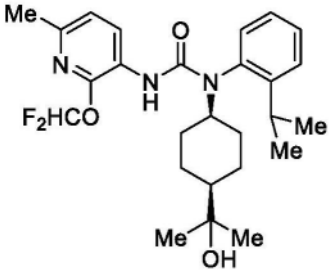
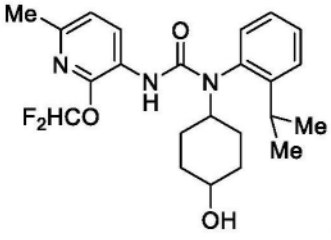
案中,化合物为  在实施方案中,化合物为 

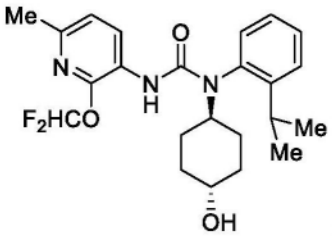
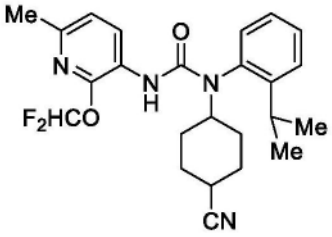
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为

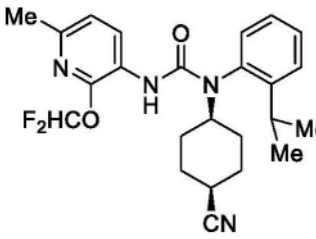
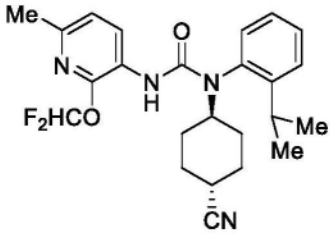
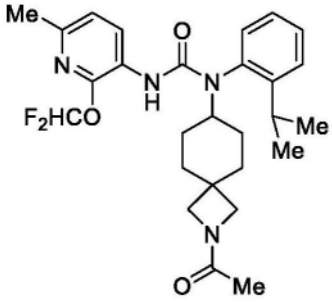
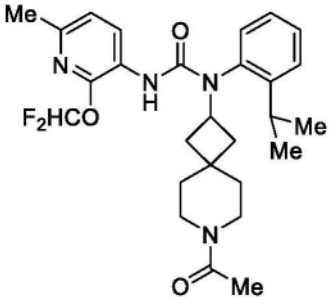
 在实施方案中,化合物为  在实施方案

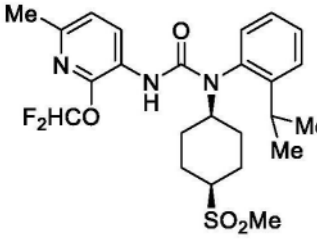
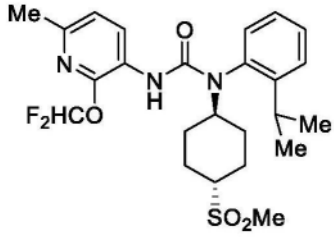
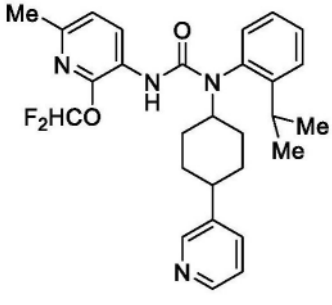
中,化合物为  在实施方案中,化合物为 

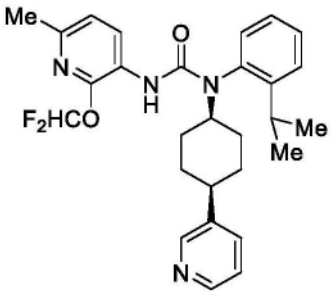
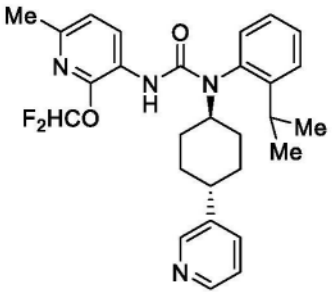
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为

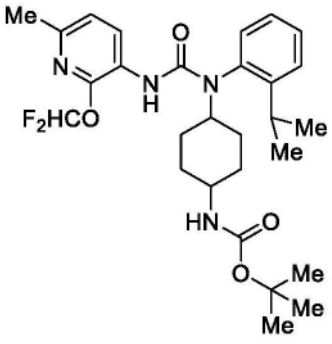
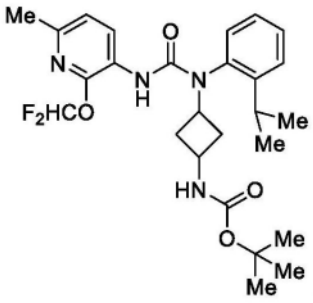
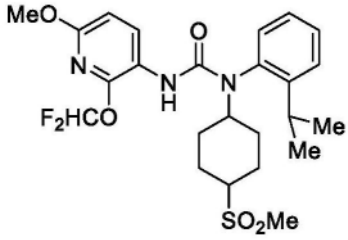
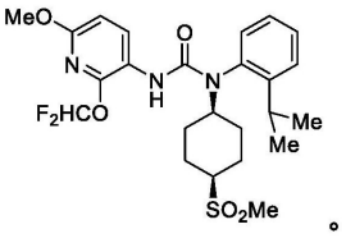
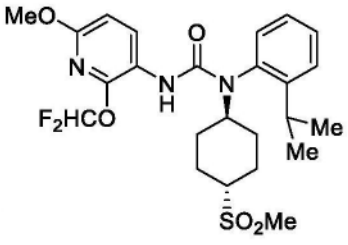
 在实施方案中,化合物为  在实施方案

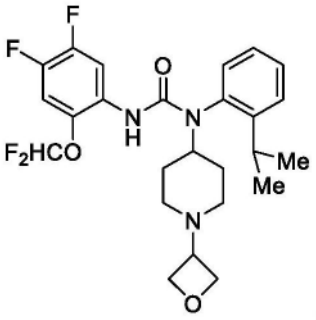
中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。

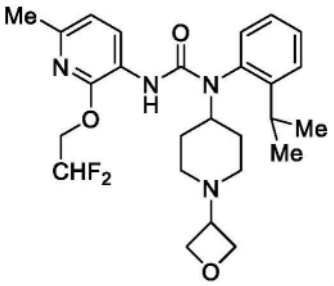
在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。

在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。

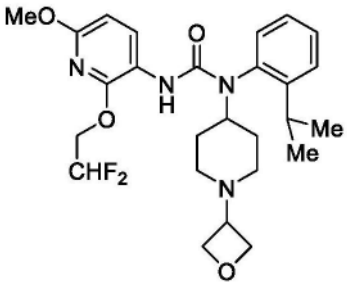
中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。

在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。

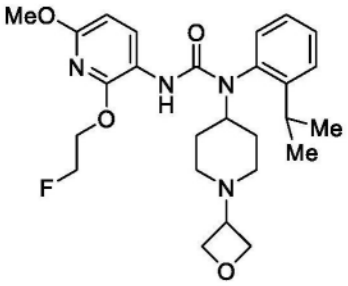
在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为 。



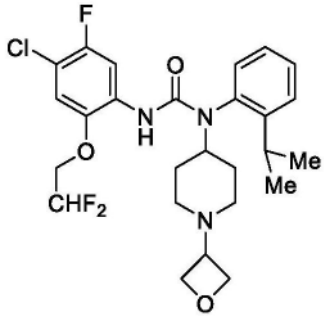
在实施方案中,化合物为



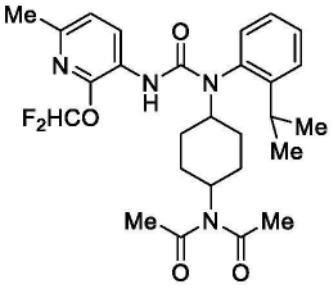
在实施方案中,化合物为



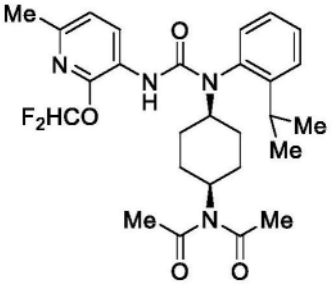
在实施方案中,化合物为



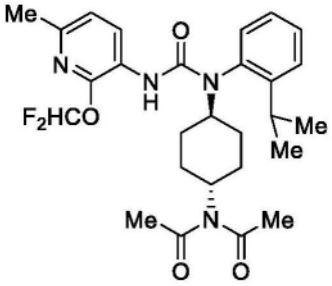
在实施方案中,化合物为



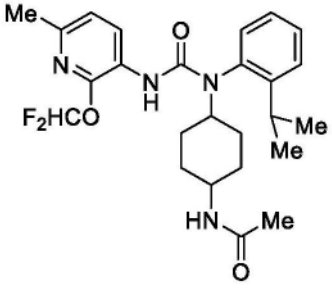
在实施方案中,化合物为



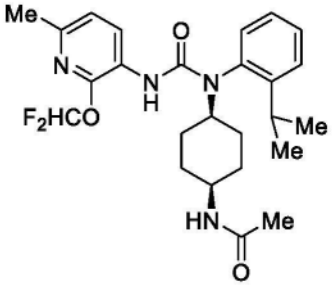
在实施方案中,化合物为

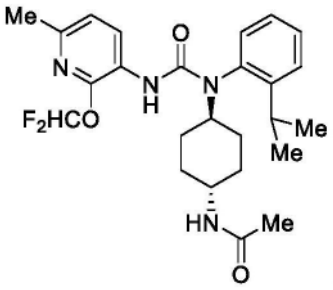
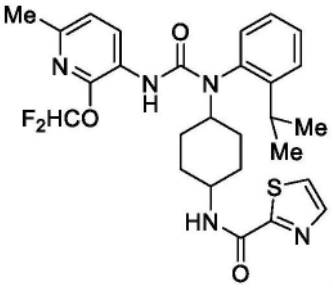
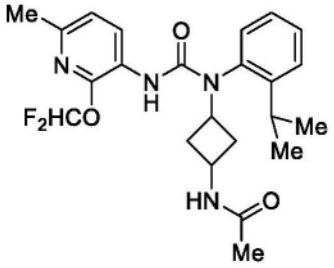
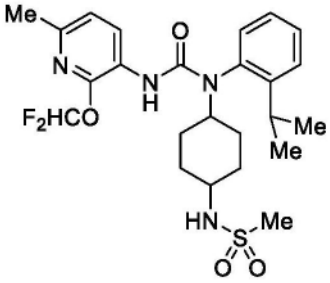
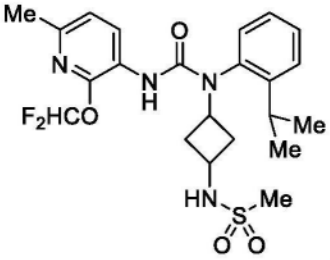
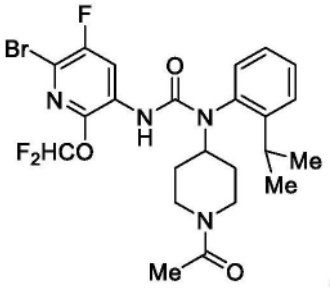
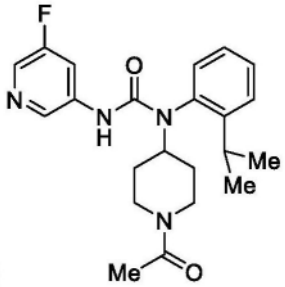
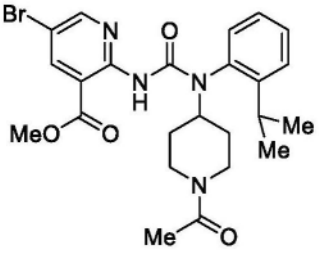


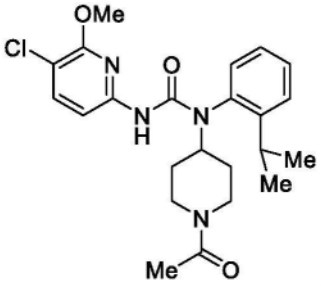
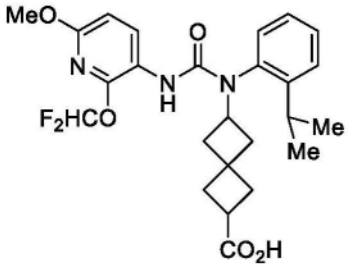
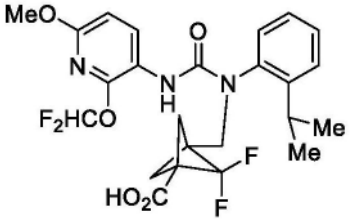
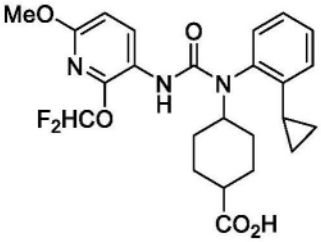
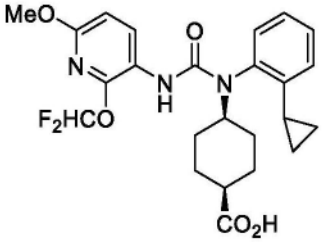
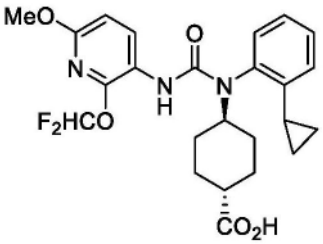
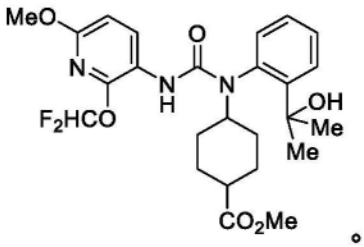
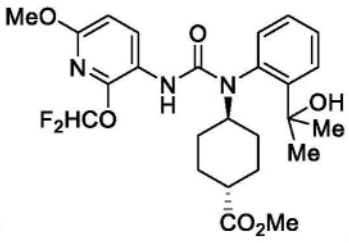
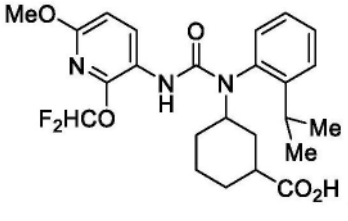
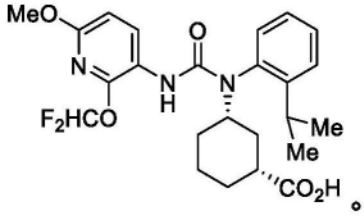
在实施方案中,化合物为

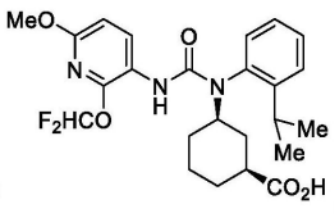
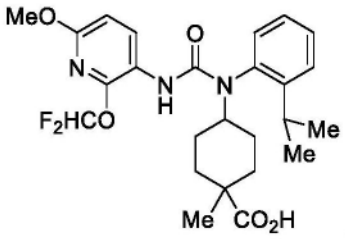


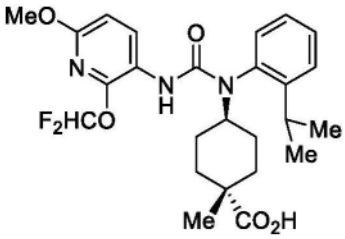
在实施方案中,化合物为

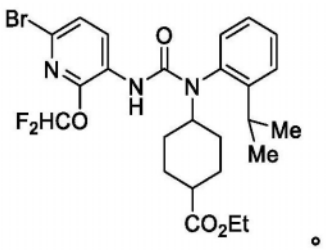
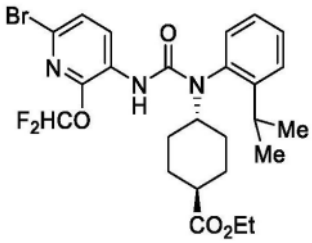
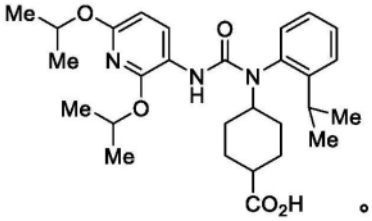


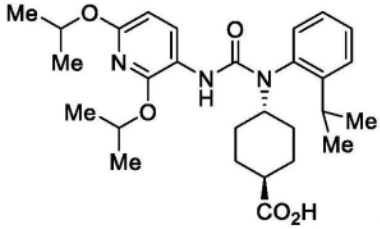
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化

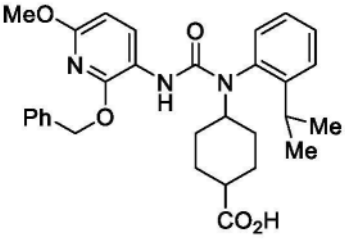
合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案

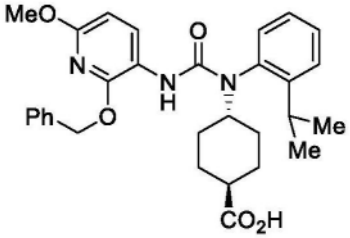
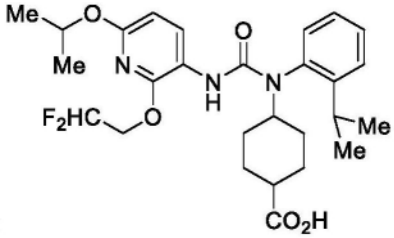
中,化合物为  在实施方案中,化合物为  。

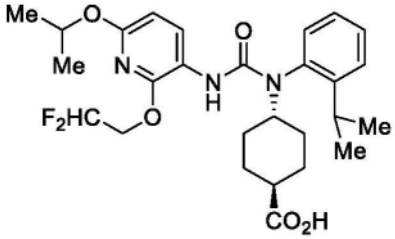
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为 。

 在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  。

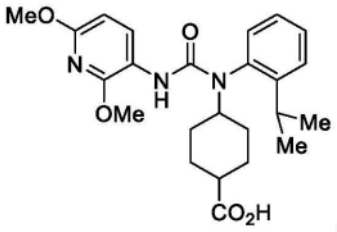
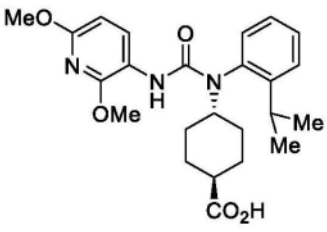
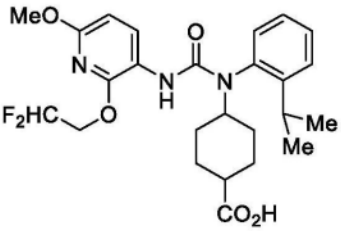
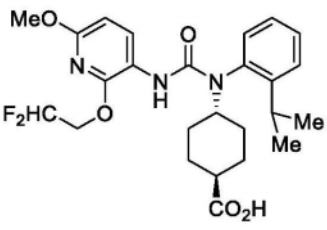
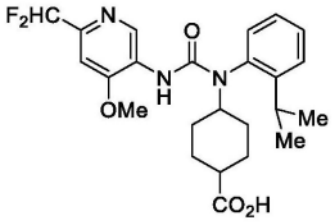
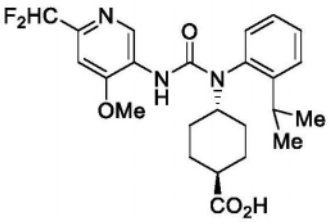
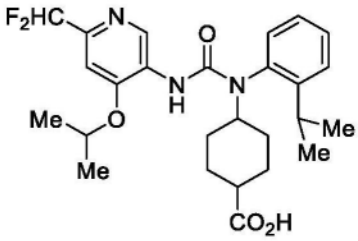
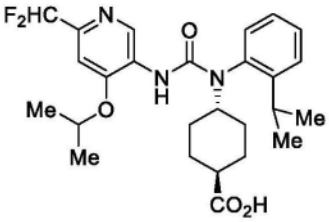
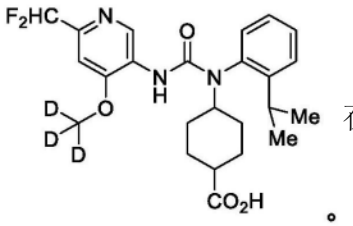
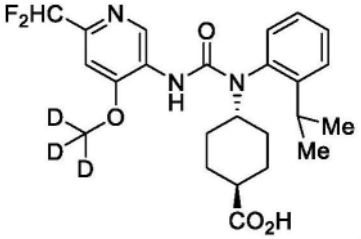
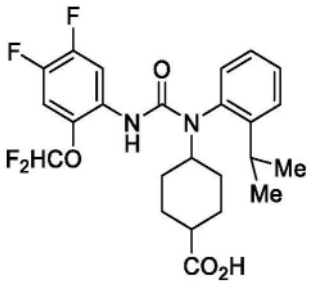
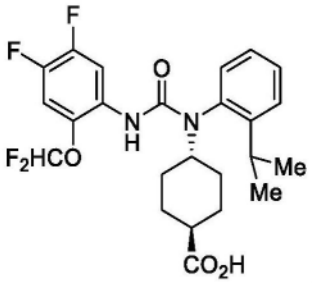
 。

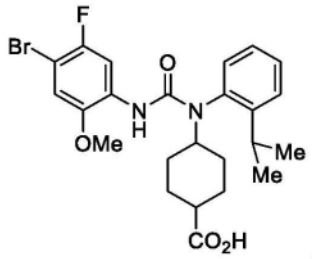
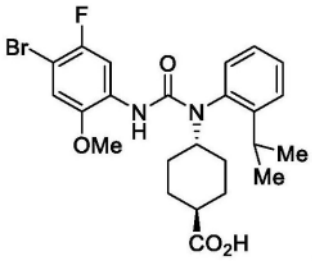
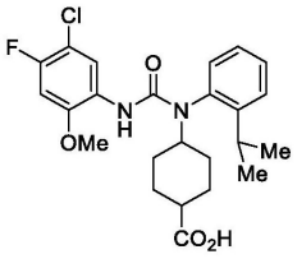
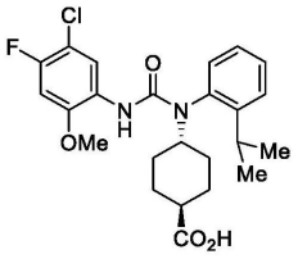
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为 。

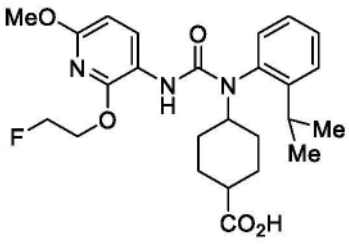
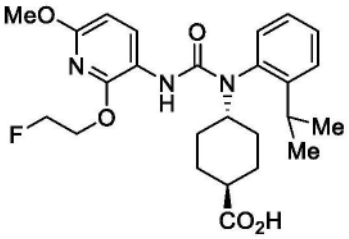
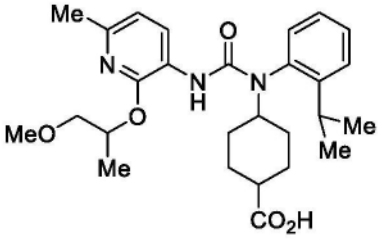
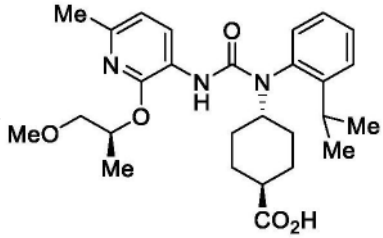
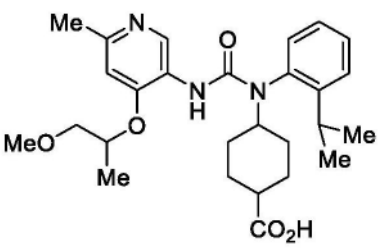
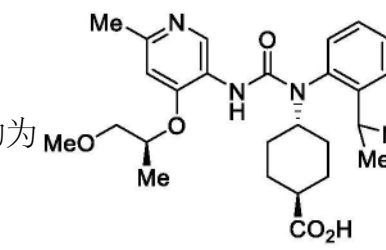
 在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为 。

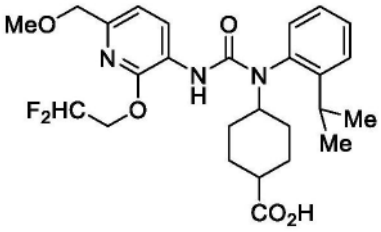
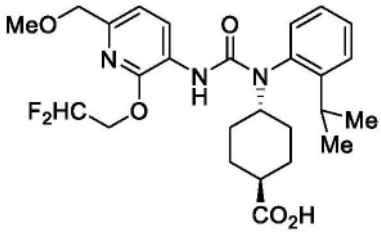
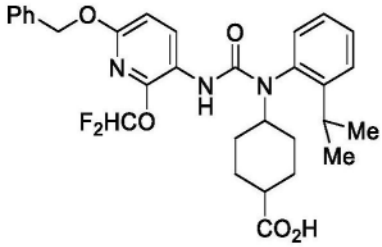
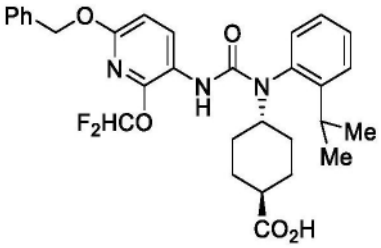
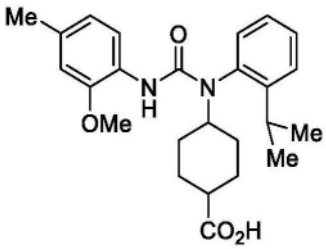
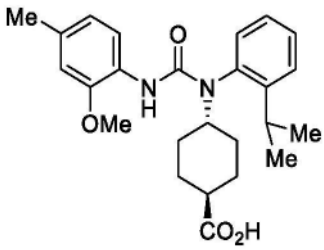
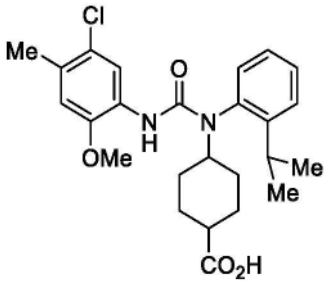
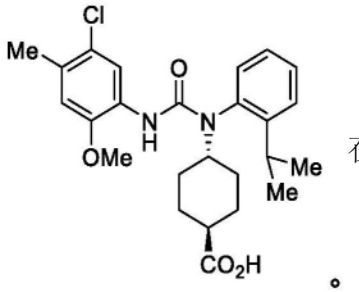
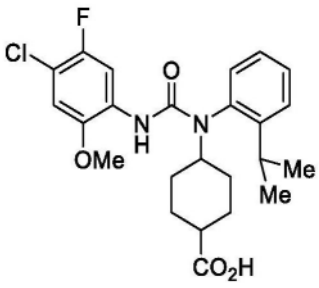
 。

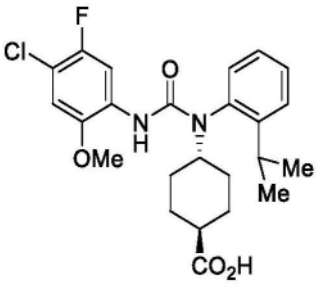
方案中,化合物为 在实施方案中,化合物为 。

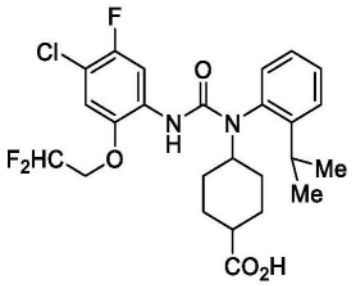
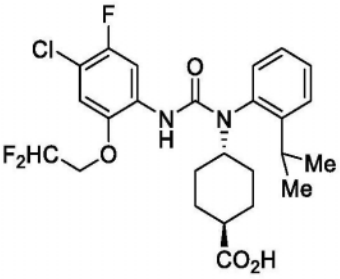
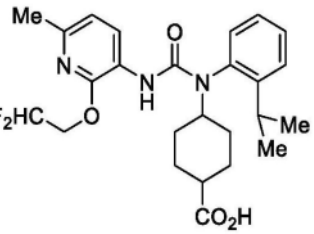

在实施方案中,化合物为

在实施方案中,化合物为

在实施方案中,化合物为

在实施方案中,化合物为

在实施方案中,化合物为

在实施方案中,化合物为

在实施方案中,化合物为

在实施方案中,化合物为

在实施方案中,化合物为

在实施方案中,化合物为

在实施方案中,化合物为

在实施方案中,

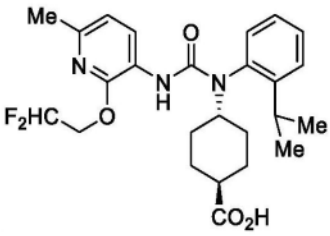
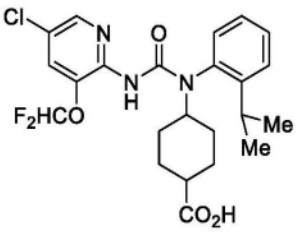
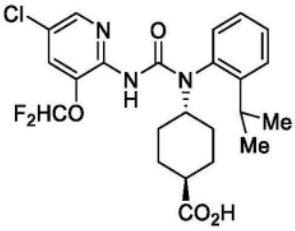
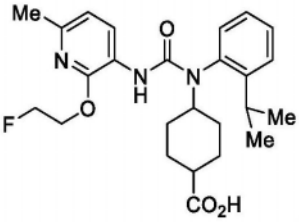
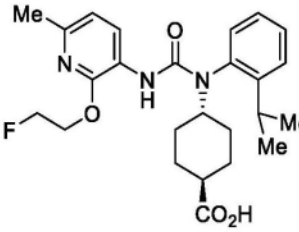
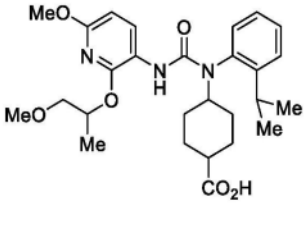
化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。

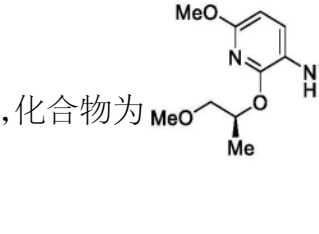
在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。

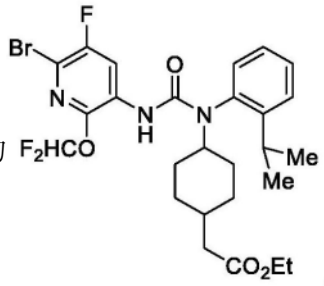
实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为 

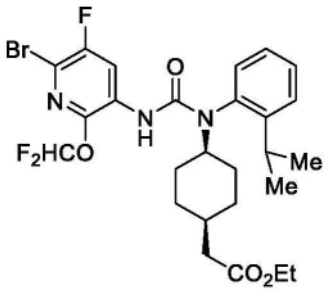
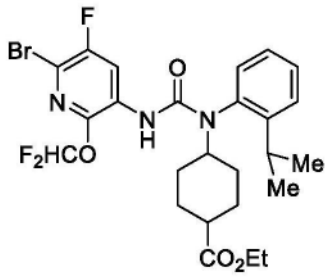
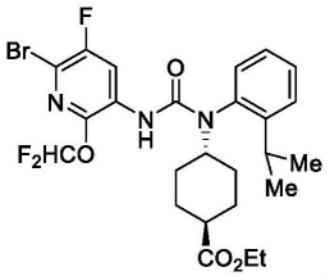
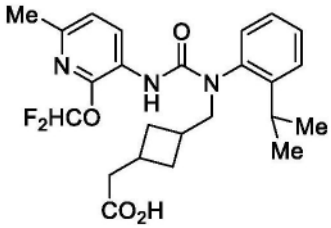


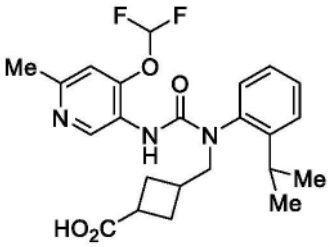
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  。

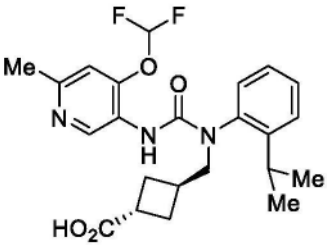
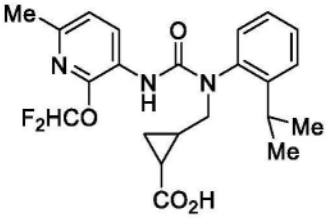
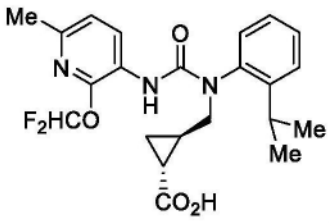
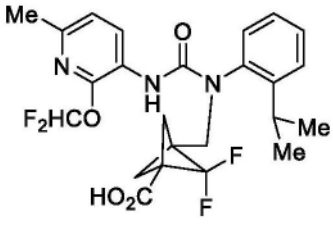
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  。

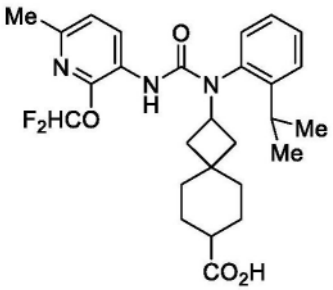
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为在实施方案中,化合物为。

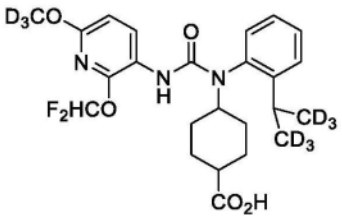
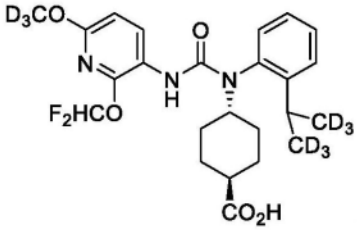
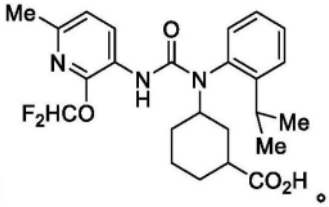
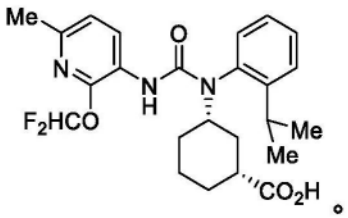
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为

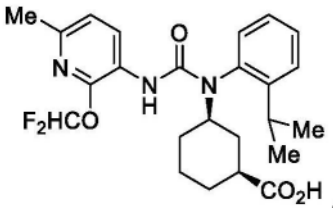
 在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为 

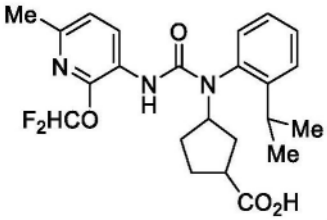
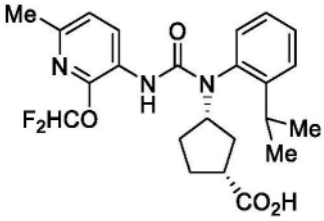
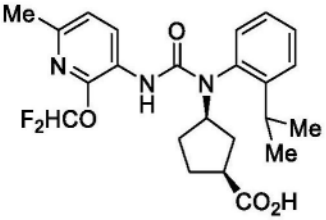
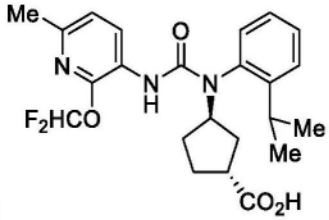
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为

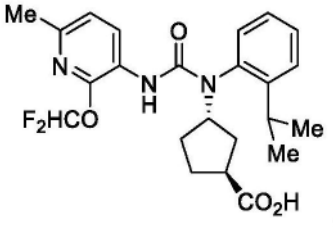
 在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为 

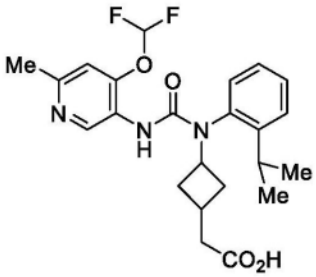
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为

 在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为 

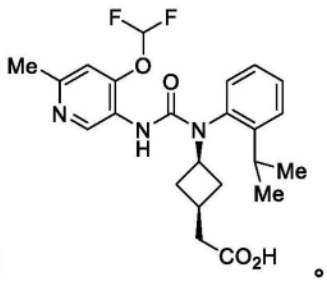
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为

 在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为 

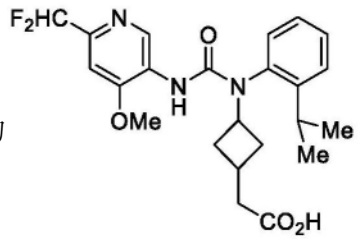
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为



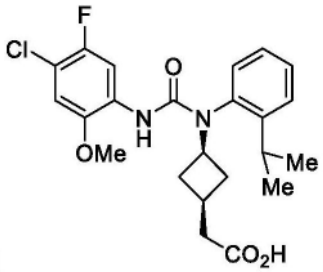
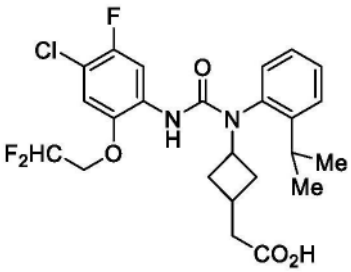
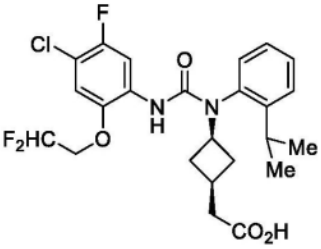
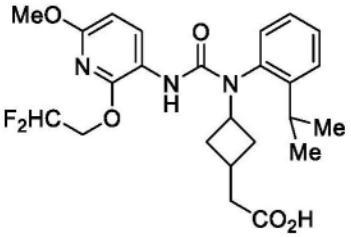
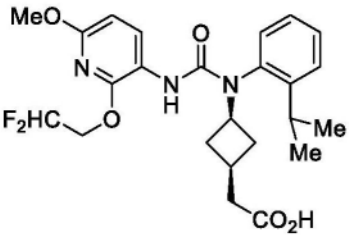
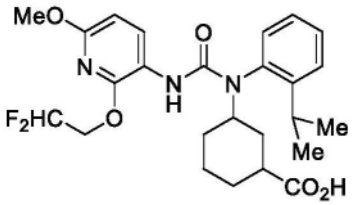
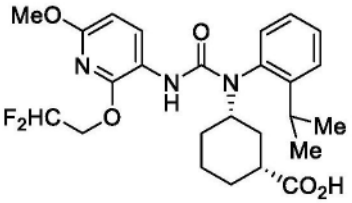
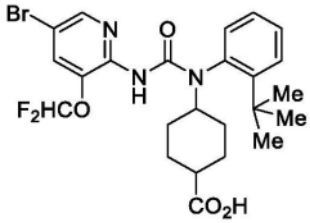
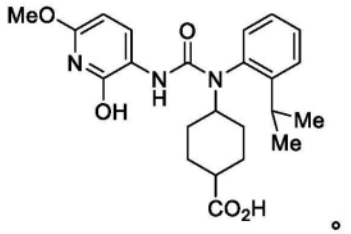
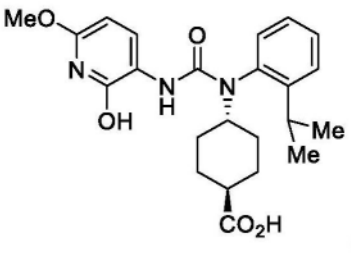
在实施方案中,化合物为

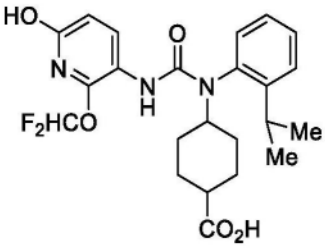


在实施方案中,化合物为

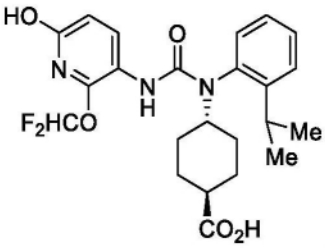


在实施方案中,化合物为

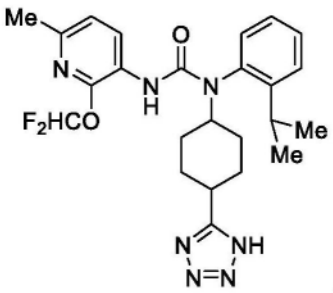

。在实施方案中,化合物为

。在实施方案中,化合物为

。在实施方案中,化合物为

。在实施方案中,化合物为

。在实施方案中,化合物为

。在实施方案中,化合物为

。在实施方案中,化合物为

。在实施方案中,化合物为

。在实施方案中,化合物为

。在实施方案中,化合物为



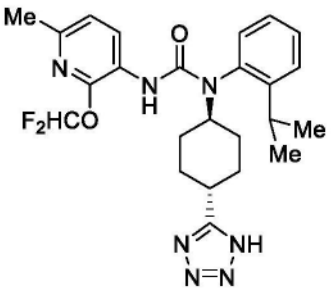
在实施方案中,化合物为



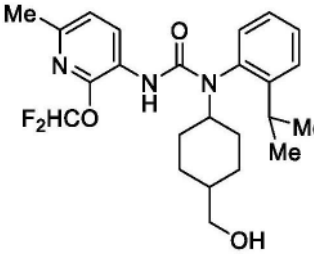
在实施方案中,化合物为



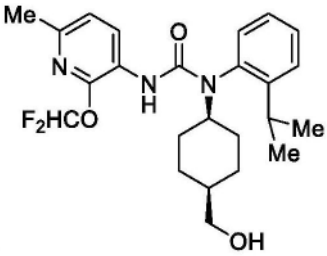
在实施方案中,化合物为



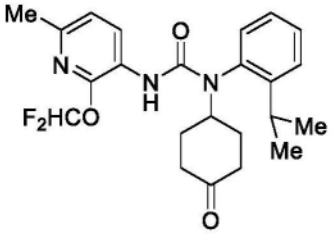
在实施方案中,化合物为



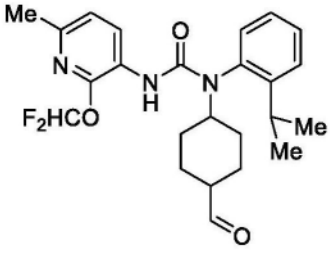
在实施方案中,化合物为



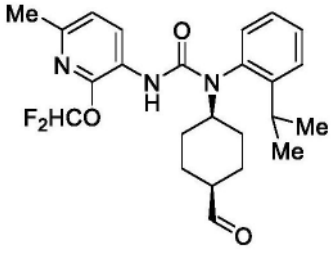
在实施方案中,化合物为



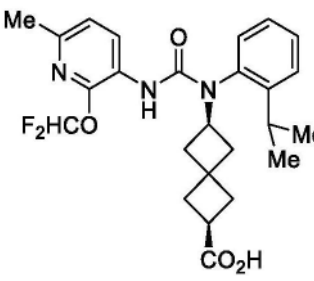
在实施方案中,化合物为

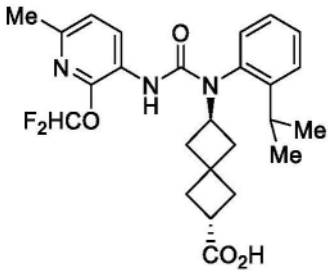


在实施方案中,化合物为

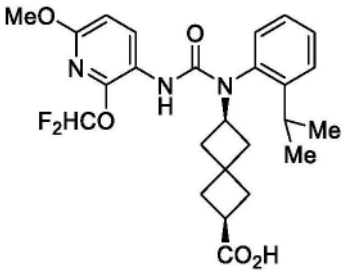


在实施方案中,化合物为

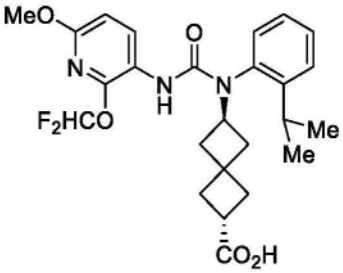




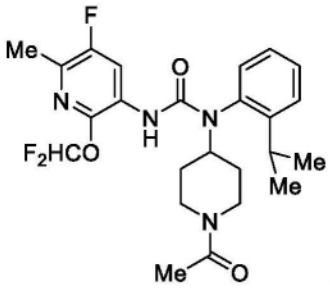
在实施方案中,化合物为



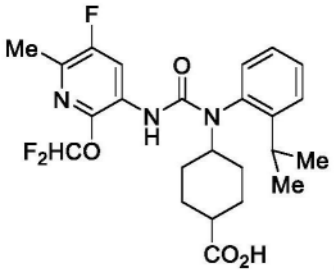
在实施方案中,化合物为



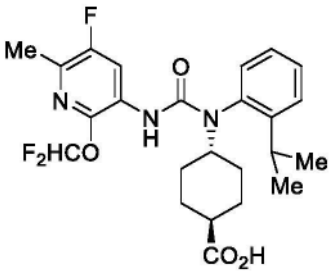
在实施方案中,化合物为



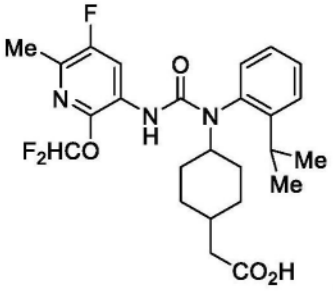
在实施方案中,化合物为



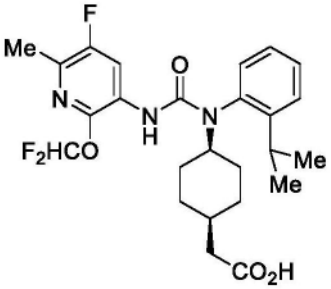
在实施方案中,化合物为



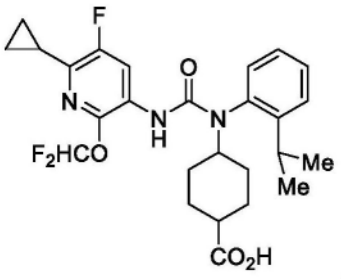
在实施方案中,化合物为



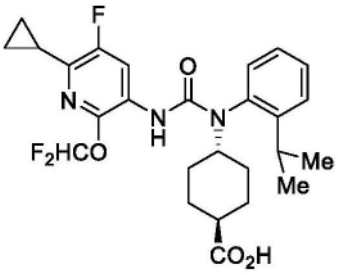
在实施方案中,化合物为



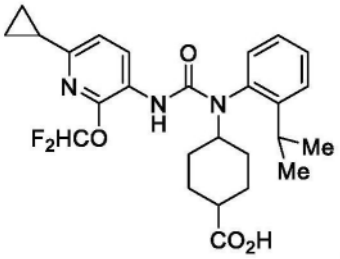
在实施方案中,化合物为



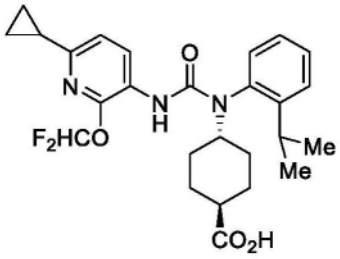
在实施方案中,化合物为



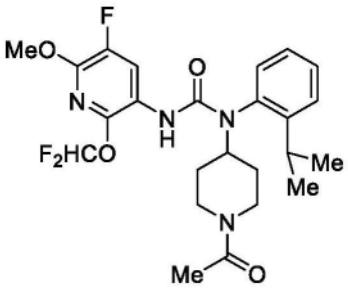
在实施方案中,化合物为



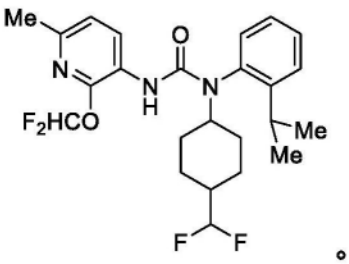
在实施方案中,化合物为



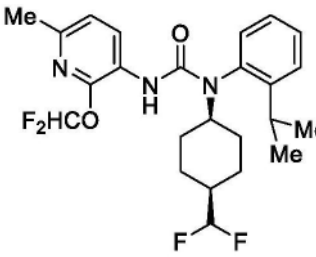
在实施方案中,化合物为



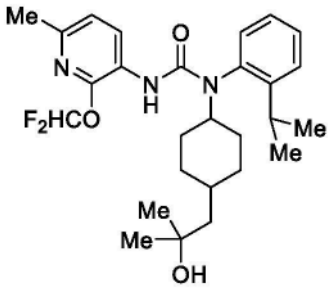
在实施方案中,化合物为



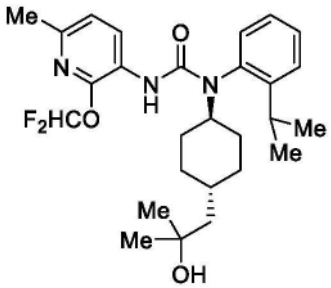
在实施方案中,化合物为



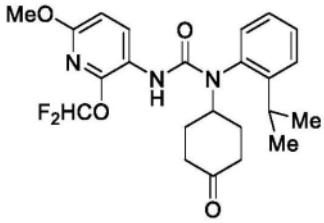
在实施方案中,化合物为



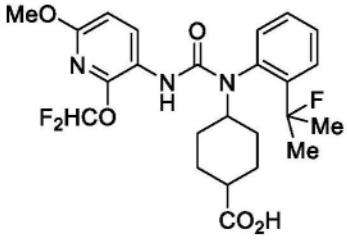
在实施方案中,化合物为



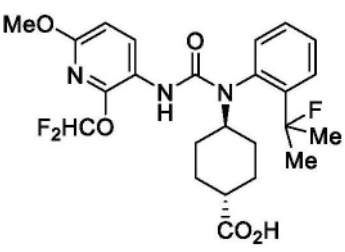
在实施方案中,化合物为



在实施方案中,化合物为

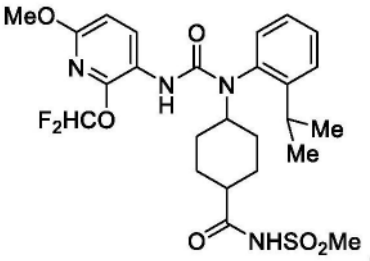


在实施方案中,化合物为

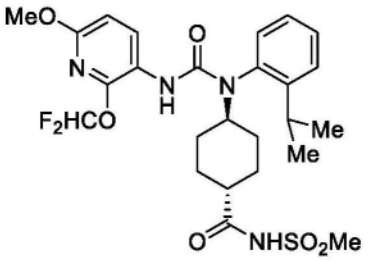


在实施方案中,化合物为

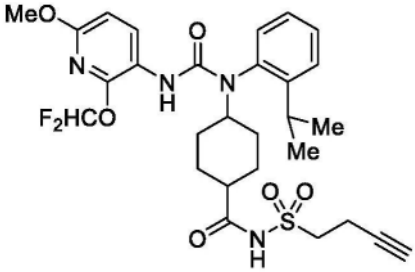
在实施方案中,化合物为



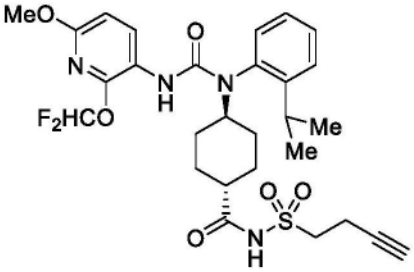
在实施方案中,化合物为



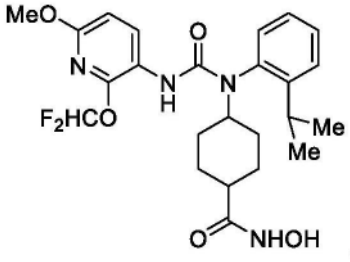
在实施方案中,化合物为



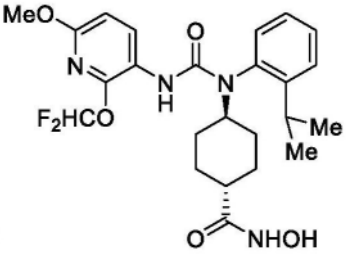
在实施方案中,化合物为



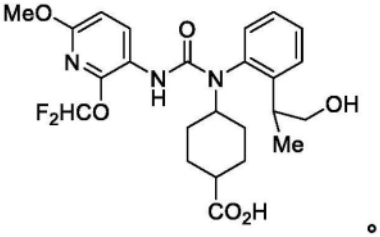
在实施方案中,化合物为



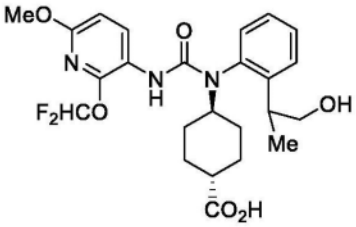
在实施方案中,化合物为



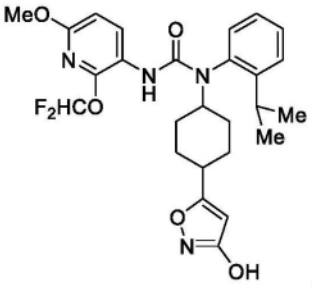
在实施方案中,化合物为



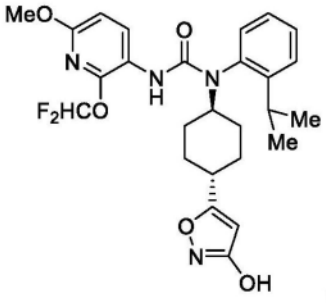
在实施方案中,化合物为

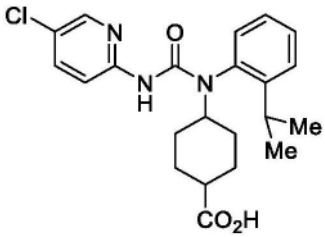


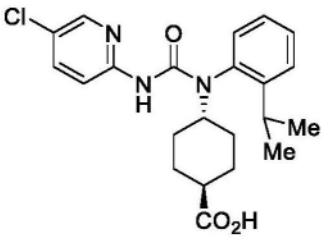
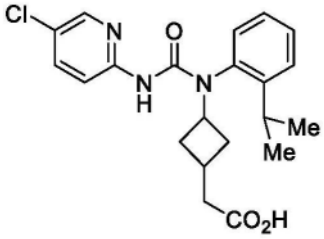
在实施方案中,化合物为

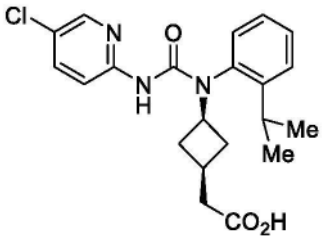
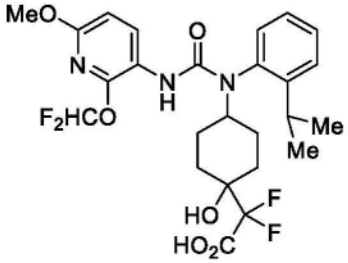


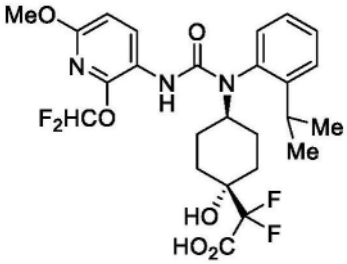
在实施方案中,化合物为

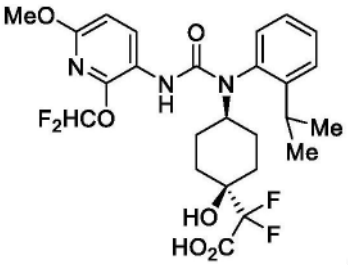
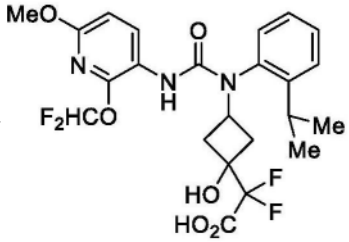


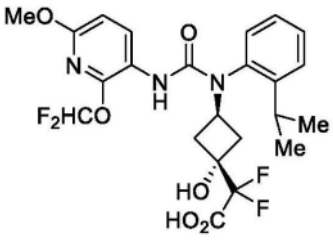
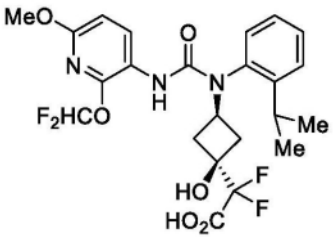
在实施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为

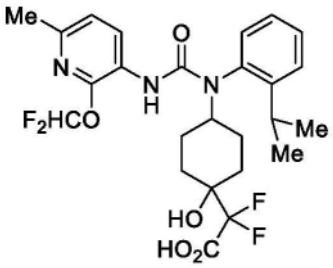
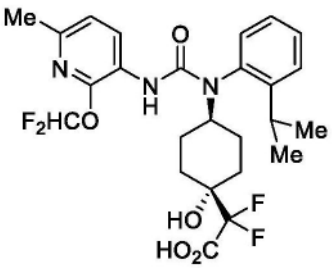
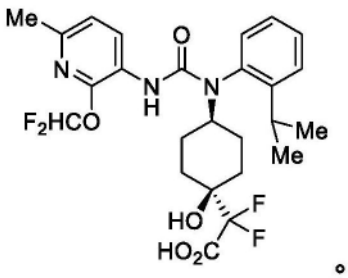
 在实施方案中,化合物  在实施方案中,

化合物  在实施方案中,化合物为  在实

施方案中,化合物为  在实施方案中,化合物为

 在实施方案中,化合物为  在实施方案

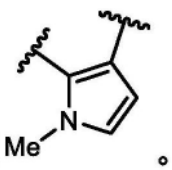
中,化合物为  在实施方案中,化合物为 

在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。在实施方案中,化合物为  。

[0519] 在实施方案中,该化合物可用作比较化合物。在实施方案中,比较化合物可以用于评估如在本文(例如,在实施例部分、附图或表格中)所述的测定中阐述的测试化合物的活性。

[0520] 在实施方案中,该化合物为本文(包括在实施方案中)所述的化合物。在实施方案中,化合物为本文(例如,在实施例部分、附图、表格或权利要求中)描述的化合物。

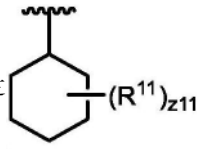
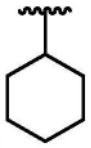
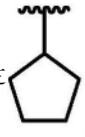
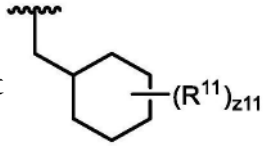
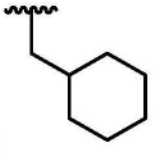
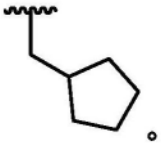
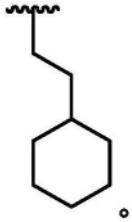
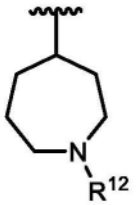
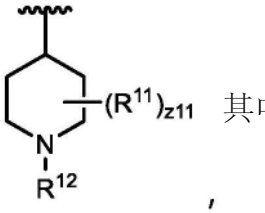
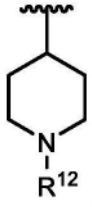
[0521] 在实施方案中,R^{10}不是氢、卤素、未经取代的甲基或未经取代的烷氧基。在实施方案中,R^{10}不是氢。在实施方案中,R^{10}不是卤素。在实施方案中,R^{10}不是-F。在实施方案中,R^{10}不是-Cl。在实施方案中,R^{10}不是-CH_3。在实施方案中,R^{10}不是经取代或未经取代的杂烷基。在实施方案中,R^{10}不是经取代或未经取代的2至6元杂烷基。在实施方案中,R^{10}不是未经取代的烷氧基。在实施方案中,R^{10}不是未经取代的甲氧基。在实施方案中,R^{10}不是未经取代的乙氧基。在实施方案中,R^{10}不是未经取代的丙氧基。在实施方案中,R^{10}不是未经取代的丁氧基。

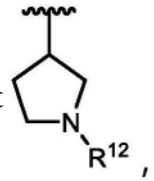
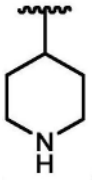
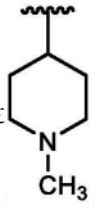
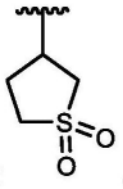
[0522] 在实施方案中,R^{10}和R^2取代基不接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。在实施方案中,R^{10}和R^2取代基不接合以形成经取代或未经取代的杂芳基。在实施方案中,R^{10}和R^2取代基不接合以形成经取代或未经取代的5至6元杂芳基。在实施方案中,R^{10}和R^2取代基不接合以形成甲基-取代的5至6元杂芳基。在实施方案中,R^{10}和R^2取代基不接合以形成  。

[0523] 在实施方案中,R^3不是卤素。在实施方案中,R^3表示-F。在实施方案中,R^3不是-Cl。在实施方案中,R^3不是-OH。在实施方案中,R^3不是-$S(O)_2CH_3$。在实施方案中,R^3不是-CH_3。

[0524] 在实施方案中,R^9不是未经取代的C_3-C_8环烷基。在实施方案中,R^9不是未经取代的环丙基。在实施方案中,R^9不是未经取代的环丁基。在实施方案中,R^9不是未经取代的环戊基。在实施方案中,R^9不是未经取代的环丁基。在实施方案中,R^9不是未经取代的环戊基。在实施方案中,R^9不是未经取代的环己基。在实施方案中,R^9不是未经取代的环庚基。在实施方

案中,R^9不是未经取代的环辛基。

[0525] 在实施方案中,$-L^1-R^9$不是  ,其中R^{11}和z11如本文(包括在实施方案中)所述。在实施方案中,$-L^1-R^9$不是  。在实施方案中,$-L^1-R^9$不是  。在实施方案中,$-L^1-R^9$不是 。在实施方案中,$-L^1-R^9$不是  ,其中R^{11}和z11如本文(包括在实施方案中)所述。在实施方案中,$-L^1-R^9$不是  。在实施方案中,$-L^1-R^9$不是  。在实施方案中,$-L^1-R^9$不是 。在实施方案中,$-L^1-R^9$不是  。在实施方案中,$-L^1-R^9$不是  ,其中R^{12}如本文(包括在实施方案中)所述。在实施方案中,$-L^1-R^9$不是  ,其中R^{11}、z11和R^{12}如本文(包括在实施方案中)所述。在实施方案中,$-L^1-R^9$不是  ,其中R^{12}如本文(包括在实施方案中)所述。在实施方案中,$-L^1-R^9$

不是  ，其中R^{12}如本文(包括在实施方案中)所述。在实施方案中，$-L^1-R^9$不是  。在实施方案中，$-L^1-R^9$不是  。在实施方案中，$-L^1-R^9$不是  。

[0526] III.药物组合物

[0527] 在一方面，提供了一种药物组合物，其包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及药学上可接受的赋形剂。

[0528] 在实施方案中，该化合物为式(I)、(I-1a)、(I-1b)、(I-1c)、(I-1d)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-3a)、(I-3b)、(I-3c)、(I-3d)、(I-4a)、(I-4b)、(I-4c)、(I-4d)、(II)、(II-1a)、(II-1b)、(II-2a)、(II-2b)、(II-3a)或(II-3b)的化合物。在实施方案中，该化合物为式(I)的化合物。在实施方案中，该化合物为式(I-1a)的化合物。在实施方案中，该化合物为式(I-1b)的化合物。在实施方案中，该化合物为式(I-1c)的化合物。在实施方案中，该化合物为式(I-1d)的化合物。在实施方案中，该化合物为式(I-2a)的化合物。在实施方案中，该化合物为式(I-2b)的化合物。在实施方案中，该化合物为式(I-2c)的化合物。在实施方案中，该化合物为式(I-2d)的化合物。在实施方案中，该化合物为式(I-3a)的化合物。在实施方案中，该化合物为式(I-3b)的化合物。在实施方案中，该化合物为式(I-3c)的化合物。在实施方案中，该化合物为式(I-3d)的化合物。在实施方案中，该化合物为式(I-4a)的化合物。在实施方案中，该化合物为式(I-4b)的化合物。在实施方案中，该化合物为式(I-4c)的化合物。在实施方案中，该化合物为式(I-4d)的化合物。在实施方案中，该化合物为式(II)的化合物。在实施方案中，该化合物为式(II-1a)的化合物。在实施方案中，该化合物为式(II-1b)的化合物。在实施方案中，该化合物为式(II-2a)的化合物。在实施方案中，该化合物为式(II-2b)的化合物。在实施方案中，该化合物为式(II-3a)的化合物。在实施方案中，该化合物为式(II-3b)的化合物。

[0529] 在实施方案中，药物组合物包含有效量的化合物。在实施方案中，药物组合物包含治疗有效量的化合物。

[0530] IV.使用方法

[0531] 在一方面，提供了一种治疗有此需要的受试者的神经退行性病症的方法，该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0532] 在一方面，提供了一种治疗有此需要的受试者的炎症疾病的方法，该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0533] 在实施方案中，该炎症疾病为脑炎。在实施方案中，该炎症疾病为出血后脑炎。在实施方案中，该炎症疾病为眼部炎症。在实施方案中，该炎症疾病为结膜炎。在实施方案中，

该炎症疾病为过敏性结膜炎。在实施方案中,该炎症疾病为春季角膜结膜炎。在实施方案中,该炎症疾病为乳头性结膜炎。在实施方案中,该炎症疾病为舍格伦综合征。在实施方案中,该炎症疾病为具有干眼的炎症疾病。

[0534] 在一方面,提供了一种治疗有此需要的受试者的脱髓鞘疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0535] 在实施方案中,该脱髓鞘疾病为中枢神经系统的脱髓鞘疾病。在实施方案中,该脱髓鞘疾病为多发性硬化症。在实施方案中,该脱髓鞘疾病为外周神经系统的脱髓鞘疾病。

[0536] 在一方面,提供了一种治疗有此需要的受试者的纤维化疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0537] 在实施方案中,该纤维化疾病为肺纤维化。在实施方案中,该纤维化疾病为皮肤纤维化。在实施方案中,该纤维化疾病为肝纤维化。在实施方案中,该纤维化疾病为眼部纤维化。在实施方案中,该纤维化疾病为特发性肺纤维化。在实施方案中,该纤维化疾病为硬皮病。在实施方案中,该纤维化疾病为非酒精性脂肪性肝炎。在实施方案中,该纤维化疾病为眼部纤维化。在实施方案中,该纤维化疾病为增生性瘢痕或瘢痕瘤(例如,烧伤诱导的或手术的、结节病、硬皮病、脊髓损伤/纤维变性、骨髓纤维化、血管再狭窄、动脉粥样硬化、动脉硬化、韦格纳肉芽肿(Wegener'sgranulomatosis)、混合性结缔组织病或佩罗尼氏病(Peyronie'sdisease))。在实施方案中,该纤维化疾病为医源性肺纤维化。在实施方案中,该纤维化疾病为辐射诱导的纤维化。在实施方案中,该纤维化疾病为矽肺病诱导的肺纤维化。在实施方案中,该纤维化疾病为石棉沉着病诱导的肺纤维化。在实施方案中,该纤维化疾病为胸膜纤维化。在实施方案中,该纤维化疾病为与SARS-CoV-2感染和/或COVID-19相关联的肺纤维化。在实施方案中,该纤维化疾病为继发于全身性炎症疾病的肺纤维化。在实施方案中,该纤维化疾病为继发于结节病的肺纤维化。在实施方案中,该纤维化疾病为肠纤维化。在实施方案中,该纤维化疾病为头颈部纤维化。在实施方案中,该纤维化疾病为肝硬化。在实施方案中,该纤维化疾病为酒精诱导的肝纤维化。在实施方案中,该纤维化疾病为子宫内膜异位症。在实施方案中,该纤维化疾病为脊髓纤维化。在实施方案中,该纤维化疾病为骨髓纤维化。在实施方案中,该纤维化疾病为心脏纤维化。在实施方案中,该纤维化疾病为血管周围纤维化。在实施方案中,该纤维化疾病为佩罗尼氏病。在实施方案中,该纤维化疾病为腹部或肠粘连。在实施方案中,该纤维化疾病为膀胱纤维化。在实施方案中,该纤维化疾病为鼻通道的纤维化。在实施方案中,该纤维化疾病为由成纤维细胞介导的纤维化。在实施方案中,该纤维化疾病为与慢性肾病(CKD)相关联的肾纤维化。

[0538] 在一方面,提供了一种治疗有此需要的受试者的癌症的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0539] 在实施方案中,该癌症为脑癌。在实施方案中,该癌症为胶质母细胞瘤。在实施方案中,该癌症为实体瘤(例如,膀胱、肠、脑、乳腺、子宫内膜、心脏、肾、肺、淋巴组织(例如,淋巴瘤)、卵巢、胰腺或其他内分泌器官(例如,甲状腺)、前列腺、皮肤(例如,黑色素瘤或基底细胞癌)的实体瘤)或处于疾病的任何阶段的具有或不具有转移的血液肿瘤(例如,白血病)。在实施方案中,该癌症为急性淋巴细胞白血病、急性髓样白血病、肾上腺皮质瘤、肛门

癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎瘤/横纹肌肉瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌(例如,骨肉瘤或恶性纤维组织细胞瘤)、脑干胶质瘤、脑瘤、脑和脊髓肿瘤、乳腺癌、胶质瘤、伯基特氏淋巴瘤、宫颈癌、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓样白血病、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T-细胞淋巴瘤、胚胎肿瘤、子宫内膜癌、室管膜母细胞瘤、室管膜瘤、食管癌、尤文氏肉瘤肿瘤家族、眼癌、视网膜母细胞瘤、胆囊癌、胃肠道类癌、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞瘤、神经胶质瘤、毛细胞白血病、头颈癌、肝细胞癌、霍奇金氏淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞瘤(例如,内分泌胰腺)、卡波西氏肉瘤、肾癌、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、喉头癌、白血病、肝癌、淋巴瘤、髓母细胞瘤、髓上皮瘤、黑色素瘤、间皮瘤、口腔癌(mouthcancer)、髓系白血病、多发性骨髓瘤、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小细胞肺癌、口腔癌(oral cancer)、口咽癌、骨肉瘤、骨恶性纤维组织细胞瘤、卵巢癌、卵巢上皮性癌、卵巢生殖细胞肿瘤、低度恶性潜能卵巢肿瘤、胰脏癌、乳头状瘤病、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、中度分化松果体实质肿瘤、松果体母细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤、垂体瘤、浆细胞肿瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、塞扎里综合征(Sezary syndrome)、皮肤癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、胃癌(例如,胃肠癌)、幕上原始神经外胚层肿瘤、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血(Waldenstrom macroglobulinemia)或威尔姆斯氏瘤(Wilms′tumor)。

[0540] 在一方面,提供了一种治疗有此需要的受试者的LPAR1相关疾病的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0541] 在实施方案中,LPAR1相关疾病为神经退行性疾病。在实施方案中,LPAR1相关疾病为炎症疾病。在实施方案中,LPAR1相关疾病为出血后脑炎。在实施方案中,LPAR1相关疾病为脱髓鞘疾病。在实施方案中,LPAR1相关疾病为多发性硬化症。在实施方案中,LPAR1相关疾病为纤维化疾病。在实施方案中,LPAR1相关疾病为肺纤维化。在实施方案中,LPAR1相关疾病为特发性肺纤维化。在实施方案中,LPAR1相关疾病为癌症(例如,脑癌、卵巢癌、结肠癌、前列腺癌、乳腺癌、黑色素瘤、头颈癌、肠癌、结直肠癌或甲状腺癌)。在实施方案中,LPAR1相关疾病为疼痛(例如,神经性疼痛、急性疼痛或慢性疼痛)。

[0542] 在实施方案中,LPAR1相关疾病为呼吸或过敏性病症。在实施方案中,呼吸或过敏性病症为哮喘、细支气管周纤维化、闭塞性细支气管炎或慢性阻塞性肺病(COPD)。在实施方案中,COPD为慢性支气管炎或肺气肿、肺动脉高压、间质肺纤维化和/或气管炎、或囊性纤维化。在实施方案中,呼吸疾病为成人呼吸窘迫综合征或过敏性(外源性)哮喘、非过敏性(内源性)哮喘、急性重症哮喘、慢性哮喘、临床哮喘、夜间哮喘、过敏原诱导的哮喘、阿司匹林敏感性哮喘、运动诱导的哮喘、等碳酸过度换气、儿童发作型哮喘、成人发作型哮喘、咳嗽变型哮喘、职业性哮喘、类固醇抗性哮喘、季节性哮喘、季节性过敏性鼻炎、常年性过敏性鼻炎和缺氧。

[0543] 在实施方案中,LPAR1相关疾病为神经系统病症。在实施方案中,神经系统病症为阿尔茨海默氏病、脑水肿、脑缺血、中风、多发性硬化、神经病、帕金森氏病、在钝伤或手术创伤后发现的神经病状(包括术后认知功能障碍和脊髓或骨髓茎损伤)、退化性椎间盘病或坐

骨神经痛。

[0544] 在实施方案中,LPAR1相关疾病为心血管障碍。在实施方案中,心血管障碍为心律失常(例如,心房或心室);动脉粥样硬化及其后遗症;心绞痛;心脏节律紊乱;心肌缺血;心肌梗死;心脏或血管动脉瘤;血管炎;中风;肢体、器官或组织的外周阻塞性动脉病变;脑、心脏或其他器官或组织缺血后的再灌注损伤;内毒素、手术或外伤性休克;高血压;心脏瓣膜病;心力衰竭;血压异常;休克;血管收缩(包括与偏头痛相关的血管收缩);血管异常或心血管机能不全(限于单个器官或组织)。

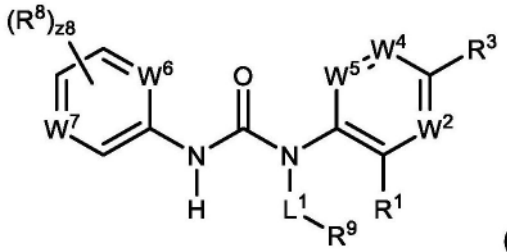
[0545] 在实施方案中,LPAR1相关疾病为肺纤维化、肾纤维化、肝纤维化、瘢痕形成、哮喘、鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺动脉高血压、间质肺纤维化、关节炎、过敏、牛皮癣、炎症性肠病、成人呼吸窘迫综合征、心肌梗死、动脉瘤、中风、癌症、疼痛、增生性病症或炎症性病状。

[0546] 在实施方案中,LPAR1相关疾病为肝病。在实施方案中,肝病为丙肝、肝癌、家族性混合性高脂血症、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、进行性家族性肝内胆汁淤积、原发性胆汁性肝硬化(PBC)或原发性硬化性胆管炎(PSC)。在实施方案中,肝病为原发性硬化性胆管炎(PSC)。在实施方案中,肝病包括门静脉高压症。在实施方案中,肝癌包括肝细胞癌(HCC)、胆管癌、血管肉瘤(angiosarcoma)或血管肉瘤(hemangiosarcoma)。在实施方案中,NAFLD包括脂肪变性。在实施方案中,NAFLD包括NASH。在实施方案中,NAFLD或NASH包括肝纤维化。在实施方案中,NAFLD或NASH包括肝硬化。在实施方案中,NAFLD或NASH包括代偿性肝硬化。在实施方案中,NAFLD或NASH包括失代偿性肝纤维化。在实施方案中,NAFLD包括肝细胞癌(HCC)。在实施方案中,肝病为NASH。

[0547] 在一方面,提供了一种调节受试者中的LPAR1活性的方法,该方法包括向该受试者施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0548] V.实施方案

[0549] 实施方案P1.一种化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有下式:

[0550] 

(I);

[0551] 其中

[0552] L^1为键或经取代或未经取代的C_1-C_5亚烷基;

[0553] R^1为未经取代的C_2-C_5烷基;

[0554] W^2为N或C(R^2);

[0555] R^2为氢、卤素、-CX^2_3、-CHX^2_2、-CH_2X^2、-OCX^2_3、-OCH_2X^2、-$OCHX^2_2$、-CN、-$SO_{n2}R^{2D}$、-$SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、-$NR^2CNR^{2A}R^{2B}$、-$ONR^{2A}R^{2B}$、-$NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、-$NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$、-$N(O)_{m2}$、-$NR^{2A}R^{2B}$、-$C(O)R^{2C}$、-$C(O)OR^{2C}$、-$C(O)NR^{2A}R^{2B}$、-$OR^{2D}$、-$SR^{2D}$、-$NR^{2A}SO_2R^{2D}$、-$NR^{2A}C(O)R^{2C}$、-$NR^{2A}C(O)OR^{2C}$、-$NR^{2A}OR^{2C}$、-$SF_5$、-$N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经

取代的杂芳基；

[0556] R^3为氢、卤素、$-CX^3_3$、$-CHX^3_2$、$-CH_2X^3$、$-OCX^3_3$、$-OCH_2X^3$、$-OCHX^3_2$、-CN、$-SO_{n3}R^{3D}$、$-SO_{v3}NR^{3A}R^{3B}$、$-NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$、$-ONR^{3A}R^{3B}$、$-NHC(O)NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$、$-NHC(O)NR^{3A}R^{3B}$、$-N(O)_{m3}$、$-NR^{3A}R^{3B}$、$-C(O)R^{3C}$、$-C(O)OR^{3C}$、$-C(O)NR^{3A}R^{3B}$、$-OR^{3D}$、$-SR^{3D}$、$-NR^{3A}SO_2R^{3D}$、$-NR^{3A}C(O)R^{3C}$、$-NR^{3A}C(O)OR^{3C}$、$-NR^{3A}OR^{3C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0557] W^4为N或$C(R^4)$；

[0558] R^4为氢、卤素、$-CX^4_3$、$-CHX^4_2$、$-CH_2X^4$、$-OCX^4_3$、$-OCH_2X^4$、$-OCHX^4_2$、-CN、$-SO_{n4}R^{4D}$、$-SO_{v4}NR^{4A}R^{4B}$、$-NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$、$-ONR^{4A}R^{4B}$、$-NHC(O)NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$、$-NHC(O)NR^{4A}R^{4B}$、$-N(O)_{m4}$、$-NR^{4A}R^{4B}$、$-C(O)R^{4C}$、$-C(O)OR^{4C}$、$-C(O)NR^{4A}R^{4B}$、$-OR^{4D}$、$-SR^{4D}$、$-NR^{4A}SO_2R^{4D}$、$-NR^{4A}C(O)R^{4C}$、$-NR^{4A}C(O)OR^{4C}$、$-NR^{4A}OR^{4C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0559] W^5为N或$C(R^5)$；

[0560] R^5为氢、卤素、$-CX^5_3$、$-CHX^5_2$、$-CH_2X^5$、$-OCX^5_3$、$-OCH_2X^5$、$-OCHX^5_2$、-CN、$-SO_{n5}R^{5D}$、$-SO_{v5}NR^{5A}R^{5B}$、$-NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$、$-ONR^{5A}R^{5B}$、$-NHC(O)NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$、$-NHC(O)NR^{5A}R^{5B}$、$-N(O)_{m5}$、$-NR^{5A}R^{5B}$、$-C(O)R^{5C}$、$-C(O)OR^{5C}$、$-C(O)NR^{5A}R^{5B}$、$-OR^{5D}$、$-SR^{5D}$、$-NR^{5A}SO_2R^{5D}$、$-NR^{5A}C(O)R^{5C}$、$-NR^{5A}C(O)OR^{5C}$、$-NR^{5A}OR^{5C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0561] R^2和R^3取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0562] R^3和R^4取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0563] R^4和R^5取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0564] W^6为N或$C(R^6)$；

[0565] R^6为氢、卤素、$-CX^6_3$、$-CHX^6_2$、$-CH_2X^6$、$-OCX^6_3$、$-OCH_2X^6$、$-OCHX^6_2$、-CN、$-SO_{n6}R^{6D}$、$-SO_{v6}NR^{6A}R^{6B}$、$-NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、$-ONR^{6A}R^{6B}$、$-NHC(O)NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、$-NHC(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-N(O)_{m6}$、$-NR^{6A}R^{6B}$、$-C(O)R^{6C}$、$-C(O)OR^{6C}$、$-C(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-OR^{6D}$、$-SR^{6D}$、$-NR^{6A}SO_2R^{6D}$、$-NR^{6A}C(O)R^{6C}$、$-NR^{6A}C(O)OR^{6C}$、$-NR^{6A}OR^{6C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0566] W^7为N、N^+-O^-或$C(R^7)$；

[0567] R^7为氢、卤素、$-CX^7_3$、$-CHX^7_2$、$-CH_2X^7$、$-OCX^7_3$、$-OCH_2X^7$、$-OCHX^7_2$、-CN、$-SO_{n7}R^{7D}$、$-SO_{v7}NR^{7A}R^{7B}$、$-NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、$-ONR^{7A}R^{7B}$、$-NHC(O)NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、$-NHC(O)NR^{7A}R^{7B}$、$-N(O)_{m7}$、$-NR^{7A}R^{7B}$、$-C(O)R^{7C}$、$-C(O)OR^{7C}$、$-C(O)NR^{7A}R^{7B}$、$-OR^{7D}$、$-SR^{7D}$、$-NR^{7A}SO_2R^{7D}$、$-NR^{7A}C(O)R^{7C}$、$-NR^{7A}C(O)OR^{7C}$、$-NR^{7A}OR^{7C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经

取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;

[0568] R^8独立地为卤素、$-CX^8_3$、$-CHX^8_2$、$-CH_2X^8$、$-OCX^8_3$、$-OCH_2X^8$、$-OCHX^8_2$、-CN、$-SO_{n8}R^{8D}$、$-SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$、$-NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-ONR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-N(O)_{m8}$、$-NR^{8A}R^{8B}$、$-C(O)R^{8C}$、$-C(O)OR^{8C}$、$-C(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-OR^{8D}$、$-SR^{8D}$、$-NR^{8A}SO_2R^{8D}$、$-NR^{8A}C(O)R^{8C}$、$-NR^{8A}C(O)OR^{8C}$、$-NR^{8A}OR^{8C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;两个R^8取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;

[0569] R^9为经取代或未经取代的环烷基、或经取代或未经取代的杂环烷基;

[0570] R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}和R^{8D}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{3A}和R^{3B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{4A}和R^{4B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{5A}和R^{5B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{6A}和R^{6B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{7A}和R^{7B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{8A}和R^{8B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;

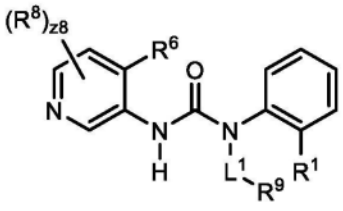
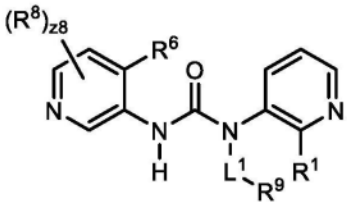
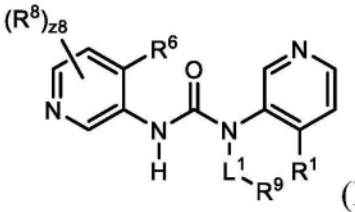
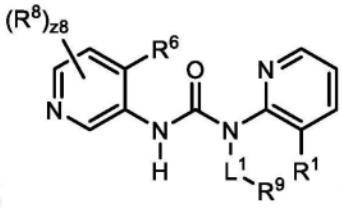
[0571] X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7和X^8独立地为-F、-Cl、-Br或-I;

[0572] n2、n3、n4、n5、n6、n7和n8独立地为0至4的整数;

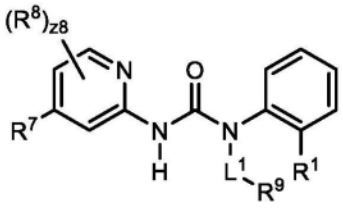
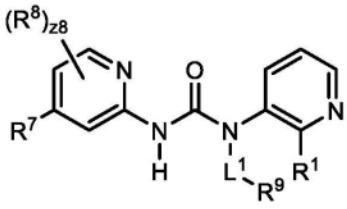
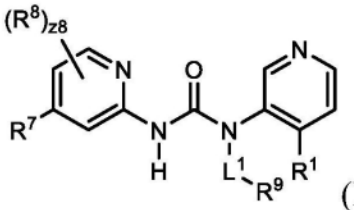
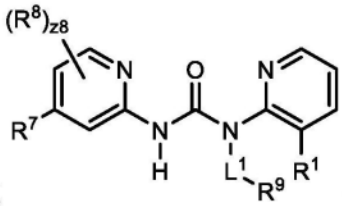
[0573] m2、m3、m4、m5、m6、m7、m8、v2、v3、v4、v5、v6、v7和v8独立地为1或2;并且

[0574] z8为0至3的整数。

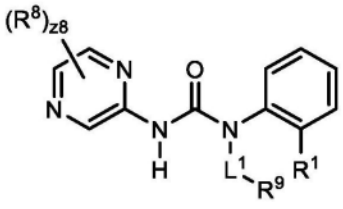
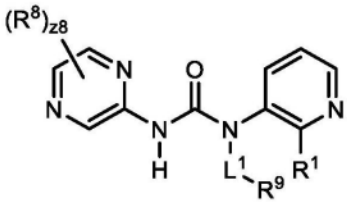
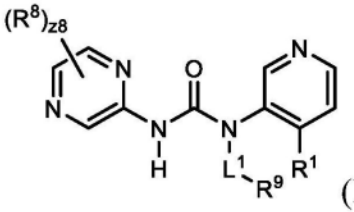
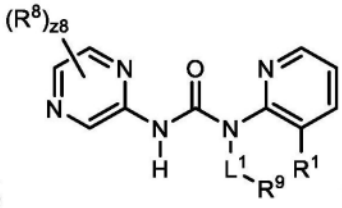
[0575] 实施方案P2.根据实施方案P1所述的化合物,其具有下式:

[0576]  (I-1a)、  (I-1b)、  (I-1c)或  (I-1d)。

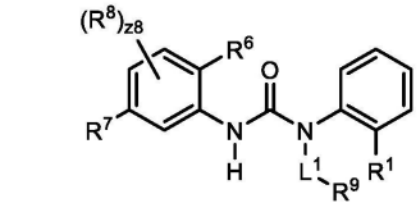
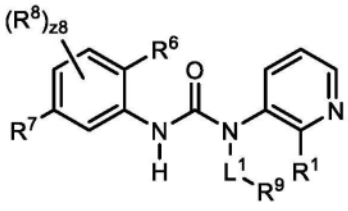
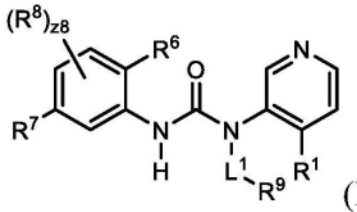
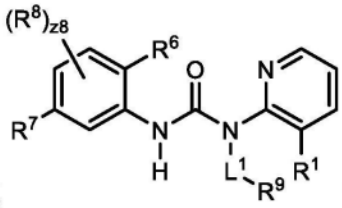
[0577] 实施方案P3.根据实施方案P1所述的化合物,其具有下式:

[0578]  (I-2a)、  (I-2b)、  (I-2c)或  (I-2d)。

[0579] 实施方案P4.根据实施方案P1所述的化合物,其具有下式:

[0580]  (I-3a)、  (I-3b)、  (I-3c)或  (I-3d)。

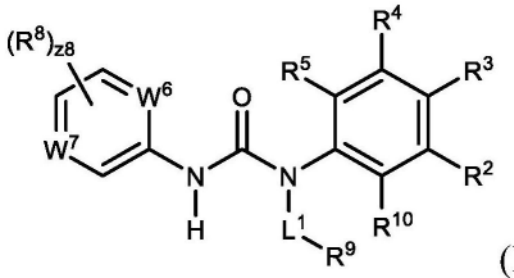
[0581] 实施方案P5.根据实施方案P1所述的化合物,其具有下式:

[0582]  (I-4a)、  (I-4b)、  (I-4c)或  (I-4d)。

[0583] 实施方案P6.根据实施方案P1至P5中的一项所述的化合物,其中R^1为未经取代的C_3烷基。

[0584] 实施方案P7.根据实施方案P1至P5中的一项所述的化合物,其中R^1为-异丙基。

[0585] 实施方案P8.一种化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有下式:

[0586]  (II);

[0587] 其中

[0588] L^1为键或经取代或未经取代的C_1-C_5亚烷基;

[0589] R^2为氢、卤素、$-CX^2_3$、$-CHX^2_2$、$-CH_2X^2$、$-OCX^2_3$、$-OCH_2X^2$、$-OCHX^2_2$、-CN、$-SO_{n2}R^{2D}$、$-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、$-NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、$-ONR^{2A}R^{2B}$、$-NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、$-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$、$-N(O)_{m2}$、$-NR^{2A}R^{2B}$、$-C(O)R^{2C}$、$-C(O)OR^{2C}$、$-C(O)NR^{2A}R^{2B}$、$-OR^{2D}$、$-SR^{2D}$、$-NR^{2A}SO_2R^{2D}$、$-NR^{2A}C(O)R^{2C}$、$-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$、$-NR^{2A}OR^{2C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;

[0590] R^3为氢、卤素、$-CX^3_3$、$-CHX^3_2$、$-CH_2X^3$、$-OCX^3_3$、$-OCH_2X^3$、$-OCHX^3_2$、-CN、$-SO_{n3}R^{3D}$、$-SO_{v3}NR^{3A}R^{3B}$、$-NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$、$-ONR^{3A}R^{3B}$、$-NHC(O)NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$、$-NHC(O)NR^{3A}R^{3B}$、$-N(O)_{m3}$、$-NR^{3A}R^{3B}$、$-C(O)R^{3C}$、$-C(O)OR^{3C}$、$-C(O)NR^{3A}R^{3B}$、$-OR^{3D}$、$-SR^{3D}$、$-NR^{3A}SO_2R^{3D}$、$-NR^{3A}C(O)R^{3C}$、$-NR^{3A}C(O)OR^{3C}$、$-NR^{3A}OR^{3C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;

[0591] R^4为氢、卤素、$-CX^4_3$、$-CHX^4_2$、$-CH_2X^4$、$-OCX^4_3$、$-OCH_2X^4$、$-OCHX^4_2$、-CN、$-SO_{n4}R^{4D}$、$-SO_{v4}NR^{4A}R^{4B}$、$-NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$、$-ONR^{4A}R^{4B}$、$-NHC(O)NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$、$-NHC(O)NR^{4A}R^{4B}$、$-N(O)_{m4}$、$-NR^{4A}R^{4B}$、$-C(O)R^{4C}$、$-C(O)OR^{4C}$、$-C(O)NR^{4A}R^{4B}$、$-OR^{4D}$、$-SR^{4D}$、$-NR^{4A}SO_2R^{4D}$、$-NR^{4A}v(O)R^{4C}$、$-NR^{4A}C(O)OR^{4C}$、$-NR^{4A}OR^{4C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经

取代的杂芳基；

[0592] R^5为氢、卤素、$-CX^5_3$、$-CHX^5_2$、$-CH_2X^5$、$-OCX^5_3$、$-OCH_2X^5$、$-OCHX^5_2$、-CN、$-SO_{n5}R^{5D}$、$-SO_{v5}NR^{5A}R^{5B}$、$-NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$、$-ONR^{5A}R^{5B}$、$-NHC(O)NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$、$-NHC(O)NR^{5A}R^{5B}$、$-N(O)_{m5}$、$-NR^{5A}R^{5B}$、$-C(O)R^{5C}$、$-C(O)OR^{5C}$、$-C(O)NR^{5A}R^{5B}$、$-OR^{5D}$、$-SR^{5D}$、$-NR^{5A}SO_2R^{5D}$、$-NR^{5A}C(O)R^{5C}$、$-NR^{5A}C(O)OR^{5C}$、$-NR^{5A}OR^{5C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0593] R^2和R^3取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0594] R^3和R^4取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0595] R^4和R^5取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0596] W^6为N或$C(R^6)$；

[0597] R^6为氢、卤素、$-CX^6_3$、$-CHX^6_2$、$-CH_2X^6$、$-OCX^6_3$、$-OCH_2X^6$、$-OCHX^6_2$、-CN、$-SO_{n6}R^{6D}$、$-SO_{v6}NR^{6A}R^{6B}$、$-NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、$-ONR^{6A}R^{6B}$、$-NHC(O)NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、$-NHC(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-N(O)_{m6}$、$-NR^{6A}R^{6B}$、$-C(O)R^{6C}$、$-C(O)OR^{6C}$、$-C(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-OR^{6D}$、$-SR^{6D}$、$-NR^{6A}SO_2R^{6D}$、$-NR^{6A}C(O)R^{6C}$、$-NR^{6A}C(O)OR^{6C}$、$-NR^{6A}OR^{6C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0598] W^7为N、N^+-O^-或$C(R^7)$；

