(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119403794 A
(43)申请公布日 2025.02.07

(21)申请号 202380047497.X
(22)申请日 2023.05.25
(30)优先权数据
22175494.8 2022.05.25 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.12.16
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/063992 2023.05.25
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/227695 EN 2023.11.30
(71)申请人 勒芬天主教大学
地址 比利时勒芬
申请人 拜奥海芬治疗学有限公司
(72)发明人 A·马钱德 J-C·范赫尔克 M·赖希 S·克吕格 T·维特斯 J·维瑞恩斯
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 陈桉
(51)Int.Cl.
C07D 307/84(2006.01)
A61P 25/04(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
C07D 405/12(2006.01)
C07D 407/12(2006.01)
A61K 31/343(2006.01)
A61K 31/351(2006.01)
A61K 31/443(2006.01)

权利要求书10页 说明书121页

(54)发明名称

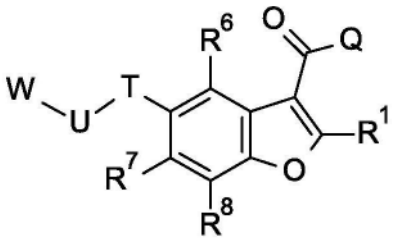
用于治疗TRPM3介导的病症的新型衍生物

(57)摘要

本发明涉及可用于预防或治疗TRPM3介导的病症,更具体地选自疼痛、癫痫和炎性超敏反应的病症的化合物。本发明还涉及一种用于预防或治疗所述TRPM3介导的病症的方法。

CN 119403794 A

1.一种式(I)的化合物、其立体异构体形式、生理上可接受的盐、溶剂化物和/或多晶型物



(I)

其中

R^1表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^W、-OR^W、-OC(=O)R^W、-NR^WR^X、-NR^WC(=O)R^X、-SR^W、-S(=O)R^W、-S(=O)$_2R^W$、-C(=O)R^W、-C(=O)OR^W或-C(=O)NR^WR^X;

Q表示-NR^3R^4;

R^3表示-OH或-R^{Y1};

R^4表示-R^{Y2}或-S(=O)$_2R^{Y3}$;

或者R^3和R^4一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的4、5、6、7或8元杂环,其是饱和或不饱和的、未经取代的或单取代或多取代的;

T表示-O-,并且U表示-$(CR^5R^{5'})_n$-;或者T表示-$(CR^5R^{5'})_n$-,并且U表示-O-;

n是选自1、2、3、4或5的整数;

R^5和$R^{5'}$彼此独立地表示-R^{Y4};

R^6、R^7和R^8彼此独立地表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、-SF_5、-R^W、-OR^W、-OC(=O)R^W、-NR^WR^X、-NR^WC(=O)R^X、-SR^W、-S(=O)R^W、-S(=O)$_2R^W$、-C(=O)R^W、-C(=O)OR^W或-C(=O)NR^WR^X;

W表示

3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的;未经取代的、单取代或多取代的;或

-C_1-C_6-烷基、-C_2-C_6-烯基、-C_2-C_6-炔基;其在每种情况下是未经取代的、单取代或多取代的;

其中

R^W和R^X彼此独立地在每种情况下独立地表示

-H;

-C_1-C_6-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

-C_1-C_6-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;或

3-14元杂环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Y3}和R^{Y4}彼此独立地在每种情况下独立地表示

-H;

-C_1-C_6-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

-C_1-C_6-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

3-14元杂环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

6-14元芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;其中所述6-14元芳基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;或

5-14元杂芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;其中所述5-14元杂芳基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

并且其中"单取代或多取代的"在每种情况下独立地意指被一个或多个彼此独立地选自以下的取代基取代:-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C(=O)-NH(OH)、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH(OH)、-OH、-C_{1-6}-亚烷基-OH、=O、-OCF_3、-OCF_2H、-$OCFH_2$、-OCF_2Cl、-$OCFCl_2$、-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-O-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-O-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-O-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-NH_2、-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH_2、-NO、-NO_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-NH-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-NH-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-NH_2、-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-NH-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH-S(=O)$_2$OH、-

C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$OH、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-NH-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-NH_2、-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-SH、=S、-SF_5、-SCF_3、-SCF_2H、-$SCFH_2$、-S-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S-C_{1-6}-烷基、-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-OH、-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-NH_2、-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、3-14元环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元环烷基)、3至14元杂环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3至14元杂环烷基)、-苯基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基、5至14元杂芳基、-C_{1-6}-亚烷基-(5至14元杂芳基)、-O-(3-14元环烷基)、-O-(3至14元杂环烷基)、-O-苯基、-O-(5至14元杂芳基)、-C(=O)-(3-14元环烷基)、-C(=O)-(3至14元杂环烷基)、-C(=O)-苯基、-C(=O)-(5至14元杂芳基)、-S(=O)$_2$-(3-14元环烷基)、-S(=O)$_2$-(3至14元杂环烷基)、-S(=O)$_2$-苯基或-S(=O)$_2$-(5至14元杂芳基)。

2.根据权利要求1所述的化合物,其中T表示-O-,并且U表示-($CR^5R^{5'}$)$_n$-。

3.根据权利要求1或2中任一项所述的化合物,其中R^3表示-H、-OH、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3或-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R^4表示

-H;

-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基,其是饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

-S(=O)$_2$(3-14元环烷基),其是饱和的、单取代或多取代的;

-C_1-C_6-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

-C_1-C_6-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,

其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

3-14元杂环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

-C_{1-6}-亚烷基-苯基,其是未经取代的、单取代或多取代的;

-苯基,其是未经取代的、单取代或多取代的;或

5-14元杂芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;其中所述5-14元杂芳基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中R^4表示

-H;

-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基,其是饱和的、未经取代的、被-F单取代或多取代的;

-S(=O)$_2$(3-14元环烷基),其是饱和的、未经取代的;

-C_{1-6}-烷基,其是饱和的、未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、

-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基

-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基

-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基;-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、3-14元环烷基、未经取代的-苯基、氧杂环丁烷基或嘧啶基;

3-14元环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元环烷基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未经取代的或被-F、-Cl、-Br、-I、-OH单取代或多取代的,其中所述3-14元环烷基是饱和的、未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或二取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、3-14元环烷基、未经取代的-苯基、氧杂环丁烷基或嘧啶基;

3-14元杂环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元杂环烷基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未经取代的或被-F、-Cl、-Br、-I、-OH单取代或多取代的,其中所述3-14元杂环烷基在每种情况下选自氮杂环丁烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚烷、二氮杂环庚烷、四氢呋喃、四氢吡喃、氧杂环丁烷、吗啉、哌嗪、六氢环戊烷并[c]吡咯、八氢环戊烷并[c]吡咯、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、奎宁环、六氢-1H-吡咯嗪、2-氧杂螺[3.3]庚烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]壬烷、1,1-二氧代硫代环己烷,其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷

基、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、3-14元环烷基、3-14元杂环烷基、未经取代的-苯基、5至14元杂芳基;

5-14元杂芳基或-C_{1-6}-亚烷基-(5-14元杂芳基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未经取代的或被-F、-Cl、-Br、-I、-OH单取代的,其中所述5-14元杂芳基在每种情况下选自由以下组成的组:吡啶、哒嗪、吡嗪、吡唑、异噁唑、三唑和[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶,其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或二取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、3-14元杂环烷基、未经取代的-苯基、5至14元杂芳基。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中

R^3表示-H;并且

R^4表示

-H;

-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基,其是饱和的、未经取代的、被-F单取代或多取代的;

-S(=O)$_2$(3-14元环烷基),其是饱和的、未经取代的;

-C_{1-6}-烷基,其是饱和的、未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或二取代的:-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-3}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-3}-烷基)$_2$或未经取代的-苯基;

3-14元环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元环烷基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未经取代的或被-OH单取代的,其中所述3-14元环烷基是饱和的、未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或二取代的:C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-OH、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基;

3-14元杂环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元杂环烷基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未经取代的或被-OH单取代的,其中所述3-14元杂环烷基在每种情况下选自氮杂环丁烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚烷、二氮杂环庚烷、四氢呋喃、四氢吡喃、氧杂环丁烷、吗啉、哌嗪、六氢环戊烷并[c]吡咯、八氢环戊烷并[c]吡咯、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、奎宁环、六氢-1H-吡咯嗪、2-氧杂螺[3.3]庚烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]壬烷、1,1-二氧代硫代环己烷,其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-OH、=O、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷

基、氧杂环丁烷基、嘧啶基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基;

未经取代的-苯基;

5-14元杂芳基或-C_{1-6}-亚烷基-(5-14元杂芳基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未经取代的或被-OH单取代的,其中所述5-14元杂芳基在每种情况下选自由以下组成的组:吡啶、哒嗪、吡嗪、吡唑、异噁唑、三唑和[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶,其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或二取代的:-C_{1-6}-烷基、-OH。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中W表示

3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、独立地被选自以下的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、

-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、

-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、

-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、3-14元杂环烷基、未经取代的-苯基、5至14元杂芳基;或

-C_1-C_6-烷基、-C_2-C_6-烯基、-C_2-C_6-炔基;其在每种情况下是未经取代的、独立地被选自以下的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、

-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、

-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、

-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、3-14元杂环烷基、未经取代的-苯基、5至14元杂芳基。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中R^1表示-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)C_{1-6}-烷基、-C(=O)OC_{1-6}-烷基、-C(=O)NHC_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-烷基、未经取代的-环丙基、未经取代的环丁基、未经取代的环戊基或未经取代的环己基。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中R^5和R^5'彼此独立地表示

-H;

-C_1-C_6-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

-C_1-C_6-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,

其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的化合物,其中R^6、R^7和R^8彼此独立地表示

-H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-SF_5、-CN、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2,

-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F,

-O-C_{1-6}-烷基、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F,

-NHC_{1-6}-烷基,其是未经取代的或被一个或多个彼此独立地选自以下的取代基取代的:-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2;

-N(C_{1-6}-烷基)$_2$,其是未经取代的或被一个或多个彼此独立地选自以下的取代基取代的:-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2;

-C(=O)OC_{1-6}-烷基,其是未经取代的或被一个或多个彼此独立地选自以下的取代基取代的:-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2;

-OC(=O)C_{1-6}-烷基,其是未经取代的或被一个或多个彼此独立地选自以下的取代基取代的:-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2;或

-C_{1-6}-杂烷基,其是未经取代的或被一个或多个彼此独立地选自以下的取代基取代的:-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物,其选自由以下组成的组:

Cpd 001-(2S)-2-{[5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺;

Cpd 002-(2S)-2-({5-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基}甲酰胺基)-3-羟基丙酰胺;

Cpd 003-(2S)-2-[(5-{[1-(二氟甲基)环丙基]甲氧基}-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基)甲酰胺基]-3-羟基丙酰胺;

Cpd 004-(2S)-2-{[2-环丙基-5-(环丙基甲氧基)-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺;

Cpd 005-(2S)-2-{[5-(2-环丙基乙氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺;

Cpd 006-(2S)-2-{[5-(环丁基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺;

Cpd 007-(2S)-2-{[5-(环丁基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}丙酰胺;

Cpd 008-(2S)-2-{[5-(环丙基甲氧基)-2-(二氟甲基)-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺;

Cpd 009-(2R)-2-{[5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺;

Cpd 010-(2S)-2-{[5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}丙酰胺;

Cpd 011-(2S,3R)-2-[(5-{[1-(二氟甲基)环丙基]甲氧基}-2-甲基-1-苯并呋喃-3-

基)甲酰胺基]-3-羟基丁酰胺;

Cpd 012-(2S,3R)-2-{[5-(2-环丙基乙氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丁酰胺;

Cpd 013-2-({5-[(2,2-二氟环戊基)甲氧基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基}甲酰胺基)-3-羟基丙酰胺;

Cpd 014-2-[(5-{[1-(二氟甲基)环丙基]甲氧基}-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基)甲酰胺基]-3-羟基-2-甲基丙酰胺;