[0599] R^7为氢、卤素、$-CX^7_3$、$-CHX^7_2$、$-CH_2X^7$、$-OCX^7_3$、$-OCH_2X^7$、$-OCHX^7_2$、-CN、$-SO_{n7}R^{7D}$、$-SO_{v7}NR^{7A}R^{7B}$、$-NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、$-ONR^{7A}R^{7B}$、$-NHC(O)NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、$-NHC(O)NR^{7A}R^{7B}$、$-N(O)_{m7}$、$-NR^{7A}R^{7B}$、$-C(O)R^{7C}$、$-C(O)OR^{7C}$、$-C(O)NR^{7A}R^{7B}$、$-OR^{7D}$、$-SR^{7D}$、$-NR^{7A}SO_2R^{7D}$、$-NR^{7A}C(O)R^{7C}$、$-NR^{7A}C(O)OR^{7C}$、$-NR^{7A}OR^{7C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0600] R^8独立地为卤素、$-CX^8_3$、$-CHX^8_2$、$-CH_2X^8$、$-OCX^8_3$、$-OCH_2X^8$、$-OCHX^8_2$、-CN、$-SO_{n8}R^{8D}$、$-SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$、$-NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-ONR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-N(O)_{m8}$、$-NR^{8A}R^{8B}$、$-C(O)R^{8C}$、$-C(O)OR^{8C}$、$-C(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-OR^{8D}$、$-SR^{8D}$、$-NR^{8A}SO_2R^{8D}$、$-NR^{8A}v(O)R^{8C}$、$-NR^{8A}C(O)OR^{8C}$、$-NR^{8A}OR^{8C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；两个R^8取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0601] R^9为经取代或未经取代的环烷基、或经取代或未经取代的杂环烷基；

[0602] R^{10}为氢、卤素、$-CX^{10}_3$、$-CHX^{10}_2$、$-CH_2X^{10}$、$-OCX^{10}_3$、$-OCH_2X^{10}$、$-OCHX^{10}_2$、-CN、$-SO_{n10}R^{10D}$、$-SO_{v10}NR^{10A}R^{10B}$、$-NR^{10C}NR^{10A}R^{10B}$、$-ONR^{10A}R^{10B}$、$-NHC(O)NR^{10C}NR^{10A}R^{10B}$、$-NHC(O)NR^{10A}R^{10B}$、$-N(O)_{m10}$、$-NR^{10A}R^{10B}$、$-C(O)R^{10C}$、$-C(O)OR^{10C}$、$-C(O)NR^{10A}R^{10B}$、$-OR^{10D}$、$-SR^{10D}$、$-NR^{10A}SO_2R^{10D}$、$-NR^{10A}C(O)R^{10C}$、$-NR^{10A}C(O)OR^{10C}$、$-NR^{10A}OR^{10C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取

代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0603] R^{10}和R^{2}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0604] R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}、R^{8D}、R^{10A}、R^{10B}、R^{10C}和R^{10D}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{3A}和R^{3B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{4A}和R^{4B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{5A}和R^{5B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{6A}和R^{6B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{7A}和R^{7B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{8A}和R^{8B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{10A}和R^{10B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0605] X^{2}、X^{3}、X^{4}、X^{5}、X^{6}、X^{7}、X^{8}和X^{10}独立地为-F、-Cl、-Br或-I；

[0606] n2、n3、n4、n5、n6、n7、n8和n10独立地为0至4的整数；

[0607] m2、m3、m4、m5、m6、m7、m8、m10、v2、v3、v4、v5、v6、v7、v8和v10独立地为1或2；并且

[0608] z8为0至3的整数；

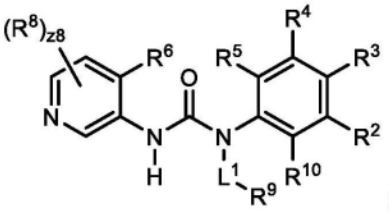
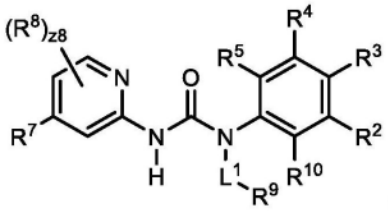
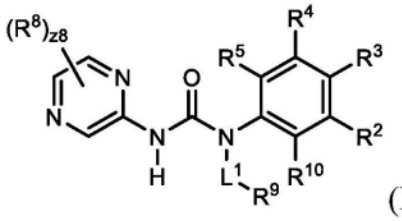
[0609] 其中W^{6}或W^{7}中的至少一者为N；

[0610] 其中如果W^{6}为$C(R^{6})$或W^{7}为$C(R^{7})$，则R^{10}不是氢；

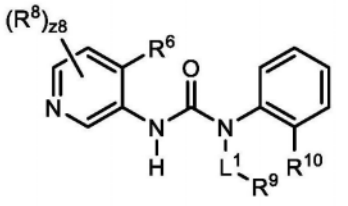
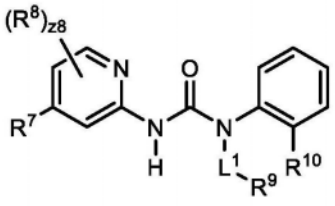
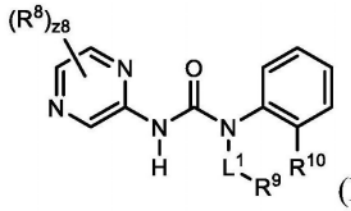
[0611] 其中如果W^{6}和W^{7}均为N，则R^{3}不是-$S(O)_2CH_3$；并且

[0612] 其中如果W^{6}为CH且W^{7}为N，则-L^{1}-R^{9}不是 。

[0613] 实施方案P9.根据实施方案P8所述的化合物，其具有下式：

[0614]  (II-1a)、  (II-2a)或  (II-3a)。

[0615] 实施方案P10.根据实施方案P8所述的化合物,其具有下式:

[0616]  (II-1b) 、  (II-2b) 或  (II-3b)。

[0617] 实施方案P11.根据实施方案P8至P10中的一项所述的化合物,其中R^{10}为氢或未经取代的C_1-C_6烷基。

[0618] 实施方案P12.根据实施方案P8至P10中的一项所述的化合物,其中R^{10}为异丙基。

[0619] 实施方案P13.根据实施方案P1至P12中的一项所述的化合物,其中R^6为氢、-$OCHF_2$、未经取代的C_1-C_6烷基或未经取代的2至6元杂烷基。

[0620] 实施方案P14.根据实施方案P1至P12中的一项所述的化合物,其中R^6为氢、-$OCHF_2$、未经取代的甲氧基或未经取代的异丙氧基。

[0621] 实施方案P15.根据实施方案P1至P14中的一项所述的化合物,其中R^7为氢、-F、-Cl、-Br或-$OCHF_2$。

[0622] 实施方案P16.根据实施方案P1至P15中的一项所述的化合物,其中R^8独立地为卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、-CN、-SO_3H、-OSO_3H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-NO_2、-NH_2、-C(O)H、-C(O)OH、-$CONH_2$、-OH、-SH、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-SF_5、-N_3、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0623] 实施方案P17.根据实施方案P1至P15中的一项所述的化合物,其中R^8独立地为卤素、-CF_3、-CHF_2、-CN、-$OCHF_2$、-C(O)R^{8C}、-C(O)OR^{8C}、-OR^{8D}、未经取代的C_1-C_6烷基、未经取代的2

至8元杂烷基、未经取代的C_3-C_8环烷基或未经取代的苯基。

[0624] 实施方案P18.根据实施方案P17所述的化合物,其中R^{8C}独立地为氢或未经取代的C_1-C_6烷基。

[0625] 实施方案P19.根据实施方案P17所述的化合物,其中R^{8D}独立地为未经取代的C_1-C_6烷基。

[0626] 实施方案P20.根据实施方案P1至P15中的一项所述的化合物,其中R^8独立地为-F、-Cl、-Br、-CF_3、-CHF_2、-CN、-C(O)H、-C(O)OCH_3、-$OCHF_2$、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-OCH_2CF_3、-OCH$(CH_3)CH_2OCH_3$、-OCH_2CHF_2、未经取代的甲基、未经取代的环丙基或未经取代的苯基。

[0627] 实施方案P21.根据实施方案P1至P15中的一项所述的化合物,其中两个R^8取代基接合以形成未经取代的C_5环烷基。

[0628] 实施方案P22.根据实施方案P1至P21中的一项所述的化合物,其中L^1为键或未经取代的C_1-C_5亚烷基。

[0629] 实施方案P23.根据实施方案P1至P21中的一项所述的化合物,其中L^1为键。

[0630] 实施方案P24.根据实施方案P1至P21中的一项所述的化合物,其中L^1为未经取代的亚甲基。

[0631] 实施方案P25.根据实施方案P1至P24中的一项所述的化合物,其中R^9为R^{11}-取代的或未经取代的环烷基或R^{11}-取代的或未经取代的杂环烷基;

[0632] R^{11}独立地为氧代基、卤素、-CX^{11}_3、-CHX^{11}_2、-CH_2X^{11}、-OCX^{11}_3、-OCH_2X^{11}、-$OCHX^{11}_2$、-CN、-$SO_{n11}R^{11D}$、-$SO_{v11}NR^{11A}R^{11B}$、-$NR^{11C}NR^{11A}R^{11B}$、-$ONR^{11A}R^{11B}$、-$NHC(O)NR^{11C}NR^{11A}R^{11B}$、-$NHC(O)NR^{11A}R^{11B}$、-$N(O)_{m11}$、-$NR^{11A}R^{11B}$、-$C(O)R^{11C}$、-$C(O)OR^{11C}$、-$C(O)NR^{11A}R^{11B}$、-$OR^{11D}$、-$SR^{11D}$、-$NR^{11A}SO_2R^{11D}$、-$NR^{11A}C(O)R^{11C}$、-$NR^{11A}C(O)OR^{11C}$、-$NR^{11A}OR^{11C}$、-$SF_5$、-$N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;两个R^{11}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;

[0633] R^{11A}、R^{11B}、R^{11C}和R^{11D}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{11A}和R^{11B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;

[0634] X^{11}独立地为-F、-Cl、-Br或-I;

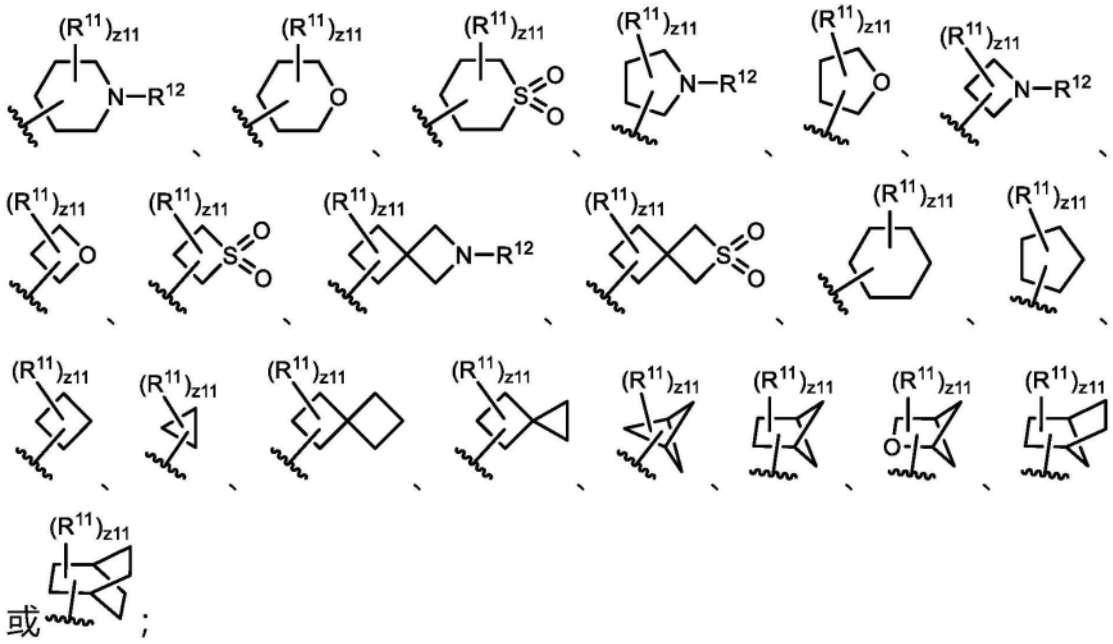
[0635] n11独立地为0至4的整数;并且

[0636] m11和v11独立地为1或2。

[0637] 实施方案P26.根据实施方案P25所述的化合物,其中R^9为R^{11}-取代的或未经取代的C_3-C_8环烷基或R^{11}-取代的或未经取代的3至8元杂环烷基。

[0638] 实施方案P27.根据实施方案P25所述的化合物,其中R^9为R^{11}-取代的或未经取代的螺环环烷基或R^{11}-取代的或未经取代的螺环杂环烷基。

[0639] 实施方案P28.根据实施方案P25所述的化合物,其中R^9为



[0640] R^{12}为氢、卤素、$-CX^{12}_3$、$-CHX^{12}_2$、$-CH_2X^{12}$、$-OCX^{12}_3$、$-OCH_2X^{12}$、$-OCHX^{12}_2$、$-SO_{n12}R^{12D}$、$-SO_{v12}NR^{12A}R^{12B}$、$-C(O)R^{12C}$、$-C(O)OR^{12C}$、$-C(O)NR^{12A}R^{12B}$、$-OR^{12D}$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;

[0641] R^{12A}、R^{12B}、R^{12C}和R^{12D}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{12A}和R^{12B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;

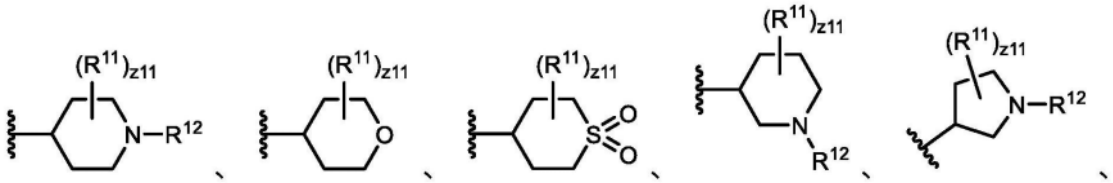
[0642] X^{12}独立地为-F、-Cl、-Br或-I;

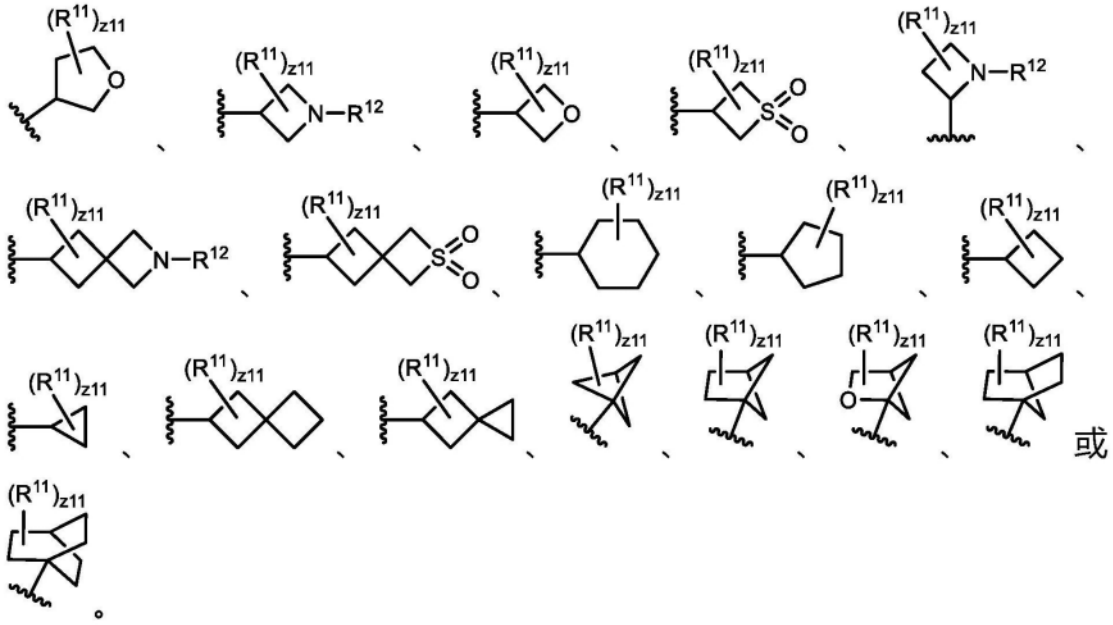
[0643] n12独立地为0至4的整数;

[0644] v12独立地为1或2;并且

[0645] z11为0至13的整数。

[0646] 实施方案P29.根据实施方案P28所述的化合物,其中R^9为





[0647] 实施方案P30.根据实施方案P25至P29中的一项所述的化合物,其中R^{11}独立地为氧代基、卤素、$-CX^{11}_3$、-CN、-C(O)OR^{11C}、-C(O)$NR^{11A}R^{11B}$、-C(O)R^{11C}、-OR^{11D}、经取代或未经取代的C_1-C_6烷基、或经取代或未经取代的2至5元杂烷基。

[0648] 实施方案P31.根据实施方案P30所述的化合物,其中R^{11A}独立地为氢或未经取代的C_1-C_6烷基;并且R^{11B}独立地为氢。

[0649] 实施方案P32.根据实施方案P30所述的化合物,其中R^{11C}独立地为氢或未经取代的C_1-C_6烷基。

[0650] 实施方案P33.根据实施方案P30所述的化合物,其中R^{11D}独立地为氢或未经取代的C_1-C_6烷基。

[0651] 实施方案P34.根据实施方案P25至P29中的一项所述的化合物,其中两个R^{11}取代基接合以形成经取代或未经取代的环烷基。

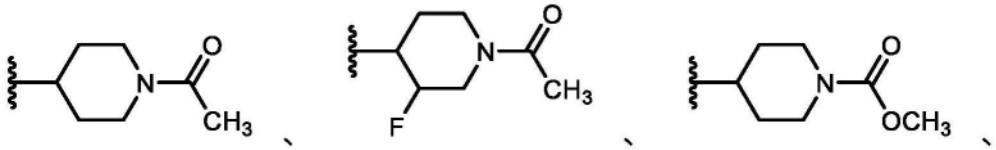
[0652] 实施方案P35.根据实施方案P28至P29中的一项所述的化合物,其中R^{12}为氢、-C(O)R^{12C}、-$SO_{n12}R^{12D}$、-$SO_{v12}NR^{12A}R^{12B}$、-C(O)OR^{12C}、-C(O)$NR^{12A}R^{12B}$、未经取代的C_1-C_6烷基、未经取代的C_3-C_8环烷基或未经取代的3至8元杂环烷基。

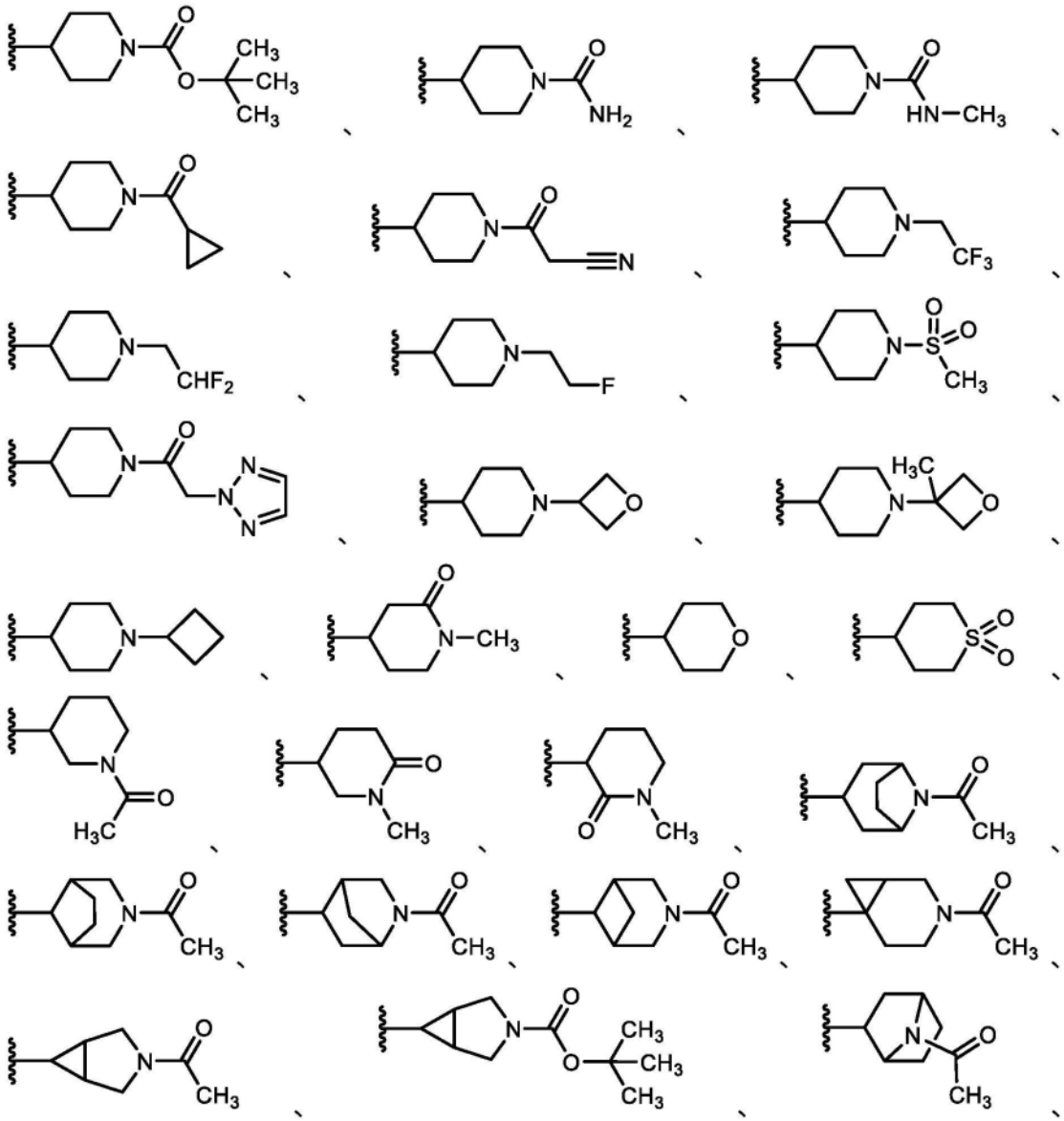
[0653] 实施方案P36.根据实施方案P35所述的化合物,其中R^{12A}为氢、未经取代的C_1-C_6烷基或未经取代的C_3-C_8环烷基;并且R^{12B}为氢。

[0654] 实施方案P37.根据实施方案P35所述的化合物,其中R^{12C}为经取代或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代或未经取代的2至6元杂烷基、或经取代或未经取代的C_3-C_8环烷基。

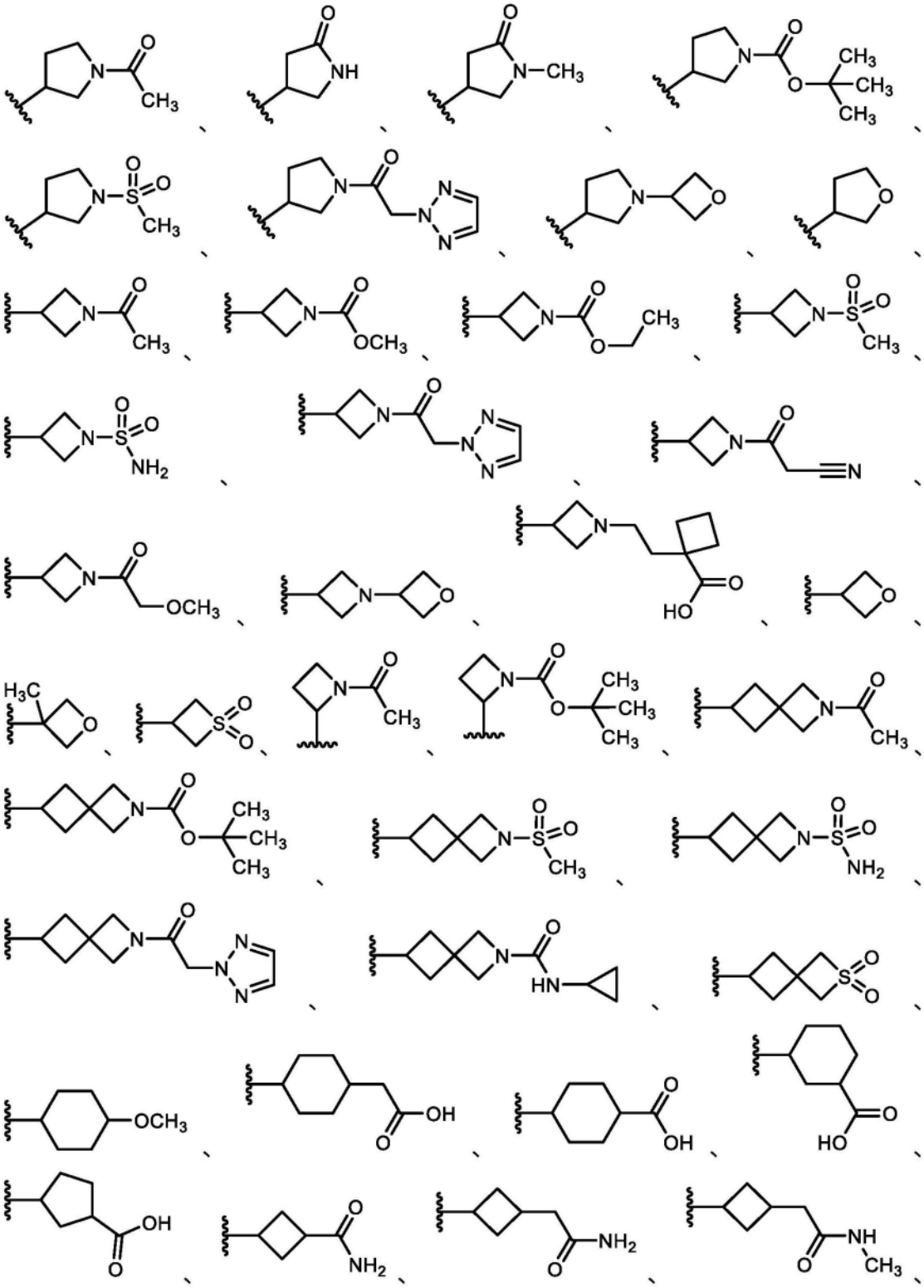
[0655] 实施方案P38.根据实施方案P35所述的化合物,其中R^{12D}为未经取代的C_1-C_6烷基。

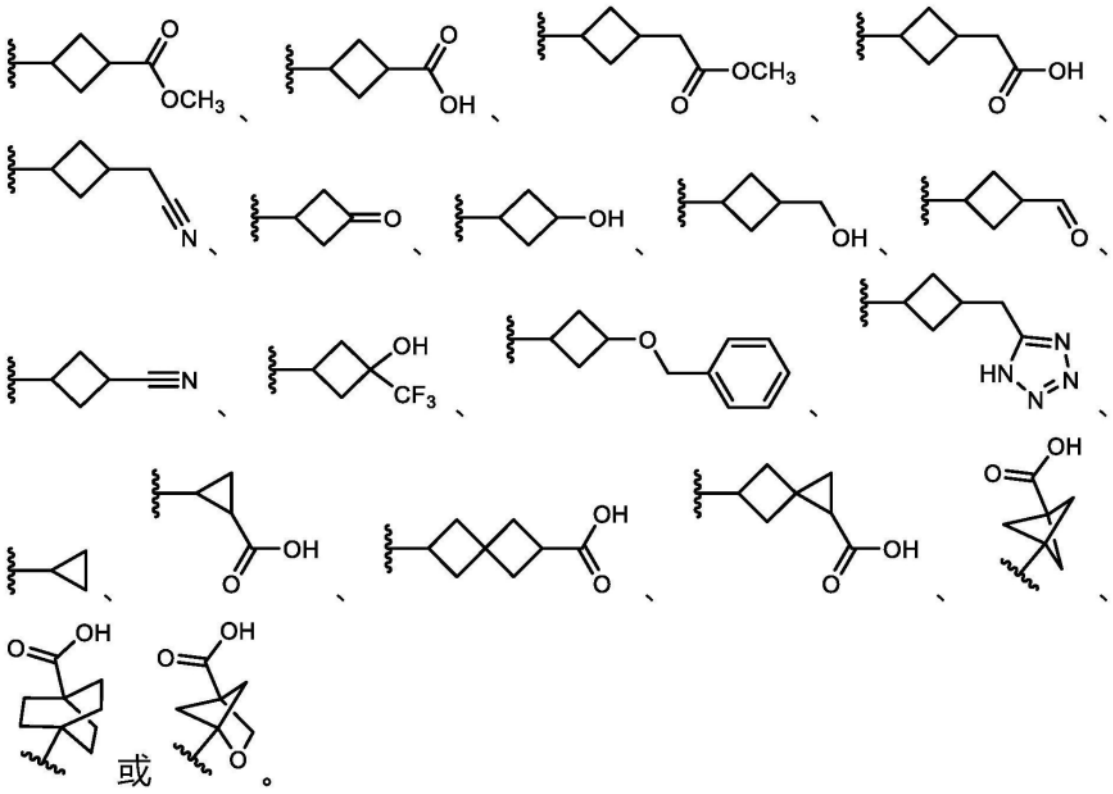
[0656] 实施方案P39.根据实施方案P1至P24中的一项所述的化合物,其中R^9为





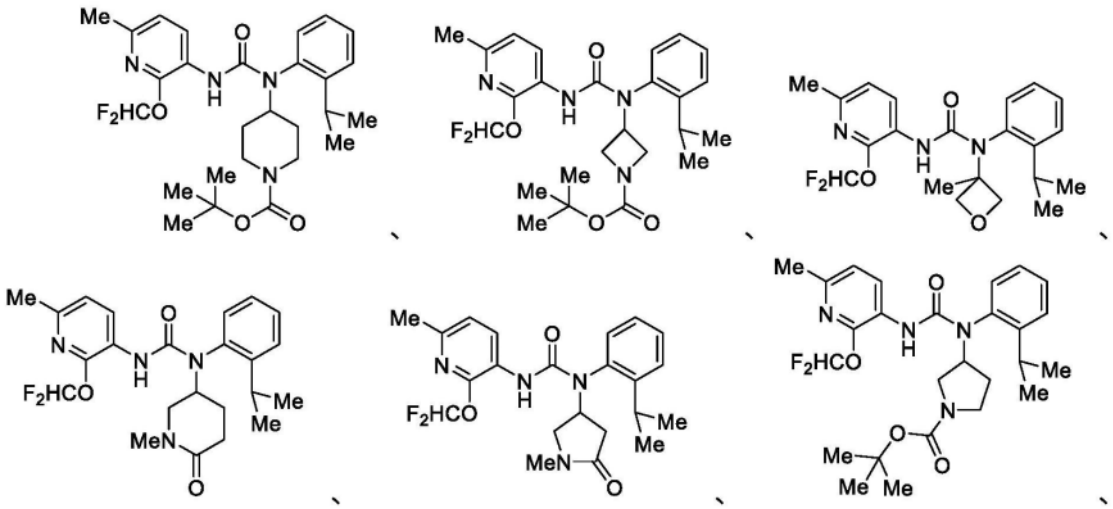
[0657]



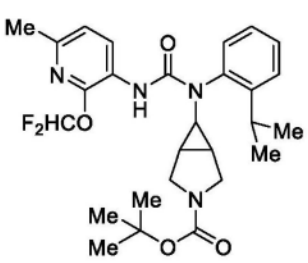
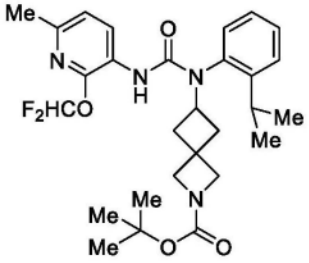
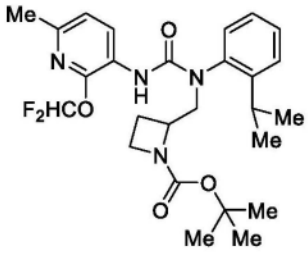
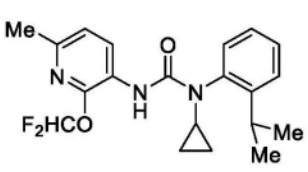
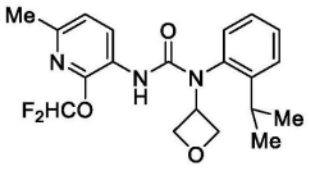
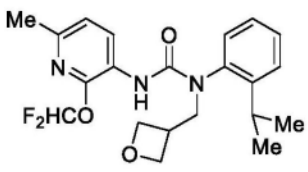
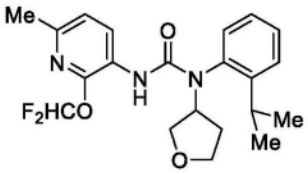
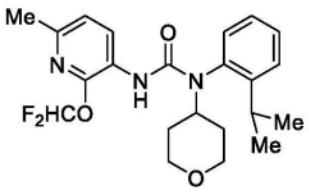
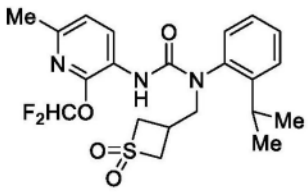
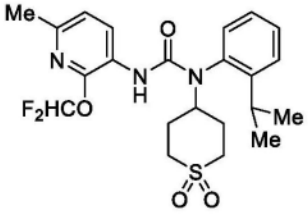
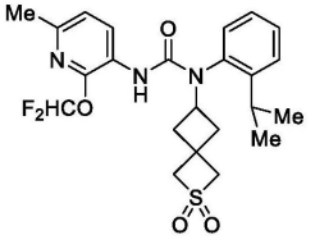
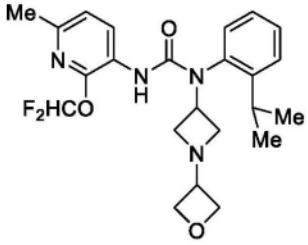
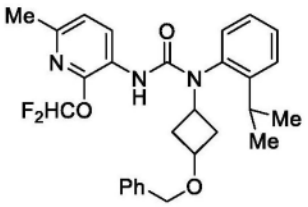
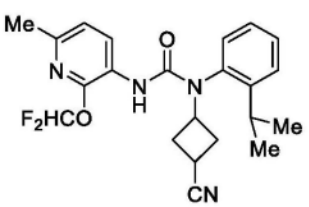
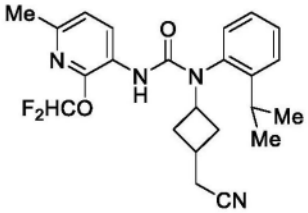
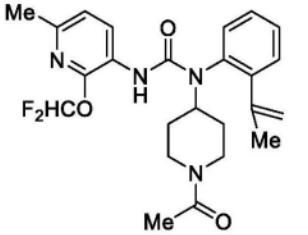
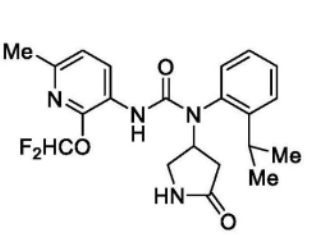
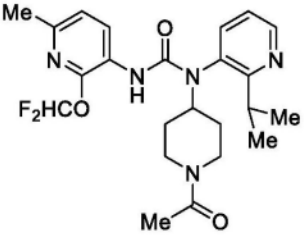
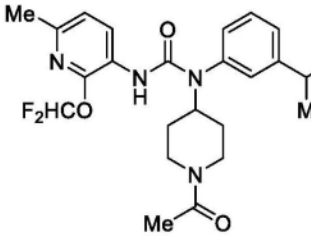
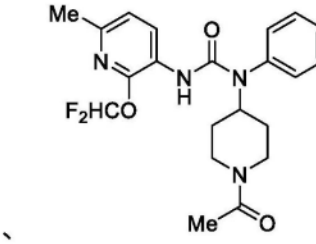
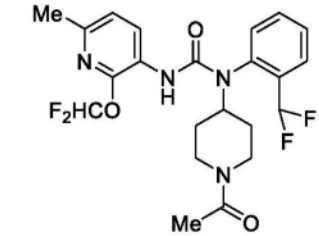


[0658] 实施方案P40.一种化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有下式:

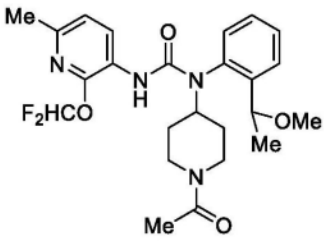
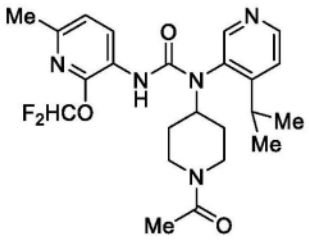
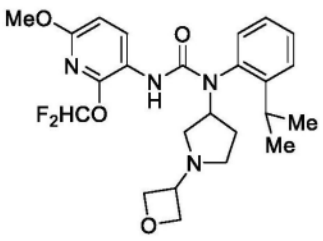
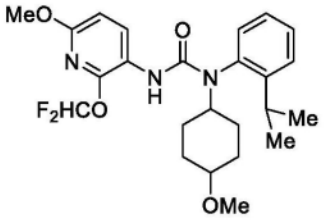
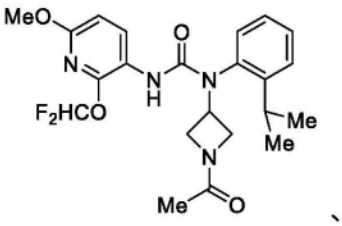
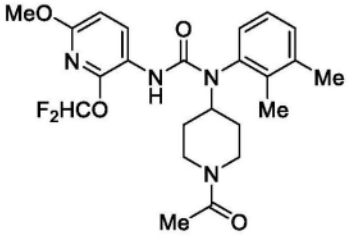
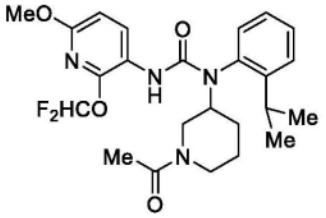
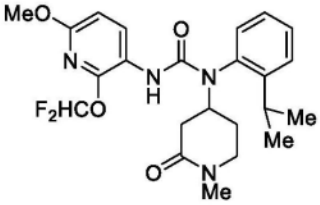
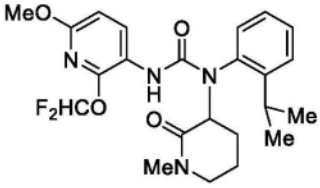
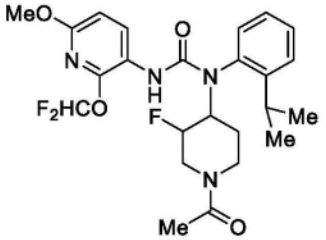
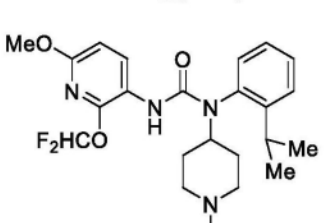
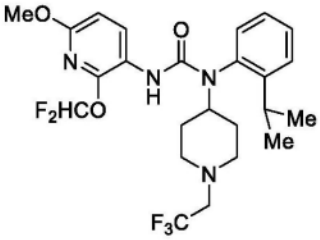
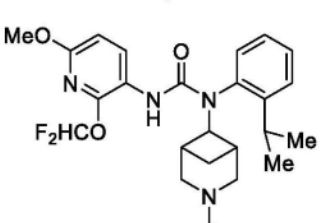
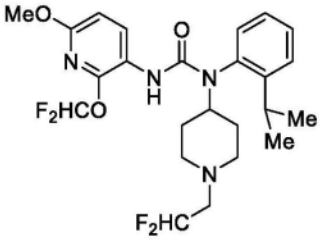
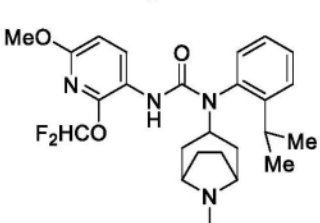
[0659]

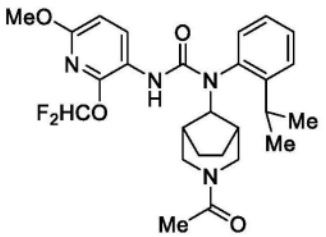
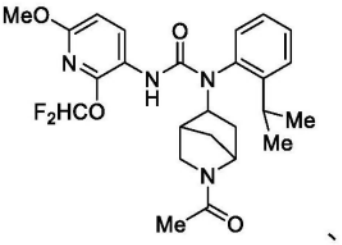
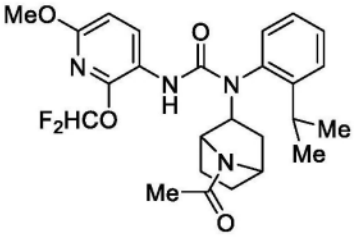


[0660]

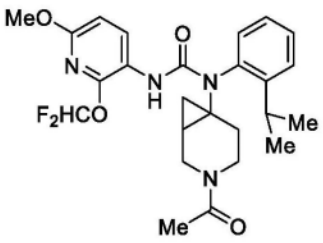
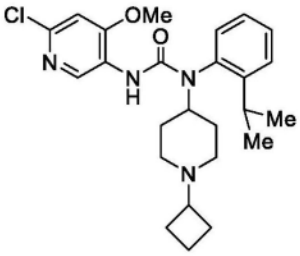
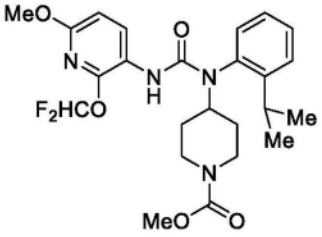
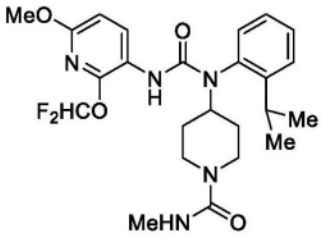
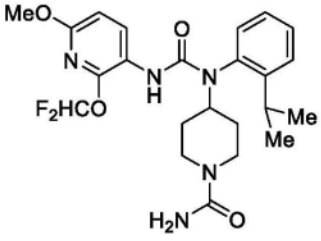
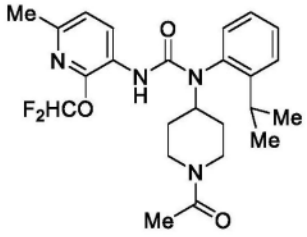
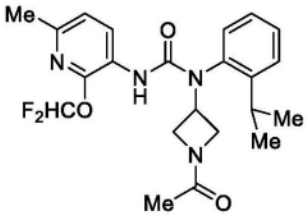
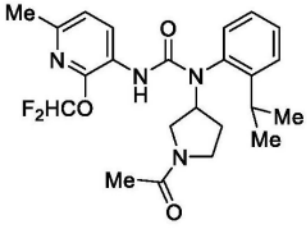
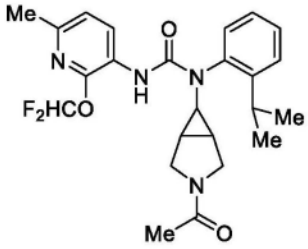
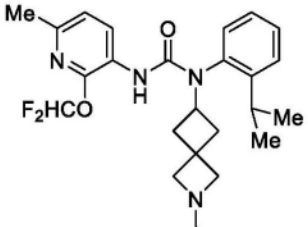
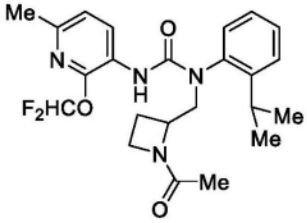
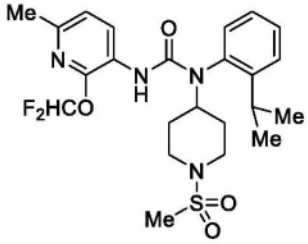
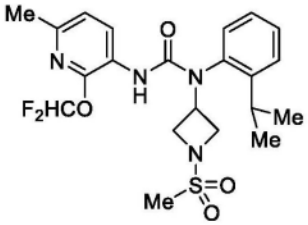
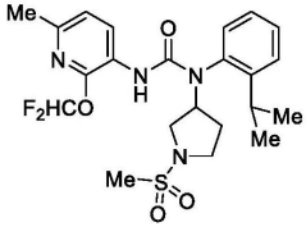
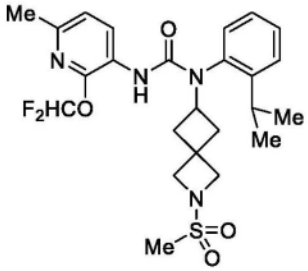
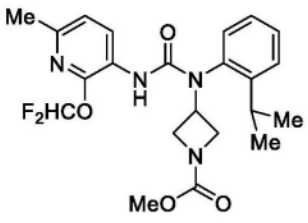






















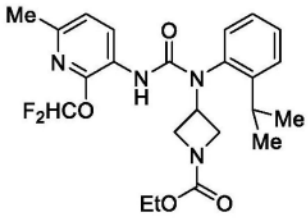
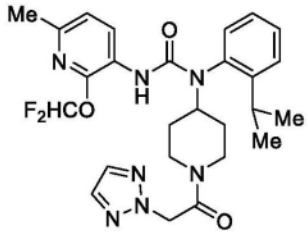
[0661]

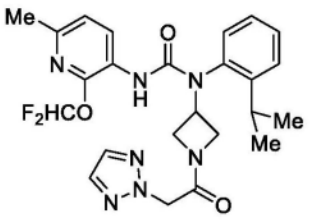
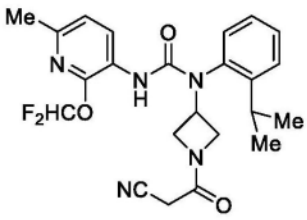
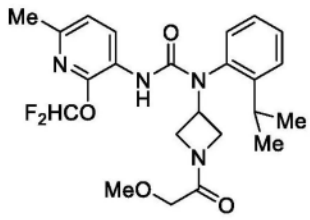
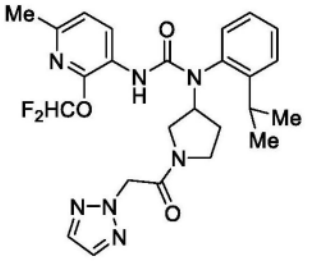
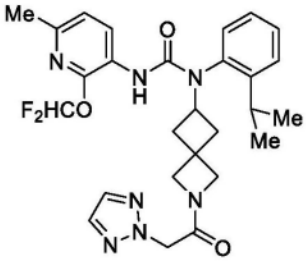
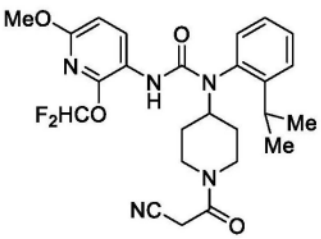
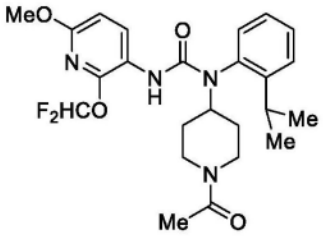
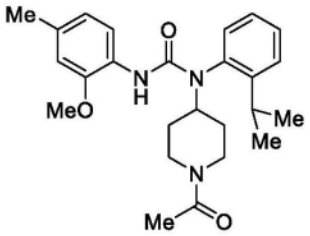
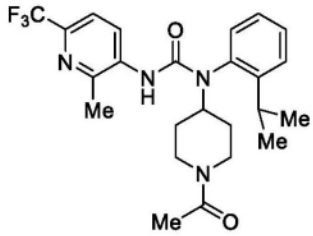
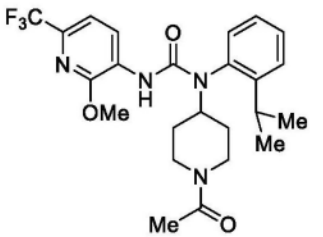
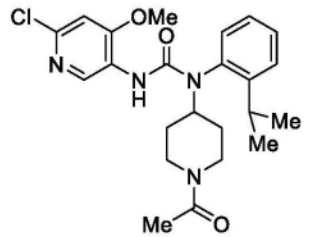
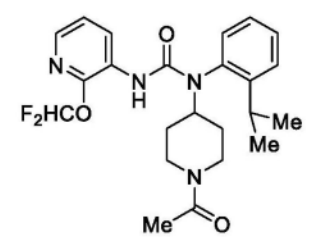
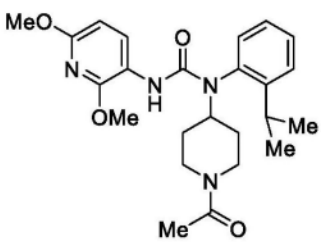
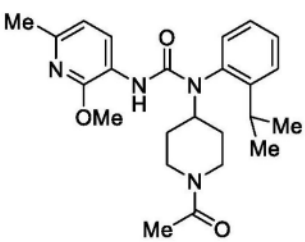
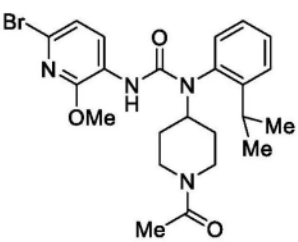
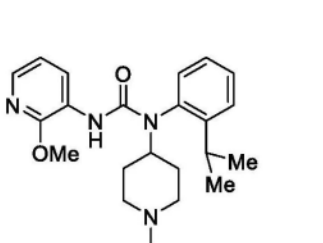
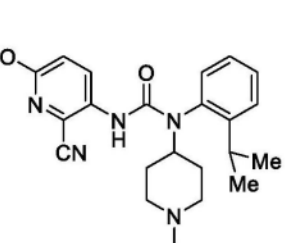
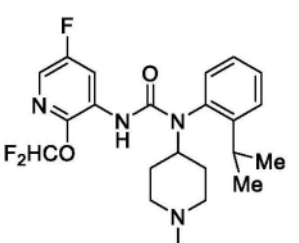
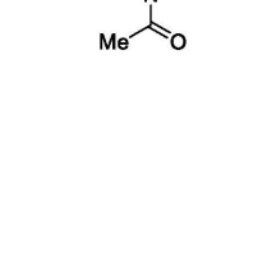
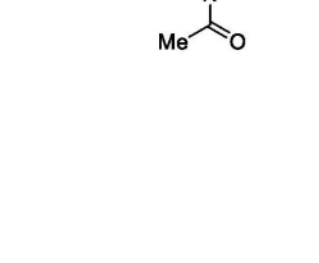
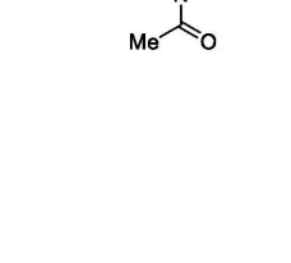




[0662]

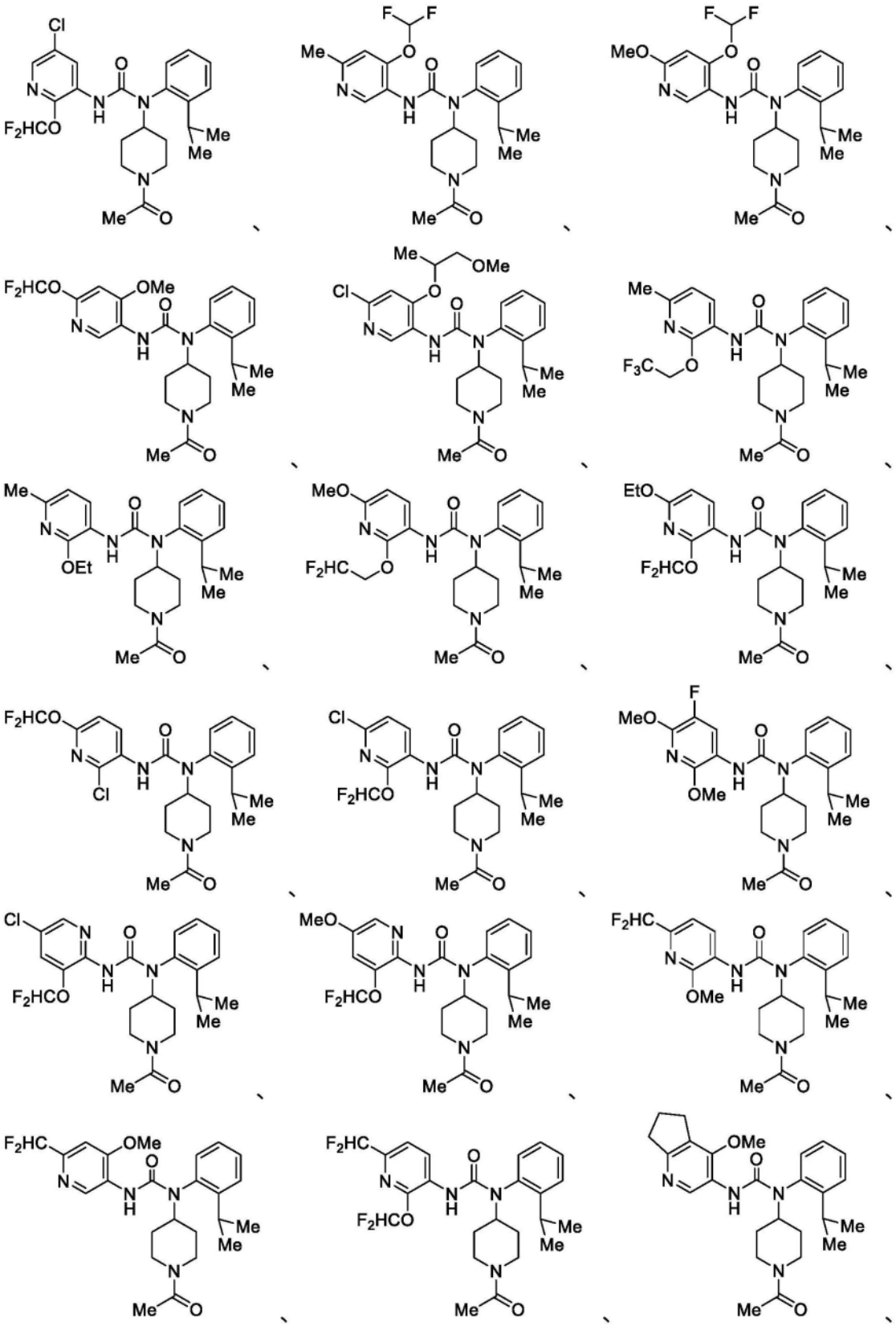

















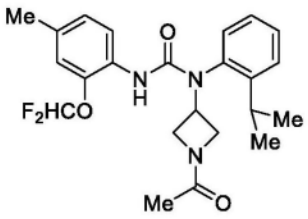
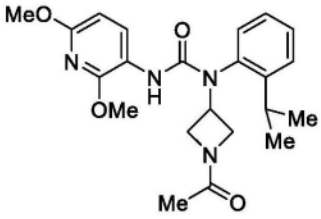
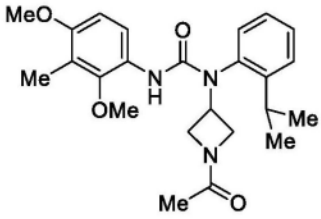
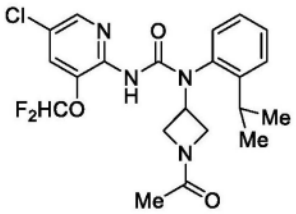
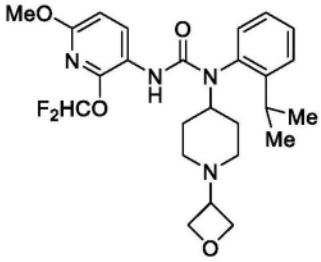
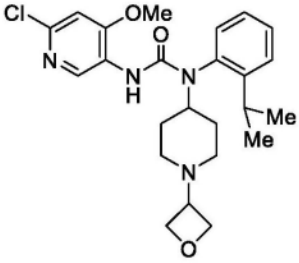
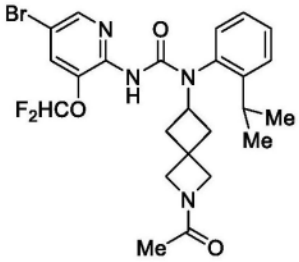
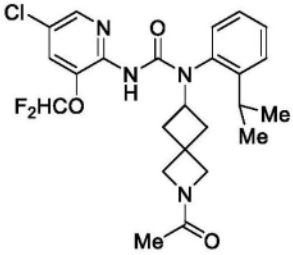
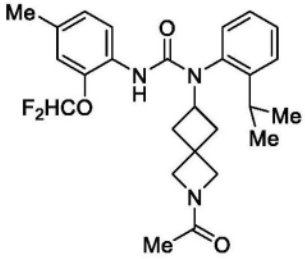
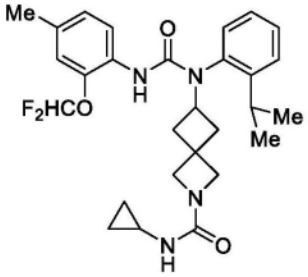
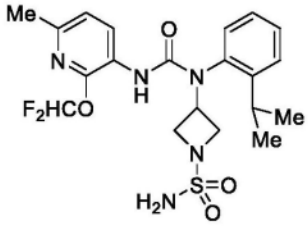
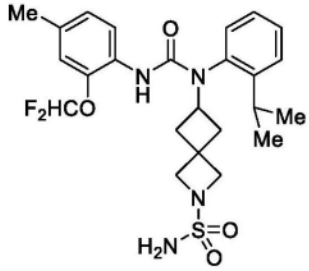
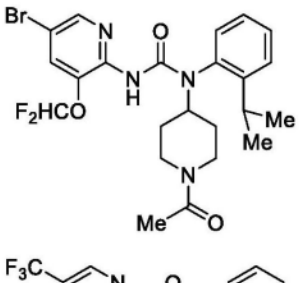
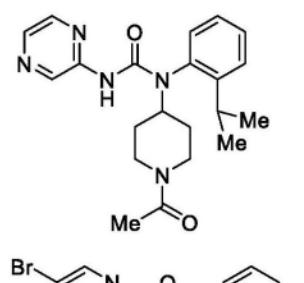
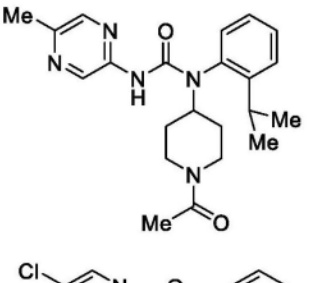
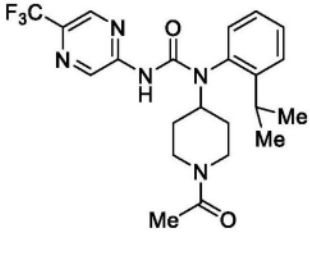
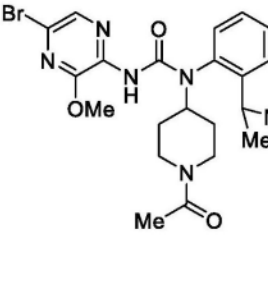
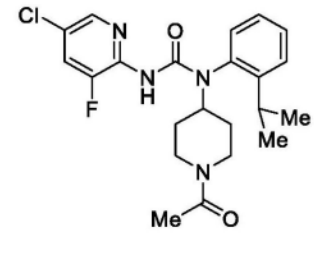
[0663]

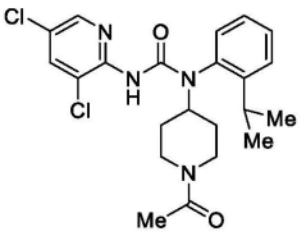
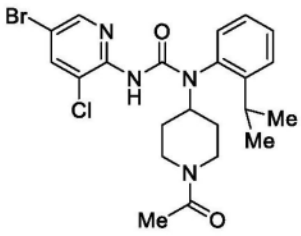
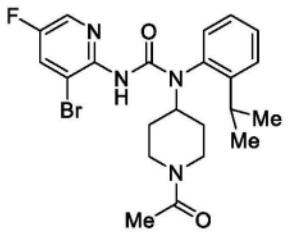
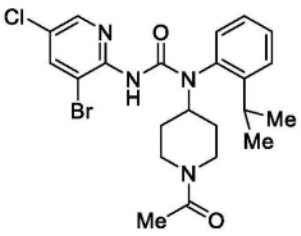
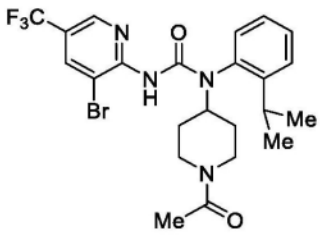
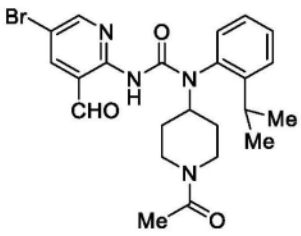
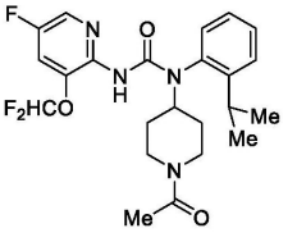
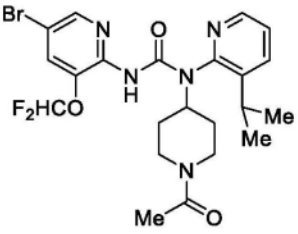
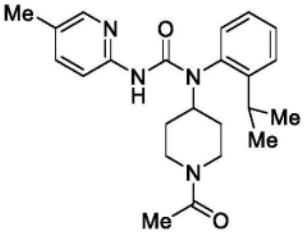
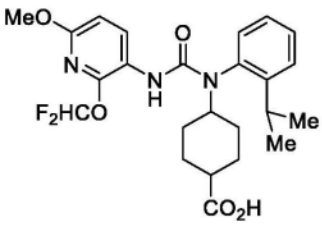
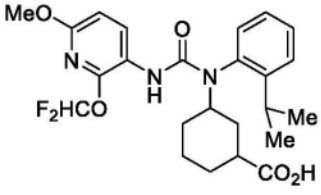
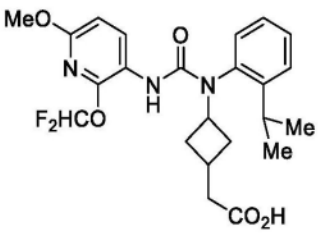
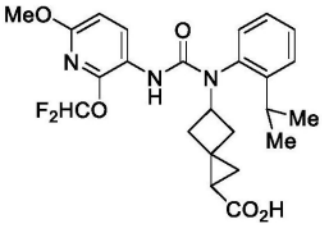
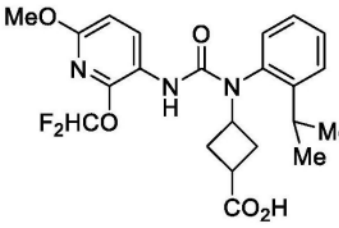
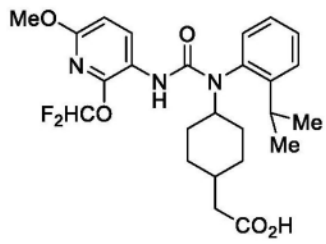
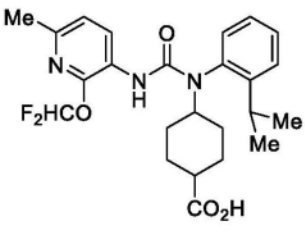
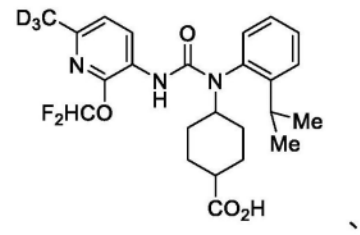
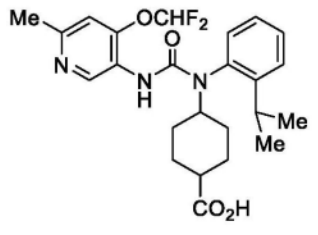
[0664]



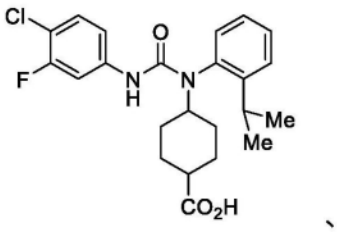
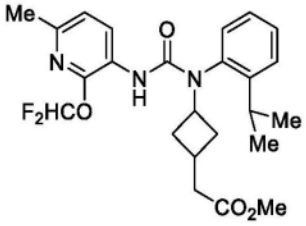
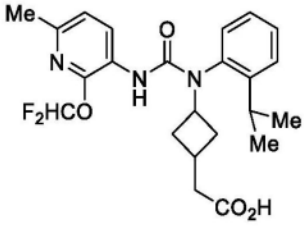
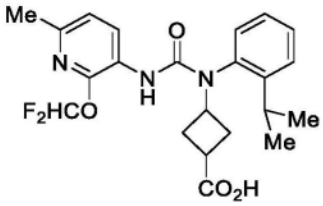
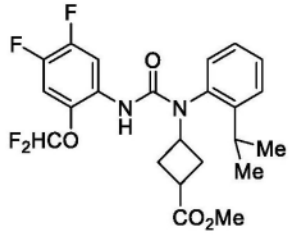
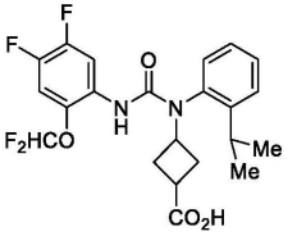
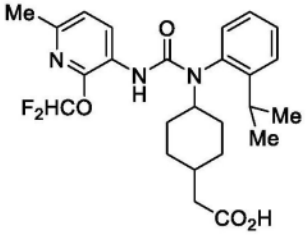
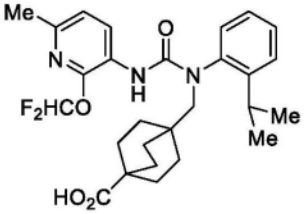
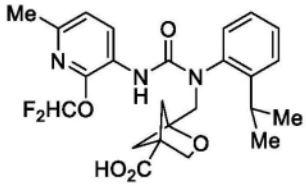
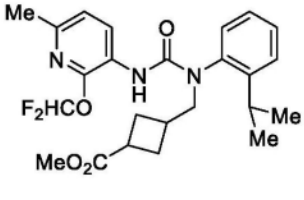
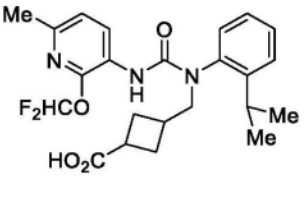
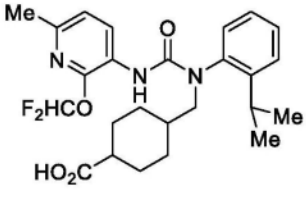
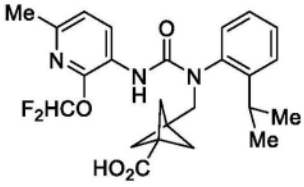
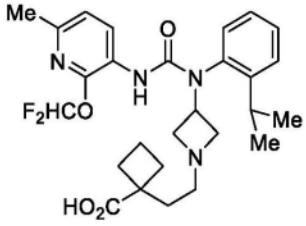
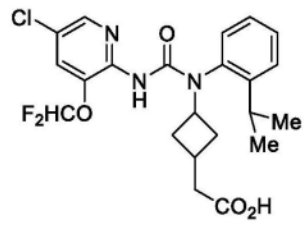
[0665]

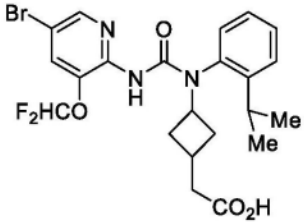



















[0666]

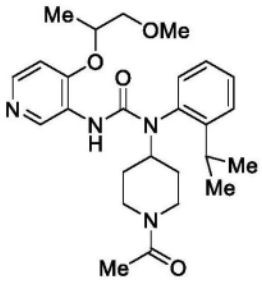
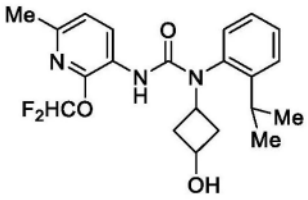
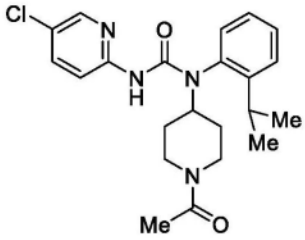
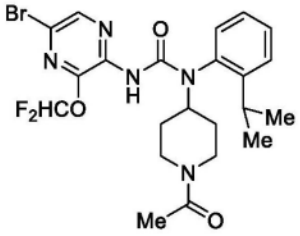
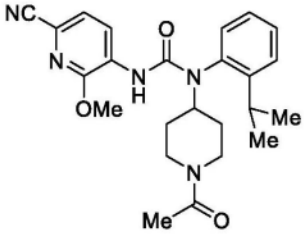
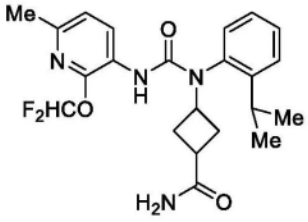
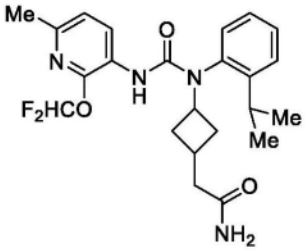
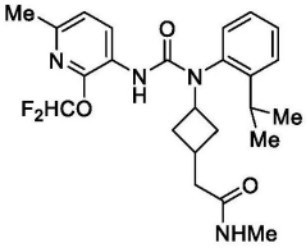
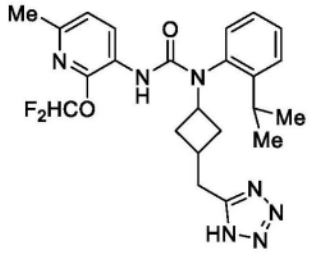
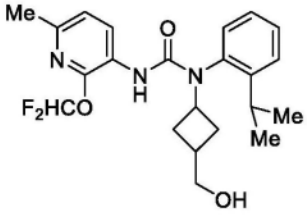
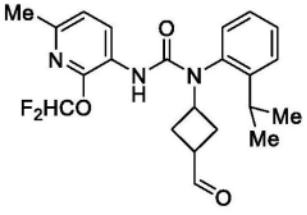
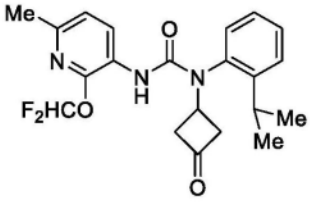
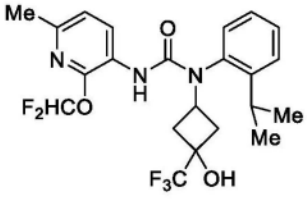
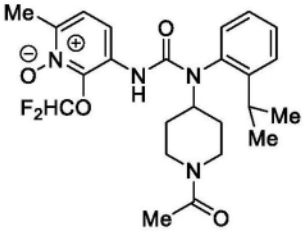
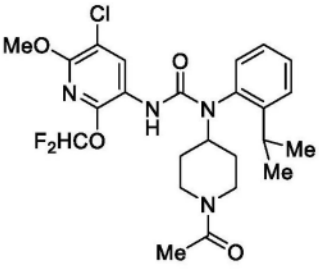
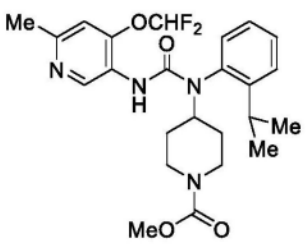



















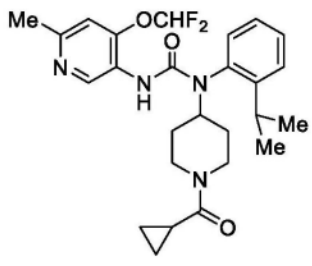
[0667]

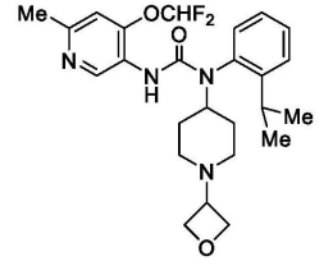


















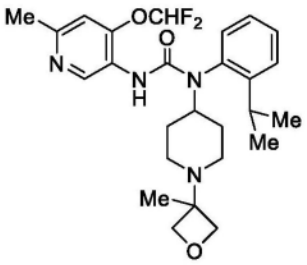
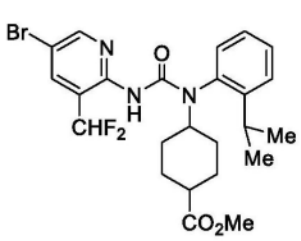
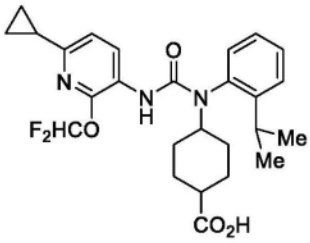
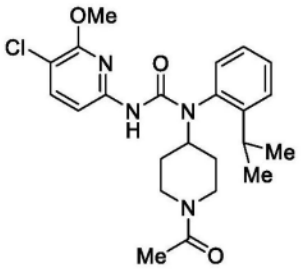
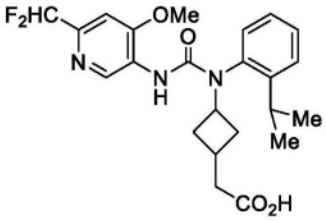
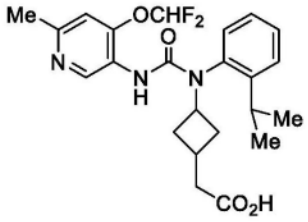
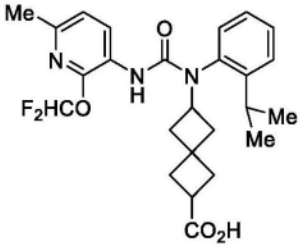
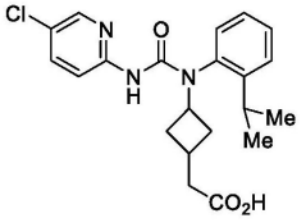
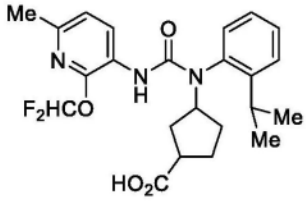
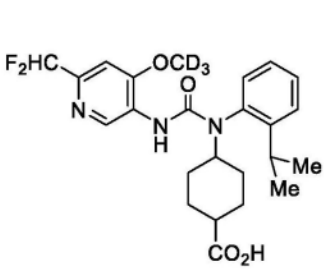
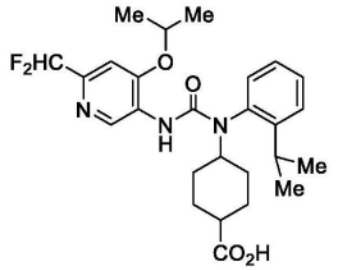
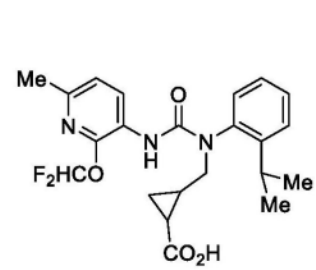
[0668]

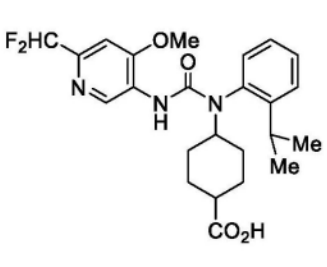
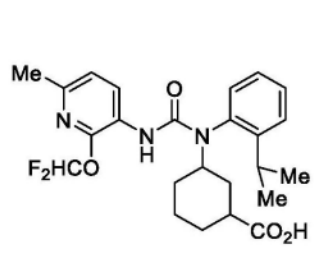
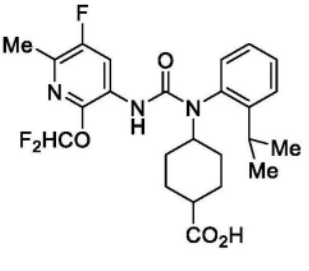

















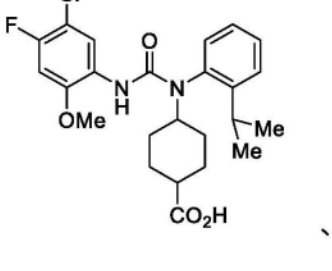
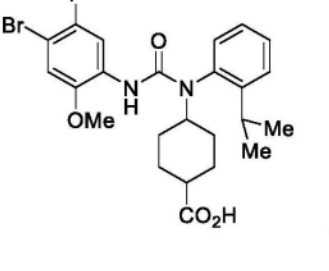
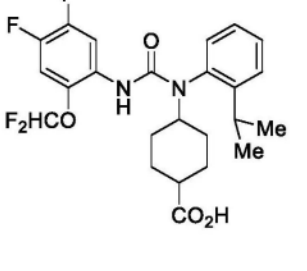


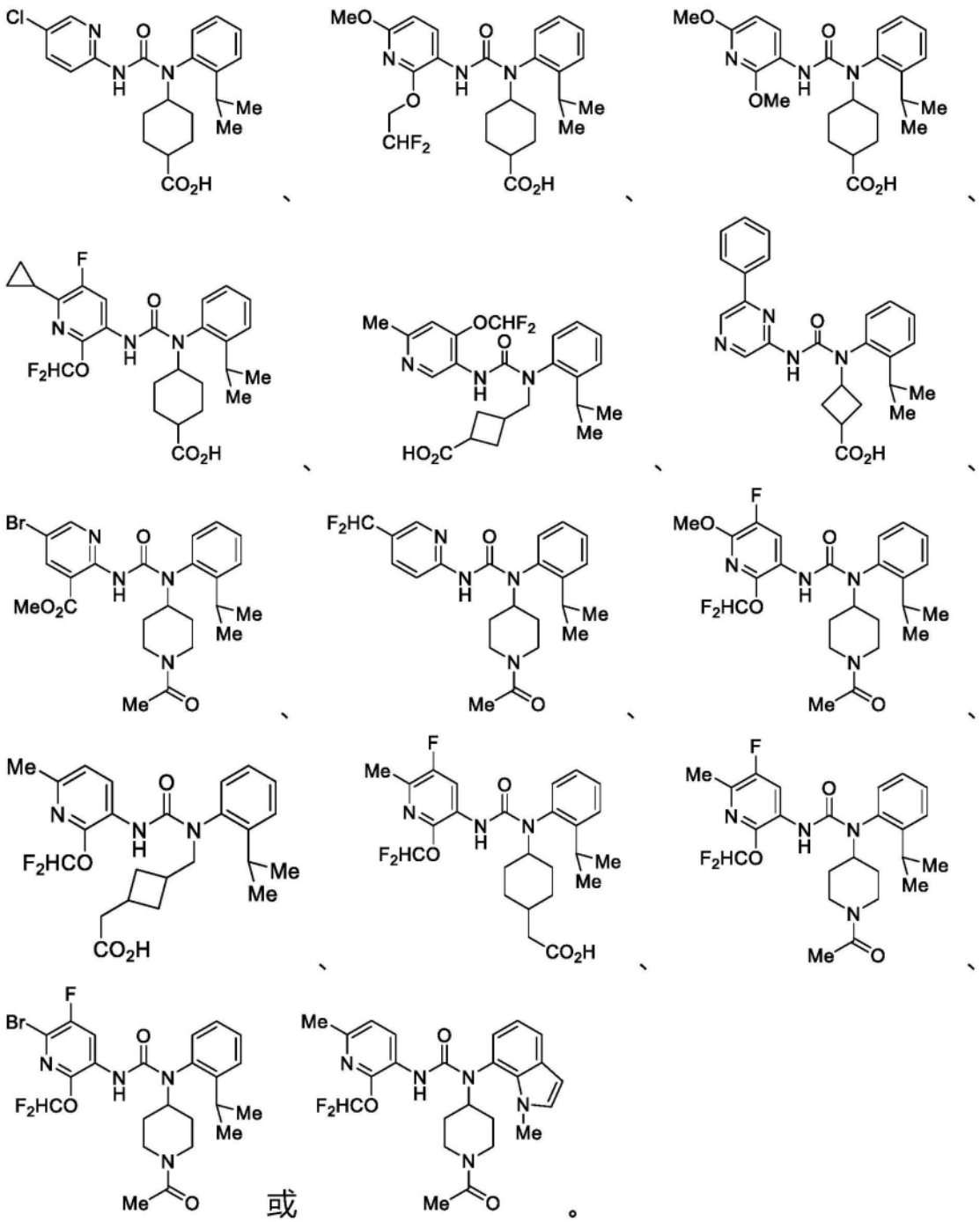


[0669]

[0670] 

[0671] 实施方案P41.一种药物组合物,其包含根据实施方案P1至P40中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及药学上可接受的赋形剂。

[0672] 实施方案P42.一种治疗有此需要的受试者的神经退行性病症的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的根据实施方案P1至P40中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0673] 实施方案P43.一种治疗有此需要的受试者的炎症疾病的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的根据实施方案P1至P40中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0674] 实施方案P44.根据实施方案P43所述的方法,其中所述炎症疾病为脑炎。

[0675] 实施方案P45.根据实施方案P44所述的方法,其中所述脑炎为出血后脑炎。

[0676] 实施方案P46.一种治疗有此需要的受试者的脱髓鞘疾病的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的根据实施方案P1至P40中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0677] 实施方案P47.根据实施方案P46所述的方法,其中所述脱髓鞘疾病为中枢神经系统的脱髓鞘疾病。

[0678] 实施方案P48.根据实施方案P47所述的方法,其中所述脱髓鞘疾病为多发性硬化症。

[0679] 实施方案P49.根据实施方案P46所述的方法,其中所述脱髓鞘疾病为外周神经系统的脱髓鞘疾病。

[0680] 实施方案P50.一种治疗有此需要的受试者的纤维化疾病的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的根据实施方案P1至P40中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0681] 实施方案P51.根据实施方案P50所述的方法,其中所述纤维化疾病为肺纤维化、皮肤纤维化、肝纤维化或眼部纤维化。

[0682] 实施方案P52.根据实施方案P50所述的方法,其中所述纤维化疾病为特发性肺纤维化、硬皮病、非酒精性脂肪性肝炎或眼部纤维化。

[0683] 实施方案P53.一种治疗有此需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的根据实施方案P1P40中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

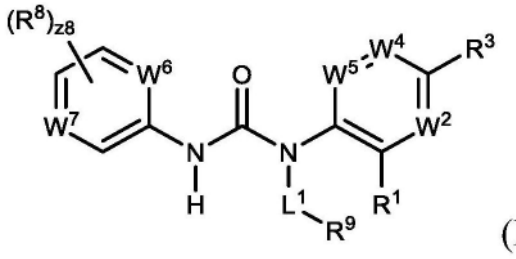
[0684] 实施方案P54.根据实施方案P53所述的方法,其中所述癌症为脑癌。

[0685] 实施方案P55.根据实施方案P54所述的方法,其中所述癌症为胶质母细胞瘤。

[0686] 实施方案P56.一种调节受试者中的LPAR1活性的方法,所述方法包括向所述受试者施用根据实施方案P1至P40中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0687] VI.另外的实施方案

[0688] 实施方案1.一种化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有下式:

[0689] 
(I);

[0690] 其中

[0691] L^1为键或经取代或未经取代的C_1-C_5亚烷基;

[0692] R^1为未经取代的C_2-C_5烷基;

[0693] W^2为N或C(R^2);

[0694] R^2为氢、卤素、-CX^2_3、-CHX^2_2、-CH_2X^2、-OCX^2_3、-OCH_2X^2、-$OCHX^2_2$、-CN、-$SO_{n2}R^{2D}$、-$SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、-$NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、-$ONR^{2A}R^{2B}$、-NHC(O)$NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、-NHC(O)$NR^{2A}R^{2B}$、-N(O)$_{m2}$、-$NR^{2A}R^{2B}$、-C(O)R^{2C}、-C(O)OR^{2C}、-C(O)$NR^{2A}R^{2B}$、-OR^{2D}、-SR^{2D}、-$NR^{2A}SO_2R^{2D}$、-NR^{2A}C(O)R^{2C}、-NR^{2A}C(O)OR^{2C}、-

$NR^{2A}OR^{2C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0695] R^3为氢、卤素、$-CX^3_3$、$-CHX^3_2$、$-CH_2X^3$、$-OCX^3_3$、$-OCH_2X^3$、$-OCHX^3_2$、-CN、$-SO_{n3}R^{3D}$、$-SO_{v3}NR^{3A}R^{3B}$、$-NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$、$-ONR^{3A}R^{3B}$、$-NHC(O)NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$、$-NHC(O)NR^{3A}R^{3B}$、$-N(O)_{m3}$、$-NR^{3A}R^{3B}$、$-C(O)R^{3C}$、$-C(O)OR^{3C}$、$-C(O)NR^{3A}R^{3B}$、$-OR^{3D}$、$-SR^{3D}$、$-NR^{3A}SO_2R^{3D}$、$-NR^{3A}C(O)R^{3C}$、$-NR^{3A}C(O)OR^{3C}$、$-NR^{3A}OR^{3C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0696] W^4为N或$C(R^4)$；

[0697] R^4为氢、卤素、$-CX^4_3$、$-CHX^4_2$、$-CH_2X^4$、$-OCX^4_3$、$-OCH_2X^4$、$-OCHX^4_2$、-CN、$-SO_{n4}R^{4D}$、$-SO_{v4}NR^{4A}R^{4B}$、$-NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$、$-ONR^{4A}R^{4B}$、$-NHC(O)NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$、$-NHC(O)NR^{4A}R^{4B}$、$-N(O)_{m4}$、$-NR^{4A}R^{4B}$、$-C(O)R^{4C}$、$-C(O)OR^{4C}$、$-C(O)NR^{4A}R^{4B}$、$-OR^{4D}$、$-SR^{4D}$、$-NR^{4A}SO_2R^{4D}$、$-NR^{4A}C(O)R^{4C}$、$-NR^{4A}C(O)OR^{4C}$、$-NR^{4A}OR^{4C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0698] W^5为N或$C(R^5)$；

[0699] R^5为氢、卤素、$-CX^5_3$、$-CHX^5_2$、$-CH_2X^5$、$-OCX^5_3$、$-OCH_2X^5$、$-OCHX^5_2$、-CN、$-SO_{n5}R^{5D}$、$-SO_{v5}NR^{5A}R^{5B}$、$-NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$、$-ONR^{5A}R^{5B}$、$-NHC(O)NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$、$-NHC(O)NR^{5A}R^{5B}$、$-N(O)_{m5}$、$-NR^{5A}R^{5B}$、$-C(O)R^{5C}$、$-C(O)OR^{5C}$、$-C(O)NR^{5A}R^{5B}$、$-OR^{5D}$、$-SR^{5D}$、$-NR^{5A}SO_2R^{5D}$、$-NR^{5A}C(O)R^{5C}$、$-NR^{5A}C(O)OR^{5C}$、$-NR^{5A}OR^{5C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0700] R^2和R^3取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0701] R^3和R^4取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0702] R^4和R^5取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0703] W^6为N或$C(R^6)$；

[0704] R^6为氢、卤素、$-CX^6_3$、$-CHX^6_2$、$-CH_2X^6$、$-OCX^6_3$、$-OCH_2X^6$、$-OCHX^6_2$、-CN、$-SO_{n6}R^{6D}$、$-SO_{v6}NR^{6A}R^{6B}$、$-NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、$-ONR^{6A}R^{6B}$、$-NHC(O)NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、$-NHC(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-N(O)_{m6}$、$-NR^{6A}R^{6B}$、$-C(O)R^{6C}$、$-C(O)OR^{6C}$、$-C(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-OR^{6D}$、$-SR^{6D}$、$-NR^{6A}SO_2R^{6D}$、$-NR^{6A}C(O)R^{6C}$、$-NR^{6A}C(O)OR^{6C}$、$-NR^{6A}OR^{6C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0705] W^7为N、N^+-O^-或$C(R^7)$；

[0706] R^7为氢、卤素、$-CX^7_3$、$-CHX^7_2$、$-CH_2X^7$、$-OCX^7_3$、$-OCH_2X^7$、$-OCHX^7_2$、-CN、$-SO_{n7}R^{7D}$、$-SO_{v7}NR^{7A}R^{7B}$、$-NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、$-ONR^{7A}R^{7B}$、$-NHC(O)NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、$-NHC(O)NR^{7A}R^{7B}$、$-N(O)_{m7}$、$-NR^{7A}R^{7B}$、-C

(O)R^{7C}、-C(O)OR^{7C}、-C(O)$NR^{7A}R^{7B}$、-OR^{7D}、-SR^{7D}、-$NR^{7A}SO_2R^{7D}$、-NR^{7A}C(O)R^{7C}、-NR^{7A}C(O)OR^{7C}、-$NR^{7A}OR^{7C}$、-SF_5、-N_3、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;

[0707] R^8独立地为卤素、-CX^8_3、-CHX^8_2、-CH_2X^8、-OCX^8_3、-OCH_2X^8、-$OCHX^8_2$、-CN、-$SO_{n8}R^{8D}$、-$SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$、-$NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、-$ONR^{8A}R^{8B}$、-NHC(O)$NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、-NHC(O)$NR^{8A}R^{8B}$、-N$(O)_{m8}$、-$NR^{8A}R^{8B}$、-C(O)R^{8C}、-C(O)OR^{8C}、-C(O)$NR^{8A}R^{8B}$、-OR^{8D}、-SR^{8D}、-$NR^{8A}SO_2R^{8D}$、-NR^{8A}C(O)R^{8C}、-NR^{8A}C(O)OR^{8C}、-$NR^{8A}OR^{8C}$、-SF_5、-N_3、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;两个R^8取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;

[0708] R^9为经取代或未经取代的环烷基、或经取代或未经取代的杂环烷基;

[0709] R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}和R^{8D}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{3A}和R^{3B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{4A}和R^{4B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{5A}和R^{5B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{6A}和R^{6B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{7A}和R^{7B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{8A}和R^{8B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;

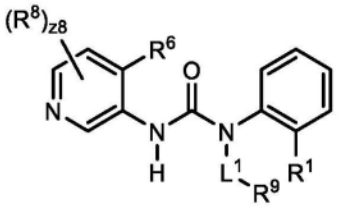
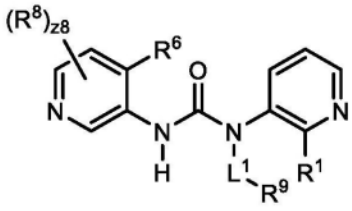
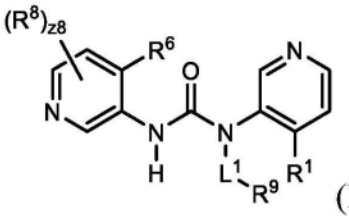
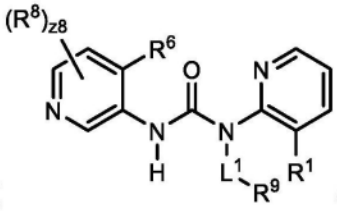
[0710] X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7和X^8独立地为-F、-Cl、-Br或-I;

[0711] n2、n3、n4、n5、n6、n7和n8独立地为0至4的整数;

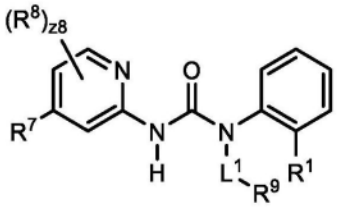
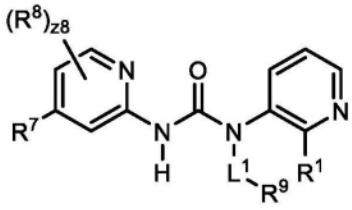
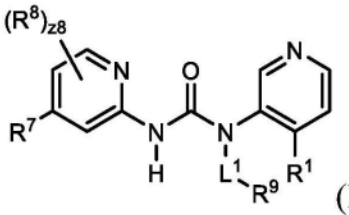
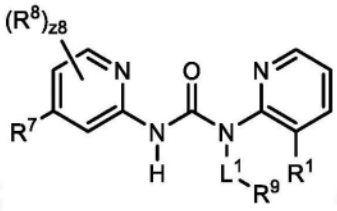
[0712] m2、m3、m4、m5、m6、m7、m8、v2、v3、v4、v5、v6、v7和v8独立地为1或2;并且

[0713] z8为0至3的整数。

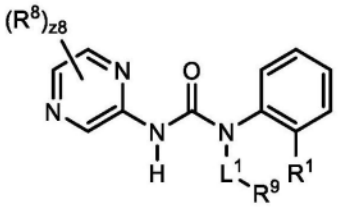
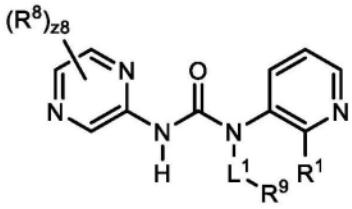
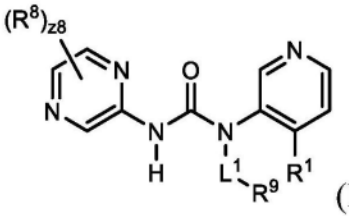
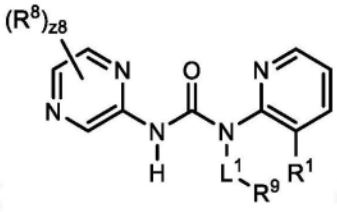
[0714] 实施方案2.根据实施方案1所述的化合物,其具有下式:

[0715]  (I-1a)、  (I-1b)、  (I-1c)或  (I-1d)。

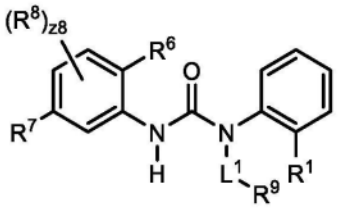
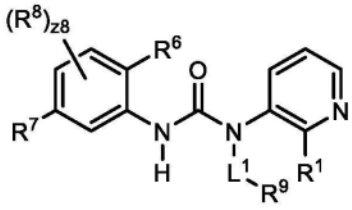
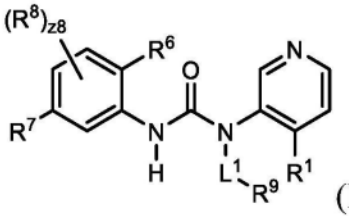
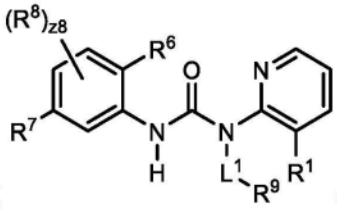
[0716] 实施方案3.根据实施方案1所述的化合物,其具有下式:

[0717]  (I-2a)、  (I-2b)、  (I-2c)或  (I-2d)。

[0718] 实施方案4.根据实施方案1所述的化合物,其具有下式:

[0719]  (I-3a)、  (I-3b)、  (I-3c)或  (I-3d)。

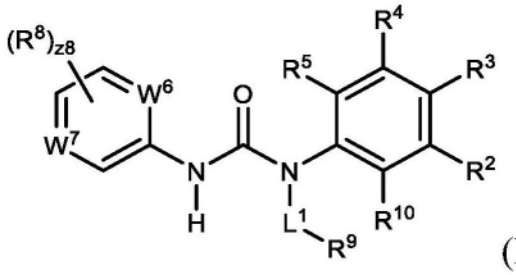
[0720] 实施方案5.根据实施方案1所述的化合物,其具有下式:

[0721]  (I-4a) 、  (I-4b) 、  (I-4c)或  (I-4d)。

[0722] 实施方案6.根据实施方案1至5中的一项所述的化合物,其中R^1为未经取代的C_3烷基。

[0723] 实施方案7.根据实施方案1至5中的一项所述的化合物,其中R^1为异丙基。

[0724] 实施方案8.一种化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有下式:

[0725]  (II);

[0726] 其中

[0727] L^1为键或经取代或未经取代的C_1-C_5亚烷基;

[0728] R^2为氢、卤素、-CX^2_3、-CHX^2_2、-CH_2X^2、-OCX^2_3、-OCH_2X^2、-$OCHX^2_2$、-CN、-$SO_{n2}R^{2D}$、-$SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$、-$NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、-$ONR^{2A}R^{2B}$、-$NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$、-$NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$、-$N(O)_{m2}$、-$NR^{2A}R^{2B}$、-$C(O)R^{2C}$、-$C(O)OR^{2C}$、-$C(O)NR^{2A}R^{2B}$、-$OR^{2D}$、-$SR^{2D}$、-$NR^{2A}SO_2R^{2D}$、-$NR^{2A}C(O)R^{2C}$、-$NR^{2A}C(O)OR^{2C}$、-$NR^{2A}OR^{2C}$、-$SF_5$、-$N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;

[0729] R^3为氢、卤素、-CX^3_3、-CHX^3_2、-CH_2X^3、-OCX^3_3、-OCH_2X^3、-$OCHX^3_2$、-CN、-$SO_{n3}R^{3D}$、-$SO_{v3}NR^{3A}R^{3B}$、-$NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$、-$ONR^{3A}R^{3B}$、-$NHC(O)NR^{3C}NR^{3A}R^{3B}$、-$NHC(O)NR^{3A}R^{3B}$、-$N(O)_{m3}$、-$NR^{3A}R^{3B}$、-$C(O)R^{3C}$、-$C(O)OR^{3C}$、-$C(O)NR^{3A}R^{3B}$、-$OR^{3D}$、-$SR^{3D}$、-$NR^{3A}SO_2R^{3D}$、-$NR^{3A}C(O)R^{3C}$、-$NR^{3A}C(O)OR^{3C}$、-$NR^{3A}OR^{3C}$、-$SF_5$、-$N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;

[0730] R^4为氢、卤素、-CX^4_3、-CHX^4_2、-CH_2X^4、-OCX^4_3、-OCH_2X^4、-$OCHX^4_2$、-CN、-$SO_{n4}R^{4D}$、-$SO_{v4}NR^{4A}R^{4B}$、-$NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$、-$ONR^{4A}R^{4B}$、-$NHC(O)NR^{4C}NR^{4A}R^{4B}$、-$NHC(O)NR^{4A}R^{4B}$、-$N(O)_{m4}$、-$NR^{4A}R^{4B}$、-$C(O)R^{4C}$、-$C(O)OR^{4C}$、-$C(O)NR^{4A}R^{4B}$、-$OR^{4D}$、-$SR^{4D}$、-$NR^{4A}SO_2R^{4D}$、-$NR^{4A}v(O)R^{4C}$、-$NR^{4A}C(O)OR^{4C}$、-$NR^{4A}OR^{4C}$、-$SF_5$、-$N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经

取代的杂芳基；

[0731] R^5为氢、卤素、$-CX^5_3$、$-CHX^5_2$、$-CH_2X^5$、$-OCX^5_3$、$-OCH_2X^5$、$-OCHX^5_2$、-CN、$-SO_{n5}R^{5D}$、$-SO_{v5}NR^{5A}R^{5B}$、$-NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$、$-ONR^{5A}R^{5B}$、$-NHC(O)NR^{5C}NR^{5A}R^{5B}$、$-NHC(O)NR^{5A}R^{5B}$、$-N(O)_{m5}$、$-NR^{5A}R^{5B}$、$-C(O)R^{5C}$、$-C(O)OR^{5C}$、$-C(O)NR^{5A}R^{5B}$、$-OR^{5D}$、$-SR^{5D}$、$-NR^{5A}SO_2R^{5D}$、$-NR^{5A}C(O)R^{5C}$、$-NR^{5A}C(O)OR^{5C}$、$-NR^{5A}OR^{5C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0732] R^2和R^3取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0733] R^3和R^4取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0734] R^4和R^5取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0735] W^6为N或$C(R^6)$；

[0736] R^6为氢、卤素、$-CX^6_3$、$-CHX^6_2$、$-CH_2X^6$、$-OCX^6_3$、$-OCH_2X^6$、$-OCHX^6_2$、-CN、$-SO_{n6}R^{6D}$、$-SO_{v6}NR^{6A}R^{6B}$、$-NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、$-ONR^{6A}R^{6B}$、$-NHC(O)NR^{6C}NR^{6A}R^{6B}$、$-NHC(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-N(O)_{m6}$、$-NR^{6A}R^{6B}$、$-C(O)R^{6C}$、$-C(O)OR^{6C}$、$-C(O)NR^{6A}R^{6B}$、$-OR^{6D}$、$-SR^{6D}$、$-NR^{6A}SO_2R^{6D}$、$-NR^{6A}C(O)R^{6C}$、$-NR^{6A}C(O)OR^{6C}$、$-NR^{6A}OR^{6C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0737] W^7为N、N^+-O^-或$C(R^7)$；

[0738] R^7为氢、卤素、$-CX^7_3$、$-CHX^7_2$、$-CH_2X^7$、$-OCX^7_3$、$-OCH_2X^7$、$-OCHX^7_2$、-CN、$-SO_{n7}R^{7D}$、$-SO_{v7}NR^{7A}R^{7B}$、$-NR^{7C}NR^{7A}R^{7B}$、$-ONR^{7A}R^{7B}$、$-NHC(O)NR^{7}CNR^{7A}R^{7B}$、$-NHC(O)NR^{7A}R^{7B}$、$-N(O)_{m7}$、$-NR^{7A}R^{7B}$、$-C(O)R^{7C}$、$-C(O)OR^{7C}$、$-C(O)NR^{7A}R^{7B}$、$-OR^{7D}$、$-SR^{7D}$、$-NR^{7A}SO_2R^{7D}$、$-NR^{7A}C(O)R^{7C}$、$-NR^{7A}C(O)OR^{7C}$、$-NR^{7A}OR^{7C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0739] R^8独立地为卤素、$-CX^8_3$、$-CHX^8_2$、$-CH_2X^8$、$-OCX^8_3$、$-OCH_2X^8$、$-OCHX^8_2$、-CN、$-SO_{n8}R^{8D}$、$-SO_{v8}NR^{8A}R^{8B}$、$-NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-ONR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8C}NR^{8A}R^{8B}$、$-NHC(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-N(O)_{m8}$、$-NR^{8A}R^{8B}$、$-C(O)R^{8C}$、$-C(O)OR^{8C}$、$-C(O)NR^{8A}R^{8B}$、$-OR^{8D}$、$-SR^{8D}$、$-NR^{8A}SO_2R^{8D}$、$-NR^{8A}C(O)R^{8C}$、$-NR^{8A}C(O)OR^{8C}$、$-NR^{8A}OR^{8C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；两个R^8取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0740] R^9为经取代或未经取代的环烷基、或经取代或未经取代的杂环烷基；

[0741] R^{10}为氢、卤素、$-CX^{10}_3$、$-CHX^{10}_2$、$-CH_2X^{10}$、$-OCX^{10}_3$、$-OCH_2X^{10}$、$-OCHX^{10}_2$、-CN、$-SO_{n10}R^{10D}$、$-SO_{v10}NR^{10A}R^{10B}$、$-NR^{10C}NR^{10A}R^{10B}$、$-ONR^{10A}R^{10B}$、$-NHC(O)NR^{10C}NR^{10A}R^{10B}$、$-NHC(O)NR^{10A}R^{10B}$、$-N(O)_{m10}$、$-NR^{10A}R^{10B}$、$-C(O)R^{10C}$、$-C(O)OR^{10C}$、$-C(O)NR^{10A}R^{10B}$、$-OR^{10D}$、$-SR^{10D}$、$-NR^{10A}SO_2R^{10D}$、$-NR^{10A}C(O)R^{10C}$、$-NR^{10A}C(O)OR^{10C}$、$-NR^{10A}OR^{10C}$、$-SF_5$、$-N_3$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取

代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0742] R^{10}和R^{2}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0743] R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}、R^{8D}、R^{10A}、R^{10B}、R^{10C}和R^{10D}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{2A}和R^{2B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{3A}和R^{3B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{4A}和R^{4B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{5A}和R^{5B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{6A}和R^{6B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{7A}和R^{7B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{8A}和R^{8B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{10A}和R^{10B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基；

[0744] X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7、X^8和X^{10}独立地为-F、-Cl、-Br或-I；

[0745] n2、n3、n4、n5、n6、n7、n8和n10独立地为0至4的整数；

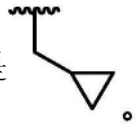
[0746] m2、m3、m4、m5、m6、m7、m8、m10、v2、v3、v4、v5、v6、v7、v8和v10独立地为1或2；并且

[0747] z8为0至3的整数；

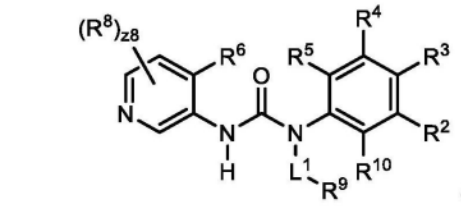
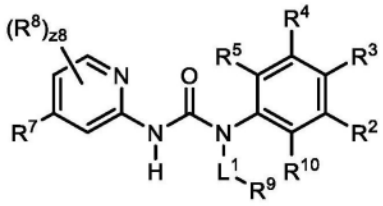
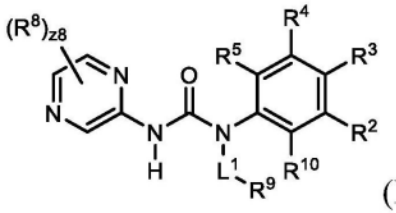
[0748] 其中W^6或W^7中的至少一者为N；

[0749] 其中如果W^6为$C(R^6)$或W^7为$C(R^7)$，则R^{10}不是氢；

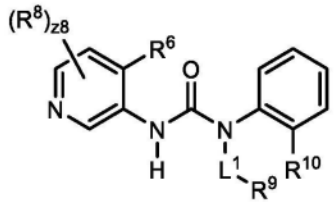
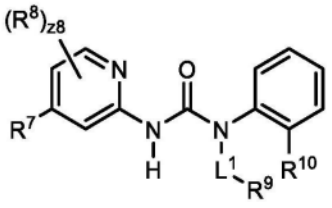
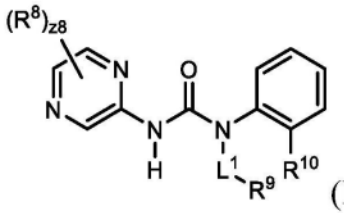
[0750] 其中如果W^6和W^7均为N，则R^3不是$-S(O)_2CH_3$；并且

[0751] 其中如果W^6为CH且W^7为N，则$-L^1-R^9$不是  。

[0752] 实施方案9.根据实施方案8所述的化合物，其具有下式：

[0753]  (II-1a)、  (II-2a)或  (II-3a)。

[0754] 实施方案10.根据实施方案8所述的化合物,其具有下式:

[0755]  (II-1b) 、  (II-2b) 或  (II-3b)。

[0756] 实施方案11.根据实施方案8至10中的一项所述的化合物,其中R^{10}为氢或未经取代的C_1-C_6烷基。

[0757] 实施方案12.根据实施方案8至10中的一项所述的化合物,其中R^{10}为异丙基。

[0758] 实施方案13.根据实施方案1至12中的一项所述的化合物,其中R^6为氢、-$OCHF_2$、未经取代的C_1-C_6烷基或未经取代的2至6元杂烷基。

[0759] 实施方案14.根据实施方案1至12中的一项所述的化合物,其中R^6为氢、-$OCHF_2$、未经取代的甲氧基或未经取代的异丙氧基。

[0760] 实施方案15.根据实施方案1至14中的一项所述的化合物,其中R^7为氢、-F、-Cl、-Br或-$OCHF_2$。

[0761] 实施方案16.根据实施方案1至15中的一项所述的化合物,其中R^8独立地为卤素、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、-CN、-SO_3H、-OSO_3H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-NO_2、-NH_2、-C(O)H、-C(O)OH、-$CONH_2$、-OH、-SH、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-SF_5、-N_3、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基。

[0762] 实施方案17.根据实施方案1至15中的一项所述的化合物,其中R^8独立地为卤素、-CF_3、-CHF_2、-CN、-$OCHF_2$、-C(O)R^{8C}、-C(O)OR^{8C}、-OR^{8D}、未经取代的C_1-C_6烷基、未经取代的2至8元杂烷基、未经取代的C_3-C_8环烷基或未经取代的苯基。

[0763] 实施方案18.根据实施方案17所述的化合物,其中R^{8C}独立地为氢或未经取代的C_1-C_6烷基。

[0764] 实施方案19.根据实施方案17所述的化合物,其中R^{8D}独立地为未经取代的C_1-C_6烷基。

[0765] 实施方案20.根据实施方案1至15中的一项所述的化合物,其中R^8独立地为-F、-Cl、-Br、-CF_3、-CHF_2、-CN、-C(O)H、-C(O)OCH_3、-$OCHF_2$、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-OCH_2CF_3、-OCH(CH_3)CH_2OCH_3、-OCH_2CHF_2、未经取代的甲基、未经取代的环丙基或未经取代的苯基。

[0766] 实施方案21.根据实施方案1至15中的一项所述的化合物,其中两个R^8取代基接合以形成未经取代的C_5环烷基。

[0767] 实施方案22.根据实施方案1至21中的一项所述的化合物,其中L^1为键或未经取代的C_1-C_5亚烷基。

[0768] 实施方案23.根据实施方案1至21中的一项所述的化合物,其中L^1为键。

[0769] 实施方案24.根据实施方案1至21中的一项所述的化合物,其中L^1为未经取代的亚甲基。

[0770] 实施方案25.根据实施方案1至24中的一项所述的化合物,其中R^9为R^{11}-取代的或未经取代的环烷基或R^{11}-取代的或未经取代的杂环烷基;

[0771] R^{11}独立地为氧代基、卤素、-CX^{11}_3、-CHX^{11}_2、-CH_2X^{11}、-OCX^{11}_3、-OCH_2X^{11}、-$OCHX^{11}_2$、-CN、-$SO_{n11}R^{11D}$、-$SO_{v11}NR^{11A}R^{11B}$、-$NR^{11C}NR^{11A}R^{11B}$、-$ONR^{11A}R^{11B}$、-NHC(O)$NR^{11C}NR^{11A}R^{11B}$、-NHC(O)$NR^{11A}R^{11B}$、-N(O)$_{m11}$、-$NR^{11A}R^{11B}$、-C(O)R^{11C}、-C(O)OR^{11C}、-C(O)$NR^{11A}R^{11B}$、-OR^{11D}、-SR^{11D}、-$NR^{11A}SO_2R^{11D}$、-NR^{11A}C(O)R^{11C}、-NR^{11A}C(O)OR^{11C}、-$NR^{11A}OR^{11C}$、-SF_5、-N_3、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;两个R^{11}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;

[0772] R^{11A}、R^{11B}、R^{11C}和R^{11D}独立地为氢、-CCl_3、-CBr_3、-CF_3、-CI_3、-$CHCl_2$、-$CHBr_2$、-CHF_2、-CHI_2、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2F、-CH_2I、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-$OCCl_3$、-OCF_3、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、-$OCHF_2$、-OCH_2Cl、-OCH_2Br、-OCH_2I、-OCH_2F、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{11A}和R^{11B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;

[0773] X^{11}独立地为-F、-Cl、-Br或-I;

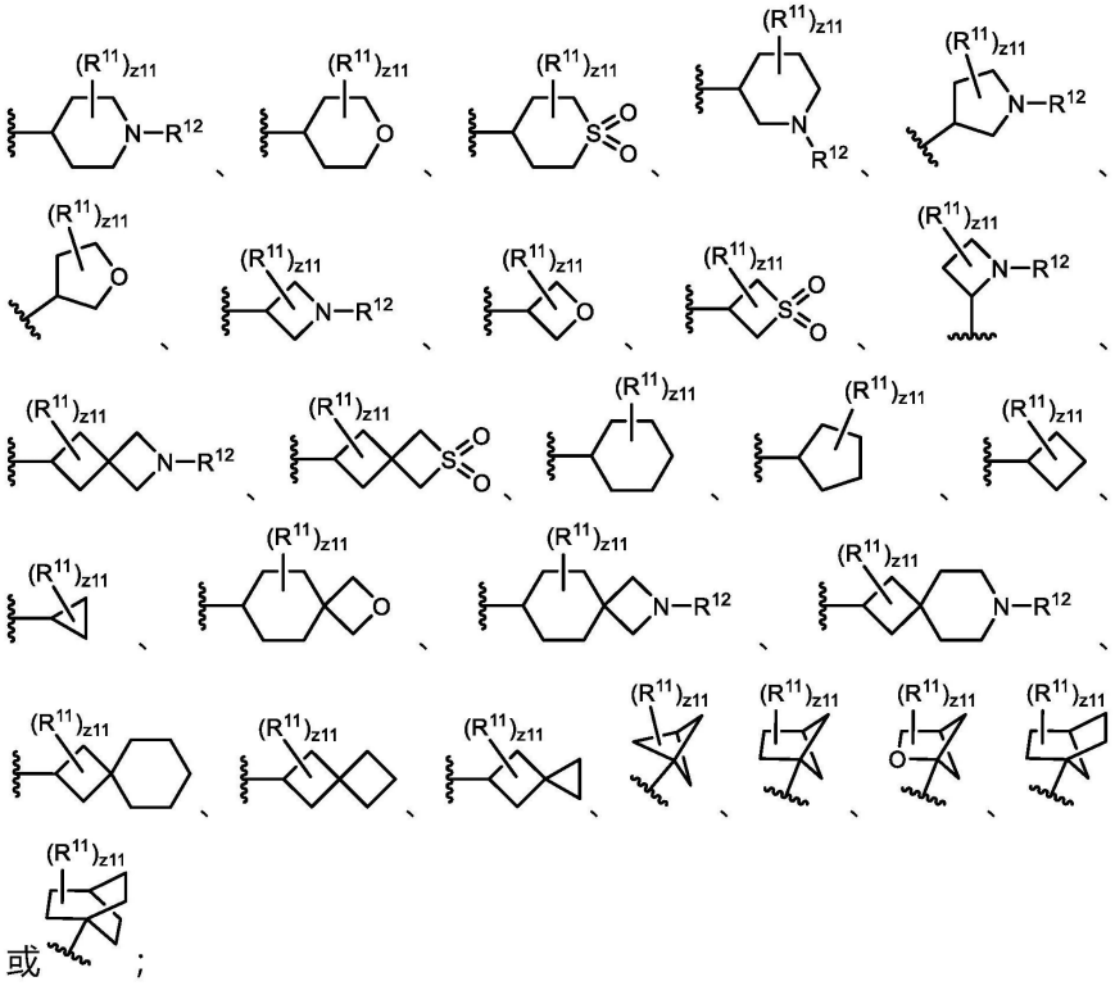
[0774] n11独立地为0至4的整数;并且

[0775] m11和v11独立地为1或2。

[0776] 实施方案26.根据实施方案25所述的化合物,其中R^9为R^{11}-取代的或未经取代的C_3-C_8环烷基或R^{11}-取代的或未经取代的3至8元杂环烷基。

[0777] 实施方案27.根据实施方案25所述的化合物,其中R^9为R^{11}-取代的或未经取代的螺环环烷基或R^{11}-取代的或未经取代的螺环杂环烷基。

[0778] 实施方案28.根据实施方案25所述的化合物,其中R^9为



[0779] R^{12}为氢、卤素、$-CX^{12}_3$、$-CHX^{12}_2$、$-CH_2X^{12}$、$-OCX^{12}_3$、$-OCH_2X^{12}$、$-OCHX^{12}_2$、$-SO_{n12}R^{12D}$、$-SO_{v12}NR^{12A}R^{12B}$、$-C(O)R^{12C}$、$-C(O)OR^{12C}$、$-C(O)NR^{12A}R^{12B}$、$-OR^{12D}$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;

[0780] R^{12A}、R^{12B}、R^{12C}和R^{12D}独立地为氢、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CF_3$、$-CI_3$、$-CHCl_2$、$-CHBr_2$、$-CHF_2$、$-CHI_2$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2F$、$-CH_2I$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-OCCl_3$、$-OCF_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2Cl$、$-OCH_2Br$、$-OCH_2I$、$-OCH_2F$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基、或经取代或未经取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{12A}和R^{12B}取代基能够任选地接合以形成经取代或未经取代的杂环烷基、或经取代或未经取代的杂芳基;

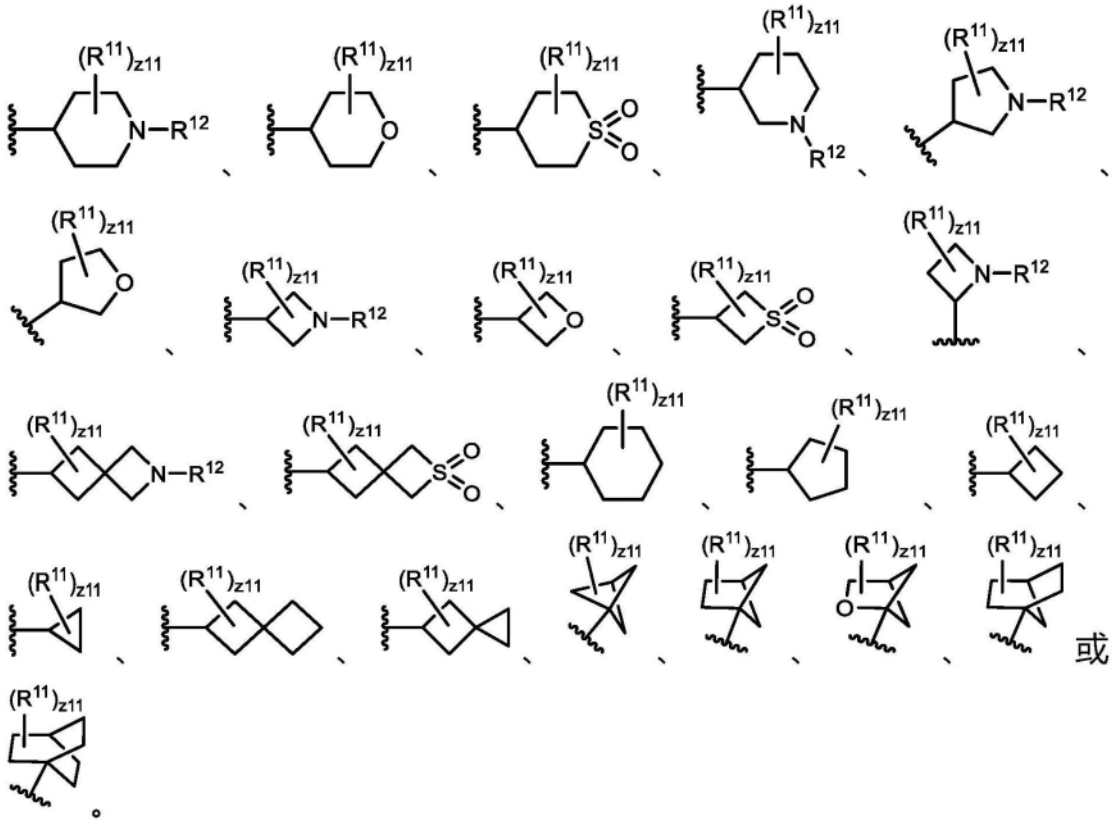
[0781] X^{12}独立地为-F、-Cl、-Br或-I;

[0782] n12独立地为0至4的整数;

[0783] v12独立地为1或2;并且

[0784] z11为0至13的整数。

[0785] 实施方案29.根据实施方案28所述的化合物,其中R^9为



[0786] 实施方案30.根据实施方案25至29中的一项所述的化合物,其中R^{11}独立地为氧代基、卤素、$-CX^{11}_3$、$-CHX^{11}_2$、-CN、$-SO_{n11}R^{11D}$、$-C(O)R^{11C}$、$-C(O)OR^{11C}$、$-C(O)NR^{11A}R^{11B}$、$-C(O)R^{11C}$、$-OR^{11D}$、$-NR^{11A}SO_2R^{11D}$、$-NR^{11A}C(O)R^{11C}$、$-NR^{11A}C(O)OR^{11C}$、经取代或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代或未经取代的2至5元杂烷基、或经取代或未经取代的5至10元杂芳基。

[0787] 实施方案31.根据实施方案30所述的化合物,其中R^{11A}独立地为氢或未经取代的C_1-C_6烷基;并且R^{11B}独立地为氢。

[0788] 实施方案32.根据实施方案30所述的化合物,其中R^{11C}独立地为氢或未经取代的C_1-C_6烷基。

[0789] 实施方案33.根据实施方案30所述的化合物,其中R^{11D}独立地为氢或未经取代的C_1-C_6烷基。

[0790] 实施方案34.根据实施方案25至29中的一项所述的化合物,其中两个R^{11}取代基接合以形成经取代或未经取代的环烷基。

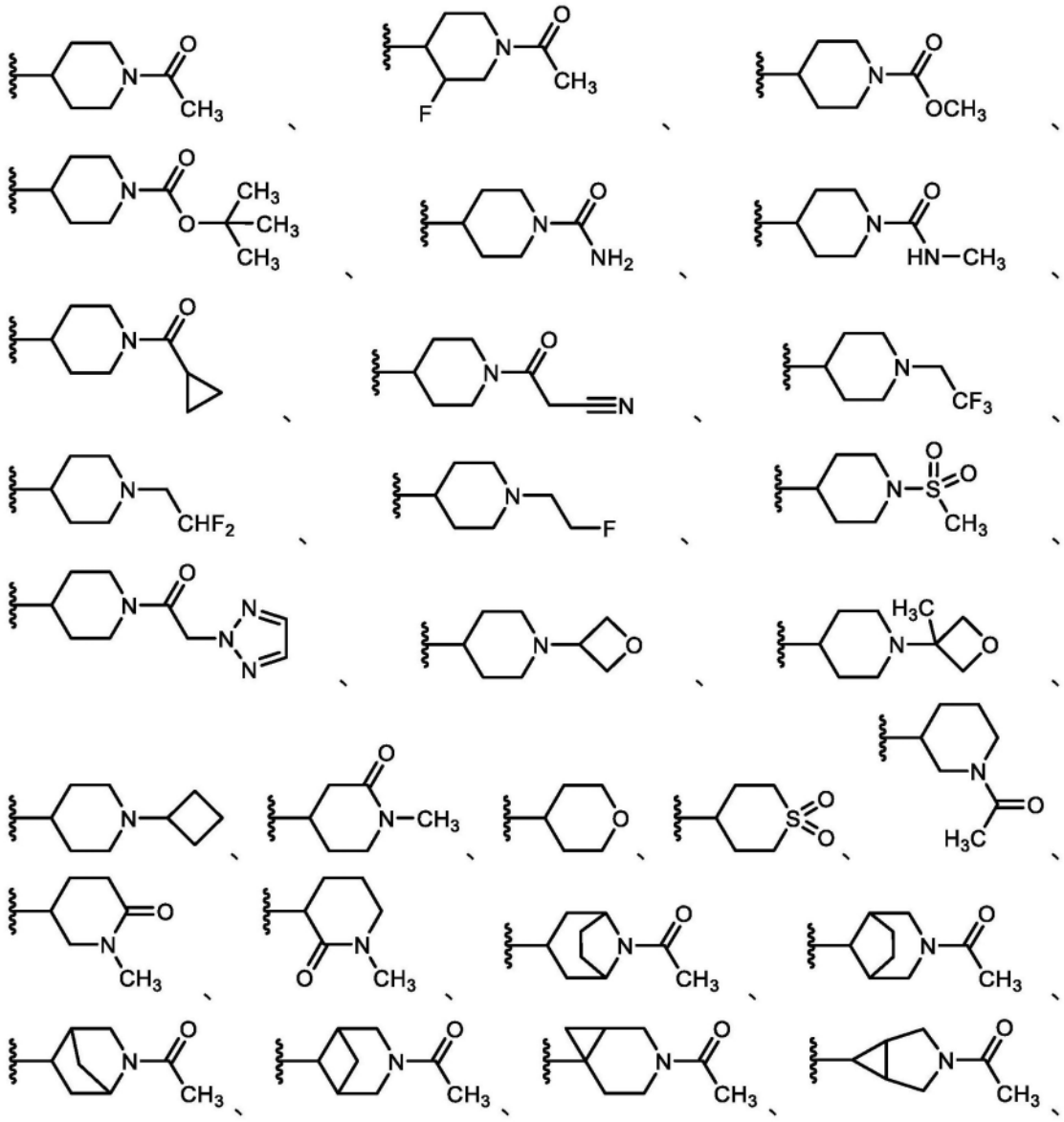
[0791] 实施方案35.根据实施方案28至29中的一项所述的化合物,其中R^{12}为氢、$-C(O)R^{12C}$、$-SO_{n12}R^{12D}$、$-SO_{v12}NR^{12A}R^{12B}$、$-C(O)OR^{12C}$、$-C(O)NR^{12A}R^{12B}$、未经取代的C_1-C_6烷基、未经取代的C_3-C_8环烷基或未经取代的3至8元杂环烷基。

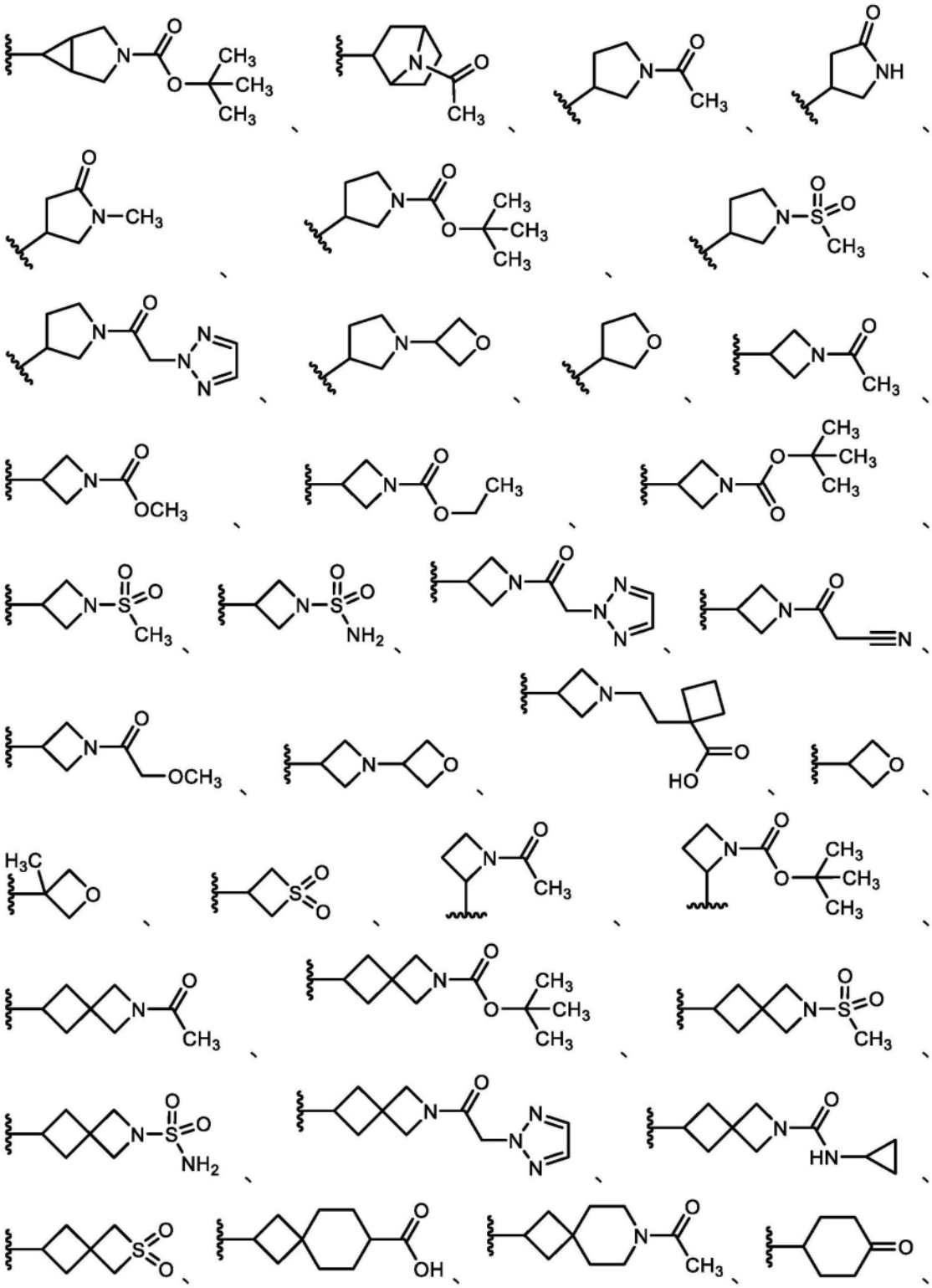
[0792] 实施方案36.根据实施方案35所述的化合物,其中R^{12A}为氢、未经取代的C_1-C_6烷基或未经取代的C_3-C_8环烷基;并且R^{12B}为氢。

[0793] 实施方案37.根据实施方案35所述的化合物,其中R^{12C}为经取代或未经取代的C_1-C_6烷基、经取代或未经取代的2至6元杂烷基、或经取代或未经取代的C_3-C_8环烷基。

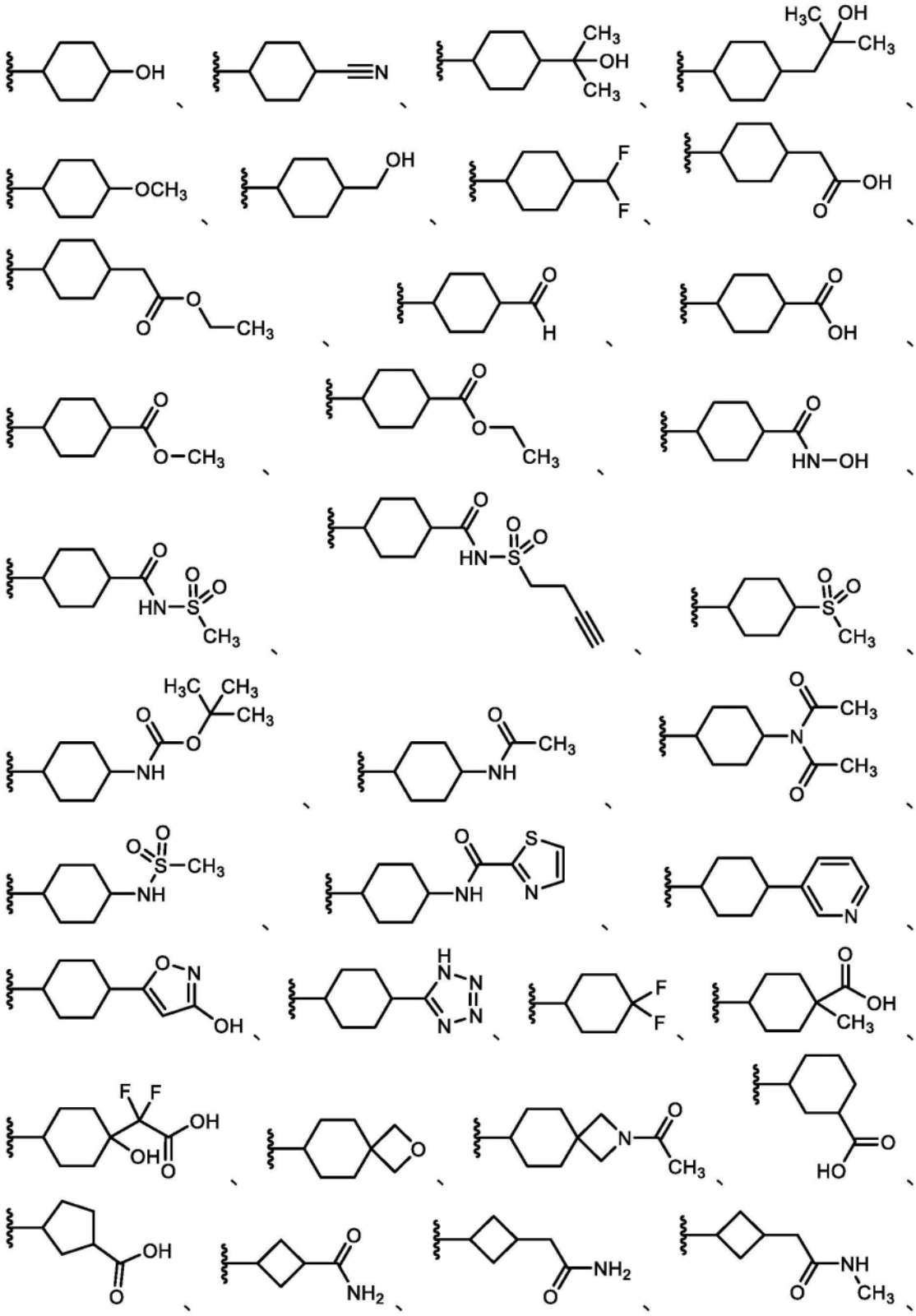
[0794] 实施方案38.根据实施方案35所述的化合物,其中R^{12D}为未经取代的C_1-C_6烷基。

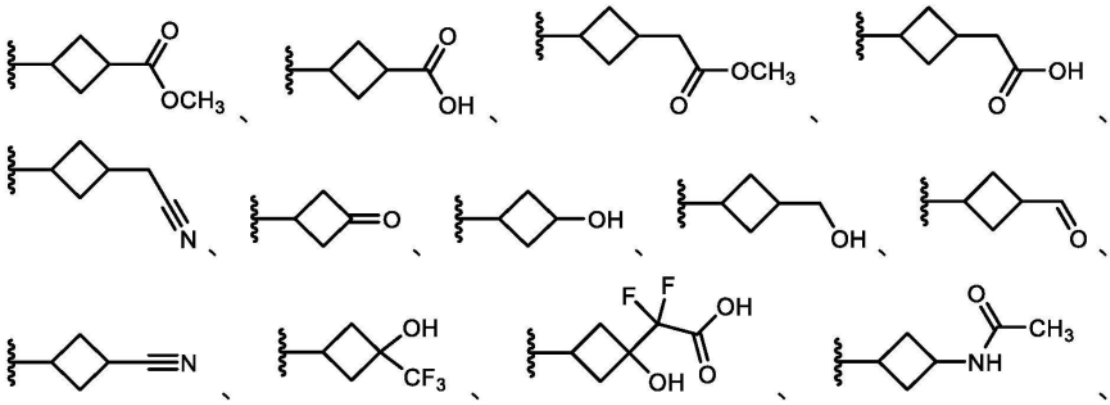
[0795] 实施方案39.根据实施方案1至24中的一项所述的化合物,其中R^9为

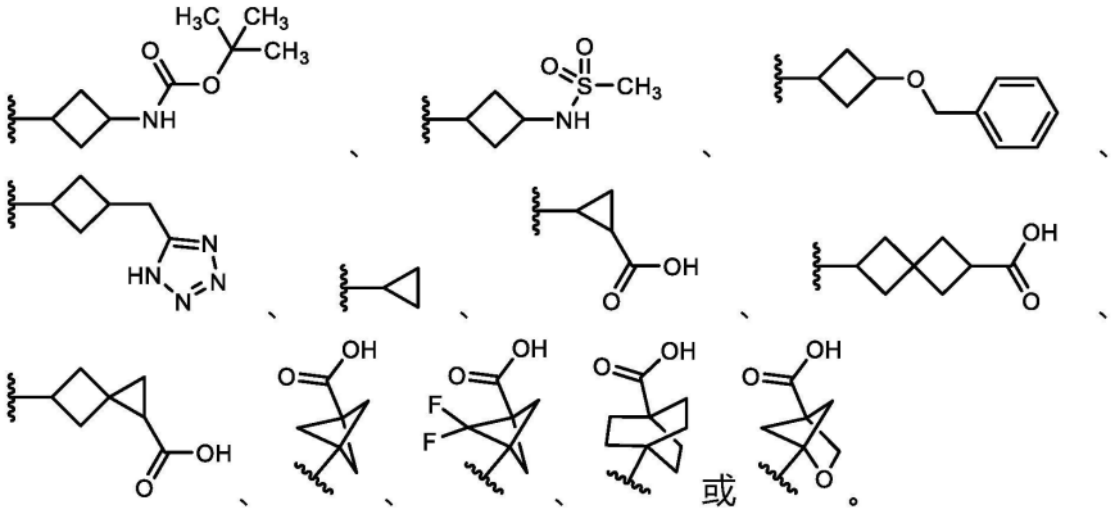


[0796] 

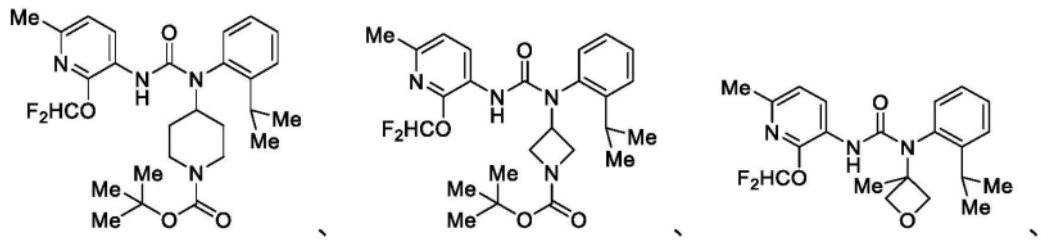
[0797]

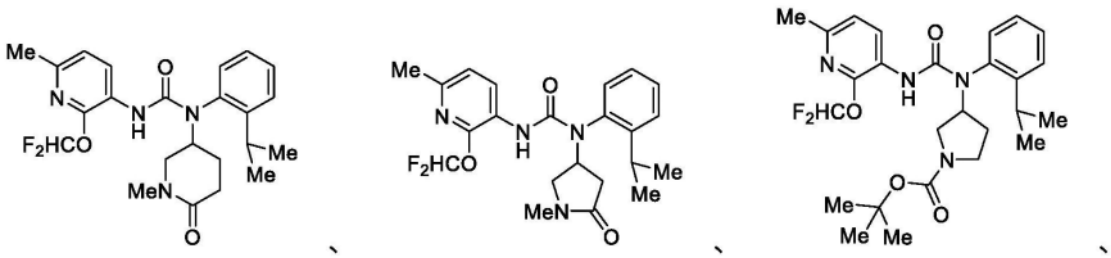




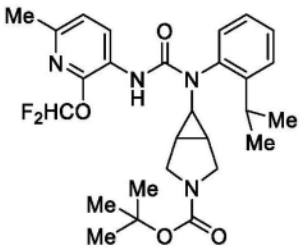
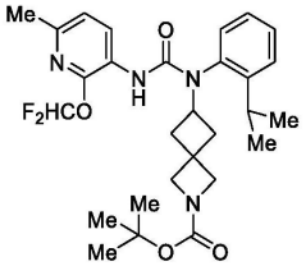
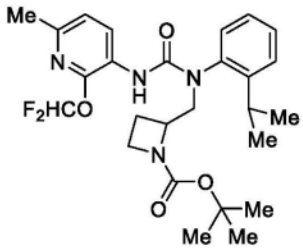
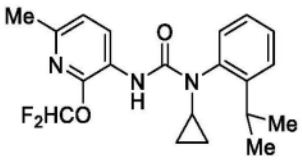
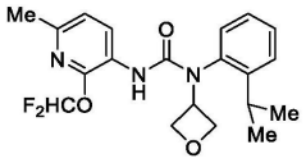
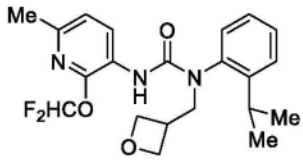
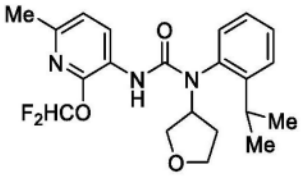
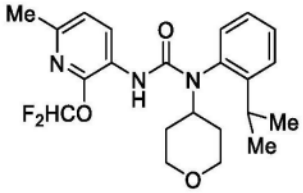
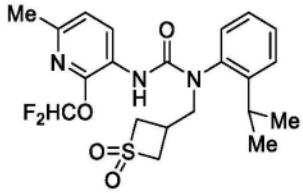
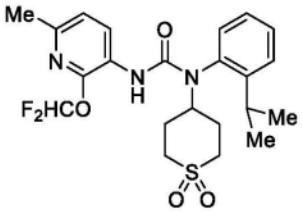
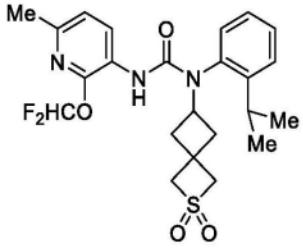
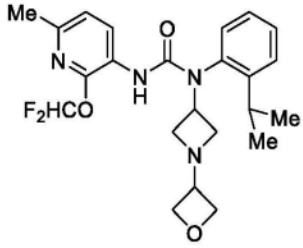
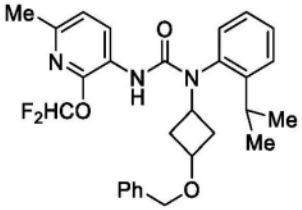
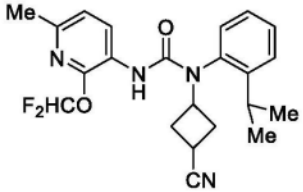
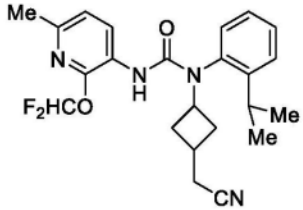
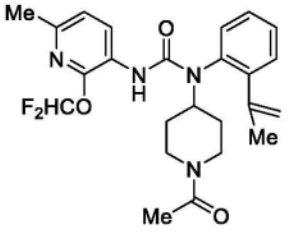
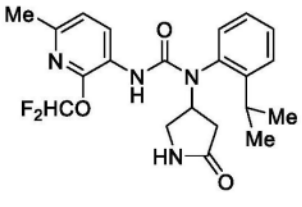
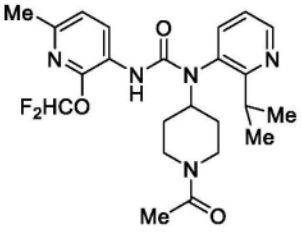
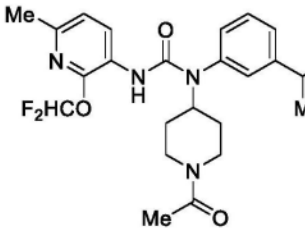
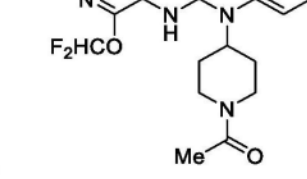
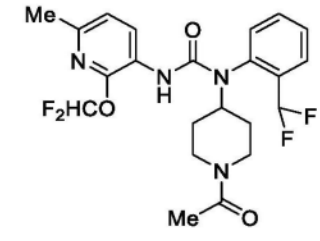
[0798] 
或 。

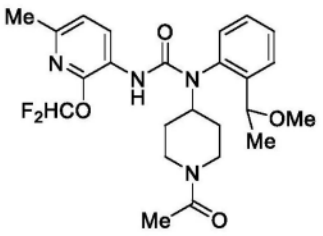
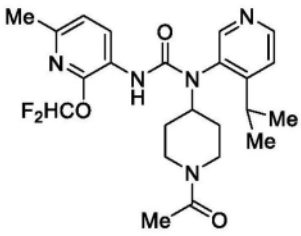
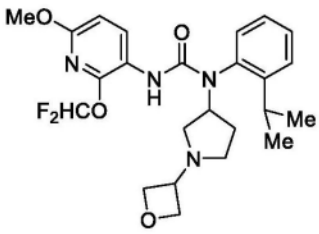
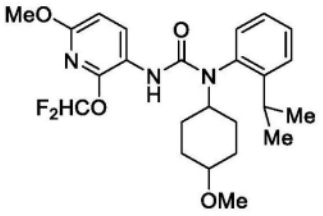
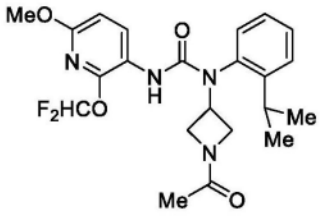
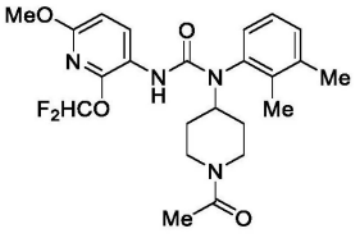
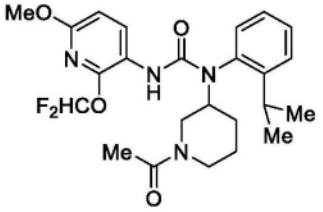
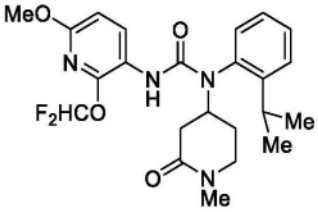
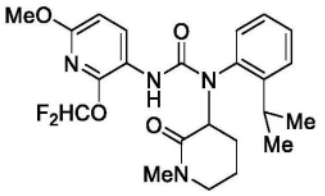
[0799] 实施方案40.一种化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有下式:



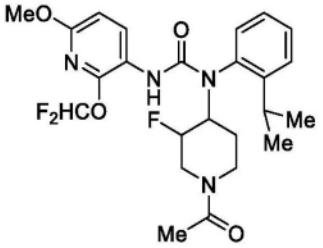
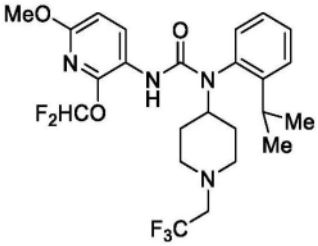
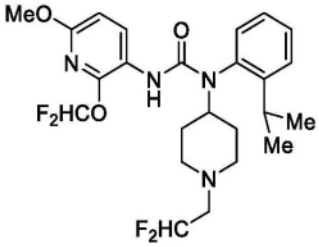
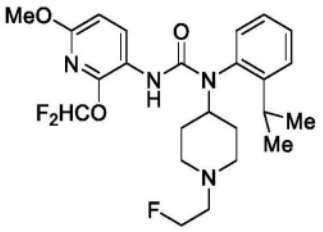
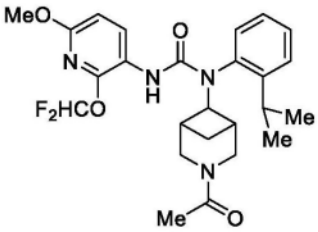
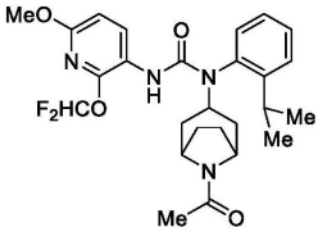
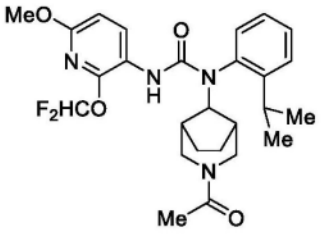
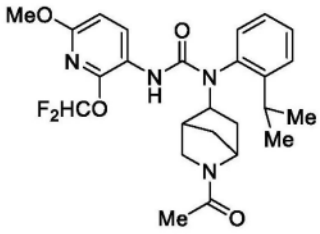
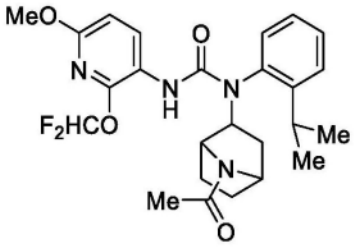
[0800] 

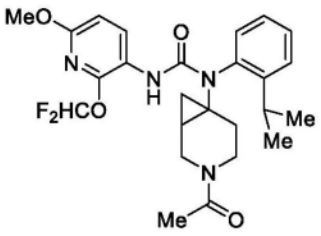
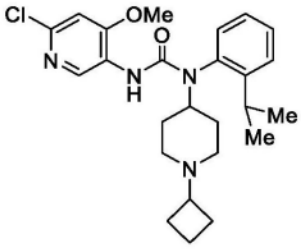
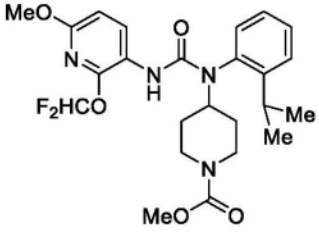
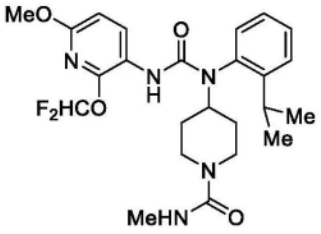
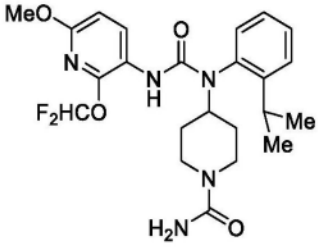
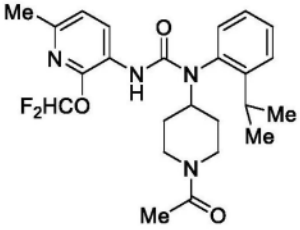
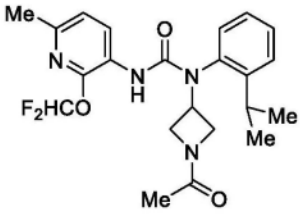
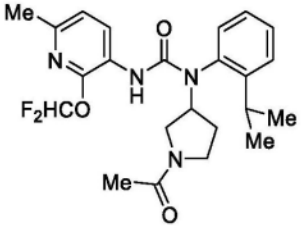
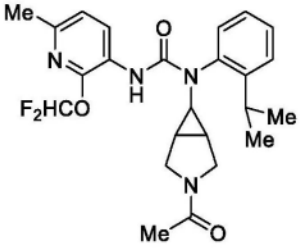
[0801]

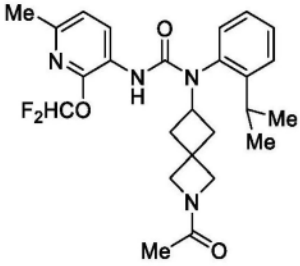
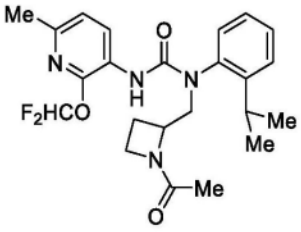
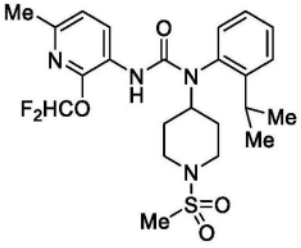
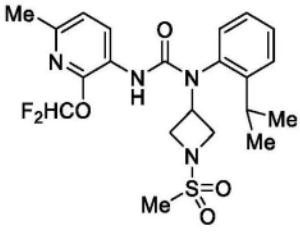
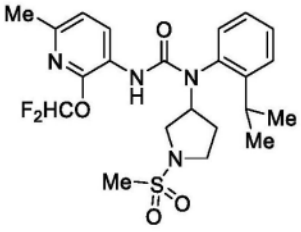
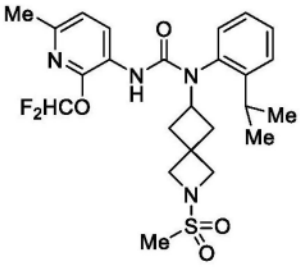
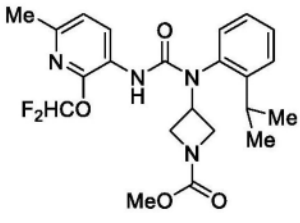
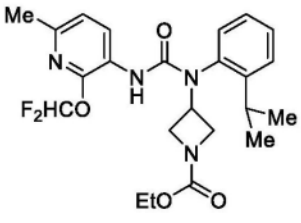
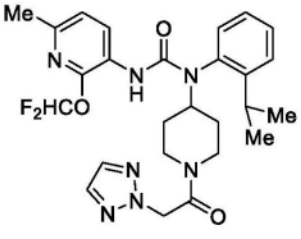










[0802]

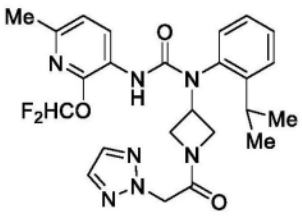
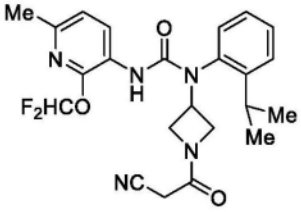
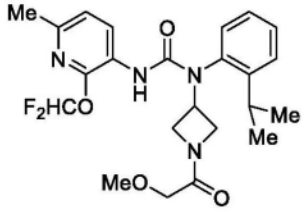
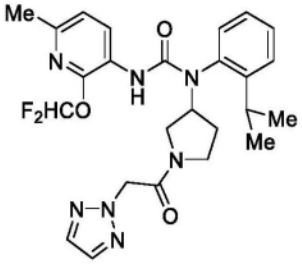
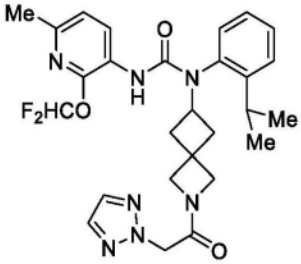
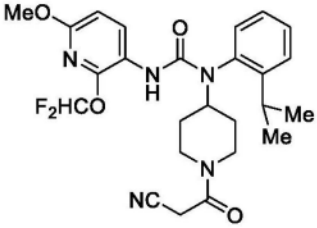
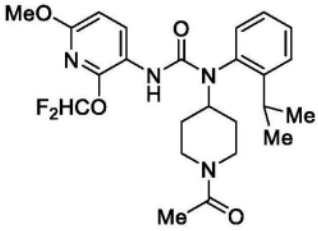
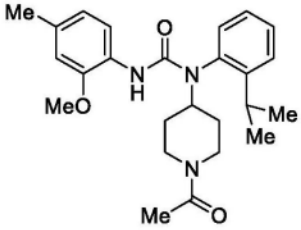
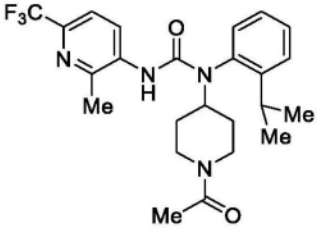
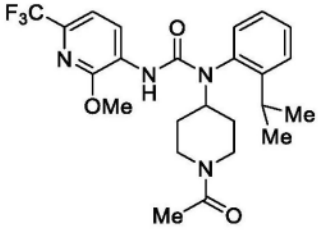
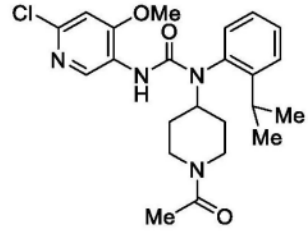
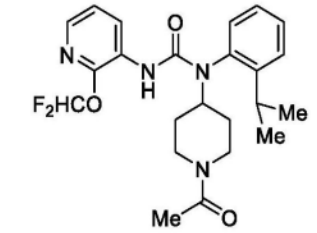
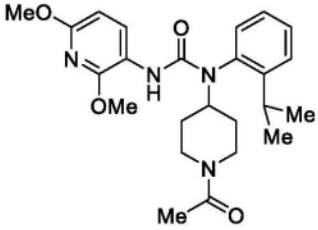
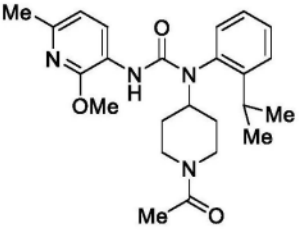
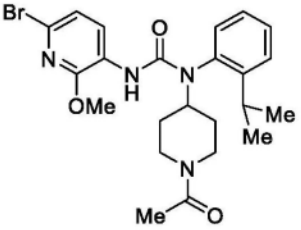
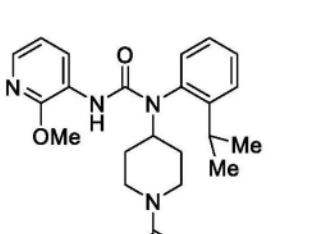
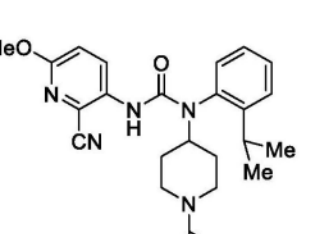
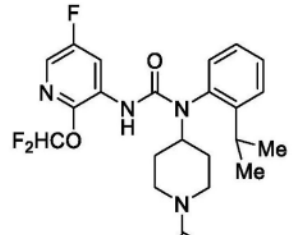










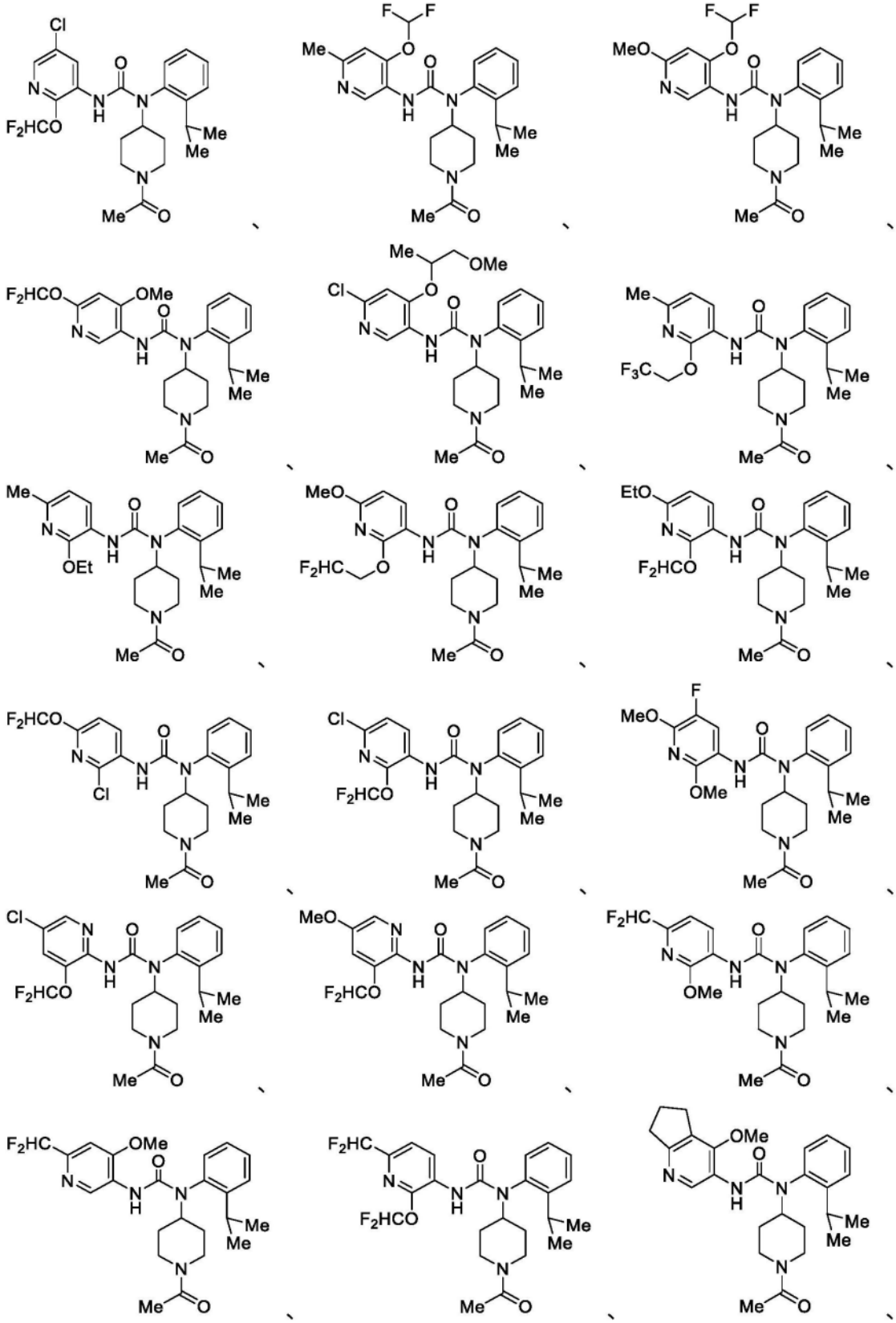










[0803]

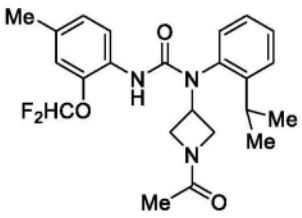
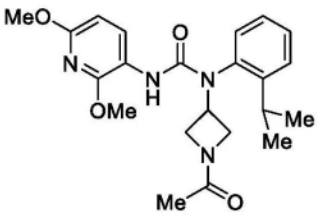
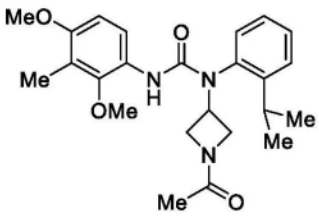
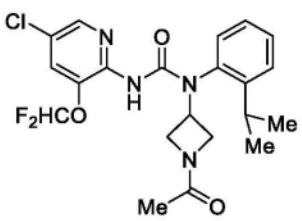
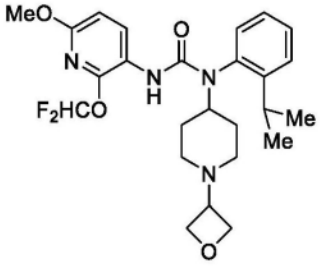
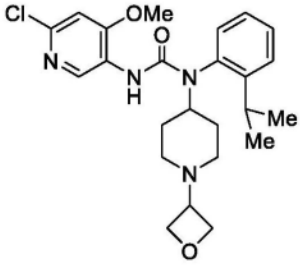
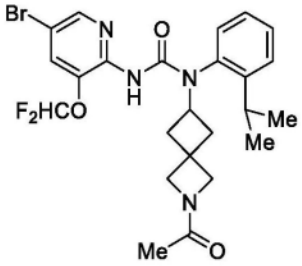
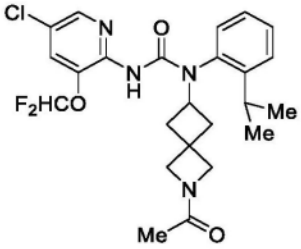
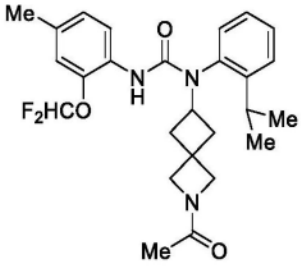
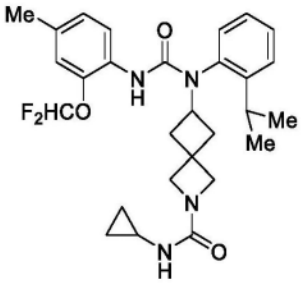
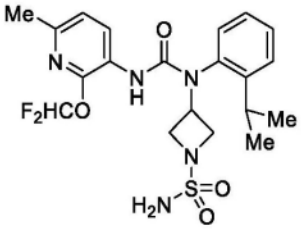
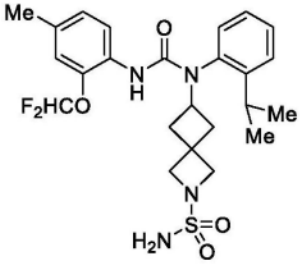
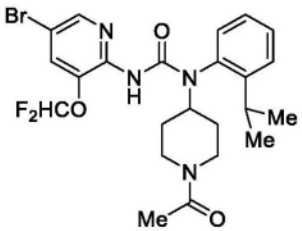
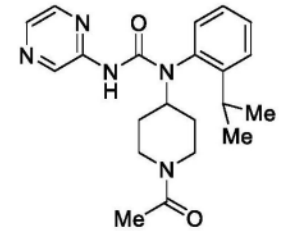
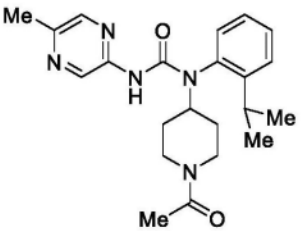
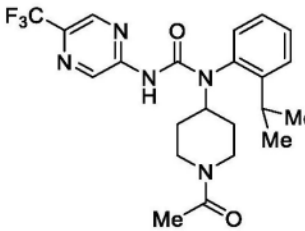
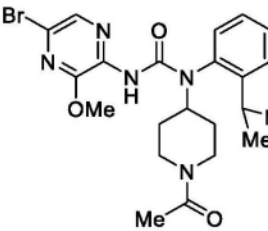
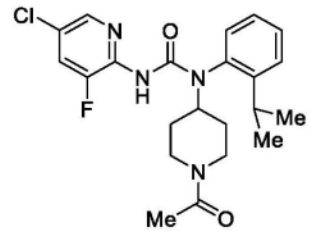










[0804]

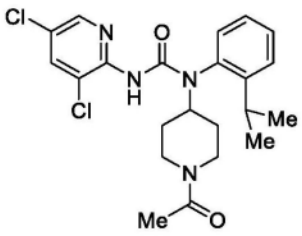
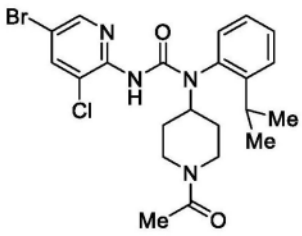
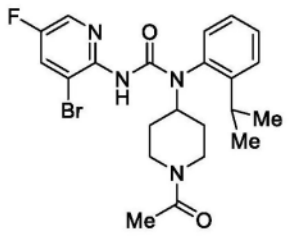
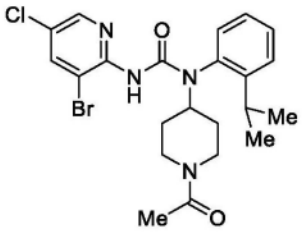
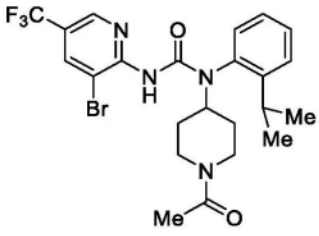
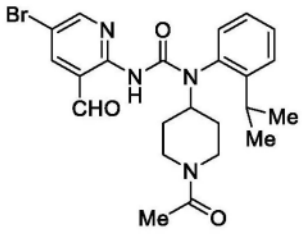
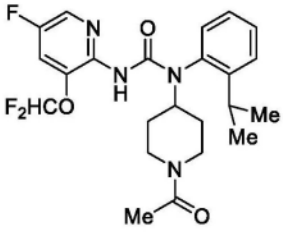
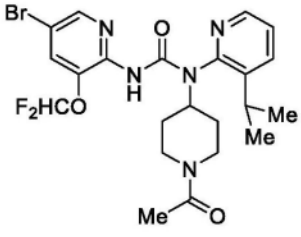
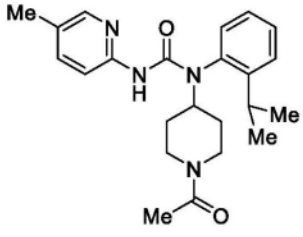
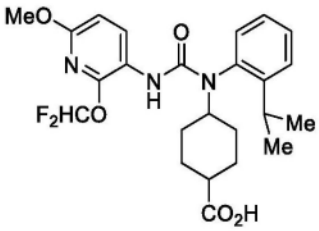
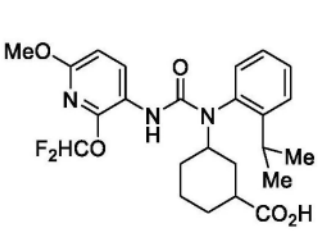
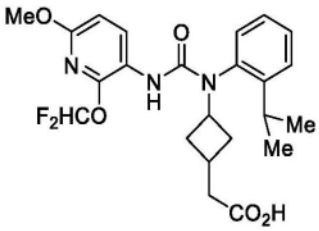
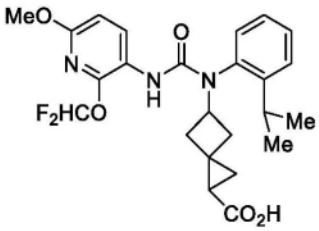
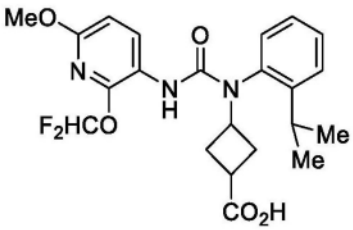
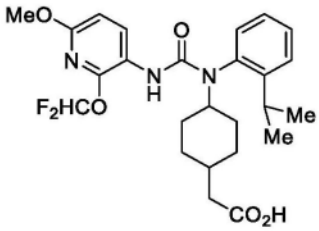
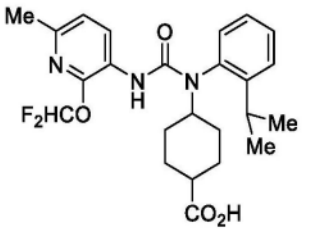
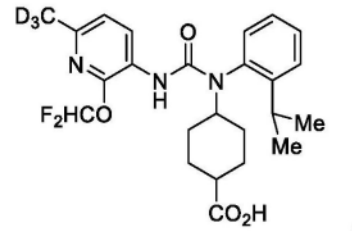
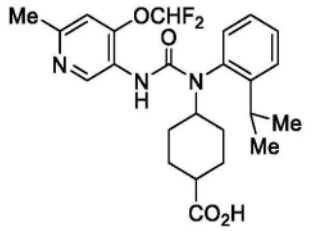



















[0805] 

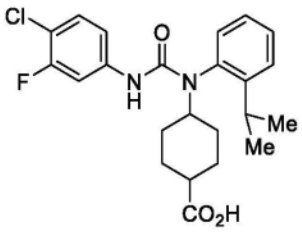
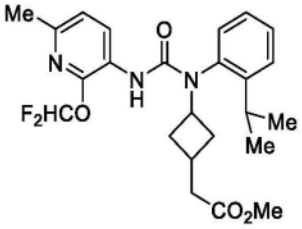
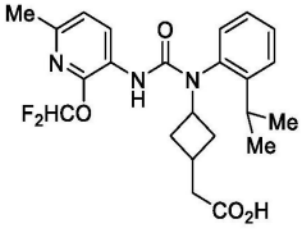
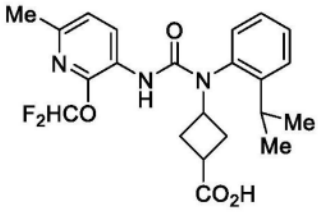
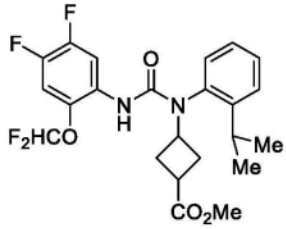
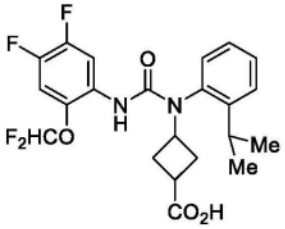
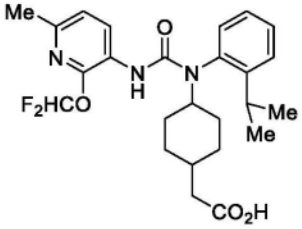
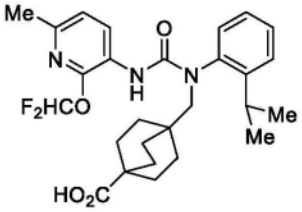
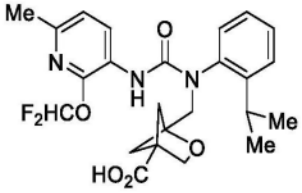
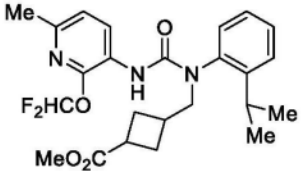
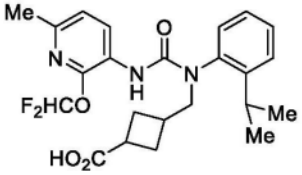
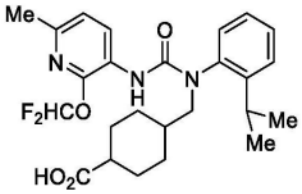
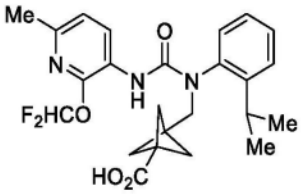
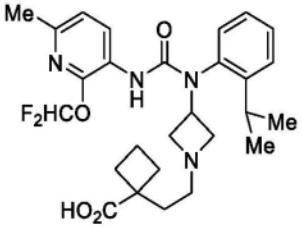
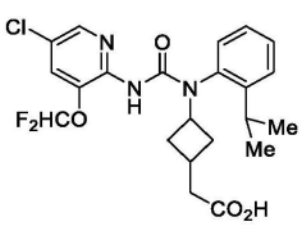
[0806]

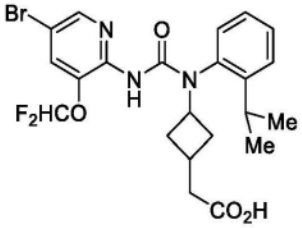
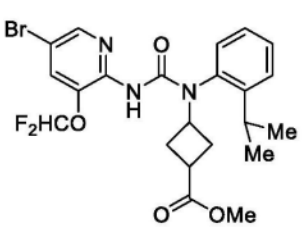
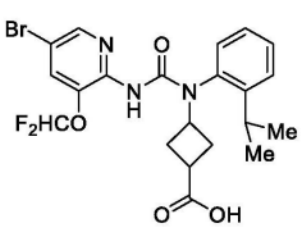



















[0807]

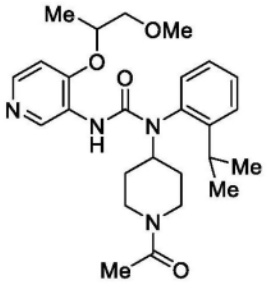
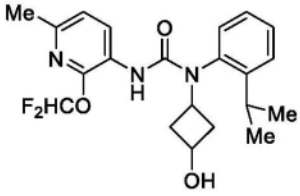
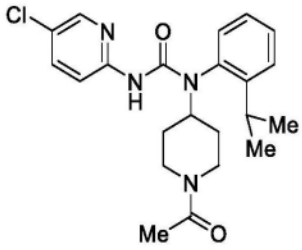
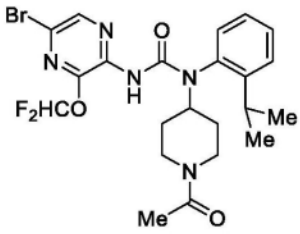
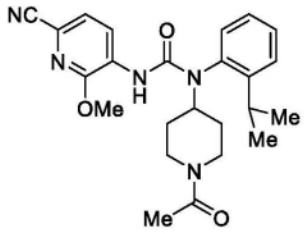
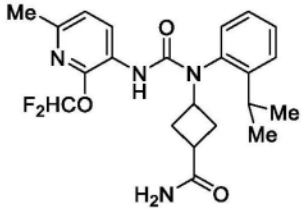
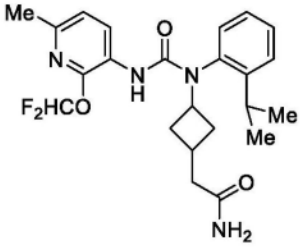
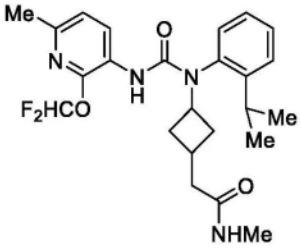
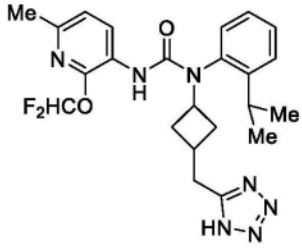
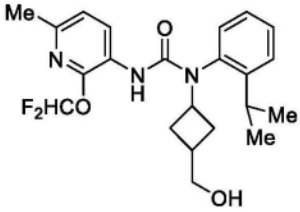
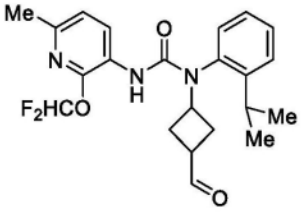
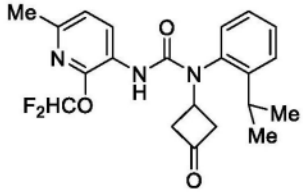
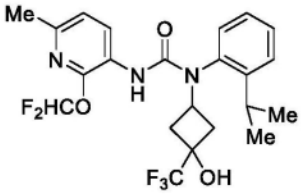
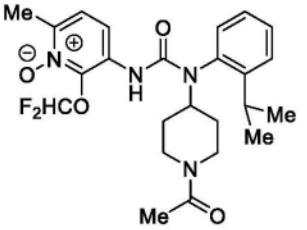
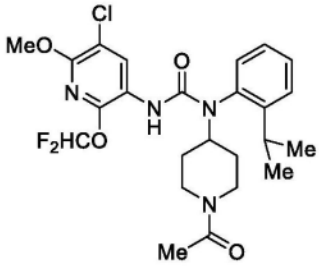



















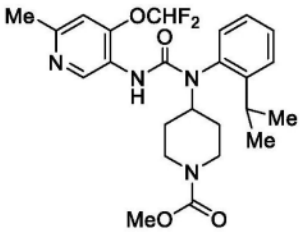
[0808]

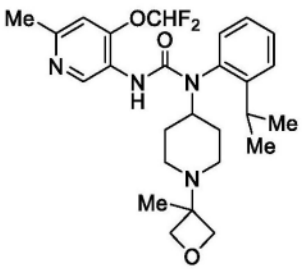
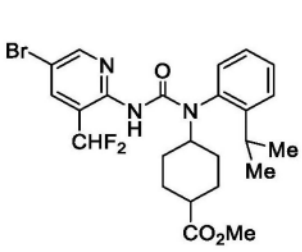
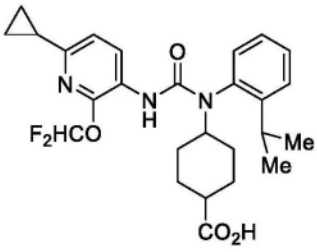
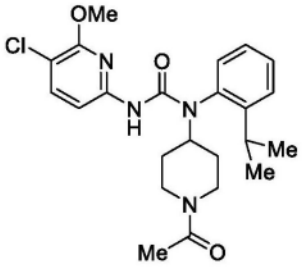
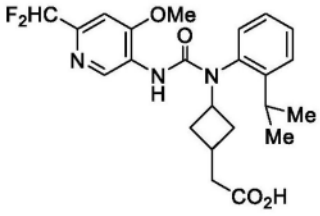
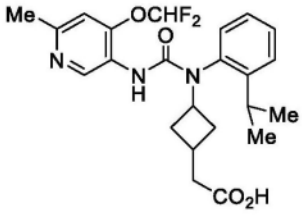
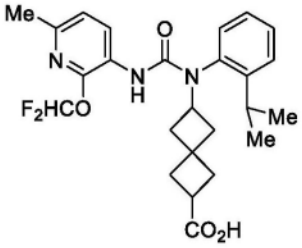
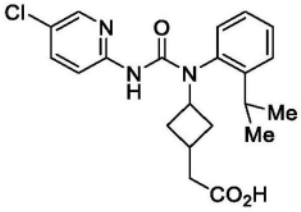
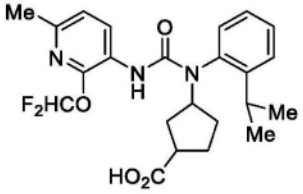
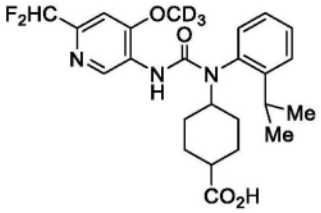
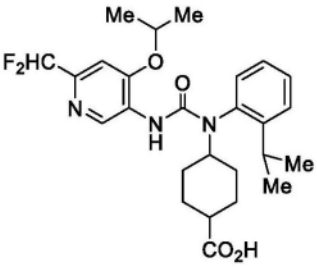
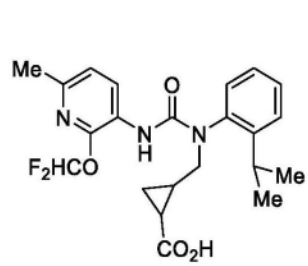




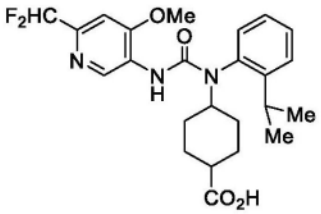
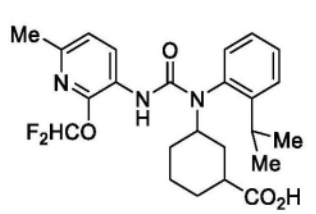
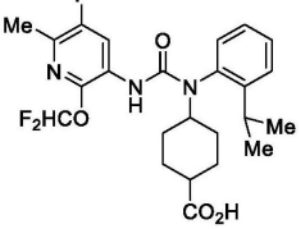
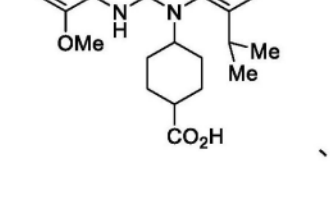
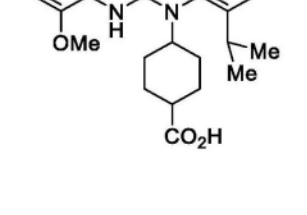
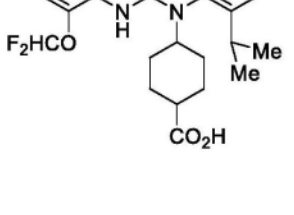
[0809]

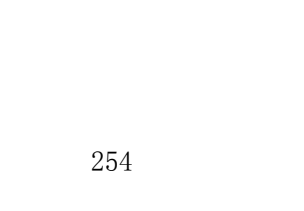
















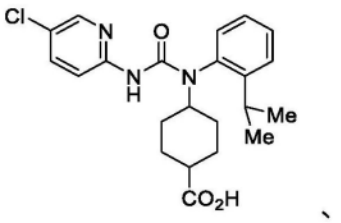
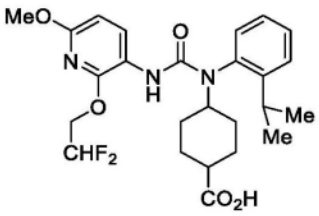
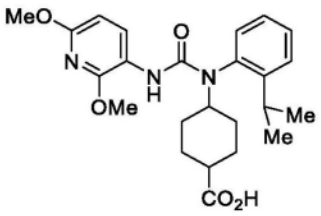
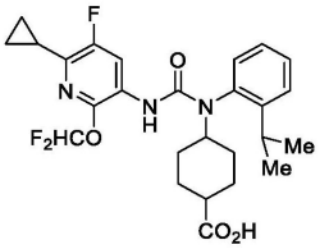


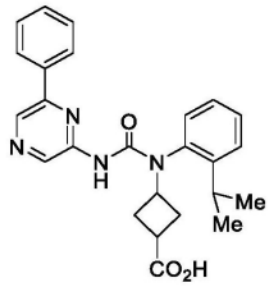
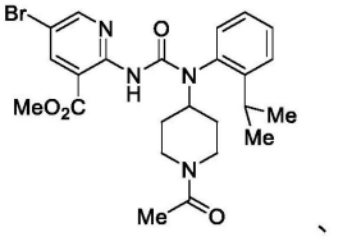
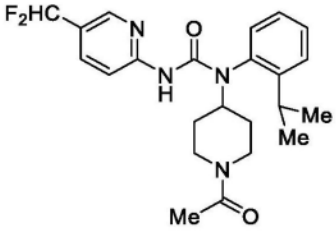
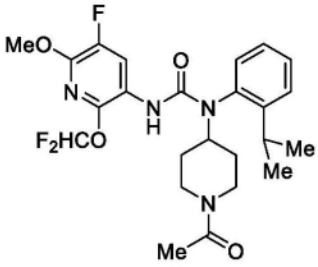
[0810]

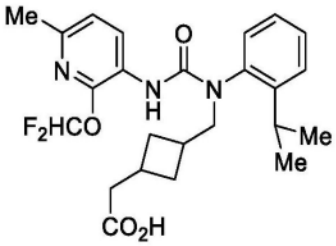
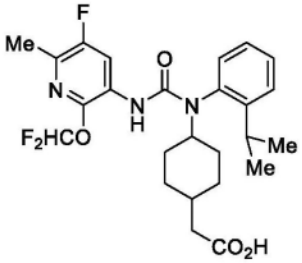
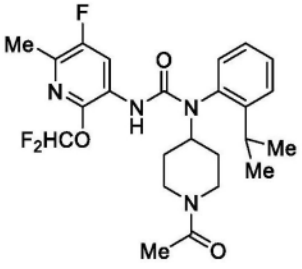
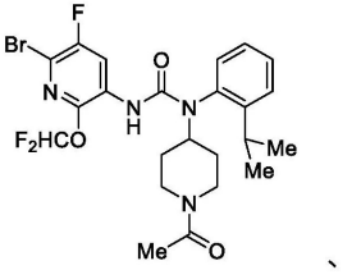
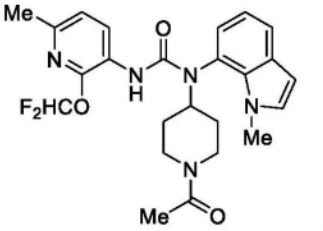
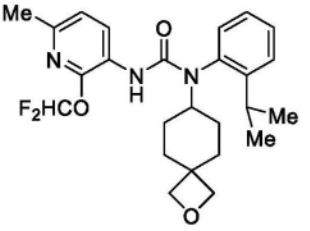
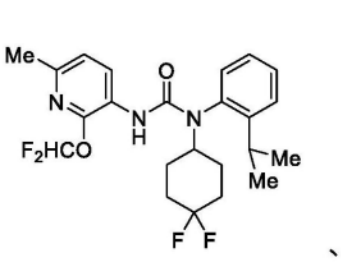
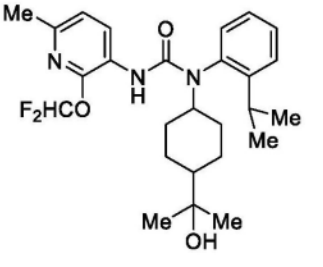
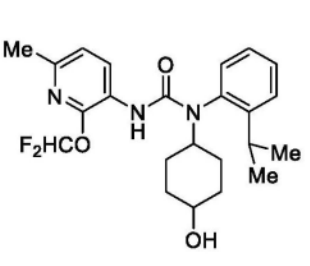