Cpd 015-2-{[5-(环丁基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-2-甲基丙酰胺;

Cpd 016-2-{[5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-2-甲基丙酰胺;

Cpd 017-2-{[5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基-2-甲基丙酰胺;

Cpd 018-5-(环丁基甲氧基)-N-(1,3-二羟基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺;

Cpd 019-5-(环丁基甲氧基)-N-(3,3-二氟哌啶-4-基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺;

Cpd 020-5-(环己基甲氧基)-2-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1-苯并呋喃-3-甲酰胺;

Cpd 021-5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1-苯并呋喃-3-甲酰胺;

Cpd 022-5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-N-(噁烷-4-基)-1-苯并呋喃-3-甲酰胺;

Cpd 023-5-(环丙基甲氧基)-N-(1,3-二羟基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺;

Cpd 024-5-(环丙基甲氧基)-N-(3,3-二氟哌啶-4-基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺;

Cpd 025-5-(环丙基甲氧基)-N-[1-(羟甲基)环丁基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺;

Cpd 026-5-(环丙基甲氧基)-N-[1-(羟甲基)环丙基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺;

Cpd 027-5-(环丙基甲氧基)-N-[3-(羟甲基)-2-氧代哌啶-3-基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺;

Cpd 028-5-(环丙基甲氧基)-N-[3-(羟甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺;

Cpd 029-5-(环丙基甲氧基)-N-[3-(羟甲基)氧杂环丁烷-3-基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺;

Cpd 030-5-(环丙基甲氧基)-N-[4-(羟甲基)噁烷-4-基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺;

Cpd 031-5-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基]-N-(3,3-二氟哌啶-4-基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺;

Cpd 032-N-(3,3-二氟哌啶-4-基)-2-甲基-5-[(1-甲基环丙基)甲氧基]-1-苯并呋喃-3-甲酰胺;

Cpd 033-N-(3,3-二氟哌啶-4-基)-5-[(2,2-二甲基环丙基)甲氧基]-2-甲基-1-苯并

呋喃-3-甲酰胺；

Cpd 034-N-(3-氨基甲酰基氧杂环丁烷-3-基)-5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

Cpd 035-N-(3-氨基甲酰基氧杂环戊烷-3-基)-5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

Cpd 036-N-(3-氨基甲酰基氧杂环戊烷-3-基)-5-{[1-(二氟甲基)环丙基]甲氧基}-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

Cpd 037-N-(4-氨基甲酰基噁烷-4-基)-5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

Cpd 038-(2S)-2-{[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺；

Cpd 039-(2S)-2-{[5-(2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺；

Cpd 040-(2S,3R)-2-{[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丁酰胺；

Cpd 041-2-{[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基-2-甲基丙酰胺；

Cpd 042-N-(3,3-二氟哌啶-4-基)-2-甲基-5-(2-甲基丙氧基)-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

Cpd 043-N-(3,3-二氟哌啶-4-基)-5-(2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

Cpd 044-N-(3-氨基甲酰基氧杂环戊烷-3-基)-5-(2,2-二氟乙氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

Cpd 045-2-{[5-(环丙基甲氧基)-6-氟-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基-2-甲基丙酰胺；

Cpd 046-5-(环丙基甲氧基)-N-(4,4-二氟-1-羟基-2-甲基丁-2-基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

Cpd 047-3-羟基-2-甲基-2-{[2-甲基-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}丙烯酰胺；

Cpd 048-3-羟基-2-甲基-2-[(2-甲基-5-{[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}-1-苯并呋喃-3-基)甲酰胺基]丙烯酰胺；

Cpd 049-2-({5-[(2,2-二甲基环丙基)甲氧基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺；

Cpd 050-顺式-2-{[5-({双环[3.1.0]己-3-基}甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基-2-甲基丙酰胺

Cpd 051-反式-2-{[5-({双环[3.1.0]己-3-基}甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基-2-甲基丙酰胺；

Cpd 052-3-羟基-2-甲基-2-{[2-甲基-5-({3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基}甲氧基)-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}丙烯酰胺；

Cpd 053-2-{[5-(环丁基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基-2-甲基丙酰胺;

Cpd 054-2-({5-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺;

Cpd 055-5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-N-(2-氧代哌啶-3-基)-1-苯并呋喃-3-甲酰胺;

Cpd 056-N-[(2)-3-氨基-4,4,4-三氟-1-羟基丁-2-基]-5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺;

Cpd 057-5-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基]-2-甲基-N-(4,4,4-三氟-1-羟基丁-2-基)-1-苯并呋喃-3-甲酰胺;

Cpd 058-顺式-3-羟基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(3-甲基环丁基)甲氧基]-1-苯并呋喃-3-基}甲酰胺基)丙烯酰胺;

Cpd 059-反式-3-羟基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(3-甲基环丁基)甲氧基]-1-苯并呋喃-3-基}甲酰胺基)丙烯酰胺;

Cpd 060-N-(1-羟基-3-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-5-{[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}-1-苯并呋喃-3-甲酰胺;

Cpd 061-2-甲基-N-(3-甲基-2-氧代哌啶-3-基)-5-{[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}-1-苯并呋喃-3-甲酰胺;

Cpd 062-2-{[5-(环戊基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基-2-甲基丙酰胺;

以及其生理上可接受的盐。

12.一种药物组合物,其包含根据权利要求1至11中任一项所述的化合物。

13.根据权利要求1至11中任一项所述的化合物或根据权利要求12所述的药物组合物,其用作药物。

14.根据权利要求1至11中任一项所述的化合物或根据权利要求12所述的药物组合物,其用于治疗疼痛或癫痫。

15.根据权利要求14所述的供使用的化合物或供使用的药物组合物,其中所述疼痛选自伤害性疼痛、炎性疼痛和神经性疼痛;优选地术后疼痛。

用于治疗TRPM3介导的病症的新型衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及可用于预防或治疗TRPM3介导的病症,更具体地选自疼痛、癫痫和炎性超敏反应的病症的化合物。本发明还涉及一种用于预防或治疗所述TRPM3介导的病症的方法。

背景技术

[0002] TRP超家族由具有六个跨膜结构域(6TM)的蛋白质组成,所述蛋白质作为同源或异源四聚体组装以形成阳离子可渗透的离子通道。名称TRP源自果蝇trp(瞬时受体电位)突变体,其特征在于果蝇光感受器在对持续光的应答中具有瞬时受体电位。在过去的15年中,已经在酵母、蠕虫、昆虫、鱼类和哺乳动物中鉴定了trp相关通道,包括人类中的27个TRP。基于序列同源性,TRP通道可以分为七个亚家族:TRPC、TRPV、TRPM、TRPA、TRPP、TRPML和TRPN。

[0003] TRP超家族的成员可能在所有哺乳动物器官和细胞类型中表达,并且近年来在理解其生理作用方面取得了很大进展。某些TRP通道的定制选择性使得所述通道能够在Ca^{2+}、Mg^{2+}和痕量金属离子的细胞摄取和/或经上皮转运中发挥关键作用。此外,TRP通道对广泛的化学和物理刺激的敏感性允许所述通道能够充当专用的生物传感器,参与从视觉到味觉和触觉的过程。具体地,TRP超家族的若干个成员对温度表现出非常高的敏感性。这些所谓的热TRP在感觉神经元和/或皮肤角质形成细胞中高度表达,在所述感觉神经元和/或皮肤角质形成细胞中,所述热TRP充当用于检测无害和有害(疼痛的)温度的初级热传感器。

[0004] 越来越清楚的是,TRP通道功能障碍直接涉及各种遗传性和后天性疾病的病因。事实上,TRP通道基因中的功能丧失和功能获得突变两者已被鉴定为遗传性疾病的直接原因,包括短脊柱畸形(brachyolmia)、伴有继发性低钙血症的低镁血症、多囊肾病、粘多糖症IV型和家族性局灶性节段性肾小球硬化。此外,TRP通道功能/功能障碍已与广泛范围的病理学病状直接相关,所述病理学病状包括慢性疼痛、高血压、癌症、癫痫和神经退行性病症。

[0005] TRPM3(瞬时受体电位M型3)表示有前景的药理学靶标。TRPM3在来自背根和三叉神经节的小直径感觉神经元的大子集中表达,并且参与热传感。神经类固醇孕烯醇酮硫酸盐是TRPM3的有效已知激活剂(Wagner等人,2008)。神经类固醇孕烯醇酮硫酸盐在野生型小鼠中诱发疼痛,但在敲除TRPM3小鼠中不诱发疼痛。最近还表明,在TRPM3敲除小鼠中消除了CFA诱导的炎症和炎性疼痛。因此,TRPM3拮抗剂可以用作镇痛药物以对抗疼痛,如炎性疼痛(Vriens J.等人,《神经元(Neuron)》,2011年5月)。TRPM3也在包括脑的许多其它组织中表达;有报告示出,TRPM3中的两个突变与发育性和癫痫性脑病相关联(Zhao,s.等人,《通道(Channels)》(Austin).2021)。

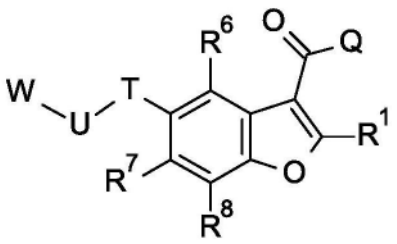
[0006] 一些TRPM3拮抗剂是已知的,但是没有一种TRPM3拮抗剂指向本发明的化合物(Straub I等人,《分子药剂学(Mol Pharmacol)》,2013年11月)。例如,甘草素(Liquiritigenin),即一种假定的TRPM3阻断剂已被描述为在大鼠疼痛模型中减少机械性痛觉过敏和冷性痛觉过敏(Chen L等人,《科学报告(Scientific reports)》,2014年7月)。对于用于预防或治疗TRPM3介导的病症(如疼痛和癫痫),更具体地用于疼痛,如炎性疼痛或

癫痫(如癫痫性脑病)的新颖、替代性和/或更好的治疗剂仍存在巨大的医学需求。非常需要对某种类型的疼痛具有良好效力、低水平或无副作用(如不可能像阿片类药物一样成瘾、无毒性)和/或良好或更好的药代动力学或动力学性质的治疗剂。

[0007] 本发明提供了一类新颖化合物,其是TRPM3的拮抗剂并且可以用作TRPM3介导的病症的调节剂。

发明内容

[0008] 本发明的第一方面提供了一种式(I)的化合物(根据本发明也称为苯并呋喃衍生物)、其立体异构体形式、生理上可接受的盐、溶剂化物和/或多晶型物

[0009] 

(I)

[0010] 其中

[0011] R^1表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^W、-OR^W、-OC(=O)R^W、-NR^WR^X、-NR^WC(=O)R^X、-SR^W、-S(=O)R^W、-$S(=O)_2R^W$、-C(=O)R^W、-C(=O)OR^W或-C(=O)NR^WR^X;

[0012] Q表示-NR^3R^4;

[0013] R^3表示-OH或-R^{Y1};

[0014] R^4表示-R^{Y2}或-$S(=O)_2R^{Y3}$;

[0015] 或者R^3和R^4一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的4、5、6、7或8元杂环,其是饱和或不饱和的、未经取代的或单取代或多取代的;

[0016] T表示-O-,并且U表示-$(CR^5R^{5'})_n$-;或者T表示-$(CR^5R^{5'})_n$-,并且U表示-O-;

[0017] n是选自1、2、3、4或5的整数;

[0018] R^5和$R^{5'}$彼此独立地表示-R^{Y4};

[0019] R^6、R^7和R^8彼此独立地表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、-SF_5、-R^W、-OR^W、-OC(=O)R^W、-NR^WR^X、-NR^WC(=O)R^X、-SR^W、-S(=O)R^W、-$S(=O)_2R^W$、-C(=O)R^W、-C(=O)OR^W或-C(=O)NR^WR^X;