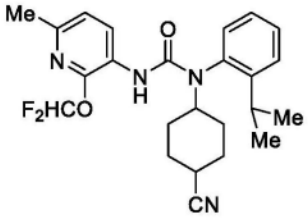
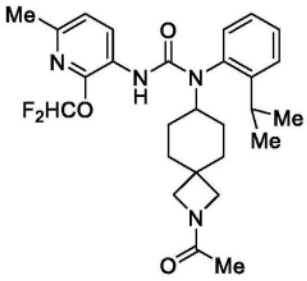
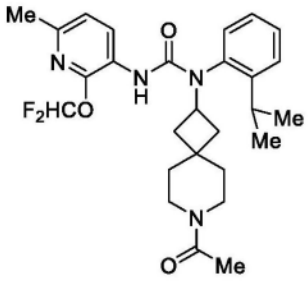
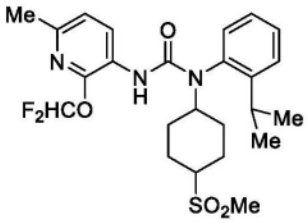
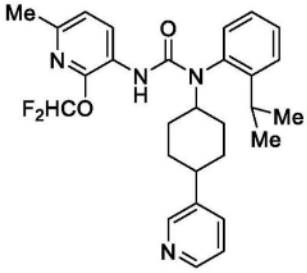
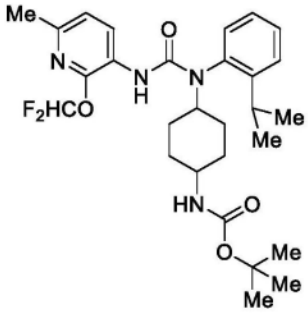
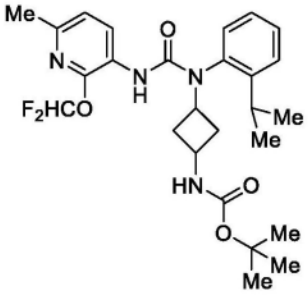
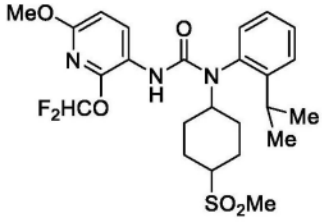
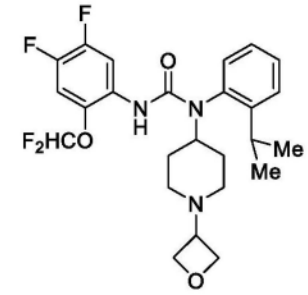
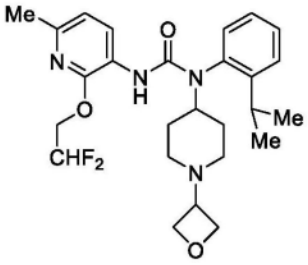
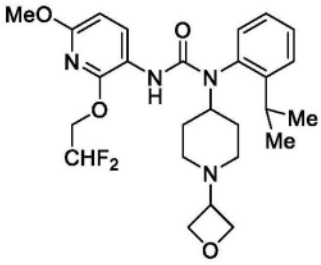
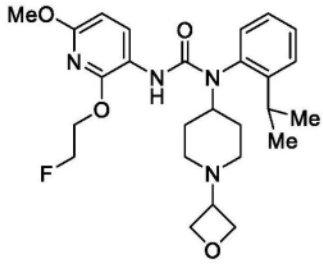
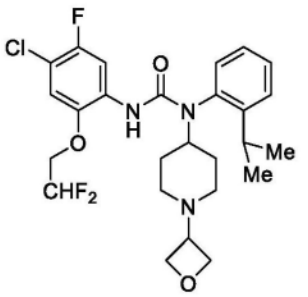





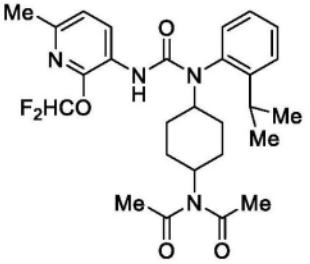
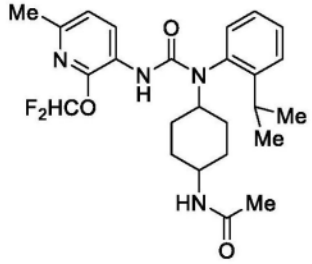





[0811]

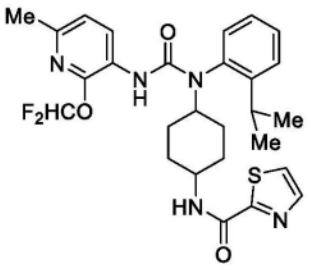
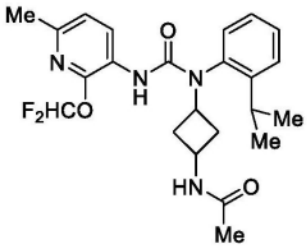
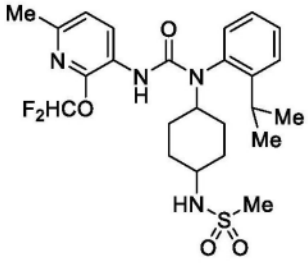
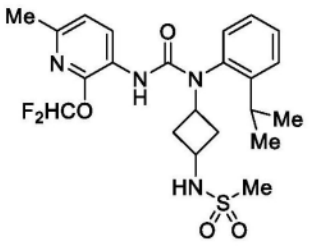
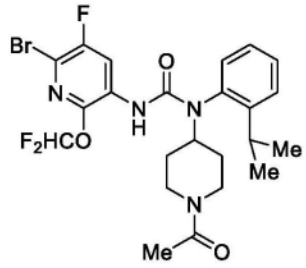
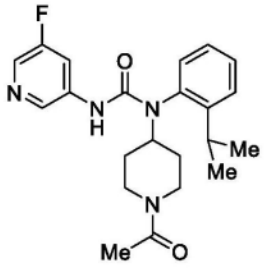
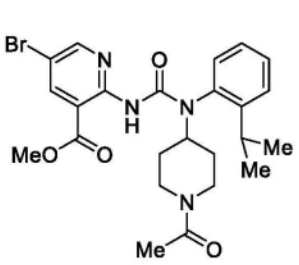
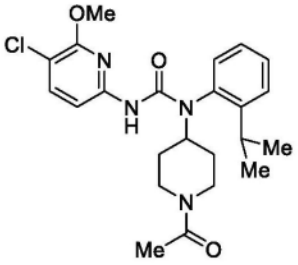
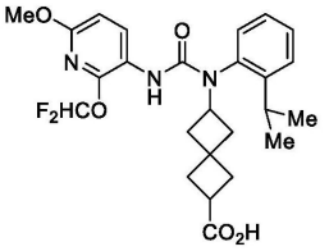
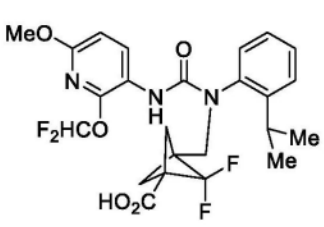
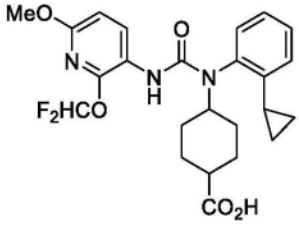
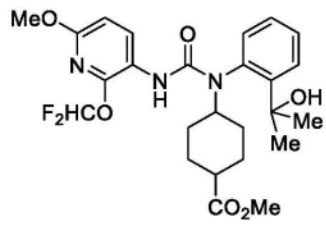
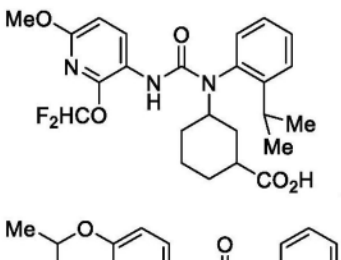
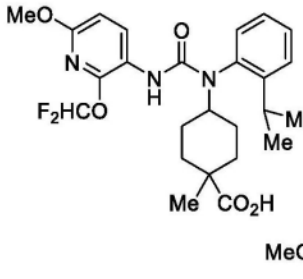
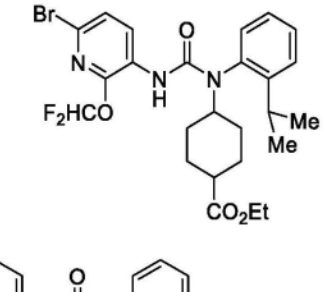










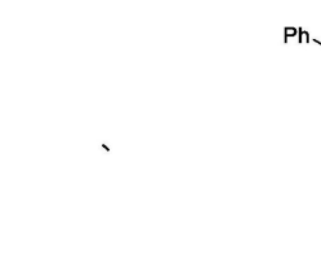
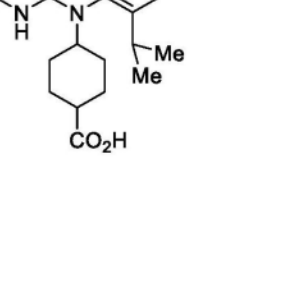
[0812]

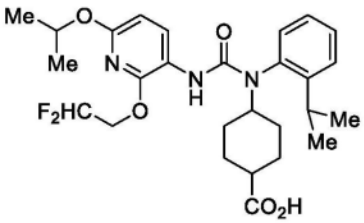
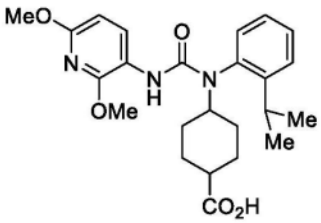
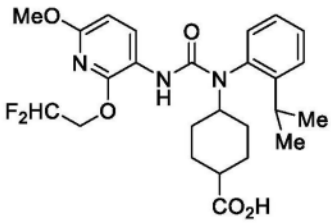
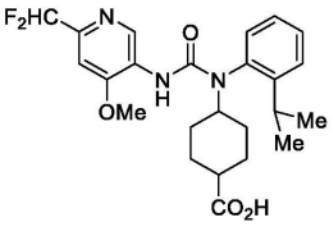
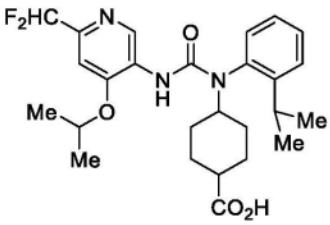
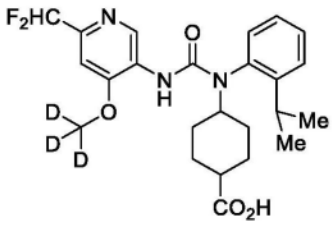
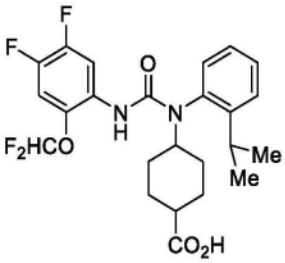
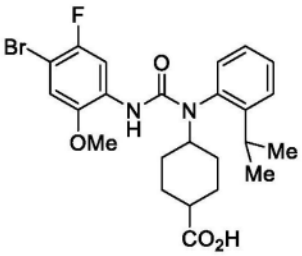
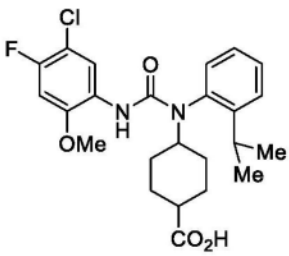














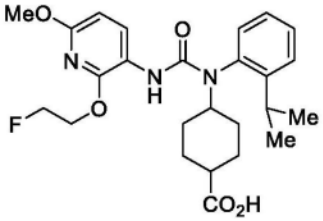
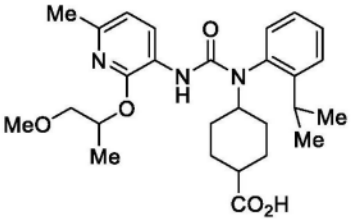
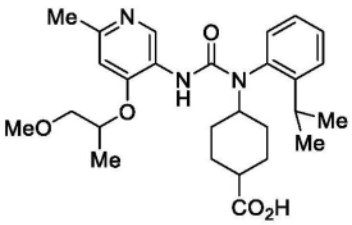
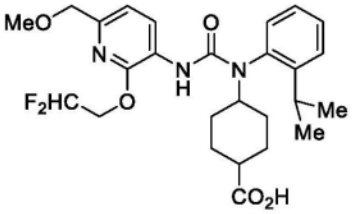
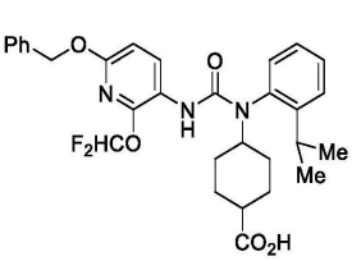
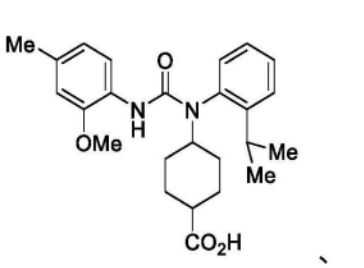
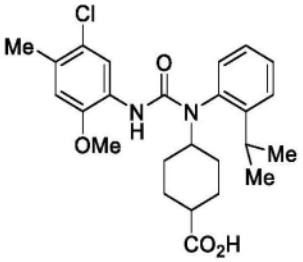
[0813]

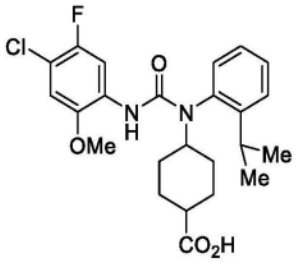
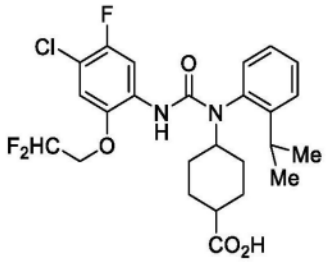
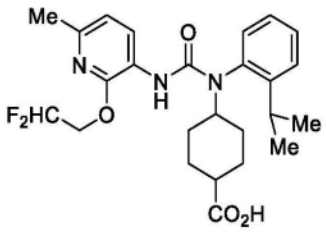
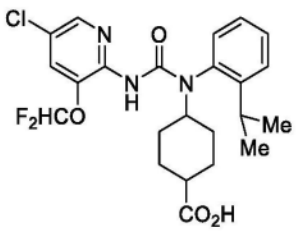
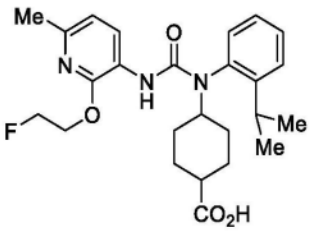
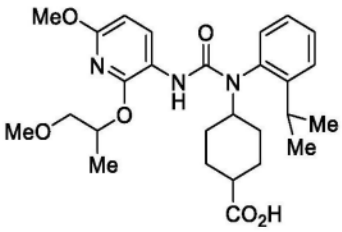
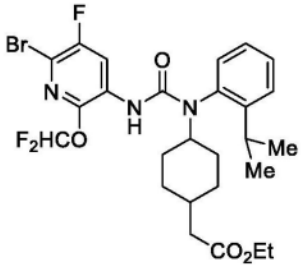
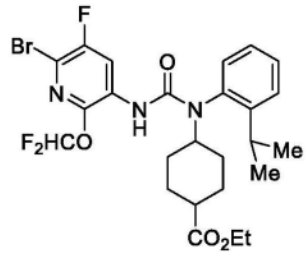
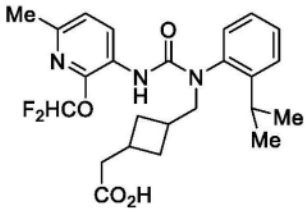
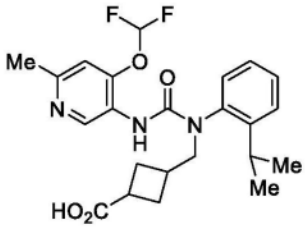
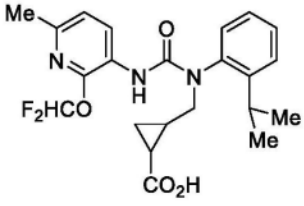
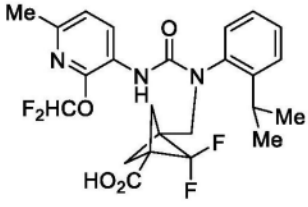
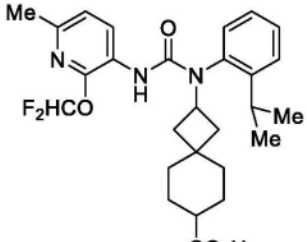
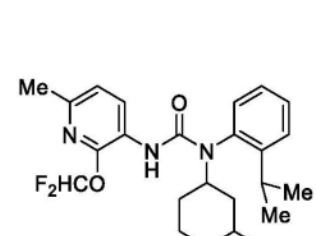
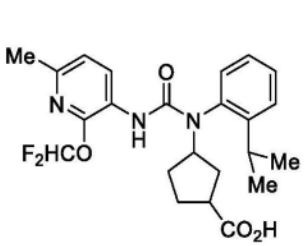
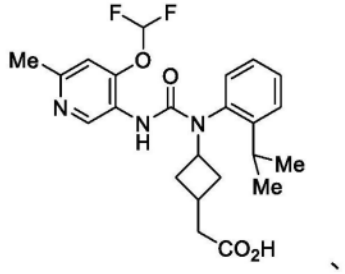



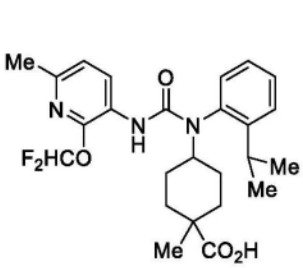
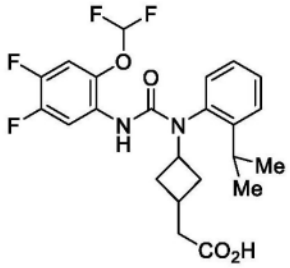
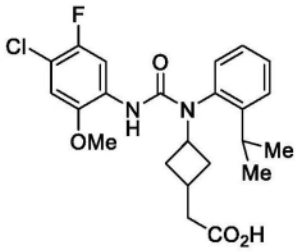
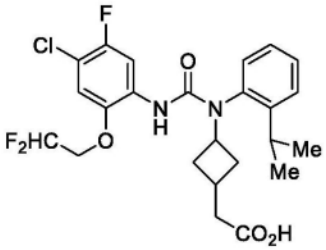
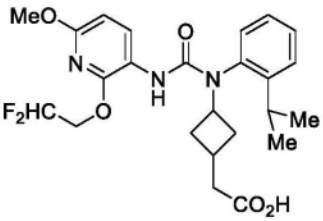
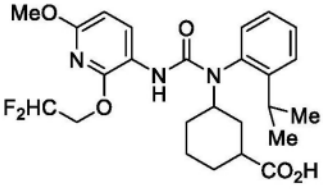
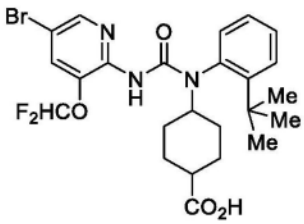
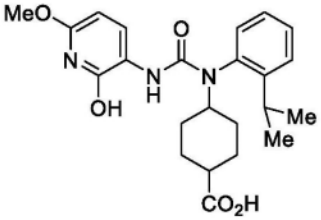
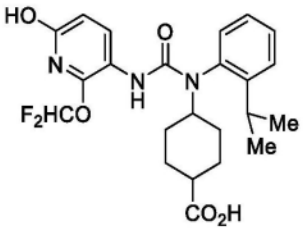










[0814]

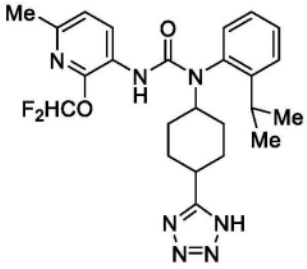
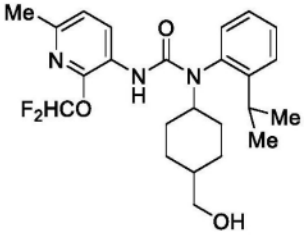
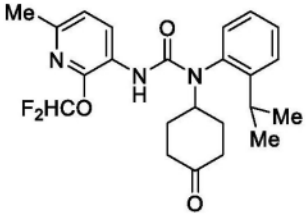
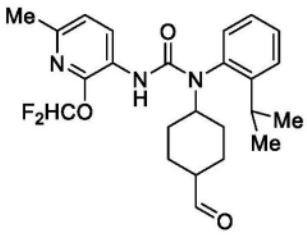
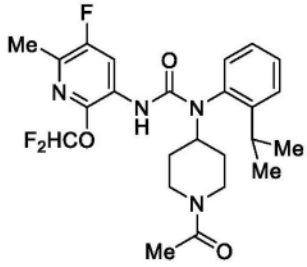
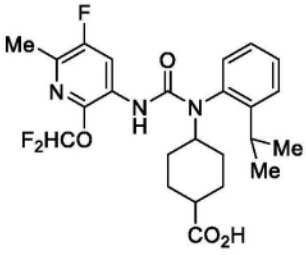
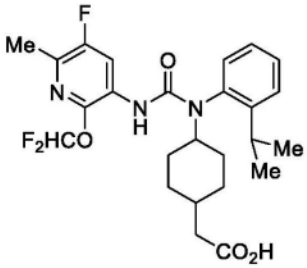
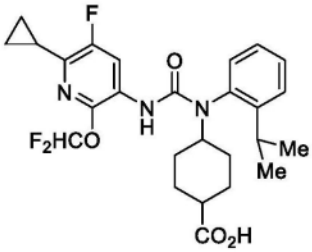
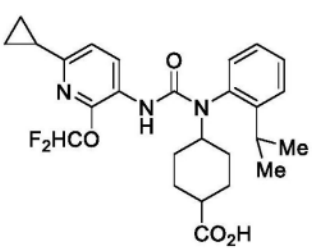








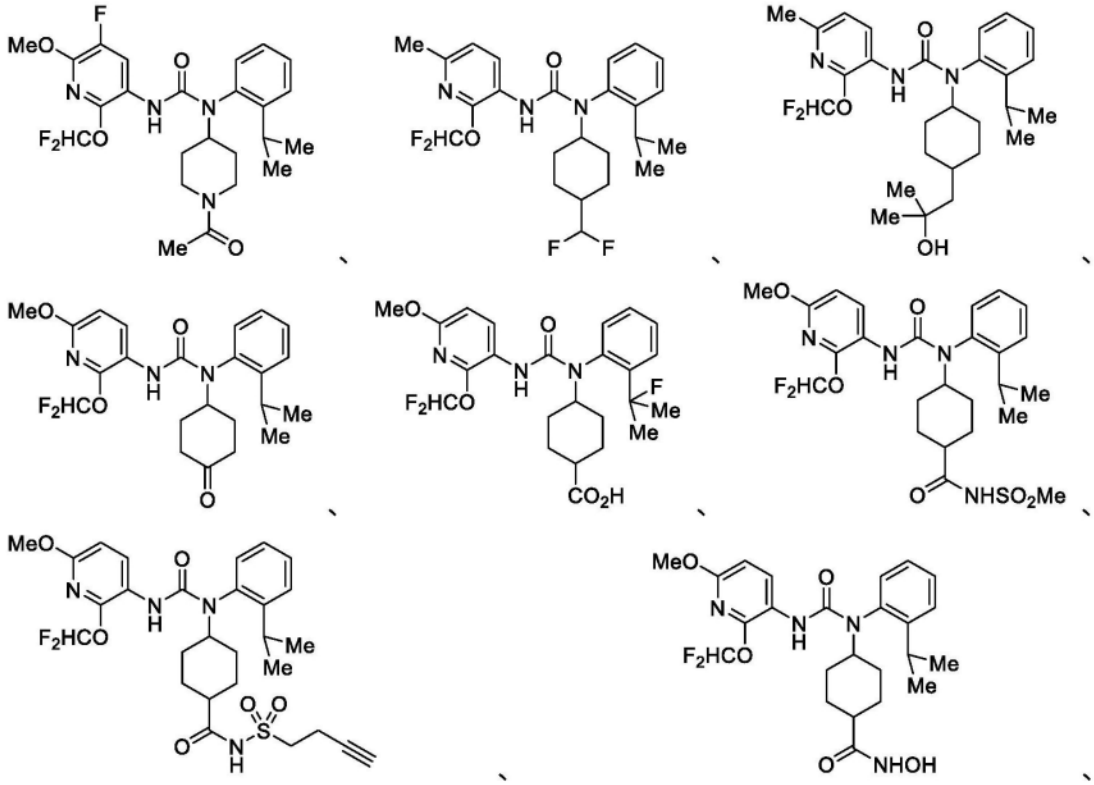
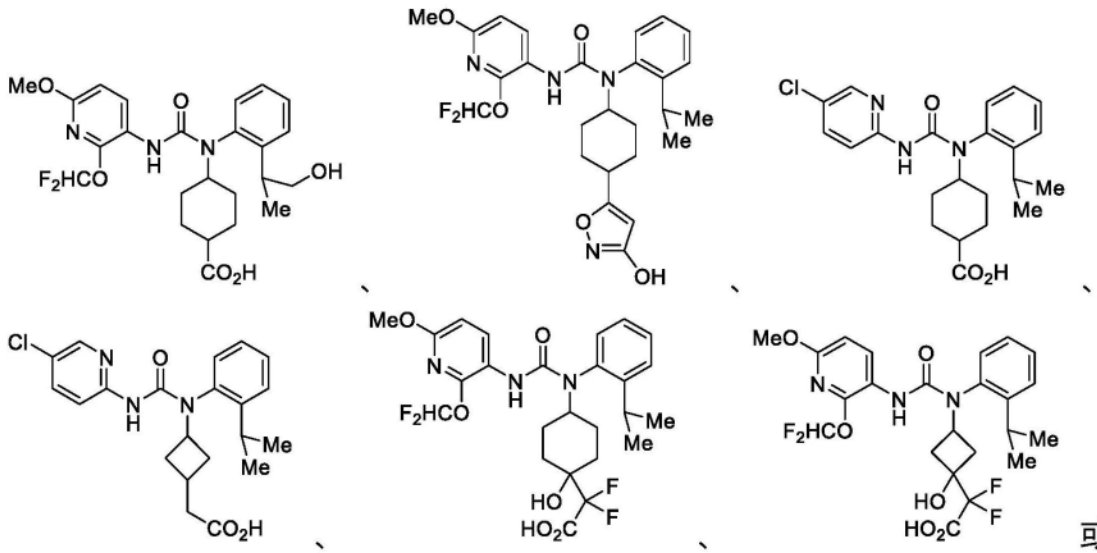
[0815]

[0816]

[0817] 


或

[0818] 实施方案41.一种药物组合物,其包含根据实施方案1至40中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及药学上可接受的赋形剂。

[0819] 实施方案42.一种治疗有此需要的受试者的神经退行性病症的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的根据实施方案140中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0820] 实施方案43.一种治疗有此需要的受试者的炎症疾病的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的根据实施方案1至40中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0821] 实施方案44.根据实施方案43所述的方法,其中所述炎症疾病为脑炎。

[0822] 实施方案45.根据实施方案44所述的方法,其中所述脑炎为出血后脑炎。

[0823] 实施方案46.一种治疗有此需要的受试者的脱髓鞘疾病的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的根据实施方案1至40中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0824] 实施方案47.根据实施方案46所述的方法,其中所述脱髓鞘疾病为中枢神经系统的脱髓鞘疾病。

[0825] 实施方案48.根据实施方案47所述的方法,其中所述脱髓鞘疾病为多发性硬化症。

[0826] 实施方案49.根据实施方案46所述的方法,其中所述脱髓鞘疾病为外周神经系统的脱髓鞘疾病。

[0827] 实施方案50.一种治疗有此需要的受试者的纤维化疾病的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的根据实施方案1至40中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0828] 实施方案51.根据实施方案50所述的方法,其中所述纤维化疾病为肺纤维化、皮肤纤维化、肝纤维化或眼部纤维化。

[0829] 实施方案52.根据实施方案50所述的方法,其中所述纤维化疾病为特发性肺纤维化、硬皮病、非酒精性脂肪性肝炎或眼部纤维化。

[0830] 实施方案53.一种治疗有此需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的根据实施方案1至40中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0831] 实施方案54.根据实施方案53所述的方法,其中所述癌症为脑癌。

[0832] 实施方案55.根据实施方案54所述的方法,其中所述癌症为胶质母细胞瘤。

[0833] 实施方案56.一种调节受试者中的LPAR1活性的方法,所述方法包括向所述受试者施用根据实施方案1至40中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0834] 应当理解,本文描述的示例和实施方案仅用于说明目的,并且鉴于其的各种修改或改变将被建议给本领域技术人员,并且将被包括在本申请的精神和范围以及所附权利要求书的范围之内。本文引用的所有出版物、专利和专利申请出于所有目的通过引用以其全文并入本文。

[0835] 实施例

[0836] 多发性硬化症(MS),一种慢性进行性病症,是一种炎症性自身免疫性疾病,由此失调的免疫系统攻击患者自身的保护性髓鞘。如果不加抑制,沿着裸露的轴突的信号转导可能变得愈加恶化,最终导致受影响的神经纤维的永久损伤。最近的研究已经表明,当与患有非炎症性、非血管神经系统疾病的患者相比时,MS患者在血清中具有增加的LPA水平(Balood等人,Hum.Immunol.,2014,75,411-413)。此外,在MS患者中,当与缓解期相比时,在疾病突发期间血清和脑脊液(CSF)中的LPA水平甚至进一步升高(Jiang等人,Neurol Res.,2018,40,335-339)。这与在MS患者中观察到的增加的自分泌运动因子活性相一致,该自分

泌运动因子活性是已知对于从溶血磷脂酰胆碱生成LPA重要的酶(Zahednasab等人,J.Neuroimmunol.,2014,273,120-123)。事实上,在细胞测定中已经确定,通过刺激白细胞介素1β(IL-1β)和肿瘤坏死因子α(TNFα)等促炎细胞因子的产生,并抑制白细胞介素-2(IL-2)等抗炎细胞因子的产生,LPA可以通过活化在MS患者单核细胞衍生的巨噬细胞中发现的LPAR1来诱导促炎应答。此外,在MS的小鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)模型中,通过基因缺失LPA1来阻断LPA信号传导被发现可以降低疾病的严重程度(Fransson等人,Mol.Neurobiol.,2021,58,470-482)。虽然抑制对髓鞘的炎症性免疫攻击可构成治疗MS的有效方法,但促进受损的、裸露的轴突的髓鞘再生将代表另一种有吸引力的方法(Deshmukh等人,Nature,2013,502,327-332)。在这方面,神经元髓鞘再生可以通过驱动少突胶质前体细胞(OPC)(一种内源性干细胞)分化为产生髓磷脂的少突胶质细胞来实现(Najm等人,Nature,2015,522,216-220)。已经证明,LPAR1在OPC中高度表达。此外,已经证实了LPAR1在小鼠OPC分化中的直接作用,由此LPAR1的基因敲除导致小鼠皮质中少突胶质细胞的富集和髓磷脂蛋白阳性(MBP)细胞的过表达(Lorrain等人,Society for Neuroscience Conference Proceedings,2017,“LPA receptors modulate oligodendrocyte differentiation and maturation”)。由于LPA-LPAR1信号传导轴已被证明在轴突的脱髓鞘(即,促进炎症性环境)和髓鞘再生(即,防止OPC分化为少突胶质细胞)中扮演重要角色,因此,对强效和选择性LPAR1拮抗剂的鉴定将在MS和其他炎症性脱髓鞘病症的治疗中具有显著相关性。

[0837] 1.实验程序和表征数据

[0838] 根据已知有机合成技术,由可商购的化学品和/或从化学文献中描述的化合物开始制备本文所述的反应中使用的化合物。“可商购的化学品”获自标准商业来源,包括Acros Organics(赫尔,比利时)、Aldrich Chemical(密尔沃基,威斯康星州,包括Sigma Chemical and Fluka)、Apin Chemicals Ltd.(米尔顿公园,英国)、Ark Pharm,Inc.(利伯蒂维尔,伊利诺伊州)、Avocado Research(兰开夏郡,英国)、BDH Inc.(多伦多,加拿大)、Bionet(康沃尔郡,英国)、Chemservice Inc.(西切斯特,宾西法尼亚州)、Combi-blocks(圣地亚哥,加利福尼亚州)、Crescent Chemical Co.(哈珀吉,纽约州)、eMolecules(圣地亚哥,加利福尼亚州)、Fisher Scientific Co.(匹兹堡,宾夕法尼亚州)、Fisons Chemicals(莱斯特郡,英国)、Frontier Scientific(洛岗,犹他州)、ICN Biomedicals,Inc.(科斯塔梅萨,加利福尼亚州)、Key Organics(康沃尔郡,英国)、Lancaster Synthesis(温德姆,新罕布什尔州)、Matrix Scientific(哥伦比亚,南卡罗来纳州)、Maybridge Chemical Co.Ltd.(康沃尔郡,英国)、Parish Chemical Co.(奥勒姆,犹他州)、Pfaltz&Bauer,Inc.(沃特伯里,康涅狄格州)、Polyorganix(休斯敦,克萨斯州)、Pierce Chemical Co.(罗克福德,伊利诺伊州)、Riedel de Haen AG(汉诺威,德国)、Ryan Scientific,Inc.(芒特普莱森特,南卡罗来纳州)、Spectrum Chemicals(加迪纳,加利福尼亚州)、Sundia Meditech(上海,中国)、TCI America(波特兰,俄勒冈州)、Trans World Chemicals,Inc.(洛克威尔,马里兰州)和WuXi(上海,中国)。

[0839] 详述可用于制备本文中所描述的化合物的反应物的合成或向描述所述制备的文章提供参考的合适的参考书和论文包括:例如,“Synthetic Organic Chemistry,”New York:John Wiley&Sons,Inc.,1982;Sandler S.R.等人,“Organic Functional Group

Preparations,”第2版,New York:Academic Press,1983;House,H.O.,“Modern Synthetic Reactions,”第2版,Menlo Park:W.A.Benjamin,Inc.,1972;Gilchrist,T.L.,“Heterocyclic Chemistry,”第2版,New York:Wiley,1992;March,J.,“Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms and Structure,”第4版,New York:Wiley,1992。详述可用于制备本文所述化合物的反应物的合成或提供对描述所述制备的文章的参考的其他合适的参考书和论文包括:例如,Fuhrhop,J.,Penzlin,G.,“Organic Synthesis:Concepts,Methods,Starting Materials,”第2版,New York:Wiley,1994;Hoffman,R.V.,“Organic Chemistry,An Intermediate Text,”Oxford:Oxford University Press,1996;Larock,R.C.,“Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations,”第2版,New York:Wiley,1999;Otera,J.,“Modern Carbonyl Chemistry,”New York:Wiley,2000;Solomons,T.W.G.,“Organic Chemistry,”第7版,New York:Wiley,2000;Stowell,J.C.,“Intermediate Organic Chemistry,”第2版,New York:Wiley,1993;“Industrial Organic Chemicals:Starting Materials and Intermediates:An Ullmann′s Encyclopedia,”New York:Wiley,第8卷;“Organic Reactions,”New York:Wiley,第55卷;和“Chemistry of Functional Groups,”New York:Wiley,第73卷。

[0840] 具体的和类似的反应物还通过由美国化学学会的化学文摘服务社(Chemical Abstract Service of the American Chemical Society)制作的已知化学品的索引(其可在大多数公共图书馆和大学图书馆获得)以及通过在线数据库(可以联系华盛顿特区美国化学学会(American Chemical Society,Washington,D.C.)以获得更多详情)来了解。目录中已知但不可商购的化学品任选地由定制化学合成公司制备,其中许多标准化学品供应公司(例如上文列出的那些)提供定制合成服务。用于制备和选择本文所述的化合物的药用盐的参考文献为Stahl,P.H.,Wermuth,C.G.,“Handbook of Pharmaceutical Salts,”Zurich:Verlag Helvetica Chimica Acta,2002。

[0841] 缩写词列表

[0842] 如上文和本发明的整个描述中所用,除非另外指明,否则以下缩写词应理解为具有以下含义:

[0843]	ACN或MeCN	乙腈
[0844]	aq	水性
[0845]	BAST	双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫
[0846]	Bu	丁基
[0847]	BOC或Boc	氨基甲酸叔丁酯
[0848]	BrettPhos Pd G3	[(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯基)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯基)]甲磺酸钯(II)
[0849]	BSA	牛血清白蛋白
[0850]	CDI	1,1′-羰二咪唑
[0851]	CHO	中国仓鼠卵巢
[0852]	Cy	环己基
[0853]	dba	二亚苄基丙酮

[0854]	DAST	二乙基氨基三氟化硫
[0855]	DCC	N,N′-二环已基碳二亚胺
[0856]	DCE	二氯乙烷($ClCH_2CH_2Cl$)
[0857]	DCM	二氯甲烷(CH_2Cl_2)
[0858]	DIPEA或DIEA	N,N-二异丙基乙胺
[0859]	DMAP	4-(N,N-二甲氨基)吡啶
[0860]	DME	1,2-二甲氧基乙烷
[0861]	DMEM	杜尔贝科改良伊格尔培养基
[0862]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0863]	DMA	N,N-二甲基乙酰胺
[0864]	DMSO	二甲基亚砜
[0865]	EDC	N-(3-二甲基氨丙基)-N′-乙基碳二亚胺
[0866]	equiv	当量
[0867]	Et	乙基
[0868]	EtOH	乙醇
[0869]	EtOAc	乙酸乙酯
[0870]	FBS	胎牛血清
[0871]	h	小时
[0872]	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
[0873]	HEPES	4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸
[0874]	Hex	己烷
[0875]	HPLC	高效液相色谱
[0876]	LCMS或LC-MS	液相色谱-质谱法
[0877]	LG	离去基团
[0878]	M	摩尔
[0879]	mCPBA	间氯过苯甲酸
[0880]	Me	甲基
[0881]	MeOH	甲醇
[0882]	min	分钟
[0883]	MS	质谱
[0884]	NMI	N-甲基咪唑
[0885]	NMP	N-甲基-2-吡咯烷酮
[0886]	NMR	核磁共振
[0887]	Pd/C	碳上钯
[0888]	PG	保护基团
[0889]	RT	室温
[0890]	T3P	丙基磷酸酐
[0891]	TBAF	四丁基氟化铵

[0892] TCFH 氯-N,N,N′,N′-四甲基甲脒六氟磷酸盐

[0893] TEA 三乙胺

[0894] TFA 三氟乙酸

[0895] TFAA 三氟乙酸酐

[0896] THF 四氢呋喃

[0897] v/v 体积/体积

[0898] w/w 重量/重量

[0899] XantPhos 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲黄嘌呤

[0900] XPhos 2-二环已基膦基-2′4′6′-三异丙基联苯基

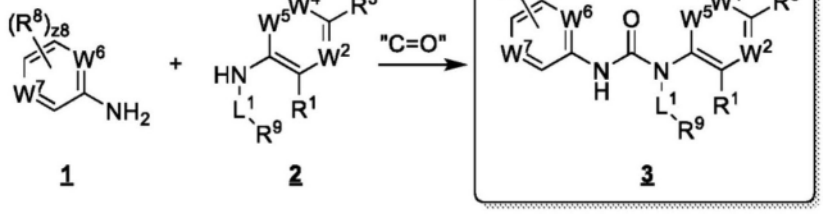
[0901] XtalFluor-E (二乙基氨基)二氟锍鎓四氟硼酸盐

[0902] 一般合成方案

[0903] 本公开的式(I)的化合物可例如由伯(杂)芳基胺(1)或其对应的(杂)芳基铵盐与仲(杂)芳基胺(2)或其对应的(杂)芳基铵盐在适当的“C=O”源(诸如CDI、光气、三光气等)和适当的碱(诸如吡啶、TEA、DIEA、氢化钠等)存在下联合制备(方案1)。取决于两种胺偶联配偶体的反应性,可能有利的是,首先使胺(1)或胺(2)与上述“C=O”源和碱反应,以在添加另一种胺偶联配偶体之前得到必需的氨基甲酰氯、氨基甲酰咪唑或异氰酸酯中间体。在一些情况下,可通过添加活化剂(诸如DMAP、新鲜活化的分子筛、热量等)来促进最终脲键的形成。

[0904] 方案1

[0905] 式(I)



[0906] 可以使用本领域的技术人员已知的合成方法使本身可以为式(I)的化合物的产物脲(3)进一步官能化,以得到另一种式(I)的化合物。此类转换的示例包括但不限于:

[0907] (a)用合适的试剂(诸如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾等)水解(3)中存在的酯;

[0908] (b)用合适的试剂(诸如湿硫酸、湿盐酸、氢氧化锂、氢氧化钠等)水解(3)中存在的腈;

[0909] (c)在合适的促进剂(诸如二丁基氧化锡(IV)、质子酸、热量等)存在下,将(3)中存在的腈与合适的叠氮化物(诸如三甲基甲硅烷基叠氮化物、叠氮化钠、四丁基铵叠氮化物等)环加成;

[0910] (d)在合适的碱(诸如TEA、吡啶、氢化钠、碳酸铯等)存在下,用合适的亲电子试剂(诸如酰氯、氯甲酸酯、氨基甲酰氯、磺酰氯、烷基卤化物、异氰酸酯等)将(3)中存在的未掩蔽的胺或醇封端,该未掩蔽的胺或醇在使用本领域技术人员已知的条件去除掩蔽基团后显示出来;

[0911] (e)在合适的偶联试剂(诸如HATU、CDI、T3P等)和合适的碱(诸如TEA、DIEA、NMI等)

存在下,将(3)中存在的未掩蔽的胺与适当官能化的羧酸偶联,该未掩蔽的胺在使用本领域技术人员已知的条件去除掩蔽基团后显示出来;

[0912] (f)在合适的偶联试剂(诸如HATU、CDI、T3P等)和合适的碱(诸如TEA、DIEA、NMI等)存在下,将(3)中存在的未掩蔽的羧酸与适当官能化的胺偶联,该未掩蔽的羧酸在使用本领域技术人员已知的条件去除掩蔽基团后显示出来;

[0913] (g)在合适的催化剂(诸如Pd/C、$Pd(OH)_2$等)和合适的还原剂(诸如氢气、氘气等)存在下,使(3)中存在的烯烃或炔烃氢化和/或使(3)中存在的(杂)芳基卤化物氢解;

[0914] (h)使(3)中存在的未掩蔽的酮或醛与合适的有机金属试剂(诸如有机锂、格氏试剂、有机锌酸盐、有机硅试剂等)反应,该未掩蔽的酮或醛在使用本领域技术人员已知的条件去除掩蔽基团后显示出来;

[0915] (i)用合适的试剂(诸如DAST、BAST、XtalFluor-E等),对(3)中存在的未掩蔽的酮、醛或醇进行脱氧氟化,该未掩蔽的酮、醛或醇在使用本领域技术人员已知的条件去除掩蔽基团后显示出来;

[0916] (j)用合适的还原剂(诸如硼烷、氢化铝锂、硼氢化钠等)还原(3)中存在的未掩蔽的羧酸、酮或醛,该未掩蔽的羧酸、酮或醛在使用本领域技术人员已知的条件去除掩蔽基团后显示出来;

[0917] (k)在合适的还原剂(诸如氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠等)和合适的添加剂(诸如乙酸、异丙醇钛(IV)等)存在下,用适当官能化的胺,对(3)中存在的未掩蔽的酮或醛进行还原胺化,该未掩蔽的酮或醛在使用本领域技术人员已知的条件去除掩蔽基团后显示出来;

[0918] (l)在合适的活化剂(诸如乙酸、热量等)存在下,用合适的卤素源(诸如N-氯琥珀酰亚胺、N-溴琥珀酰亚胺、碘等),对(3)中存在的(杂)芳烃进行卤化;

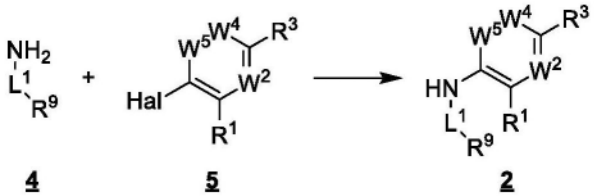
[0919] (m)在合适的促进剂(诸如钯催化剂、铁催化剂、镍催化剂等)和合适的碱(诸如三乙胺、碳酸铯、磷酸钾、碳酸氢钠、氟化四丁基铵等)存在下,将(3)中存在的(杂)芳基卤化物与合适的有机锡试剂、有机硼试剂、有机硅试剂、有机锌试剂等偶联;

[0920] (n)用合适的氧化剂(诸如氧化酮、mCPBA等)氧化(3)中存在的杂芳烃;以及

[0921] (o)利用适当的手性柱(诸如ChiralPAK IF、CHIRAL ART Amylose SA、CHIRAL ART Cellulose SB等)将立体异构体的混合物分离为其立体化学富集的成分。

[0922] 对于某些实施方案,本领域技术人员可以通过在促进剂(诸如钯催化剂、铜催化剂等)和碱(诸如磷酸二氢钾、TEA、双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾)存在下将适当官能化的胺(4)与适当官能化的(杂)芳基卤化物(5)进行布赫瓦尔德-哈特维希偶联(Buchwald-Hartwig coupling)来获得用于方案1中描绘的偶联的仲(杂)芳基胺(2)(方案2)。

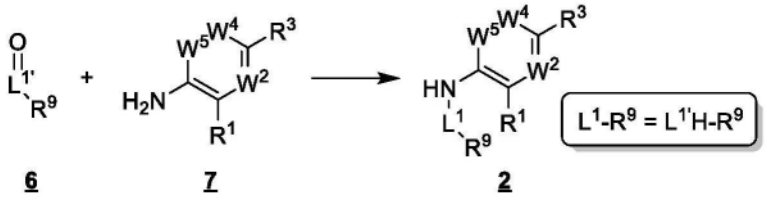
[0923] 方案2

[0924] 

[0925] 对于某些实施方案,用于方案1中描绘的偶联的仲(杂)芳基胺(2)可以替代地由适

当官能化的醛或酮(6)与适当官能化的(杂)芳基胺(7)在合适的还原剂(诸如氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠等)和合适的添加剂(诸如乙酸、异丙醇钛(IV)等)存在下的还原胺化获得(方案3)。

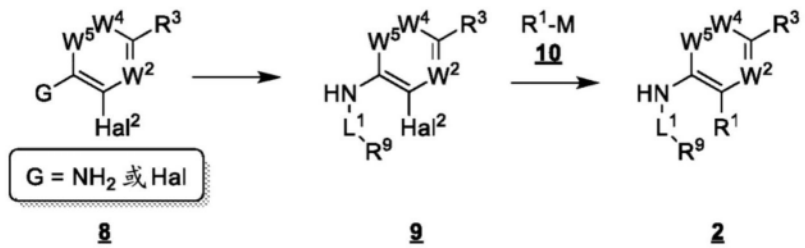
[0926] 方案3

[0927] 

6 7 2

[0928] 对于某些实施方案,由于例如必需的起始材料的更大可获得性或必需键形成进行的更大便利性,延迟R^1基团的引入可能是有利的。在这些情况下,使用先前公开的策略由卤代(杂)芳烃(8)本身合成的仲卤代(杂)芳基胺(9)可以通过其与适当官能化的有机金属试剂(10)的金属催化交叉偶联,使用本领域技术人员已知的条件转化为仲(杂)芳基胺(2)(方案4)。在某些情况下,(9)向(2)的转化可能需要两步顺序,该两步顺序涉及与(10)的初始金属催化交叉偶联,随后是中间体烯烃或炔烃的氢化。

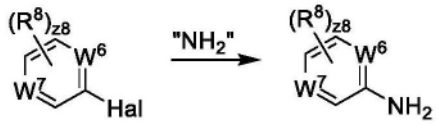
[0929] 方案4

[0930] 

8 9 2

[0931] 对于其中用于方案1中描绘的偶联的伯(杂)芳基胺(1)不可商购的某些实施方案,其可以由更容易获得的(杂)芳基卤化物(11)通过其与适当的"NH_2"源(诸如二苯甲酮亚胺、氨基甲酸叔丁酯、双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂、氨水等)进行布赫瓦尔德-哈特维希偶联,随后在适当时进行解掩蔽步骤来制备(方案5)。

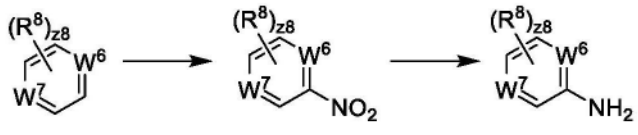
[0932] 方案5

[0933] 

11 1

[0934] 替代地,在(杂)芳烃(12)中预先存在的电子和/或立体决定簇允许区域选择性硝化事件的情况下,其向伯(杂)芳基胺(1)的转化可以在使用本领域技术人员已知的条件还原中间体硝基(杂)芳烃(13)之后容易地完成(方案6)。

[0935] 方案6

[0936] 

12 13 1

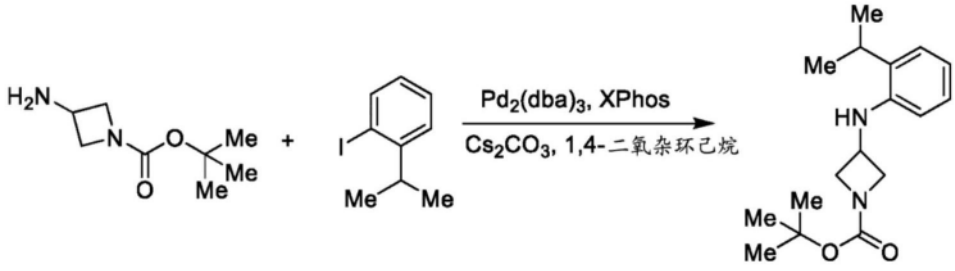
[0937] 以上一般合成方案已以说明性方式进行了描述,并且旨在具有描述性而非限制

性。还应理解,以下实施例中提供的许多试剂可以被其他合适的试剂取代(参见例如,为Fieser,L.等人,"Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis,"第2版,New York:Wiley,2009)。另外,应当理解,溶剂的选择、反应温度、体积和反应时间等条件在仍产生所期望的化合物的同时可以变化。可以在不背离其精神和范围的情况下进行这样的改变和修改,包括但不限于与本文提供的化学结构、取代基、衍生物、中间体和/或合成相关的那些。

[0938] 实施例

[0939] 除非另有说明,否则使用从商业供应商处收到的试剂和溶剂。无水溶剂和烘干的玻璃器皿用于对水分和/或氧气敏感的合成转化。产率未优化。反应时间是近似的,且未优化。除非另有说明,否则在硅胶上进行柱色谱法。

[0940] 中间体胺1:3-((2-异丙基苯基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的制备

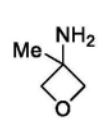
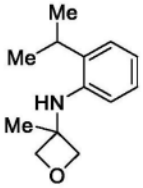
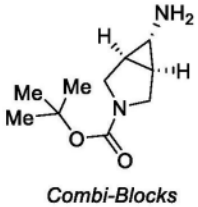
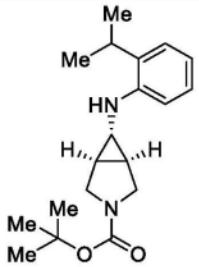
[0941] 

中间体胺1

[0942] 在配备有磁力搅拌器和特氟龙螺旋盖的厚壁玻璃反应容器中,将3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1当量,Combi-Blocks)、1-碘-2-异丙基苯(1当量,Combi-Blocks)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.04当量,Sigma-Aldrich)、2-二环己基膦基-2′4′6′-三异丙基联苯(0.12等量,Combi-Blocks)和碳酸铯(8等量,Sigma-Aldrich)合并在1,4-二氧杂环己烷(0.2M)中。然后通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得紫色悬浮液脱氧,然后将反应容器紧密密封并在100℃下加热24h。将所得深棕色悬浮液冷却至RT,用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。然后将由此获得的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→7:3(v/v)Hex:EtOAc)对由.此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的标题化合物(44%产率)。

[0943] 以类似于中间体胺1的方式制备以下胺,但用必需的、可商购的胺取代3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯。

[0944]

起始材料	产物	起始材料	产物
 Combi-Blocks	 中间体胺 2	 Combi-Blocks	 中间体胺 3

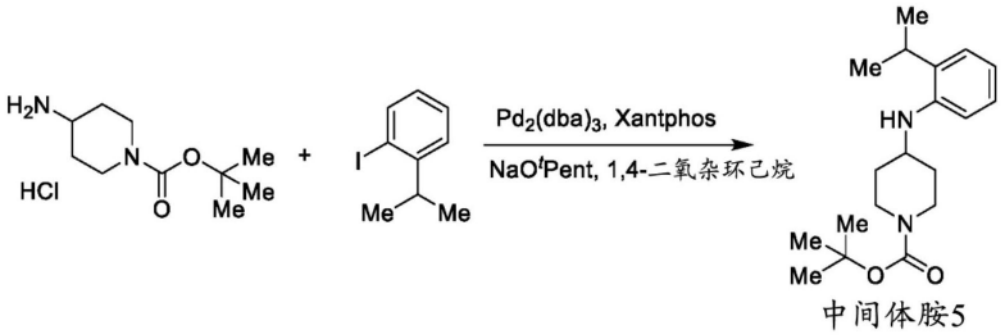
[0945] 中间体胺4:3-((2-异丙基苯基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[0946]

中间体胺4

[0947] 在配备有磁力搅拌器和特氟龙螺旋盖的厚壁玻璃反应容器中,将3-氨基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1当量,Combi-Blocks)、1-碘-2-异丙基苯(1.2当量,Combi-Blocks)、碘化铜(I)(0.15当量,Sigma-Aldrich)、L-脯氨酸(0.3当量,Combi-Blocks)和碳酸钾(3当量,Sigma-Aldrich)合并在DMSO(0.25M)中。然后通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得灰色悬浮液脱氧,然后将反应容器紧密密封并在100℃下加热48h。将所得悬浮液冷却至RT,用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。然后将由此获得的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→7:3(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的标题化合物(33%产率)。

[0948] 中间体胺5:4-((2-异丙基苯基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[0949] 

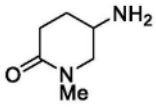
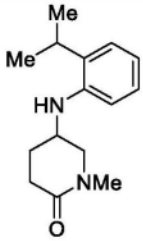
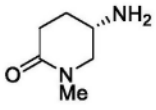
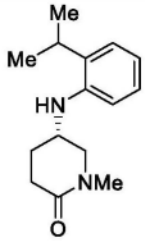
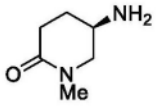
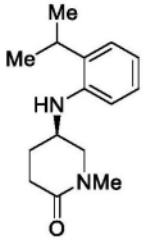
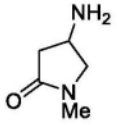
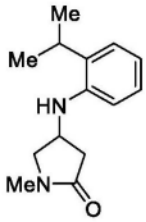
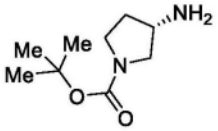
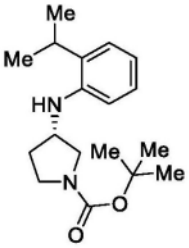
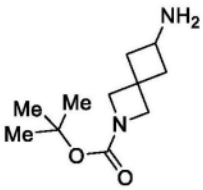
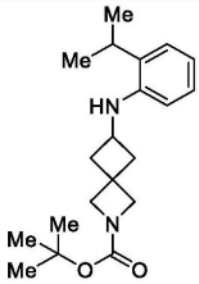
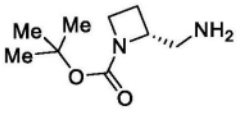
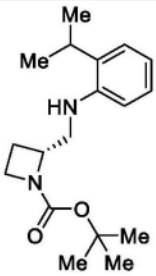
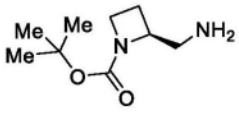
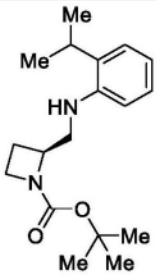
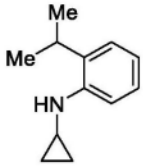
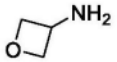
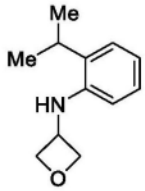
中间体胺5

[0950] 在配备有磁力搅拌器和特氟龙螺旋盖的厚壁玻璃反应容器中,将4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯盐酸盐(1.1当量,Combi-Blocks)、1-碘-2-异丙基苯(1当量,Combi-Blocks)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(0.1当量,Combi-Blocks)和叔戊醇钠(4当量,Sigma-Aldrich)合并在1,4-二氧杂环己烷(0.15M)中。通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得黄色溶液脱氧,然后添加三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.05当量,Sigma-Aldrich)。将反应容器紧密密封并在100℃下加热48h。将所得深棕色悬浮液冷却至RT,用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。然后将由此获得的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→4:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的标题化合物(84%产率)。

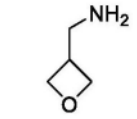
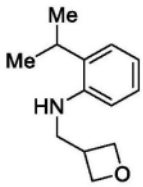
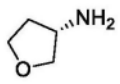
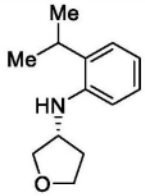
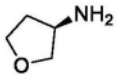
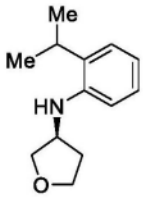
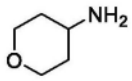
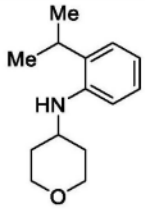
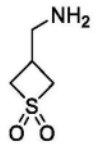
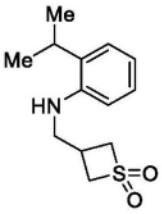
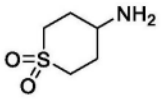
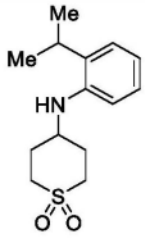
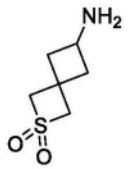
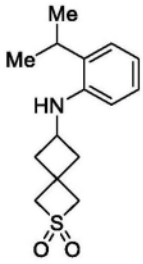
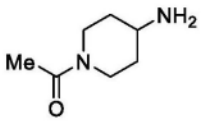
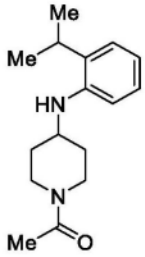
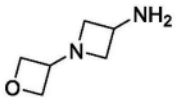
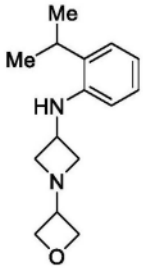
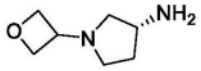
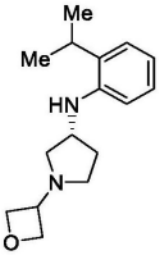
[0951] 以类似于中间体胺5的方式制备以下胺,但用必需的、可商购的胺取代4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯盐酸盐。对于中间体胺27、中间体胺28、中间体胺31、中间体胺32、中间体胺33、中间体胺34、中间体胺35、中间体胺36、中间体胺37、中间体胺38、中间体胺39、中间体胺40、中间体胺41、中间体胺42、中间体胺43、中间体胺44、中间体胺45、中间体胺46、中间体胺47、中间体胺48、中间体胺49和中间体胺50的合成,叔戊醇钠和1,4-二氧杂环己烷也分别用叔丁醇钾(Sigma-Aldrich)和甲苯替代。对于中间体胺51、中间体胺52、中间体胺121和中

间体胺122的合成,叔戊醇钠也用碳酸铯(Sigma-Aldrich)替代。

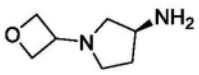
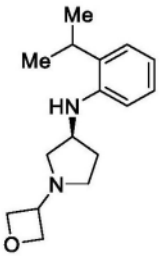
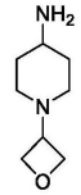
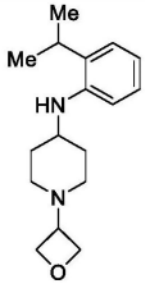
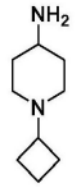
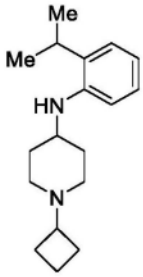
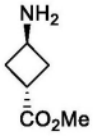
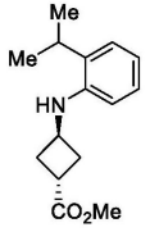
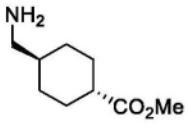
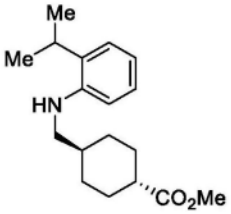
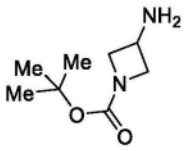
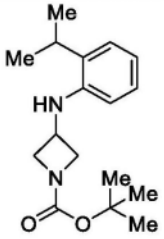
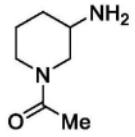
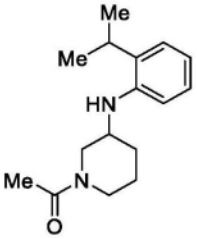
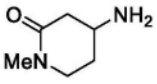
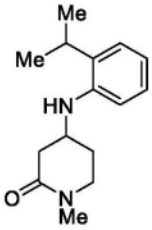
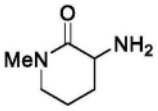
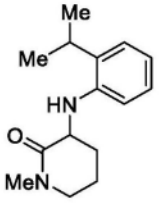
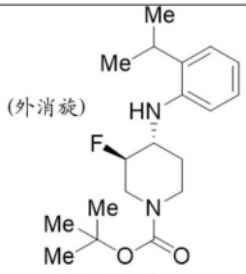
[0952]

起始材料	产物	起始材料	产物
 Combi-Blocks	 中间体胺 6	 BioFine International	 中间体胺 7
 BioFine International	 中间体胺 8	 Combi-Blocks	 中间体胺 9
[0953]  Combi-Blocks	 中间体胺 10	 Combi-Blocks	 中间体胺 11
 Combi-Blocks	 中间体胺 12	 Combi-Blocks	 中间体胺 13
Combi-Blocks	 中间体胺 14	 Combi-Blocks	 中间体胺 15

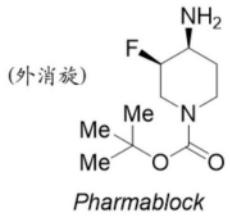
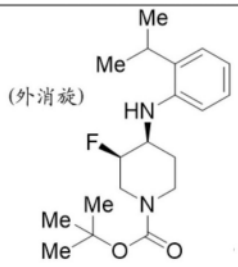
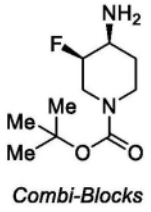
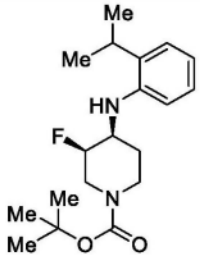
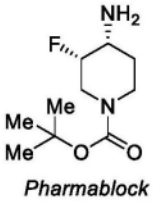
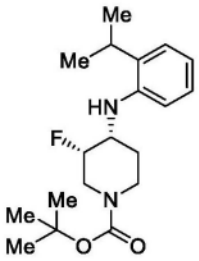
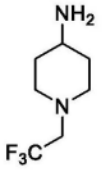
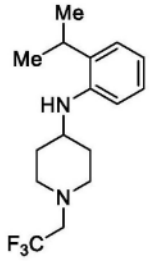
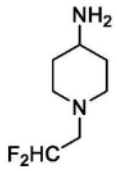
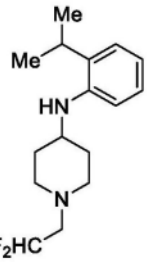
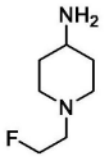
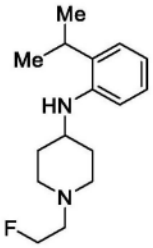
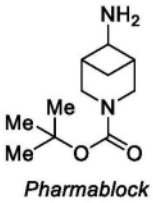
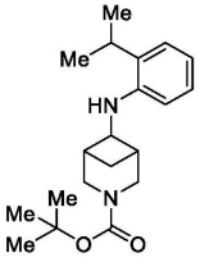
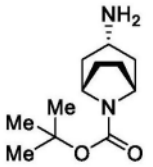
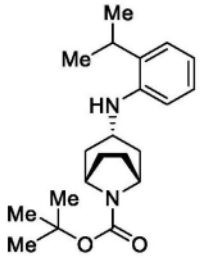
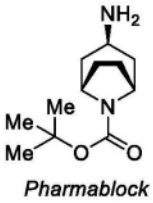
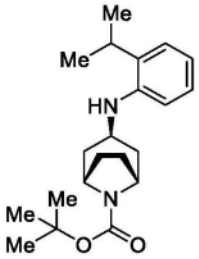
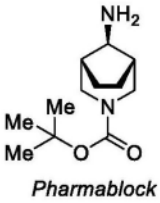
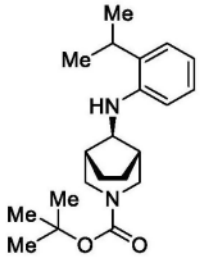
[0954]

 Combi-Blocks	 中间体胺 16	 Combi-Blocks	 中间体胺 17
 Combi-Blocks	 中间体胺 18	 Combi-Blocks	 中间体胺 19
 Enamine	 中间体胺 20	 Combi-Blocks	 中间体胺 21
 Combi-Blocks	 中间体胺 22	 Combi-Blocks	 中间体胺 23
 Pharmablock	 中间体胺 24	 Pharmablock	 中间体胺 25

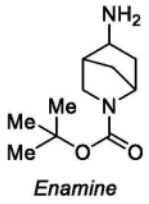
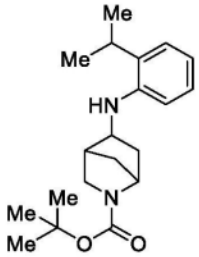
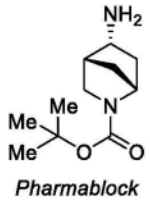
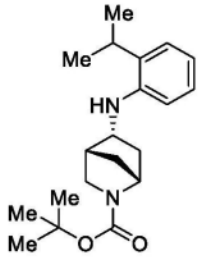
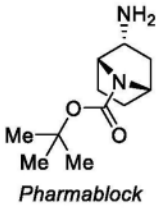
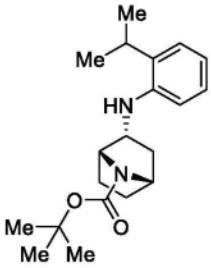
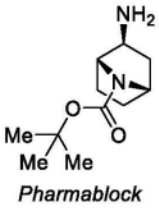
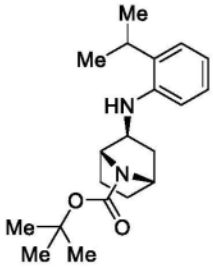
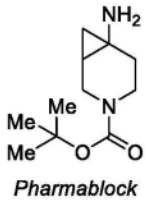
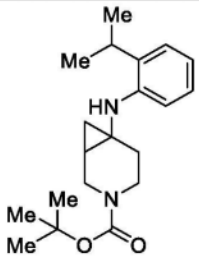
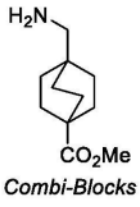
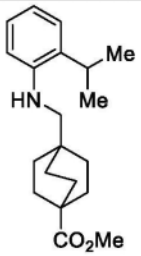
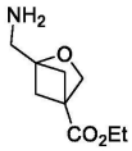
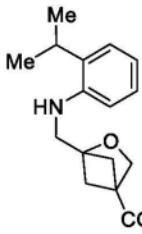
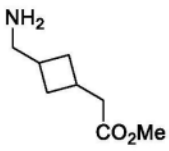
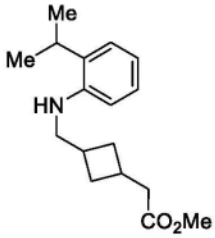
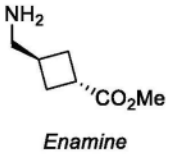
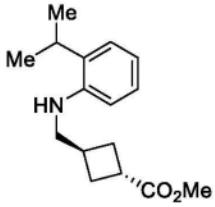
[0955]

 Pharmablock	 中间体胺 26	 Pharmablock	 中间体胺 27
 Enamine	 中间体胺 28	 Synthonix	 中间体胺 29
 AmBeed	 中间体胺 30	 Combi-Blocks	 中间体胺 31
 Combi-Blocks	 中间体胺 32	 Combi-Blocks	 中间体胺 33
 Combi-Blocks	 中间体胺 34	Pharmablock	 中间体胺 35

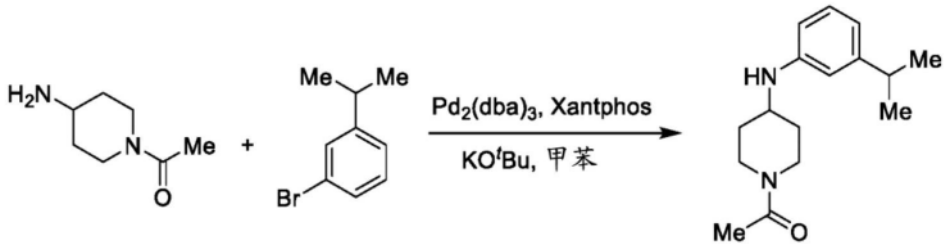
[0956]

 Pharmablock	 中间体胺 36	 Combi-Blocks	 中间体胺 37
 Pharmablock	 中间体胺 38	 Combi-Blocks	 中间体胺 39
 Combi-Blocks	 中间体胺 40	 Combi-Blocks	 中间体胺 41
 Pharmablock	 中间体胺 42	 Pharmablock	 中间体胺 43
 Pharmablock	 中间体胺 44	 Pharmablock	 中间体胺 45

[0957]

 Enamine	 中间体胺 46	 Pharmablock	 中间体胺 47
 Pharmablock	 中间体胺 48	 Pharmablock	 中间体胺 49
 Pharmablock	 中间体胺 50	 Combi-Blocks	 中间体胺 51
 Enamine	 中间体胺 52	 Enamine	 中间体胺 121
 Enamine	 中间体胺 122		

[0958] 中间体胺53:1-(4-((3-异丙基苯基)氨基)哌啶-1-基)乙-1-酮的制备

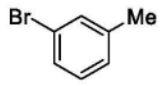
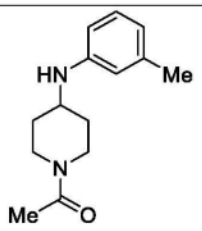
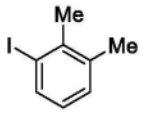
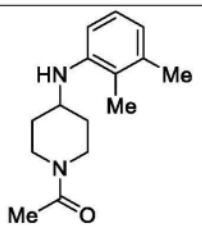
[0959] 

中间体胺53

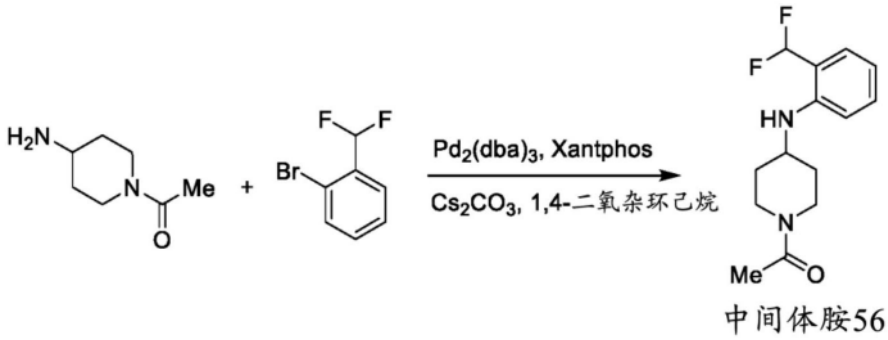
[0960] 在配备有磁力搅拌器和特氟龙螺旋盖的厚壁玻璃反应容器中,将1-(4-氨基哌啶-1-基)乙-1-酮(1.2当量,Combi-Blocks)、1-溴-3-异丙基苯(1当量,Combi-Blocks)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(0.2当量,Combi-Blocks)和叔丁醇钾(4当量,Sigma-Aldrich)合并在甲苯(0.19M)中。通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得悬浮液脱氧,然后添加三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.1当量,Sigma-Aldrich)。将反应容器紧密密封并在100℃下加热2h。将所得悬浮液冷却至RT,用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。然后将由此获得的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:DCM→10:1(v/v)DCM:MeOH)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色固体形式的标题化合物(31%产率)。

[0961] 以类似于中间体胺53的方式制备以下胺,但用必需的、可商购的芳基卤化物取代1-溴-3-异丙基苯。

[0962]

起始材料	产物	起始材料	产物
 Combi-Blocks	 中间体胺 54	 Combi-Blocks	 中间体胺 55

[0963] 中间体胺56:1-(4-((2-(二氟甲基)苯基)氨基)哌啶-1-基)乙-1-酮的制备

[0964] 

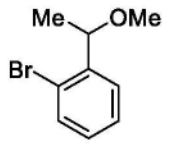
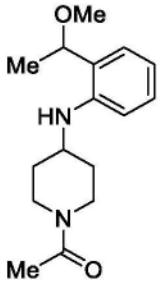
中间体胺56

[0965] 在配备有磁力搅拌器和特氟龙螺旋盖的厚壁玻璃反应容器中,将1-(4-氨基哌啶-1-基)乙-1-酮(1.2当量,Combi-Blocks)、1-溴-2-(二氟甲基)苯(1当量,Combi-Blocks)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(0.2当量,Combi-Blocks)和碳酸铯(3当量,Sigma-Aldrich)合并在1,4-二氧杂环己烷(0.14M)中。通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得悬浮液脱氧,然后添加三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.1当量,Sigma-Aldrich)。将反应容

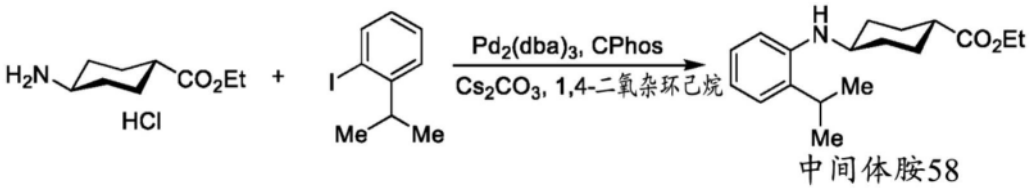
器紧密密封并在80℃下加热16h。将所得悬浮液冷却至RT,用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。然后将由此获得的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,3:1(v/v)EtOAc:Hex)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的标题化合物(39%产率)。

[0966] 以类似于中间体胺56的方式制备以下胺,但用必需的、可商购的芳基卤化物取代1-溴-2-(二氟甲基)苯。

[0967]

起始材料	产物
 WO2017/87837	 中间体胺 57

[0968] 中间体胺58:反式-4-((2-异丙基苯基)氨基)环己烷-1-甲酸乙酯的制备

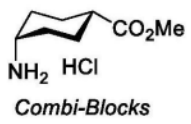
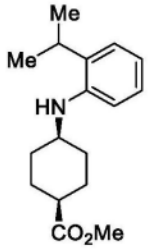
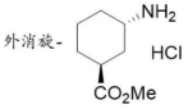
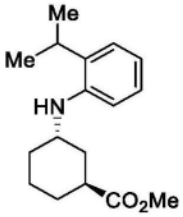
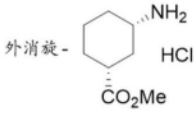
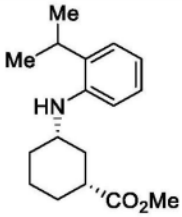
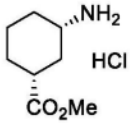
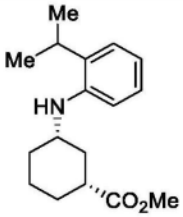
[0969] 

中间体胺58

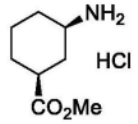
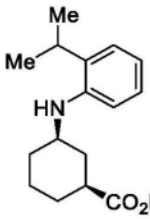
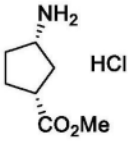
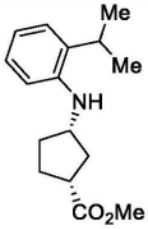
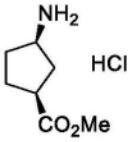
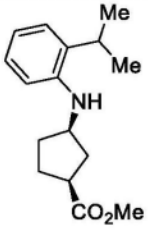
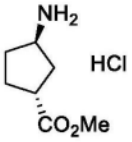
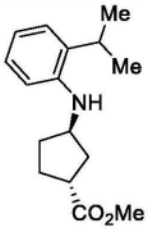
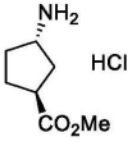
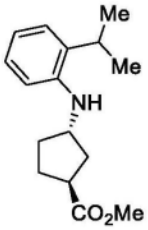
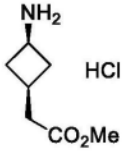
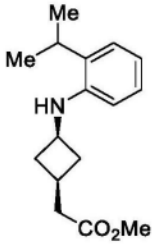
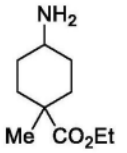
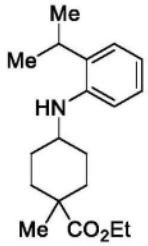
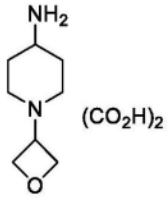
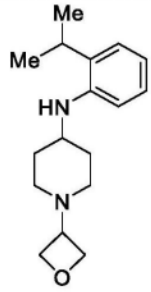
[0970] 在配备有磁力搅拌器和特氟龙螺旋盖的厚壁玻璃反应容器中,将反式-4-氨基环己烷甲酸乙酯盐酸盐(1当量,ChemScene)、1-碘-2-异丙基苯(1.4当量,Combi-Blocks)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.1当量,Sigma-Aldrich)、2-环己基膦基-2′,6′-双(N,N-二甲基氨基)联苯(0.2当量,Combi-Blocks)和碳酸铯(5当量,Sigma-Aldrich)合并在1,4-二氧杂环己烷(0.12M)中。然后通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得紫色悬浮液脱氧,然后将反应容器紧密密封并在90℃下加热48h。将所得桔棕色悬浮液冷却至RT,用甲基叔丁基醚稀释,并依次用水和盐水洗涤。然后将由此获得的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,用木炭处理,通过硅藻土床过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→4:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈金黄色油形式的标题化合物(67%产率)。

[0971] 以类似于中间体胺58的方式制备以下胺,但用必需的、可商购的胺取代反式-4-氨基环己烷甲酸乙酯盐酸盐。

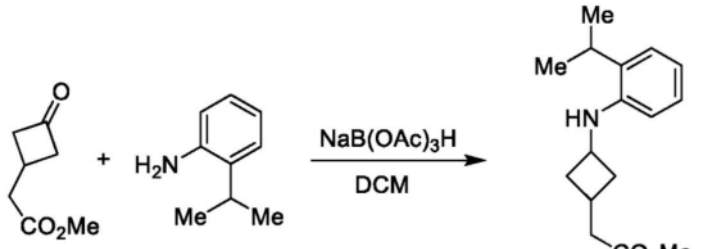
[0972]

起始材料	产物	起始材料	产物
 Combi-Blocks	 中间体胺 59	 Combi-Blocks	 中间体胺 60
 Pharmablock	 中间体胺 61	 Enamine	 中间体胺 152

[0973]

 Enamine	 中间体胺 153	 Ambeed	 中间体胺 156
 Ambeed	 中间体胺 157	 Ambeed	 中间体胺 158
 Ambeed	 中间体胺 159	 Enamine	 中间体胺 160
 Pharmablock	 中间体胺 161	 Pharmablock	 中间体胺 162

[0974] 中间体胺62:2-(3-((2-异丙基苯基)氨基)环丁基)乙酸甲酯的制备

[0975] 

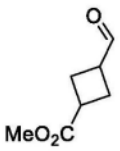
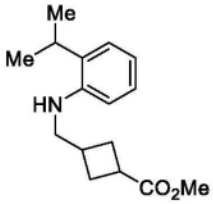
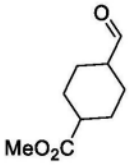
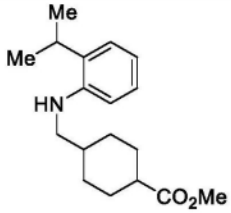
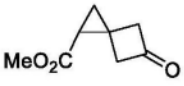
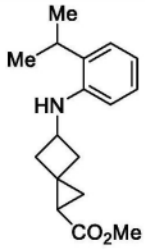
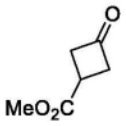
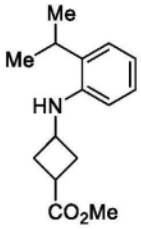
中间体胺62

[0976] 在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将2-异丙基苯胺(1当量,Combi-Blocks)和2-(3-氧代环丁基)乙酸甲酯(1.1当量,Enamine)合并在二氯甲烷(0.86M)中。然后向该混合物中一次性快速添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.2当量,Sigma-Aldrich),并将所得悬浮液在RT下搅拌30min。然后在真空中去除挥发物,并将由此获得的粗产物通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→1:1(v/v)Hex:EtOAc)进一步纯化,得到标题化合物,其为顺式-和反式-异

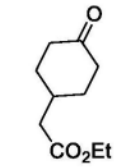
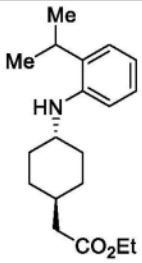
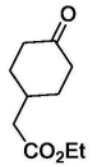
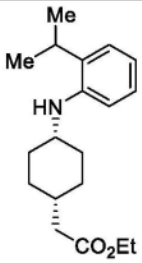
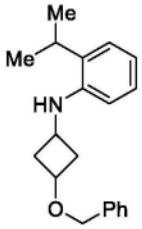
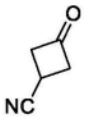
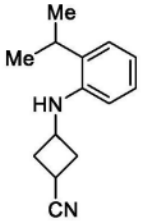
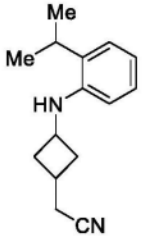
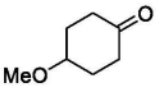
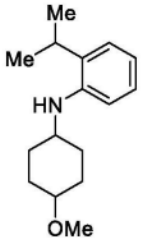
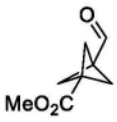
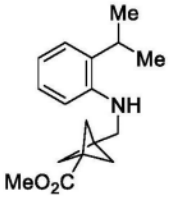
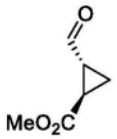
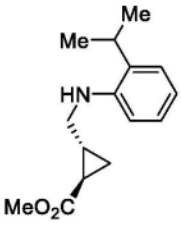
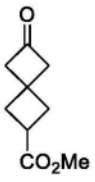
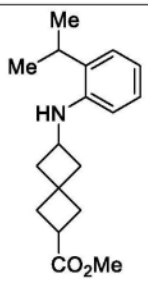
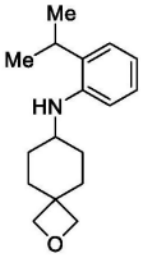
构体的不可分离的混合物(55%产率)。

[0977] 以类似于中间体胺62的方式制备以下胺,但用必需的、可商购的酮/醛取代2-(3-氧代环丁基)乙酸甲酯。对于中间体胺65、中间体胺70、中间体胺71和中间体胺73的合成,还包括了乙酸(0.1当量,Sigma-Aldrich)和新鲜活化的4Å分子筛作为添加剂。对于中间体胺67和中间体胺68的制备,这两种非对映体可通过柱色谱法分离。类似地,对于中间体胺140和中间体胺141的制备,这两种非对映体可通过柱色谱法分离。对于中间体胺146的合成,2-异丙基苯胺(1当量)也用2-叔丁基苯胺(1当量,TCI)取代。对于中间体胺147的合成,2-异丙基苯胺(1当量)也用2-环丙基苯胺(1当量,Sigma-Aldrich)取代。

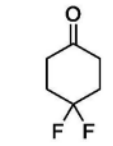
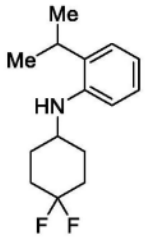
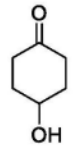
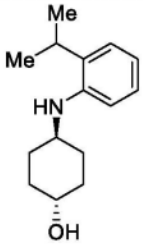
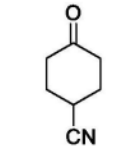
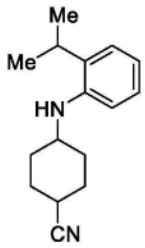
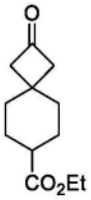
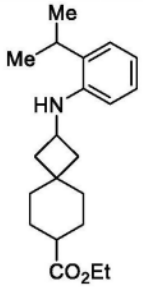
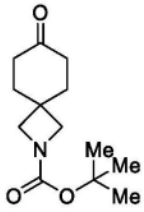
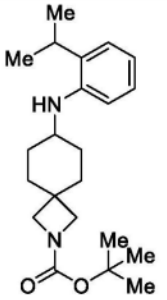
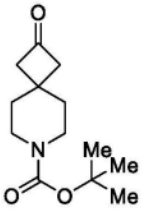
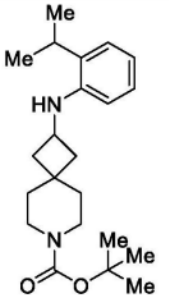
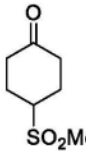
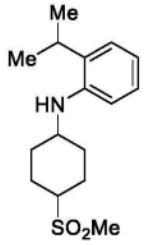
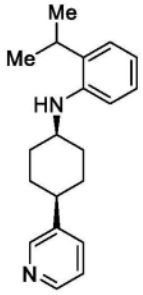
[0978]

起始材料	产物	起始材料	产物
 Combi-Blocks	 中间体胺 63	 AmBeed	 中间体胺 64
 Enamine	 中间体胺 65	 Pharmablock	 中间体胺 66

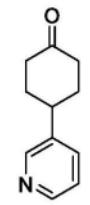
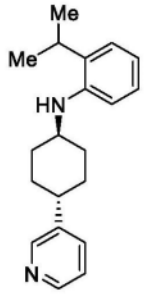
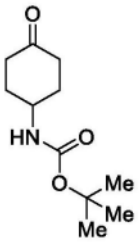
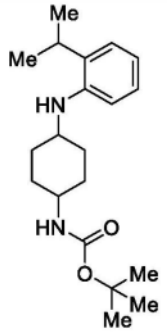
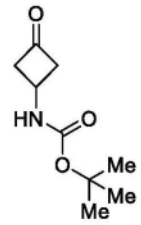
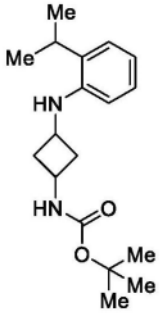
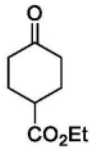
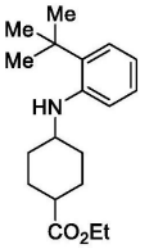
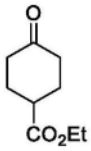
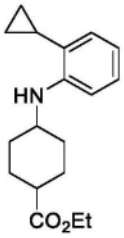
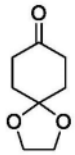
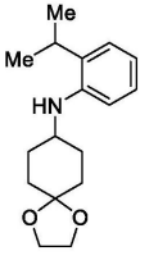
[0979]

 Combi-Blocks	 中间体胺 67	 Combi-Blocks	 中间体胺 68
Pharmablock	 中间体胺 69	 Synthonix	 中间体胺 70
Combi-Blocks	 中间体胺 71	 Combi-Blocks	 中间体胺 72
 AChemBlock	 中间体胺 73	 AstaTech	 中间体胺 123
 Combi-Blocks	 中间体胺 124	Combi-Blocks	 中间体胺 126

[0980]

 Combi-Blocks	 中间体胺 127	 Combi-Blocks	 中间体胺 129
 Combi-Blocks	 中间体胺 130	 Pharmablock	 中间体胺 131
 Combi-Blocks	 中间体胺 132	 Combi-Blocks	 中间体胺 134
 Combi-Blocks	 中间体胺 138	AstaTech	 中间体胺 140

[0981]

 AstaTech	 中间体胺 141	 Combi-Blocks	 中间体胺 144
 Combi-Blocks	 中间体胺 145	 Combi-Blocks	 中间体胺 146
 Combi-Blocks	 中间体胺 147	 Combi-Blocks	 中间体胺 148

[0982] 中间体胺149:(1r,4r)-4-((2-(2-羟基丙-2-基)苯基)氨基)环己烷-1-甲酸甲酯的制备

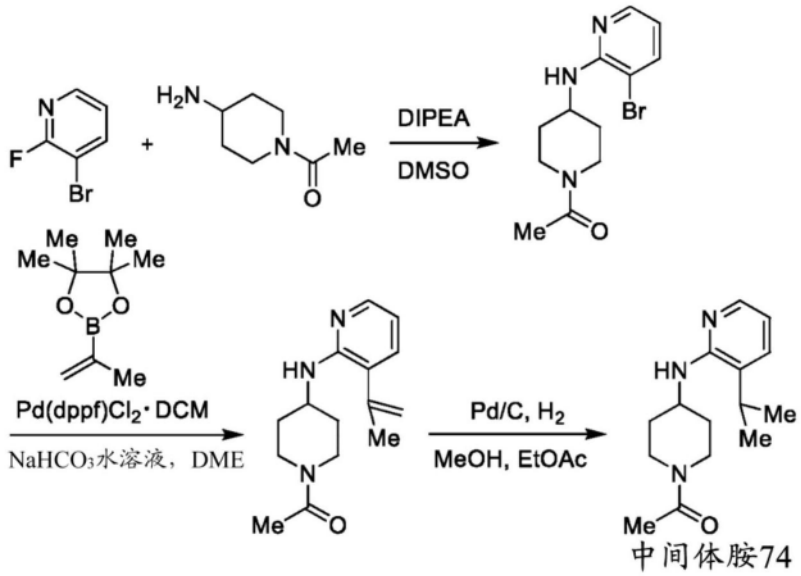
[0983]

中间体胺149

[0984] 在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将2-(2-氨基苯基)丙-2-醇(1当量,Combi-Blocks)和4-氧代环己烷-1-甲酸甲酯(1.4当量,Combi-Blocks)合并在甲醇和冰醋酸的5:1(v/v)溶液(0.14M)中。然后向该混合物中快速添加氰基硼氢化钠(1.6当量,Sigma-Aldrich),并将所得悬浮液在RT下搅拌1h。然后在真空中去除挥发物,并将所得残余物在水和EtOAc之间分配。将有机层分离,并依次用水、饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→4:1(v/v)Hex:EtOAc)对由.此获得的粗产物进行进一步纯化,得到呈洗脱速度较慢的异构体形式的标题

化合物(22%产率)。

[0985] 中间体胺74:1-(4-((3-异丙基吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)乙-1-酮的制备

[0986] 

中间体胺74

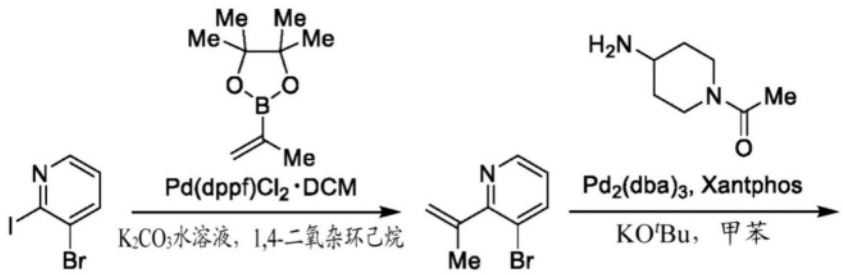
[0987] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将3-溴-2-氟吡啶(1当量,Combi-Blocks)、1-(4-氨基哌啶-1-基)乙-1-酮(1.3当量,Combi-Blocks)和N,N-二异丙基乙胺(2.5当量,Sigma-Aldrich)合并在二甲基亚砜(0.33M)中。然后将所得溶液在120℃下加热10h。冷却至RT后,将反应用水淬灭,并用EtOAc萃取。然后将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:9:1(v/v)Hex:EtOAc+10%MeOH→EtOAc+10%MeOH)对由.此获得的粗产物进行纯化,得到呈褐色固体形式的1-(4-((3-溴吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)乙-1-酮(41%产率)。

[0988] 步骤2:在配备有磁力搅拌器和特氟龙螺旋盖的厚壁玻璃反应容器中,将来自前一步骤的1-(4-((3-溴吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)乙-1-酮(1当量)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(3当量,Frontier Scientific)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(0.1当量,Sigma-Aldrich)和碳酸氢钠(3当量,Alfa Aesar)合并在1,2-二甲氧基乙烷和水的2:1(v/v)溶液(0.1M)中。通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得混合物脱氧,然后将反应容器紧密密封并在85℃下加热10h。将此时深棕色的悬浮液冷却至RT,用水淬灭,然后用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:9:1(v/v)Hex:EtOAc+10%MeOH→EtOAc+10%MeOH)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈褐色固体形式的1-(4-((3-(丙-1-烯-2-基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)乙-1-酮(83%产率)。

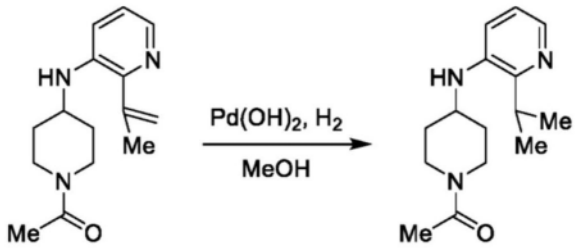
[0989] 步骤3:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的1-(4-((3-(丙-1-烯-2-基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)乙-1-酮(1当量)溶解在乙酸乙酯和甲醇的1:1(v/v)溶液(0.06M)中。然后通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得溶液脱氧,然后一次性快速添加钯(10%w/w活性炭,干燥,0.1当量,Sigma-Aldrich)。然后用氢气对所得黑色悬浮液进行次表面吹扫,持续10min,然后在RT下在静态氢气气氛(用气球维持)下搅拌30min。随后将反应用二氯甲烷淬灭,并通过二氯甲烷润湿的硅藻土床过滤。将滤液在真空

中浓缩,得到呈泡沫形式的标题化合物(96%产率)。

[0990] 中间体胺75:1-(4-((2-异丙基吡啶-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙-1-酮的制备



[0991]



中间体胺75

[0992] 步骤1:在配备有磁力搅拌器和特氟龙螺旋盖的厚壁玻璃反应容器中,将3-溴-2-碘吡啶(1当量,Combi-Blocks)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(2.5当量,Frontier Scientific)、碳酸钾(3当量,Sigma-Aldrich)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(0.1当量,Sigma-Aldrich)合并在1,4-二氧杂环已烷和水的5:1(v/v)溶液(0.12M)。通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得混合物脱氧,然后将反应容器紧密密封并在60℃下加热2h。将此时深棕色的悬浮液冷却至RT,用水进一步稀释,然后用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:DCM→9:1(v/v)DCM:MeOH)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈红色固体形式的3-溴-2-(丙-1-烯-2-基)吡啶(67%产率)。

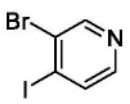
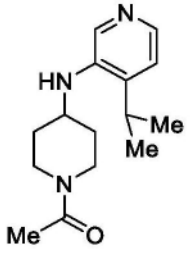
[0993] 步骤2:在配备有磁力搅拌器和特氟龙螺旋盖的厚壁玻璃反应容器中,将来自前一步骤的3-溴-2-(丙-1-烯-2-基)吡啶(1当量)、1-(4-氨基哌啶-1-基)乙-1-酮(1.2当量,Combi-Blocks)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(0.2当量,Combi-Blocks)和叔丁醇钾(2.5当量,Sigma-Aldrich)合并在甲苯(0.15M)中。通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得溶液脱氧,然后添加三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.10当量,Sigma-Aldrich)。将反应容器紧密密封并在100℃下加热2h。将所得深棕色悬浮液冷却至RT,用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。然后将由此获得的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:DCM→9:1(v/v)DCM:MeOH)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈红色固体形式的1-(4-((2-(丙-1-烯-2-基)吡啶-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙-1-酮(61%产率)。

[0994] 步骤3:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的1-(4-((2-(丙-1-烯-2-基)吡啶-3-基)氨基)哌啶-1-基)乙-1-酮(1当量)溶解在甲醇(0.041M)中。然后通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得溶液脱氧,然后一次性快速添加氢氧化钯(II)(10%w/w活性炭,干燥,0.1当量,Sigma-Aldrich)。然后用氢气对所得黑色悬浮液进行

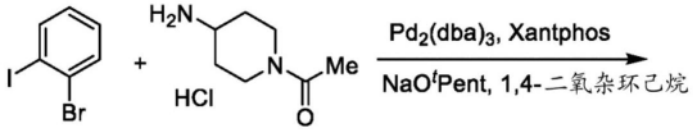
次表面吹扫,持续10min,然后在RT下在静态氢气气氛(用气球维持)下搅拌1h。随后将反应用二氯甲烷淬灭,并通过二氯甲烷润湿的硅藻土床过滤。将滤液在真空中浓缩,并通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:9:1(v/v)Hex:EtOAc+10%MeOH→EtOAc+10%MeOH)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈红色油形式的标题化合物(74%产率)。

[0995] 以类似于中间体胺75的方式制备以下胺,但用必需的、可商购的(杂)芳基卤化物取代3-溴-2-碘吡啶。

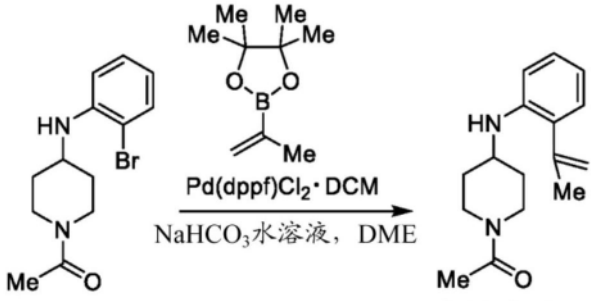
[0996]

起始材料	产物
 Combi-Blocks	 中间体胺 76

[0997] 中间体胺77:1-(4-((2-(丙-1-烯-2-基)苯基)氨基)哌啶-1-基)乙-1-酮的制备



[0998]



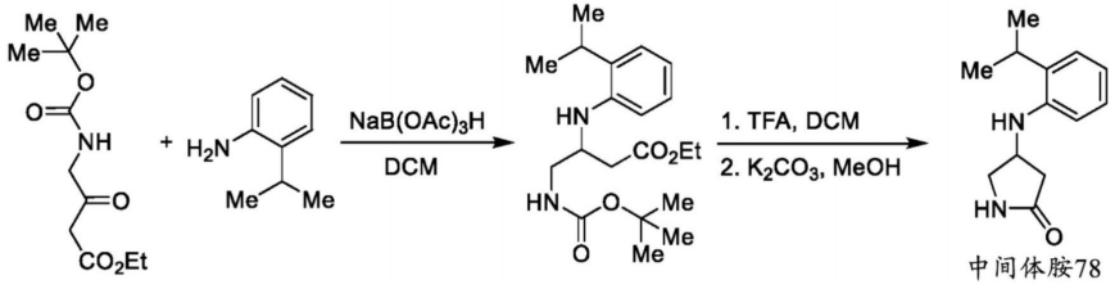
中间体胺77

[0999] 步骤1:在配备有磁力搅拌器和特氟龙螺旋盖的厚壁玻璃反应容器中,将1-(4-氨基哌啶-1-基)乙-1-酮盐酸盐(1.1当量,Combi-Blocks)、1-溴-2-碘苯(1当量,Combi-Blocks)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(0.1当量,Combi-Blocks)和叔戊醇钠(3.5当量,Sigma-Aldrich)合并在1,4-二氧杂环己烷(0.17M)中。通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得黄色溶液脱氧,然后添加三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.05当量,Sigma-Aldrich)。将反应容器紧密密封并在100℃下加热5h。将所得深棕色悬浮液冷却至RT,用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。然后将由此获得的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→4:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的1-(4-((2-溴苯基)氨基)哌啶-1-基)乙-1-酮(77%产率)。

[1000] 步骤2:在配备有磁力搅拌器和特氟龙螺旋盖的厚壁玻璃反应容器中,将来自前一步骤的1-(4-((2-溴苯基)氨基)哌啶-1-基)乙-1-酮(1当量)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(3.7当量,Frontier Scientific)、[1,1′-双(二苯基膦

基)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(0.09当量,Sigma-Aldrich)和碳酸氢钠(2.8当量,Alfa Aesar)合并在1,2-二甲氧基乙烷和水的2:1(v/v)溶液(0.09M)中。通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得混合物脱氧,然后将反应容器紧密密封并在85℃下加热18h。将此时深棕色的悬浮液冷却至RT,用水淬灭,然后用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:9:1(v/v)Hex:EtOAc+10%MeOH→EtOAc+10%MeOH)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈褐色固体形式的标题化合物(67%产率)。

[1001] 中间体胺78:4-((2-异丙基苯基)氨基)吡咯烷-2-酮的制备

[1002] 

中间体胺78

[1003] 步骤1:在配有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将2-异丙基苯胺(1当量,Combi-Blocks)和4-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氧代丁酸乙酯(1.1当量,Ambeed)合并在二氯甲烷(0.49M)中。然后向该混合物中一次性快速添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.2当量,Sigma-Aldrich),并将所得悬浮液在RT下搅拌10min。然后在真空中去除挥发物,并将由此获得的粗产物通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→4:1(v/v)Hex:EtOAc)进一步纯化,得到呈橙色油形式的4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-((2-异丙基苯基)氨基)丁酸乙酯(8.4%产率)。

[1004] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的4-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-((2-异丙基苯基)氨基)丁酸乙酯(1当量)溶解在二氯甲烷(0.062M)中。然后向该黄色溶液中添加三氟乙酸(10当量,Sigma-Aldrich),并将所得混合物在RT下搅拌30min。然后将挥发物在真空中去除,并与甲苯进一步共沸。然后将所得残余物和碳酸钾(4当量,Sigma-Aldrich)合并在乙腈和甲醇的5:1(v/v)溶液(0.21M)中,并在68℃下加热20min。然后在真空中去除挥发物,并将所得残余物在水和EtOAc之间分配。将水层分离并用EtOAc反萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并过滤。将由此获得的滤液在真空中浓缩,得到呈褐色固体形式的标题化合物(>99%产率)。

[1005] 中间体胺79:1-(3-((2-异丙基苯基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮的制备

[1006]

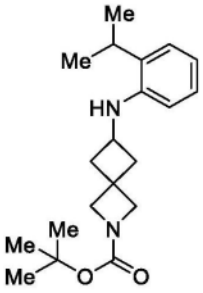
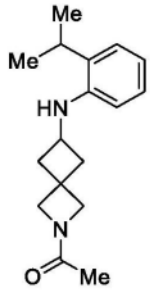
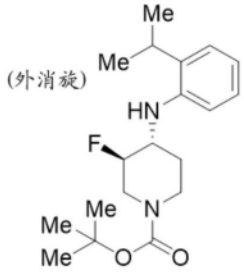
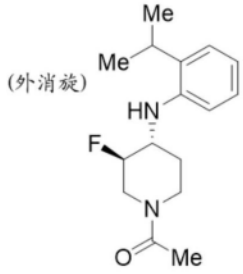
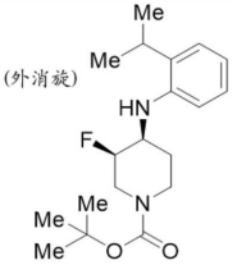
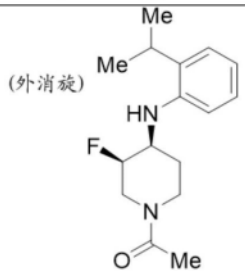
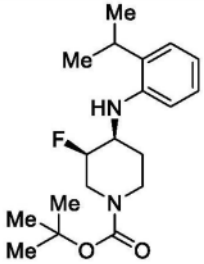
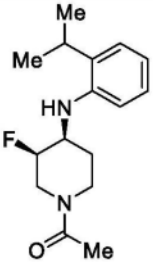
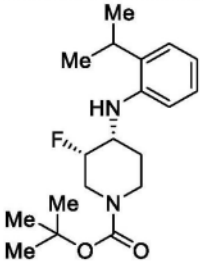
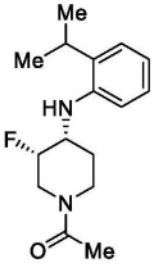
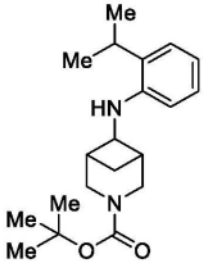
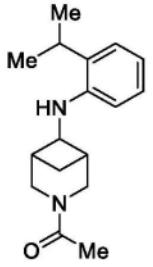
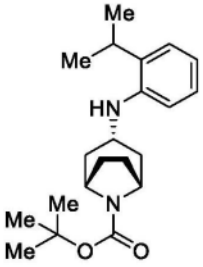
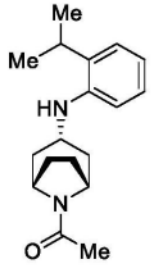
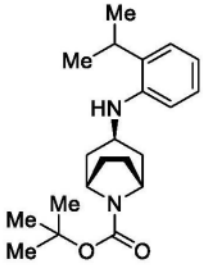
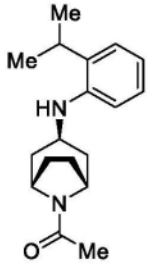
中间体胺31 中间体胺79

[1007] 在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将中间体胺31(1当量)溶解在二氯甲烷(0.22M)中。然后向该溶液中添加三氟乙酸(150当量,Sigma-Aldrich),并将所得反应混合物在RT下搅拌2h。然后将挥发物在真空中通过与甲苯和庚烷的连续共沸蒸馏去除。然后将

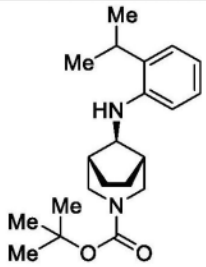
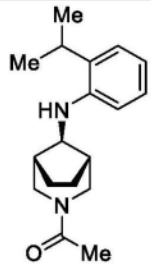
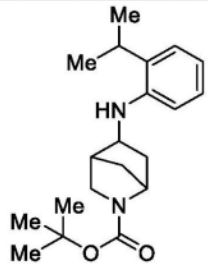
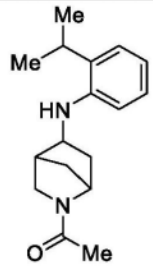
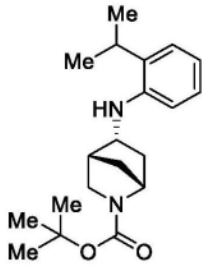
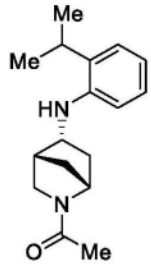
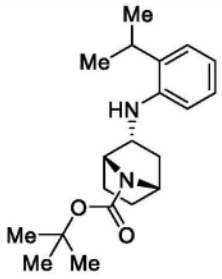
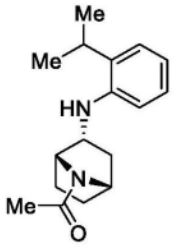
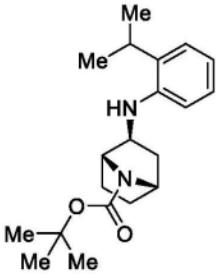
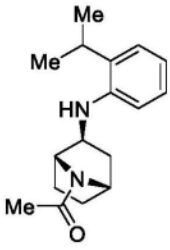
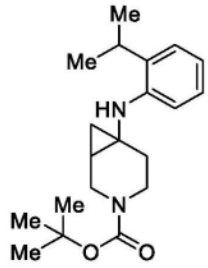
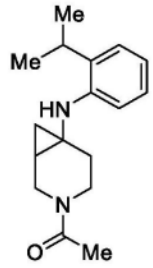
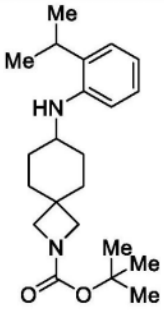
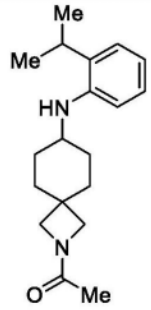
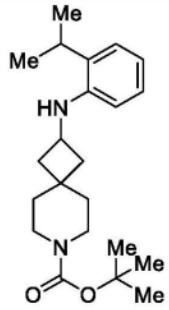
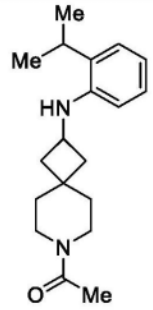
由此获得的残余物在EtOAc和饱和$NaHCO_3$水溶液之间分配。将水层分离并用EtOAc反萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤，并将滤液在真空中浓缩。然后将由此获得的粗品N-(2-异丙基苯基)氮杂环丁烷-3-胺再溶解在二氯甲烷(0.44M)中，并依次添加三乙胺(2.5当量，Sigma-Aldrich)和乙酰氯(1.5当量，Sigma-Aldrich)。在RT下搅拌2h之后，将反应用水淬灭并用DCM萃取。将经合并的有机萃取物进一步用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤，并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2，1:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化，得到呈黄色固体形式的标题化合物(43%产率)。

[1008] 以类似于中间体胺79的方式制备以下胺，但用必需的起始胺取代中间体胺31。

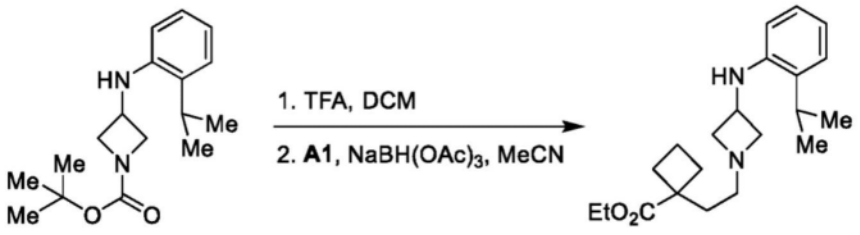
[1009]

起始胺	产物	起始胺	产物
			
中间体胺 11	中间体胺 80	中间体胺 35	中间体胺 81
			
中间体胺 36	中间体胺 82	中间体胺 37	中间体胺 83
			
中间体胺 38	中间体胺 84	中间体胺 42	中间体胺 85
			
中间体胺 43	中间体胺 86	中间体胺 44	中间体胺 87

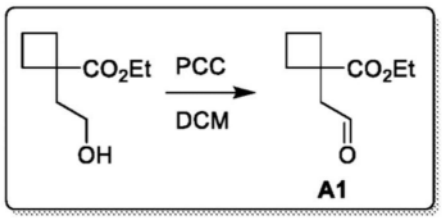
[1010]

 中间体胺 45	 中间体胺 88	 中间体胺 46	 中间体胺 89
 中间体胺 47	 中间体胺 90	 中间体胺 48	 中间体胺 91
 中间体胺 49	 中间体胺 92	 中间体胺 50	 中间体胺 93
 中间体胺 132	 中间体胺 133	 中间体胺 134	 中间体胺 135

[1011] 中间体胺94:1-(2-(3-((2-异丙基苯基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)环丁烷-1-甲酸乙酯的制备



[1012] 中间体胺31 中间体胺94

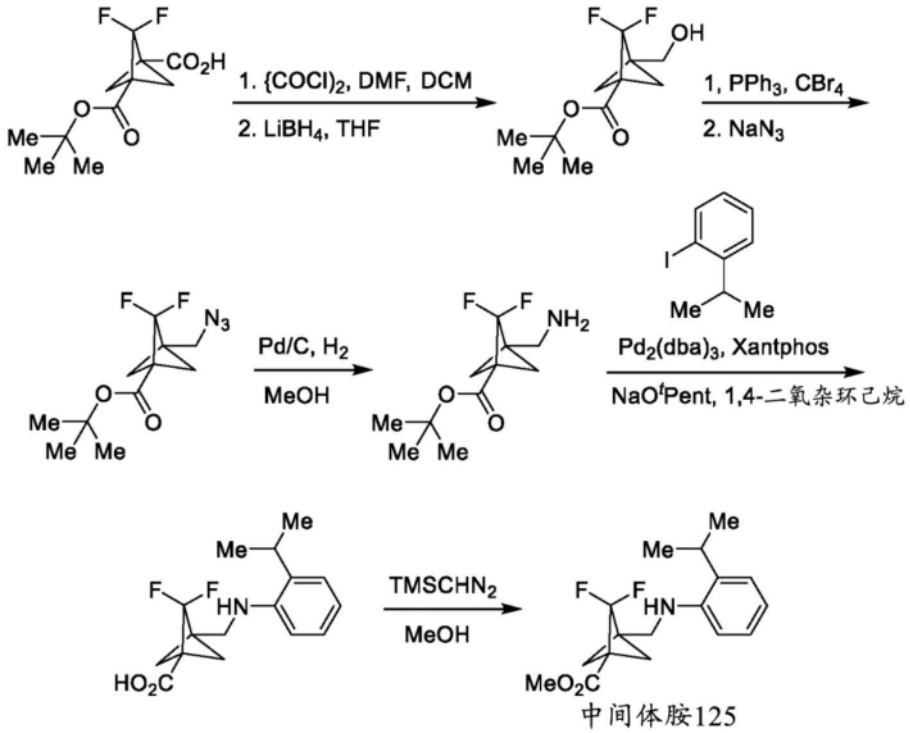


[1013] 步骤1,A1的制备:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将氯铬酸吡啶鎓(1.5当量,Sigma-Aldrich)分批添加到1-(2-羟基乙基)环丁烷-1-甲酸乙酯(1当量,Pharmablock)的二氯甲烷溶液(0.29M)中。然后将所得混合物在RT下搅拌16h,然后小心地添加水将其淬灭。将水性层分离并用DCM反萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,1:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的1-(2-氧代乙基)环丁烷-1-甲酸乙酯(64%产率)。

[1014] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将中间体胺31(1当量)溶解在二氯甲烷(0.22M)中。然后向该溶液中添加三氟乙酸(150当量,Sigma-Aldrich),并将所得反应混合物在RT下搅拌2h。然后将挥发物在真空中通过与甲苯和庚烷的连续共沸蒸馏去除。然后将由此获得的残余物在EtOAc和饱和$NaHCO_3$水溶液之间分配。将水层分离并用EtOAc反萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。然后将由此获得的粗品N-(2-异丙基苯基)氮杂环丁烷-3-胺与来自前一步骤的1-(2-氧代乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸乙酯(1.1当量)在乙腈(0.053M)中合并。然后向该混合物中一次性快速添加三乙酰氧基硼氢化钠(3当量,Sigma-Aldrich),并将所得悬浮液在RT下搅拌16h。然后在真空中去除挥发物,并将由此获得的粗产物通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→1:1(v/v)Hex:EtOAc)进一步纯化,得到黄色油形式的标题化合物(48%产率)。

[1015] 中间体胺125:2,2-二氟-3-(((2-异丙基苯基)氨基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯的制备

[1016]



中间体胺125

[1017] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将3-(叔丁氧基羰基)-2,2-二氟二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(1当量,Enamine)和无水DMF(几滴)合并在无水二氯甲烷(0.1M)中。然后将所得溶液冷却至0℃,然后历经5min的时段纯净地并逐滴地添加草酰氯(2.5当量,Sigma-Aldrich)。将所得混合物在0℃下搅拌5min,然后在RT下再搅拌45min。在真空中去除挥发物,然后将所得残余物溶解在无水THF(0.17M)中。将该反应混合物再次冷却至0℃,然后历经10min的时段逐滴添加硼氢化锂(1M THF溶液,1当量,Sigma-Aldrich)。将所得混合物在0℃下搅拌5min,然后在RT下再搅拌45min。最后,将反应在0℃下通过逐滴添加1M HCl水溶液小心地淬灭,并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→2:3(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈无色油形式的2,2-二氟-3-(羟甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸叔丁酯(87%产率)。

[1018] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的2,2-二氟-3-(羟甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸叔丁酯(1当量)和四溴化碳(3当量,Sigma-Aldrich)合并在无水DMF(0.17M)中。然后向该溶液中快速添加三苯基膦(3当量,Combi-Blocks)并将所得混合物在RT下搅拌70min。最后,一次性快速添加叠氮化钠(7当量,Sigma-Aldrich)并将所得混合物在RT下搅拌16h。然后将反应混合物用水稀释,并用甲基叔丁基醚萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水、饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→6:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈无色油形式的3-(叠氮甲基)-2,2-二氟二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸叔丁酯(77%产率)。

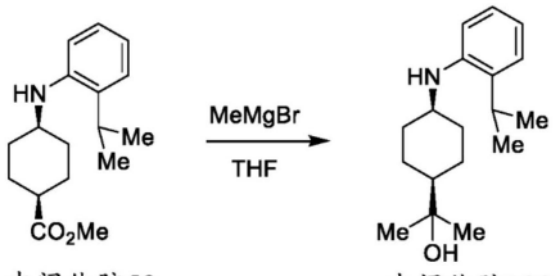
[1019] 步骤3:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的3-(叠氮甲基)-2,2-二氟二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸叔丁酯(1当量)溶解在甲醇(0.11M)中。然后通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得溶液脱氧,然后一次性快速添加钯(10%w/w活性炭,

干燥,0.1当量,Sigma-Aldrich)。然后用氢气对所得黑色悬浮液进行次表面吹扫,持续10min,然后在RT下在静态氢气气氛下搅拌30min。随后将反应用二氯甲烷淬灭,并通过二氯甲烷润湿的硅藻土床过滤。将由此获得的滤液在真空中浓缩,得到呈无色油形式的3-(氨基甲基)-2,2-二氟二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸叔丁酯(79%产率)。

[1020] 步骤4:在配备有磁力搅拌器和特氟龙螺旋盖的厚壁玻璃反应容器中,将来自前一步骤的3-(氨基甲基)-2,2-二氟二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸叔丁酯(1当量)、1-碘-2-异丙基苯(1当量,Combi-Blocks)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(0.2当量,Combi-Blocks)和叔戊醇钠(3当量,Sigma-Aldrich)合并在1,4-二氧杂环己烷(0.11M)中。通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得黄色溶液脱氧,然后添加三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.1当量,Sigma-Aldrich)。将反应容器紧密密封并在100℃下加热40min。将所得深棕色悬浮液冷却至RT,用EtOAc稀释,并依次用1MHCl水溶液、水和盐水洗涤。然后将由此获得的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:9:1(v/v)H_2O:MeCN+0.1%甲酸→MeCN+0.1%甲酸)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的2,2-二氟-3-(((2-异丙基苯基)氨基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(74%产率)。

[1021] 步骤5:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的2,2-二氟-3-(((2-异丙基苯基)氨基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(1当量)溶解在甲苯和甲醇的10:1(v/v)溶液(0.065M)中。然后历经5min的时段向该溶液中逐滴添加(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷(2M乙醚溶液,1.5当量,Sigma-Aldrich)。将所得黄色溶液在RT下再搅拌10min,然后添加冰醋酸淬灭反应。然后将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水、饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→4:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色泡沫形式的标题化合物(66%产率)。

[1022] 中间体胺128:2-((1s,4s)-4-((2-异丙基苯基)氨基)环己基)丙-2-醇的制备

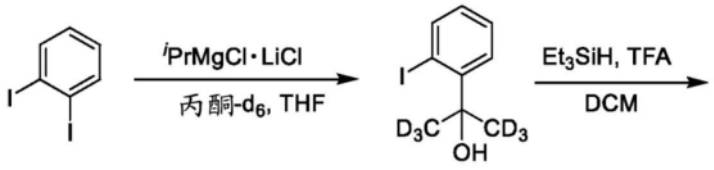
[1023] 

中间体胺59 中间体胺128

[1024] 在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将中间体胺59(1当量)溶解在无水THF(0.11M)中。然后在0℃下历经5min向该溶液中逐滴添加甲基溴化镁(3M乙醚溶液,3.3当量,Sigma-Aldrich)。将所得悬浮液首先在0℃下搅拌30min,然后在RT下搅拌3h。然后将反应通过依次添加水和饱和NH_4Cl水溶液小心地淬灭。将所得悬浮液在RT下剧烈搅拌30min,然后用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→4:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈无色油形式的标题化合物(34%产率)。

[1025] 中间体胺143:(1r,4r)-4-((2-(丙-2-基-1,1,1,3,3,3-d_6)苯基)氨基)环己烷-1-

甲酸甲酯的制备



[1026]

中间体胺143

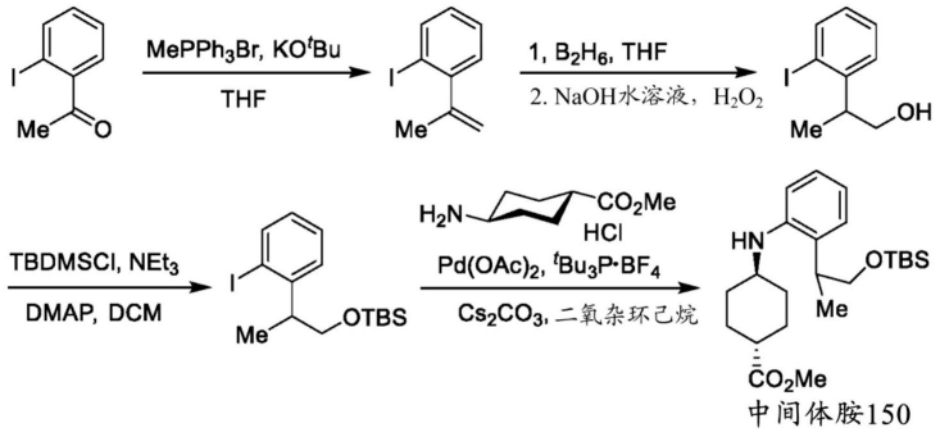
[1027] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将1,2-二碘苯(1当量,Combi-Blocks)溶解在无水THF(0.11M)中。然后在-20℃下历经5min向该溶液中逐滴添加Turbo Grignard(1.3M THF溶液,1.2当量,Sigma-Aldrich),并将所得溶液在-20℃下搅拌20min。最后,历经5min纯净地并逐滴地添加丙酮-d_6(3.4当量,Sigma-Aldrich),并将所得混合物历经3h缓慢温热至RT。冷却至0℃后,将反应通过依次添加水和饱和NH_4Cl水溶液小心地淬灭。将所得悬浮液在RT下剧烈搅拌30min,然后用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。首先通过正相柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→3:7(v/v)Hex:EtOAc)之后通过反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:9:1(v/v)H_2O:MeCN+0.1%甲酸→MeCN+0.1%甲酸)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈无色油形式的2-(2-碘苯基)丙-1,1,1,3,3,3-d_6-2-醇(14%产率)。

[1028] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的2-(2-碘苯基)丙-1,1,1,3,3,3-d_6-2-醇(1当量)和三氟乙酸(10当量,Sigma-Aldrich)合并在二氯甲烷(0.11M)中。然后历经5min纯净地并逐滴地添加三乙基硅烷(1.5当量,Sigma-Aldrich),并将所得溶液在RT下搅拌40min。然后在真空中去除挥发物,并通过反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:9:1(v/v)H_2O:MeCN+0.1%甲酸→MeCN+0.1%甲酸)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈无色油形式的1-碘-2-(丙-2-基-1,1,1,3,3,3-d_6)苯(45%产率)。

[1029] 步骤3:在配备有磁力搅拌器和特氟龙螺旋盖的厚壁玻璃反应容器中,将来自前一步骤的1-碘-2-(丙-2-基-1,1,1,3,3,3-d_6)苯(1当量)、反式-4-氨基环己烷甲酸甲酯盐酸盐(1当量,Combi-Blocks)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.1当量,Sigma-Aldrich)、2-环己基膦基-2′,6′-双(N,N-二甲基氨基)联苯(0.2当量,Combi-Blocks)和碳酸铯(4当量,Sigma-Aldrich)合并在1,4-二氧杂环己烷(0.10M)中。然后通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得紫色悬浮液脱氧,然后将反应容器紧密密封并在90℃下加热48h。将所得桔棕色悬浮液冷却至RT,用甲基叔丁基醚稀释,并依次用水和盐水洗涤。将由此获得的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,用木炭处理,通过硅藻土床过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→1:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈金黄色油形式的标题化合物(41%产率)。

[1030] 中间体胺150:(1r,4r)-4-((2-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙-2-基)苯基)氨基)环己烷-1-甲酸甲酯的制备

[1031]



[1032] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥的圆底烧瓶中,在0℃下,将甲基三苯基溴化鳞(1.2当量,Sigma-Aldrich)和叔丁醇钾(1.2当量,Sigma-Aldrich)合并在无水THF(0.76M)中。将所得亮黄色悬浮液在0℃下搅拌30min,然后历经5min的时段逐滴添加2′-碘苯乙酮(1当量,TCI)的THF(1.3M)溶液。然后使所得悬浮液历经16h缓慢温热至RT。将不溶物通过真空过滤去除,并用乙醚进一步洗涤。将由此获得的滤液在真空中浓缩。然后通过柱色谱法(SiO_2,Hex)对所得残余物进行纯化,得到呈无色油形式的1-碘-2-(丙-1-烯-2-基)苯(42%产率)。

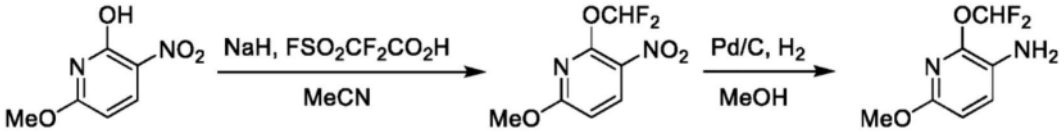
[1033] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的1-碘-2-(丙-1-烯-2-基)苯(1当量)溶解在无水THF(0.20M)中。然后在0℃下,历经5min的时段向该溶液中逐滴添加硼烷(1M THF溶液,1.1当量,Sigma-Aldrich)。将所得溶液在0℃下搅拌90min,然后通过依次并逐滴添加NaOH(2.5M水溶液,3.5当量)和过氧化氢(30%w/w水溶液,Sigma-Aldrich)淬灭反应。添加完成后,移去冷却浴,并将双相溶液在RT下剧烈搅拌1h。然后将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→2:3(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈无色油形式的2-(2-碘苯基)丙-1-醇(77%产率)。

[1034] 步骤3:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的2-(2-碘苯基)丙-1-醇(1当量)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(1.2当量,Sigma-Aldrich)、三乙胺(1.6当量,Sigma-Aldrich)和4-二甲基氨基吡啶(0.1当量,Sigma-Aldrich)合并在二氯甲烷(0.22M)中。将所得混合物在RT下搅拌16h,然后加水淬灭。将水性层分离并用二氯甲烷反萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并过滤。将滤液在真空中浓缩,得到呈无色油形式的叔丁基(2-(2-碘苯基)丙氧基)二甲基硅烷。

[1035] 步骤4:在配备有磁力搅拌器和特氟龙螺旋盖的厚壁玻璃反应容器中,将来自前一步骤的叔丁基(2-(2-碘苯基)丙氧基)二甲基硅烷(1当量)、反式-4-氨基环己烷甲酸甲酯盐酸盐(1.1当量,Combi-Blocks)、乙酸钯(II)(0.06当量,Sigma-Aldrich)、四氟硼酸三叔丁基鳞(0.12当量,Combi-Blocks)和碳酸铯(4当量,Sigma-Aldrich)合并在1,4-二氧杂环己烷(0.10M)中。然后通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得黄色悬浮液脱氧,然后将反应容器紧密密封并在95℃下加热18h。将所得棕色悬浮液冷却至RT,用甲基叔丁基醚稀释,并依次用水和盐水洗涤。然后将由此获得的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,用木炭处理,通过硅

藻土床过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→1:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈金黄色油形式的标题化合物(50%产率,经两步)。

[1036] 中间体胺95:2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-胺的制备

[1037] 

中间体胺95

[1038] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-醇(1当量,Combi-Blocks)悬浮在乙腈(0.10M)中。然后向其中一次性快速添加氢化钠(60%w/w,石蜡油中的分散体,2.8当量,Sigma-Aldrich),并将所得混合物在RT下搅拌10min,得到棕黄色悬浮液。然后,历经5min的时段纯净地并逐滴地添加2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸(1.8当量,Sigma-Aldrich),在此期间观察到轻微放热。搅拌16h后,历经5min的时段纯净地并逐滴地添加另一等份的2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸(1.8当量,Sigma-Aldrich)。在RT下再搅拌48h后,将粗反应混合物用水小心地淬灭,然后用乙酸乙酯和己烷的1:1(v/v)溶液稀释。然后将有机层分离,并依次用饱和$NaHCO_3$水溶液、水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→1:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色固体形式的2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基-3-硝基吡啶(75%产率)。

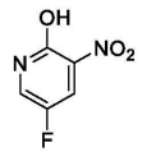
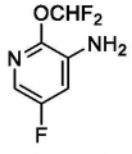
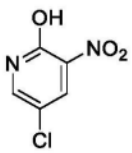
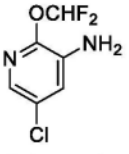
[1039] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基-3-硝基吡啶(1当量)溶解在甲醇(0.17M)中。然后通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得黄色溶液脱氧,然后一次性快速添加钯(10%w/w活性炭,干燥,0.08当量,Sigma-Aldrich)。然后用氢气对所得黑色悬浮液进行次表面吹扫,持续10min,然后在RT下在静态氢气气氛(用气球维持)下搅拌90min。随后将反应用EtOAc稀释,并通过二氯甲烷润湿的硅藻土床过滤。用EtOAc进一步洗涤不溶物。将由此获得的滤液在真空中浓缩,得到呈棕红色固体形式的标题化合物(>99%产率)。

[1040] 以类似于中间体胺95的方式制备以下胺,但在步骤1中用必需的、可商购的(杂)芳基醇取代6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-醇。

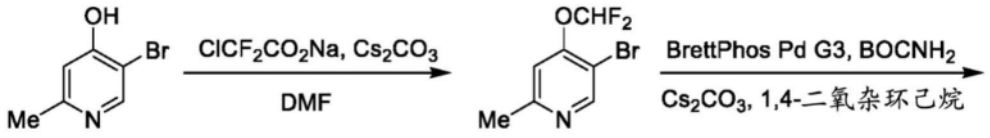
[1041]

起始材料	产物	起始材料	产物

[1042]

 Combi-Blocks	 中间体胺 96	 Combi-Blocks	 中间体胺 97

[1043] 中间体胺98:4-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-胺的制备



[1044]

中间体胺98

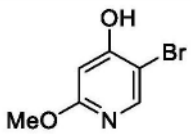
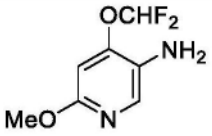
[1045] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将碳酸铯(3当量,Sigma-Aldrich)悬浮在DMF(0.30M)中。将反应悬浮液加热至100℃,然后历经10min的时段逐滴添加5-溴-2-甲基吡啶-4-醇(1当量,Combi-Blocks)和二氟氯乙酸钠(1.5当量,TCI)的DMF溶液(0.30M)。添加完成后,将此时橙色的反应溶液在100℃下继续加热60min,然后冷却至RT,用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。然后将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈无色油形式的5-溴-4-(二氟甲氧基)-2-甲基吡啶(47%产率)。

[1046] 步骤2:在配备有磁力搅拌器和特氟龙螺旋盖的厚壁玻璃反应容器中,将来自前一步骤的5-溴-4-(二氟甲氧基)-2-甲基吡啶(1当量)、碳酸铯(3当量,Sigma-Aldrich)、[(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯基)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯基)]甲磺酸钯(II)(0.1当量,Sigma-Aldrich)和氨基甲酸叔丁酯(50当量,Combi-Blocks)合并在1,4-二氧杂环己烷(0.01M)中。通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得灰色悬浮液脱氧,然后将反应容器紧密密封并在90℃下加热2h。然后将反应混合物液冷却至RT,用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。然后将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的(4-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(87%产率)。

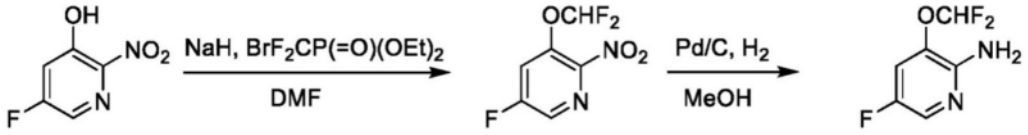
[1047] 步骤3:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的(4-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1当量)溶解在二氯甲烷(0.11M)中。然后向该溶液中添加HCl(4M 1,4-二氧杂环己烷溶液,10当量,Sigma-Aldrich),并将所得反应混合物在RT下搅拌2h。将此时白色的悬浮液用水稀释,并通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液使其略呈碱性(pH~8),并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈深色固体形式的标题化合物(62%产率)。

[1048] 以类似于中间体胺98的方式制备以下胺,但在步骤1中用必需的、可商购的(杂)芳基醇取代5-溴-2-甲基吡啶-4-醇。

[1049]

起始材料	产物
 *Combi-Blocks*	 中间体胺 99

[1050] 中间体胺100:3-(二氟甲氧基)-5-氟吡啶-2-胺的制备

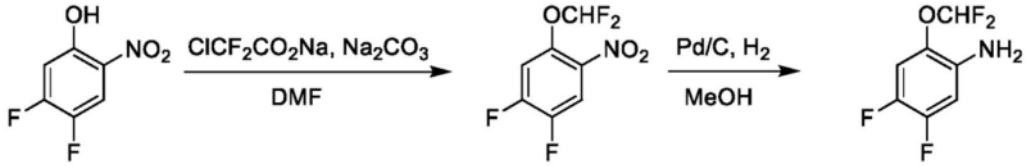
[1051] 

中间体胺100

[1052] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将5-氟-2-硝基吡啶-3-醇(1当量,Combi-Blocks)溶解在DMF(0.48M)中。然后在0℃下向其中一次性快速添加氢化钠(60%w/w,石蜡油中的分散体,2.8当量,Sigma-Aldrich),并将所得混合物在0℃下搅拌30min,得到棕色溶液。然后,历经5min的时段纯净地并逐滴地添加(溴二氟甲基)膦酸二乙酯(2当量,Sigma-Aldrich),在此期间观察到轻微放热。添加完成后,将反应混合物温热至RT并在RT下再搅拌16h。然后将粗反应混合物用水小心地淬灭,并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→7:3(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈无色油形式的3-(二氟甲氧基)-5-氟-2-硝基吡啶(36%产率)。

[1053] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的3-(二氟甲氧基)-5-氟-2-硝基吡啶(1当量)溶解在甲醇(0.35M)中。然后通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得溶液脱氧,然后一次性快速添加钯(10%w/w活性炭,干燥,0.04当量,Sigma-Aldrich)。然后用氢气对所得黑色悬浮液进行次表面吹扫,持续10min,然后在RT下在静态氢气气氛(用气球维持)下搅拌2h。随后将反应用EtOAc稀释,并通过二氯甲烷润湿的硅藻土床过滤。用EtOAc进一步洗涤不溶物。将由此获得的滤液在真空中浓缩,得到呈黄色固体形式的标题化合物(78%产率)。

[1054] 中间体胺101:2-(二氟甲氧基)-4,5-二氟苯胺的制备

[1055] 

中间体胺101

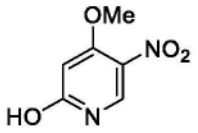
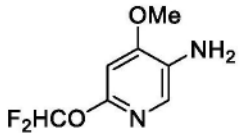
[1056] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将4,5-二氟-2-硝基苯酚(1当量,Combi-Blocks)和碳酸钠(1当量,Sigma-Aldrich)合并在DMF(0.29M)中。将所得悬浮液加热至90℃,然后历经10min的时段逐滴添加二氟氯乙酸钠(1.2当量,TCI)的DMF溶液(0.2M)。添加完成后,将此时深色的反应溶液在90℃下继续加热2h。然后将反应悬浮液冷却至RT,用水淬灭,并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→4:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的1-(二氟甲氧基)-4,5-二氟-2-硝基苯(37%产率)。

[1057] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的1-(二氟甲氧基)-4,5-二氟-2-硝基苯(1当量)溶解在甲醇(0.1M)中。然后通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得溶液脱氧,然后一次性快速添加钯(10%w/w活性炭,干燥,0.05当量,Sigma-Aldrich)。然后用氢气对所得黑色悬浮液进行次表面吹扫,持续10min,然后在RT下在静态

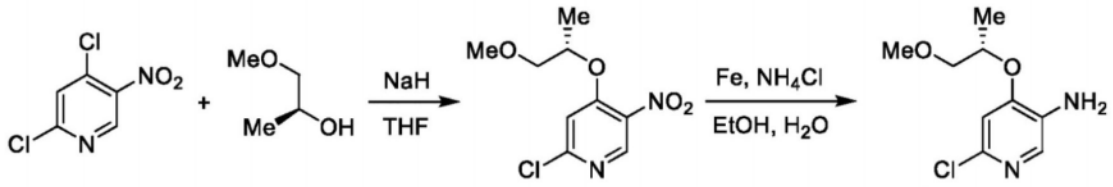
氢气气氛(用气球维持)下搅拌16h。随后将反应用EtOAc稀释,并通过二氯甲烷润湿的硅藻土床过滤。用EtOAc进一步洗涤不溶物。将由此获得的滤液在真空中浓缩,得到呈黄色固体形式的标题化合物(96%产率)。

[1058] 以类似于中间体胺101的方式制备以下胺,但在步骤1中用必需的、可商购的(杂)芳基醇取代4,5-二氟-2-硝基苯酚。

[1059]

起始材料	产物
	
Combi-Blocks	中间体胺 102

[1060] 中间体胺103:(S)-6-氯-4-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)吡啶-3-胺的制备

[1061] 

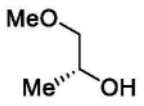
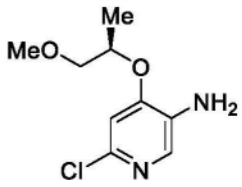
中间体胺103

[1062] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将(S)-1-甲氧基丙-2-醇(1.1当量,Enamine)用无水THF(0.35M)稀释。然后在0℃下向其中一次性快速添加氢化钠(60%w/w,石蜡油中的分散体,2当量,Sigma-Aldrich),并将所得混合物在0℃下搅拌15min。然后在0℃下历经5min的时段分批添加2,4-二氯-5-硝基吡啶(1当量,Ambeed),并将所得混合物温热至RT。在RT下搅拌2h之后,将粗反应混合物用冰水小心地淬灭,并且然后用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱,7:1(v/v)Hex:EtOAc→1:4(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的(S)-2-氯-4-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)-5-硝基吡啶(70%产率)。

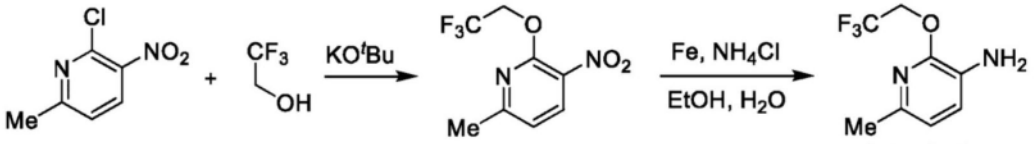
[1063] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将来自前一步骤的(S)-2-氯-4-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)-5-硝基吡啶(1当量)和氯化铵(5当量,Fisher Scientific)合并在乙醇和水的2:1(v/v)溶液(0.24M)中。然后向其中一次性快速添加铁粉(5当量,Sigma-Aldrich),并将所得灰色悬浮液在90℃下在氮气气氛下加热2h。然后将反应悬浮液冷却至RT,通过硅藻土床过滤,并用EtOAc洗涤不溶物。然后将滤液用水稀释并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→1:3(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的标题化合物(75%产率)。

[1064] 以类似于中间体胺103的方式制备以下胺,但在步骤1中用必需的、可商购的醇取代(S)-1-甲氧基丙-2-醇。

[1065]

起始材料	产物
 Enamine	 中间体胺 104

[1066] 中间体胺105:6-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-胺的制备

[1067] 

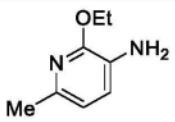
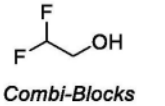
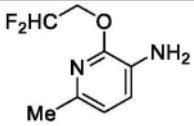
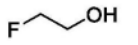
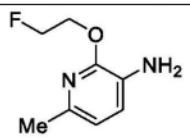
中间体胺105

[1068] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将2-氯-6-甲基-3-硝基吡啶(1.1当量,Combi-Blocks)溶解在2,2,2-三氟乙醇(0.14M)中。然后向其中一次性快速添加叔丁醇钾(2当量,Sigma-Aldrich),并将所得混合物在70℃下加热16h。冷却至RT后,将反应用水淬灭,并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,5:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的6-甲基-3-硝基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶(76%产率)。

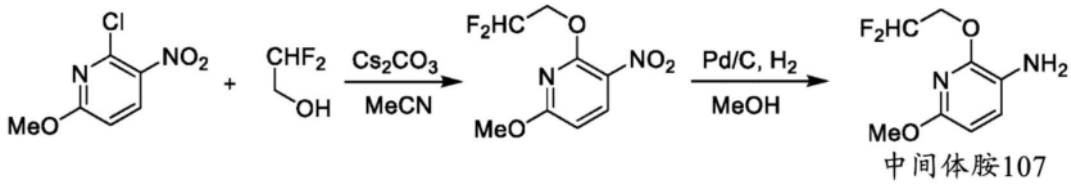
[1069] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将来自前一步骤的6-甲基-3-硝基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶(1当量)和氯化铵(10当量,Fisher Scientific)合并在乙醇和水的1:1(v/v)溶液(0.05M)中。然后向其中一次性快速添加铁粉(10当量,Sigma-Aldrich),并将所得灰色悬浮液在80℃下在氮气气氛下加热2h。然后将反应悬浮液冷却至RT,通过硅藻土床过滤,并用EtOAc洗涤不溶物。然后将滤液用水稀释并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→1:3(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的标题化合物(80%产率)。

[1070] 以类似于中间体胺105的方式制备以下胺,但在步骤1中用必需的、可商购的醇取代2,2,2-三氟乙醇。对于中间体胺106的制备,在步骤1中,叔丁醇钾也用乙醇钠(Sigma Aldrich)取代。对于中间体胺163和中间体胺172的制备,在步骤1中,叔丁醇钾也用碳酸铯(Sigma Aldrich)取代。

[1071]

起始材料	产物	起始材料	产物
EtOH Sigma-Aldrich	 中间体胺 106	 Combi-Blocks	 中间体胺 163
 Sigma-Aldrich	 中间体胺 172		

[1072] 中间体胺107:2-(2,2-二氟乙氧基)-6-甲氧基吡啶-3-胺的制备

[1073] 

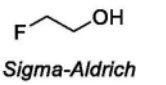
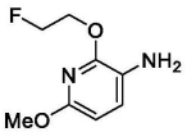
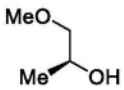
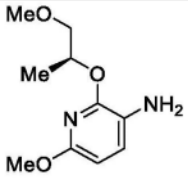
中间体胺107

[1074] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶(1当量,Combi-Blocks)和2,2-二氟乙-1-醇(3当量,Combi-Blocks)合并在乙腈(0.18M)中。然后向其中一次性快速添加碳酸铯(3当量,Sigma-Aldrich),并将所得混合物在80℃下加热2h。冷却至RT后,将反应用水淬灭,并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,5:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的2-(2,2-二氟乙氧基)-6-甲氧基-3-硝基吡啶(97%产率)。

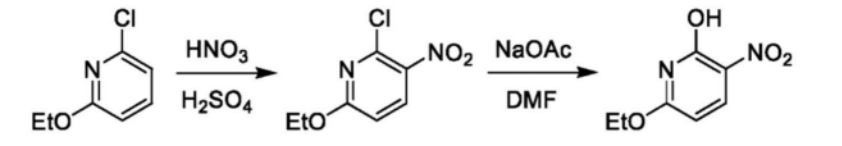
[1075] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的2-(2,2-二氟乙氧基)-6-甲氧基-3-硝基吡啶(1当量)溶解在甲醇(0.13M)中。然后通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得溶液脱氧,然后一次性快速添加钯(10%w/w活性炭,干燥,0.2当量,Sigma-Aldrich)。然后用氢气对所得黑色悬浮液进行次表面吹扫,持续10min,然后在RT下在静态氢气气氛下搅拌1h。随后将反应用二氯甲烷淬灭,并通过二氯甲烷润湿的硅藻土床过滤。将滤液在真空中浓缩,得到呈棕色油形式的标题化合物(92%产率)。

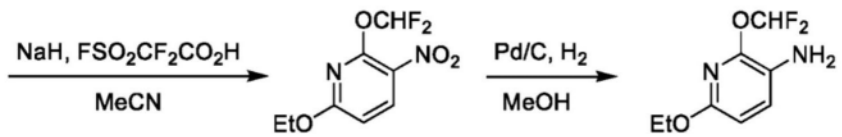
[1076] 以类似于中间体胺107的方式制备以下胺,但在步骤1中用必需的、可商购的醇取代2,2-二氟-1-乙醇。对于中间体胺164和中间体胺173的制备,在步骤1中,碳酸铯和乙腈也分别用氢化钠(60%w/w,石蜡油中的分散体,Sigma Aldrich)和THF取代。

[1077]

起始材料	产物	起始材料	产物
 Sigma-Aldrich	 中间体胺 164	 Enamine	 中间体胺 173

[1078] 中间体胺108:2-(二氟甲氧基)-6-乙氧基吡啶-3-胺的制备

[1079] 



中间体胺108

[1080] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将2-氯-6-乙氧基吡啶(1当量,Combi-Blocks)纯净地并逐滴地添加到浓硫酸和发烟硝酸的2:1(v/v)溶液(0.53M)中。所得

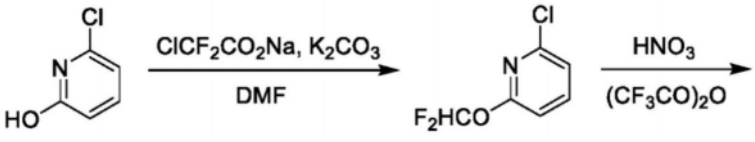
黄色溶液首先在RT下搅拌10min,然后在50℃下加热50min。然后将反应用冰水小心地淬灭,并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并过滤。将由此获得的滤液在真空中浓缩,得到呈黄色固体形式的粗品2-氯-6-乙氧基-3-硝基吡啶(84%产率)。

[1081] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的2-氯-6-乙氧基-3-硝基吡啶(1当量)和乙酸钠(3当量,Sigma-Aldrich)合并在DMF(0.53M)中。然后将所得溶液在100℃下加热6h。冷却至RT后,将反应用水淬灭,并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→2:3(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色固体形式的6-乙氧基-3-硝基吡啶-2-醇(38%产率)。

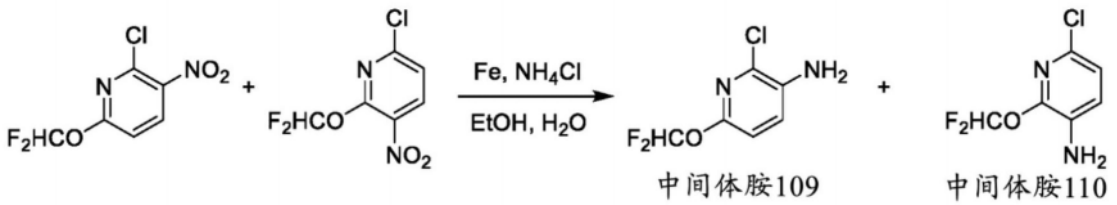
[1082] 步骤3:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的6-乙氧基-3-硝基吡啶-2-醇(1当量)溶解在乙腈(0.073M)中。然后向其中一次性快速添加氢化钠(60%w/w,石蜡油中的分散体,3.2当量,Sigma-Aldrich),并将所得混合物在RT下搅拌20min,得到棕色悬浮液。然后,历经2min的时段纯净地并逐滴地添加2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸(2当量,Sigma-Aldrich),在此期间观察到轻微放热。在RT下搅拌1h之后,将粗反应混合物用水小心地淬灭,并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→1:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色固体形式的2-(二氟甲氧基)-6-乙氧基-3-硝基吡啶(33%产率)。

[1083] 步骤4:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的2-(二氟甲氧基)-6-乙氧基-3-硝基吡啶(1当量)溶解在EtOAc和甲醇的1:1(v/v)溶液(0.12M)中。然后通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得黄色溶液脱氧,然后一次性快速添加钯(10%w/w活性炭,干燥,0.1当量,Sigma-Aldrich)。然后用氢气对所得黑色悬浮液进行次表面吹扫,持续10min,然后在RT下在静态氢气气氛下搅拌45min。随后将反应用EtOAc稀释,通过二氯甲烷润湿的硅藻土床过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→1:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色结晶固体形式的标题化合物(54%产率)。

[1084] 中间体胺109和中间体胺110:2-氯-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-胺和6-氯-2-(二氟甲氧基)吡啶-3-胺的制备



[1085]



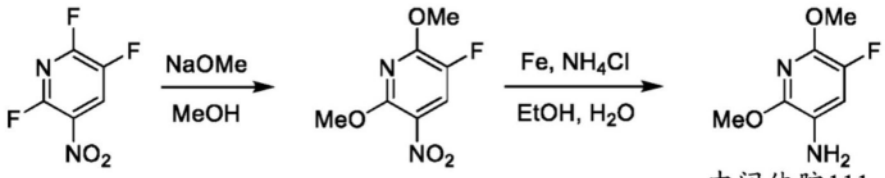
[1086] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将6-氯吡啶-2-醇(1当量,Combi-Blocks)和碳酸钾(1当量,Sigma-Aldrich)悬浮在DMF(0.10M)中。将所得悬浮液加热至85

℃,然后历经10min的时段逐滴添加二氟氯乙酸钠(1.2当量,TCI)的DMF溶液(0.2M)。添加完成后,将此时深色的反应混合物在85℃下继续加热50min,然后在100℃下加热2h。然后将反应悬浮液冷却至RT,用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。然后将有机层经$MgSO_4$干燥并过滤。将由此获得的滤液在真空中浓缩,得到呈白色固体形式的粗品2-氯-6-(二氟甲氧基)吡啶(14%产率)。

[1087] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的2-氯-6-(二氟甲氧基)吡啶(1当量)溶解在三氟乙酸酐(1.8M)中。然后在0℃下历经5min的时段向该混合物中添加发烟硝酸(1.1当量,Fisher SCientific)。将所得黄色反应溶液在0℃下搅拌2h,然后将其用冰水小心地淬灭,并用甲基叔丁基醚萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→1:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈不可分离的混合物形式的2-氯-6-(二氟甲氧基)-3-硝基吡啶和6-氯-2-(二氟甲氧基)-3-硝基吡啶(90%合并产率)。

[1088] 步骤3:在配备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将来自前一步骤的2-氯-6-(二氟甲氧基)-3-硝基吡啶和6-氯-2-(二氟甲氧基)-3-硝基吡啶的不可分离的混合物(1当量)和氯化铵(5当量,Fisher Scientific)合并在乙醇和水的2:1(v/v)溶液(0.67M)中。然后向该溶液中一次性快速添加铁粉(5当量,Sigma-Aldrich),并将所得灰色悬浮液在80℃下在氮气气氛下加热2h。然后将反应悬浮液冷却至RT,通过硅藻土床过滤,并用EtOAc洗涤不溶物。然后将由此获得的滤液用水稀释并进一步用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到两个标题化合物(91%合并产率)。

[1089] 中间体胺111:5-氟-2,6-二甲氧基吡啶-3-胺的制备

[1090] 

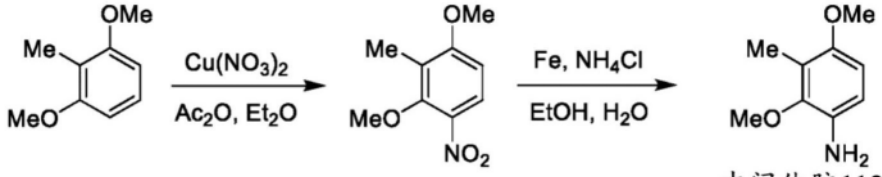
中间体胺111

[1091] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将2,3,6-三氟-5-硝基吡啶(1当量,Ambeed)溶解在无水甲醇(0.28M)中。然后在-40℃下向该混合物中一次性快速添加甲醇钠(4当量,Sigma-Aldrich),并将所得混合物在-40℃下搅拌2h。然后将反应用HCl(1M水溶液,4当量)小心地淬灭,并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在真空中浓缩,得到粗品3-氟-2,6-二甲氧基-5-硝基吡啶,将其在不经进一步纯化的情况下直接使用。

[1092] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将来自前一步骤的3-氟-2,6-二甲氧基-5-硝基吡啶(1当量)和氯化铵(10当量,Fisher Scientific)合并在乙醇和水的1:1(v/v)溶液(0.15M)中。然后向该溶液中一次性快速添加铁粉(10当量,Sigma-Aldrich),并将所得灰色悬浮液在100℃下在氮气气氛下加热1h。然后将反应悬浮液冷却至RT,通过硅藻土床过滤,并用DCM洗涤不溶物。然后将由此获得的滤液用水稀释并进一步用DCM萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱

色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈棕色固体形式的标题化合物(62%产率,经两步)。

[1093] 中间体胺112:2,4-二甲氧基-3-甲基苯胺的制备

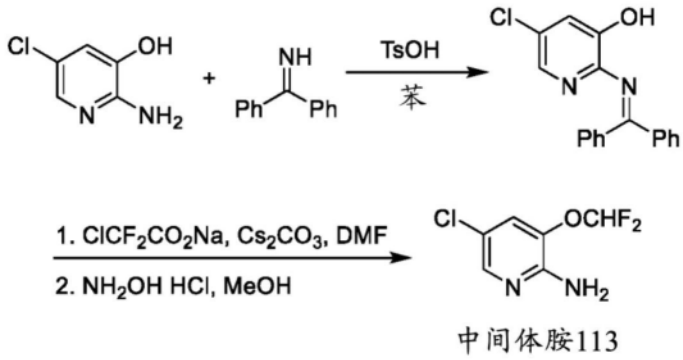
[1094] 

中间体胺112

[1095] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将1,3-二甲氧基-2-甲基苯(1当量,Combi-Blocks)和乙酸酐(10当量,Sigma-Aldrich)合并在乙醚(0.21M)中。然后向该混合物中一次性快速添加硝酸铜(2.5当量,Sigma-Aldrich),并将所得蓝色反应溶液在RT下搅拌30min。将反应用水淬灭,并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在真空中浓缩,得到粗品1,3-二甲氧基-2-甲基-4-硝基苯,将其在不经进一步纯化的情况下直接使用。

[1096] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将来自前一步骤的1,3-二甲氧基-2-甲基-4-硝基苯(1当量)和氯化铵(10当量,Fisher Scientific)合并在乙醇和水的1:1(v/v)溶液(0.15M)中。然后向该溶液中一次性快速添加铁粉(10当量,Sigma-Aldrich),并将所得灰色悬浮液在80℃下在氮气气氛下加热2h。然后将反应悬浮液冷却至RT,通过硅藻土床过滤,并用DCM洗涤不溶物。然后将由此获得的滤液用水稀释并进一步用DCM萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈棕色固体形式的标题化合物(23%产率,经两步)。

[1097] 中间体胺113:5-氯-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺的制备

[1098] 

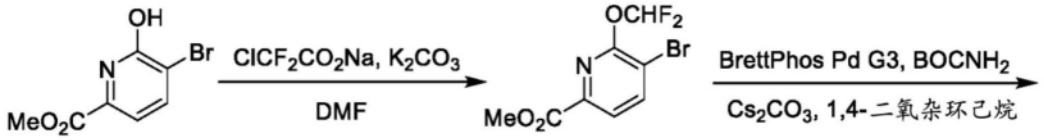
中间体胺113

[1099] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将2-氨基-5-氯吡啶-3-醇(1当量,Combi-Blocks)、二苯甲酮亚胺(1当量,Combi-Blocks)和对甲苯磺酸(少量晶体,Combi-Blocks)悬浮在苯(0.1M)中。连接迪安-斯达克分水器(Dean-Stark trap),并将所得混合物加热至回流,持续16h。将此时的黄色悬浮液冷却至RT,用二氯甲烷稀释,并用水洗涤。然后将由此获得的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。然后将由此获得的粗产物在已烷中研磨,得到呈黄色固体形式的5-氯-2-((二苯基亚甲基)氨基)吡啶-3-醇(40%产率)。

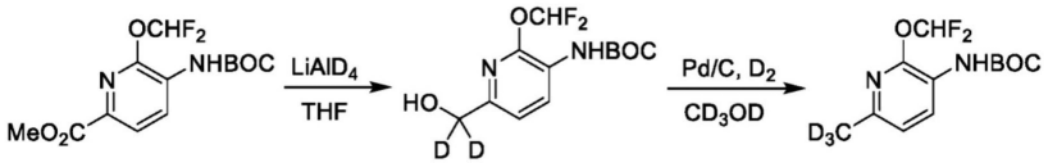
[1100] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的5-氯-2-((二

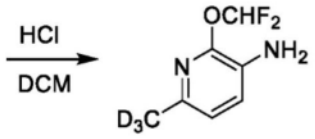
苯基亚甲基)氨基)吡啶-3-醇(1当量)和碳酸铯(1.1当量,Sigma-Aldrich)悬浮在DMF(0.19M)中。将所得悬浮液加热至90℃,然后历经30min的时段逐滴添加二氟氯乙酸钠(1.1当量,TCI)的DMF溶液(0.2M)。添加完成后,将此时深色的反应溶液在90℃下继续加热30min,然后将其冷却至RT,用甲基叔丁基醚稀释,并依次用1MNaOH水溶液、水和盐水洗涤。然后将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。然后将所得残余物溶解在甲醇(0.06M)中,并添加盐酸羟胺(2当量,Sigma-Aldrich)。在RT下搅拌3h后,然后在真空中去除挥发物,并将所得残余物在EtOAc和水之间分配。将有机层分离,进一步用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:9:1(v/v)Hex:EtOAc→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈灰白色固体形式的标题化合物(32%产率)。

[1101] 中间体胺114:2-(二氟甲氧基)-6-(甲基-d_3)吡啶-3-胺的制备



[1102]





中间体胺114

[1103] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将碳酸钾(4当量,Sigma-Aldrich)悬浮在DMF(0.69M)中。将反应悬浮液加热至100℃,然后历经10min的时段逐滴添加5-溴-6-羟基吡啶甲酸甲酯(1当量,Combi-Blocks)和二氟氯乙酸钠(2当量,TCI)的DMF溶液(0.43M)。添加完成后,将此时橙色的反应溶液在100℃下继续加热45min,然后冷却至RT,用甲基叔丁基醚稀释,并依次用水和盐水洗涤。然后将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:9:1(v/v)Hex:EtOAc→1:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的5-溴-6-(二氟甲氧基)吡啶甲酸甲酯(83%产率)。

[1104] 步骤2:在配备有磁力搅拌器和特氟龙螺旋盖的厚壁玻璃反应容器中,将来自前一步骤的5-溴-6-(二氟甲氧基)吡啶甲酸甲酯(1当量)、碳酸铯(3当量,Sigma-Aldrich)、[(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯基)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯基)]甲磺酸钯(II)(0.1当量,Sigma-Aldrich)和氨基甲酸叔丁酯(3当量,Combi-Blocks)合并在1,4-二氧杂环己烷(0.06M)中。通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得灰色悬浮液脱氧,然后将反应容器紧密密封并在100℃下加热48h。然后将反应混合物液冷却至RT,用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。然后将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空

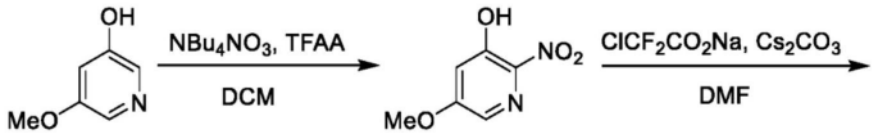
中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:9:1(v/v)Hex:EtOAc→1:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的5-((叔丁氧羰基)氨基)-6-(二氟甲氧基)吡啶甲酸甲酯(35%产率)。

[1105] 步骤3:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的5-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-(二氟甲氧基)吡啶甲酸甲酯(1当量)溶解在THF(0.084M)中。然后在0℃下向该溶液中一次性快速添加氘化铝锂(3当量,Sigma-Aldrich),并将所得悬浮液首先在0℃下搅拌30min,然后在RT下搅拌18h。然后通过依次添加水和NaOH(1M水溶液,10当量)小心地淬灭反应。将所得悬浮液在RT下剧烈搅拌30min,然后用EtOAc萃取。然后将经合并的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:9:1(v/v)Hex:EtOAc→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈无色油形式的(2-(二氟甲氧基)-6-(羟甲基-d_2)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(71%产率)。

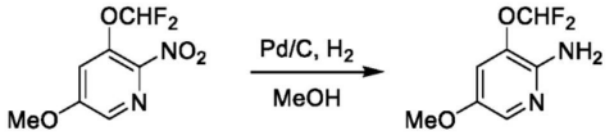
[1106] 步骤4:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的(2-(二氟甲氧基)-6-(羟甲基-d_2)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1当量)溶解在甲醇-d_4(0.15M)中。然后通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得无色溶液脱氧,然后一次性快速添加钯(10%w/w活性炭,干燥,0.2当量,Sigma-Aldrich)。然后用氘气对所得黑色悬浮液进行次表面吹扫,持续10min,然后在RT下在静态氘气氛(用气球维持)下搅拌16h。随后将反应用二氯甲烷淬灭,并通过二氯甲烷润湿的硅藻土床过滤。将由此获得的滤液在真空中浓缩,得到呈无色油形式的粗品(2-(二氟甲氧基)-6-(甲基-d_3)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(90%产率)。

[1107] 步骤5:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的(2-(二氟甲氧基)-6-(甲基-d_3)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1当量)溶解在二氯甲烷(0.068M)中。然后向该溶液中添加HCl(4M 1,4-二氧杂环己烷溶液,4当量,Sigma-Aldrich),并将所得反应混合物在RT下搅拌16h。然后将此时白色的悬浮液用己烷和甲基叔丁基醚的1:1(v/v)溶液稀释,超声处理10min,并过滤。然后将不溶物再溶解在DCM中,并进一步用NaOH(1M水溶液,10当量)洗涤。然后将有机层分离,经$MgSO_4$干燥,并过滤。将由此获得的滤液在真空中浓缩,得到呈无色油形式的标题化合物(71%产率)。

[1108] 中间体胺115:3-(二氟甲氧基)-5-甲氧基吡啶-2-胺的制备



[1109]



中间体胺115

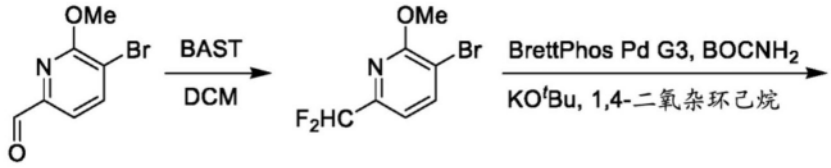
[1110] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将5-甲氧基吡啶-3-醇(1当量,Combi-Blocks)和硝酸四丁基铵(1.6当量,Sigma-Aldrich)合并在二氯甲烷(0.16M)中。然后将所得溶液冷却至0℃,然后纯净地并逐滴地添加三氟乙酸酐(1.6当量,Sigma-Aldrich)。将所得混合物在0℃下搅拌2h,然后在RT下再搅拌30min。然后将反应用水淬灭,

并进一步用二氯甲烷萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,3:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的5-甲氧基-2-硝基吡啶-3-醇(31%产率)。

[1111] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将碳酸铯(3当量,Sigma-Aldrich)悬浮在DMF(0.42M)中。将反应悬浮液加热至80℃,然后历经10min的时段逐滴添加来自前一步骤的5-甲氧基-2-硝基吡啶-3-醇(1当量)和二氟氯乙酸钠(1.5当量,TCI)的DMF溶液(0.28M)。添加完成后,将此时橙色的反应溶液在80℃下继续加热30min,然后冷却至RT,用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。然后将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,7:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的3-(二氟甲氧基)-5-甲氧基-2-硝基吡啶(32%产率)。

[1112] 步骤3:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的3-(二氟甲氧基)-5-甲氧基-2-硝基吡啶(1当量)溶解在甲醇(0.023M)中。然后通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得黄色溶液脱氧,然后一次性快速添加钯(10%w/w活性炭,干燥,0.2当量,Sigma-Aldrich)。然后用氢气对所得黑色悬浮液进行次表面吹扫,持续10min,然后在RT下在静态氢气气氛下搅拌1h。随后将反应用二氯甲烷淬灭,并通过二氯甲烷润湿的硅藻土床过滤。将滤液在真空中浓缩,得到呈黄色固体形式的标题化合物(97%产率)。

[1113] 中间体胺116:6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-胺的制备



[1114]

中间体胺116

[1115] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将5-溴-6-甲氧基吡啶甲醛(1当量,Ambeed)溶解在二氯甲烷(0.12M)中。然后在0℃下历经10min的时段向该溶液中纯净地并逐滴地添加双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(2.5当量,Sigma-Aldrich)。添加完成后,将此时橙色的反应溶液温热至RT并在RT下搅拌16h。然后将反应用冰水小心地淬灭,并用DCM萃取。然后将经合并的有机萃取物依次用饱和$NaHCO_3$水溶液、水和盐水洗涤。然后将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈无色油形式的3-溴-6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶(85%产率)。

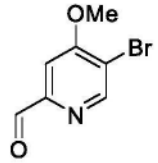
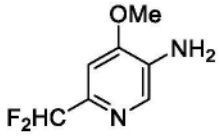
[1116] 步骤2:在配备有磁力搅拌器和特氟龙螺旋盖的厚壁玻璃反应容器中,将来自前一步骤的3-溴-6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶(1当量)、叔丁醇钾(3当量,Sigma-Aldrich)、[(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯基)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯基)]甲磺酸钯(II)(0.2当量,Sigma-Aldrich)和氨基甲酸叔丁酯(50当量,Combi-Blocks)合并在1,4-二氧杂环己烷(0.042M)中。通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得混合物脱氧,然后将反应容器紧密密封并在90℃下加热2h。然后将反应混合物液冷却至

RT,用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。然后将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的(6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(87%产率)。

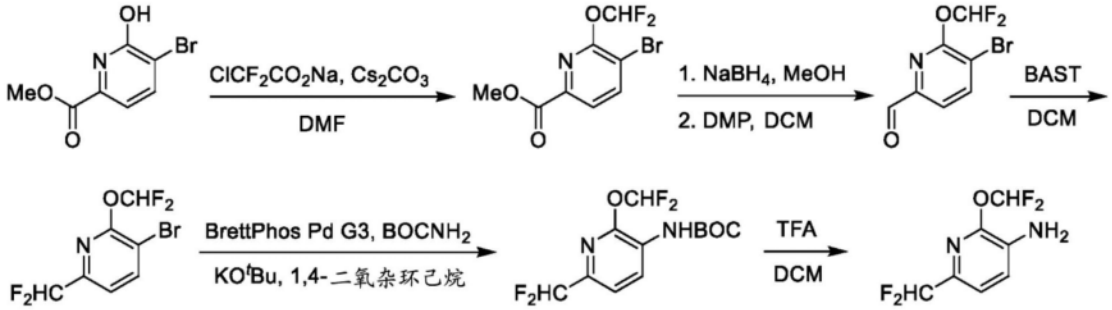
[1117] 步骤3:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的(6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1当量)溶解在二氯甲烷(0.12M)中。然后向该溶液中添加三氟乙酸(150当量,Sigma-Aldrich),并将所得反应混合物在RT下搅拌1h。然后通过添加氨(7MMeOH溶液,Sigma-Aldrich)使混合物呈弱碱性(pH~8),并在真空中去除挥发物。通过反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:9:1(v/v)H_2O:MeCN→MeCN)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的标题化合物(91%产率)。

[1118] 以类似于中间体胺116的方式制备以下胺,但在步骤1中用必需的、可商购的醛取代5-溴-6-甲氧基吡啶醛。

[1119]

起始材料	产物
 Ambeed	 中间体胺 117

[1120] 中间体胺118:2-(二氟甲氧基)-6-(二氟甲基)吡啶-3-胺的制备

[1121] 

中间体胺118

[1122] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将碳酸铯(3当量,Sigma-Aldrich)悬浮在DMF(0.43M)中。将反应悬浮液加热至80℃,然后历经10min的时段逐滴添加5-溴-6-羟基吡啶甲酸甲酯(1当量,Toronto Research Chemicals)和二氟氯乙酸钠(1.2当量,TCI)的DMF溶液(0.44M)。添加完成后,将此时橙色的反应溶液在80℃下继续加热50min,然后冷却至RT,用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。然后将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,5:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的5-溴-6-(二氟甲氧基)吡啶甲酸甲酯(45%产率)。

[1123] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的5-溴-6-(二氟甲氧基)吡啶甲酸甲酯(1当量)溶解在甲醇(0.095M)中。然后历经10min向该溶液中分批添加硼氢化钠(25当量,Sigma-Aldrich),并在剧烈气体放出一段时间后,将所得混合物在RT下搅拌2h。然后将反应通过添加冰水小心地淬灭,并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。将由此获得的粗品(5-溴-6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲醇立即溶解在二氯甲烷(0.2M)中,并在RT下一次性添加

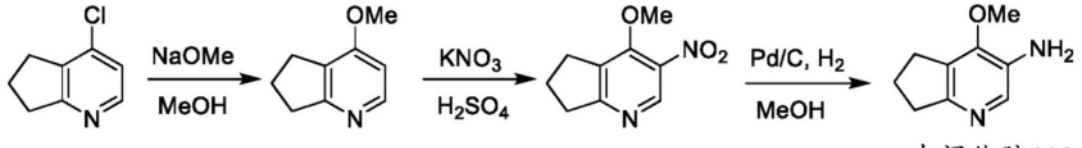
Dess-Martin高碘烷(1.5当量,Sigma-Aldrich)。在RT下搅拌1h后,然后将反应通过添加1M NaOH水溶液小心地淬灭,并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:9:1(v/v)Hex:EtOAc→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈灰白色固体形式的5-溴-6-(二氟甲氧基)吡啶甲醛(42%产率)。

[1124] 步骤3:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的5-溴-6-(二氟甲氧基)吡啶甲醛(1当量)溶解在二氯甲烷(0.12M)中。然后在0℃下历经10min的时段向该溶液中纯净地并逐滴地添加双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(1.5当量,Sigma-Aldrich)。添加完成后,将此时橙色的反应溶液温热至RT并在RT下搅拌1h。然后将反应用饱和$NaHCO_3$水溶液小心地淬灭,并用EtOAc萃取。随后将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的3-溴-2-(二氟甲氧基)-6-(二氟甲基)吡啶(61%产率)。

[1125] 步骤4:在配备有磁力搅拌器和特氟龙螺旋盖的厚壁玻璃反应容器中,将来自前一步骤的3-溴-2-(二氟甲氧基)-6-(二氟甲基)吡啶(1当量)、叔丁醇钾(3当量,Sigma-Aldrich)、[(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯基)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯基)]甲磺酸钯(II)(0.2当量,Sigma-Aldrich)和氨基甲酸叔丁酯(10当量,Combi-Blocks)合并在1,4-二氧杂环己烷(0.029M)中。通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得混合物脱氧,然后将反应容器紧密密封并在90℃下加热1h。然后将反应混合物液冷却至RT,用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。然后将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的(2-(二氟甲氧基)-6-(二氟甲基)-3-基)氨基甲酸叔丁酯(55%产率)。

[1126] 步骤5:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的(2-(二氟甲氧基)-6-(二氟甲基)-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1当量)溶解在二氯甲烷(0.16M)中。然后向该溶液中添加三氟乙酸(150当量,Sigma-Aldrich),并将所得反应混合物在RT下搅拌1h。然后通过添加氨(7MMeOH溶液,Sigma-Aldrich)使混合物呈弱碱性(pH~8),并在真空中去除挥发物。通过反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:9:1(v/v)H_2O:MeCN→MeCN)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈浅棕色油形式的标题化合物(88%产率)。

[1127] 中间体胺119:4-甲氧基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-胺的制备

[1128] 

中间体胺119

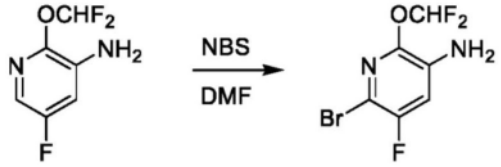
[1129] 步骤1:在配备有磁力搅拌器和特氟龙螺旋盖的厚壁玻璃反应容器中,将4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶(1当量,Combi-Blocks)和甲醇钠(5当量,Sigma-Aldrich)合并在无水甲醇(0.32M)中。将反应容器紧密密封并在110℃下加热2天。然后使反应冷却到RT,并在真空中去除挥发物。然后将所得残余物在水和EtOAc之间分配。将水层分离并用EtOAc反萃取。将经合并的有机萃取物进一步用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且将滤液

在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈无色油形式的4-甲氧基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶(85%产率)。

[1130] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,在0℃下将硝酸钾(3当量,Sigma-Aldrich)分批添加到来自前一步骤的4-甲氧基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶(1当量)的浓硫酸溶液(0.2M)中。添加完成后,首先将所得溶液在RT下搅拌10min,然后在80℃下加热16h。然后在0℃下通过逐滴添加2NNaOH水溶液直至pH为约8,小心地中和反应,并将所得悬浮液用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的4-甲氧基-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶(51%产率)。

[1131] 步骤3:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的4-甲氧基-3-硝基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶(1当量)溶解在甲醇(0.10M)中。然后通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得溶液脱氧,然后一次性快速添加钯(10%w/w活性炭,干燥,0.2当量,Sigma-Aldrich)。然后用氢气对所得黑色悬浮液进行次表面吹扫,持续10min,然后在RT下在静态氢气气氛下搅拌30min。随后将反应用二氯甲烷淬灭,并通过二氯甲烷润湿的硅藻土床过滤。将由此获得的滤液在真空中浓缩,得到呈黄色油形式的标题化合物(89%产率)。

[1132] 中间体胺120:6-溴-2-(二氟甲氧基)-5-氟吡啶-3-胺的制备

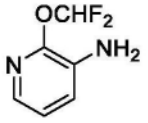
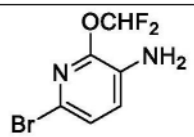
[1133] 

中间体胺96 中间体胺120

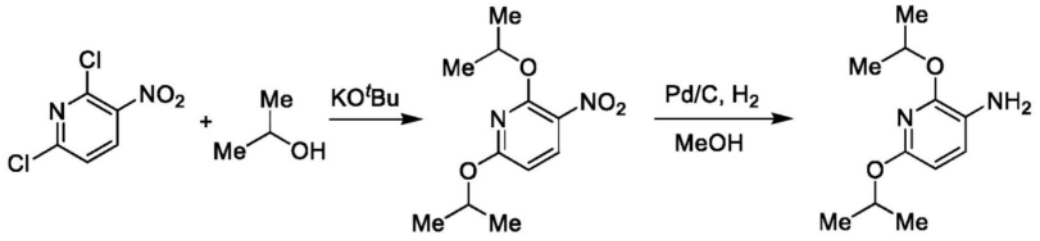
[1134] 在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将中间体胺96(1当量)溶解在DMF(0.84M)中。然后将所得溶液冷却至0℃,然后一次性快速添加新鲜重结晶的N-溴琥珀酰亚胺(1当量,Sigma-Aldrich)。将所得混合物在0℃下搅拌10min,然后在RT下再搅拌30min。然后将反应用水淬灭,并进一步用甲基叔丁基醚萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水、饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→4:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈橙色固体形式的标题化合物(74%产率)。

[1135] 以类似于中间体胺120的方式制备以下胺,但用必需的、可商购的苯胺取代中间体胺96。

[1136]

起始材料	产物
 Ambeed	 中间体胺 151

[1137] 中间体胺136:2,6-二异丙氧基吡啶-3-胺的制备

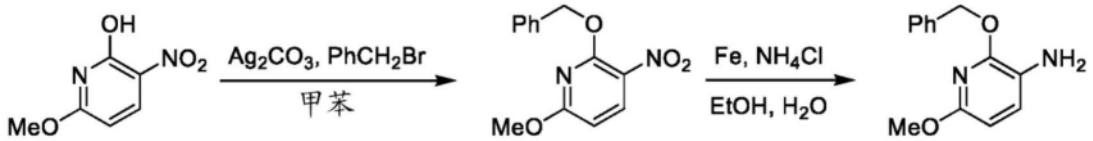
[1138] 

中间体胺136

[1139] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将2,6-二氯-3-硝基吡啶(1当量,Combi-Blocks)溶解在异丙醇(0.20M)中。然后向其中一次性快速添加叔丁醇钾(4当量,Sigma-Aldrich),并将所得混合物在RT下搅拌1h。然后将反应用水淬灭并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→3:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色固体形式的2,6-二异丙氧基-3-硝基吡啶(46%产率)。

[1140] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的2,6-二异丙氧基-3-硝基吡啶(1当量)溶解在甲醇(0.11M)中。然后通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得黄色溶液脱氧,然后一次性快速添加钯(10%w/w活性炭,干燥,0.2当量,Sigma-Aldrich)。然后用氢气对所得黑色悬浮液进行次表面吹扫,持续10min,然后在RT下在静态氢气气氛下搅拌16h。随后将反应用二氯甲烷淬灭,并通过二氯甲烷润湿的硅藻土床过滤。将滤液在真空中浓缩,得到呈棕色固体形式的标题化合物(97%产率)。

[1141] 中间体胺137:2-(苄氧基)-6-甲氧基吡啶-3-胺的制备

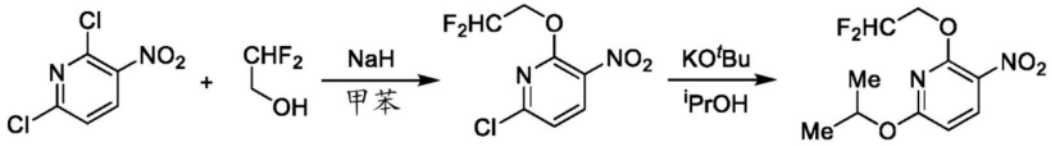
[1142] 

中间体胺137

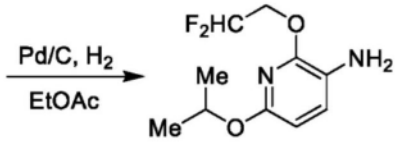
[1143] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的可微波加热的玻璃反应容器中,将6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-醇(1当量,Combi-Blocks)、碳酸银(1.2当量,Sigma-Aldrich)和苄基溴(1.2当量,Sigma-Aldrich)悬浮在甲苯(0.10M)中。然后将容器紧密密封,然后将其在微波反应器中在130℃下加热1h。冷却至RT后,通过硅藻土床过滤反应悬浮液,并进一步用EtOAc洗涤不溶物。将由此获得的滤液依次用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并过滤。将滤液在真空中浓缩,得到呈棕色油形式的粗品2-(苄氧基)-6-甲氧基-3-硝基吡啶。

[1144] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将来自前一步骤的2-(苄氧基)-6-甲氧基-3-硝基吡啶(1当量)和氯化铵(5当量,Fisher Scientific)合并在乙醇和水的2:1(v/v)溶液(0.07M)中。然后向该溶液中一次性快速添加铁粉(5当量,Sigma-Aldrich),并将所得灰色悬浮液在80℃下在氮气气氛下加热12h。然后将反应悬浮液冷却至RT,通过硅藻土床过滤,并用DCM洗涤不溶物。然后将由此获得的滤液用水稀释并进一步用DCM萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈棕色稠油形式的标题化合物(43%产率,经两步)。

[1145] 中间体胺139:2-(2,2-二氟乙氧基)-6-异丙氧基吡啶-3-胺的制备



[1146]



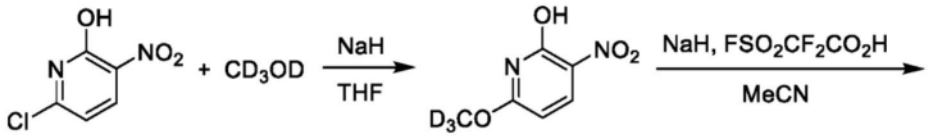
中间体胺139

[1147] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将2,6-二氯-3-硝基吡啶(1当量,Combi-Blocks)和2,2-二氟乙-1-醇(1.2当量,Combi-Blocks)合并在甲苯(0.18M)中。然后向其中一次性快速添加氢化钠(60%w/w,石蜡油中的分散体,1.3当量,Sigma-Aldrich),并将所得混合物在RT下搅拌16h。然后将反应用水淬灭并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→5:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的6-氯-2-(2,2-二氟乙氧基)-3-硝基吡啶(16%产率)。

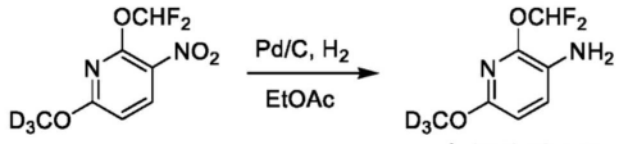
[1148] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的6-氯-2-(2,2-二氟乙氧基)-3-硝基吡啶(1当量)溶解在异丙醇(0.11M)中。然后向其中一次性快速添加叔丁醇钾(1.3当量,Sigma-Aldrich),并将所得混合物在RT下搅拌30min。然后将反应用水淬灭并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→5:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色固体形式的2-(2,2-二氟乙氧基)-6-异丙氧基-3-硝基吡啶(34%产率)。

[1149] 步骤3:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的2-(2,2-二氟乙氧基)-6-异丙氧基-3-硝基吡啶(1当量)溶解在EtOAc(0.22M)中。然后通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得溶液脱氧,然后一次性快速添加钯(10%w/w活性炭,干燥,0.2当量,Sigma-Aldrich)。然后用氢气对所得黑色悬浮液进行次表面吹扫,持续10min,然后在RT下在静态氢气气氛下搅拌16h。随后将反应用二氯甲烷淬灭,并通过二氯甲烷润湿的硅藻土床过滤。将由此获得的滤液在真空中浓缩,得到呈黄色固体形式的标题化合物(83%产率)。

[1150] 中间体胺142:2-(二氟甲氧基)-6-(甲氧基-d_3)吡啶-3-胺的制备



[1151]



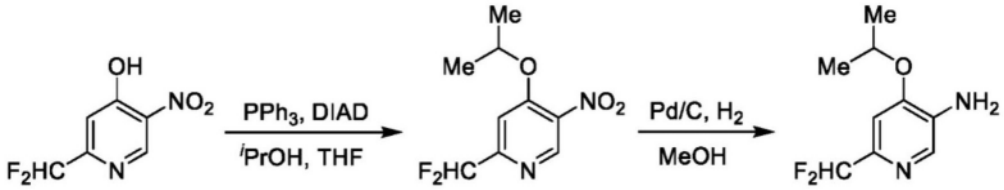
中间体胺142

[1152] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将6-氯-3-硝基吡啶-2-醇(1.1当量,Combi-Blocks)和甲醇-d_4(18.5当量,Sigma-Aldrich)合并在无水THF(0.1M)中。在0℃下向其中一次性快速添加氢化钠(60%w/w,石蜡油中的分散体,4当量,Sigma-Aldrich),并将所得混合物在0℃下搅拌5min,然后历经2h温热至RT。然后将粗反应混合物用水稀释,并通过添加1M HCl水溶液小心地中和。将水层分离并用EtOAc反萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并过滤。将由此获得的滤液在真空中浓缩,得到呈无色油形式的6-(甲氧基-d_3)-3-硝基吡啶-2-醇。

[1153] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的6-(甲氧基-d_3)-3-硝基吡啶-2-醇(1当量)悬浮在乙腈(0.10M)中。向其中一次性快速添加氢化钠(60%w/w,石蜡油中的分散体,2.8当量,Sigma-Aldrich),并将所得混合物在RT下搅拌10min,得到棕黄色悬浮液。然后,历经5min的时段纯净地并逐滴地添加2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸(1.8当量,Sigma-Aldrich),在此期间观察到轻微放热。搅拌16h后,历经5min的时段纯净地并逐滴地添加另一等份的2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸(1.8当量,Sigma-Aldrich)。在RT下再搅拌3h后,将粗反应混合物用水小心地淬灭,然后用乙酸乙酯和己烷的1:1(v/v)溶液稀释。然后将有机层分离,并依次用饱和$NaHCO_3$水溶液、水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→1:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色固体形式的2-(二氟甲氧基)-6-(甲氧基-d_3)-3-硝基吡啶(62%产率,经两步)。

[1154] 步骤3:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的2-(二氟甲氧基)-6-(甲氧基-d_3)-3-硝基吡啶(1当量)溶解在乙酸乙酯(0.076M)中。然后通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得黄色溶液脱氧,然后一次性快速添加钯(10%w/w活性炭,干燥,0.1当量,Sigma-Aldrich)。然后用氢气对所得黑色悬浮液进行次表面吹扫,持续10min,然后在RT下在静态氢气气氛(用气球维持)下搅拌3h。随后将反应用EtOAc稀释,并通过二氯甲烷润湿的硅藻土床过滤。用EtOAc进一步洗涤不溶物。将由此获得的滤液在真空中浓缩,得到呈棕红色固体形式的标题化合物(>99%产率)。

[1155] 中间体胺154:6-(二氟甲基)-4-异丙氧基吡啶-3-胺的制备

[1156] 

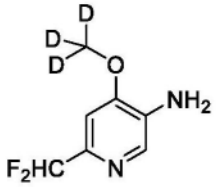
中间体胺154

[1157] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将2-(二氟甲基)-5-硝基吡啶-4-醇(1当量,Matrix Scientific)、三苯基膦(1.5当量,Combi-Blocks)和无水异丙醇(3当量)合并在THF(0.11M)中。然后在0℃下历经5min的时段向其中纯净地并逐滴地添加偶氮二甲酸二异丙酯(1.5当量,Sigma-Aldrich)。添加完成后,将所得黄色悬浮液历经10min温热至RT,并在RT下再搅拌1h。然后将反应通过添加水进行淬灭,并用二氯甲烷萃取。将经合并的有机萃取物进一步用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,5:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的2-(二氟甲基)-4-异丙氧基-5-硝基吡啶(74%产率)。

[1158] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的2-(二氟甲基)-4-异丙氧基-5-硝基吡啶(1当量)溶解在甲醇(0.10M)中。然后通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得溶液脱氧,然后一次性快速添加钯(10%w/w活性炭,干燥,0.2当量,Sigma-Aldrich)。然后用氢气对所得黑色悬浮液进行次表面吹扫,持续10min,然后在RT下在静态氢气气氛下搅拌1h。随后将反应用二氯甲烷淬灭,并通过二氯甲烷润湿的硅藻土床过滤。将滤液在真空中浓缩,得到呈黄色油形式的标题化合物(74%产率)。

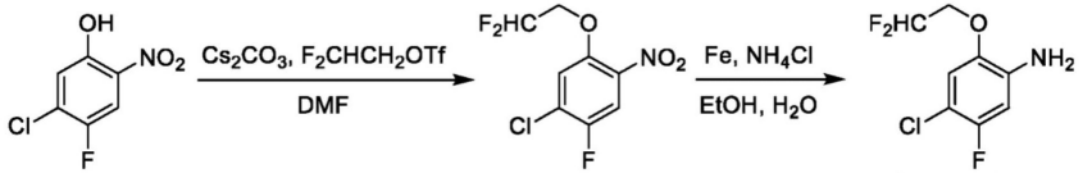
[1159] 以类似于中间体胺154的方式制备以下胺,但在步骤1中用必需的、可商购的醇取代异丙醇。

[1160]

起始材料	产物
CD_3OD *Sigma-Aldrich*	 中间体胺 155

[1161] 中间体胺165:4-氯-2-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟苯胺的制备

[1162]



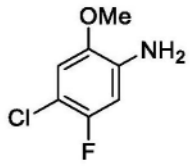
中间体胺165

[1163] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将5-氯-4-氟-2-硝基苯酚(1当量,Combi-Blocks)、碳酸铯(3当量,Sigma-Aldrich)和三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(2当量,Sigma-Aldrich)悬浮在DMF(0.13M)中。将反应混合物在RT下搅拌2h,然后用水稀释并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色固体形式的1-氯-5-(2,2-二氟乙氧基)-2-氟-4-硝基苯(97%产率)。