[0020] W表示

[0021] 3-14元环烷基,其是饱和或不饱和的;未经取代的、单取代或多取代的;或

[0022] -C_1-C_6-烷基、-C_2-C_6-烯基、-C_2-C_6-炔基;其在每种情况下是未经取代的、单取代或多取代的;

[0023] 其中

[0024] R^W和R^X彼此独立地在每种情况下独立地表示

[0025] -H;

[0026] -C_1-C_6-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0027] -C_1-C_6-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0028] 3-14元环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述

3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;或

[0029] 3-14元杂环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0030] R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Y3}和R^{Y4}彼此独立地在每种情况下独立地表示

[0031] -H;

[0032] -C_1-C_6-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0033] -C_1-C_6-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0034] 3-14元环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0035] 3-14元杂环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

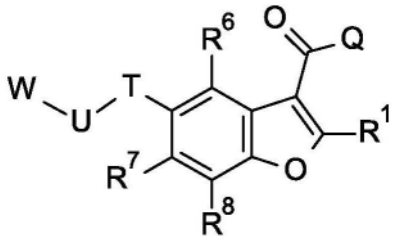
[0036] 6-14元芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;其中所述6-14元芳基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;或

[0037] 5-14元杂芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;其中所述5-14元杂芳基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0038] 并且其中“单取代或多取代的”在每种情况下独立地意指被一个或多个彼此独立地选自以下的取代基取代:-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C(=O)-NH(OH)、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH(OH)、-OH、-C_{1-6}-亚烷基-OH、=O、-OCF_3、-OCF_2H、-$OCFH_2$、-OCF_2Cl、-$OCFCl_2$、-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-O-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-O-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-O-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-NH_2、-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH_2、-NO、-NO_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-NH-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-O-C_{1-6}-

烷基、-NH-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-NH_2、-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-NH-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH-S(=O)$_2$OH、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$OH、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-NH-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-NH_2、-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-SH、=S、-SF_5、-SCF_3、-SCF_2H、-$SCFH_2$、-S-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S-C_{1-6}-烷基、-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-OH、-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-NH_2、-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、3-14元环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元环烷基)、3至14元杂环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3至14元杂环烷基)、-苯基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基、5至14元杂芳基、-C_{1-6}-亚烷基-(5至14元杂芳基)、-O-(3-14元环烷基)、-O-(3至14元杂环烷基)、-O-苯基、-O-(5至14元杂芳基)、-C(=O)-(3-14元环烷基)、-C(=O)-(3至14元杂环烷基)、-C(=O)-苯基、-C(=O)-(5至14元杂芳基)、-S(=O)$_2$-(3-14元环烷基)、-S(=O)$_2$-(3至14元杂环烷基)、-S(=O)$_2$-苯基或-S(=O)$_2$-(5至14元杂芳基)。

[0039] 具体地,本发明提供了一种式(I)的化合物、其立体异构体形式、生理上可接受的盐、溶剂化物和/或多晶型物

[0040] 

(I)

[0041] 其中

[0042] R^1表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^W、-OR^W、-OC(=O)R^W、-N$R^W$$R^X$、-N$R^W$C(=O)$R^X$、-S$R^W$、-S(=O)$R^W$、-S(=O)$_2$$R^W$、-C(=O)$R^W$、-C(=O)O$R^W$或-C(=O)N$R^W$$R^X$;

[0043] Q表示-NR^3R^4;

[0044] R^3表示-OH或-R^{Y1};

[0045] R^4表示-R^{Y2}或-$S(=O)_2R^{Y3}$;

[0046] 或者R^3和R^4一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的4、5、6、7或8元杂环,其是饱和或不饱和的、未经取代的或单取代或多取代的;

[0047] T表示-O-,并且U表示-$(CR^5R^{5'})_n$-;或者T表示-$(CR^5R^{5'})_n$-,并且U表示-O-;

[0048] n是选自1、2、3、4或5的整数;

[0049] R^5和$R^{5'}$彼此独立地表示-R^{Y4};

[0050] R^6、R^7和R^8彼此独立地表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、-SF_5、-R^W、-OR^W、-$OC(=O)R^W$、-NR^WR^X、-$NR^WC(=O)R^X$、-SR^W、-$S(=O)R^W$、-$S(=O)_2R^W$、-$C(=O)R^W$、-$C(=O)OR^W$或-$C(=O)NR^WR^X$;

[0051] W表示

[0052] 3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的;未经取代的、单取代或多取代的;或

[0053] -C_1-C_6-烷基、-C_2-C_6-烯基、-C_2-C_6-炔基;其在每种情况下是未经取代的、单取代或多取代的;

[0054] 其中

[0055] R^W和R^X彼此独立地在每种情况下独立地表示

[0056] -H;

[0057] -C_1-C_6-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0058] -C_1-C_6-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0059] 3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;或

[0060] 3-14元杂环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0061] R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Y3}和R^{Y4}彼此独立地在每种情况下独立地表示

[0062] -H;

[0063] -C_1-C_6-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0064] -C_1-C_6-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0065] 3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0066] 3-14元杂环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0067] 6-14元芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;其中所述6-14元芳基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;或

[0068] 5-14元杂芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;其中所述5-14元杂芳基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0069] 并且其中"单取代或多取代的"在每种情况下独立地意指被一个或多个彼此独立地选自以下的取代基取代:-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C(=O)-NH(OH)、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH(OH)、-OH、-C_{1-6}-亚烷基-OH、=O、-OCF_3、-OCF_2H、-$OCFH_2$、-OCF_2Cl、-$OCFCl_2$、-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-O-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-O-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-O-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-NH_2、-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH_2、-NO、-NO_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-NH-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-NH-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-NH_2、-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-NH-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH-S(=O)$_2$OH、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$OH、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-NH-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-NH_2、-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-SH、=S、-SF_5、-SCF_3、-SCF_2H、-$SCFH_2$、-S-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S-C_{1-6}-烷基、-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷

基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-OH、-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-NH_2、-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、3-14元环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元环烷基)、3至14元杂环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3至14元杂环烷基)、-苯基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基、5至14元杂芳基、-C_{1-6}-亚烷基-(5至14元杂芳基)、-O-(3-14元环烷基)、-O-(3至14元杂环烷基)、-O-苯基、-O-(5至14元杂芳基)、-C(=O)-(3-14元环烷基)、-C(=O)-(3至14元杂环烷基)、-C(=O)-苯基、-C(=O)-(5至14元杂芳基)、-S(=O)$_2$-(3-14元环烷基)、-S(=O)$_2$-(3至14元杂环烷基)、-S(=O)$_2$-苯基或-S(=O)$_2$-(5至14元杂芳基)。

[0070] 本发明的第二方面涵盖一种药物组合物,其包含如所述第一方面中所描述的式(I)的化合物。

[0071] 根据第三方面,本发明还提供了如所述第一方面中所描述的式(I)的化合物或如所述第二方面中所描述的药物组合物,其用作药物。

[0072] 根据第四方面,本发明还涵盖如所述第一方面中所描述的式(I)的化合物或如所述第二方面中所描述的药物组合物,其用于预防和/或治疗TRPM3介导的病症,特别是用于预防和/或治疗疼痛、癫痫和/或炎性超敏反应;和/或用于对抗疼痛、癫痫和/或炎性超敏反应。具体地用于预防和/或治疗疼痛、癫痫性脑病和/或炎性超敏反应;和/或用于对抗疼痛、癫痫性脑病和/或炎性超敏反应。

[0073] 本发明还提供了一种用于通过向有需要的受试者施用如所述第一方面中所描述的式(I)的化合物来预防或治疗TRPM3介导的病症的方法。更具体地,本发明涉及用于预防和/或治疗疼痛、癫痫和/或炎性超敏反应;和/或用于对抗疼痛、癫痫和/或炎性超敏反应的此类方法。更具体地,本发明涉及用于预防和/或治疗疼痛、癫痫性脑病和/或炎性超敏反应;和/或用于对抗疼痛、癫痫性脑病和/或炎性超敏反应的此类方法。

[0074] 本发明进一步提供了一种用于制备如所述第一方面中所描述的式(I)的化合物的方法,所述方法包含以下步骤:

[0075] -使苯醌与合适的β-酮酯或烯胺衍生物反应,以获得5-羟基苯并呋喃-3-甲酸酯衍生物,

[0076] -在光延条件下,用携带离去基团的合适的衍生物或醇衍生物取代先前获得的5-羟基苯并呋喃-3-甲酸酯衍生物,以获得5-O取代的苯并呋喃-3-甲酸酯衍生物

[0077] -将先前获得的5-O取代的苯并呋喃-3-甲酸酯衍生物转化为甲酸,以获得5-O取代的苯并呋喃-3-甲酸衍生物,以及

[0078] -将先前获得的5-O取代的苯并呋喃-3-甲酸衍生物与合适的胺偶联,以获得本发明的所期望的衍生物。

具体实施方式

[0079] 在描述本发明之前,应当理解,本发明不限于所描述的特定过程、方法和化合物,因为此类过程、方法和化合物当然可以变化。还应当理解,本文所使用的术语不旨在是限制性的,因为本发明的范围将仅受所附权利要求限制。

[0080] 当描述本发明的化合物或过程时,除非上下文另有指明,否则将根据以下定义解

释所使用的术语。

[0081] 如在说明书和所附权利要求中所使用的,除非上下文另外明确地指明,否则单数形式“一个/一种(a/an)”和“所述(the)”包括单数和复数指示物两者。举例来说,“化合物”意指一种化合物或多于一种化合物。

[0082] 如本文所使用的,术语“包含(comprising、comprises和comprised of)”与“包括(including、includes)”或“含有(containing、contains)”同义,并且是包容性或开放式的并且不排除另外的、未列举的成员、元素或方法步骤。术语“包含(comprising、comprises和comprised of)”还包括术语“由…组成”。

[0083] 当指可测量的值如参数、量、时距等时,如本文所使用的,术语“约(about)”意在涵盖指定值的+/-10%或更少、优选地+/-5%或更少,更优选地+/-1%或更少,以及仍更优选地+/-0.1%或更少的变化,只要此类变化适于在所公开的发明中执行。应当理解,修饰词“约”所指代的值本身也是具体地且优选地公开的。

[0084] 如本文所使用的,当术语“和/或”用于两个或更多个项的列表中时,其意指可以单独采用所列项中的任一个项,或可以采用所列项中的两个或更多个所列项的任何组合。例如,如果列表被描述为包含组A、B和/或C,则所述列表可以包含单独的A;单独的B;单独的C;A和B的组合;A和C的组合;B和C的组合;或A、B和C的组合。

[0085] 端点对数值范围的叙述包括所有整数,以及在适当情况下纳入在所述范围内的分数(例如,当提及例如多个元素时,1至5可以包括1、2、3、4,并且当提及例如测量时,还可以包括1.5、2、2.75和3.80)。端点的叙述还包括端点值本身(例如,1.0至5.0包括1.0和5.0两者)。本文中所叙述的任何数值范围旨在包括其中纳入的所有子范围。

[0086] 贯穿本说明书对“一个实施例”或“一实施例”的提及意指结合实施例所描述的具体特征、结构或特性包括在本发明的至少一个实施例中。因此,贯穿本说明书的在各个位置中的短语“在一个实施例中”或“在一实施例中”的出现不一定都指相同实施例,但可以指相同实施例。此外,在一个或多个实施例中,特定特征、结构或特性可以以任何合适的方式组合,如本领域技术人员根据本公开将显而易见的。此外,虽然本文所描述的一些实施例包括其它实施例中所包括的一些而非其它特征,但是如本领域的技术人员将理解的,不同实施例的特征的组合旨在处于本发明的范围内并形成不同实施例。例如,在以下权利要求中,任何要求保护的实施例均可以以任何组合使用。

[0087] 类似地,应当理解,在本发明的示例性实施例的描述中,出于简化本公开并且帮助理解各个发明性方面中一个或多个发明性方面的目的,本发明的各种特征有时被一起分组在单个实施例、附图或其描述中。