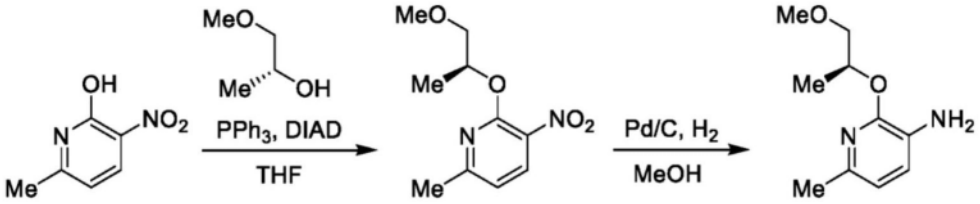
[1164] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将来自前一步骤的1-氯-5-(2,2-二氟乙氧基)-2-氟-4-硝基苯(1当量)和氯化铵(10当量,FisherScientific)合并在乙醇和水的1:1(v/v)溶液(0.12M)中。然后向该溶液中一次性快速添加铁粉(10当量,Sigma-Aldrich),并将所得灰色悬浮液在80℃下在氮气气氛下加热1h。然后将反应悬浮液冷却至RT,通过硅藻土床过滤,并用DCM洗涤不溶物。然后将由此获得的滤液用水稀释并进一步用DCM萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的标题化合物(89%产率)。

[1165] 以类似于中间体胺165的方式制备以下胺,但在步骤1中用必需的、可商购的烷基卤化物取代三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯。

[1166]

起始材料	产物
MeI *Sigma-Aldrich*	 中间体胺 171

[1167] 中间体胺166:(S)-2-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)-6-甲基吡啶-3-胺的制备

[1168] 

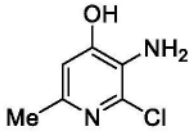
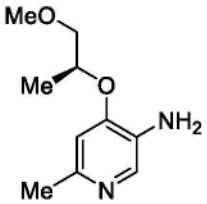
中间体胺166

[1169] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将6-甲基-3-硝基吡啶-2-醇(1当量,Combi-Blocks)、三苯基膦(1.5当量,Combi-Blocks)和(R)-1-甲氧基丙-2-醇(1当量,Enamine)合并在THF(0.42M)中。然后在0℃下历经5min的时段向其中纯净地并逐滴地添加偶氮二甲酸二异丙酯(1.5当量,Sigma-Aldrich)。添加完成后,将所得黄色悬浮液历经10min温热至RT,并在RT下再搅拌1h。然后将反应通过添加水进行淬灭,并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,8:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的(S)-2-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)-6-甲基-3-硝基吡啶(74%产率)。

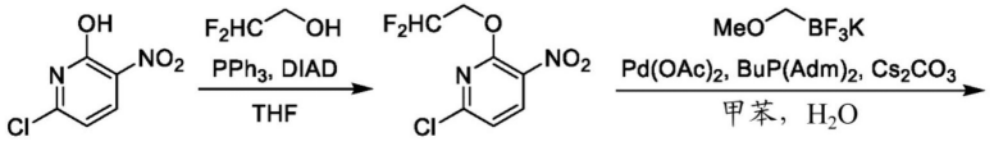
[1170] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的(S)-2-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)-6-甲基-3-硝基吡啶(1当量)溶解在甲醇(0.53M)中。然后通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得溶液脱氧,然后一次性快速添加钯(10%w/w活性炭,干燥,0.2当量,Sigma-Aldrich)。然后用氢气对所得黑色悬浮液进行次表面吹扫,持续10min,然后在RT下在静态氢气气氛下搅拌1h。随后将反应用二氯甲烷淬灭,并通过二氯甲烷润湿的硅藻土床过滤。将滤液在真空中浓缩,得到呈黄色油形式的标题化合物(71%产率)。

[1171] 以类似于中间体胺166的方式制备以下胺,但在步骤1中用必需的、可商购的(杂)芳基醇取代6-甲基-3-硝基吡啶-2-醇。

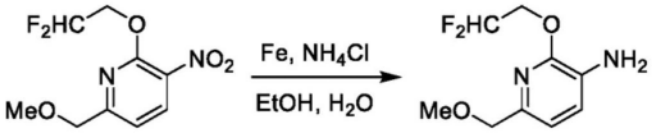
[1172]

起始材料	产物
 *Ambeed*	 中间体胺 167

[1173] 中间体胺168:2-(2,2-二氟乙氧基)-6-(甲氧基甲基)吡啶-3-胺的制备



[1174]



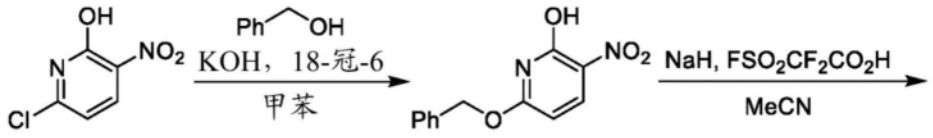
中间体胺168

[1175] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将6-氯-3-硝基吡啶-2-醇(1当量,Combi-Blocks)、三苯基膦(1.5当量,Combi-Blocks)和2,2-二氟乙-1-醇(1.1当量,Combi-Blocks)合并在THF(0.38M)中。然后在0℃下历经5min的时段向其中纯净地并逐滴地添加偶氮二甲酸二异丙酯(1.5当量,Sigma-Aldrich)。添加完成后,将所得黄色悬浮液历经10min温热至RT,并在RT下再搅拌2h。然后将反应通过添加水进行淬灭,并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,5:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的6-氯-2-(2,2-二氟乙氧基)-3-硝基吡啶(73%产率)。

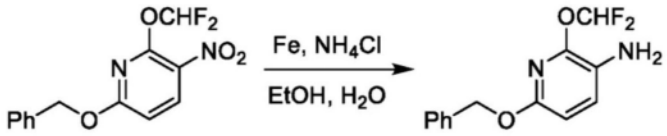
[1176] 步骤2:在配备有磁力搅拌器和特氟龙螺旋盖的厚壁玻璃反应容器中,将来自前一步骤的6-氯-2-(2,2-二氟乙氧基)-3-硝基吡啶(1当量)、甲氧基甲基三氟硼酸钾(1.2当量,Combi-Blocks)、乙酸钯(II)(0.2当量,Sigma-Aldrich)、二(1-金刚烷基)-正丁基膦(0.2当量,Sigma-Aldrich)和碳酸铯(3当量,Sigma-Aldrich)合并在甲苯和水的10:1(v/v)溶液(0.034M)中。通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得混合物脱氧,然后将反应容器紧密密封并在90℃下加热72h。将此时深棕色的悬浮液冷却至RT,用水稀释,然后用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,5:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的2-(2,2-二氟乙氧基)-6-(甲氧基甲基)-3-硝基吡啶(37%产率)。

[1177] 步骤3:在配备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将来自前一步骤的2-(2,2-二氟乙氧基)-6-(甲氧基甲基)-3-硝基吡啶(1当量)和氯化铵(10当量,Fisher Scientific)合并在乙醇和水的1:1(v/v)溶液(0.097M)中。然后向该溶液中一次性快速添加铁粉(10当量,Sigma-Aldrich),并将所得灰色悬浮液在80℃下在氮气气氛下加热2h。然后将反应悬浮液冷却至RT,通过硅藻土床过滤,并用EtOAc洗涤不溶物。然后将由此获得的滤液用水稀释并进一步用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的标题化合物(57%产率)。

[1178] 中间体胺169:6-(苄氧基)-2-(二氟甲氧基)吡啶-3-胺的制备



[1179]



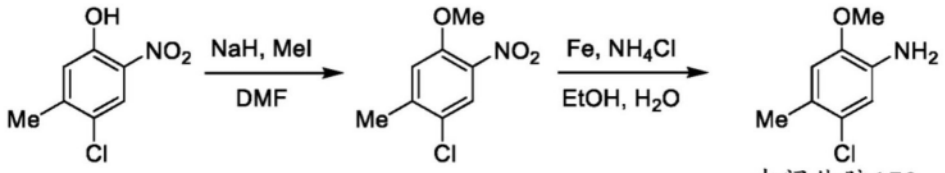
中间体胺169

[1180] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将6-氯-3-硝基吡啶-2-醇(1当量,Combi-Blocks)、苄醇(1.1当量,Sigma-Aldrich)、新鲜粉末化的氢氧化钾(3当量,J.T.Baker)和18-冠-6(0.03当量,Sigma-Aldrich)合并在甲苯(0.19M)中。将所得悬浮液在80℃下加热2h。然后通过添加1MHCl水溶液直至pH为约4,将反应淬灭,并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,2:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的6-(苄氧基)-3-硝基吡啶-2-醇(73%产率)。

[1181] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的6-(苄氧基)-3-硝基吡啶-2-醇(1当量)悬浮在乙腈(0.10M)中。然后向其中一次性快速添加氢化钠(60% w/w,石蜡油中的分散体,2.8当量,Sigma-Aldrich),并将所得混合物在RT下搅拌10min,得到棕黄色悬浮液。然后,历经5min的时段纯净地并逐滴地添加2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸(1.8当量,Sigma-Aldrich),在此期间观察到轻微放热。搅拌16h后,历经5min的时段纯净地并逐滴地添加另一等份的2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸(1.8当量,Sigma-Aldrich)。在RT下再搅拌48h后,将粗反应混合物用水小心地淬灭,然后用乙酸乙酯和己烷的1:1(v/v)溶液稀释。然后将有机层分离,并依次用饱和$NaHCO_3$水溶液、水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→1:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的6-(苄氧基)-2-(二氟甲氧基)-3-硝基吡啶(64%产率)。

[1182] 步骤3:在配备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将来自前一步骤的6-(苄氧基)-2-(二氟甲氧基)-3-硝基吡啶(1当量)和氯化铵(10当量,Fisher Scientific)合并在乙醇和水的1:1(v/v)溶液(0.11M)中。然后向该溶液中一次性快速添加铁粉(10当量,Sigma-Aldrich),并将所得灰色悬浮液在90℃下在氮气气氛下加热1h。然后将反应悬浮液冷却至RT,通过硅藻土床过滤,并用EtOAc洗涤不溶物。然后将由此获得的滤液用水稀释并进一步用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的标题化合物(57%产率)。

[1183] 中间体胺170:5—氯-2-甲氧基-4-甲基苯胺的制备

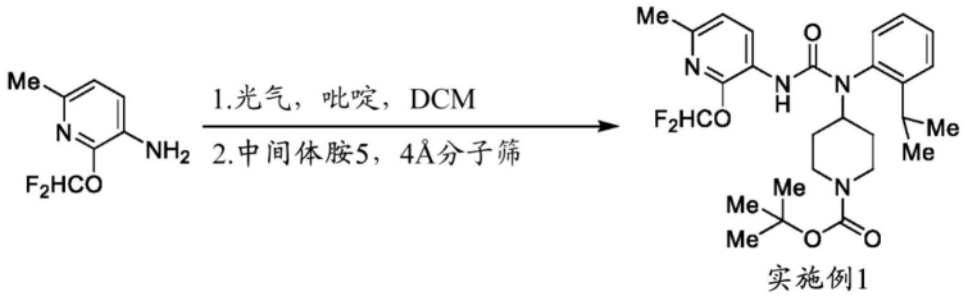
[1184] 

中间体胺170

[1185] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将4-氯-5-甲基-2-硝基苯酚(1当量,Combi-Blocks)溶解在DMF(0.76M)中。在0℃下向其中分批添加氢化钠(60%w/w,石蜡油中的分散体,3当量,Sigma-Aldrich),并将所得混合物在0℃下搅拌30min。最后,然后在0℃下历经2min的时段向该混合物中纯净地并逐滴地添加碘甲烷(3当量,Sigma-Aldrich)。将反应混合物温热至RT并在RT下搅拌2h。然后将反应在0℃下通过逐滴添加水小心地淬灭,并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,5:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的1-氯-4-甲氧基-2-甲基-5-硝基苯(82%产率)。

[1186] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将来自前一步骤的1-氯-4-甲氧基-2-甲基-5-硝基苯(1当量)和氯化铵(10当量,Fisher Scientific)合并在乙醇和水的1:1(v/v)溶液(0.11M)中。然后向该溶液中一次性快速添加铁粉(10当量,Sigma-Aldrich),并将所得灰色悬浮液在80℃下在氮气气氛下加热4h。然后将反应悬浮液冷却至RT,通过硅藻土床过滤,并用EtOAc洗涤不溶物。然后将由此获得的滤液用水稀释并进一步用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,4:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色固体形式的标题化合物(91%产率)。

[1187] 实施例1:4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[1188] 

实施例1

[1189] 在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-胺(1当量,根据WO2019/234115合成)和吡啶(3当量,Sigma-Aldrich)合并在无水二氯甲烷(0.084M)中。然后在RT下向其中逐滴添加光气(15%w/w甲苯溶液,1.5当量,Sigma-Aldrich)并将所得溶液在RT下搅拌30min。然后在真空中去除挥发物,并将由此获得的粗品(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酰氯再溶解在无水二氯甲烷(0.084M)中。然后在RT下将该溶液逐滴添加到中间体胺5(1当量)、吡啶(3当量,Sigma-Aldrich)和新鲜活化的4Å分子筛的另一份二氯甲烷悬浮液(0.084M)中。将所得混合物在RT下搅拌16h,然后用水淬灭反应。将水性层分离并用DCM反萃取。将经合并的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→EtOAc)对由此获得的粗产物进

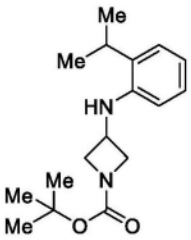
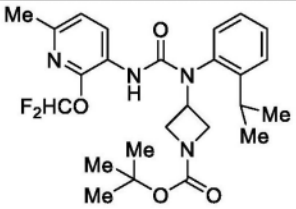
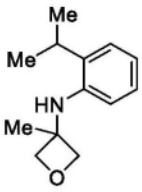
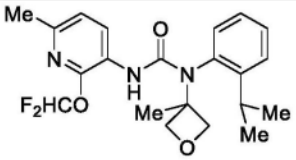
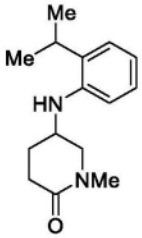
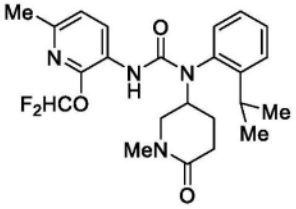
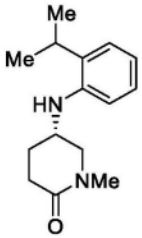
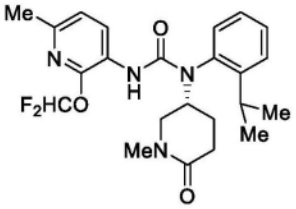
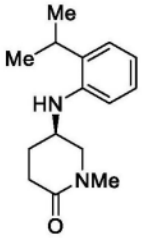
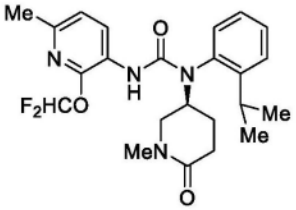
行纯化,得到呈白色固体形式的标题化合物(64%产率)。LCMS:m/z=541.1[M+Na]$^+$;^{1}H NMR (DMSO-d_6):δ=8.30(d,J=8.0Hz,1H),7.57(dd,J=7.5,1.0Hz,1H),7.50(t,J=7.5Hz,1H),7.44(t,J=72.5Hz,1H),7.35(td,J=7.5,1.5Hz,1H),7.26(dd,J=7.5,1.0Hz,1H),7.04(d,J=8.0Hz,1H),6.31(s,1H),4.36(tt,J=12.0,3.5Hz,1H),4.04~3.86(m,2H),3.09(sept,J=7.0Hz,1H),2.91~2.66(m,2H),2.31(s,3H),1.97(br d,J=12.0Hz,1H),1.73(br d,J=12.0Hz,1H),1.46~1.40(m,1H),1.34(s,9H),1.20(d,J=7.0Hz,3H),1.08(d,J=7.0Hz,3H),1.07~1.02(m,1H)。

[1190] 以类似于实施例1的方式制备以下实施例,但用必需的胺取代中间体胺5。在实施例31、实施例32、实施例33、实施例34、实施例35和实施例36中,光气(1.5当量)也用三光气(0.5当量,Sigma-Aldrich)取代。

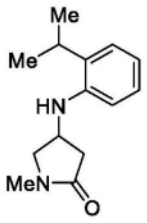
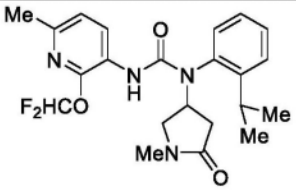
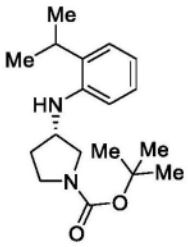
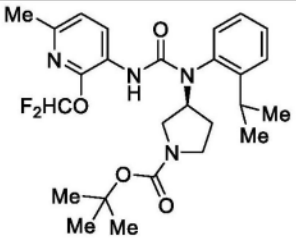
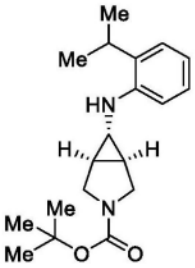
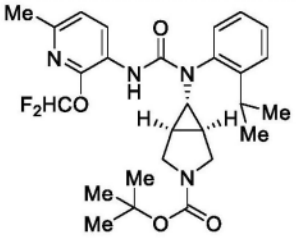
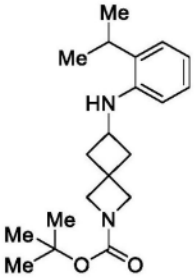
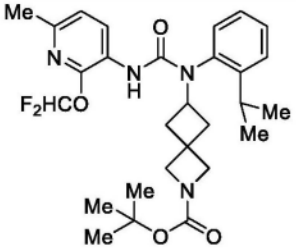
[1191]

实施例	起始胺	结构	LCMS (m/z)

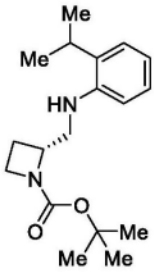
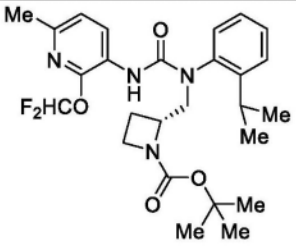
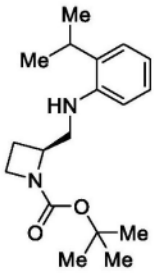
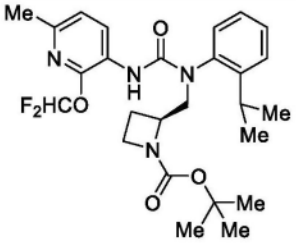
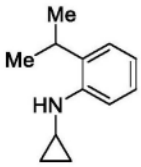
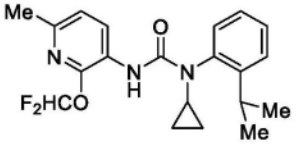
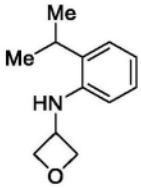
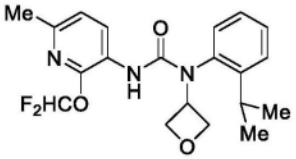
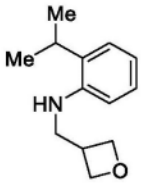
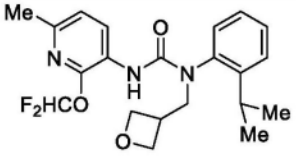
[1192]

2	 中间体胺 1	 3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯	491.1 $[M+H]^+$
3	 中间体胺 2	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)脲	405.9 $[M+H]^+$
4	 中间体胺 6	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(1-甲基-6-氧代哌啶-3-基)脲	447.1 $[M+H]^+$
5	 中间体胺 7	 (*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(1-甲基-6-氧代哌啶-3-基)脲	447.1 $[M+H]^+$
6	 中间体胺 8	 (*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(1-甲基-6-氧代哌啶-3-基)脲	447.1 $[M+H]^+$

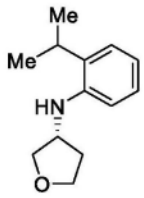
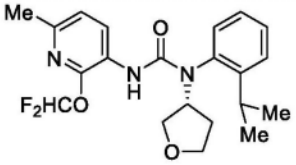
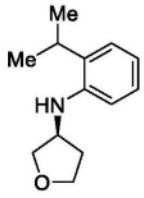
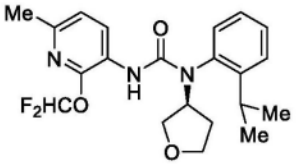
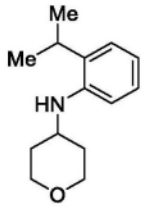
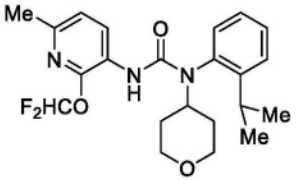
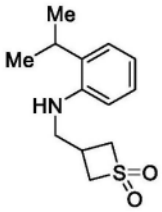
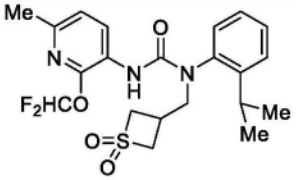
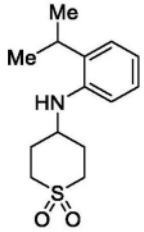
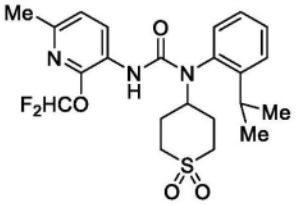
[1193]

7	 中间体胺 9	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)脲	433.1 $[M+H]^+$
8	 中间体胺 10	 (*S*)-3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	527.1 $[M+Na]^+$
9	 中间体胺 3	 (1*R*,5*S*,6*s*)-6-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯	539.1 $[M+Na]^+$
10	 中间体胺 11	 6-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯	531.1 $[M+H]^+$

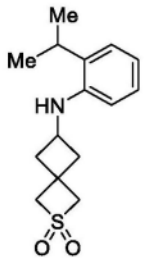
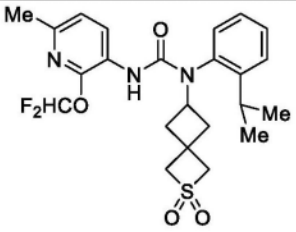
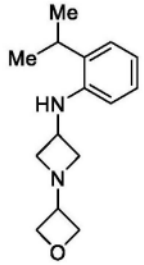
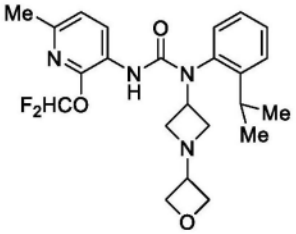
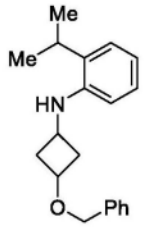
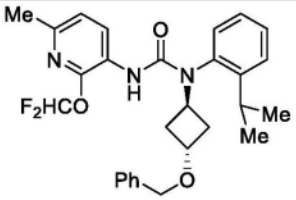
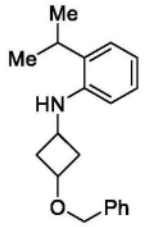
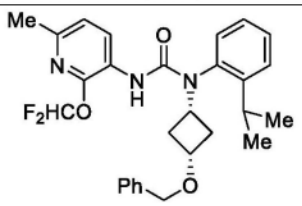
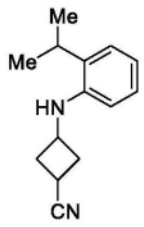
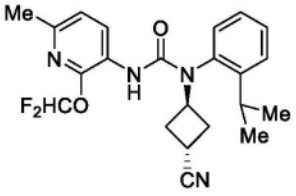
[1194]

11	 中间体胺 12	 (*R*)-2-((3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯	505.0 $[M+H]^+$
12	 中间体胺 13	 (*S*)-2-((3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯	505.0 $[M+H]^+$
13	 中间体胺 14	 1-环丙基-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	375.9 $[M+H]^+$
14	 中间体胺 15	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)脲	391.9 $[M+H]^+$
15	 中间体胺 16	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(氧杂环丁烷-3-基甲基)脲	406.1 $[M+H]^+$

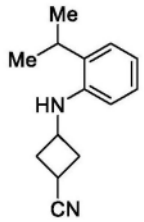
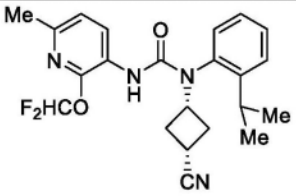
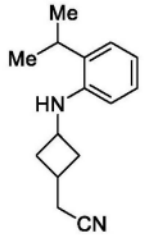
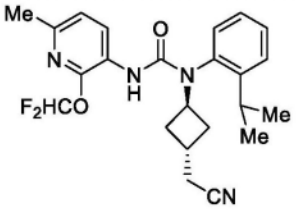
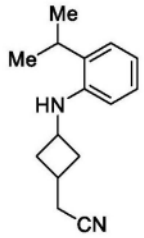
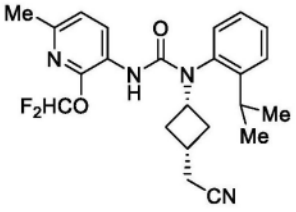
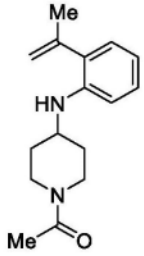
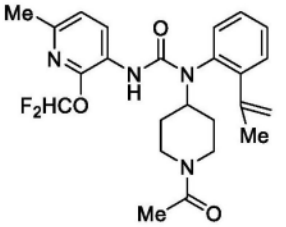
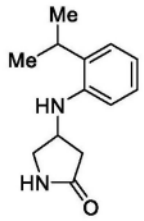
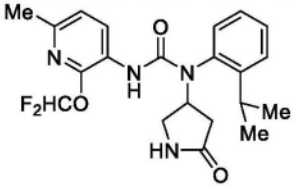
[1195]

16	 中间体胺 17	 (*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(四氢呋喃-3-基)脲	405.9 $[M+H]^+$
17	 中间体胺 18	 (*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(四氢呋喃-3-基)脲	405.9 $[M+H]^+$
18	 中间体胺 19	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)脲	419.9 $[M+H]^+$
19	 中间体胺 20	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-((1,1-二氧代硫杂环丁烷-3-基)甲基)-1-(2-异丙基苯基)脲	454.2 $[M+H]^+$
20	 中间体胺 21	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(1,1-二氧代四氢-2H-噻喃-4-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	468.0 $[M+H]^+$

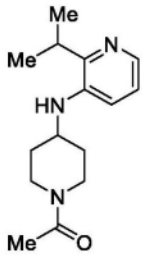
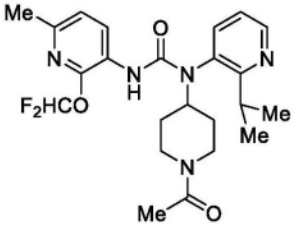
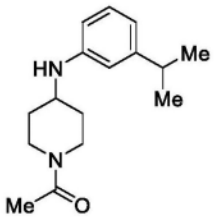
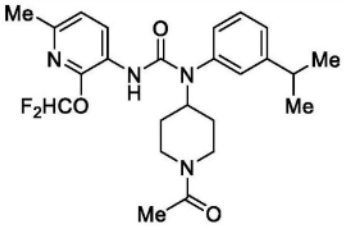
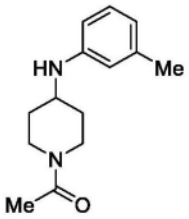
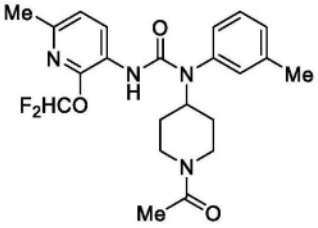
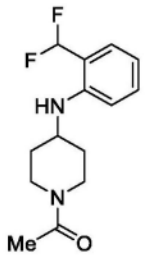
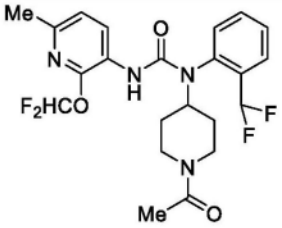
[1196]

21	 中间体胺 22	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2,2-二氧-2-硫杂螺[3.3]庚-6-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	480.2 $[M+H]^+$
22	 中间体胺 24	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(1-(氧杂环丁烷-3-基)氮杂环丁烷-3-基)脲	447.2 $[M+H]^+$
23	 中间体胺 69	 1-((1*r*,3*r*)-3-(苄氧基)环丁基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	496.0 $[M+H]^+$
24	 中间体胺 69	 1-((1*s*,3*s*)-3-(苄氧基)环丁基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	496.0 $[M+H]^+$
25	 中间体胺 70	 1-((1*r*,3*r*)-3-氰基环丁基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	415.1 $[M+H]^+$

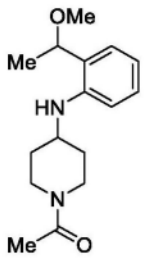
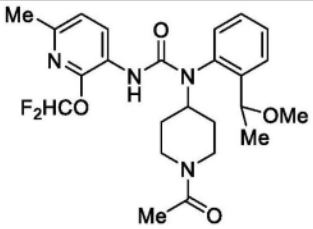
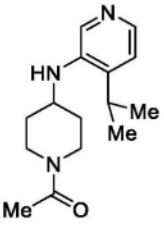
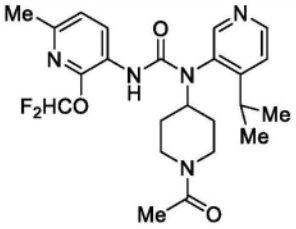
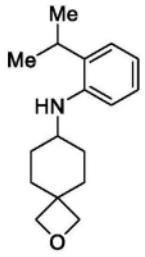
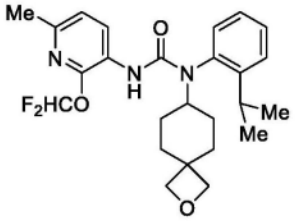
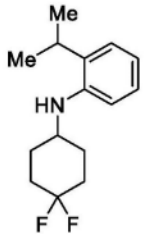
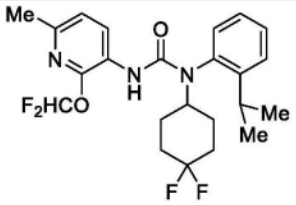
[1197]

26	 中间体胺 70	 1-((1*s*,3*s*)-3-氰基环丁基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	415.1 $[M+H]^+$
27	 中间体胺 71	 1-((1*r*,3*r*)-3-(氰基甲基)环丁基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	429.1 $[M+H]^+$
28	 中间体胺 71	 1-((1*s*,3*s*)-3-(氰基甲基)环丁基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	429.1 $[M+H]^+$
29	 中间体胺 77	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-(丙-1-烯-2-基)苯基)脲	459.0 $[M+H]^+$
30	 中间体胺 78	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(5-氧代吡咯烷-3-基)脲	419.1 $[M+H]^+$

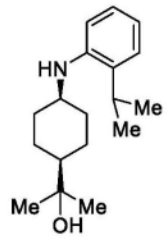
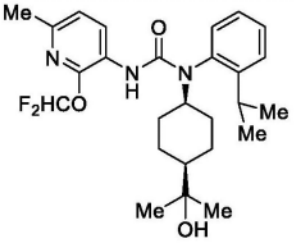
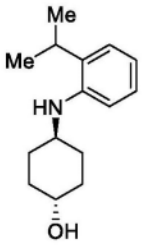
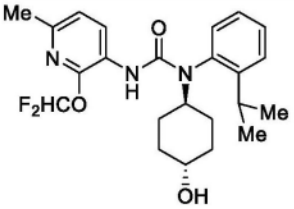
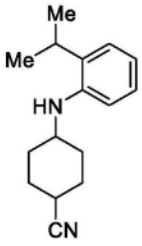
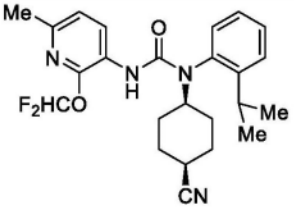
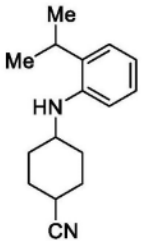
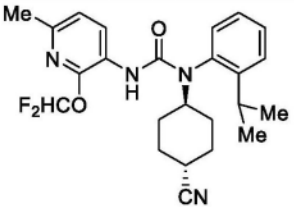
[1198]

31	 中间体胺 75	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基吡啶-3-基)脲	462.2 $[M+H]^+$
32	 中间体胺 53	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(3-异丙基苯基)脲	461.2 $[M+H]^+$
33	 中间体胺 54	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(间甲苯基)脲	433.2 $[M+H]^+$
34	 中间体胺 56	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-(二氟甲基)苯基)脲	469.2 $[M+H]^+$

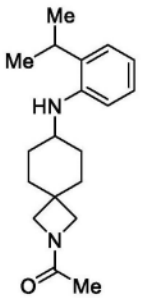
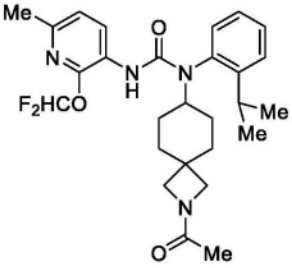
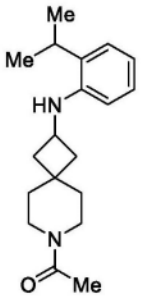
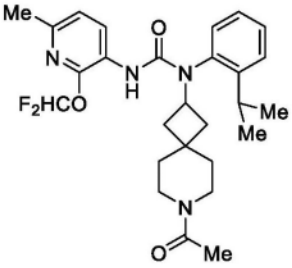
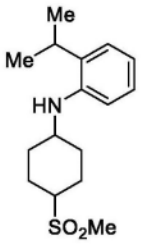
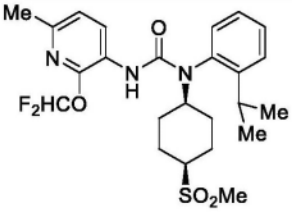
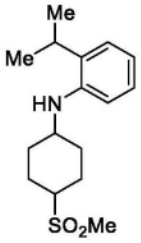
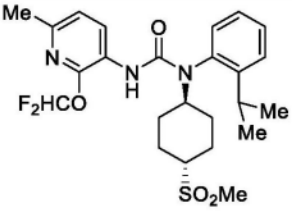
[1199]

35	 中间体胺 57	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-(1-甲氧基乙基)苯基)脲	477.3 $[M+H]^+$
36	 中间体胺 76	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(4-异丙基吡啶-3-基)脲	462.2 $[M+H]^+$
236	 中间体胺 126	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基)脲	459.8 $[M+H]^+$
237	 中间体胺 127	 1-(4,4-二氟环己基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	453.8 $[M+H]^+$

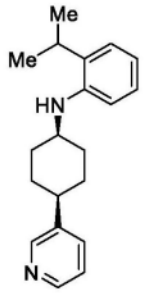
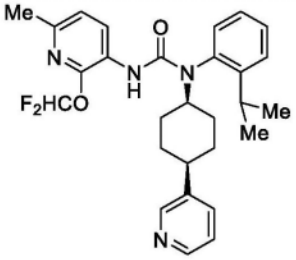
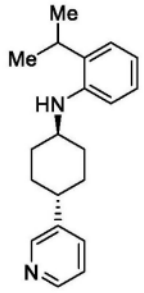
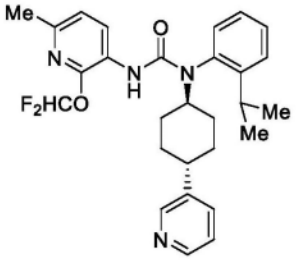
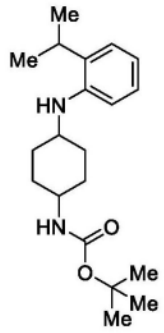
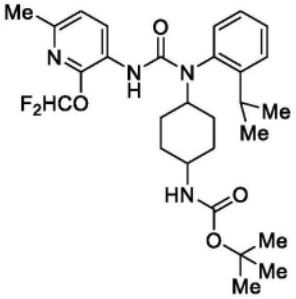
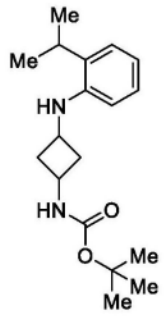
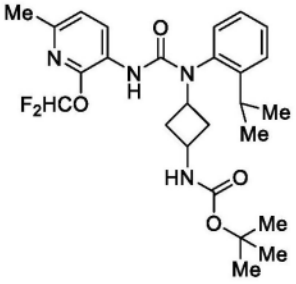
[1200]

238	 中间体胺 128	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-((1*s*,4*s*)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1-(2-异丙基苯基)脲	475.9 $[M+H]^+$
239	 中间体胺 129	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-((1*r*,4*r*)-4-羟基环己基)-1-(2-异丙基苯基)脲	433.8 $[M+H]^+$
240	 中间体胺 130	 1-((1*s*,4*s*)-4-氰基环己基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	442.8 $[M+H]^+$
241	 中间体胺 130	 1-((1*r*,4*r*)-4-氰基环己基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	442.8 $[M+H]^+$

[1201]

250	 中间体胺 133	 1-(2-乙酰基-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	500.9 $[M+H]^+$
251	 中间体胺 135	 1-(7-乙酰基-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	500.9 $[M+H]^+$
255	 中间体胺 138	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-((1*s*,4*s*)-4-(甲基磺酰基)环己基)脲	495.8 $[M+H]^+$
256	 中间体胺 138	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-((1*r*,4*r*)-4-(甲基磺酰基)环己基)脲	495.8 $[M+H]^+$

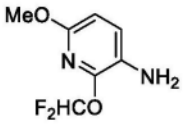
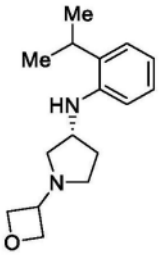
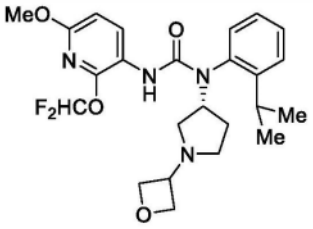
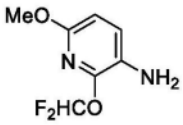
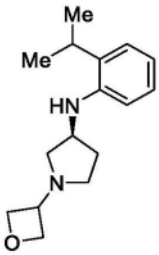
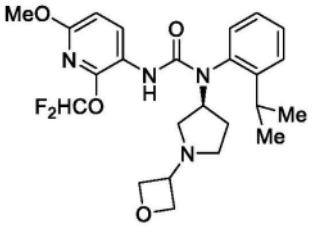
[1202]

260	 中间体胺 140	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-((1*s*,4*s*)-4-(吡啶-3-基)环己基)脲	494.9 $[M+H]^+$
261	 中间体胺 141	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-((1*r*,4*r*)-4-(吡啶-3-基)环己基)脲	494.9 $[M+H]^+$
263	 中间体胺 144	 (4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯	554.9 $[M+Na]^+$
270	 中间体胺 145	 (3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯	526.8 $[M+Na]^+$

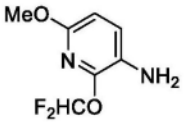
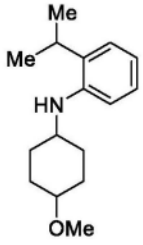
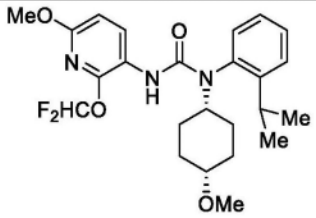
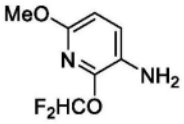
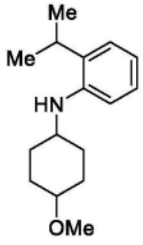
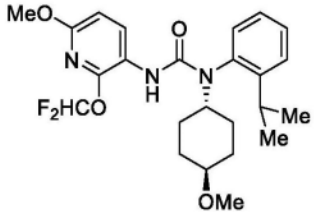
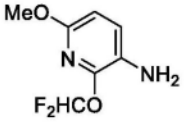
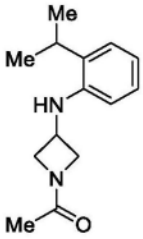
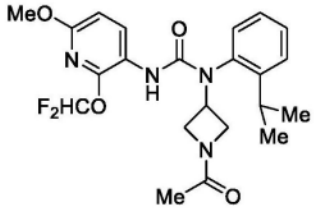
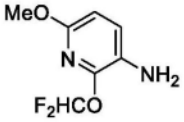
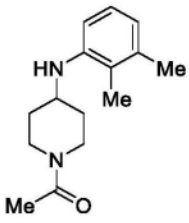
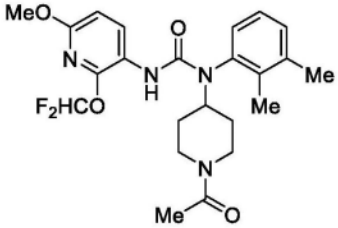
[1203] 以类似于实施例1的方式制备以下实施例,但用必需的起始胺1取代2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-胺,并用必需的起始胺2取代中间体胺5。在实施例41、实施例42、实施例43、实施例44、实施例45、实施例46、实施例47、实施例48、实施例49、实施例50、实施例51、实施例52、实施例53、实施例54、实施例55、实施例56、实施例57、实施例58、实施例59、实施例60、实施例61、实施例62、实施例310、实施例311、实施例312、实施例313和实施例314中,光气(1.5当量)也用三光气(0.5当量,Sigma-Aldrich)取代。在实施例53、实施例61、实施例310和实施例313中,将反应在40℃下再加热2天。在实施例46、实施例47、实施例48、实施例

49、实施例56、实施例57、实施例58、实施例59、实施例60和实施例312中，将反应在40℃下再加热7天。

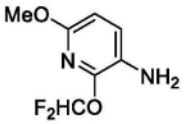
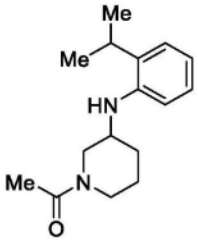
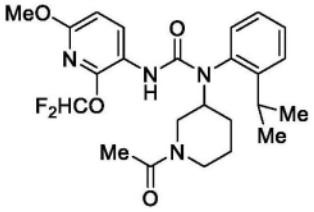
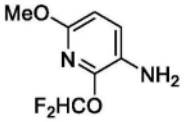
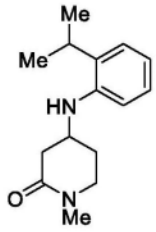
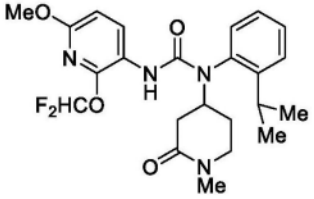
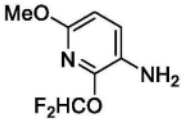
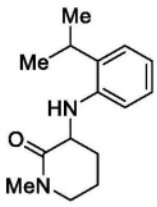
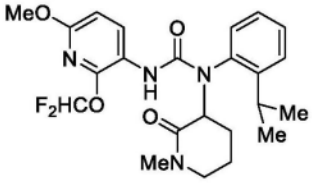
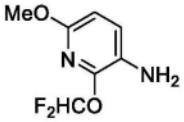
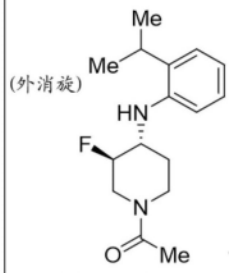
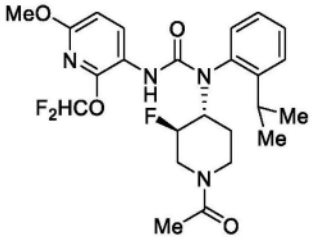
[1204]

实施例	起始胺 1	起始胺 2	结构	LCMS (m/z)
37	 中间体胺 95	 中间体胺 25	 (*R*)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)脲	477.1 $[M+H]^+$
38	 中间体胺 95	 中间体胺 26	 (*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)脲	477.1 $[M+H]^+$

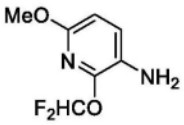
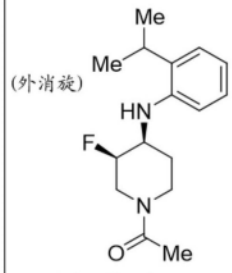
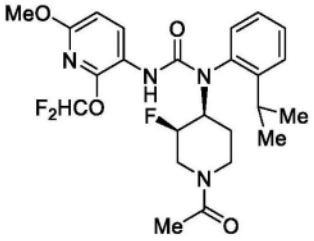
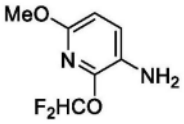
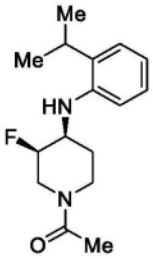
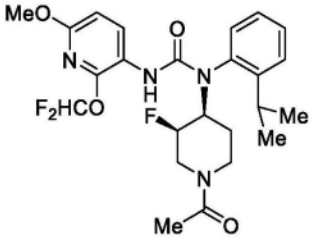
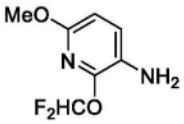
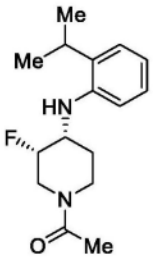
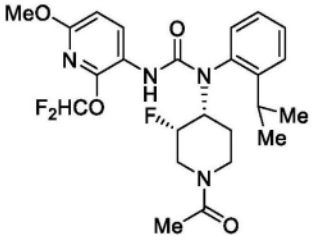
[1205]

39	 中间体胺 95	 中间体胺 72	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-((1*s*,4*s*)-4-甲氧基环己基)脲	464.1 $[M+H]^+$
40	 中间体胺 95	 中间体胺 72	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基环己基)脲	464.1 $[M+H]^+$
41	 中间体胺 95	 中间体胺 79	 1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	449.2 $[M+H]^+$
42	 中间体胺 95	 中间体胺 55	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2,3-二甲基苯基)脲	463.2 $[M+H]^+$

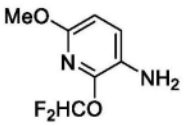
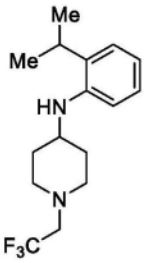
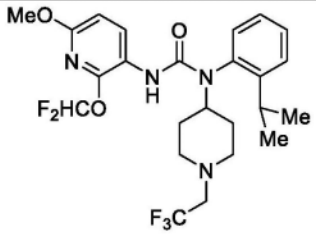
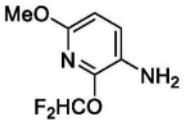
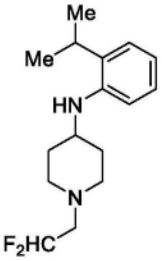
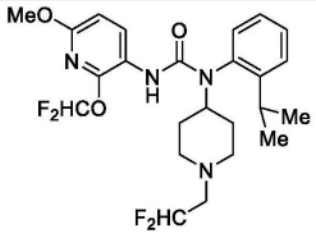
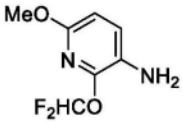
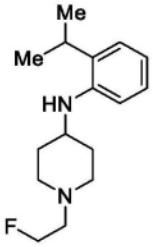
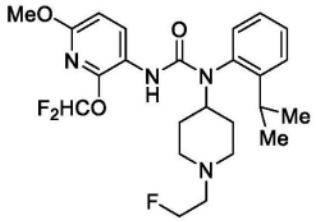
[1206]

43	 中间体胺 95	 中间体胺 32	 1-(1-乙酰基哌啶-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	477.3 $[M+H]^+$
44	 中间体胺 95	 中间体胺 33	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(1-甲基-2-氧代哌啶-4-基)脲	463.2 $[M+H]^+$
45	 中间体胺 95	 中间体胺 34	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(1-甲基-2-氧代哌啶-3-基)脲	463.2 $[M+H]^+$
46	 中间体胺 95	 中间体胺 81	 外消旋-1-((3*R*,4*R*)-1-乙酰基-3-氟哌啶-4-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	495.3 $[M+H]^+$

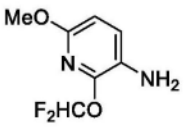
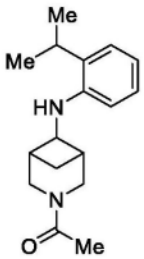
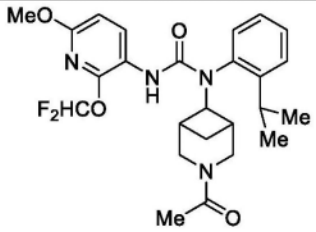
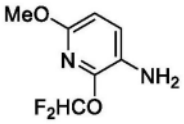
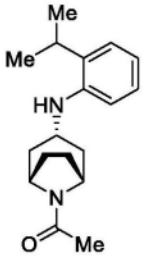
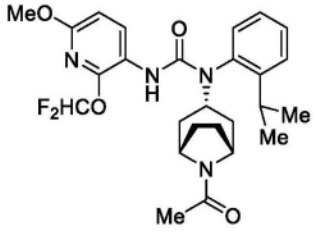
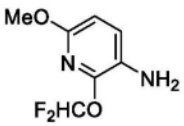
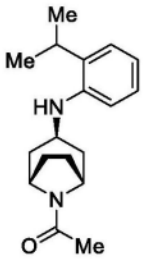
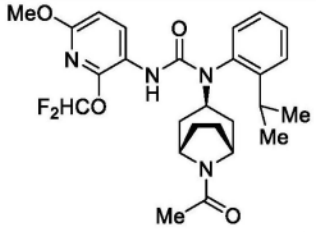
[1207]

47	 中间体胺 95	 中间体胺 82	 外消旋-1-((3*R*,4*S*)-1-乙酰基-3-氟哌啶-4-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	495.3 $[M+H]^+$
48	 中间体胺 95	 中间体胺 83	 1-((3*R*,4*S*)-1-乙酰基-3-氟哌啶-4-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	495.3 $[M+H]^+$
49	 中间体胺 95	 中间体胺 84	 1-((3*S*,4*R*)-1-乙酰基-3-氟哌啶-4-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	495.2 $[M+H]^+$

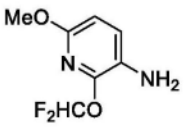
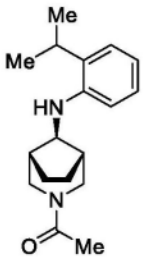
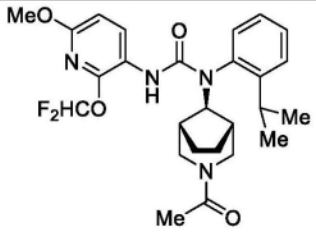
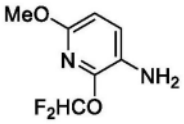
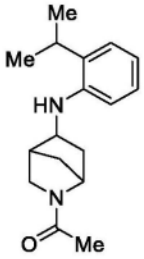
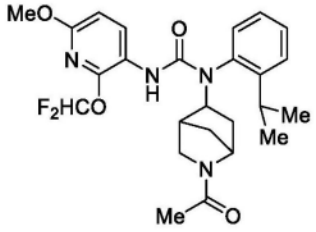
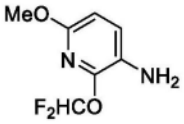
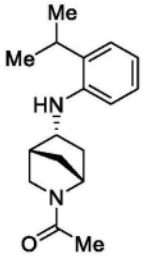
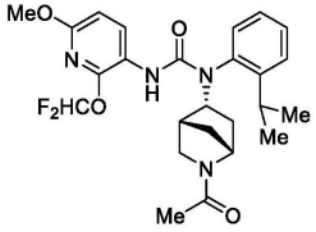
[1208]

50	 中间体胺 95	 中间体胺 39	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)脲	517.2 $[M+H]^+$
51	 中间体胺 95	 中间体胺 40	 1-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	499.3 $[M+H]^+$
52	 中间体胺 95	 中间体胺 41	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	481.3 $[M+H]^+$

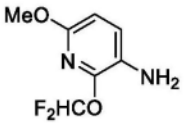
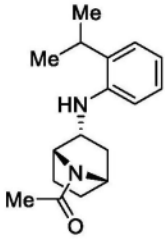
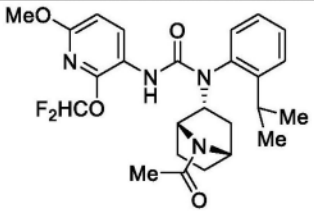
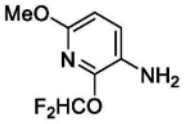
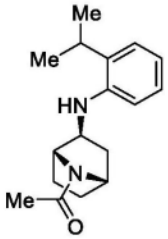
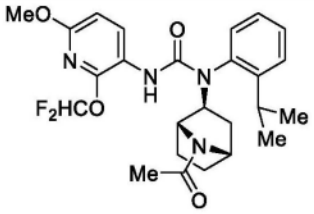
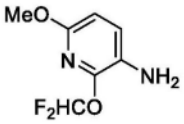
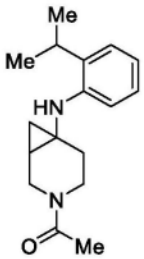
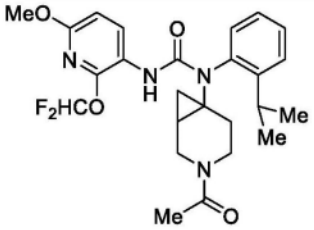
[1209]

53	 中间体胺 95	 中间体胺 85	 1-(3-乙酰基-3-氮杂二环[3.1.1]庚-6-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	489.3 $[M+H]^+$
54	 中间体胺 95	 中间体胺 86	 1-((1*R*,3*s*,5*S*)-8-乙酰基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	503.3 $[M+H]^+$
55	 中间体胺 95	 中间体胺 87	 1-((1*R*,3*r*,5*S*)-8-乙酰基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	503.3 $[M+H]^+$

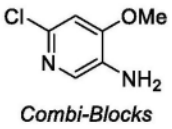
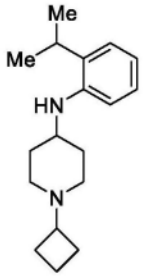
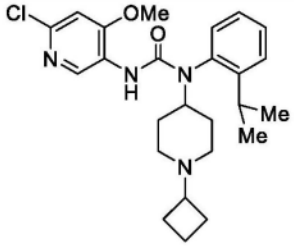
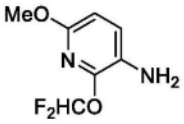
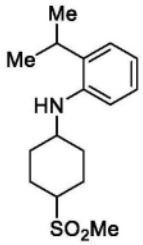
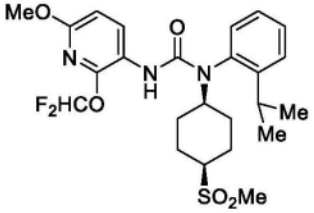
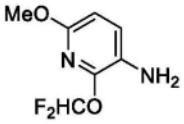
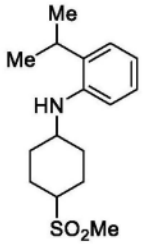
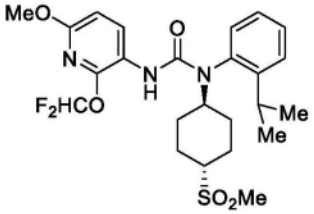
[1210]

56	 中间体胺 95	 中间体胺 88	 1-((1*R*,5*S*,8*s*)-3-乙酰基-3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	503.3 $[M+H]^+$
57	 中间体胺 95	 中间体胺 89	 1-(2-乙酰基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	489.3 $[M+H]^+$
58	 中间体胺 95	 中间体胺 90	 1-((1*R*,4*R*,5*R*)-2-乙酰基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	489.2 $[M+H]^+$

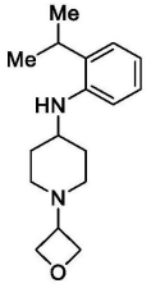
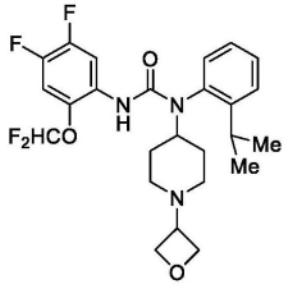
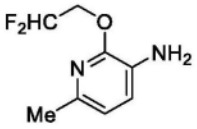
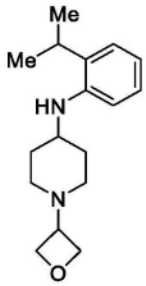
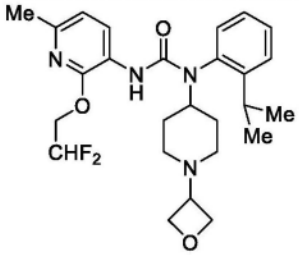
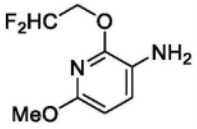
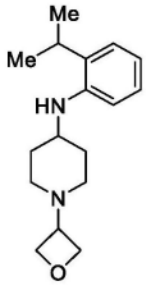
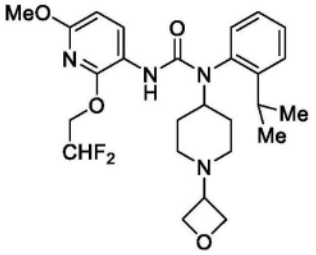
[1211]

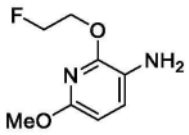
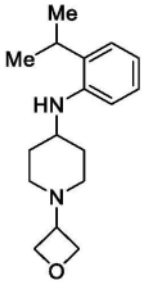
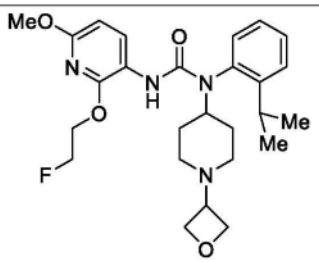
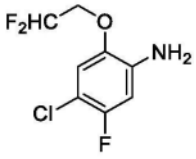
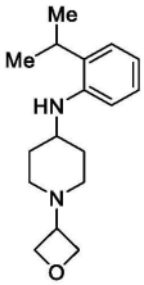
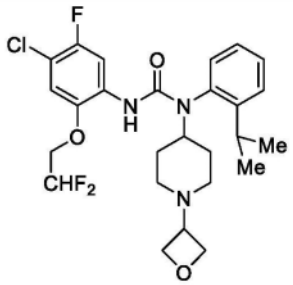
59	 中间体胺 95	 中间体胺 91	 外消旋-1-((1*R*,2*R*,4*S*)-7-乙酰基-7-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	489.2 $[M+H]^+$
60	 中间体胺 95	 中间体胺 92	 外消旋-1-((1*R*,2*S*,4*S*)-7-乙酰基-7-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	489.2 $[M+H]^+$
61	 中间体胺 95	 中间体胺 93	 1-(3-乙酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-6-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	489.3 $[M+H]^+$

[1212]

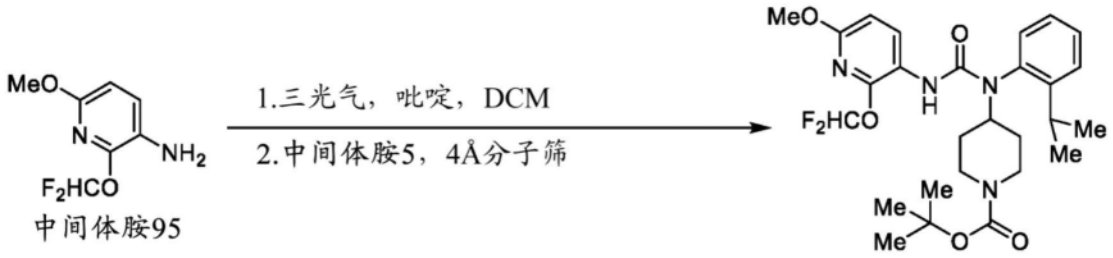
62	 Combi-Blocks	 中间体胺 28	 3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(1-环丁基哌啶-4-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	457.2, 459.2 $[M+H]^+$
257	 中间体胺 95	 中间体胺 138	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-((1*s*,4*s*)-4-(甲基磺酰基)环己基)脲	512.1 $[M+H]^+$
258	 中间体胺 95	 中间体胺 138	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-((1*r*,4*r*)-4-(甲基磺酰基)环己基)脲	512.1 $[M+H]^+$

[1213]

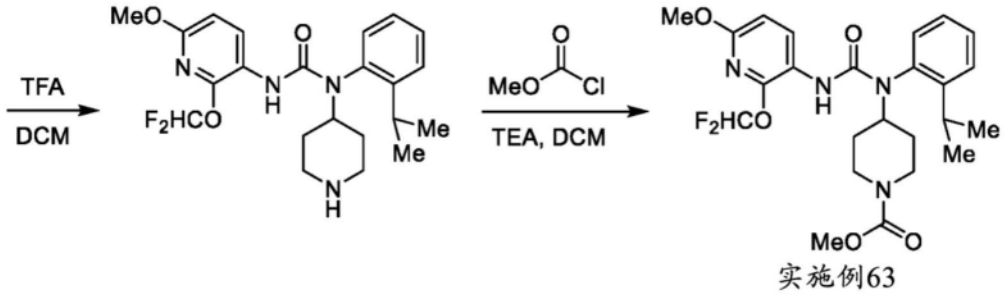
310	中间体胺 101	 中间体胺 162	 3-(2-(二氟甲氧基)-4,5-二氟苯基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)脲	496.2 $[M+H]^+$
311	 中间体胺 163	 中间体胺 162	 3-(2-(2,2-二氟乙氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)脲	489.2 $[M+H]^+$
312	 中间体胺 107	 中间体胺 162	 3-(2-(2,2-二氟乙氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)脲	505.3 $[M+H]^+$

	313	 中间体胺 164	 中间体胺 162	 3-(2-(2-氟乙氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)脲	487.3 $[M+H]^+$
[1214]	314	 中间体胺 165	 中间体胺 162	 3-(4-氯-2-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟苯基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)脲	526.2 $[M+H]^+$

[1215] 实施例63:4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)哌啶-1-甲酸甲酯的制备



[1216]



[1217] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将中间体胺95(1当量)和吡啶(3当量,Sigma-Aldrich)合并在二氯甲烷(0.41M)中。然后在RT下向其中一次性添加三光气(0.5当量,Sigma-Aldrich),并将所得溶液在RT下搅拌30min。然后在0℃下向该混合物中添加中间体胺5(1当量)和新鲜活化的4Å分子筛。将所得悬浮液温热至RT并在RT下搅拌16h,

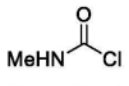
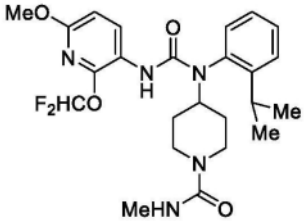
然后用水淬灭反应。将水性层分离并用DCM反萃取。将经合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:95:5(v/v)H_2O:MeCN→MeCN)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色固体形式的4-(3-(2—(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(37%产率)。

[1218] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将来自前一步骤的4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1当量)溶解在二氯甲烷(0.15M)中。然后向该溶液中添加三氟乙酸(150当量,Sigma-Aldrich),并将所得反应混合物在RT下搅拌20min。然后将挥发物在真空中通过与甲苯和庚烷的连续共沸蒸馏去除。然后将由此获得的残余物在EtOAc和饱和$NaHCO_3$水溶液之间分配。将水层分离并用EtOAc反萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(哌啶-4-基)脲(77%产率)。

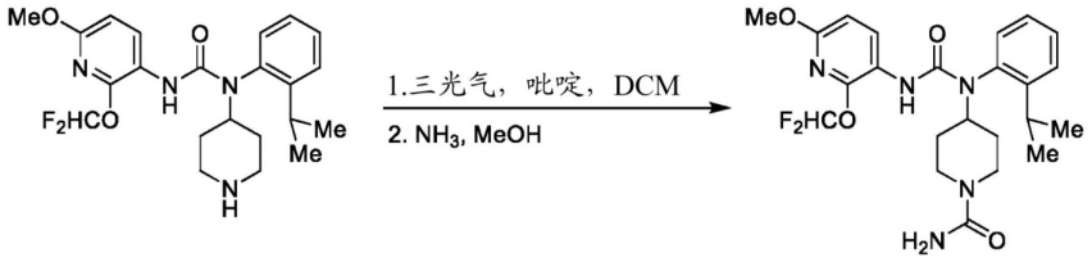
[1219] 步骤3:在配备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将来自前一步骤的3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(哌啶-4-基)脲(1当量)和三乙胺(3当量,Sigma-Aldrich)合并在二氯甲烷(0.063M)中。然后历经5min的时段向其中纯净地并逐滴地添加氯甲酸甲酯(2当量,Sigma-Aldrich)。在RT下搅拌2h之后,将反应用水淬灭并用DCM萃取。将经合并的有机萃取物进一步用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:9:1(v/v)H_2O:MeCN→MeCN)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的标题化合物(40%产率)。LCMS:m/z=493.2$[M+H]^+$;^{1}H NMR(甲醇-d_4):δ=8.06(d,J=8.4Hz,1H),7.56~7.17(m,5H),6.53(d,J=8.4Hz,1H),4.47~4.39(m,1H),4.19~4.11(m,2H),3.82(s,3H),3.63(s,3H),3.24~3.18(m,1H),2.89(br s,2H),2.08(br d,J=12.4Hz,1H),1.83(br d,J=12.4Hz,1H),1.63~1.55(m,1H),1.29~1.17(m,7H)。

[1220] 以类似于实施例63的方式制备以下实施例,但用必需的亲电子试剂取代氯甲酸甲酯。

[1221]

实施例	起始亲电子试剂	结构	LCMS (m/z)
64	 Combi-Blocks	 4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺	492.3 $[M+H]^+$

[1222] 实施例65:4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)哌啶-1-甲酰胺

[1223] 

实施例65

[1224] 在配备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(哌啶-4-基)脲(1当量,实施例63,步骤2)和吡啶(3当量,Sigma-Aldrich)合并在二氯甲烷(0.046M)中。然后在0℃下向其中依次并分批添加三光气(0.35当量,Sigma-Aldrich)和氨(7M甲醇溶液,3当量,Sigma-4ldrich)。将所得混合物首先历经10min温热至RT,然后在50℃下加热1h。然后在真空中去除挥发物,并通过反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:9:1(v/v)H_2O:MeCN→MeCN)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的标题化合物(54%产率)。LCMS:m/z=478.2$[M+H]^+$;^1H NMR(甲醇-d_4):δ=8.05(d,J=8.7Hz,1H),7.60~7.12(m,5H),6.54(d,J=8.7Hz,1H),4.52~4.43(m,1H),4.11~4.01(m,2H),3.82(s,3H),3.22(sept,J=6.9Hz,1H),2.88(td,J=10.8,2.7Hz,2H),2.08(br d,J=12.3Hz,1H),1.82(br d,J=12.3Hz,1H),1.59(qd,J=12.0,3.9Hz,1H),1.30~1.20(m,7H)。

[1225] 实施例66:1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲的制备

[1226]

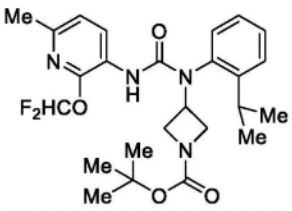
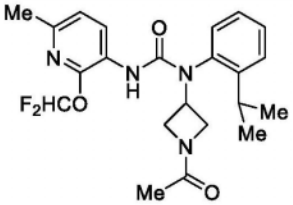
实施例1 实施例66

[1227] 在配备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将实施例1(1当量)溶解在二氯甲烷(0.15M)中。然后向该溶液中添加三氟乙酸(150当量,Sigma-Aldrich),并将所得反应混合物在RT下搅拌20min。然后将挥发物在真空中通过与甲苯和庚烷的连续共沸蒸馏去除。然后将由此获得的残余物在EtOAc和饱和$NaHCO_3$水溶液之间分配。将水层分离并用EtOAc反萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。然后将由此获得的粗品3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(哌啶-4-基)脲再溶解在二氯甲烷(0.04M)中,并依次添加N,N-二异丙基乙胺(3当量,Sigma-Aldrich)和乙酰氯(1.8当量,Sigma-Aldrich)。在RT下搅拌40min之后,将反应用水淬灭并用DCM萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的标题化合物(83%产率)。LCMS:m/z=461.1$[M+H]^+$;^1H NMR(DMSO-d_6):δ=8.30(d,J=8.5Hz,1H),7.58(d,J=9.0Hz,1H),7.50(t,J=8.0Hz,1H),7.44(t,J=73.0Hz,1H),7.35(t,J=7.5Hz,1H),7.25(d,J=7.5Hz,1H),7.04(d,J=8.5Hz,1H),6.32

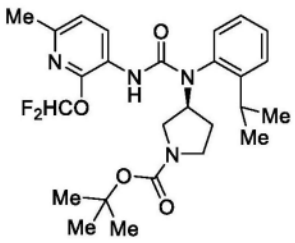
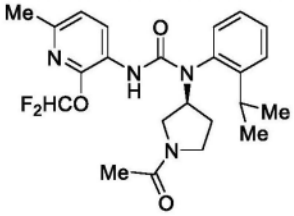
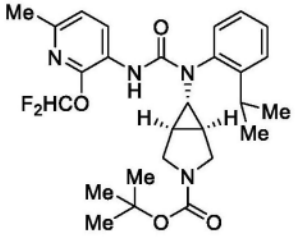
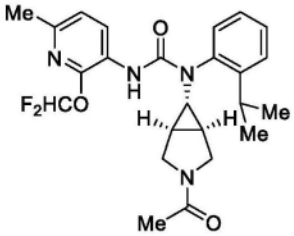
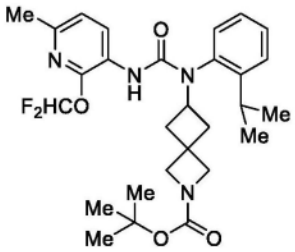
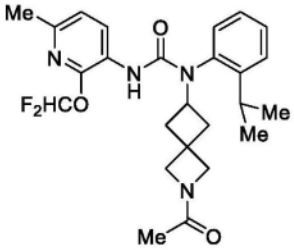
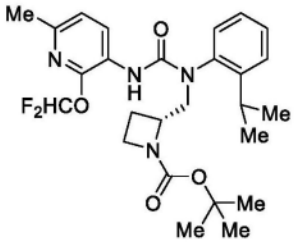
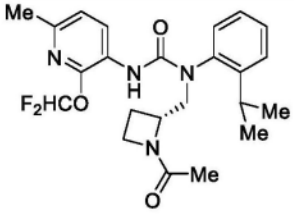
(s,1H),4.46～4.39(m,2H),3.87～3.81(m,1H),3.12～3.07(m,2H),2.57～2.53(m,1H),2.31(s,3H),2.04～2.00(m,1H),1.94(s,1.5H,旋转异构体A),1.91(s,1.5H,旋转异构体B),1.76～1.74(m,1H),1.56～1.32(m,1H),1.22(d,J＝7.0Hz,1.5H,旋转异构体A),1.20(d,J＝7.0Hz,1.5H,旋转异构体B),1.19～0.96(m,4H)。

[1228] 以类似于实施例66的方式制备以下实施例,但用必需的氨基甲酸酯取代实施例1。在实施例266、实施例267和实施例271中,仅使用0.8当量的乙酰氯来最小化双酰化产物的形成。在实施例268中,乙酰氯(1.8当量)也用1,3-噻唑-2-碳酰氯(1.1当量,Combi-Blocks)取代。

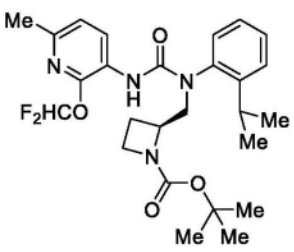
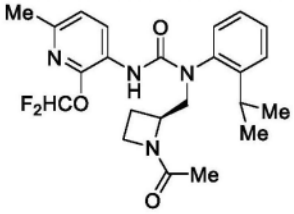
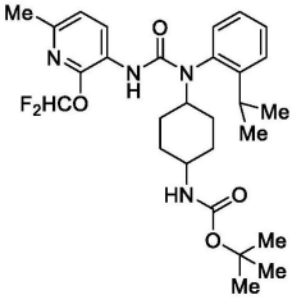
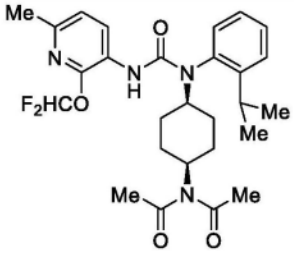
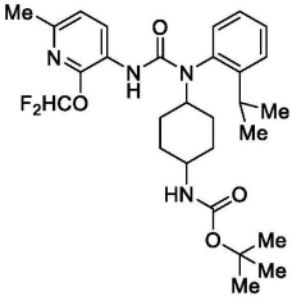
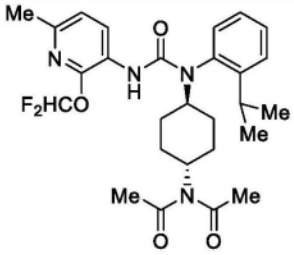
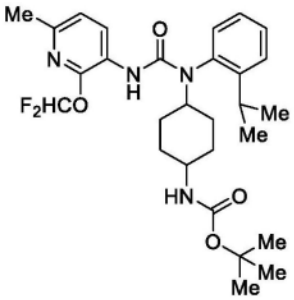
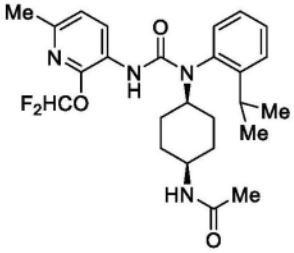
[1229]

实施例	起始氨基甲酸酯	结构	LCMS (m/z)
67	 实施例 2	 1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	432.8 $[M+H]^+$

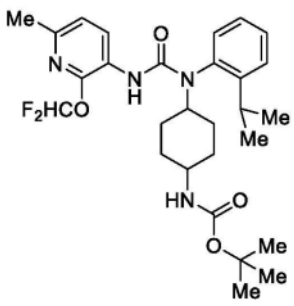
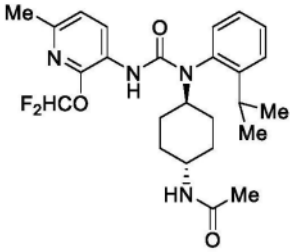
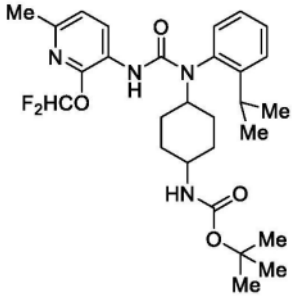
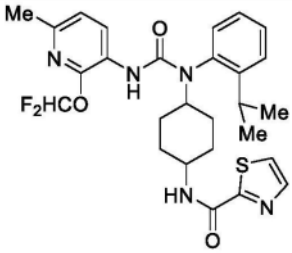
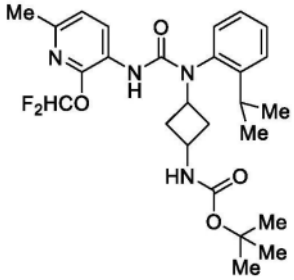
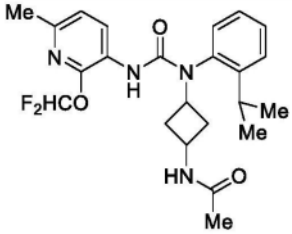
[1230]

68	 实施例 8	 (*S*)-1-(1-乙酰基吡咯烷-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	447.1 $[M+H]^+$
69	 实施例 9	 1-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-乙酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-6-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	459.1 $[M+H]^+$
70	 实施例 10	 1-(2-乙酰基-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	473.1 $[M+H]^+$
71	 实施例 11	 (*R*)-1-((1-乙酰基氮杂环丁烷-2-基)甲基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	447.1 $[M+H]^+$

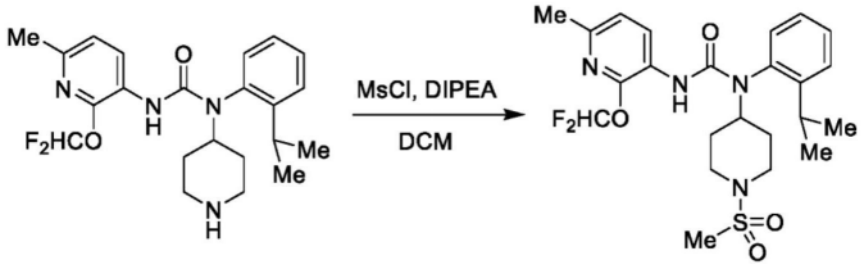
[1231]

72	 实施例 12	 (*S*)-1-((1-乙酰基氮杂环丁烷-2-基)甲基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	447.1 $[M+H]^+$
264	 实施例 263	 N-乙酰基-N-((1*s*,4*s*)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)-环己基)乙酰胺	517.2 $[M+H]^+$
265	 实施例 263	 N-乙酰基-N-((1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)-环己基)乙酰胺	517.2 $[M+H]^+$
266	 实施例 263	 N-((1*s*,4*s*)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己基)乙酰胺	475.1 $[M+H]^+$

[1232]

267	 实施例 263	 N-((1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己基)乙酰胺	475.1 $[M+H]^+$
268	 实施例 263	 N-(4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己基)噻唑-2-甲酰胺	544.1 $[M+H]^+$
271	 实施例 270	 N-(3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁基)乙酰胺	446.8 $[M+H]^+$

[1233] 实施例73:3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)脲的制备

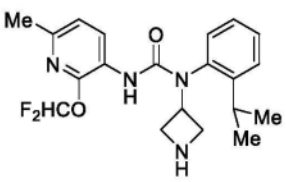
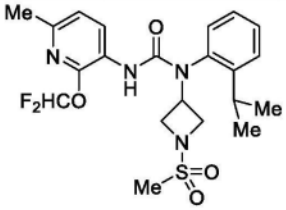
[1234] 
MsCl, DIPEA
DCM
实施例73

[1235] 在配备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(哌啶-4-基)脲(1当量,实施例66,步骤1)和N,N-二异丙基乙胺(3当量,Sigma-Aldrich)合并在二氯甲烷(0.04M)中。然后向其中添加甲磺酰氯(1.2当量,Sigma-Aldrich)。在RT下搅拌5min之后,将反应用水淬灭并用DCM萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的标题

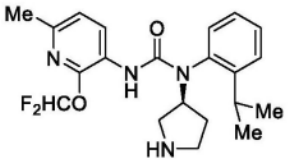
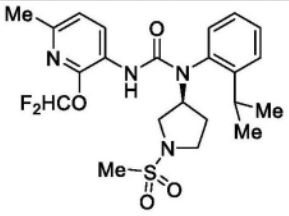
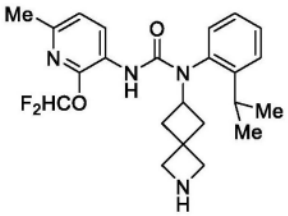
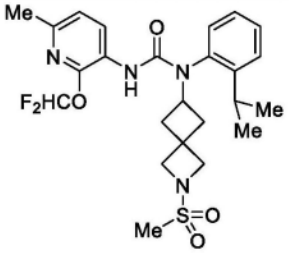
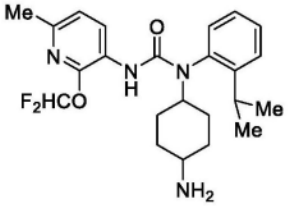
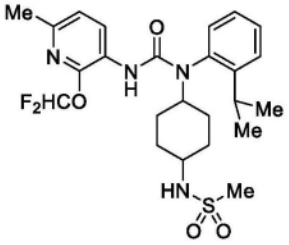
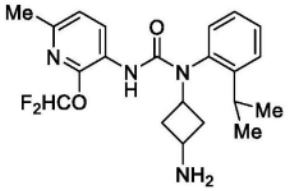
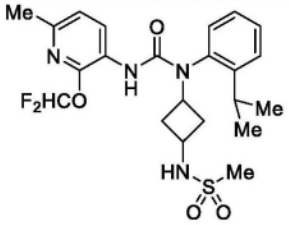
化合物(84%产率)。LCMS:m/z=497.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.29(d,J=8.5Hz,1H),7.58(dd,J=8.0,1.5Hz,1H),7.52(t,J=8.0Hz,1H),7.44(t,J=73.0Hz,1H),7.37(td,J=7.5,1.5Hz,1H),7.28(dd,J=8.0,1.5Hz,1H),7.05(d,J=8.0Hz,1H),6.35(s,1H),4.32(tt,J=12.0,3.5Hz,1H),3.62~3.55(m,2H),3.09(七重峰,J=7.0Hz,1H),2.84~2.80(m,5H),2.31(s,3H),2.14~2.09(m,1H),1.87~1.82(m,1H),1.63(qd,J=12.0,4.0Hz,1H),1.25(qd,J=12.5,4.5Hz,1H),1.22(d,J=7.0Hz,3H),1.09(d,J=7.0Hz,3H)。

[1236] 以类似于实施例73的方式制备以下实施例,但用必需的胺取代3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(哌啶-4-基)脲。

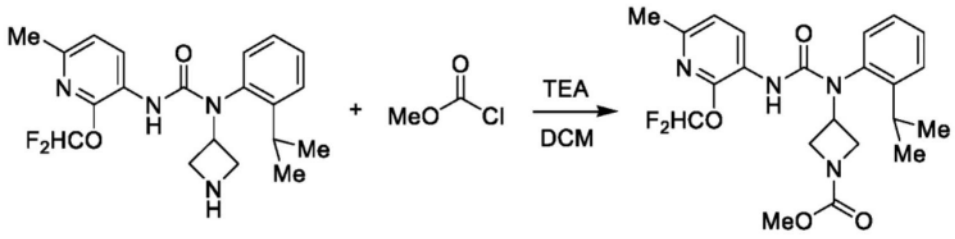
[1237]

实施例	起始胺	结构	LCMS (m/z)
74	 实施例 67，步骤 1	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)脲	469.1 $[M+H]^+$

[1238]

75	 实施例 68，步骤 1	 (*S*)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)脲	483.0 $[M+H]^+$
76	 实施例 70，步骤 1	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(2-(甲基磺酰基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)脲	509.1 $[M+H]^+$
269	 实施例 268，步骤 1	 N-(4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己基)甲烷磺酰胺	510.8 $[M+H]^+$
272	 实施例 271，步骤 1	 N-(3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁基)甲烷磺酰胺	482.8 $[M+H]^+$

[1239] 实施例77：3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)氮杂环丁烷-1-甲酸甲酯

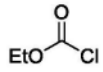
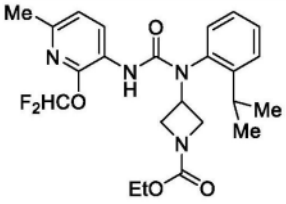
[1240] 

实施例77

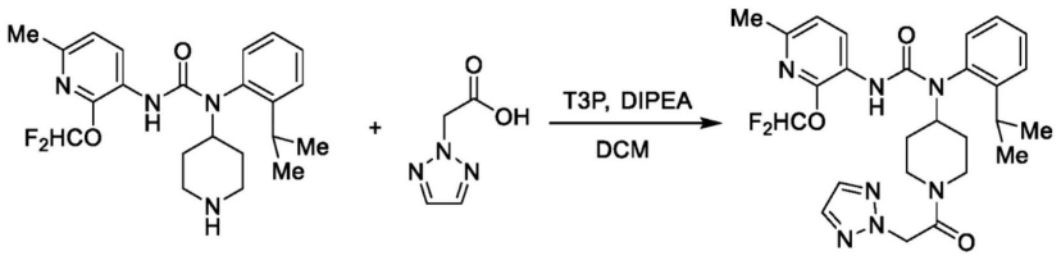
[1241] 在配备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将1-(氮杂环丁烷-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲(1当量,实施例67,步骤1)和三乙胺(3当量,Sigma-Aldrich)合并在二氯甲烷(0.03M)中。然后在0℃下历经5min的时段向其中纯净地并逐滴地添加氯甲酸甲酯(1.1当量,Sigma-Aldrich)。在0℃下搅拌2h之后,将反应用水淬灭并用DCM萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:9:1(v/v)H_2O:MeCN→MeCN)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的标题化合物(34%产率)。LCMS:m/z=449.2[M+H]$^+$;^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.17(d,J=7.8Hz,1H),7.61~7.51(m,2H),7.48(t,J=72.0Hz,1H),7.41~7.37(m,2H),7.06(d,J=8.1Hz,1H),6.59(s,1H),4.92~4.86(m,1H),4.13~4.08(m,2H),3.91~3.86(m,1H),3.73~3.68(m,1H),3.51(s,3H),2.98(sept,J=6.9Hz,1H),2.33(s,3H),1.12(d,J=6.9Hz,6H)。

[1242] 以类似于实施例77的方式制备以下实施例,但用必需的亲电子试剂取代氯甲酸甲酯。

[1243]

实施例	起始亲电子试剂	结构	LCMS (m/z)
78	 Sigma-Aldrich	 3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)氮杂环丁烷-1-甲酸乙酯	463.2 $[M+H]^+$

[1244] 实施例79:1-(1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)哌啶-4-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲的制备

[1245] 

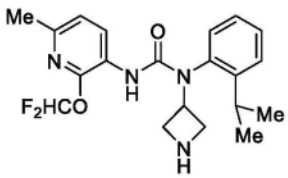
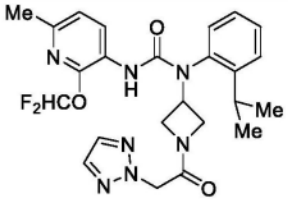
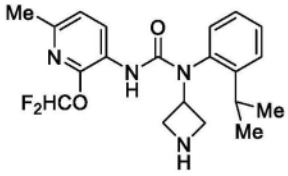
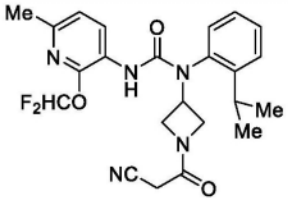
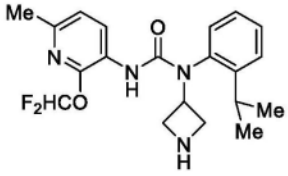
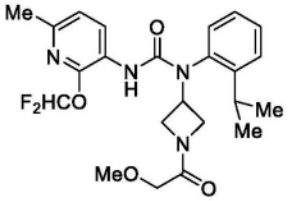
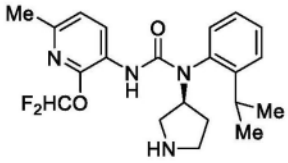
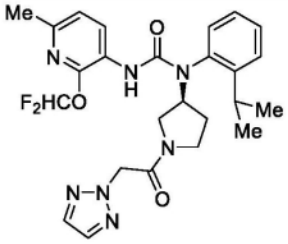
实施例79

[1246] 在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(哌啶-4-基)脲(1当量,实施例66,步骤1)、2-(三唑-2-基)乙酸

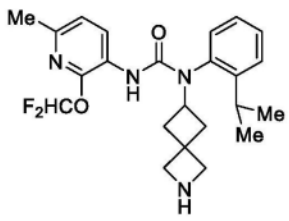
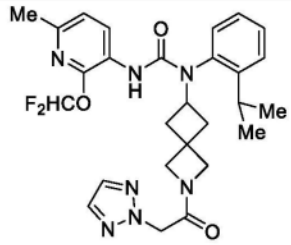
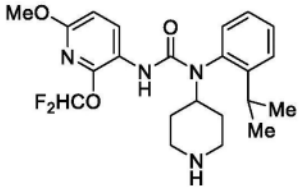
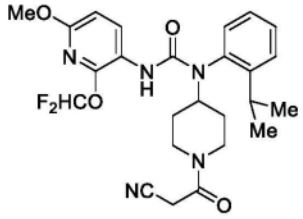
(2当量,Combi-Blocks)和N,N-二异丙基乙胺(3当量,Sigma-Aldrich)合并在二氯甲烷(0.04M)中。然后向该反应混合物中添加丙基膦酸酐(50％w/w EtOAc溶液,4当量,Sigma-Aldrich),并将所得溶液在RT下搅拌2h。然后将反应用水淬灭并用DCM萃取。将经合并的有机萃取物进一步用1MNaOH水溶液、水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的标题化合物(71％产率)。LCMS:m/z＝528.1$[M+H]^+$;^1H NMR(DMSO-d_6):δ＝8.31(dd,J＝8.0,2.0Hz,1H),7.76(s,1H),7.73(s,1H),7.59(d,J＝8.0Hz,1H),7.52(t,J＝8.0Hz,1H),7.44(t,J＝73.0Hz,1H),7.39～7.35(m,1H),7.26(t,J＝6.5Hz,1H),7.05(d,J＝8.0Hz,1H),6.33(br s,1H),5.57～5.37(m,2H),4.96～4.32(m,2H),3.94～3.87(m,1H),3.16～3.08(m,2H),2.70～2.65(m,2H),2.31(s,3H),2.07～2.01(m,1H),1.82～1.73(m,1H),1.61～1.43(m,1H),1.24(d,J＝7.0Hz,1.5H,旋转异构体A),1.21(d,J＝7.0Hz,1.5H,旋转异构体B),1.09(d,J＝7.0Hz,3H)。

[1247] 以类似于实施例79的方式制备以下实施例,但用必需的胺取代3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(哌啶-4-基)脲。在实施例81和实施例85中,2-(三唑-2-基)乙酸和丙基膦酸酐也分别用氰基乙酸(Sigma-Aldrich)和HATU(Chem-Impex)取代。在实施例82中,2-(三唑-2-基)乙酸也用甲氧基乙酸(Sigma-Aldrich)取代。

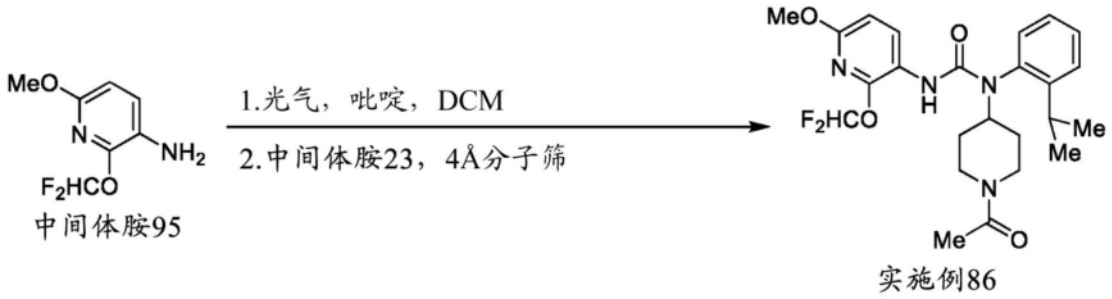
[1248]

实施例	起始胺	结构	LCMS (m/z)
80	 实施例 67，步骤 1	 1-(1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)氮杂环丁烷-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	500.2 $[M+H]^+$
81	 实施例 67，步骤 1	 1-(1-(2-氰基乙酰基)氮杂环丁烷-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	458.2 $[M+H]^+$
82	 实施例 67，步骤 1	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(1-(2-甲氧基乙酰基)氮杂环丁烷-3-基)脲	463.2 $[M+H]^+$
83	 实施例 68，步骤 1	 (*S*)-1-(1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)吡咯烷-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	514.1 $[M+H]^+$

[1249]

84	 实施例 70，步骤 1	 1-(2-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	540.2 $[M+H]^+$
85	 实施例 63，步骤 2	 1-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-4-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	502.2 $[M+H]^+$

[1250] 实施例86:1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲的制备

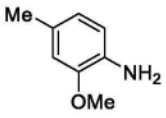
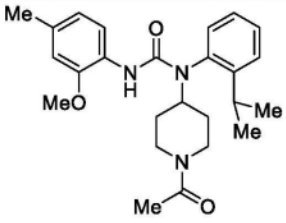
[1251] 

中间体胺95 实施例86

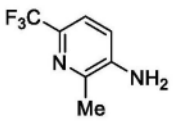
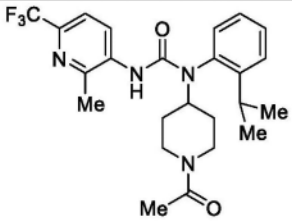
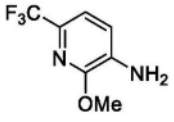
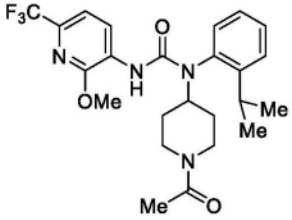
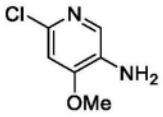
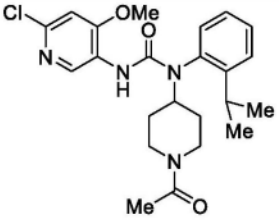
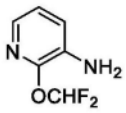
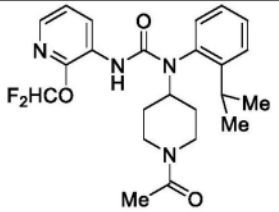
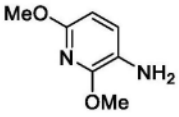
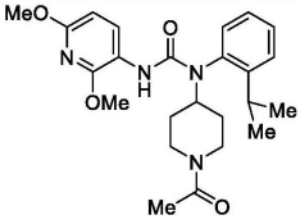
[1252] 在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将中间体胺95(1当量)和吡啶(3当量,Sigma-Aldrich)合并在二氯甲烷(0.1M)中。然后在RT下向其中逐滴添加光气(15%w/w甲苯溶液,1.5当量,Sigma-Aldrich)并将所得溶液在RT下搅拌30min。然后在真空中去除挥发物,并将由此获得的粗品(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰氯再溶解在无水二氯甲烷(0.1M)中。然后在RT下将该溶液逐滴添加到中间体胺23(1当量)、吡啶(3当量,Sigma-Aldrich)和新鲜活化的4Å分子筛的另一份二氯甲烷悬浮液(0.1M)中。将所得混合物在RT下搅拌16h,然后用水淬灭反应。将水性层分离并用DCM反萃取。将经合并的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过反相柱色谱(C_{18},梯度洗脱:9:1(v/v)H_2O:MeCN+0.1%甲酸→MeCN+0.1%甲酸)对由此获得的粗产物的纯化得到呈白色固体形式的标题化合物(38%产率)。LCMS:m/z=477.1$[M+H]^+$;^1H NMR($CDCl_3$):δ=8.40(dd,J=9.0,3.0Hz,1H),7.49~7.47(m,2H),7.33~7.28(m,1H),7.17(t,J=73.0Hz,1H),7.12(t,J=7.8Hz,1H),6.51(d,J=8.7Hz,1H),5.96(s,1H),4.71~4.61(m,2H),3.86~3.80(m,1H),3.79(s,3H),3.22~3.10(m,2H),2.61(q,J=12.6Hz,1H),2.19~2.02(m,4H),1.92~1.75(m,1H),1.66~1.50(m,1H),1.31~1.14(m,7H)。