[0088] 除非另有定义,否则公开本发明时使用的所有术语(包括技术和科学术语)均具有本发明所属技术领域普通技术人员所通常理解的含义。通过进一步的指导,包括在说明书中所使用的术语的定义以更好地理解本发明的教导。

[0089] 当描述本发明时,除非上下文另有指明,否则将根据以下定义解释所使用的术语。

[0090] 本领域技术人员可以很好地理解上文所描述的术语以及说明书中使用的其它术语。

[0091] 每当本文使用术语“经取代的”时,其意指指示在使用“经取代的”的表达中所指示的原子上的一个或多个氢原子被来自所指示基团的选择取代,前提是不超过所指示原子的

正常化合价,并且所述取代产生化学稳定的化合物,即足够稳健以从反应混合物中分离后仍能存活的化合物。

[0092] 在以下定义中的每种定义中,碳原子数表示通常最佳存在于取代基或接头中的最大碳原子数;应当理解,在本申请中另有指示的情况下,碳原子数表示所述特定取代基或接头的最佳最大碳原子数。

[0093] 如本文所使用的,术语"离去基团"或"LG"意指在碱性或酸性条件下易于被亲核试剂置换或裂解或水解的化学基团。在一特定实施例中,离去基团选自卤素原子(例如,Cl、Br、I)或磺酸盐(例如,甲磺酸盐、甲苯磺酸盐、三氟甲磺酸盐)。

[0094] 术语"保护基团"是指掩蔽或改变官能团的性质或整个化合物的性质的化合物部分。保护基团的化学亚结构变化很大。保护基团的一个功能是在亲本药物物质的合成中充当中间体。化学保护基团和用于保护/脱保护的策略是本领域熟知的。参见:"有机化学中的保护基团(Protective Groups in Organic Chemistry)",Theodora W.Greene(纽约的约翰·威利父子公司(John Wiley&Sons,Inc.,New York)),1991。保护基团通常用于掩蔽某些官能团的反应性,以有助于所期望的化学反应的效率,例如以有序和计划的方式形成和断开化学键。对化合物官能团的保护改变了除受保护的官能团的反应性之外的其它物理性质,如极性、亲脂性(疏水性)和可以通过常用分析工具测量的其它性质。受化学保护的中间体本身可以是生物活性或无活性的。

[0095] 受保护的化合物还可以表现出经改变的,并且在一些情况下经优化的体外和体内性质,如通过细胞膜和对酶促降解或螯合的抗性。在此作用中,具有预期治疗作用的受保护的化合物可以被称为前药。保护基团的另一个功能是将亲本药物转化成前药,由此在体内转化前药时释放亲本药物。因为活性前药可以比亲本药物更有效地吸收,所以前药可以在体内具有比亲本药物更大的效力。在化学中间体的情况下,在体外去除保护基团,或者在前药的情况下,在体内去除保护基团。对于化学中间体,脱保护后的所得产物(例如,醇)是否是生理上可接受的并不是特别重要,尽管通常更期望产物是否是药理学上无害的。

[0096] 如本文所使用的,术语"杂原子"意指选自以下的原子:氮(所述氮可以被季铵化);氧;以及硫(包括亚砜和砜)。

[0097] 如本文所使用的,术语"饱和或不饱和的烷基"涵盖饱和烷基以及不饱和烷基,如烯基、炔基等。饱和或不饱和的烷基的合适的实例包括但不限于甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、2-丙基(iPr)、1-丁基、2-甲基-1-丙基(i-Bu)、2-丁基(s-Bu)、2-二甲基-2-丙基(t-Bu)、1-戊基(正戊基)、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基和3,3-二甲基-2-丁基。"C_{1-6}烷基"包括具有介于1与6个碳原子之间的所有直链或支链烷基,并且因此包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基和其异构体(例如,正丁基、异丁基和叔丁基);戊基和其异构体、己基和其异构体。例如,"C_{1-5}烷基"包括所有包括具有介于1与5个碳原子之间的所有直链或支链烷基,并且因此包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基和其异构体(例如,正丁基、异丁基和叔丁基);戊基和其异构体;乙烯或乙烯基(-CH=CH_2)、烯丙基(-CH_2CH=CH_2)、5-己烯基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$CH=CH_2);2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基和其异构体、2-己烯基和其异构体、2,4-戊二烯基、乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、2-戊炔基和其链异构体、2-己炔基和

其链异构体。

[0098] 如本文所使用的,术语“烷基”意指无不饱和位点的直链或支链正烃、仲烃或叔烃。实例是甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、2-丙基(iPr)、1-丁基、2-甲基-1-丙基(i-Bu)、2-丁基(s-Bu)、2-二甲基-2-丙基(t-Bu)、1-戊基(正戊基)、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基和3,3-二甲基-2-丁基。“C_{1-6}烷基”包括具有介于1与6个碳原子之间的所有直链或支链烷基,并且因此包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基和其异构体(例如,正丁基、异丁基和叔丁基);戊基和其异构体、己基和其异构体。例如,“C_{1-5}烷基”包括所有包括具有介于1与5个碳原子之间的所有直链或支链烷基,并且因此包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基和其异构体(例如,正丁基、异丁基和叔丁基);戊基和其异构体。例如,“C_{1-4}烷基”包括具有介于1与4个碳原子之间的所有直链或支链烷基,并且因此包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基和其异构体(例如,正丁基、异丁基和叔丁基)。例如,“C_{1-3}烷基”包括具有介于1与3个碳原子之间的所有直链或支链烷基,并且因此包括甲基、乙基、正丙基、异丙基。“经取代的C_{1-6}烷基”是指在任何可用的附接点处被一个或多个取代基(例如,1至3个取代基,例如,1、2或3个取代基)取代的C_{1-6}烷基。

[0099] 如本文所使用的,术语“烯基”意指具有至少一个不饱和位点(通常是1至3个,优选地1个),即碳-碳sp2双键的直链或支链正烃、仲烃或叔烃。实例包括但不限于:乙烯或乙烯基(-CH=CH_2)、烯丙基(-CH_2CH=CH_2)和5-己烯基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$CH=CH_2)。双键可以是顺式或反式构型。当本文在碳原子后使用下标时,下标是指命名基团可能含有的碳原子数。例如,术语“C_{2-6}烯基”是指不饱和烃基,所述不饱和烃基可以是直链或支链的,所述直链或支链包含一个或多个碳-碳双键并且包含2至6个碳原子。例如,C_{2-4}烯基包括所有具有2至4个碳原子的直链或支链烯基。C_{2-6}烯基的实例是乙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基和其异构体、2-己烯基和其异构体、2,4-戊二烯基等。

[0100] 如本文所使用的,术语“炔基”意指具有至少一个不饱和位点(通常是1至3个,优选地1个),即碳-碳sp三键的直链或支链正烃、仲烃、叔烃。实例包括但不限于:乙炔基(-C≡CH)和1-丙炔基(炔丙基,-CH_2C≡CH)。当本文在碳原子后使用下标时,下标是指命名基团可能含有的碳原子数。例如,术语“C_{2-6}炔基”是指不饱和烃基,所述不饱和烃基可以是直链或支链的,所述直链或支链包含一个或多个碳-碳三键并且包含2至6个碳原子。例如,C_{2-4}炔基包括所有具有2至4个碳原子的直链或支链炔基。C_{2-6}炔基的非限制性实例包括乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、2-戊炔基和其链异构体、2-己炔基和其链异构体等。

[0101] 如本文所使用的,术语“饱和或不饱和的亚烷基”涵盖饱和亚烷基以及不饱和亚烷基,如亚烯基、亚炔基等。如本文所使用的,术语“亚烷基”意指具有通过从亲本烷烃的相同或两个不同碳原子中去除两个氢原子而衍生的两个单价基团中心的饱和、直链或支链烃基。典型的亚烷基包括但不限于:亚甲基(-CH_2-)、亚乙基(-CH_2-CH_2-)、甲基亚甲基(-CH(CH_3)-)、1-甲基-亚乙基(-CH(CH_3)-CH_2-)、正亚丙基(-CH_2-CH_2-CH_2-)、2-甲基亚丙基(-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-)、3-甲基亚丙基(-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-)、正亚丁基(-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-)、2-甲基亚丁基(-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-)、4-甲基亚丁基(-CH_2-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-)、亚戊基和其链异构体、亚己基和其链异构体。

[0102] 如本文所使用的,术语“亚烯基”意指具有至少一个不饱和位点(通常是1至3个,优选地1个),即碳-碳sp2双键并且具有通过从亲本烯烃的相同或两个不同碳原子中去除两个氢原子而衍生的两个单价基团中心的直链或支链烃基。“C_{2-6}亚烯基”,其本身或作为另一个取代基的一部分,是指为二价的C_{2-6}烯基,即具有两个单键以附接两个其它基团。

[0103] 如本文所使用的,术语“亚炔基”意指具有至少一个不饱和位点(通常是1至3个,优选地1个),即碳-碳sp三键并且具有通过从亲本炔烃的相同或两个不同碳原子中去除两个氢原子而衍生的两个单价基团中心的直链或支链烃基。,如本文所使用的,术语“C_{2-6}亚炔基”,其本身或作为另一个取代基的一部分,是指为二价的C_{2-6}炔基,即具有两个单键以附接两个其它基团。

[0104] 术语“烯基”作为基团或基团的一部分,是指不饱和烃基,所述不饱和烃基可以是直链或支链的,所述直链或支链包含一个或多个碳-碳双键。当本文在碳原子后使用下标时,下标是指命名基团可能含有的碳原子数。例如,术语“C_{2-6}烯基”是指不饱和烃基,所述不饱和烃基可以是直链或支链的,所述直链或支链包含一个或多个碳-碳双键并且包含2至6个碳原子。例如,C_{2-4}烯基包括所有具有2至4个碳原子的直链或支链烯基。C_{2-6}烯基的实例是乙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基和其异构体、2-己烯基和其异构体、2,4-戊二烯基等。

[0105] 术语“炔基”其本身或作为另一个取代基的一部分,是指不饱和烃基,所述不饱和烃基可以是直链或支链的,所述直链或支链包含一个或多个碳-碳三键。当本文在碳原子后使用下标时,下标是指命名基团可能含有的碳原子数。例如,术语“C_{2-6}炔基”是指不饱和烃基,所述不饱和烃基可以是直链或支链的,所述直链或支链包含一个或多个碳-碳三键并且包含2至6个碳原子。例如,C_{2-4}炔基包括所有具有2至4个碳原子的直链或支链炔基。C_{2-6}炔基的非限制性实例包括乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、2-戊炔基和其链异构体、2-己炔基和其链异构体等。

[0106] 术语“卤代C_{1-6}烷基”作为基团或基团的一部分,是指具有如上文所定义的含义的C_{1-6}烷基,其中一个、两个或三个氢原子各自被如本文所定义的卤素取代。此类卤代C_{1-6}烷基的非限制性实例包括氯甲基、1-溴乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1,1,1-三氟乙基等。

[0107] 如本文所使用的,术语“饱和或不饱和的杂烷基”涵盖饱和杂烷基以及不饱和杂烷基,如杂烯基、杂炔基等。如本文所使用的,术语“杂烷基”意指直链或支链烷基,其中一个或多个碳原子(通常是1、2或3个)被杂原子(即,氧、氮或硫原子)取代,条件是所述链可以不含两个相邻O原子或两个相邻S原子。这意味着所述烷基的一个或多个-CH_3可以被-NH_2取代和/或所述烷基的一个或多个-CH_2-可以被-NH-、-O-或-S-取代。所述链中的S原子可以任选地被一个或两个氧原子氧化,以分别提供亚砜和砜。此外,本发明的苯并呋喃衍生物中的杂烷基可以在任何碳或杂原子处含有氧代或硫代基团,这将产生稳定的化合物。示例性杂烷基包括但不限于醇、烷基醚(例如-甲氧基、-乙氧基、-丁氧基…)、伯烷基胺、仲烷基胺和叔烷基胺、酰胺、酮、酯、烷基硫化物和烷基砜。术语“杂烯基”意指直链或支链烯基,其中一个或多个碳原子(通常是1、2或3个)被氧、氮或硫原子取代,条件是所述链可以不含两个相邻O原子或两个相邻S原子。因此,术语杂烯基包含亚胺、-O-烯基、-NH-烯基、-N(烯基)$_2$、-N(烷基)(烯基)和-S-烯基。如本文所使用的,术语“杂炔基”意指直链或支链炔基,其中一个或多个碳原子(通常是1、2或3个)被氧、氮或硫原子取代,条件是所述链可以不含两个相邻O原子或

两个相邻S原子。因此,术语杂炔基包含-氰基、-O-炔基、-NH-炔基、-N(炔基)$_2$、-N(烷基)(炔基)、-N(烯基)(炔基)和-S-炔基。

[0108] 如本文所使用的,术语“饱和或不饱和的亚杂烷基”涵盖饱和亚杂烷基以及不饱和亚杂烷基,如亚杂烯基、亚杂炔基等。如本文所使用的,术语“亚杂烷基”意指直链或支链亚烷基,其中一个或多个碳原子(通常是1、2或3个)被杂原子(即氧、氮或硫原子)取代,条件是所述链可以不含两个相邻O原子或两个相邻S原子。如本文所使用的,术语“亚杂烯基”意指直链或支链亚烯基,其中一个或多个碳原子(通常是1、2或3个)被氧、氮或硫原子取代,条件是所述链可以不含两个相邻O原子或两个相邻S原子。如本文所使用的,术语“亚杂炔基”意指直链或支链亚炔基,其中一个或多个碳原子(通常是1、2或3个)被氧、氮或硫原子取代,条件是所述链可以不含两个相邻O原子或两个相邻S原子。

[0109] 如本文所使用的,术语“饱和或不饱和的环烷基”涵盖饱和环烷基以及不饱和环烷基,如环烯基、环炔基等。具体地,如本文所使用的,术语“饱和或不饱和的环烷基”涵盖饱和环烷基以及不饱和的非芳香族环烷基,如环烯基和环炔基。具体地,术语“饱和或不饱和的环烷基”和“饱和的或非芳香族不饱和的环烷基”是同义的。术语“饱和或不饱和的环烷基”还包括含有1个或多个环的所有饱和和不饱和的烃基,包括单环或双环基团。多环环烷基的另外的环可以通过一个或多个螺原子稠合、桥接和/或接合。饱和或不饱和的环烷基的合适的实例包括但不限于环丙基、环丙烯基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、环辛基、环辛烯基、1,3-环己二烯基、1,4-环己二烯基、1,5-环辛二烯基、双环[2.2.1]庚-2基、(1S,4R)-降冰片烷-2-基、(1R,4R)-降冰片烷-3-基、(1S,4S)-降冰片烷-2-基、(1R,4S)-降冰片烷-2-基、十氢化萘基(decalinyl)、金刚烷基、螺[3.3]庚-2-基、3-双环[3.1.0]己烷基、双环[1.1.1]戊烷、顺式-双环[3.1.0]己烷。除非另有说明,否则如本文所使用的术语“环烷基”意指饱和环状烃基,包括单环或双环基团;多环环烷基的另外的环可以通过一个或多个螺原子稠合、桥接和/或接合。环烷基的实例包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、降冰片烷基、葑基、十氢化萘基、金刚烷基、螺[3.3]庚-2-基、3-双环[3.1.0]己烷基等。如本文所使用的,术语“环烯基”意指具有至少一个不饱和位点(通常是1至3个,优选地1个),即碳-碳sp2双键的非芳香族环状烃基。术语“环烯基”还包括单环或双环基团;多环环烯基的另外的环可以通过一个或多个螺原子稠合、桥接和/或接合。实例包括但不限于环戊烯基和环己烯基。双键可以是顺式或反式构型。如本文所使用的,术语“环炔基”意指具有至少一个不饱和位点(通常是1至3个,优选地1个),即碳-碳sp三重原子的非芳香族环烃基。实例是环庚-1-炔。环烷基环与杂环烷基环的稠合系统被认为是杂环烷基,而与和核心结构结合的环无关。环烷基环与芳基环的稠合系统被认为是芳基,而与和核心结构结合的环无关。环烷基环与杂芳基环的稠合系统被认为是杂芳基,而与和核心结构结合的环无关。

[0110] 如本文所使用的,术语“饱和或不饱和的杂环烷基”涵盖饱和杂环烷基以及包括至少一个杂原子,即N、O或S作为环成员的不饱和非芳香族杂环烷基。具体地,术语“饱和或不饱和的杂环烷基”和“饱和的或非芳香族不饱和的杂环烷基”是同义的。除非另有说明,否则如本文所使用的,术语“杂环烷基”意指其中一个或多个碳原子(通常是1、2或3个)被氧、氮或硫原子取代的“环烷基”,条件是所述链可以不含两个相邻O原子或两个相邻S原子。除非另有说明,否则如本文所使用的,术语“杂环烯基”意指其中一个或多个碳原子(通常是1、2

或3个)被氧、氮或硫原子取代的“环烯基”,条件是所述链可以不含两个相邻O原子或两个相邻S原子。除非另有说明,否则如本文所使用的,术语“杂环炔基”意指其中一个或多个碳原子(通常是1、2或3个)被氧、氮或硫原子取代的“环炔基”,条件是所述链可以不含两个相邻O原子或两个相邻S原子。饱和和不饱和的杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环庚烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、氮杂环丁烷(azetane)、氮杂环丁烷(azetidine)、氮杂环丙烷、氮杂环辛烷、二氮杂环庚烷、二噁烷、二氧杂环戊烷、二噻烷、二硫戊环、咪唑烷、异噻唑烷、异噁唑烷、吗啉、噁唑烷、环氧己烷、氧杂环丁烷、环氧乙烷、哌嗪、哌啶、吡唑烷、吡咯烷、奎宁环、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢硫代吡喃、噻唑烷、硫杂环丁烷、硫杂环丙烷、硫杂环戊烷、硫代吗啉、吲哚啉、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻吩、1,1-二氧代硫代环己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]壬烷、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、六氢-1H-吡咯嗪、六氢环戊烷并[c]吡咯、八氢环戊烷并[c]吡咯和八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪。本发明的含义中的另外的杂环烷基描述于Paquette,Leo A.“现代杂环化学原理(Principles of Modern Heterocyclic Chemistry)”(纽约的W.A.本杰明出版社(W.A.Benjamin,New York),1968),特别是在第1、3、4、6、7和9章;“杂环化合物的化学:一系列专著(The Chemistry of Heterocyclic Compounds,A series of Monographs)”(纽约的约翰·威利父子公司,1950年至今),特别是第13、14、16、19和28卷;Katritzky,Alan R.,Rees,C.W.和Scriven,E.“综合杂环化学(Comprehensive Heterocyclic Chemistry)”(培格曼出版社(Pergamon Press),1996);以及《美国化学学会杂志(J.Am.Chem.Soc.)》(1960)82:5566。当杂环烷基不含氮作为环成员时,其通常通过碳键合。当杂环烷基含有氮作为环成员时,其可以通过氮或碳键合。杂环烷基环与环烷基环的稠合系统被认为是杂环烷基,而与和核心结构结合的环无关。杂环烷基环与芳基环的稠合系统被认为是杂环烷基,而与和核心结构结合的环无关。杂环烷基环与杂芳基环的稠合系统被认为是杂芳基,而与和核心结构结合的环无关。

[0111] 如本文所使用的,术语“芳基”意指芳香族烃。典型的芳基包括但不限于1个环或稠合在一起的2或3个环,衍生自苯、萘、蒽、联苯等的基团。芳基环与环烷基环的稠合系统被认为是芳基,而与和核心结构结合的环无关。芳基环与杂环烷基环的稠合系统被认为是杂环烷基,而与和核心结构结合的环无关。因此,吲哚啉、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻吩等被认为是根据本发明的杂环烷基。芳基环与杂芳基环的稠合系统被认为是杂芳基,而与和核心结构结合的环无关。

[0112] 如本文所使用的,术语“杂芳基”意指包括至少一个杂原子(即N、O或S)作为芳香族环系统的环成员的芳香族环系统。杂芳基的实例包括但不限于苯并咪唑、苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并二氧杂环戊烯、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、咔唑、噌啉、二苯并呋喃、呋喃、呋咱、咪唑、咪唑并吡啶、吲唑、吲哚、吲嗪、异苯并呋喃、异吲哚、异喹啉、异噻唑、异噁唑、萘啶、噁二唑、噁唑、羟吲哚、酞嗪、嘌呤、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、喹唑啉、喹啉、喹喔啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三嗪、三唑和[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶。

[0113] 进一步举例而言,碳键合的杂环键合在吡啶的位置2、3、4、5或6处,哒嗪的位置3、4、5或6处,嘧啶的位置2、4、5或6处,吡嗪的位置2、3、5或6处,呋喃、四氢呋喃、噻吩、吡咯或四氢吡咯的位置2、3、4或5处,噁唑、咪唑或噻唑的位置2、4或5处,异噁唑、吡唑或异噻唑的位置3、4或5处,氮杂环丙烷的位置2或3处,氮杂环丁烷的位置2、3或4处,喹啉的位置2、3、4、

5、6、7或8处或异喹啉的位置1、3、4、5、6、7或8处。

[0114] 优选的碳键合的杂环包括2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、5-哒嗪基、6-哒嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡嗪基、3-吡嗪基、5-吡嗪基、6-吡嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基。举例来说,氮键合的杂环键合在氮杂环丙烷、氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑烷、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚、吲哚啉、1H-吲唑的位置1处,异吲哚或异吲哚啉的位置2处,吗啉的位置4处和咔唑或β-咔啉的位置9处。优选的氮键合的杂环包括1-氮杂环丙基、1-氮杂环丁基、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基和1-哌啶基。本发明的含义中的另外的杂芳基描述于Paquette,Leo A.“现代杂环化学原理”(纽约的W.A.本杰明出版社,1968),特别是在第1、3、4、6、7和9章;“杂环化合物的化学:一系列专著”(纽约的约翰·威利父子公司,1950年至今),特别是第13、14、16、19和28卷;Katritzky,Alan R.,Rees,C.W.和Scriven,E.“综合杂环化学”(培格曼出版社,1996);以及《美国化学学会杂志》(1960)82:5566。

[0115] 如本文关于取代基所使用的,并且除非另有说明,否则术语“单取代的”、“二取代的”、“三取代的”、“多取代的”等意指本文所定义的化学结构,其中相应部分被一个或多个取代基取代,意指所述部分的一个或多个氢原子各自独立地被取代基取代。例如,可以被-F多取代的-C_{1-6}-烷基覆盖-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CF_3、CF_2CF_3等。同样,可以被彼此独立地选自-F和-Cl的取代基多取代的-C_{1-6}-烷基覆盖-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CF_3、CF_2CF_3、-CH_2Cl、-$CHCl_2$、-CCl_3、-CH_2CCl_3、CCl_2CCl_3、-CHClF、-$CClF_2$、-CCl_2CF_3、-CF_2CCl_3、-$CClFCCl_2F$等。应独立地选择在本发明的化合物中的多于一个位点中发现的任何取代基名称。

[0116] 除非另有说明,否则如本文所使用的,术语“溶剂化物”包括可以由本发明的衍生物与合适的无机溶剂(例如,水合物)或有机溶剂(如但不限于醇、酮、酯、醚、腈等)形成的任何组合。

[0117] 如本文所使用的,术语“受试者”是指已经成为治疗、观察或实验对象的动物,包括人,优选地哺乳动物,最优选地人。

[0118] 如本文所使用的,术语“治疗有效量”意指在组织系统、动物或人中引发研究人员、兽医、医生或其它临床医师所寻求的生物学或医学应答的活性化合物或药剂的量,所述治疗有效量包括减轻或部分减轻所治疗的疾病或病症的症状。