[1253] 以类似于实施例86的方式制备以下实施例,但用必需的胺取代中间体胺95。在实施例93、实施例99、实施例100、实施例101、实施例104、实施例105、实施例106、实施例110、实施例111、实施例112、实施例113、实施例114、实施例115和实施例116中,光气(1.5当量)也用三光气(0.5当量,Sigma-Aldrich)取代。在实施例106和实施例110中,4Å分子筛也用4-(二甲基氨基)吡啶(0.5当量,Sigma-Aldrich)取代,并将反应在40℃下再加热24h。

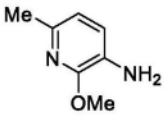
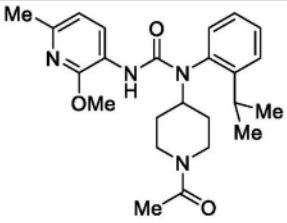
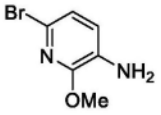
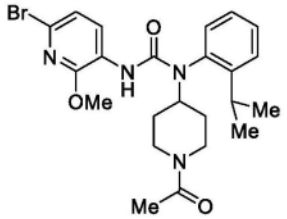
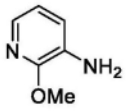
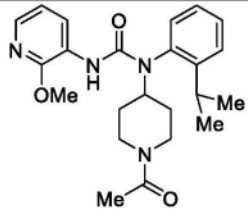
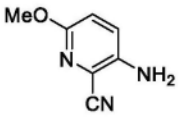
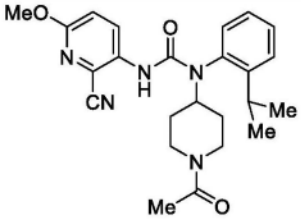
[1254]

实施例	起始胺	结构	LCMS (m/z)
87	 Combi-Blocks	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1-(2-异丙基苯基)-3-(2-甲氧基-4-甲基苯基)脲	424.2 $[M+H]^+$

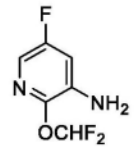
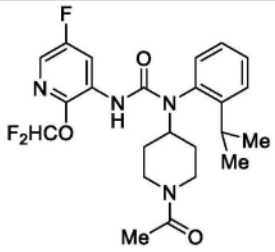
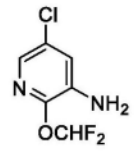
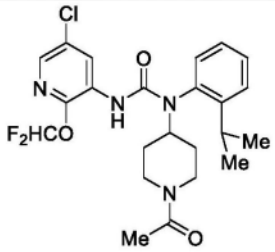
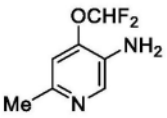
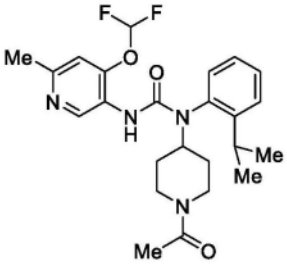
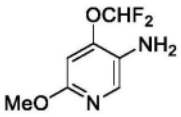
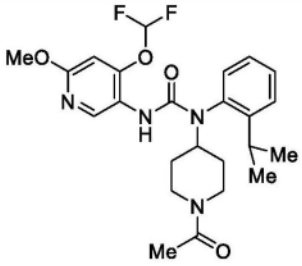
[1255]

88	 Ambeed	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1-(2-异丙基苯基)-3-(2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲	463.1 $[M+H]^+$
89	 Ambeed	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1-(2-异丙基苯基)-3-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲	479.1 $[M+H]^+$
90	 Combi-Blocks	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	444.8, 446.8 $[M+H]^+$
91	 Ambeed	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	446.8 $[M+H]^+$
92	 Ambeed	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	440.9 $[M+H]^+$

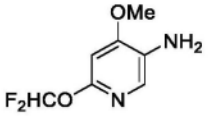
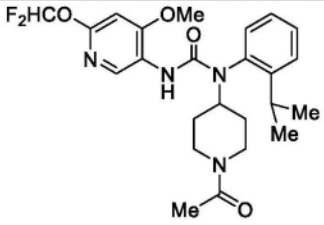
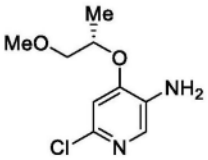
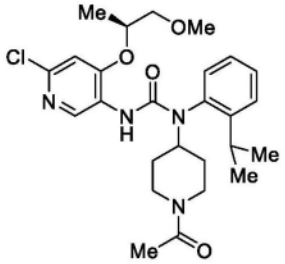
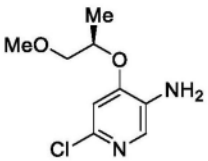
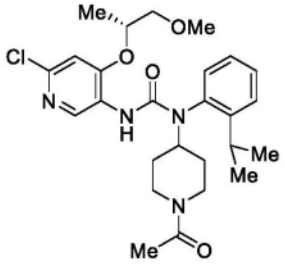
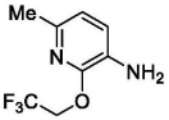
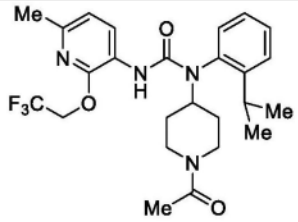
[1256]

93	 Combi-Blocks	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1-(2-异丙基苯基)-3-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)脲	425.3 $[M+H]^+$
94	 Ambeed	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(6-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	488.6, 490.6 $[M+H]^+$
95	 Combi-Blocks	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1-(2-异丙基苯基)-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)脲	410.9 $[M+H]^+$
96	 Combi-Blocks	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-氰基-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	436.1 $[M+H]^+$

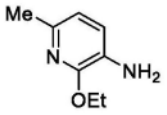
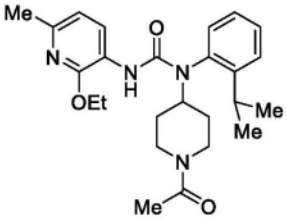
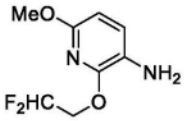
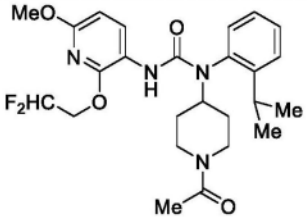
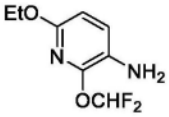
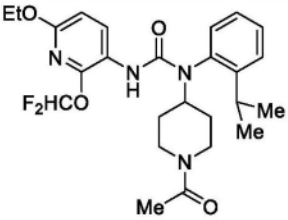
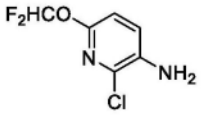
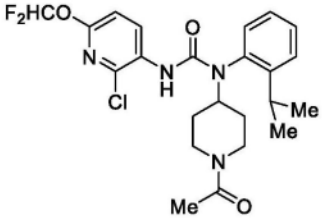
[1257]

97	 中间体胺 96	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	465.1 $[M+H]^+$
98	 中间体胺 97	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(5-氯-2-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	481.0, 483.0 $[M+H]^+$
99	 中间体胺 98	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(4-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	461.3 $[M+H]^+$
100	 中间体胺 99	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(4-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	477.2 $[M+H]^+$

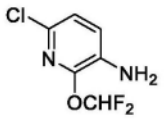
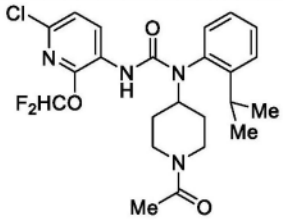
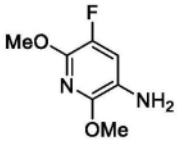
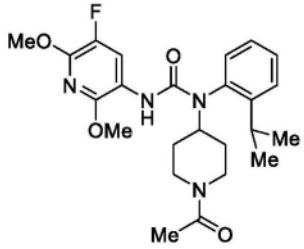
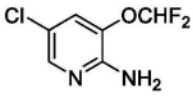
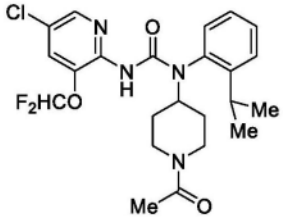
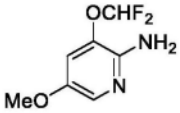
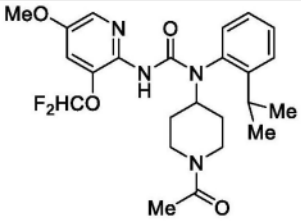
[1258]

101	 中间体胺 102	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(6-(二氟甲氧基)-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	477.3 $[M+H]^+$
102	 中间体胺 103	 (*S*)-1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(6-氯-4-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	502.9, 504.8 $[M+H]^+$
103	 中间体胺 104	 (*R*)-1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(6-氯-4-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	502.9, 504.8 $[M+H]^+$
104	 中间体胺 105	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1-(2-异丙基苯基)-3-(6-甲基-2-(222-三氟乙氧基)吡啶-3-基)脲	493.3 $[M+H]^+$

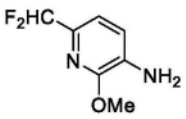
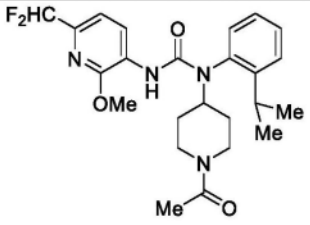
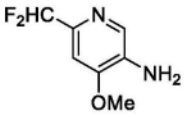
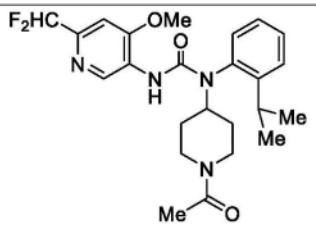
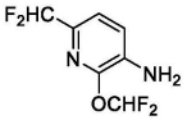
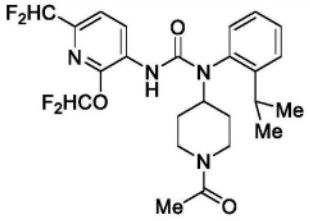
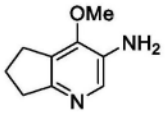
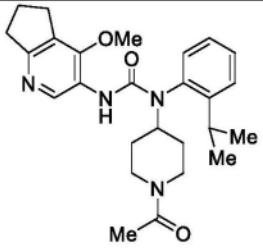
[1259]

105	 中间体胺 106	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-乙氧基-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	439.3 $[M+H]^+$
106	 中间体胺 107	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-(2,2-二氟乙氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	491.3 $[M+H]^+$
107	 中间体胺 108	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-乙氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	491.1 $[M+H]^+$
108	 中间体胺 109	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-氯-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	480.8, 482.6 $[M+H]^+$

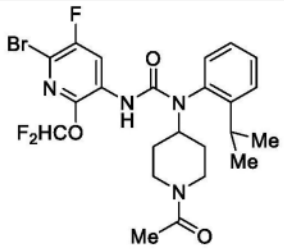
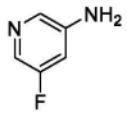
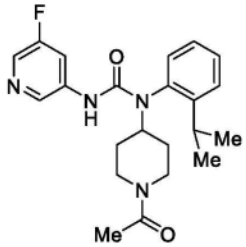
[1260]

109	 中间体胺 110	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(6-氯-2-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	480.8, 482.6 $[M+H]^+$
110	 中间体胺 111	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(5-氟-2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	459.3 $[M+H]^+$
111	 中间体胺 113	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(5-氯-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	481.2, 483.2 $[M+H]^+$
112	 中间体胺 115	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(3-(二氟甲氧基)-5-甲氧基吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	477.3 $[M+H]^+$

[1261]

113	 中间体胺 116	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	461.3 $[M+H]^+$
114	 中间体胺 117	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(6-(二氟甲基)-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	461.2 $[M+H]^+$
115	 中间体胺 118	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	497.3 $[M+H]^+$
116	 中间体胺 119	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1-(2-异丙基苯基)-3-(4-甲氧基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基)脲	451.4 $[M+H]^+$

[1262]

217	中间体胺 120	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(6-溴-2-(二氟甲氧基)-5-氟吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	543.0, 545.0 $[M+H]^+$
246	 Combi-Blocks	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(5-氟吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	399.9 $[M+H]^+$

[1263] 实施例117:1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-甲基苯基)-1-(2-异丙基苯基)脲的制备

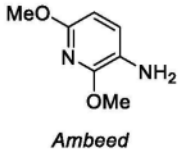
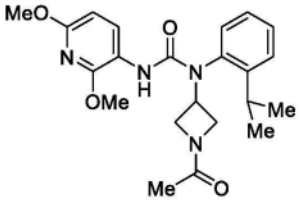
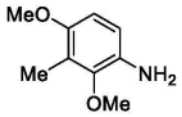
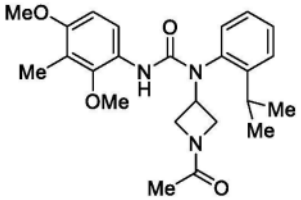
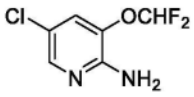
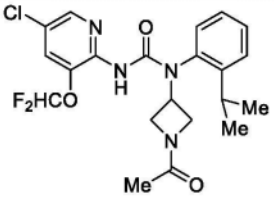
[1264]

实施例117

[1265] 在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将2-(二氟甲氧基)-4-甲基苯胺(1当量,Enamine)和吡啶(3当量,Sigma-Aldrich)合并在无水二氯甲烷(0.070M)中。然后在RT下向其中一次性添加三光气(0.5当量,Sigma-Aldrich),并将所得溶液在RT下搅拌30min。然后在0℃下向该混合物中添加中间体胺79(1当量)和新鲜活化的4Å分子筛。将所得悬浮液温热至RT并在RT下搅拌16h,然后用水淬灭反应。将水性层分离并用DCM反萃取。将经合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:95:5(v/v)H_2O:MeCN→MeCN)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的标题化合物(31%产率)。LCMS:m/z=432.2$[M+H]^+$;^1H NMR(甲醇-d_4):δ=7.82(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),7.61~7.55(m,2H),7.42~7.31(m,2H),7.01(dd,J=8.4,1.2Hz,1H),6.92(s,1H),6.55(t,J=74.0Hz,1H),4.94~4.88(m,1H),4.51~4.47(m,1H),4.27~4.16(m,2H),3.95~3.81(m,1H),3.32~3.06(m,1H),2.29(s,3H),1.86(s,1.5H,旋转异构体A),1.84(s,1.5H,旋转异构体B),1.26~1.23(m,6H)。

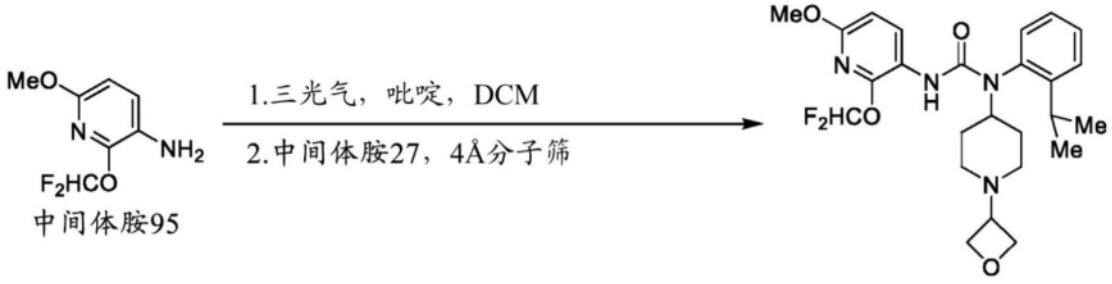
[1266] 以类似于实施例117的方式制备以下实施例,但用必需的胺取代2-(二氟甲氧基)-4-甲基苯胺。

[1267]

实施例	起始胺	结构	LCMS (m/z)
118	 Ambeed	 1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-3-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	413.2 $[M+H]^+$
119	 中间体胺 112	 1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-3-(2,4-二甲氧基-3-甲基苯基)-1-(2-异丙基苯基)脲	426.2 $[M+H]^+$
120	 中间体胺 113	 1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-3-(5-氯-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	453.1, 455.1 $[M+H]^+$

[1268] 实施例121:3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)脲的制备

[1269]



中间体胺95

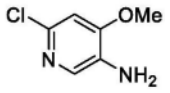
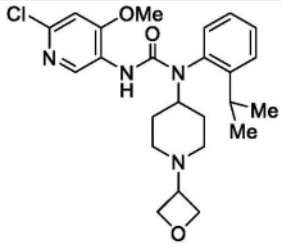
实施例121

[1270] 在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将中间体胺95(1当量)和吡啶(3当量,Sigma-Aldrich)合并在二氯甲烷(0.13M)中。然后在RT下向其中一次性添加三光气(0.3当量,Sigma-Aldrich),并将所得溶液在RT下搅拌30min。然后在0℃下向该混合物中添加中间体胺27(1当量)和新鲜活化的4Å分子筛。将所得悬浮液温热至RT并在RT下搅拌16h,然后用水淬灭反应。将水性层分离并用DCM反萃取。将经合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:95:5(v/v)H_2O:MeCN→MeCN)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的标题化合物(31%产率)。LCMS:m/z=491.2$[M+H]^+$;^1H NMR(甲醇-d_4):δ=8.05(d,J=8.4Hz,1H),7.60~7.12(m,5H),6.53(d,J=9.4Hz,1H),4.65~4.60(m,2H),4.54~4.48(m,2H),4.38~4.32(m,1H),3.81(s,3H),3.49

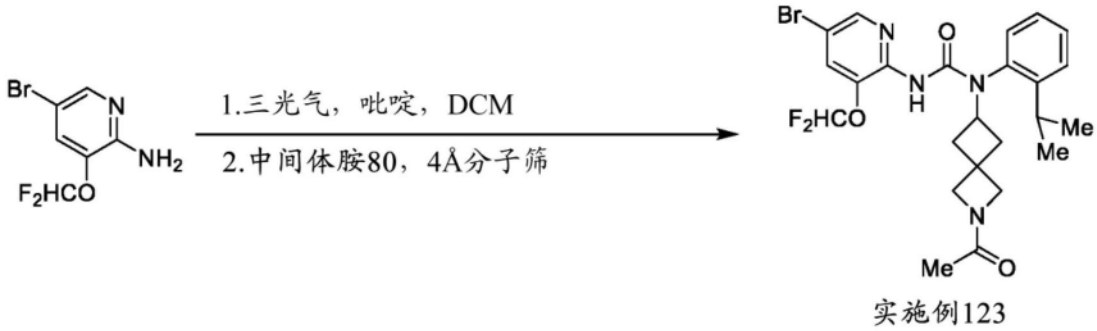
～3.42(m,1H),3.23～3.18(m,1H),2.85～2.78(m,2H),2.12～1.66(m,5H),1.41～1.28(m,4H),1.21(d,J＝6.9Hz,3H)。

[1271] 以类似于实施例121的方式制备以下实施例,但用必需的胺取代中间体胺95。

[1272]

实施例	起始胺	结构	LCMS (m/z)
122	 Combi-Blocks	 3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)脲	459.2, 460.2 $[M+H]^+$

[1273] 实施例123:1-(2-乙酰基-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-3-(5-溴-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲的制备

[1274] 

实施例123

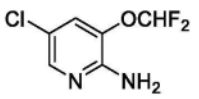
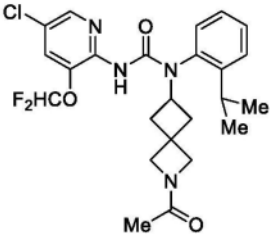
[1275] 在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将5-溴-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺(1当量,Ambeed)和吡啶(3当量,Sigma-Aldrich)合并在无水二氯甲烷(0.045M)中。然后在RT下向其中一次性添加三光气(0.5当量,Sigma-Aldrich),并将所得溶液在RT下搅拌30min。然后在0℃下向该混合物中添加中间体胺80(1当量)和新鲜活化的4Å分子筛。将所得悬浮液温热至RT并在RT下搅拌2h,然后用水淬灭反应。将水性层分离并用DCM反萃取。将经合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:95:5(v/v)H_2O:MeCN→MeCN)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的标题化合物(33％产率)。LCMS:m/z＝537.2,539.2$[M+H]^+$;^1H NMR(甲醇-d_4):δ＝8.26(d,J＝2.0Hz,1H),7.77(d,J＝2.0Hz,1H),7.58～7.51(m,2H),7.41～7.37(m,1H),7.26(d,J＝7.6Hz,1H),6.78(t,J＝72.8Hz,1H),4.86～4.69(m,1H),4.28(s,1H),4.06～3.98(m,2H),3.78～3.72(m,1H),3.11～3.03(m,1H),2.61～2.56(m,1H),2.47～2.43(m,1H),2.32～2.27(m,1H),2.08～1.95(m,1H),1.84(s,1.5H,旋转异构体A),1.80(s,1.5H,旋转异构体B),1.29～1.21(m,6H)。

[1276] 以类似于实施例123的方式制备以下实施例,但用必需的胺取代5-溴-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺。

[1277]

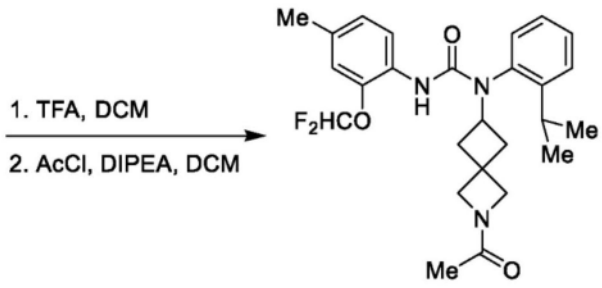
实施例	起始胺	结构	LCMS (m/z)

[1278]

124	 中间体胺 113	 1-(2-乙酰基-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-3-(5-氯-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	493.2, 495.2 $[M+H]^+$

[1279] 实施例125:1-(2-乙酰基-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-4-甲基苯基)-1-(2-异丙基苯基)脲的制备

[1280]



实施例125

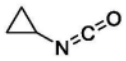
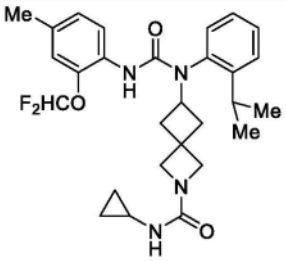
[1281] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将2-(二氟甲氧基)-4-甲基苯胺(1当量,Enamine)和吡啶(3当量,Sigma-Aldrich)合并在无水二氯甲烷(0.39M)中。然后在RT下向其中一次性添加三光气(0.35当量,Sigma-Aldrich),并将所得溶液在RT下搅拌30min。然后在0℃下向该混合物中添加中间体胺11(1当量)和新鲜活化的4Å分子筛。将所得悬浮液温热至RT并在RT下搅拌16h,然后用水淬灭反应。将水性层分离并用DCM反萃取。将经合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈橙色固体形式的6-(3-(2-(二氟甲氧基)-4-甲基苯基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(58%产率)。

[1282] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将来自前一步骤的6-(3-(2-(二氟甲氧基)-4-甲基苯基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1当量)溶解在二氯甲烷(0.075M)中。然后向该溶液中添加三氟乙酸(150当量,Sigma-Aldrich),并将所得反应混合物在RT下搅拌1h。然后将挥发物在真空中通过与甲苯和庚烷的连续共沸蒸馏去除。然后将由此获得的残余物在EtOAc和饱和$NaHCO_3$水溶液之间分配。将水层分离并用EtOAc反萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。然后将由此获得的粗品3-(2-(二氟甲氧基)-4-甲基苯基)-1-(2-异丙基

苯基)-1-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)脲再溶解在二氯甲烷(0.058M)中,并依次添加N,N-二异丙基乙胺(3当量,Sigma-Aldrich)和乙酰氯(1.5当量,Sigma-Aldrich)。在RT下搅拌1h之后,将反应用水淬灭并用DCM萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:95:5(v/v)H_2O:MeCN→MeCN)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的标题化合物(43%产率)。LCMS:m/z=472.2$[M+H]^+$;^1H NMR(甲醇-d_4):δ=7.87(d,J=8.1Hz,1H),7.59~7.49(m,2H),7.43~7.38(m,1H),7.25(d,J=7.8Hz,1H),6.95(dd,J=8.4,1.2Hz,1H),6.90(s,1H),6.52(t,J=73.8Hz,1H),4.87~4.68(m,1H),4.29(s,1H),4.05~3.95(m,2H),3.79~3.72(m,1H),3.09~3.02(m,1H),2.62~2.38(m,2H),2.28~2.01(m,4H),2.01~1.94(m,1H),1.85(s,1.5H,旋转异构体A),1.81(s,1.5H,旋转异构体B),1.28(d,J=6.9Hz,3H),1.18(d,J=6.9Hz,3H)。

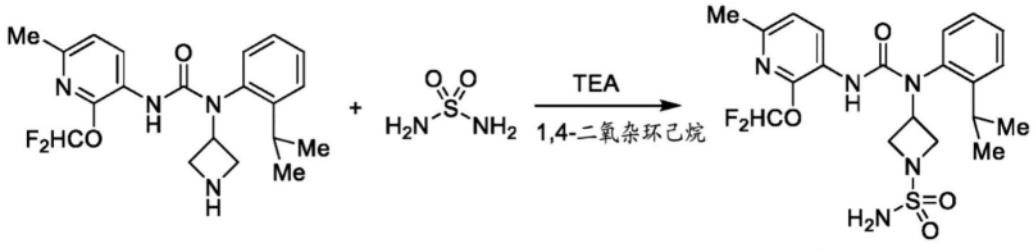
[1283] 以类似于实施例125的方式制备以下实施例,但在步骤2中用必需的亲电子试剂取代乙酰氯。

[1284]

实施例	起始亲电子试剂	结构	LCMS (m/z)
126	 Matrix Scientific	 N-环丙基-6-(3-(2-(二氟甲氧基)-4-甲基苯基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酰胺	513.3 $[M+H]^+$

[1285]

[1286] 实施例127:3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺

[1287] 

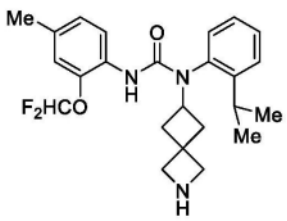
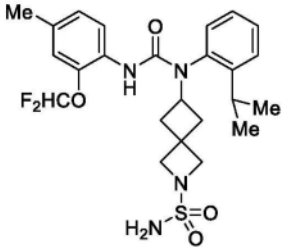
实施例127

[1288] 在配备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将1-(氮杂环丁烷-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲(1当量,实施例67,步骤1)和三乙胺(3当量,Sigma-Aldrich)合并在1,4-二氧杂环己烷(0.045M)中。然后向其中添加磺酰胺(1.1当量,Ambeed),并将所得混合物在100℃下加热16h。然后在真空中去除挥发物,并通过反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:9:1(v/v)H_2O:MeCN→1:6(v/v)H_2O:MeCN)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的标题化合物(54%产率)。LCMS:m/z=470.2$[M+H]^+$;^1H NMR(甲醇-

d_4):δ=8.23(d,J=8.1Hz,1H),7.64~7.13(m,5H),7.00(d,J=8.1Hz,1H),4.99~4.82(m,1H),4.01~3.64(m,4H),3.10(sept,J=6.9Hz,1H),2.38(s,3H),1.28(d,J=6.9Hz,3H),1.14(d,J=6.9Hz,3H)。

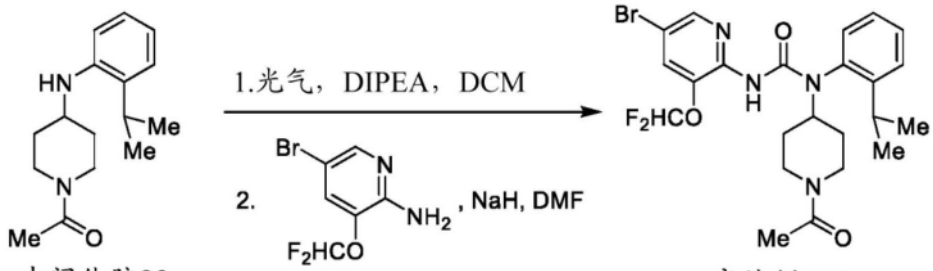
[1289] 以类似于实施例127的方式制备以下实施例,但用必需的胺取代1-(氮杂环丁烷-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲。

[1290]

实施例	起始胺	结构	LCMS (m/z)
128	 实施例 125，步骤 2	 6-(3-(2-(二氟甲氧基)-4-甲基苯基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-磺酰胺	509.2 $[M+H]^+$

[1291] 实施例129:1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(5-溴-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲的制备

[1292]



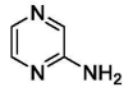
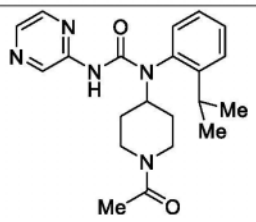
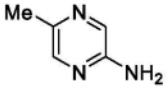
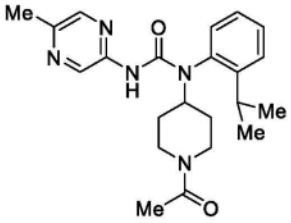
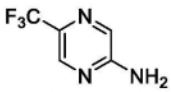
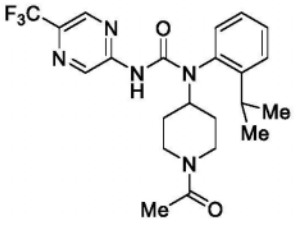
中间体胺23 实施例129

[1293] 在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将中间体胺23(1当量)和N,N-二异丙基乙胺(2当量,Sigma-Aldrich)合并在无水二氯甲烷(0.1M)中。然后在RT下向其中逐滴添加光气(15%w/w甲苯溶液,1.3当量,Sigma-Aldrich)并将所得溶液在RT下搅拌15min。然后在真空中去除挥发物,并将所得残余物在水和二氯甲烷之间分配。将有机层分离,进一步用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并过滤。将由此获得的滤液在真空中浓缩,得到呈褐色固体形式的粗品(1-乙酰基哌啶-4-基)(2-异丙基苯基)氨基甲酰氯。在另一个配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将5-溴-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺(2当量,AstaTech)溶解在DMF(0.13M)中。然后向其中一次性快速添加氢化钠(60%w/w,石蜡油中的分散体,3当量,Sigma-Aldrich),并将所得混合物在RT下搅拌10min,得到橙黄色溶液。最后,历经5min的时段逐滴添加上述制备的粗品(1-乙酰基哌啶-4-基)(2-异丙基苯基)氨基甲酰氯的DMF溶液(0.1M)。将由此获得的反应混合物在RT下再搅拌30min,然后将其用饱和NH_4Cl水溶液小心地淬灭,并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:9:1(v/v)Hex:EtOAc+10%MeOH→EtOAc+10%MeOH)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色泡沫形式的标题化合物(61%产率)。LCMS:m/z=524.7,526.7$[M+H]^+$;^1H NMR($CDCl_3$):δ=8.28~8.27(m,1H),7.56~7.25(m,4H),7.18~7.08(m,1H),6.62~6.13(m,2H),4.75~4.51(m,2H),3.75~3.66(m,1H),3.29

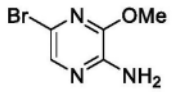
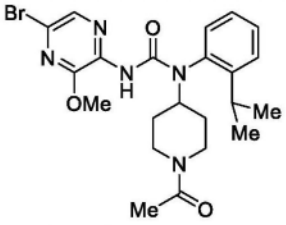
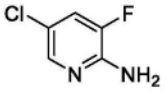
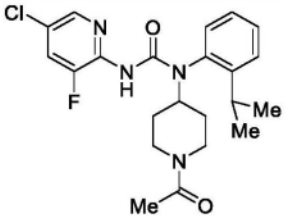
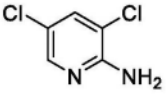
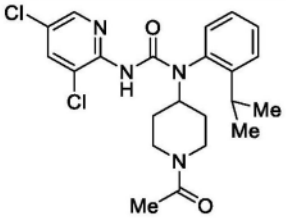
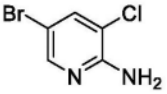
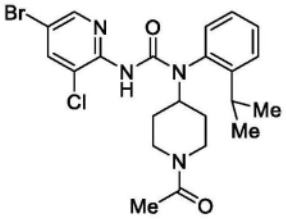
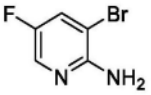
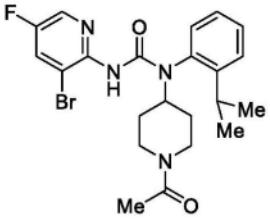
～3.09(m,2H),2.66～2.52(m,1H),2.24～1.48(m,6H),1.32～1.15(m,7H)。

[1294] 以类似于实施例129的方式制备以下实施例,但用必需的胺取代5-溴-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺。

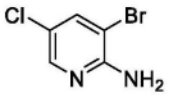
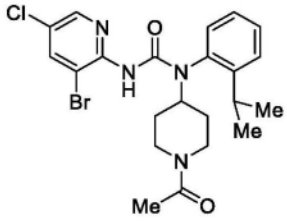
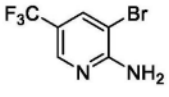
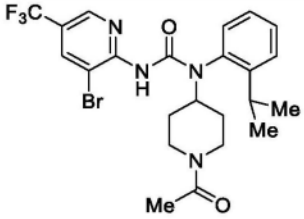
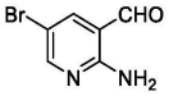
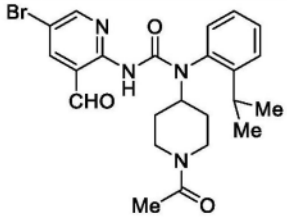
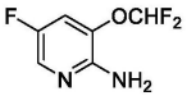
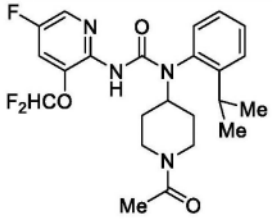
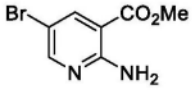
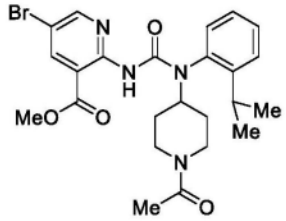
[1295]

实施例	起始胺	结构	LCMS (m/z)
130	 Combi-Blocks	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1-(2-异丙基苯基)-3-(吡嗪-2-基)脲	382.2 $[M+H]^+$
131	 Combi-Blocks	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1-(2-异丙基苯基)-3-(5-甲基吡嗪-2-基)脲	396.2 $[M+H]^+$
132	 Combi-Blocks	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1-(2-异丙基苯基)-3-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)脲	450.1 $[M+H]^+$

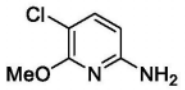
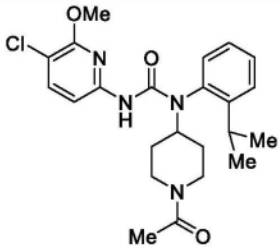
[1296]

133	 Combi-Blocks	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(5-溴-3-甲氧基吡嗪-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	490.0, 492.0 $[M+H]^+$
134	 Combi-Blocks	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	433.1 435.1 $[M+H]^+$
135	 Combi-Blocks	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(3,5-二氯吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	449.0, 451.0 $[M+H]^+$
136	 Combi-Blocks	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	493.0, 495.0, 497.0 $[M+H]^+$
137	 Combi-Blocks	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(3-溴-5-氟吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	477.0, 479.0 $[M+H]^+$

[1297]

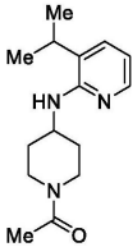
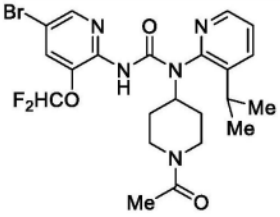
138	 Combi-Blocks	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(3-溴-5-氯吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	493.0, 495.0, 497.0 $[M+H]^+$
139	 Combi-Blocks	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(3-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	527.0, 529.0 $[M+H]^+$
140	 Combi-Blocks	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(5-溴-3-甲酰基吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	487.0, 489.0 $[M+H]^+$
141	 中间体胺 100	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(3-(二氟甲氧基)-5-氟吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	465.0 $[M+H]^+$
226	 Combi-Blocks	 2-(3-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-异丙基苯基)脲基)-5-溴烟酸甲酯	517.0, 519.0 $[M+H]^+$

[1298]

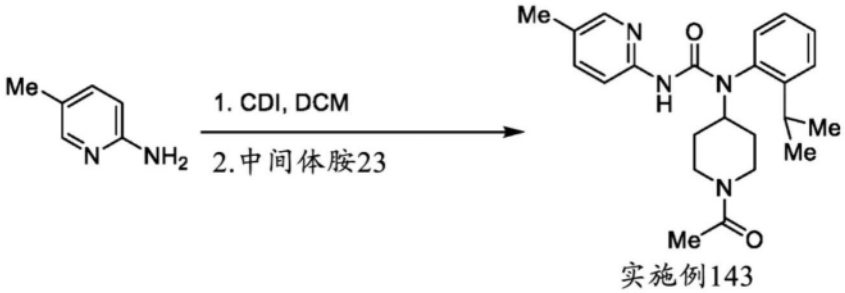
230	 Combi-Blocks	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(5-氯-6-甲氧基吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	445.1, 447.1 $[M+H]^+$

[1299] 以类似于实施例129的方式制备以下实施例,但用必需的胺取代中间体胺23。

[1300]

实施例	起始胺	结构	LCMS (m/z)
142	 中间体胺 74	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(5-溴-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(3-异丙基吡啶-2-基)脲	526.0, 528.0 $[M+H]^+$

[1301] 实施例143:1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1-(2-异丙基苯基)-3-(5-甲基吡啶-2-基)脲的制备

[1302] 

实施例143

[1303] 在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将5-甲基吡啶-2-胺(1当量,Enamine)溶解在无水二氯甲烷(0.095M)中。然后在0℃下历经5min向其中分批添加1,1′-羰基二咪唑(1.5当量,Sigma-Aldrich),并将所得溶液在0℃下再搅拌30min。然后在0℃下向该混合物中添加中间体胺23(1当量)。将所得混合物温热至RT并在RT下搅拌24h,然后用水淬灭反应。将水性层分离并用DCM反萃取。将经合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:95:5(v/v)H_2O:MeCN→MeCN)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的标题化合物(57%产率)。LCMS:m/z=395.3$[M+H]^+$;^1H NMR(甲醇-d_4):δ=7.93~7.87(m,2H),7.61~7.48(m,3H),7.40~7.34(m,1H),7.26(d,J=8.1Hz,1H),4.62~4.52(m,2H),4.01~3.96(m,1H),3.27~3.05(m,2H),2.73~2.65(m,1H),2.23(s,3H),2.22~2.16(m,1H),2.06(s,1.5H,旋转异构体A),2.02(s,1.5H,旋转异构体B),1.87~1.39(m,2H),1.32~1.08(m,7H)。

[1304] 实施例144:反式-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸的制备

[1305]

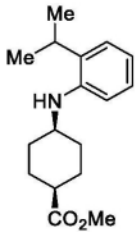
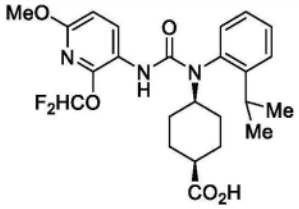
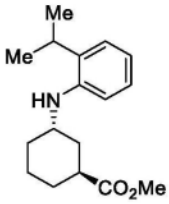
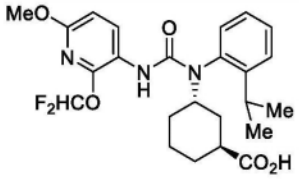
中间体胺95 实施例144

[1306] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将中间体胺95(1当量)和吡啶(3当量,Sigma-Aldrich)合并在二氯甲烷(0.086M)中。然后在RT下向其中逐滴添加光气(15%w/w甲苯溶液,1.5当量,Sigma-Aldrich)并将所得溶液在RT下搅拌15min。然后在真空中去除挥发物,并将由此获得的粗品(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酰氯再溶解在无水二氯甲烷(0.12M)中。然后在RT下将该溶液逐滴添加到中间体胺58(1当量)、吡啶(3当量,Sigma-Aldrich)和新鲜活化的4Å分子筛的另一份二氯甲烷悬浮液(0.12M)中。将所得混合物在RT下搅拌24h,然后用水淬灭反应。将水层分离并用EtOAc反萃取。将经合并的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→7:3(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色泡沫形式的反式-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸乙酯(81%产率)。

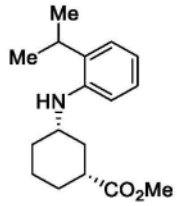
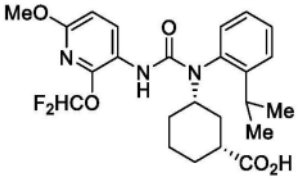
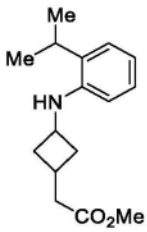
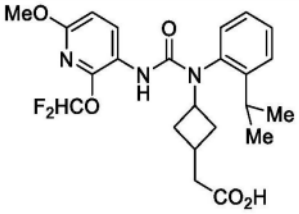
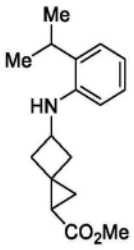
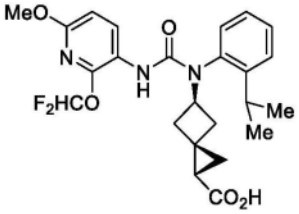
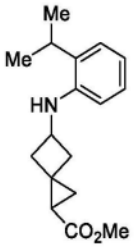
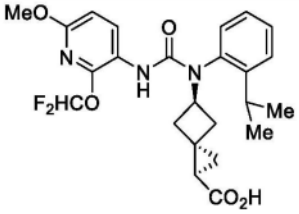
[1307] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将来自前一步骤的反式-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸乙酯(1当量)溶解在THF和甲醇的1:1(v/v)溶液(0.11M)中。然后向该无色溶液中添加氢氧化锂(1M水溶液,5当量),并将所得混合物在45℃下加热3h。冷却至RT后,用HCl(1M水溶液,5当量)小心地淬灭反应混合物,并在真空中去除挥发物。将所得悬浮液用EtOAc反萃取。将经合并的有机萃取物依次用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并过滤。将滤液在真空中浓缩,得到呈白色泡沫形式的标题化合物(92%产率)。LCMS:m/z=478.1$[M+H]^+$;^1H NMR(DMSO-d_6):δ=8.08(d,J=8.7Hz,1H),7.56~7.49(m,2H),7.36(t,J=72.9Hz,1H),7.35(td,J=7.2,1.8Hz,1H),7.25(dd,J=8.1,1.2Hz,1H),6.54(d,J=8.7Hz,1H),6.29(s,1H),4.30~4.21(m,1H),3.82(s,3H),3.22(sept,J=6.9Hz,1H),2.24~1.85(m,5H),1.62~1.46(m,3H),1.29(d,J=6.9Hz,3H),1.22~1.05(m,4H)。

[1308] 以类似于实施例144的方式制备以下实施例,但用必需的胺取代中间体胺58。在实施例277中,省略了步骤2。在实施例284、实施例286和实施例340中,步骤1中的光气(1.5当量)也用三光气(0.5当量,Sigma-Aldrich)取代。

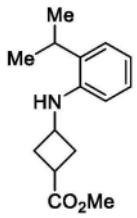
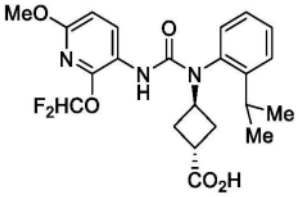
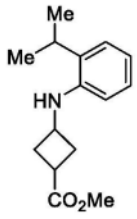
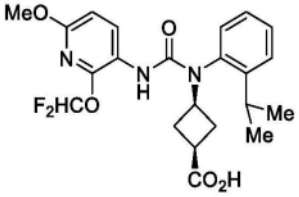
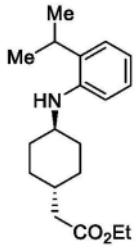
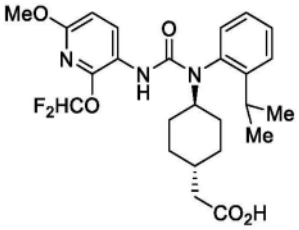
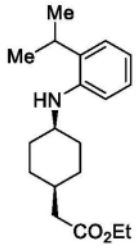
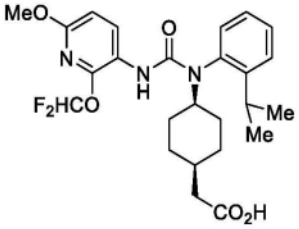
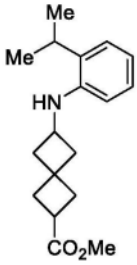
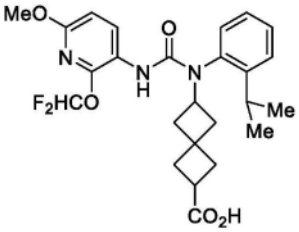
[1309]

实施例	起始胺	结构	LCMS (m/z)
145	 中间体胺 59	 顺式-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	478.2 $[M+H]^+$
146	 中间体胺 60	 反式-3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	478.2 $[M+H]^+$

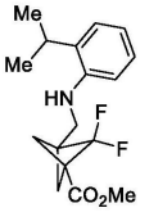
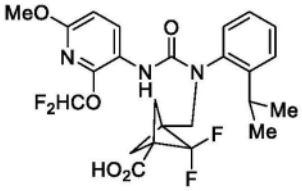
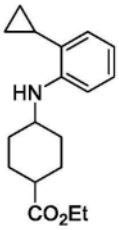
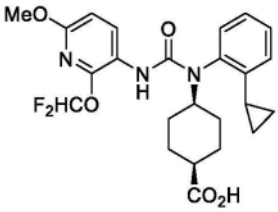
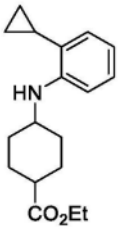
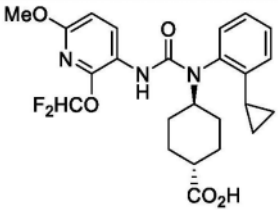
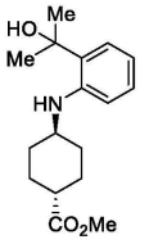
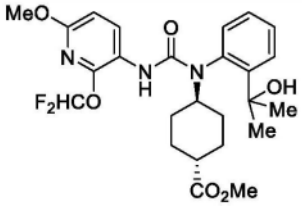
[1310]

147	 中间体胺 61	 顺式-3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	478.3 $[M+H]^+$
148	 中间体胺 62	 2-(3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁基)乙酸	464.0 $[M+H]^+$
149	 中间体胺 65	 外消旋-(1*S*,3*r*,5*R*)-5-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)螺[2.3]己烷-1-甲酸	476.2 $[M+H]^+$
150	 中间体胺 65	 外消旋-(1*R*,3*s*,5*R*)-5-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)螺[2.3]己烷-1-甲酸	476.2 $[M+H]^+$

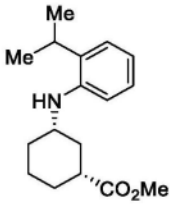
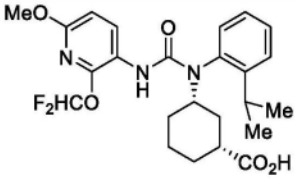
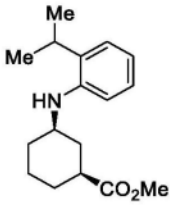
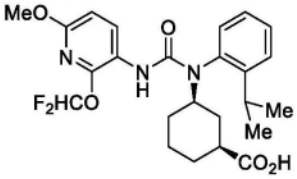
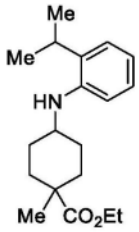
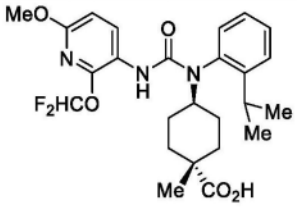
[1311]

151	 中间体胺 66	 反式-3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁烷-1-甲酸	450.2 $[M+H]^+$
152	 中间体胺 66	 顺式-3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁烷-1-甲酸	450.2 $[M+H]^+$
153	 中间体胺 67	 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己基)乙酸	492.0 $[M+H]^+$
154	 中间体胺 68	 2-((1*s*,4*s*)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己基)乙酸	492.0 $[M+H]^+$
233	 中间体胺 124	 6-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)螺[3.3]庚烷-2-甲酸	489.8 $[M+H]^+$

[1312]

234	 中间体胺 125	 3-((3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)甲基)-2,2-二氟二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸	511.8 $[M+H]^+$
274	 中间体胺 147	 (1*s*,4*s*)-4-(1-(2-环丙基苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)脲基)环己烷-1-甲酸	476.1 $[M+H]^+$
275	 中间体胺 147	 (1*r*,4*r*)-4-(1-(2-环丙基苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)脲基)环己烷-1-甲酸	476.1 $[M+H]^+$
277	 中间体胺 149	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-(2-羟基丙-2-基)苯基)脲基)环己烷-1-甲酸甲酯	490.0 $[M-H_2O+H]^+$

[1313]

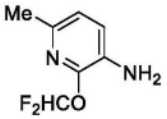
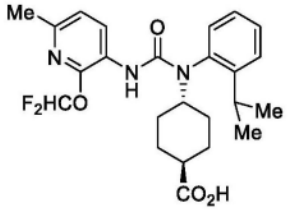
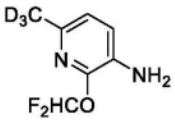
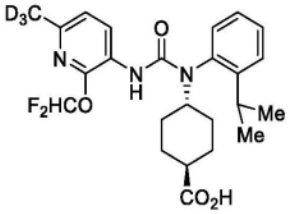
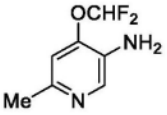
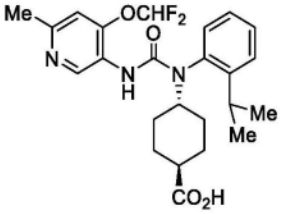
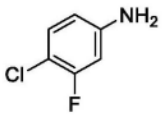
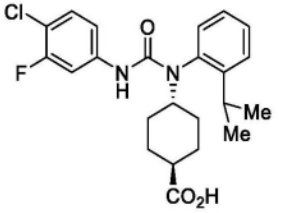
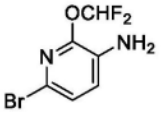
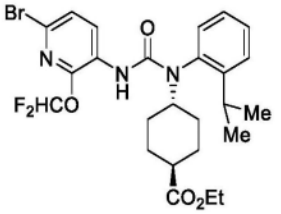
284	 中间体胺 152	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	478.2 $[M+H]^+$
286	 中间体胺 153	 (1*S*,3*SR*)-3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	478.2 $[M+H]^+$
340	 中间体胺 161	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)-1-甲基环己烷-1-甲酸	492.3 $[M+H]^+$

[1314] 以类似于实施例144的方式制备以下实施例,但用必需的胺取代中间体胺95。在实施例157、实施例158、实施例288、实施例289、实施例294、实施例295、实施例296、实施例298、实施例299、实施例315、实施例316、实施例317、实施例318、实施例327、实施例328、实施例333、实施例334、实施例335、实施例336、实施例338和实施例339中,光气(1.5当量)也用三光气(0.4当量,Sigma-Aldrich)取代,并且4-(二甲基氨基)吡啶(0.2当量,Sigma-Aldrich)也作为添加剂包括在步骤1中。此外,在实施例298、实施例315、实施例316、实施例327、实施例328和实施例339中,步骤1的反应在回流下进行。在实施例231中,省略了步骤2。

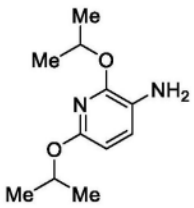
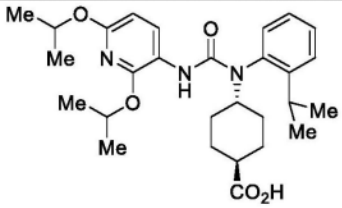
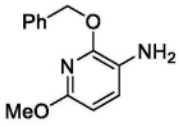
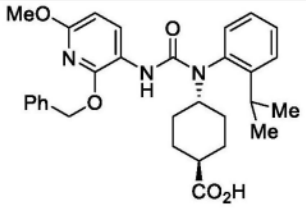
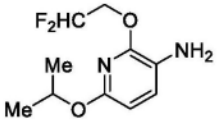
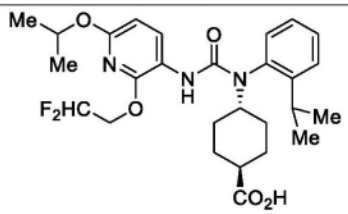
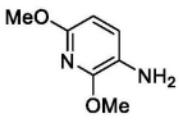
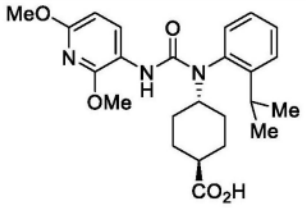
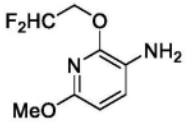
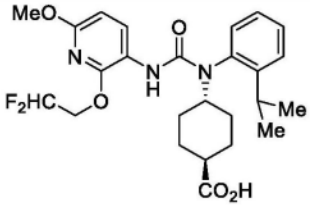
[1315]

实施例	起始胺	结构	LCMS (m/z)

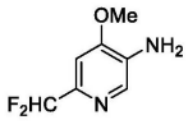
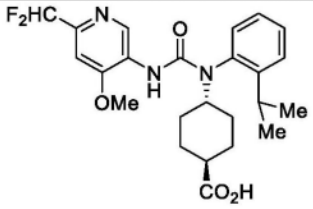
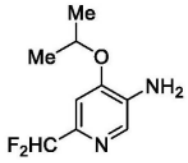
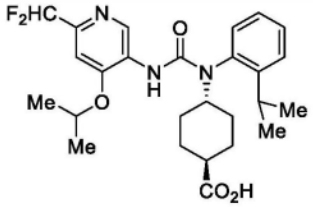
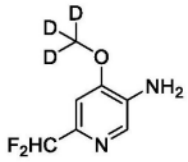
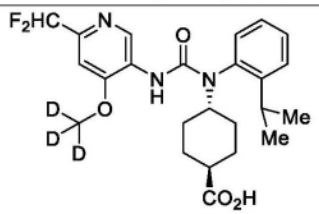
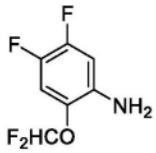
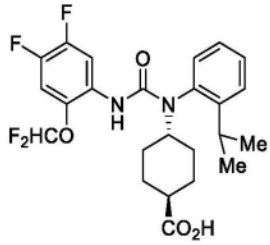
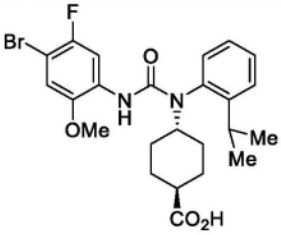
[1316]

	155	 *WO2019/234115*	 反式-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	462.2 $[M+H]^+$
	156	 中间体胺 114	 反式-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-(甲基-d_3)吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	465.1 $[M+H]^+$
	157	 中间体胺 98	 反式-4-(3-(4-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	462.2 $[M+H]^+$
	158	 *Combi-Blocks*	 反式-4-(3-(4-氯-3-氟苯基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	433.2 $[M+H]^+$
	231	 中间体胺 151	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(6-溴-2-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸乙酯	554.0, 556.0 $[M+H]^+$

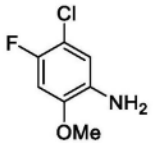
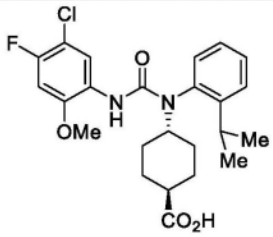
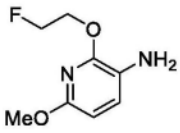
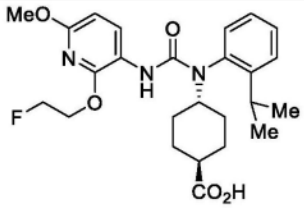
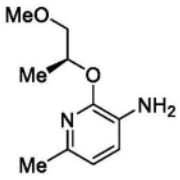
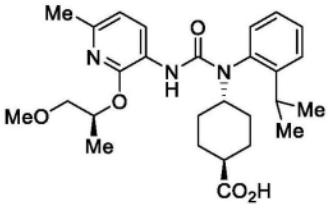
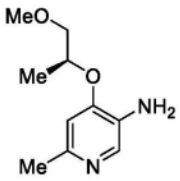
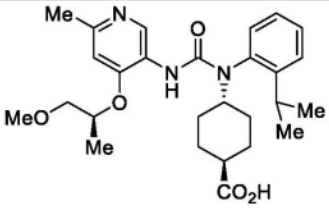
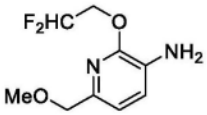
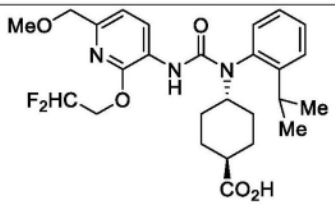
[1317]

252	 中间体胺 136	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(2,6-二异丙氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	497.9 $[M+H]^+$
253	 中间体胺 137	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(苄氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	517.9 $[M+H]^+$
259	 中间体胺 139	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(2,2-二氟乙氧基)-6-异丙氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	519.8 $[M+H]^+$
288	 *Ambeed*	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	442.2 $[M+H]^+$
289	 中间体胺 107	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(2,2-二氟乙氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	492.2 $[M+H]^+$

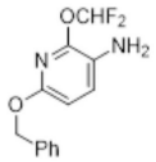
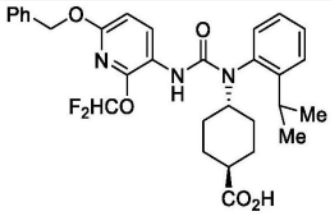
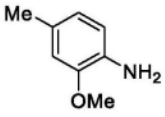
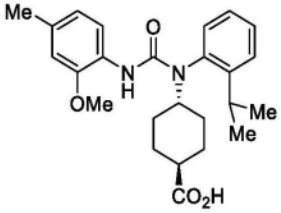
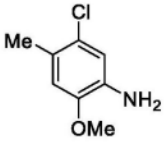
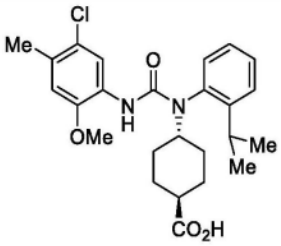
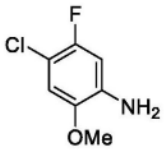
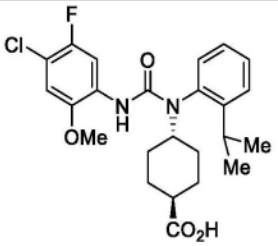
[1318]

294	 中间体胺 117	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(6-(二氟甲基)-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	462.2 $[M+H]^+$
295	 中间体胺 154	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(6-(二氟甲基)-4-异丙氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	490.3 $[M+H]^+$
296	 中间体胺 155	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(6-(二氟甲基)-4-(甲氧基-d_3)吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	465.2 $[M+H]^+$
298	 中间体胺 101	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-4,5-二氟苯基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	483.5 $[M+H]^+$
299	*Ambeed*	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(4-溴-5-氟-2-甲氧基苯基)-1-(2-异丙	507.2, 509.2 $[M+H]^+$

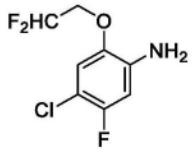
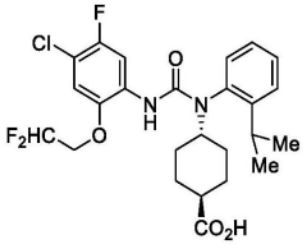
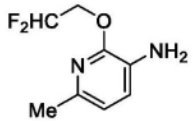
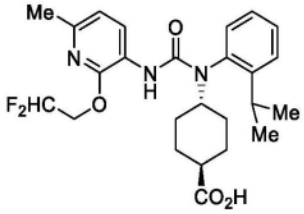
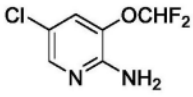
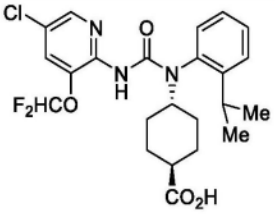
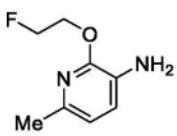
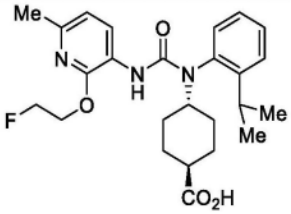
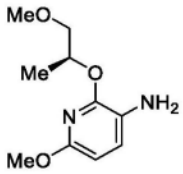
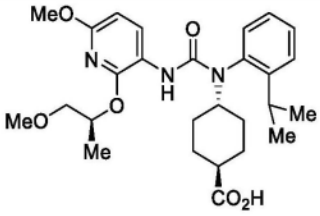
[1319]

		基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	
300	 Combi-Blocks	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(5-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	463.2, 465.2 $[M+H]^+$
315	 中间体胺 164	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(2-氟乙氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	474.2 $[M+H]^+$
316	 中间体胺 166	 反式-4-(1-(2-异丙基苯基)-3-(2-(((*S*)-1-甲氧基丙-2-基)氧基)-6-甲基吡啶-3-基)脲基)环己烷-1-甲酸	484.3 $[M+H]^+$
317	 中间体胺 167	 反式-4-(1-(2-异丙基苯基)-3-(4-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)氧基)-6-甲基吡啶-3-基)脲基)环己烷-1-甲酸	484.3 $[M+H]^+$
318	 中间体胺 168	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(2,2-二氟乙氧基)-6-(甲氧基甲基)	506.2 $[M+H]^+$

[1320]

		吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	
319	 中间体胺 169	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(6-(苄氧基)-2-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	554.2 $[M+H]^+$
327	 *Combi-Blocks*	 (1*r*,4*r*)-4-(1-(2-异丙基苯基)-3-(2-甲氧基-4-甲基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	425.5 $[M+H]^+$
328	 中间体胺 170	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	459.1, 461.1 $[M+H]^+$
333	 中间体胺 171	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(4-氯-5-氟-2-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	463.2, 465.2 $[M+H]^+$

[1321]

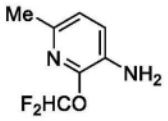
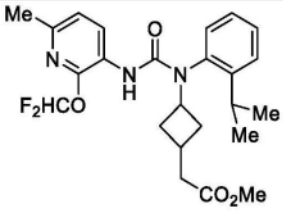
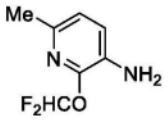
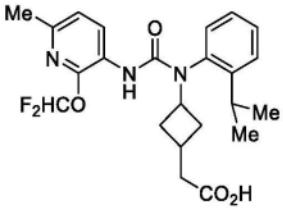
334	 中间体胺 165	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(4-氯-2-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟苯基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	513.2, 515.2 $[M+H]^+$
335	 中间体胺 163	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(2,2-二氟乙氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	476.3 $[M+H]^+$
336	 中间体胺 113	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(5-氯-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	482.3, 484.3 $[M+H]^+$
338	 中间体胺 172	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(2-氟乙氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	458.2 $[M+H]^+$
339	 中间体胺 173	 反式-4-(1-(2-异丙基苯基)-3-(6-甲氧基-2-(((*S*)-1-	

[1322]

		甲氧基丙-2-基)氧基)吡啶-3-基)脲基)环己烷-1-甲酸	

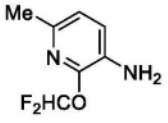
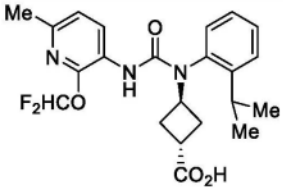
[1323] 以类似于实施例148的方式制备以下实施例,但用必需的胺取代中间体胺95。在实施例159中,省略了步骤2。

[1324]

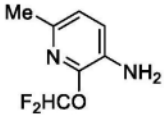
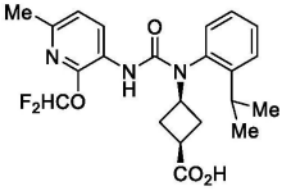
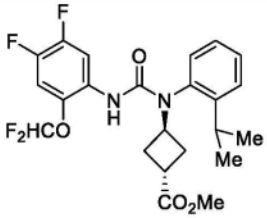
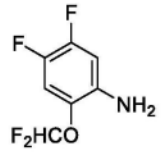
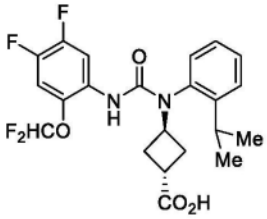
实施例	起始胺	结构	LCMS (m/z)
159	 WO2019/234115	 2-(3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁基)乙酸甲酯	462.1 $[M+H]^+$
160	 WO2019/234115	 2-(3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁基)乙酸	448.0 $[M+H]^+$

[1325] 以类似于实施例151和实施例152的方式制备以下实施例,但用必需的胺取代中间体胺95。在实施例163中,省略了步骤2。

[1326]

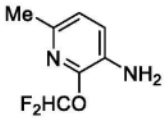
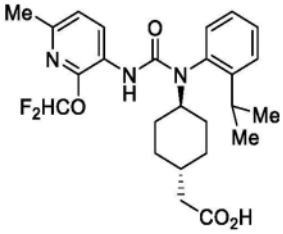
实施例	起始胺	结构	LCMS (m/z)
161	 WO2019/234115	 反式-3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁烷-1-甲酸	434.1 $[M+H]^+$

[1327]

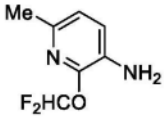
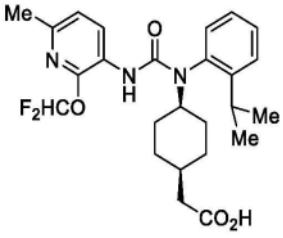
162	 WO2019/234115	 顺式-3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁烷-1-甲酸	434.1 $[M+H]^+$
163	中间体胺 101	 (1*r*,3*r*)-3-(3-(2-(二氟甲氧基)-4,5-二氟苯基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁烷-1-甲酸甲酯	469.0 $[M+H]^+$
164	 中间体胺 101	 反式-3-(3-(2-(二氟甲氧基)-4,5-二氟苯基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁烷-1-甲酸	455.0 $[M+H]^+$

[1328] 以类似于实施例153和实施例154的方式制备以下实施例,但用必需的胺取代中间体胺95。

[1329]

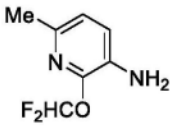
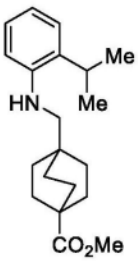
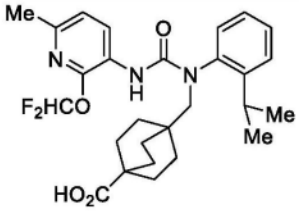
实施例	起始胺	结构	LCMS (m/z)
165	 WO2019/234115	 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己基)乙酸	476.1 $[M+H]^+$

[1330]

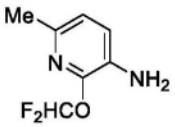
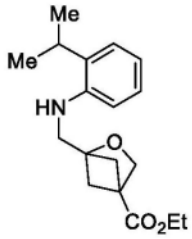
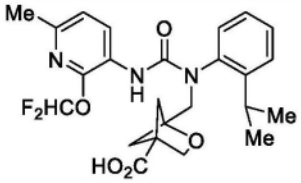
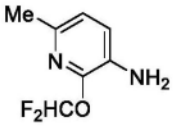
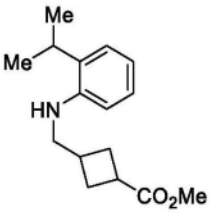
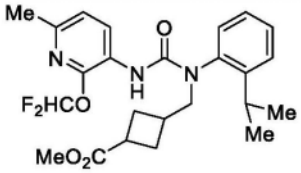
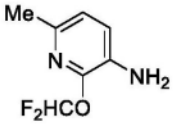
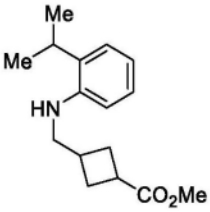
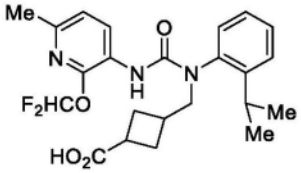
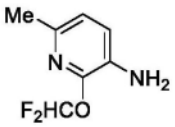
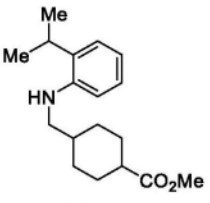
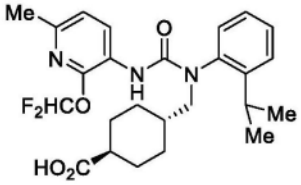
166	 WO2019/234115	 2-((1*s*,4*s*)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己基)乙酸	476.1 $[M+H]^+$

[1331] 以类似于实施例144的方式制备以下实施例,但用必需的起始胺1取代中间体胺95,并用必需的起始胺2取代中间体胺58。在实施例169、实施例219和实施例220中,省略了步骤2。在实施例285、实施例287、实施例305、实施例307、实施例308、实施例309、实施例329、实施例330、实施例331和实施例332中,步骤1中的光气(1.5当量)也用三光气(0.5当量,Sigma-Aldrich)取代。另外,对于实施例308和实施例309,在步骤2中,反应在50℃下进行5天。在实施例301、实施例302、实施例303、实施例304和实施例337中,光气(1.5当量)也用三光气(0.4当量,Sigma-Aldrich)取代,并且4-(二甲基氨基)吡啶(1.5当量,Sigma-Aldrich)也作为添加剂被包括在内,并且在步骤1中反应也在回流下进行16h。

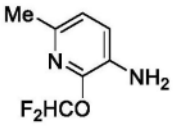
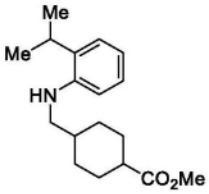
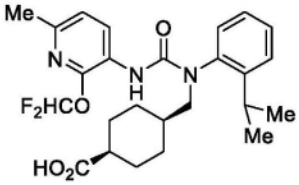
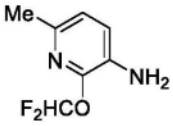
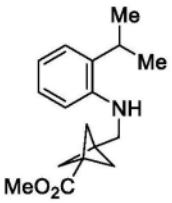
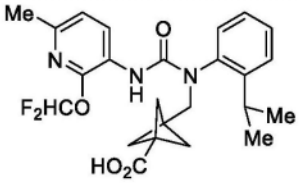
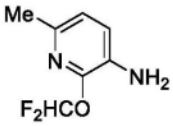
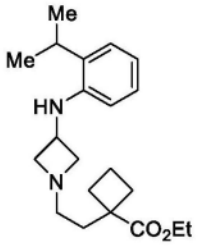
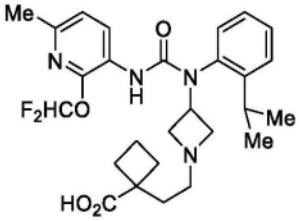
[1332]

实施例	起始胺 1	起始胺 2	结构	LCMS (m/z)
167	 WO2019/234115	 中间体胺 51	 4-((3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)甲基)二环[2.2.2]辛烷-1-甲酸	502.1 $[M+H]^+$

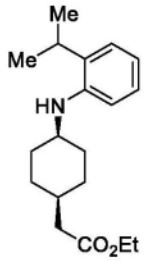
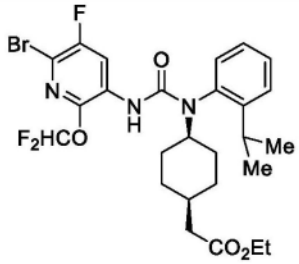
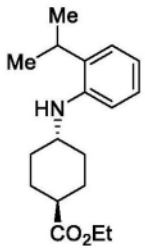
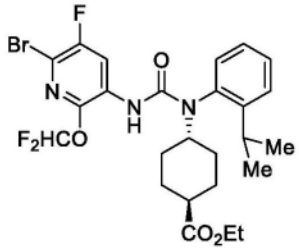
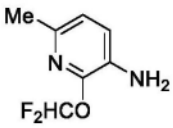
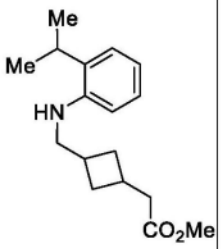
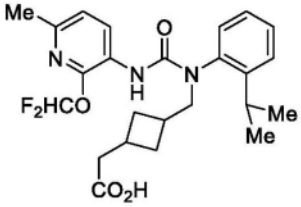
[1333]

168	 WO2019/234115	 中间体胺 52	 1-((3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)甲基)-2-氧杂二环[2.1.1]己烷-4-甲酸	476.0 $[M+H]^+$
169	 WO2019/234115	 中间体胺 63	 3-((3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)甲基)环丁烷-1-甲酸甲酯	462.1 $[M+H]^+$
170	 WO2019/234115	 中间体胺 63	 3-((3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)甲基)环丁烷-1-甲酸	448.1 $[M+H]^+$
171	 WO2019/234115	 中间体胺 64	 反式-4-((3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)甲基)环己烷-1-甲酸	476.1 $[M+H]^+$

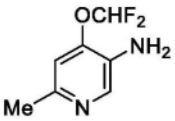
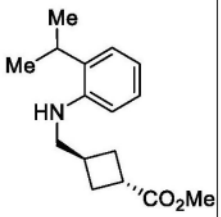
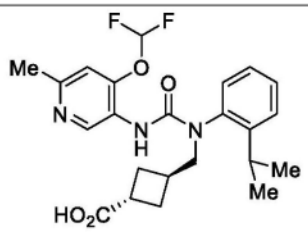
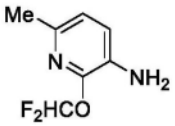
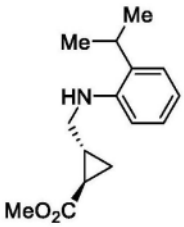
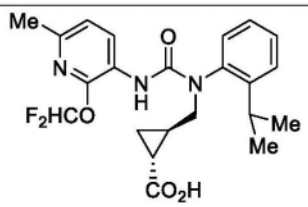
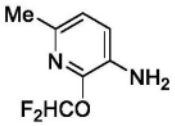
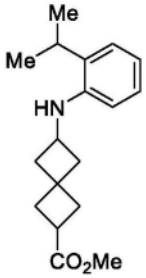
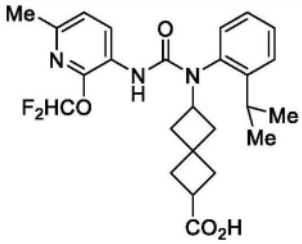
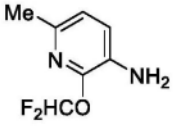
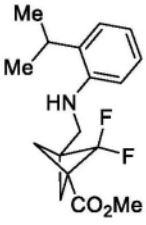
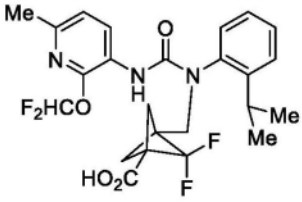
[1334]

172	 WO2019/234115	 中间体胺 64	 顺式-4-((3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)甲基)环己烷-1-甲酸	476.1 $[M+H]^+$
173	 WO2019/234115	 中间体胺 73	 3-((3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸	460.0 $[M+H]^+$
174	 WO2019/234115	 中间体胺 94	 1-(2-(3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)环丁烷-1-甲酸	517.2 $[M+H]^+$

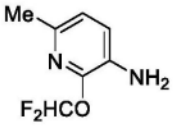
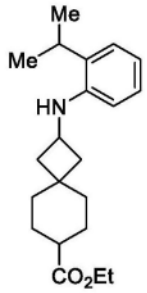
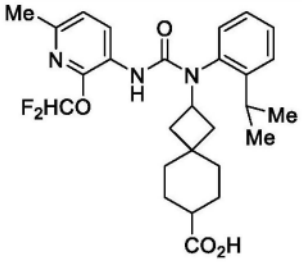
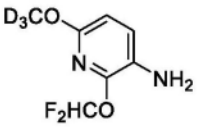
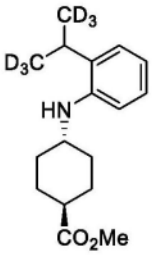
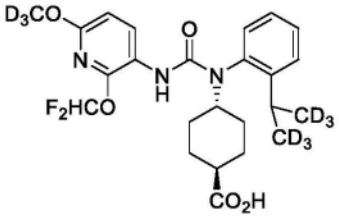
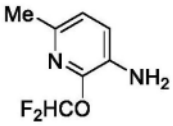
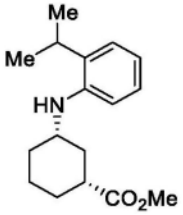
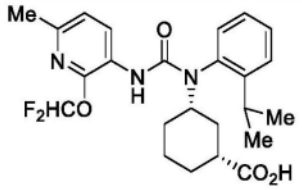
[1335]

219	 中间体胺 120	 中间体胺 68	 2-((1*s*,4*s*)-4-(3-(6-溴-2-(二氟甲氧基)-5-氟吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己基)乙酸乙酯	586.0, 588.0 $[M+H]^+$
220	 中间体胺 120	 中间体胺 58	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(6-溴-2-(二氟甲氧基)-5-氟吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸乙酯	572.0, 584.0 $[M+H]^+$
224	 *WO2019/234115*	 中间体胺 121	 2-(3-((3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)甲基)环丁基)乙酸	462.1 $[M+H]^+$

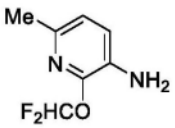
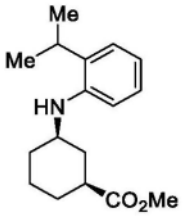
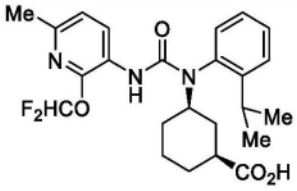
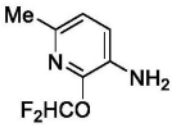
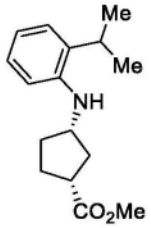
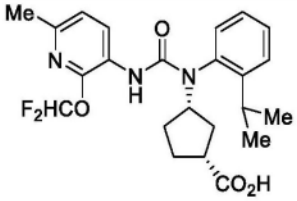
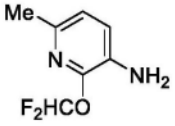
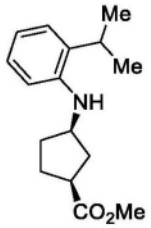
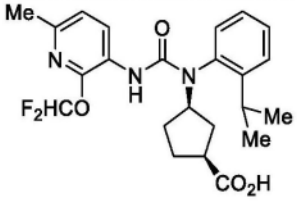
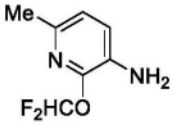
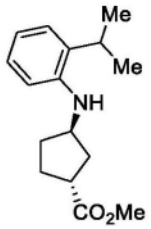
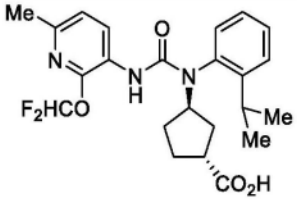
[1336]

227	 中间体胺 98	 中间体胺 122	 (1*r*,3*r*)-3-((3-(4-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)甲基)环丁烷-1-甲酸	448.2 $[M+H]^+$
228	 *WO2019/234115*	 中间体胺 123	 外消旋-(1*R*,2*R*)-2-((3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)甲基)环丙烷-1-甲酸	434.1 $[M+H]^+$
229	 *WO2019/234115*	 中间体胺 124	 6-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)螺[3.3]庚烷-2-甲酸	474.1 $[M+H]^+$
235	 *WO2019/234115*	 中间体胺 125	 3-((3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)甲基)-2,2-二氟二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸	495.8 $[M+H]^+$

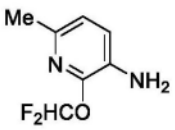
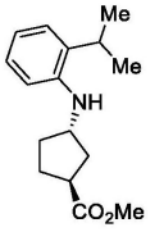
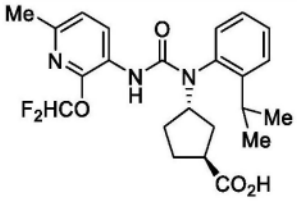
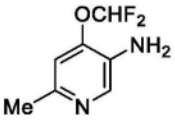
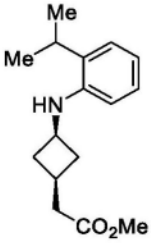
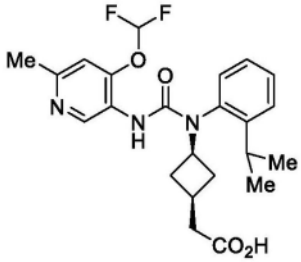
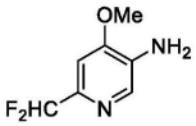
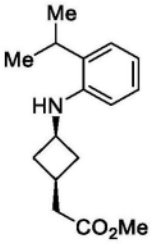
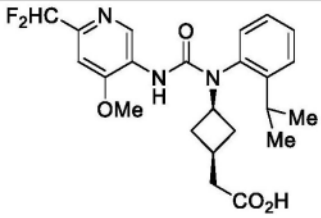
[1337]

249	 WO2019/234115	 中间体胺 131	 2-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)螺[3.5]壬烷-7-甲酸	501.8 $[M+H]^+$
262	 中间体胺 142	 中间体胺 143	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-(甲氧基-d_3)吡啶-3-基)-1-(2-(丙-2-基-1,1,1,3,3,3-d_6)苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	486.9 $[M+H]^+$
285	 WO2019/234115	 中间体胺 152	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	462.2 $[M+H]^+$

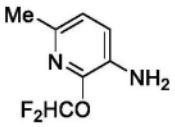
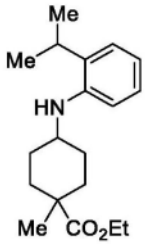
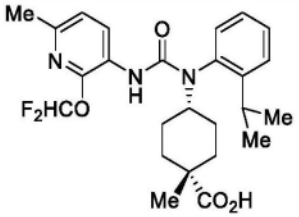
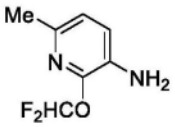
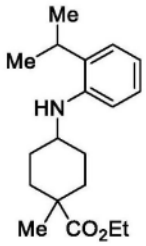
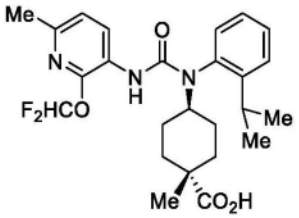
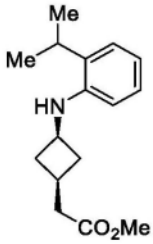
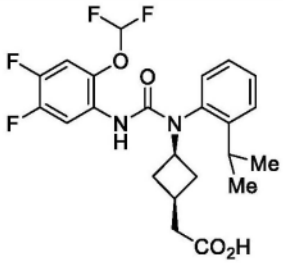
[1338]

287	 WO2019/234115	 中间体胺 153	 (1*S*,3*R*)-3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	462.2 $[M+H]^+$
301	 WO2019/234115	 中间体胺 156	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环戊烷-1-甲酸	448.2 $[M+H]^+$
302	 WO2019/234115	 中间体胺 157	 (1*S*,3*R*)-3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环戊烷-1-甲酸	448.2 $[M+H]^+$
303	 WO2019/234115	 中间体胺 158	 (1*R*,3*R*)-3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环戊烷-1-甲酸	448.2 $[M+H]^+$

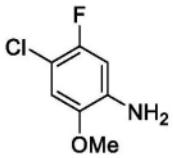
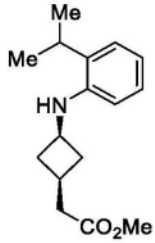
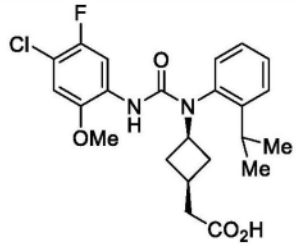
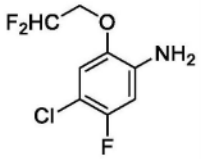
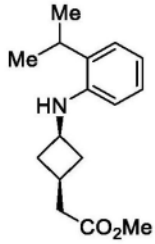
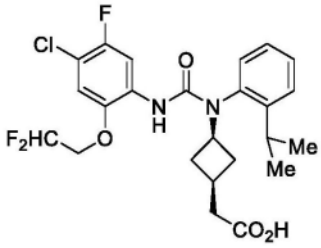
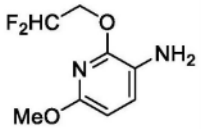
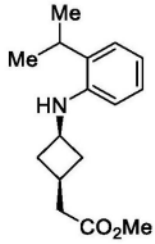
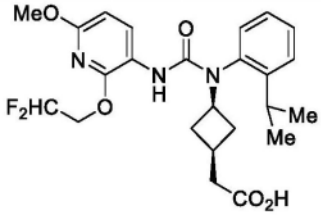
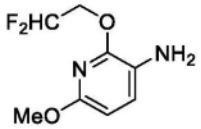
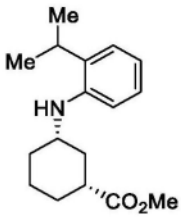
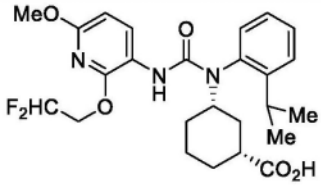
[1339]

304	 WO2019/234115	 中间体胺 159	 (1*S*,3*S*)-3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环戊烷-1-甲酸	448.2 $[M+H]^+$
305	 中间体胺 98	 中间体胺 160	 2-((1*s*,3*s*)-3-(3-(4-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁基)乙酸	448.2 $[M+H]^+$
307	 中间体胺 117	 中间体胺 160	 2-((1*s*,3*s*)-3-(3-(6-(二氟甲基)-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁基)乙酸	448.3 $[M+H]^+$

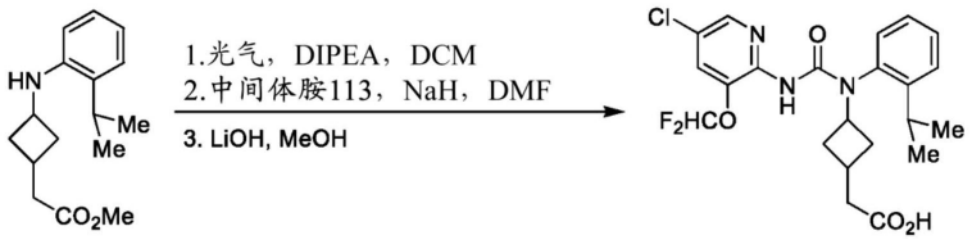
[1340]

308	 WO2019/234115	 中间体胺 161	 (1*s*,4*s*)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)-1-甲基环己烷-1-甲酸	476.4 $[M+H]^+$
309	 WO2019/234115	 中间体胺 161	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)-1-甲基环己烷-1-甲酸	476.4 $[M+H]^+$
329	中间体胺 101	 中间体胺 160	 2-((1*s*,3*s*)-3-(3-(2-(二氟甲氧基)-4,5-二氟苯基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁基)乙酸	469.2 $[M+H]^+$

[1341]

330	 中间体胺 171	 中间体胺 160	 2-((1*s*,3*s*)-3-(3-(4-氯-5-氟-2-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁基)乙酸	449.2, 451.2 $[M+H]^+$
331	 中间体胺 165	 中间体胺 160	 2-((1*s*,3*s*)-3-(3-(4-氯-2-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟苯基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁基)乙酸	499.2, 501.2 $[M+H]^+$
332	 中间体胺 107	 中间体胺 160	 2-((1*s*,3*s*)-3-(3-(2-(2,2-二氟乙氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁基)乙酸	478.2 $[M+H]^+$
337	 中间体胺 107	 中间体胺 152	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(2-(2,2-二氟乙氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	492.2 $[M+H]^+$

[1342] 实施例175:2-(3-(3-(5-氯-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁基)乙酸的制备

[1343] 

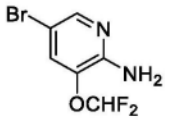
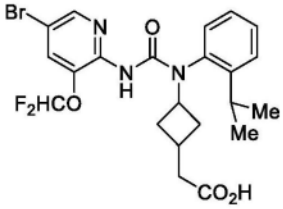
中间体胺62 实施例175

[1344] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将中间体胺62(1当量)和N,N-二异丙基乙胺(3当量,Sigma-Aldrich)合并在N,N-二异丙基乙胺氯甲烷(0.083M)中。然后在RT下向其中逐滴添加光气(15％w/w甲苯溶液,1.5当量,Sigma-Aldrich),并将所得溶液在RT下搅拌10min。然后在真空中去除挥发物,并将所得残余物在水和二氯甲烷之间分配。将有机层分离,进一步用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并过滤。将由此获得的滤液在真空中浓缩,得到呈褐色固体形式的粗品2-(3-((氯羰基)(2-异丙基苯基)氨基)环丁基)乙酸甲酯。在另一个配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将中间体胺113(1.1当量)溶解在DMF(0.17M)中。然后向其中一次性快速添加氢化钠(60％w/w,石蜡油中的分散体,1.1当量,Sigma-Aldrich),并将所得混合物在RT下搅拌15min,得到橙黄色溶液。最后,在RT下将其逐滴添加到上述制备的粗品2-(3-((氯羰基)(2-异丙基苯基)氨基)环丁基)乙酸甲酯的DMF溶液(0.17M)中。将由.此获得的反应混合物在RT下再搅拌10min,然后将其用饱和NH_4Cl水溶液小心地淬灭,并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→1∶1(v/v)Hex∶EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色泡沫形式的2-(3-(3-(5-氯-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁基)乙酸甲酯(58％产率)。

[1345] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将来自前一步骤的2-(3-(3-(5-氯-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁基)乙酸甲酯(1当量)溶解在甲醇(0.1M)中。然后向该无色溶液中添加氢氧化锂(1M水溶液,7当量),并将所得混合物在45℃下加热1h。冷却至RT后,用HCl(1M水溶液,7当量)小心地淬灭反应混合物,并在真空中去除挥发物。将所得悬浮液用EtOAc反萃取。将经合并的有机萃取物依次用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并过滤。将滤液在真空中浓缩,得到呈白色泡沫形式的标题化合物(96％产率)。LCMS:m/z＝468.0,470.0$[M+H]^+$;^1H NMR(DMSO-d_6):δ＝11.98(s,1H),8.27～8.26(m,1H),7.75(br s,1H),7.49～7.28(m,4H),7.18(t,J＝7.1Hz,1H),7.10(t,J＝74.0Hz,0.5H,非对映体A),7.09(t,J＝74.0Hz,0.5H,非对映体B),4.92～4.80(m,0.5H,非对映体A),4.62～4.50(m,0.5H,非对映体B),3.07～2.96(m,1H),2.45～2.06(m,5H),2.00～1.45(m,3H),1.35～1.10(m,5H)。

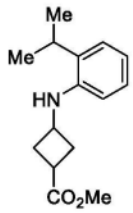
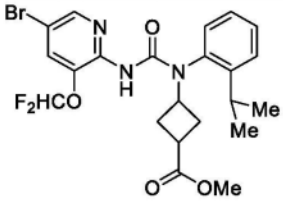
[1346] 以类似于实施例175的方式制备以下实施例,但用必需的胺取代中间体胺113。

[1347]

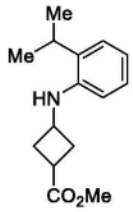
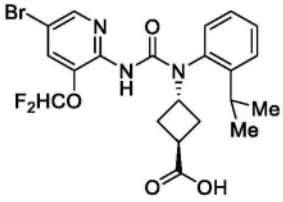
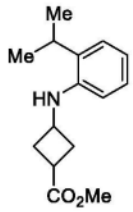
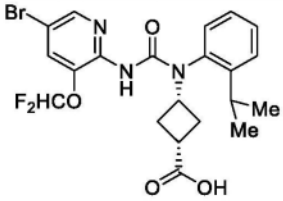
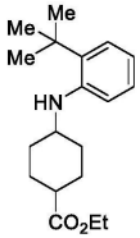
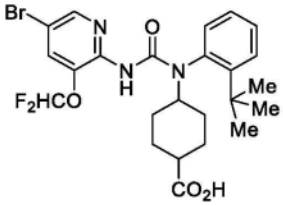
实施例	起始胺	结构	LCMS (m/z)
176	 AstaTech	 2-(3-(3-(5-溴-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁基)乙酸	512.0, 514.0 $[M+H]^+$

[1348] 以类似于实施例176的方式制备以下实施例,但用必需的胺取代中间体胺62。在实施例177的情况下,省略了步骤2。

[1349]

实施例	起始胺	结构	LCMS (m/z)
177	 中间体胺 66	 3-(3-(5-溴-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁烷-1-甲酸甲酯	511.9, 513.9 $[M+H]^+$