[0119] 如本文所使用的,术语“组合物”旨在涵盖包含呈治疗有效量的特定成分的产物,以及由呈特定量的特定成分的组合直接或间接产生的任何产物。

[0120] 如本文所使用的,术语“拮抗剂”或“抑制剂”是指能够根据情况产生TRPM3离子通道的功能性拮抗作用的化合物,包括竞争性拮抗剂、非竞争性拮抗剂、脱敏激动剂和部分激动剂。

[0121] 出于本发明的目的,术语“TRPM3调节的”用于指受TRPM3离子通道的调节影响的情况,包括由TRPM3离子通道介导的状态。

[0122] 如本文所使用的,术语“TRPM3介导的病症”是指使用TRPM3的拮抗剂可预防、治疗、(部分地)减轻或改善症状以及由疼痛和炎性超敏反应病状组成的病症或疾病。根据国际疼痛研究协会(the International Association for the Study of Pain)和出于本发明的目的,疼痛是与实际或潜在的组织损伤相关联的令人不快的感觉和情绪体验,或以此类损

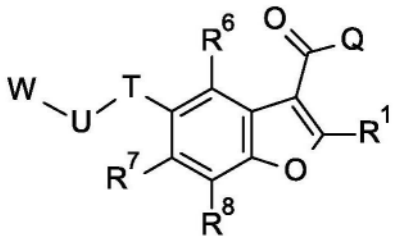
伤来描述。优选地,TRPM3介导的病症是疼痛或癫痫。优选地,TRPM3介导的病症是癫痫,所述癫痫优选地选自癫痫性脑病。出于本发明的目的,术语“癫痫性脑病”是指一组特征在于癫痫发作和脑病的严重癫痫。优选地,TRPM3介导的病症是疼痛,所述疼痛优选地选自伤害性疼痛、炎性疼痛和神经性疼痛。更优选地,疼痛是术后疼痛。出于本发明的目的,术语“炎性超敏反应”用于指特征在于一种或多种炎症标志(包括水肿、红斑、体温过高和疼痛)和/或对一种或多于一种类型的刺激(包括热、机械和/或化学刺激)的过度生理或病理生理应答的病状

[0123] 将进一步描述本发明,并且在一些情况下关于特定实施例进行描述,但是本发明不限于此。

[0124] 现在阐述本发明的化合物和方法的优选的声明(特征)和实施例。如此定义的本发明的每个声明和实施例可以与任何其它声明和/或实施例组合,除非明确地指出相反的情况。具体地,被指示为优选或有利的任何特征可以与被指示为优选或有利的任何一个或多个其它特征组合。

[0125] 本发明的带编号的声明是:

[0126] 1.一种式(I)的化合物、其立体异构体形式、生理上可接受的盐、溶剂化物和/或多晶型物

[0127] 

(I)

[0128] 其中

[0129] R^1表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、$-R^W$、$-OR^W$、$-OC(=O)R^W$、$-NR^WR^X$、$-NR^WC(=O)R^X$、$-SR^W$、$-S(=O)R^W$、$-S(=O)_2R^W$、$-C(=O)R^W$、$-C(=O)OR^W$或$-C(=O)NR^WR^X$;

[0130] Q表示$-NR^3R^4$;

[0131] R^3表示-OH或$-R^{Y1}$;

[0132] R^4表示$-R^{Y2}$或$-S(=O)_2R^{Y3}$;

[0133] 或者R^3和R^4一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的4、5、6、7或8元杂环,其是饱和或不饱和的、未经取代的或单取代或多取代的;

[0134] T表示-O-,并且U表示$-(CR^5R^{5'})_n-$;或者T表示$-(CR^5R^{5'})_n-$,并且U表示-O-;

[0135] n是选自1、2、3、4或5的整数;

[0136] R^5和$R^{5'}$彼此独立地表示$-R^{Y4}$;

[0137] R^6、R^7和R^8彼此独立地表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、$-NO_2$、$-SF_5$、$-R^W$、$-OR^W$、$-OC(=O)R^W$、$-NR^WR^X$、$-NR^WC(=O)R^X$、$-SR^W$、$-S(=O)R^W$、$-S(=O)_2R^W$、$-C(=O)R^W$、$-C(=O)OR^W$或$-C(=O)NR^WR^X$;

[0138] W表示

[0139] 3-14元环烷基,其是饱和或不饱和的;未经取代的、单取代或多取代的,具体地3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的;未经取代的、单取代或多取代的;或

[0140] -C_1-C_6-烷基、-C_2-C_6-烯基、-C_2-C_6-炔基;其在每种情况下是未经取代的、单取代或多取代的;

[0141] 其中

[0142] R^W和R^X彼此独立地在每种情况下独立地表示

[0143] -H;

[0144] -C_1-C_6-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0145] -C_1-C_6-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0146] 3-14元环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的,具体地3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;或

[0147] 3-14元杂环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的,具体地3-14元杂环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0148] R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Y3}和R^{Y4}彼此独立地在每种情况下独立地表示

[0149] -H;

[0150] -C_1-C_6-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0151] -C_1-C_6-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0152] 3-14元环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的,具体地3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0153] 3-14元杂环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的,具体地3-14元杂环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0154] 6-14元芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;其中所述6-14元芳基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;或

[0155] 5-14元杂芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;其中所述5-14元杂芳基任选

地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0156] 并且其中“单取代或多取代的”在每种情况下独立地意指被一个或多个彼此独立地选自以下的取代基取代:-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C(=O)-NH(OH)、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH(OH)、-OH、-C_{1-6}-亚烷基-OH、=O、-OCF_3、-OCF_2H、-$OCFH_2$、-OCF_2Cl、-$OCFCl_2$、-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-O-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-O-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-O-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-NH_2、-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH_2、-NO、-NO_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-NH-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-NH-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-NH_2、-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-NH-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH-S(=O)$_2$OH、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$OH、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-NH-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-NH_2、-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-SH、=S、-SF_5、-SCF_3、-SCF_2H、-$SCFH_2$、-S-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S-C_{1-6}-烷基、-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-OH、-S(=O)$_2$-O-

C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-NH_2、-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、3-14元环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元环烷基)、3至14元杂环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3至14元杂环烷基)、-苯基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基、5至14元杂芳基、-C_{1-6}-亚烷基-(5至14元杂芳基)、-O-(3-14元环烷基)、-O-(3至14元杂环烷基)、-O-苯基、-O-(5至14元杂芳基)、-C(=O)-(3-14元环烷基)、-C(=O)-(3至14元杂环烷基)、-C(=O)-苯基、-C(=O)-(5至14元杂芳基)、-S(=O)$_2$-(3-14元环烷基)、-S(=O)$_2$-(3至14元杂环烷基)、-S(=O)$_2$-苯基或-S(=O)$_2$-(5至14元杂芳基)。

[0157] 2.根据声明1所述的化合物,其中T表示-O-,并且U表示-($CR^5R^{5'}$)$_n$-。

[0158] 3.根据声明1或2中任一项所述的化合物,其中R^1表示

[0159] -H、-F、-Cl、-Br、-I;

[0160] -C_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0161] -O-C_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0162] -C(=O)C_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0163] -C(=O)OC_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0164] -C(=O)NH_2;

[0165] -C(=O)NHC_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0166] -C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0167] -S(=O)C_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0168] -S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0169] -C_1-C_6-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;或

[0170] 3-14元环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的,具体地3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的。

[0171] 4.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中R^1表示

[0172] -H、-F、-Cl、-Br、-I;

[0173] -C_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0174] -O-C_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0175] -C(=O)C_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0176] -C(=O)OC_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0177] -C(=O)NH_2;

[0178] -C(=O)NHC_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0179] -C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0180] -S(=O)C_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0181] -S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0182] -C_1-C_6-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;或

[0183] 3-14元饱和环烷基、5-14元环烯基、8-14元环炔基,其是未经取代的、单多取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基、5-14元环烯基或8-14元环炔基中的每一者任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地,3-12元饱和环烷基、5-12元环烯基或8-12元环炔基,其是未经取代的、单取代或多取代的,其中所述3-12元环烷基、5-12元环烯基或8-12元环炔基中每一个任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地,3-10元饱和环烷基、5-10元环烯基或8-10元环炔基,其是未经取代的、单多取代或多取代的,其中所述3-10元环烷基、5-10元环烯基或8-10元环炔基中的每一者任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地,3-8元饱和环烷基、5-8元环烯基或8元环炔基,其是未经取代的、单多取代或多取代的,其中所述3-8元环烷基、5-8元环烯基或8元环炔基中的每一者任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的。

[0184] 5.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中R^1表示-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)C_{1-6}-烷基、-C(=O)OC_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2;-C(=O)NHC_{1-6}-烷基、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-烷基、未经取代的-环丙基、未经取代的环丁基、未经取代的环戊基或未经取代的环己基。

[0185] 6.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中R^1表示-H、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-CHF_2、-CF_3或未经取代的-环戊基。

[0186] 7.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中R^3表示

[0187] -H;

[0188] -OH;

[0189] -C_1-C_6-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0190] -C_1-C_6-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0191] 3-14元环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的,具体地3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0192] 3-14元杂环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的,具体地3-14元杂环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0193] 6-14元芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;其中所述6-14元芳基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;或

[0194] 5-14元杂芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;其中所述5-14元杂芳基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的。

[0195] 8.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中R^3表示

[0196] -H;

[0197] -OH;

[0198] -C_1-C_6-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;或

[0199] -C_1-C_6-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的。

[0200] 9.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中R^3表示-H、-OH、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3或-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3。

[0201] 10.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中R^3表示-H、-OH或饱和的、未经取代的或被-OH单取代的-C_{1-6}-烷基。

[0202] 11.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中R^3表示-H。

[0203] 12.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中R^4表示

[0204] -H;

[0205] -S(=O)C_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0206] -S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0207] -C_1-C_6-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0208] -C_1-C_6-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0209] 3-14元环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的,具体地3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0210] 3-14元杂环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的,具体地3-14元杂环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0211] 6-14元芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;其中所述6-14元芳基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代

的、单取代或多取代的;或

[0212] 5-14元杂芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;其中所述5-14元杂芳基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的。

[0213] 13.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中R^4表示

[0214] -H;

[0215] -S(=O)C_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0216] -S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0217] -C_1-C_6-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0218] -C_1-C_6-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0219] 3-14元环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的,具体地3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0220] 3-14元杂环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的,具体地3-14元杂环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0221] -C_{1-6}-亚烷基-苯基,其是未经取代的、单取代或多取代的;

[0222] -苯基,其是未经取代的、单取代或多取代的;或

[0223] 5-14元杂芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;其中所述5-14元杂芳基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的。

[0224] 14.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中R^4表示

[0225] -S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未经取代的3-14元杂环烷基;以及未经取代的5-14元杂芳基;

[0226] -S(=O)$_2$(3-14元环烷基),其中所述3-14元环烷基选自由以下组成的组:环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、彼此独

立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2C_{1-6}$-烷基、-苯基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未经取代的3-14元杂环烷基;以及未经取代的5-14元杂芳基;

[0227] -C_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2C_{1-6}$-烷基、-苯基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未经取代的3-14元杂环烷基;以及未经取代的5-14元杂芳基;

[0228] -C_1-C_6-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2C_{1-6}$-烷基、-苯基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未经取代的3-14元杂环烷基;以及未经取代的5-14元杂芳基;

[0229] 3-14元环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元环烷基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未经取代的或被-OH单取代的,其中所述3-14元环烷基选自由以下组成的组:环丙基、环丁基、环戊基、环已基和环庚基,其在每种情况下是饱和或不饱和的,其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2C_{1-6}$-烷基、-苯基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未经取代的3-14元杂环烷基;以及未经取代的5-14元杂芳基;

[0230] 3-14元杂环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元杂环烷基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未经取代的或被-OH单取代的,其中所述3-14元杂环烷基在每种情况下选自由以下组成的组:氮杂

环庚烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、氮杂环丁烷、氮杂环丁烷、氮杂环丙烷、氮杂环辛烷、二氮杂环庚烷、二噁烷、二氧杂环戊烷、二噻烷、二硫戊环、咪唑烷、异噻唑烷、异噁唑烷、吗啉、噁唑烷、环氧已烷、氧杂环丁烷、环氧乙烷、哌嗪、哌啶、吡唑烷、吡咯烷、奎宁环、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢硫代吡喃、噻唑烷、硫杂环丁烷、硫杂环丙烷、硫杂环戊烷、硫代吗啉、吲哚啉、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻吩、1,1-二氧代硫代环已烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]壬烷、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、六氢-1H-吡咯嗪、六氢环戊烷并[c]吡咯、八氢环戊烷并[c]吡咯和八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪;其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2C_{1-6}$-烷基、-苯基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未经取代的3-14元杂环烷基;以及未经取代的5-14元杂芳基;

[0231] -C_{1-6}-亚烷基-苯基,其是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-CN、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2C_{1-6}$-烷基、-苯基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未经取代的3-14元杂环烷基;以及未经取代的5-14元杂芳基;

[0232] -苯基,其是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-CN、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2C_{1-6}$-烷基、-苯基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未经取代的3-14元杂环烷基;以及未经取代的5-14元杂芳基;

[0233] 5-14元杂芳基或-C_{1-6}-亚烷基-(5-14元杂芳基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未经取代的或被-OH单取代的,其中所述5-14元杂芳基在每种情况下选自由以下组成的组:苯并咪唑、苯并异噁唑、苯并噁唑、苯并二氧杂环戊烯、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、咔唑、噌啉、二苯并呋喃、呋喃、呋咱、咪唑、咪唑并吡啶、吲唑、吲哚、吲嗪、异苯并呋喃、异吲哚、异喹啉、异噻唑、异噁唑、萘啶、噁二唑、噁唑、羟吲哚、酞嗪、嘌呤、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、喹唑啉、喹啉、喹喔啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三嗪、三唑和[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶;其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代

基单取代或多取代的:-F、-Cl、-CN、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2C_{1-6}$-烷基、-苯基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未经取代的3-14元杂环烷基;以及未经取代的5-14元杂芳基。

[0234] 15.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中R^4表示

[0235] -H;

[0236] -S(=O)$_2C_{1-6}$-烷基,其是饱和的、未经取代的、被-F单取代或多取代的;

[0237] -S(=O)$_2$(3-14元环烷基),其是饱和的、未经取代的;

[0238] -C_{1-6}-烷基,其是饱和的、未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基;-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、3-14元环烷基、未经取代的-苯基、氧杂环丁烷基或嘧啶基;

[0239] 3-14元环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元环烷基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未经取代的或被-F、-Cl、-Br、-I、-OH单取代或多取代的,其中所述3-14元环烷基是饱和的、未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或二取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、3-14元环烷基、未经取代的-苯基、氧杂环丁烷基或嘧啶基;

[0240] 3-14元杂环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元杂环烷基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未经取代的或被-F、-Cl、-Br、-I、-OH单取代或多取代的,其中所述3-14元杂环烷基在每种情况下选自氮杂环丁烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚烷、二氮杂环庚烷、四氢呋喃、四氢吡喃、氧杂环丁烷、吗啉、哌嗪、六氢环戊烷并[c]吡咯、八氢环戊烷并[c]吡咯、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、奎宁环、六氢-1H-吡咯嗪、2-氧杂螺[3.3]庚烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]壬烷、1,1-二氧代硫代环己烷,其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-

CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、3-14元杂环烷基、未经取代的-苯基、5至14元杂芳基；

[0241] 5-14元杂芳基或-C_{1-6}-亚烷基-(5-14元杂芳基)，其中-C_{1-6}-亚烷基-是未经取代的或被-F、-Cl、-Br、-I、-OH单取代的，其中所述5-14元杂芳基在每种情况下选自由以下组成的组：吡啶、哒嗪、吡嗪、吡唑、异噁唑、三唑和[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶，其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或二取代的：-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、3-14元杂环烷基、未经取代的-苯基、5至14元杂芳基。

[0242] 16.根据前述声明中任一项所述的化合物，其中R^4表示

[0243] -H；

[0244] -S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基，其是饱和的、未经取代的、被-F单取代或多取代的；

[0245] -S(=O)$_2$(3-14元环烷基)，其是饱和的、未经取代的；

[0246] -C_{1-6}-烷基，其是饱和的、未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或二取代的：OH、-OC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、未经取代的-苯基；

[0247] 3-14元环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元环烷基)，其中-C_{1-6}-亚烷基-是未经取代的或被-OH单取代的，其中所述3-14元环烷基是饱和的、未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或二取代的：C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-OH、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基；

[0248] 3-14元杂环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元杂环烷基)，其中-C_{1-6}-亚烷基-是未经取代的或被-OH单取代的，其中所述3-14元杂环烷基在每种情况下选自氮杂环丁烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚烷、二氮杂环庚烷、四氢呋喃、四氢吡喃、氧杂环丁烷、吗啉、哌嗪、六氢环戊烷并[c]吡咯、八氢环戊烷并[c]吡咯、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、奎宁环、六氢-1H-吡咯嗪、2-氧杂螺[3.3]庚烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]壬烷、1,1-二氧代硫代环己烷，其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的：-F、-OH、=O、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C

(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、氧杂环丁烷基、嘧啶基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基;

[0249] 未经取代的-苯基;

[0250] 5-14元杂芳基或-C_{1-6}-亚烷基-(5-14元杂芳基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未经取代的或被-OH单取代的,其中所述5-14元杂芳基在每种情况下选自由以下组成的组:吡啶、哒嗪、吡嗪、吡唑、异噁唑、三唑和[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶,其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或二取代的:-C_{1-6}-烷基、-OH。

[0251] 17.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中

[0252] R^3表示-H;并且

[0253] R^4表示

[0254] -H;

[0255] -S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基,其是饱和的、未经取代的、被-F单取代或多取代的;

[0256] -S(=O)$_2$(3-14元环烷基),其是饱和的、未经取代的;

[0257] -C_{1-6}-烷基,其是饱和的、未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或二取代的:-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-3}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-3}-烷基)$_2$或未经取代的-苯基;

[0258] 3-14元环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元环烷基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未经取代的或被-OH单取代的,其中所述3-14元环烷基是饱和的、未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或二取代的:C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-OH、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基;

[0259] 3-14元杂环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元杂环烷基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未经取代的或被-OH单取代的,其中所述3-14元杂环烷基在每种情况下选自氮杂环丁烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚烷、二氮杂环庚烷、四氢呋喃、四氢吡喃、氧杂环丁烷、吗啉、哌嗪、六氢环戊烷并[c]吡咯、八氢环戊烷并[c]吡咯、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、奎宁环、六氢-1H-吡咯嗪、2-氧杂螺[3.3]庚烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]壬烷、1,1-二氧代硫代环己烷,其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-OH、=O、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、氧杂环丁烷基、嘧啶基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基;

[0260] 未经取代的-苯基;

[0261] 5-14元杂芳基或-C_{1-6}-亚烷基-(5-14元杂芳基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未经取代的或被-OH单取代的,其中所述5-14元杂芳基在每种情况下选自由以下组成的组:吡啶、哒嗪、吡嗪、吡唑、异噁唑、三唑和[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶,其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或二取代的:-C_{1-6}-烷基、-OH。

[0262] 18.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中R^3和R^4一起形成含有1或2个选自N、

O和S的杂原子的5元或6元杂环,其是饱和或不饱和的、未经取代的或单取代或多取代的。

[0263] 19.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中R^3和R^4一起形成选自由以下组成的组的杂环:吡咯烷、哌啶、吗啉和哌嗪,其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:C_{1-6}-烷基、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-C(=O)NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、未经取代的-吡啶基和未经取代的或被-C_{1-6}-烷基单取代的1,2,4-噁二唑。

[0264] 20.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中R^3和R^4一起形成

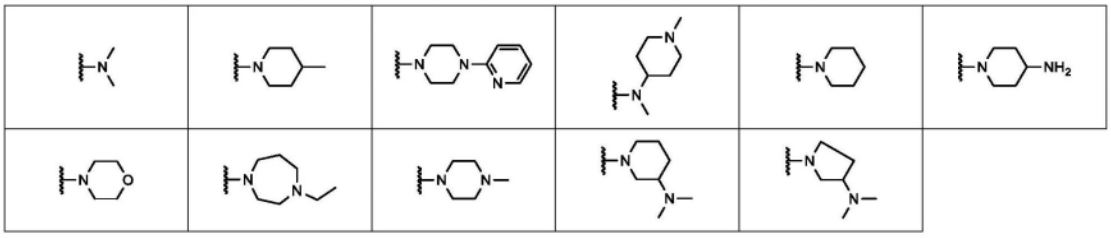
[0265] 吡咯烷环,其是未经取代的或被-$N(CH_3)_2$单取代的;

[0266] 哌啶环,其是未经取代的或被选自由以下组成的组的取代基单取代的:-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-$N(CH_3)_2$、-C(=O)NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基和未经取代的或被-C_{1-6}-烷基单取代的1,2,4-噁二唑;

[0267] 吗啉环,其是未经取代的;或

[0268] 哌嗪环,其是未经取代的或被选自由以下组成的组的取代基N-取代的:-C_{1-6}-烷基和未经取代的-吡啶基。

[0269] 21.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中R^3和R^4与其所附接的氮原子一起形成选自由以下组成的组的残基:

[0270] 

[0271] 22.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中W表示

[0272] 3-14元环烷基,其是饱和或不饱和的;未经取代的、单取代或二取代的;

[0273] -C_1-C_6-烷基、-C_2-C_6-烯基、-C_2-C_6-炔基;其在每种情况下是未经取代的、单取代或二取代的;

[0274] 具体地W表示

[0275] 3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或二取代的;

[0276] -C_1-C_6-烷基、-C_2-C_6-烯基、-C_2-C_6-炔基;其在每种情况下是未经取代的、单取代或二取代的。

[0277] 23.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中W表示

[0278] 3-14元环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、独立地被选自以下的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、3-14元杂环烷基、未经取代的-

苯基、5至14元杂芳基,具体地3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、独立地被选自以下的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、3-14元杂环烷基、未经取代的-苯基、5至14元杂芳基;或

[0279] -C_1-C_6-烷基、-C_2-C_6-烯基、-C_2-C_6-炔基;其在每种情况下是未经取代的、独立地被选自以下的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、3-14元杂环烷基、未经取代的-苯基、5至14元杂芳基。

[0280] 24.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中W表示

[0281] 3-10元环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、独立地被选自以下的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、3-14元杂环烷基、未经取代的-苯基、5至14元杂芳基,具体地3-10元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、独立地被选自以下的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、3-14元杂环烷基、未经取代的-苯基、5至14元杂芳基;或

[0282] -C_1-C_6-烷基,其是未经取代的、独立地被选自以下的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷

基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、-$S(=O)_2C_{1-6}$-烷基、-$S(=O)_2$-NH_2、-$S(=O)_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-$S(=O)_2$-$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、3-14元杂环烷基、未经取代的-苯基、5至14元杂芳基。

[0283] 25.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中W表示

[0284] 3-14元环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、独立地被选自以下的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-OH、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、-$S(=O)_2C_{1-6}$-烷基、-$S(=O)_2$-NH_2、-$S(=O)_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-$S(=O)_2$-$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$,具体地3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、独立地被选自以下的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-OH、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、-$S(=O)_2C_{1-6}$-烷基、-$S(=O)_2$-NH_2、-$S(=O)_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-$S(=O)_2$-$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$;或