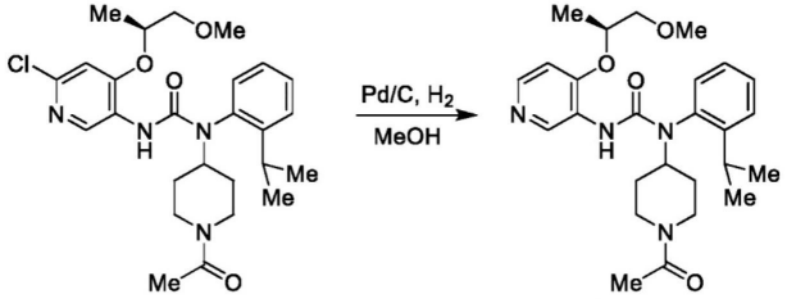
[1350]

178	 中间体胺 66	 (1*r*,3*r*)-3-(3-(5-溴-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁烷-1-甲酸	498.0, 500.0 $[M+H]^+$
179	 中间体胺 66	 (1*s*,3*s*)-3-(3-(5-溴-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁烷-1-甲酸	498.0, 500.0 $[M+H]^+$
273	 中间体胺 146	 4-(3-(5-溴-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1-(2-(叔丁基)苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	540.0, 542.0 $[M+H]^+$

[1351] 实施例180:(S)-1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1-(2-异丙基苯基)-3-(4-((1-甲氧基

丙-2-基)氧基)吡啶-3-基)脲的制备

[1352]

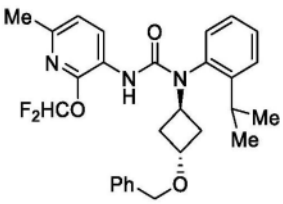
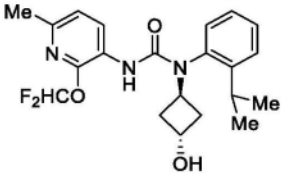
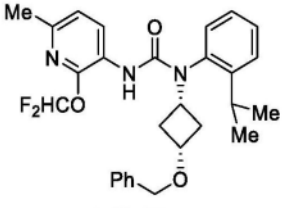
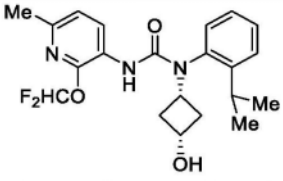


实施例102 实施例180

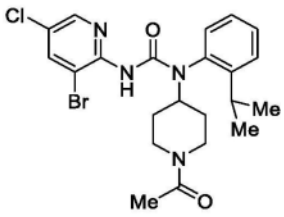
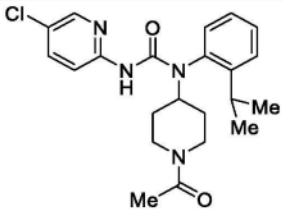
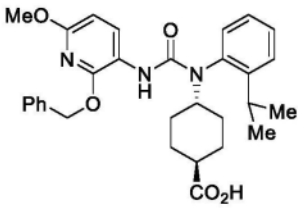
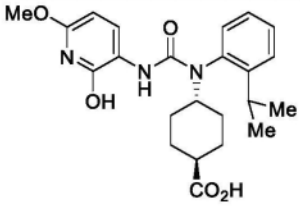
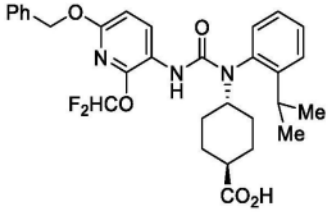
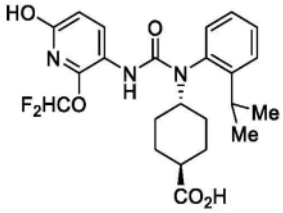
[1353] 在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将实施例102(1当量)溶解在甲醇(0.038M)中。然后通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得无色溶液脱氧,然后一次性快速添加钯(10%w/w活性炭,干燥,0.2当量,Sigma-Aldrich)。然后用氢气对所得黑色悬浮液进行次表面吹扫,持续10min,然后在RT下在静态氢气气氛(用气球维持)下搅拌16h。随后将反应用二氯甲烷淬灭,并通过二氯甲烷润湿的硅藻土床过滤。进一步用二氯甲烷洗涤不溶物,并在真空下浓缩滤液。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→1:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色泡沫形式的标题化合物(64%产率)。LCMS:m/z=469.0$[M+H]^+$;^1H NMR(DMSO-d_6):δ=9.25(d,J=11.1Hz,1H),8.02(d,J=5.7Hz,1H),7.63~7.52(m,2H),7.41~7.22(m,2H),6.99(d,J=5.7Hz,1H),6.47(s,1H),4.61~4.45(m,3H),3.85~3.75(m,1H),3.18~3.08(m,6H),2.98~2.86(m,1H),2.61~2.53(m,2H),2.10~1.95(m,1H),1.95(s,1.5H,旋转异构体A),1.92(s,1.5H,旋转异构体B),1.83~1.75(m,1H),1.24~1.04(m,7H),0.91~0.87(m,3H)。

[1354] 以类似于实施例180的方式制备以下实施例,但用必需的起始材料取代实施例102。在实施例183的情况下,在20min后停止反应,而不是在RT下搅拌16h。

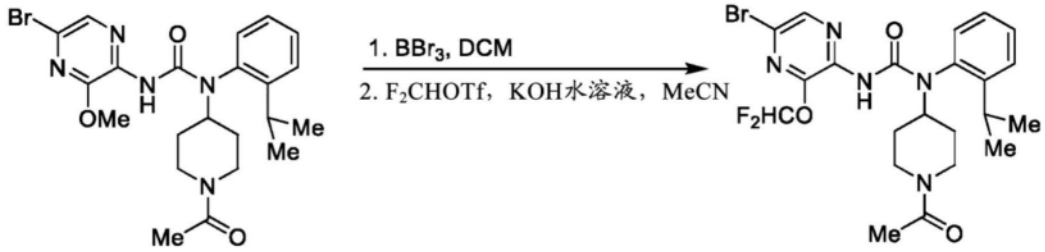
[1355]

实施例	起始材料	结构	LCMS (m/z)
181	 实施例 23	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-((1*r*,3*r*)-3-羟基环丁基)-1-(2-异丙基苯基)脲	406.1 $[M+H]^+$
182	 实施例 24	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-((1*s*,3*s*)-3-羟基环丁基)-1-(2-异丙基苯基)脲	406.1 $[M+H]^+$

[1356]

183	 实施例 138	 1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(5-氯吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	415.1, 417.1 $[M+H]^+$
254	 实施例 253	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(2-羟基-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	427.8 $[M+H]^+$
320	 实施例 319	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-羟基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	464.5 $[M+H]^+$

[1357] 实施例184:1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(5-溴-3-(二氟甲氧基)吡嗪-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲的制备

[1358] 

实施例133 实施例184

[1359] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将实施例133(1当量)溶解在甲醇(0.05M)中。然后历经5min的时段向所得无色溶液中逐滴添加三溴化硼(1M DCM溶液,1当量,Sigma-Aldrich),并将反应容器在40℃下加热16h。冷却至RT后,将反应混合物进一步用二氯甲烷稀释,并通过逐滴添加饱和$NaHCO_3$水溶液小心地淬灭。将水性层分离并用二氯甲烷反萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。对由此获得的粗产物进行反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:9:1(v/v)H_2O:MeCN+0.1%甲酸→MeCN+0.1%甲酸),得到呈白色泡沫形式的1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(5-溴-3-羟基吡嗪-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲(38%产率)。

[1360] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(5-溴-3-羟基吡嗪-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲(1当量)和氢氧化钾(12当量,Alfa Aesar)合并在水和乙腈的1:1(v/v)溶液(0.18M)中。将所得溶液冷却至0℃,然后历经1min逐滴添加三氟甲磺酸二氟甲酯(3当量,Sigma-Aldrich)。将反应混合物首先在0℃下搅拌15min,然后在RT下搅拌10min,在此期间观察到轻微放热。将反应通过添加水小心地淬灭,并且然后用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。对由此获得的粗产物进行反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:9:1(v/v)H_2O:MeCN+0.1%甲酸→MeCN+0.1%甲酸),得到呈白色泡沫形式的标题化合物(16%产率)。LCMS:m/z=526.0,528.0$[M+H]^+$;^1H NMR(DMSO-d_6):δ=8.43(s,1H),7.93(br s,1H),7.56(t,J=71.1Hz,1H),7.48(dd,J=7.8,1.4Hz,1H),7.41(t,J=6.9Hz,1H),7.28(t,J=7.8Hz,1H),7.18(d,J=7.8Hz,1H),4.47~4.32(m,2H),3.88~3.78(m,1H),3.20~3.03(m,2H),2.60~2.54(m,1H),2.06~1.88(m,4H),1.77~1.66(m,1H),1.62~1.06(m,8H)。

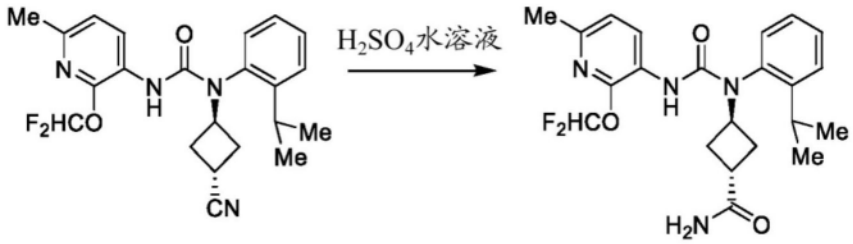
[1361] 实施例185:1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(6-氰基-2-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲的制备

[1362]

实施例94 实施例185

[1363] 在配备有磁力搅拌器和特氟龙螺旋盖的厚壁玻璃反应容器中,将实施例94(1当量)和氰化锌(5当量,Alfa Aesar)合并在DMF(0.04M)中。然后通过用N_2进行10min的次表面吹扫,使所得混合物脱氧。最后,一次性快速添加四(三苯基膦)钯(0)(0.1当量,Sigma-Aldrich),并将反应容器紧密密封并在110℃下加热3h。然后将反应混合物冷却至RT,用水淬灭,并用二氯甲烷萃取。将经合并的有机萃取物进一步用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。对由此获得的粗产物进行反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:9:1(v/v)H_2O:MeCN+0.1%甲酸→MeCN+0.1%甲酸),得到呈白色固体形式的标题化合物(73%产率)。LCMS:m/z=435.9$[M+H]^+$;^1H NMR(DMSO-d_6):δ=8.49(d,J=8.1Hz,1H),7.65~7.53(m,3H),7.40(t,J=6.9Hz,1H),7.29(dd,J=7.8,0.9Hz,1H),6.69(s,1H),4.49~4.45(m,2H),3.89~3.78(m,1H),3.65(s,3H),3.16~2.95(m,2H),2.74~2.50(m,2H),2.06~2.00(m,1H),1.95(s,1.5H,旋转异构体A),1.92(s,1.5H,旋转异构体B),1.79~1.75(m,1H),1.59~1.33(m,1H),1.24~1.04(m,6H)。

[1364] 实施例186:(1r,3r)-3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁烷-1-甲酰胺的制备

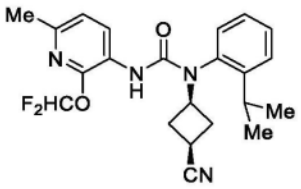
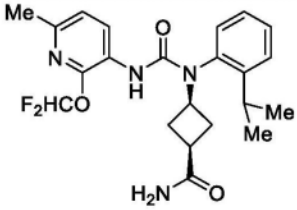
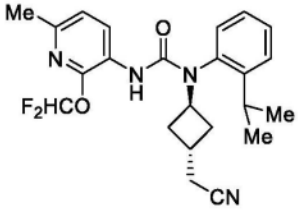
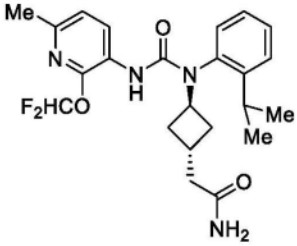
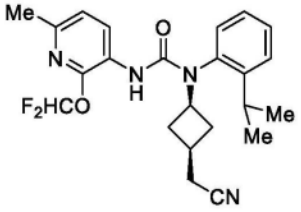
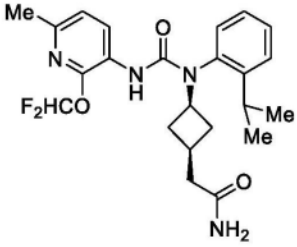
[1365] 

实施例25 实施例186

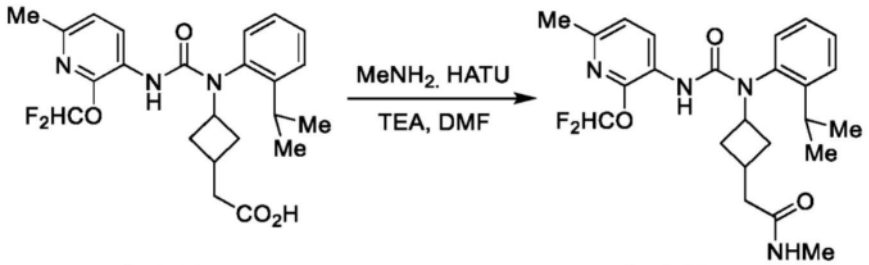
[1366] 在配备有磁力搅拌器的玻璃反应容器中,将实施例25(1当量)与湿硫酸(530当量,Fisher Scientific)合并。然后将所得混合物在RT下搅拌2h,然后将其用冰和固体碳酸钠小心地淬灭。然后用EtOAc萃取所得残余物。将经合并的有机萃取物进一步用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:4:1(v/v)Hex:EtOAc→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的标题化合物(44%产率)。LCMS:m/z=433.1$[M+H]^+$;^1H NMR(DMSO-d_6):δ=8.28(d,J=8.1Hz,1H),7.60~7.49(m,2H),7.46(t,J=72.6Hz,1H),7.39(td,J=7.7,1.7Hz,1H),7.22(dd,J=7.7,1.2Hz,1H),7.16(s,1H),7.05(d,J=8.2Hz,1H),6.67(s,1H),6.37(s,1H),4.78~4.66(m,1H),2.96(sept,J=7.0Hz,1H),2.66~2.57(m,2H),2.31(s,3H),2.28~2.18(m,2H),1.89(q,J=9.6Hz,1H),1.22(d,J=7.0Hz,3H),1.10(d,J=7.0Hz,3H)。

[1367] 以类似于实施例186的方式制备以下实施例,但用必需的起始腈取代实施例25。

[1368]

实施例	起始腈	结构	LCMS (m/z)
187	 实施例 26	 (1*s*,3*s*)-3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁烷-1-甲酰胺	433.1 $[M+H]^+$
188	 实施例 27	 2-((1*r*,3*r*)-3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁基)乙酰胺	447.1 $[M+H]^+$
189	 实施例 28	 2-((1*s*,3*s*)-3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁基)乙酰胺	447.1 $[M+H]^+$

[1369] 实施例190:2-(3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1370] 

实施例160 实施例190

[1371] 在配备有磁力搅拌器的玻璃反应容器中,将实施例160(1当量)、甲胺(1.2当量,4M甲醇溶液,Sigma-Aldrich)和三乙胺(3.3当量,Sigma-Aldrich)合并在DMF(0.10M)中。然后向该溶液中快速添加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(1.3当量,Chem-Impex),并将所得混合物在RT下搅拌10min。然后将反应用水

稀释并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:10:1(v/v)Hex:EtOAc→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的标题化合物(72%产率)。LCMS:m/z=461.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.30~8.25(m,1H),7.75~7.21(m,6H),7.05(d,J=8.2Hz,1H),6.37(s,0.55H,非对映体A),6.36(s,0.45H,非对映体B),5.00~4.87(s,0.55H,非对映体A),4.72~4.59(m,0.45H,非对映体B),3.00~2.89(m,1H),2.54(d,J=4.5Hz,1.65H,非对映体A),2.48(d,J=4.5Hz,1.35H,非对映体B),2.35~2.07(m,7H),2.00~1.80(m,2H),1.58~1.18(m,4H),1.10(d,J=6.9Hz,3H)。

[1372] 实施例191:1-((1r,3r)-3-((1H-四唑-5-基)甲基)环丁基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲的制备

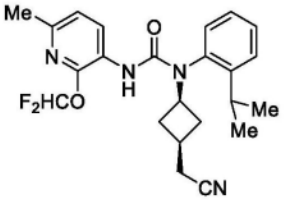
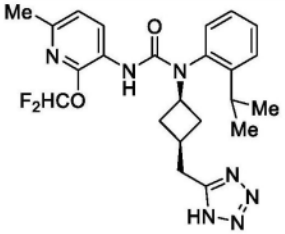
[1373]

实施例27 实施例191

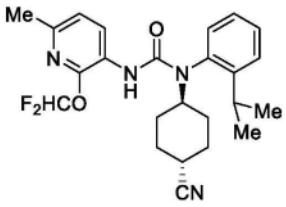
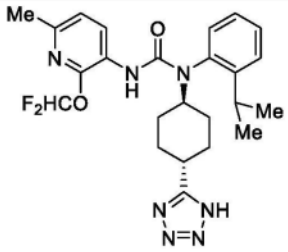
[1374] 在配备有磁力搅拌器的玻璃反应容器中,将实施例27(1当量)、叠氮三甲基甲硅烷基(2当量,Sigma-Aldrich)和氧化二丁基锡(IV)(0.1当量,TCI)合并在甲苯(0.61M)中。将所得混合物在110℃下加热30h。然后用甲醇淬灭反应,并在真空中去除挥发物。将所得残余物在饱和$NaHCO_3$水溶液和EtOAc之间分配。将有机层分离,进一步用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。对由此获得的粗产物进行反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:9:1(v/v)H_2O:MeCN+0.1%甲酸→MeCN+0.1%甲酸),得到呈白色固体形式的标题化合物(49%产率)。LCMS:m/z=472.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.26(d,J=8.1Hz,1H),7.60~7.49(m,2H),7.46(t,J=72.6Hz,1H),7.39(td,J=7.7,1.7Hz,1H),7.29(dd,J=7.7,1.2Hz,1H),7.05(d,J=8.1Hz,1H),6.40(s,1H),4.98(p,J=8.4Hz,1H),3.11(d,J=8.0Hz,2H),2.94(sept,J=6.8Hz,1H),2.39~2.27(m,4H),2.23~1.83(m,4H),1.19(d,J=6.8Hz,3H),1.10(d,J=6.8Hz,3H)。

[1375] 以类似于实施例191的方式制备以下实施例,但用必需的腈取代实施例27。

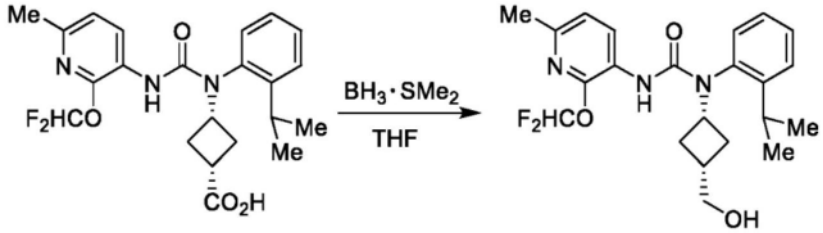
[1376]

实施例	起始腈	结构	LCMS (m/z)
192	 实施例 28	 1-((1*s*,3*s*)-3-((1H-四唑-5-基)甲基)环丁基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	472.0 [M+H]$^+$

[1377]

248	 实施例 241	 1-((1*r*,4*r*)-4-(1H-四唑-5-基)环己基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	485.8 $[M+H]^+$

[1378] 实施例193:3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-((1s,3s)-3-(羟甲基)环丁基)-1-(2-异丙基苯基)脲的制备

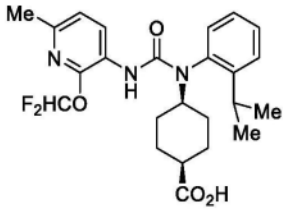
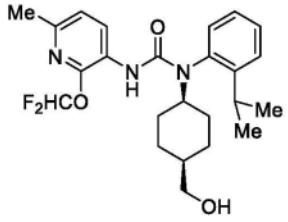
[1379] 

实施例162 实施例193

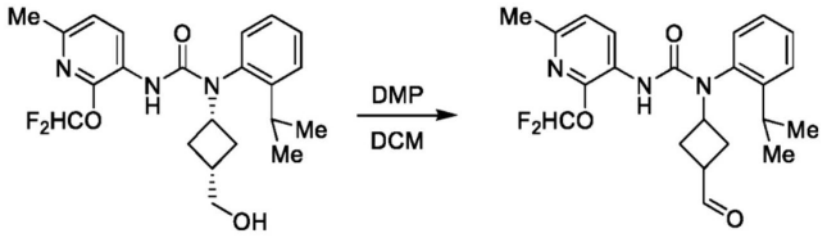
[1380] 在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将实施例162(1当量)溶解在THF(0.07M)中。然后向该无色溶液中添加硼烷二甲硫络合物(2MTHF溶液,3当量,Sigma-Aldrich),并将所得混合物在RT下搅拌30min。然后将反应用HCl(1M水溶液,20当量)小心地淬灭,并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:4:1(v/v)Hex:EtOAc→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的标题化合物(69%产率)。LCMS:m/z=420.1$[M+H]^+$。

[1381] 以类似于实施例193的方式制备以下实施例,但用必需的酸取代实施例162。

[1382]

实施例	起始酸	结构	LCMS (m/z)
242	 实施例 155	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-((1*s*,4*s*)-4-(羟甲基)环己基)-1-(2-异丙基苯基)脲	447.8 $[M+H]^+$

[1384] 实施例194:3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(3-甲酰基环丁基)-1-(2-异丙基苯基)脲的制备

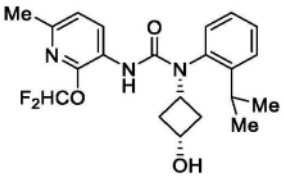
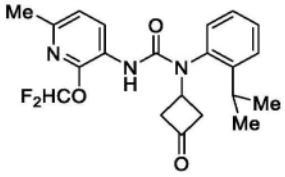
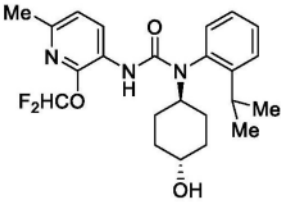
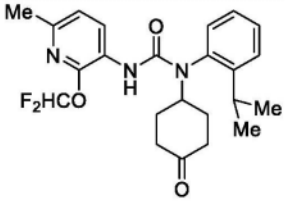
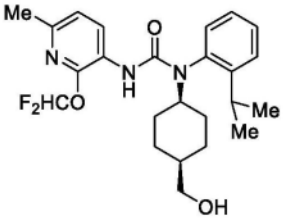
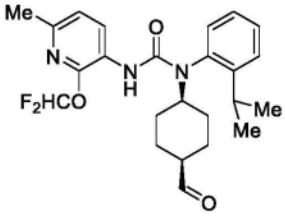
[1385] 

实施例193 实施例194

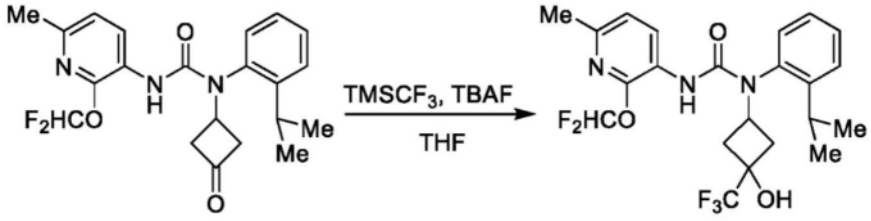
[1386] 在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将实施例193(1当量)溶解在二氯甲烷(0.094M)中。然后向该无色溶液中一次性添加Dess-Martin高碘烷(1.5当量,Sigma-Aldrich),并将所得混合物在RT下搅拌30min。然后将反应用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭,并用二氯甲烷萃取。将经合并的有机萃取物进一步用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→1:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的标题化合物(57%产率)。LCMS:m/z=418.1$[M+H]^+$。^1H NMR(DMSO-d_6):δ=9.48~9.47(m,1H),8.26(d,J=8.1Hz,0.5H,非对映体A),8.22(d,J=8.1Hz,0.5H,非对映体B),7.61~7.50(m,2H),7.48(t,J=72.6Hz,0.5H,非对映体A),7.46(t,J=72.6Hz,0.5H,非对映体B),7.42~7.24(m,2H),7.06(d,J=8.1Hz,0.5H,非对映体A),7.05(d,J=8.1Hz,0.5H,非对映体B),6.54(s,0.5H,非对映体A),6.40(s,0.5H,非对映体B),4.88~4.77(m,0.5H,非对映体A),4.73~4.62(m,0.5H,非对映体B),3.26~3.21(m,1H),3.07~2.90(m,2H),2.40~2.21(m,4H),2.09~1.79(m,2H),1.21~1.09(m,6H)。

[1387] 以类似于实施例194的方式制备以下实施例,但用必需的醇取代实施例193。

[1388]

实施例	起始醇	结构	LCMS (m/z)
195	 实施例 182	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(3-氧代环丁基)脲	404.1 $[M+H]^+$
243	 实施例 239	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(4-氧代环己基)脲	431.8 $[M+H]^+$
244	 实施例 242	 3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-((1*s*,4*s*)-4-甲酰基环己基)-1-(2-异丙基苯基)脲	445.8 $[M+H]^+$

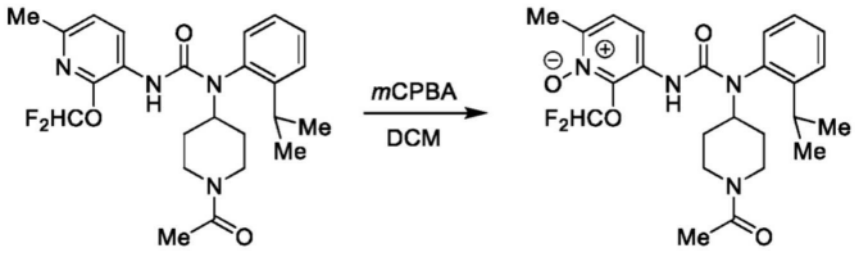
[1389] 实施例196:3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)-1-(2-异丙基苯基)脲的制备

[1390] 

实施例195 实施例196

[1391] 在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将实施例195(1当量)和碳酸铯(1.2当量,Sigma-Aldrich)合并在THF(0.062M)中。然后在0℃下历经5min的时段向该无色溶液中逐滴添加氟化四丁基铵(1M THF溶液,1当量,Sigma-Aldrich)。将所得棕色溶液首先在0℃下搅拌15min,然后在RT下搅拌1h。然后将反应用水小心地淬灭,并用甲基叔丁基醚萃取。将经合并的有机萃取物进一步用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→7:3(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的标题化合物(39%产率)。LCMS:m/z=474.0$[M+H]^+$。

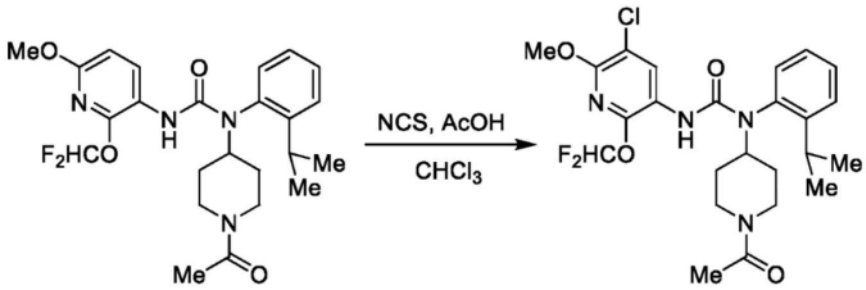
[1392] 实施例197:3-(3-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-异丙基苯基)脲基)-2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶1-氧化物的制备

[1393] 

实施例66 实施例197

[1394] 在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将实施例66(1当量)溶解在二氯甲烷(0.027M)中。然后向其中添加间氯过苯甲酸(1.5当量,Sigma-Aldrich),并将所得混合物在RT下搅拌16h。然后将反应用水淬灭并用DCM萃取。将经合并的有机萃取物依次用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。对由此获得的粗产物进行反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:95:5(v/v)H_2O:MeCN→5:95(v/v)H_2O:MeCN),得到呈白色固体形式的标题化合物(4%产率)。LCMS:m/z=477.1$[M+H]^+$。

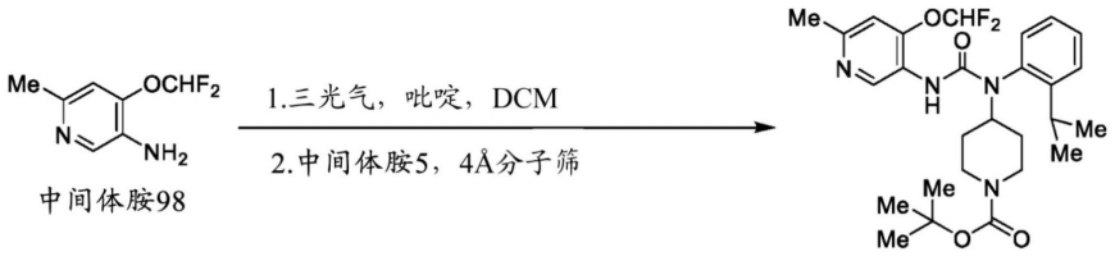
[1395] 实施例198:1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(5-氯-2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲的制备

[1396] 

实施例86 实施例198

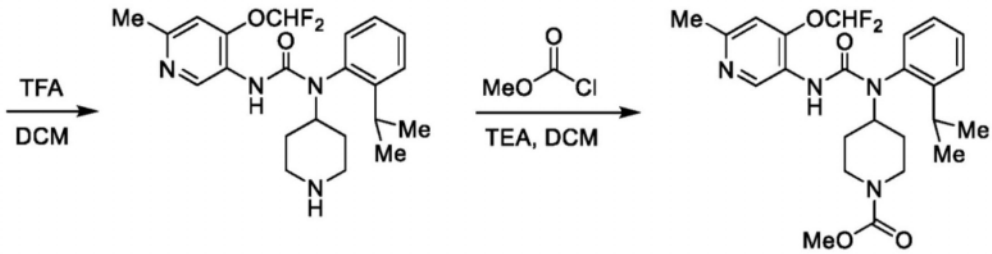
[1397] 在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将实施例86(1当量)溶解在氯仿和乙酸的1:1(v/v)溶液(0.021M)中。然后向其中添加N-氯琥珀酰亚胺(2.5当量,Sigma-Aldrich)并将所得混合物在50℃下加热16h。然后将反应用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭,并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物依次用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的标题化合物(33%产率)。LCMS:m/z=511.0,513.0$[M+H]^+$。^1H NMR($CDCl_3$):δ=8.64(d,J=1.5Hz,1H),7.53~7.50(m,2H),7.37~7.30(m,1H),7.13(t,J=8.7Hz,1H),7.12(t,J=72.6Hz,1H),6.01(s,1H),4.70~4.57(m,2H),3.94~3.82(m,4H),3.30~3.10(m,2H),2.70~2.57(m,1H),2.22~2.03(m,4H),1.93~1.80(m,1H),1.70~1.55(m,1H),1.28~1.15(m,7H)。

[1398] 实施例199:4-(3-(4-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)哌啶-1-甲酸甲酯的制备



中间体胺98

[1399]



实施例199

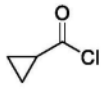
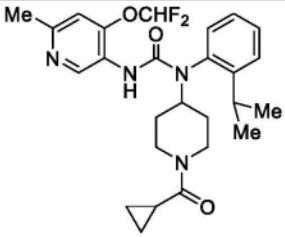
[1400] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将中间体胺98(1当量)和吡啶(3当量,Sigma-Aldrich)合并在二氯甲烷(0.29M)中。然后在RT下向其中一次性添加三光气(0.5当量,Sigma-Aldrich),并将所得溶液在RT下搅拌30min。然后在0℃下向该混合物中添加中间体胺5(1当量)和新鲜活化的4Å分子筛。将所得悬浮液温热至RT并在RT下搅拌2h,然后用水淬灭反应。将水性层分离并用DCM反萃取。将经合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,4:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的4-(3-(4-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(54%产率)。

[1401] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将来自前一步骤的4-(3-(4-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1当量)溶解在二氯甲烷(0.14M)中。然后向该溶液中添加三氟乙酸(150当量,Sigma-Aldrich),并将所得反应混合物在RT下搅拌2h。然后在真空中去除挥发物,并通过添加氨(7M MeOH溶液,Sigma-Aldrich)使所得残余物呈弱碱性(pH~8)。再次在真空中去除挥发物,并通过反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:9:1(v/v)H_2O:MeCN→MeCN)对由此获得的粗产物进行进一步纯化,得到呈粉色固体形式的3-(4-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(哌啶-4-基)脲(88%产率)。

[1402] 步骤3:在配备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将来自前一步骤的3-(4-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(哌啶-4-基)脲(1当量)和三乙胺(3当量,Sigma-Aldrich)合并在二氯甲烷(0.045M)中。然后历经5min的时段向其中纯净地并逐滴地添加氯甲酸甲酯(2当量,Sigma-Aldrich)。在RT下搅拌1h之后,然后在真空中去除挥发物。通过反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:9:1(v/v)H_2O:MeCN→MeCN)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的标题化合物(51%产率)。LCMS:m/z=477.2$[M+H]^+$;^1H NMR(甲醇-d_4):δ=8.90(s,1H),7.57~7.48(m,2H),7-38~7.34(m,1H),7.26~7.24(m,1H),7.02(s,1H),6.89(t,J=74.0Hz,1H),4.47~4.43(m,1H),4.19~4.11(m,2H),3.63(s,3H),3.20~3.14(m,1H),2.90(br s,2H),2.46(s,3H),2.09(br d,J=12.8Hz,1H),1.83(br d,J=12.8Hz,1H),1.61~1.57(m,1H),1.29~1.17(m,7H)。

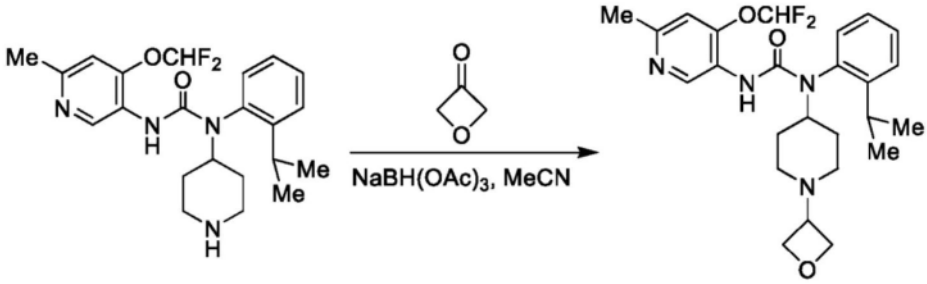
[1403] 以类似于实施例199的方式制备以下实施例,但用必需的亲电子试剂取代氯甲酸甲酯。

[1404]

实施例	起始亲电子试剂	结构	LCMS (m/z)
200	 Combi-Blocks	 1-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)-3-(4-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲	487.3 $[M+H]^+$

[1405] 实施例201:3-(4-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)脲的制备

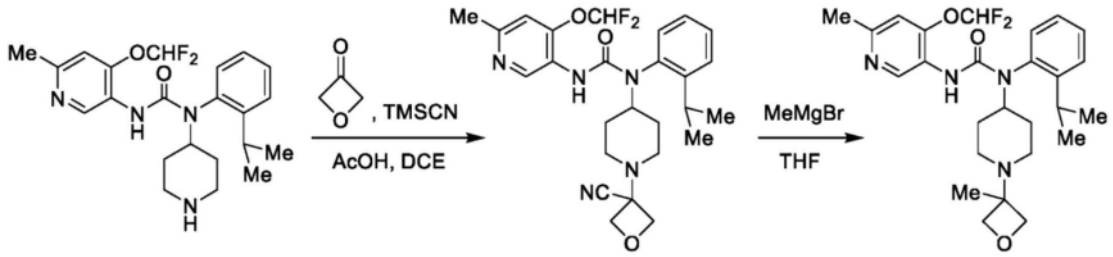
[1406]



实施例201

[1407] 在配备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将3-(4-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(哌啶-4-基)脲(1当量,实施例199,步骤2)和氧杂环丁烷-3-酮(1.5当量,Combi-Blocks)合并在乙腈(0.048M)中。然后向该溶液中分批添加三乙酰氧基硼氢化钠(2当量,Sigma-Aldrich)并将所得悬浮液在RT下搅拌1h。然后将反应悬浮液通过硅藻土床过滤,并将不溶物进一步用EtOAc冲洗。然后将经合并的滤液在真空中浓缩,并通过反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:9:1(v/v)H_2O:MeCN→MeCN)对由此获得的粗产物进行进一步纯化,得到呈白色固体形式的标题化合物(45%产率)。LCMS:m/z=475.2$[M+H]^+$;^1H NMR(甲醇-d_4):δ=8.91(s,1H),7.58~7.51(m,2H),7.39~7.35(m,1H),7.29~7.27(m,1H),7.02(s,1H),6.89(t,J=72.4Hz,1H),4.63(q,J=6.4Hz,2H),4.52(q,J=6.4Hz,2H),4.39~4.32(m,1H),3.48~3.42(m,1H),3.19(sept,J=6.4Hz,1H),2.85~2.76(m,2H),2.45(s,3H),2.09~1.64(m,5H),1.41~1.32(m,1H),1.30(d,J=6.4Hz,3H),1.17(d,J=6.4Hz,3H)。

[1408] 实施例202:3-(4-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(1-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)脲的制备

[1409] 

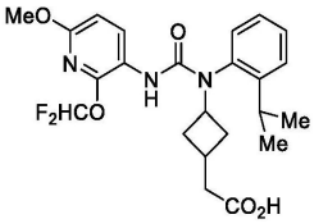
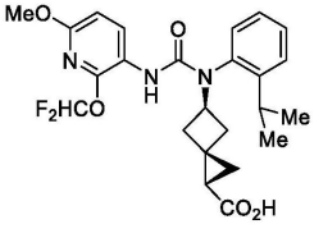
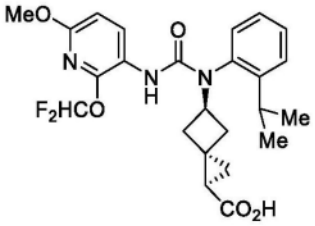
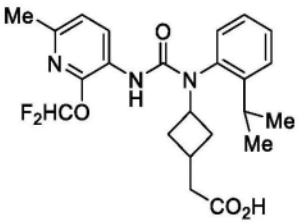
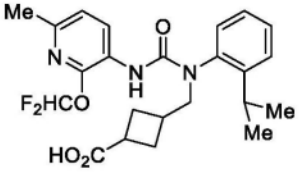
实施例202

[1410] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将3-(4-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(哌啶-4-基)脲(1当量,实施例199,步骤2)、氧杂环丁烷-3-酮(1.5当量,Combi-Blocks)和冰乙酸(1.2当量,Fisher Scientific)合并在1,2-二氯乙烷(0.29M)中。将所得溶液在50℃下加热30min,冷却至RT,然后在RT下逐滴添加三甲基甲硅烷基氰化物(2当量,Sigma-Aldrich)。然后将所得混合物在RT下再搅拌12h,然后用水小心地淬灭反应。然后将水性层分离并用二氯甲烷反萃取。将经合并的有机萃取物进一步用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱,Hex→EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的1-(1-(3-氰基氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-3-(4-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲(77%产率)。

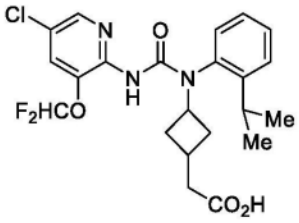
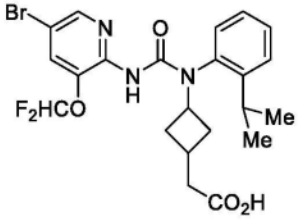
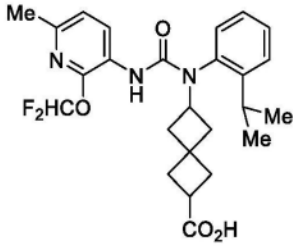
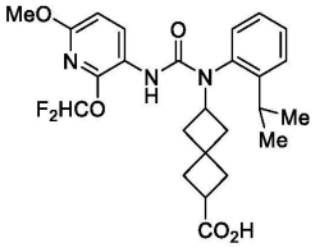
[1411] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的1-(1-(3-氰基氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-3-(4-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲(1当量)溶解在THF(0.027M)中。然后在0℃下历经5min的时段向该溶液中逐滴添加甲基溴化镁(3M乙醚溶液,6当量,Sigma-Aldrich)。添加完成后,将反应混合物在60℃下加热3.5h。冷却至0℃后,将反应用饱和NH_4Cl水溶液小心地淬灭,并且然后用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:9∶1(v/v)H_2O∶MeCN→MeCN)对由此获得的粗产物进行进一步纯化,得到呈白色固体形式的标题化合物(31%产率)。LCMS:m/z=489.3$[M+H]^+$;^1H NMR(甲醇-d_4):δ=8.94(s,1H),7.60~7.53(m,2H),7.41~7.37(m,1H),7.31~7.28(m,1H),7.03(s,1H),6.90(t,J=72.4Hz,1H),4.54~4.49(m,2H),4.39~4.32(m,1H),4.22~4.18(m,2H),3.19(sept,J=6.8Hz,1H),2.65~2.56(m,2H),2.47(s,3H),2.32~2.26(m,2H),2.13~2.09(m,1H),1.86~1.70(m,2H),1.39~1.30(m,7H),1.18(d,J=6.8Hz,3H)。

[1412] 通过将对应的立体异构体混合物进行手性色谱分离来制备以下实施例。

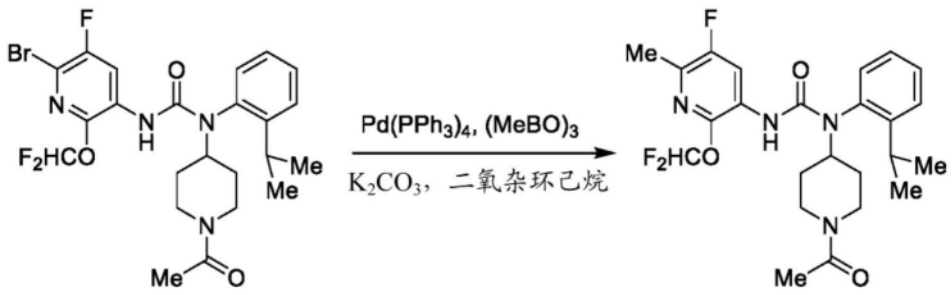
[1413]

实施例	起始混合物	分离条件	RT (min)
203	 实施例 148	柱：CHIRALPAK IE (2x25cm；5μm) 流动相：93:7（v/v）Hex:EtOH 添加剂：0.1%甲酸 流速：20mL/min 上样溶剂：0.4mL EtOH	23.00
204			25.42
205	 实施例 149	柱：Lux Celluose-2 (2x25cm；5μm) 流动相：90:10（v/v）Hex:EtOH 添加剂：0.1% TFA 流速：20mL/min 上样溶剂：1.2mL EtOH	9.65
206			21.56
207	 实施例 150	柱：CHIRALPAK IG (2x25cm；5μm) 流动相：90:10（v/v）Hex:^{i}PrOH 添加剂：0.1%甲酸 流速：20mL/min 上样溶剂：0.8mL EtOH	11.93
208			18.70
209	 实施例 160	柱：CHIRALPAK IE (2x25cm；5μm) 流动相：93:7（v/v）Hex:^{i}PrOH 添加剂：0.1%甲酸 流速：20mL/min 上样溶剂：0.5mL EtOH	17.00
210			19.84
211	 实施例 170	柱：Lux i-Celluose (3x25cm；5μm) 流动相：80:20（v/v）超临界 CO_2:^{i}PrOH 添加剂：0.1% 2 M NH_3的 MeOH 溶液 流速：60mL/min	7.44
212			8.46

[1414]

		上样溶剂：1mL 1:1（v/v）MeOH:^{i}PrOH	
213	 实施例 175	柱：CHIRALPAK ID (2x25cm；5μm) 流动相：90:10（v/v）Hex:^{i}PrOH 添加剂：0.1%甲酸 流速：20mL/min 上样溶剂：1mL EtOH	18.03
214			27.53
215	 实施例 176	柱：CHIRALPAK ID (2x25cm；5μm) 流动相：90:10（v/v）Hex:^{i}PrOH 添加剂：0.1%甲酸 流速：20mL/min 上样溶剂：1mL EtOH	19.69
216			29.01
290	 实施例 229	柱：LUX CELLULOSE-4 (2x25cm；5μm) 流动相：95:5（v/v）Hex:EtOH 添加剂：0.1%甲酸 流速：20mL/min 上样溶剂：0.5mL EtOH	11.78
291			16.65
292	 实施例 233	柱：LUX CELLULOSE-2 (2x25cm；5μm) 流动相：95:5（v/v）Hex:^{i}PrOH 添加剂：0.1% TFA 流速：20mL/min 上样溶剂：0.5mL EtOH	11.40
293			17.40

[1415] 实施例218：1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲的制备

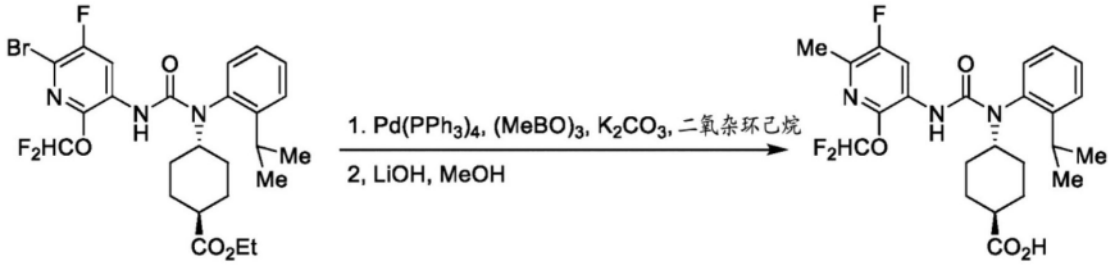
[1416] 

实施例217 实施例218

[1417] 在配备有磁力搅拌器和特氟龙螺旋盖的厚壁玻璃反应容器中，将实施例217(1当

量)、碳酸钾(2当量,Sigma-Aldrich)和四(三苯基膦)钯(0)(0.1当量,Sigma-Aldrich)合并在1,4-二氧杂环己烷(0.031M)中。通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得悬浮液脱氧,然后将三甲基环硼氧烷(4当量,Sigma-Aldrich)纯净地并逐滴地添加到反应悬浮液中。然后将反应容器紧密密封并在100℃下加热3h。冷却至RT后,然后在真空中去除挥发物,并对由此获得的残余物进行反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:9∶1(v/v)H_2O:MeCN+0.1%甲酸→MeCN+0.1%甲酸),得到呈白色固体形式的标题化合物(54%产率)。LCMS:m/z=479.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.31(d,J=10.9Hz,1H),7.65~7.50(m,2H),7.39(t,J=72.1Hz,1H),7.36(d,J=7.2Hz,1H),7.27(dd,J=7.2,1.3Hz,1H),6.37(s,1H),4.49~4.39(m,2H),3.90~3.80(m,1H),3.16~3.06(m,2H),2.60~2.56(m,3H),2.28(d,J=2.9Hz,3H),2.07~1.99(m,1H),1.95(s,1.5H,旋转异构体A),1.92(s,1.5H,旋转异构体B),1.81~1.73(m,1H),1.21~1.06(m,6H)。

[1418] 实施例221:(1r,4r)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸的制备

[1419] 

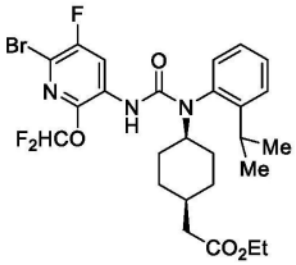
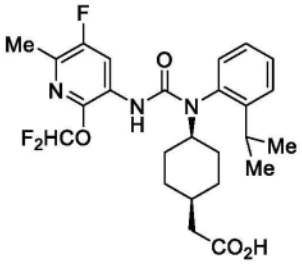
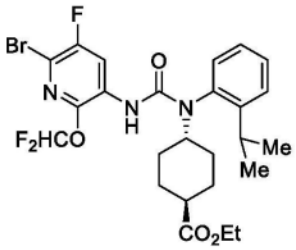
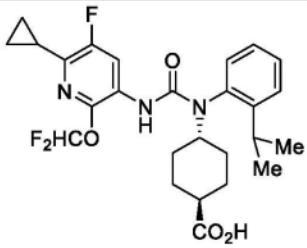
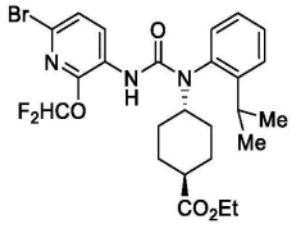
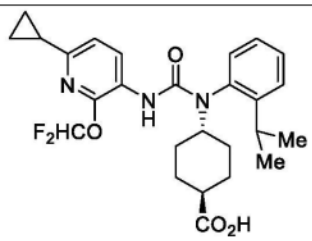
实施例220 实施例221

[1420] 步骤1:在配备有磁力搅拌器和特氟龙螺旋盖的厚壁玻璃反应容器中,将实施例220(1当量)、碳酸钾(2当量,Sigma-Aldrich)和四(三苯基膦)钯(0)(0.1当量,Sigma-Aldrich)合并在1,4-二氧杂环己烷(0.027M)中。通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得悬浮液脱氧,然后将三甲基环硼氧烷(4当量,Sigma-Aldrich)纯净地并逐滴地添加到反应悬浮液中。然后将反应容器紧密密封并在110℃下加热16h。冷却至RT后,然后在真空中去除挥发物,并对由此获得的残余物进行反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:9∶1(v/v)H_2O∶MeCN+0.1%甲酸→MeCN+0.1%甲酸),得到呈白色固体形式的(1r,4r)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸乙酯(89%产率)。

[1421] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将来自前一步骤的(1r,4r)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸乙酯(1当量)溶解在甲醇和THF的1∶1(v/v)溶液(0.059M)中。然后向该无色溶液中添加氢氧化锂(2M水溶液,5当量),并将所得混合物在60℃下加热10min。冷却至RT后,用HCl(1M水溶液,5当量)小心地淬灭反应混合物,并在真空中去除挥发物。将所得悬浮液用EtOAc反萃取。将经合并的有机萃取物依次用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并过滤。将滤液在真空中浓缩得到呈白色固体形式的标题化合物(88%产率)。LCMS:m/z=480.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=12.04(s,1H),8.34(d,J=10.9Hz,1H),7.60~7.49(m,2H),7.39(t,J=72.3Hz,1H),7.36(dd,J=7.1,1.4Hz,1H),7.27(dd,J=7.8,1.4Hz,1H),6.33(s,1H),4.26~4.15(m,1H),3.08(sept,J=6.6Hz,1H),2.28(d,J=2.9Hz,3H),2.10~1.80(m,6H),1.50~1.36(m,3H),1.24~1.06(m,6H)。

[1422] 以类似于实施例221的方式制备以下实施例,但用必需的起始溴化物取代实施例220。在实施例223和实施例232中,步骤1中的三甲基环硼氧烷(4当量)也用环丙基硼酸(3当量,Combi-Blocks)取代。

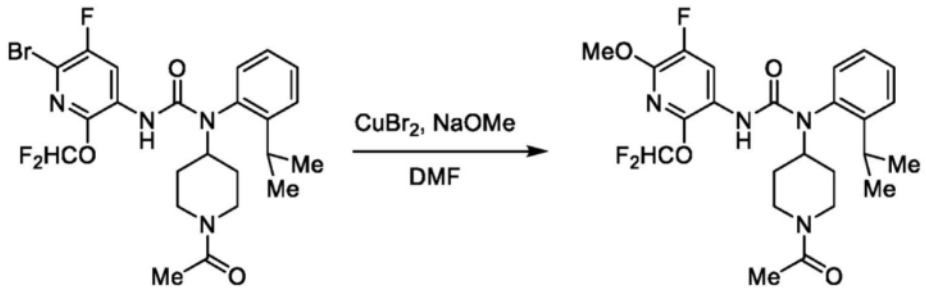
[1423]

实施例	起始溴化物	结构	LCMS (m/z)
222	 实施例 219	 2-((1*s*,4*s*)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己基)乙酸	494.0 $[M+H]^+$
223	 实施例 220	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(6-环丙基-2-(二氟甲氧基)-5-氟吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	506.0 $[M+H]^+$
232	 实施例 231	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(6-环丙基-2-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸	488.1 $[M+H]^+$

[1424]

[1425] 实施例225:1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲的制备

[1426]

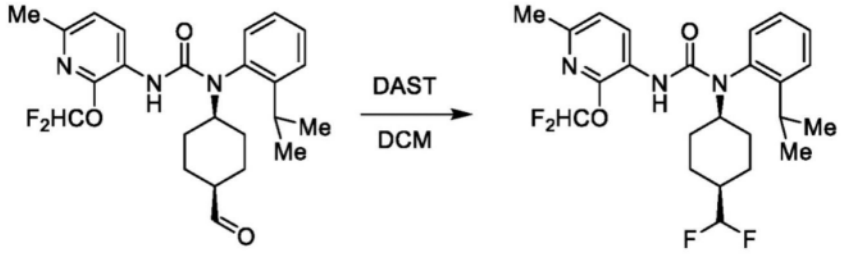


实施例217 实施例225

[1427] 在配备有磁力搅拌器和特氟龙螺旋盖的厚壁玻璃反应容器中,将实施例217(1当量)和溴化酮(II)(2当量,Sigma-Aldrich)合并在DMF(0.13M)中。通过用氮气进行10min的次表面吹扫,使所得悬浮液脱氧,然后历经5min将甲醇钠(5.4M甲醇溶液,5当量,Sigma-Aldrich)逐滴添加到该反应悬浮液中。然后将反应容器紧密密封并在100℃下加热1h。冷却至RT后,将反应混合物用水和EtOAc稀释。将水层分离并用EtOAc反萃取。将经合并的有机萃取物进一步用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。对由此获得的粗产物进行柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→1:(v/v)Hex:EtOAc),得到呈白色固体形式的标题化合物(7%产率)。LCMS:m/z=495.0$[M+H]^+$。

[1428] 实施例245:3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-((1s,4s)-4-(二氟甲基)环己基)-1-(2-异丙基苯基)脲的制备

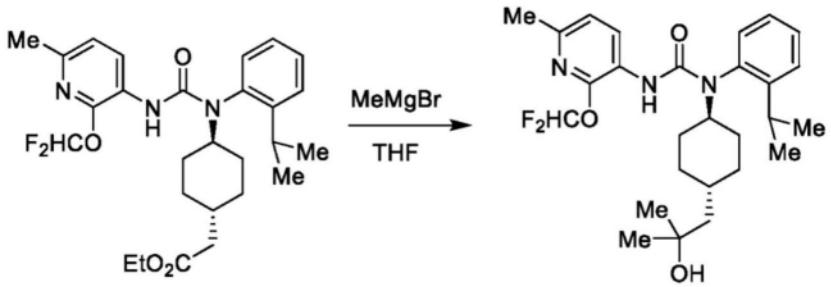
[1429]



实施例244 实施例245

[1430] 在配备有磁力搅拌器的Nalgene反应容器中,将实施例244(1当量)溶解在二氯甲烷(0.063M)中。然后在0℃下历经5min的时段向该无色溶液中逐滴添加二乙基氨基三氟化硫(0.5M二氯甲烷溶液,1.5当量,Sigma-Aldrich)。然后使所得混合物在16h内缓慢温热至RT。再次冷却至0℃后,将反应用饱和$NaHCO_3$水溶液小心地淬灭,并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。对由此获得的粗产物进行柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→9:1(v/v)Hex:EtOAc),得到呈白色固体形式的标题化合物(13%产率)。LCMS:m/z=467.8$[M+H]^+$;^1H NMR($CDCl_3$):δ=8.47(d,J=8.1Hz,1H),7.63~7.30(m,4H),7.25(t,J=72.9Hz,1H),7.17(d,J=7.4Hz,1H),6.89(d,J=8.1Hz,1H),6.23(s,1H),5.79(td,J=57.0,6.4Hz,1H),4.40~4.31(m,1H),3.21(sept,J=6.8Hz,1H),2.35(s,3H),2.10~1.94(m,3H),1.81~1.64(m,4H),1.41~1.30(m,1H),1.26(d,J=6.8Hz,3H),1.15(d,J=6.8Hz,3H),

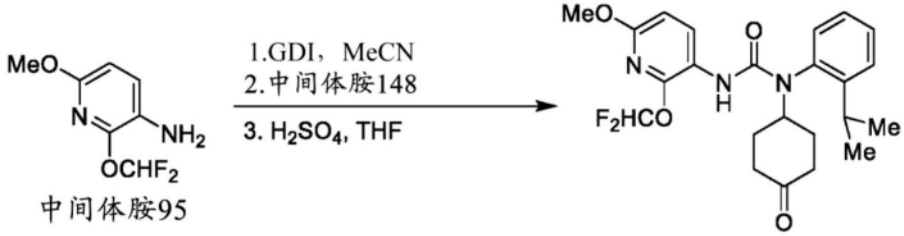
[1431] 实施例247:3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-((1r,4r)-4-(2-羟基-2-甲基丙基)环己基)-1-(2-异丙基苯基)脲的制备

[1432] 

实施例247

[1433] 在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将2-((1r,4r)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己基)乙酸乙酯(1当量,实施例165,步骤1)溶解在THF(0.12M)中。在0℃下历经5min的时段向该溶液中逐滴添加甲基溴化镁(3M乙醚溶液,3.3当量,Sigma-Aldrich),并将所得悬浮液首先在0℃下搅拌30min,然后在RT下搅拌3h。然后将反应通过依次添加水和饱和NH_4Cl水溶液小心地淬灭。将所得悬浮液在RT下剧烈搅拌30min,然后用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→4:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的标题化合物(77%产率)。LCMS:m/z=489.9$[M+H]^+$;^1H NMR(DMSO-d_6):δ=8.34(d,J=8.1Hz,1H),7.57(dd,J=7.9,1.7Hz,1H),7.50(td,J=7.9,1.4Hz,1H),7.44(t,J=72.6Hz,1H),7.36(td,J=7.9,1.7Hz,1H),7.25(dd,J=7.9,1.4Hz,1H),7.04(d,J=8.1Hz,1H),6.26(s,1H),4.24~4.16(m,1H),4.00(s,1H),3.09(sept,J=6.7Hz,1H),2.31(s,3H),2.02~1.96(m,1H),1.89~1.79(m,2H),1.73~1.70(m,1H),1.29~1.04(m,19H),

[1434] 实施例276:3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(4-氧代环己基)脲的制备

[1435] 

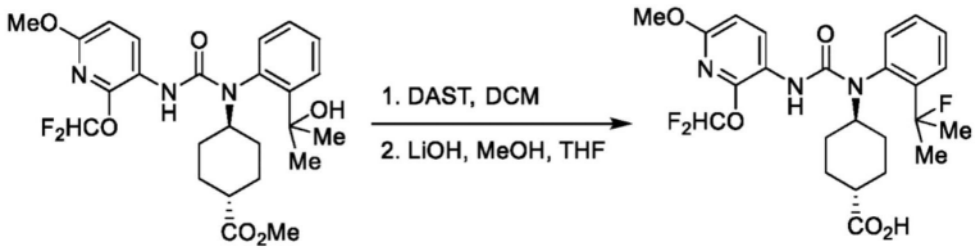
中间体胺95 实施例276

[1436] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将中间体胺95(1当量)溶解在无水乙腈(0.15M)中。向其中一次性快速添加1,1′-羰基二咪唑(1.5当量,Sigma-Aldrich)并将所得溶液在RT下搅拌30min。然后向该混合物中添加中间体胺148(1当量)并将所得紫色溶液在60℃下加热36h。冷却至RT后,用水淬灭反应。然后在真空中去除挥发物,并用EtOAc反萃取所得水性悬浮液。将经合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→2:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈褐色固体形式的3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)脲(64%产率)。

[1437] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的玻璃圆底烧瓶中,将来自前一步骤的3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)-1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)脲(1当

量)溶解在THF(0.094M)中。然后历经5min的时段向该溶液中逐滴添加硫酸(2M水溶液,10当量),并所得溶液首先在RT下搅拌30min,然后在50℃下搅拌2h。冷却至RT后,将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。然后将经合并的有机萃取物进一步用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→1:1(v/v)Hex:EtOAc)对由.此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的标题化合物(89%产率)。LCMS:m/z=448.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR($CDCl_3$):δ=8.41(d,J=8.7Hz,1H),7.50~7.45(m,2H),7.34~7.28(m,1H),7.18(t,J=72.9Hz,1H),7.15(dd,J=8.4,0.9Hz,1H),6.52(d,J=8.7Hz,1H),5.99(s,1H),4.86(tt,J=12.1,3.6Hz,1H),3.80(s,3H),3.22(sept,J=6.8Hz,1H),2.62~2.34(m,5H),2.19~2.10(m,1H),1.98~1.83(m,1H),1.62~1.48(m,1H),1.25(d,J=6.8Hz,3H),1.17(d,J=6.8Hz,3H),

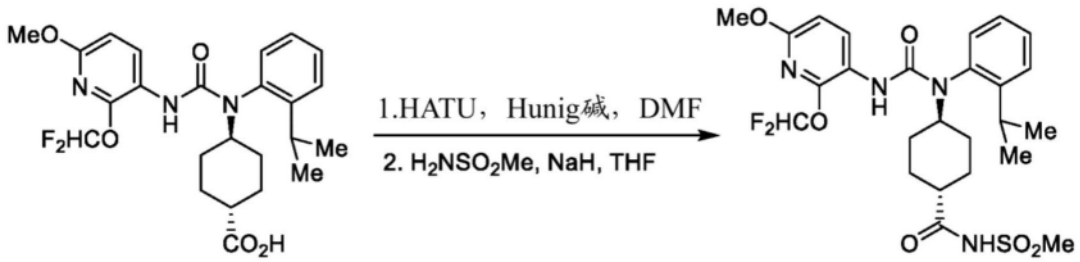
[1438] 实施例278:(1r,4r)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-(2-氟丙-2-基)苯基)脲基)环己烷-1-甲酸的制备

[1439] 

实施例277 实施例278

[1440] 在配备有磁力搅拌器的Nalgene反应容器中,将实施例277(1当量)溶解在二氯甲烷(0.040M)中。然后在-78℃下历经5min的时段向该无色溶液中逐滴添加二乙基氨基三氟化硫(1M二氯甲烷溶液,1.3当量,Sigma-Aldrich)。在-78℃下搅拌20min后,将反应混合物进一步用二氯甲烷稀释,然后用水小心地淬灭。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。对由此获得的粗产物进行柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→2:1(v/v)Hex:EtOAc),得到呈粘稠油形式的粗品(1r,4r)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-(2-氟丙-2-基)苯基)脲基)环己烷-1-甲酸甲酯。将其立即溶解在甲醇和THF的2:1(v/v)溶液中,然后添加氢氧化锂(2M水溶液,6当量)。将所得混合物在50℃下加热2h。冷却至RT后,用HCl(1M水溶液,6当量)小心地淬灭反应混合物,并在真空中去除挥发物。将所得悬浮液用EtOAc反萃取。将经合并的有机萃取物依次用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并过滤。将滤液在真空中浓缩得到呈白色固体形式的标题化合物(61%产率)。LCMS:m/z=496.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR($CDCl_3$):δ=8.42(d,J=8.7Hz,1H),7.50~7.38(m,3H),7.21(d,J=7.4Hz,1H),7.19(t,J=73.0Hz,1H),6.50(d,J=8.7Hz,1H),5.88(s,1H),3.97(tt,J=11.6,3.5Hz,1H),3.79(s,3H),2.43~2.39(m,1H),2.28~2.18(m,1H),2.13~1.95(m,3H),1.77(d,J=26.4Hz,3H),1.69(d,J=26.4Hz,3H),1.67~1.48(m,4H)。

[1441] 实施例279:(1r,4r)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)-N-(甲基磺酰基)环己烷-1-甲酰胺的制备

[1442] 

实施例144 实施例279

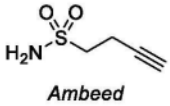
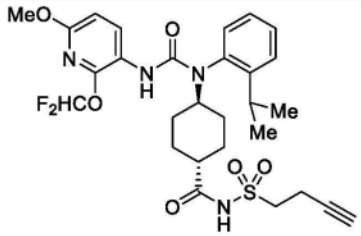
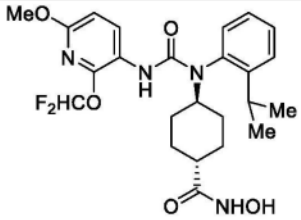
[1443] 在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将实施例144(1当量)和N,N-二异丙基乙胺(3当量,Sigma-Aldrich)合并在无水DMF(0.067M)中。然后向该无色溶液中一次性快速添加HATU(1.2当量,Chem-Impex)并将所得溶液在RT下搅拌30min。同时,在另一个配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将甲烷磺酰胺(5当量,Sigma-Aldrich)和氢化钠(60%w/w,石蜡油中的分散体,4当量,Sigma-Aldrich)合并在THF(0.25M)中。然后历经5min的时段向该THF溶液中逐滴添加HATU活化的羧酸的DMF溶液。添加完成后,将反应混合物在RT下再搅拌30min。然后将反应混合物进一步用EtOAc稀释,并用饱和NH_4Cl水溶液淬灭。将有机层分离,并进一步用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。对由此获得的粗产物进行反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:9:1(v/v)H_2O:MeCN+0.1%甲酸→MeCN+0.1%甲酸),得到呈白色固体形式的标题化合物(66%产率)。LCMS:m/z=554.8$[M+H]^+$;^1H NMR(DMSO-d_6):δ=11.54(1H),8.15(d,J=8.6Hz,1H),7.56~7.45(m,2H),7.53(t,J=72.5Hz,1H),7.33(td,J=7.8,1.6Hz,1H),7.23(d,J=6.8Hz,1H),6.62(d,J=8.6Hz,1H),6.27(s,1H),4.14(tt,J=11.6,3.5Hz,1H),3.77(s,3H),3.20(s,3H),3.13(sept,J=6.8Hz,1H),2.12~2.04(m,2H),1.90~1.82(m,3H),1.50~1.33(m,3H),1.21(d,J=6.8Hz,3H),1.12(d,J=6.8Hz,3H),1.09~0.98(m,1H)。

[1444] 以类似于实施例279的方式制备以下实施例,但用必需的亲核试剂取代甲烷磺酰胺。在实施例281中,氢化钠(60%w/w,石蜡油中的分散体,4当量)也用N,N-二异丙基乙胺(10当量,Sigma-Aldrich)取代。

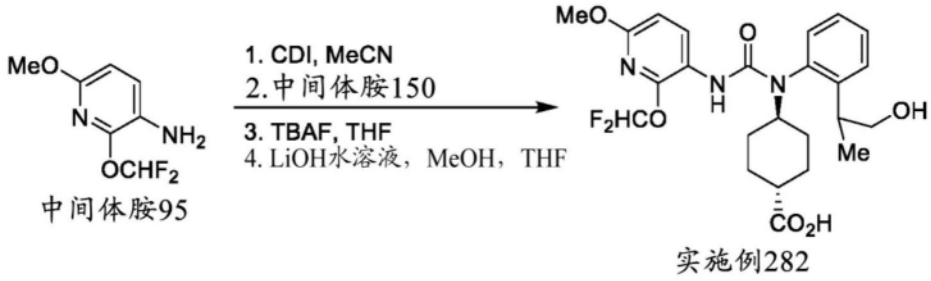
[1445]

实施例	起始亲核试剂	结构	LCMS (m/z)

[1446]

280	 Ambeed	 (1*r*,4*r*)-N-(丁-3-炔-1-基磺酰基)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酰胺	593.1 $[M+H]^+$
281	NH_2OH HCl Sigma-Aldrich	 (1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)-N-羟基环己烷-1-甲酰胺	492.8 $[M+H]^+$

[1447] 实施例282:(1r,4r)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-(1-羟基丙-2-基)苯基)脲基)环己烷-1-甲酸的制备

[1448] 

中间体胺95 实施例282

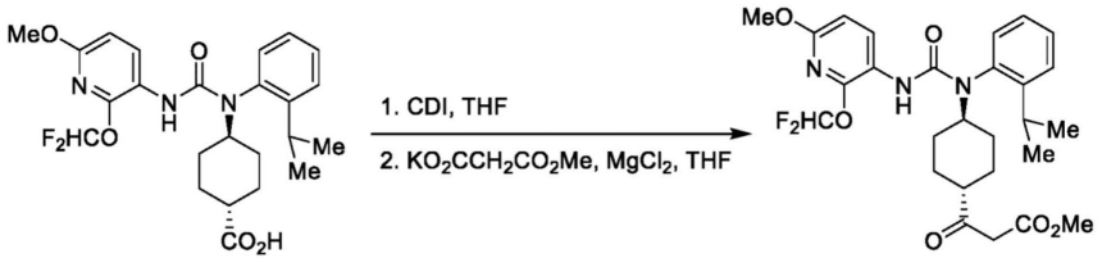
[1449] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将中间体胺95(1当量)溶解在无水乙腈(0.08M)中。然后向其中一次性快速添加1,1′-羰基二咪唑(1.8当量,Sigma-Aldrich)并将所得溶液在RT下搅拌1h。然后向该混合物中添加中间体胺150(1当量)并将所得紫色溶液在70℃下加热24h。冷却至RT后,用水淬灭反应。然后在真空中去除挥发物,并用EtOAc反萃取所得水性悬浮液。将经合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→4:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈无色油形式的(1r,4r)-4-(1-(2-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙-2-基)苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)脲基)环己烷-1-甲酸甲酯(45%产率)。

[1450] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的玻璃圆底烧瓶中,将来自前一步骤的(1r,4r)-4-(1-(2-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙-2-基)苯基)-3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)脲基)环己烷-1-甲酸甲酯(1当量)溶解在THF(0.024M)中。然后历经1min的时段向该溶液中逐滴添加氟化四丁基铵(1M THF溶液,1.2当量,Sigma-Aldrich),并将所得混合物在RT下搅拌30min。然后在真空中去除挥发物,并将所得残余物直接通过柱色谱法(SiO_2,

梯度洗脱:Hex→1∶1(v/v)Hex∶EtOAc)进行纯化,得到呈白色固体形式的(1r,4r)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-(1-羟基丙-2-基)苯基)脲基)环己烷-1-甲酸甲酯(83%产率)。

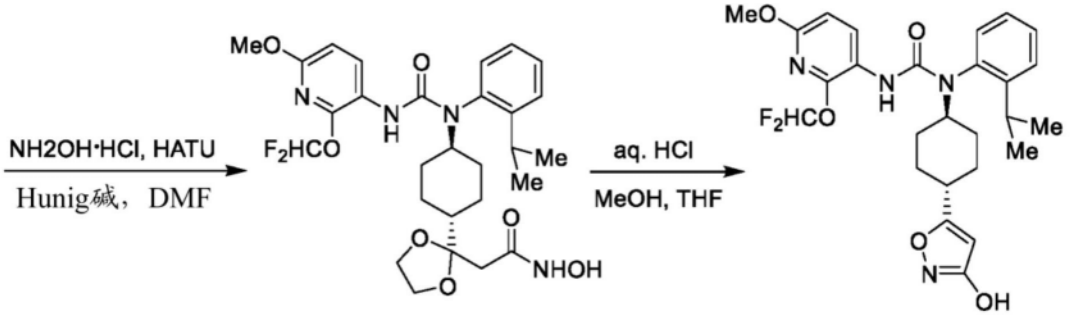
[1451] 步骤3:在配备有磁力搅拌器的玻璃圆底烧瓶中,将来自前一步骤的(1r,4r)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-(1-羟基丙-2-基)苯基)脲基)环己烷-1-甲酸甲酯(1当量)溶解在甲醇和THF的2∶1(v/v)溶液(0.012M)中。然后向该无色溶液中添加氢氧化锂(1M水溶液,9当量),并将所得混合物在45℃下加热6h。冷却至RT后,用HCl(1M水溶液,9当量)小心地淬灭反应混合物,并在真空中去除挥发物。将所得悬浮液用EtOAc反萃取。将经合并的有机萃取物依次用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并过滤。将滤液在真空中浓缩,得到呈非对映体的1.8∶1混合物形式的标题化合物(90%产率)。LCMS:m/z=494.0$[M+H]^+$;^1H NMR($CDCl_3$):δ=8.41(d,J=8.7Hz,0.36H,非对映体A),8.25(d,J=8.7Hz,0.64H,非对映体B),7.51~7.40(m,2H),7.38~7.21(m,2H),7.19(t,J=73.1Hz,0.64H,非对映体B),7.17(t,J=73.1Hz,0.36H,非对映体A),6.50(d,J=8.4Hz,0.36H,非对映体A),6.48(d,J=8.7Hz,0.64H,非对映体B),6.26(s,0.64H,非对映体B),5.90(s,0.36H,非对映体A),4.30~4.16(m,1H),3.79~3.63(m,5H),3.43~3.29(m,1H),2.22~1.96(m,5H),1.65~1.50(m,3H),1.39~1.16(m,5H)。

[1452] 实施例283:3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-((1r,4r)-4-(3-羟基异噁唑-5-基)环己基)-1-(2-异丙基苯基)脲的制备



实施例144

[1453]



实施例283

[1454] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将实施例144(1当量)溶解在无水THF(0.13M)中。然后向其中一次性快速添加1,1′-羰基二咪唑(1.5当量,Sigma-Aldrich)并将所得溶液在RT下搅拌1h。然后向该混合物中依次添加丙二酸甲基钾(1当量,Sigma-Aldrich)和氯化镁(1当量,Sigma-Aldrich),并将所得悬浮液在45℃下加热16h。冷却至RT后,将反应用1M HCl水溶液淬灭,并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→3:2(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的3-((1r,4r)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己基)-3-氧代丙酸甲酯(85%产率)。

[1455] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的3-((1r,4r)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己基)-3-氧代丙酸甲酯(1当量)、乙二醇(5当量,Fisher Scientific)和toluenesulfonic acid(少量晶体,Combi-Blocks)合并在苯(0.019M)中。连接迪安-斯达克分水器,并将所得混合物加热至回流,持续18h。冷却至RT后,将反应混合物用二氯甲烷稀释,并用水洗涤。然后将由此获得的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→2:3(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的2-(2-((1r,4r)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己基)-1,3-

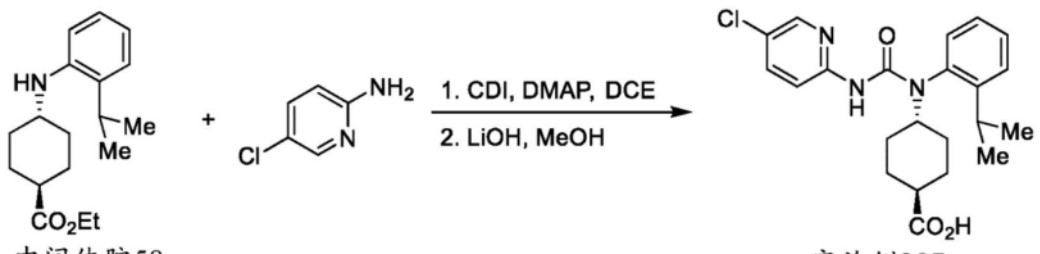
二氧戊环-2-基)乙酸甲酯(65%产率)。

[1456] 步骤3:在配备有磁力搅拌器的玻璃圆底烧瓶中,将来自前一步骤的2-(2-((1r,4r)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己基)-1,3-二氧戊环-2-基)乙酸甲酯(1当量)溶解在甲醇和THF的4:1(v/v)溶液(0.026M)中。然后向该无色溶液中添加氢氧化锂(1M水溶液,6当量),并将所得混合物在50℃下加热3h。冷却至RT后,用HCl(1M水溶液,7当量)小心地淬灭反应混合物,并在真空中去除挥发物。将所得悬浮液用EtOAc反萃取。将经合并的有机萃取物依次用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并过滤。将滤液在真空浓缩,得到呈白色固体形式的2-(2-((1r,4r)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己基)-1,3-二氧戊环-2-基)乙酸(99%产率)。

[1457] 步骤4:在配备有磁力搅拌器的玻璃圆底烧瓶中,将来自前一步骤的2-(2-((1r,4r)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己基)-1,3-二氧戊环-2-基)乙酸(1当量)、盐酸羟胺(1.5当量,Sigma-Aldrich)和N,N-二异丙基乙胺(5当量,Sigma-Aldrich)合并在DMF(0.044M)中。然后在0℃下向该溶液中一次性快速添加HATU(2当量,Chem-Impex),并将所得黄色溶液混合物在RT下搅拌2min。然后将反应用水稀释并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。通过反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:9:1(v/v)H_2O:MeCN+0.1%甲酸→MeCN+0.1%甲酸)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的2-(2-((1r,4r)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己基)-1,3-二氧戊环-2-基)-N-羟基乙酰胺(44%产率)。

[1458] 步骤5:在配备有磁力搅拌器的玻璃圆底烧瓶中,将浓HCl(400当量,Alfa Aesar)加热至60℃。然后在60℃下历经5min的时段向其中缓慢添加来自前一步骤的2-(2-((1r,4r)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己基)-1,3-二氧戊环-2-基)-N-羟基乙酰胺(1当量),其形式为THF、甲醇和水的2:1:1(v/v/v)溶液(0.094M)。添加完成后,将反应容器快速冷却至RT,并进一步用水和EtOAc稀释。将有机层分离,经$MgSO_4$干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→1:4(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈白色固体形式的标题化合物(63%产率)。LCMS:m/z=517.1$[M+H]^+$;^1H NMR(DMSO-d_6):δ=11.01(s,1H),8.17(d,J=8.6Hz,1H),7.55(dd,J=7.9,1.4Hz,1H),7.53(t,J=72.5Hz,1H),7.50~7.45(m,1H),7.34(td,J=7.9,1.7Hz,1H),7.25(dd,J=7.9,1.4Hz,1H),6.62(d,J=8.6Hz,1H),6.26(s,1H),5.71(s,1H),4.29~4.20(m,1H),3.77(s,3H),3.14(sept,J=6.7Hz,1H),2.13~1.82(m,4H),1.57~1.42(m,4H),1.22(d,J=6.7Hz,3H),1.20~1.16(m,1H),1.12(d,J=6.7Hz,3H),

[1459] 实施例297:(1r,4r)-4-(3-(5-氯吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸的制备

[1460] 

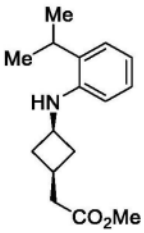
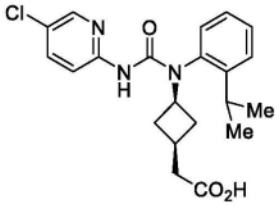
中间体胺58 实施例297

[1461] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将中间体胺58(1当量)、2-氨基-5-氯吡啶(1当量,Combi-Blocks)、1,1′-羰基二咪唑(1.5当量,Sigma-Aldrich)和4-(二甲基氨基)吡啶(1当量,Sigma-Aldrich)合并在无水1,2-二氯乙烷(0.031M)中。将所得溶液在85℃下加热2h。然后在真空中去除挥发物,并将所得残余物在水和EtOAc之间分配。将有机层分离,进一步用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:Hex→1:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈黄色油形式的(1r,4r)-4-(3-(5-氯吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸乙酯(36%产率)。

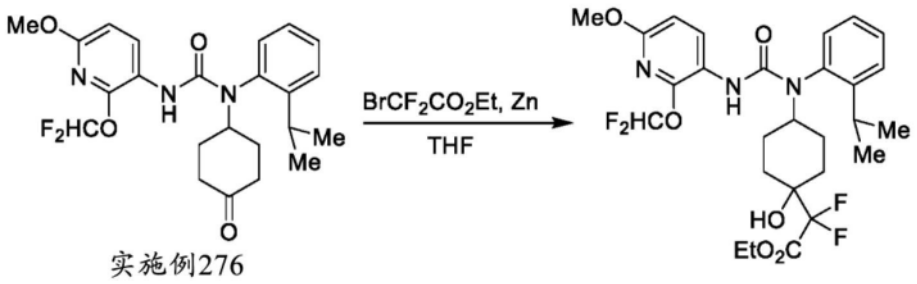
[1462] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将来自前一步骤的(1r,4r)-4-(3-(5-氯吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环己烷-1-甲酸乙酯(1当量)溶解在THF和甲醇的2:1(v/v)溶液(0.016M)中。然后向该无色溶液中添加氢氧化锂(1M水溶液,6当量),并将所得混合物在RT下搅拌1h。然后将反应混合物用HCl(1M水溶液,7当量)小心地淬灭,并在真空中去除挥发物。对由此获得的粗产物进行反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:9:1(v/v)H_2O:MeCN+0.1%甲酸→MeCN+0.1%甲酸),得到呈白色固体形式的标题化合物(59%产率)。LCMS:m/z=416.2,418.2$[M+H]^+$;^1H NMR(甲醇-d_4):δ=8.05(d,J=9.2,Hz,1H),8.04(s,1H),7.74(dd,J=9.2,2.8Hz,1H),7.58~7.52(m,2H),7.40~7.36(m,1H),7.27(d,J=7.6Hz,1H),4.42~4.32(m,1H),3.15(sept,J=6.8Hz,1H),2.19~2.16(m,1H),2.05~1.85(m,4H),1.62~1.52(m,3H),1.28(d,J=6.8Hz,3H),1.13(d,J=6.8Hz,3H),1.11~1.07(m,1H)。

[1463] 以类似于实施例297的方式制备以下实施例,但用必需的胺取代中间体胺58。

[1464]

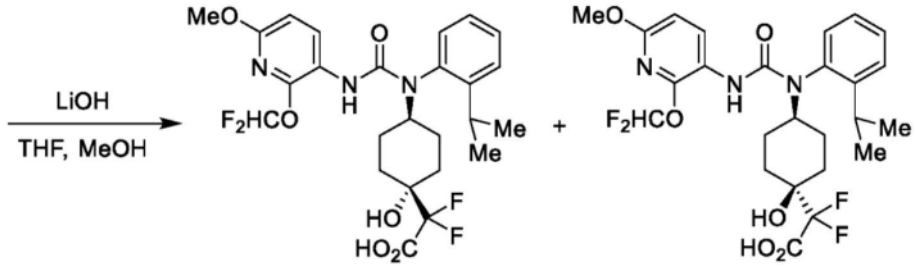
实施例	起始胺	结构	LCMS (m/z)
306	 中间体胺 160	 2-((1*s*,3*s*)-3-(3-(5-氯吡啶-2-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)环丁基)乙酸	402.2, 404.2 $[M+H]^+$

[1465] 实施例321和实施例322:2-((1r,4r)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)-1-羟基环己基)-2,2-二氟乙酸和2-((1s,4s)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)-1-羟基环己基)-2,2-二氟乙酸的制备



实施例276

[1466]



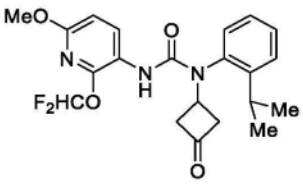
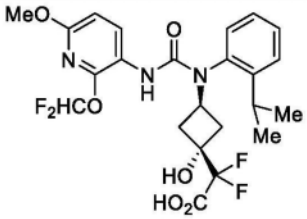
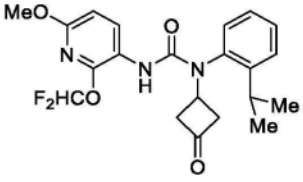
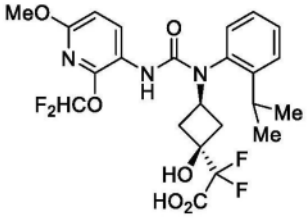
实施例321 实施例322

[1467] 步骤1:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将实施例276(1当量)、2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(20当量,Sigma-Aldrich)和锌(10当量,Strem)合并在THF(0.073M)中。将所得悬浮液在氮气下超声处理3h。然后将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭,并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO_2,2:1(v/v)Hex:EtOAc)对由此获得的粗产物进行纯化,得到呈非对映体的不可分离混合物形式的2-(4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)-1-羟基环己基)-2,2-二氟乙酸乙酯(62%产率)。

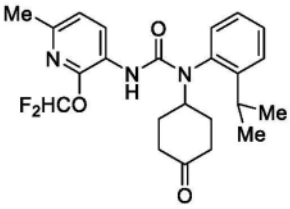
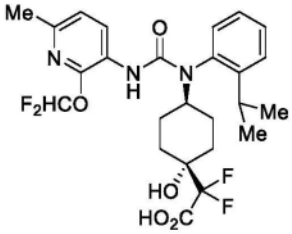
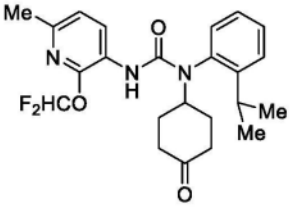
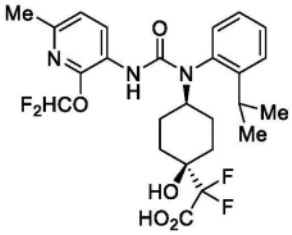
[1468] 步骤2:在配备有磁力搅拌器的干燥圆底烧瓶中,将来自前一步骤的2-(4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)-1-羟基环己基)-2,2-二氟乙酸乙酯(1当量)溶解在甲醇和THF的3:1(v/v)溶液(0.053M)中。然后向该无色溶液中添加氢氧化锂(0.25M水溶液,9当量),并将所得混合物在RT下搅拌1h。最后,将反应混合物用HCl(1M水溶液,9当量)小心地淬灭,并用EtOAc萃取。将经合并的有机萃取物依次用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液在真空中浓缩。对由此获得的粗产物进行反相柱色谱法(C_{18},梯度洗脱:95:5(v/v)H_2O:MeCN→5:95(v/v)H_2O:MeCN),得到呈白色固体形式的标题化合物。实施例321:较快洗脱的异构体;22%产率;LCMS:m/z=544.2$[M+H]^+$;^1H NMR(甲醇-d_4):δ=8.09(d,J=8.7Hz,1H),7.56~7.45(m,2H),7.37~7.24(m,2H),7.35(t,J=73.6Hz,1H),6.53(d,J=8.7Hz,1H),4.38~4.30(m,1H),3.81(s,3H),3.25(sept,J=6.9Hz,1H),1.94~1.92(m,3H),1.87~1.69(m,4H),1.51~1.40(m,1H),1.29(d,J=6.9Hz,3H),1.20(d,J=6.9Hz,3H)。实施例322:较慢洗脱的异构体;39%产率;LCMS:m/z=544.2$[M+H]^+$;^1H NMR(甲醇-d_4):δ=8.10(d,J=8.7Hz,1H),7.56~7.46(m,2H),7.38~7.32(m,1H),7.35(t,J=72.9Hz,1H),7.25(dd,J=7.8,0.9Hz,1H),6.53(d,J=8.7Hz,1H),4.46~4.41(m,1H),3.81(s,3H),3.17(sept,J=6.9Hz,1H),2.36~2.31(m,1H),2.22~2.18(m,1H),2.03~1.83(m,3H),1.63~1.49(m,3H),1.29(d,J=6.9Hz,3H),1.18(d,J=6.9Hz,3H)。

[1469] 以类似于实施例321和实施例322的方式制备以下实施例,但用必需的起始酮取代实施例276。

[1470]

实施例	起始酮	结构	LCMS (m/z)
323	 实施例 195	 2-((1*r*,3*r*)-3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)-1-羟基环丁基)-2,2-二氟乙酸	516.2 $[M+H]^+$
324	 实施例 195	 2-((1*s*,3*s*)-3-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)-1-羟基环丁基)-2,2-二氟乙酸	516.2 $[M+H]^+$

[1471]

325	 实施例 243	 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)-1-羟基环己基)-2,2-二氟乙酸	528.2 $[M+H]^+$
326	 实施例 243	 2-((1*s*,4*s*)-4-(3-(2-(二氟甲氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-1-(2-异丙基苯基)脲基)-1-羟基环己基)-2,2-二氟乙酸	528.2 $[M+H]^+$

[1472] 2.生物评价

[1473] 溶血磷脂酸受体1活性的体外功能测定

[1474] 在100％DMSO(Sigma-Aldrich)中制备初级化合物板,在DMEM(Invitrogen)中以10x浓度制备二级化合物板,并且在含有HBSS(无Ca^{+2}/Mg^{+2},Invitrogen)和0.1％BSA(Sigma-Aldrich)的测定缓冲液中以3x浓度制备三级化合物板。根据制造商的建议在测定

缓冲液中制备Fluo-4NW钙测定染料(Invitrogen)。将稳定表达人LPAR1的B103细胞(J.Chun lab,UCSD)在含有10％FBS(ATCC)、10％青霉素-链霉素(Sigma-Aldrich)和50μg遗传霉素(Sigma-Aldrich)的DMEM培养基(Invitrogen)中生长至汇合,并在测定前用Accutase(Sigma-Aldrich)分离。将新鲜分离的细胞重悬于生长培养基中,并以5×10^4个细胞/孔的密度铺板在含有化合物的黑色透明底96孔板(Costar,即二级化合物板)中。一旦铺板,就将细胞在室温下放置30分钟,然后转移到37℃、5％CO_2培养箱中,保持24小时。24小时后,去除生长培养基并将新鲜制备的Fluo-4NW钙测定染料添加到细胞中。然后将化合物(即,三级化合物板)添加回到染料/细胞中,返回培养箱中保持30分钟,然后在室温下再保持30分钟。最后,添加EC_{80}浓度的溶血磷脂酸(18:1),并使用FlexStation 3(Molecular Devices)测量钙通量。通过测量45秒内的发光并计算曲线下面积来生成S形剂量反应曲线。使用Prism(GraphPad)生成剂量反应曲线和IC_{50}值。在0.1％DMSO中以100pM至10μM的最终浓度范围测试化合物。结果在表1中示出。

[1475] 表1

[1476]

实施例	LPAR1 IC_{50}	实施例	LPAR1 IC_{50}	实施例	LPAR1 IC_{50}	实施例	LPAR1 IC_{50}
1	C	2	C	3	C	4	B
5	B	6	B	7	C	8	C
9	D	10	-	11	D	12	D
13	D	14	B	15	B	16	B
17	B	18	B	19	C	20	B
21	C	22	C	23	C	24	D
25	C	26	C	27	C	28	B
29	B	30	C	31	C	32	C
33	D	34	D	35	C	36	C
37	C	38	C	39	C	40	B
41	C	42	C	43	C	44	B
45	C	46	B	47	B	48	B
49	B	50	B	51	B	52	C
53	C	54	B	55	C	56	C
57	C	58	D	59	C	60	D
61	B	62	C	63	B	64	B
65	B	66	A	67	B	68	B
69	C	70	C	71	D	72	C
73	A	74	C	75	B	76	C
77	B	78	B	79	A	80	C
81	B	82	B	83	C	84	C
85	B	86	B	87	A	88	D
89	C	90	B	91	B	92	B
93	B	94	B	95	B	96	D
97	B	98	C	99	B	100	C
101	D	102	B	103	D	104	C
105	C	106	B	107	B	108	C
109	B	110	B	111	B	112	D
113	B	114	B	115	B	116	C
117	B	118	C	119	C	120	C
121	B	122	B	123	C	124	C
125	B	126	B	127	B	128	B
129	B	130	D	131	C	132	D

133	D	134	D	135	C	136	C
137	D	138	B	139	D	140	C
141	C	142	D	143	D	144	B
145	C	146	B	147	A	148	A
149	B	150	A	151	B	152	C
153	A	154	A	155	B	156	A
157	B	158	B	159	C	160	A
161	B	162	C	163	D	164	B
165	A	166	B	167	B	168	B
169	B	170	A	171	B	172	B
173	B	174	C	175	A	176	B
177	B	178	B	179	D	180	D
181	B	182	C	183	B	184	C
185	C	186	D	187	D	188	C
189	C	190	C	191	B	192	B
193	C	194	C	195	B	196	D
197	D	198	C	199	A	200	B
201	B	202	B	203	B	204	A
205	A	206	B	207	A	208	B
209	B	210	A	211	A	212	A
213	B	214	B	215	B	216	B
217	B	218	B	219	-	220	-
221	A	222	B	223	B	224	A
225	B	226	C	227	B	228	C
229	B	230	C	231	-	232	B
233	B	234	B	235	B	236	C
237	C	238	C	239	C	240	C
241	C	242	C	243	C	244	D
245	D	246	D	247	B	248	C
249	B	250	C	251	D	252	C
253	B	254	D	255	B	256	C
257	A	258	C	259	B	260	D
261	C	262	A	263	-	264	C
265	D	266	C	267	B	268	C
269	B	270	-	271	C	272	B
273	B	274	C	275	B	276	C
277	-	278	B	279	A	280	A
281	B	282	C	283	B	284	A
285	A	286	B	287	C	288	B
289	A	290	B	291	A	292	A
293	B	294	C	295	C	296	C
297	B	298	A	299	A	300	C
301	B	302	B	303	A	304	A
305	B	306	C	307	C	308	C
309	A	310	B	311	C	312	C
313	C	314	C	315	B	316	B
317	C	318	C	319	-	320	B

[1477]

321	A	322	A	323	A	324	A
325	B	326	A	327	A	328	B
329	A	330	A	331	A	332	B
333	A	334	A	335	B	336	B
337	B	338	B	339	B	340	B

[1478]

[1479] A＝小于10nM的IC_{50};B＝小于100nM但大于或等于10nM的IC_{50};C＝小于1,000nM但

大于或等于100nM的IC_{50};D＝大于或等于1,000nM的IC_{50}。