[0285] -C_1-C_6-烷基、-C_2-C_6-烯基、-C_2-C_6-炔基;其在每种情况下是未经取代的、独立地被选自以下的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-OH、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、-$S(=O)_2C_{1-6}$-烷基、-$S(=O)_2$-NH_2、-$S(=O)_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-$S(=O)_2$-$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$。

[0286] 26.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中W表示

[0287] 3-14元饱和环烷基,其是未经取代的、独立地被选自以下的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-OH、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、-$S(=O)_2C_{1-6}$-烷基、-$S(=O)_2$-NH_2、-$S(=O)_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-$S(=O)_2$-$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$:或

[0288] -C_1-C_6-烷基、-C_2-C_6-烯基、-C_2-C_6-炔基;其在每种情况下是未经取代的、独立地被选自以下的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-OH、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、-$S(=O)_2C_{1-6}$-烷基、-$S(=O)_2$-NH_2、-$S(=O)_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-$S(=O)_2$-$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$。

[0289] 27.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中R^5和R^5'彼此独立地表示

[0290] -H;

[0291] -C_1-C_6-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0292] -C_1-C_6-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0293] 3-14元环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的,具体地3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的。

[0294] 28.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中n是选自1、2或3的整数,并且

[0295] R^5和$R^{5'}$彼此独立地表示

[0296] -H;

[0297] -C_1-C_6-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0298] -C_1-C_6-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0299] 3-14元环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的,具体地3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的。

[0300] 29.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中R^5和$R^{5'}$彼此独立地表示-H、-C_1-C_6-烷基或-C_1-C_6-亚烷基-N(C_1-C_6-烷基)$_2$。

[0301] 30.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中R^6、R^7和R^8彼此独立地表示

[0302] -H;

[0303] -F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-SF_5、-CN、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2;

[0304] -C_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0305] -O-C_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0306] -NHC_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0307] -N(C_{1-6}-烷基)$_2$,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0308] -C(=O)OC_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0309] -OC(=O)C_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0310] -C_{1-6}-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的。

[0311] 31.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中R^6、R^7和R^8彼此独立地表示

[0312] -H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-SF_5、-CN、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2,

[0313] -C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F,

[0314] -O-C_{1-6}-烷基、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F,

[0315] -NHC_{1-6}-烷基,其是未经取代的或被一个或多个彼此独立地选自以下的取代基取代的:-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2;

[0316] -N(C_{1-6}-烷基)$_2$,其是未经取代的或被一个或多个彼此独立地选自以下的取代基

取代的:-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2;

[0317] -C(=O)OC_{1-6}-烷基,其是未经取代的或被一个或多个彼此独立地选自以下的取代基取代的:-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2;

[0318] -O C(=O)C_{1-6}-烷基,其是未经取代的或被一个或多个彼此独立地选自以下的取代基取代的:-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2;或

[0319] -C_{1-6}-杂烷基,其是未经取代的或被一个或多个彼此独立地选自以下的取代基取代的:-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2。

[0320] 32.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中R^6表示-H、-F、-Cl、-CN或-C_1-C_6-烷基。

[0321] 33.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中R^6不表示-H。

[0322] 34.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中R^7表示-H、-F、-Cl、-CN或-C_1-C_6-烷基。

[0323] 35.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中R^7不表示-H。

[0324] 36.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中R^8表示-H、-F、-Cl、-CN或-C_1-C_6-烷基。

[0325] 37.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中R^8不表示-H。

[0326] 38.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中

[0327] (i)R^6、R^7和R^8各自表示-H;或

[0328] (ii)R^6、R^7和R^8中的两者表示-H,并且R^6、R^7和R^8中的另一者表示-F、-Cl、-CN或-CH_3;或

[0329] (iii)R^6、R^7和R^8中的一者表示-H,并且R^6、R^7和R^8中的另一者彼此独立地表示-F、-Cl、-CN或-CH_3。

[0330] 39.根据前述声明中任一项所述的化合物,其选自如本文所提及的由Cpd 001至Cpd044组成的组和其生理上可接受的盐。

[0331] 40.根据前述声明中任一项所述的化合物,其选自如本文所提及的由Cpd 001至Cpd062组成的组和其生理上可接受的盐。

[0332] 41.根据前述声明中任一项所述的化合物,其中

[0333] R^1表示H、-CH_2F、-CHF_2或-CF_3;和/或

[0334] R^3表示-H;

[0335] R^4表示

[0336] -C_1-C_6-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0337] 3-14元环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的,具体地3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-

亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0338] 3-14元杂环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的,具体地3-14元杂环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0339] 6-14元芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;其中所述6-14元芳基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;或

[0340] 5-14元杂芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;其中所述5-14元杂芳基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0341] 或者R^3和R^4一起形成含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5元或6元杂环,其是饱和或不饱和的、未经取代的或单取代或多取代的;

[0342] R^5和$R^{5'}$彼此独立地表示-H、-C_1-C_6-烷基或-C_1-C_6-亚烷基-N(C_1-C_6-烷基)$_2$;

[0343] R^6、R^7和R^8彼此独立地表示-H、-F、-Cl、-CN或-C_1-C_6-烷基;

[0344] W表示

[0345] 3-14元环烷基,其是饱和或不饱和的;未经取代的、单取代或多取代的,具体地3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的;未经取代的、单取代或多取代的;或

[0346] -C_1-C_6-烷基;其是未经取代的、单取代或多取代的。

[0347] 42.一种药物组合物或药物,其包含根据前述声明中任一项所述的化合物。

[0348] 43.根据前述声明中任一项所述的化合物或根据声明42所述的药物组合物,其用作药物。

[0349] 44.根据前述声明中任一项所述的化合物或根据声明42所述的药物组合物,其用于治疗疼痛或癫痫;优选地,疼痛和癫痫性脑病。

[0350] 45.根据声明44所述的供使用的化合物或供使用的药物组合物,其中所述疼痛选自伤害性疼痛、炎性疼痛和神经性疼痛。

[0351] 46.根据声明44所述的供使用的化合物或供使用的药物组合物,其中所述疼痛是术后疼痛。

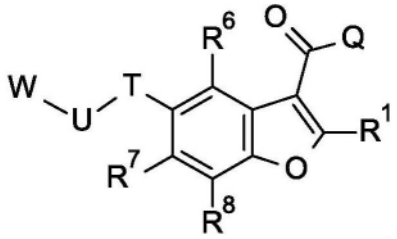
[0352] 47.一种预防和/或治疗TRPM3介导的病症的方法,所述方法包含向受试者施用有效量的根据声明1至41中任一项所述的化合物或根据权利要求42所述的药物组合物

[0353] 48.一种预防和/或治疗疼痛或癫痫;如癫痫性脑病的方法,所述方法包含向受试者施用有效量的根据声明1至41中任一项所述的化合物或根据权利要求42所述的药物组合物。

[0354] 49.根据声明48所述的方法,其中所述疼痛选自伤害性疼痛、炎性疼痛和神经性疼痛。

[0355] 本发明的第一方面提供了一种式(I)的化合物(根据本发明也称为苯并呋喃衍生

物)、其立体异构体形式、生理上可接受的盐、溶剂化物和/或多晶型物

[0356] 

(I)

[0357] 其中

[0358] R^1表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^W、-OR^W、-$OC(=O)R^W$、-NR^WR^X、-$NR^WC(=O)R^X$、-SR^W、-$S(=O)R^W$、-$S(=O)_2R^W$、-$C(=O)R^W$、-$C(=O)OR^W$或-$C(=O)NR^WR^X$;

[0359] Q表示-NR^3R^4;

[0360] R^3表示-OH或-R^{Y1};

[0361] R^4表示-R^{Y2}或-$S(=O)_2R^{Y3}$;

[0362] 或者R^3和R^4一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的4、5、6、7或8元杂环,其是饱和或不饱和的、未经取代的或单取代或多取代的;

[0363] T表示-O-,并且U表示-$(CR^5R^{5'})_n$-;或者T表示-$(CR^5R^{5'})_n$-,并且U表示-O-;

[0364] n是选自1、2、3、4或5的整数;

[0365] R^5和$R^{5'}$彼此独立地表示-R^{Y4};

[0366] R^6、R^7和R^8彼此独立地表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、-SF_5、-R^W、-OR^W、-$OC(=O)R^W$、-NR^WR^X、-$NR^WC(=O)R^X$、-SR^W、-$S(=O)R^W$、-$S(=O)_2R^W$、-$C(=O)R^W$、-$C(=O)OR^W$或-$C(=O)NR^WR^X$;

[0367] W表示

[0368] 3-14元环烷基,其是饱和或不饱和的;未经取代的、单取代或多取代的,具体地3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的;未经取代的、单取代或多取代的;或

[0369] -C_1-C_6-烷基、-C_2-C_6-烯基、-C_2-C_6-炔基;其在每种情况下是未经取代的、单取代或多取代的;

[0370] 其中

[0371] R^W和R^X彼此独立地在每种情况下独立地表示

[0372] -H;

[0373] -C_1-C_6-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0374] -C_1-C_6-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0375] 3-14元环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的,具体地3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;或

[0376] 3-14元杂环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下

是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的，具体地3-14元杂环烷基，其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接，其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；

[0377] R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Y3}和R^{Y4}彼此独立地在每种情况下独立地表示

[0378] -H；

[0379] -C_1-C_6-烷基，其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；

[0380] -C_1-C_6-杂烷基，其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；

[0381] 3-14元环烷基，其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接，其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的，具体地3-14元环烷基，其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接，其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；

[0382] 3-14元杂环烷基，其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接，其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的，具体地3-14元杂环烷基，其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接，其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；

[0383] 6-14元芳基，其是未经取代的、单取代或多取代的；其中所述6-14元芳基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接，其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；或

[0384] 5-14元杂芳基，其是未经取代的、单取代或多取代的；其中所述5-14元杂芳基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接，其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；

[0385] 并且其中“单取代或多取代的”在每种情况下独立地意指被一个或多个彼此独立地选自以下的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C(=O)-NH(OH)、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH(OH)、-OH、-C_{1-6}-亚烷基-OH、=O、-OCF_3、-OCF_2H、-$OCFH_2$、-OCF_2Cl、-$OCFCl_2$、-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-O-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-O-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-O-C

(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-O-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-NH_2、-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH_2、-NO、-NO_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-NH-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-NH-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-NH_2、-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-NH-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH-S(=O)$_2$OH、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$OH、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-NH-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-NH_2、-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-SH、=S、-SF_5、-SCF_3、-SCF_2H、-$SCFH_2$、-S-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S-C_{1-6}-烷基、-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-OH、-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-NH_2、-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、3-14元环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元环烷基)、3至14元杂环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3至14元杂环烷基)、-苯基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基、5至14元杂芳基、-C_{1-6}-亚烷基-(5至14元杂芳基)、-O-(3-14元环烷基)、-O-(3至14元杂环烷基)、-O-苯基、-O-(5至14元杂芳基)、-C(=O)-(3-14元环烷基)、-C(=O)-(3至14元杂环烷基)、-C(=O)-苯基、-C(=O)-(5至14元杂芳基)、-S(=O)$_2$-(3-14元环烷基)、-S(=O)$_2$-(3至14元杂环烷基)、-S(=O)$_2$-苯基或-S(=O)$_2$-(5至14元杂芳基)。

[0386] 在一些实施例中,T表示-O-,U表示-($CR^5R^{5'}$)$_n$-;并且n是选自1、2或3的整数。

[0387] 在一些实施例中,R^1表示

[0388] -H、-F、-Cl、-Br、-I、CN;

[0389] -C_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0390] -C_1-C_6-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0391] -OH;

[0392] -O-C_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0393] $-NH_2$;

[0394] NHC_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0395] $-N(C_{1-6}$-烷基$)_2$,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0396] $-NHC(=O)C_{1-6}$-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0397] $-NC_{1-6}$-烷基$C(=O)C_{1-6}$-烷基,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0398] -SH;

[0399] $-S-C_{1-6}$-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0400] $-C(=O)C_{1-6}$-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0401] $-C(=O)OC_{1-6}$-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0402] $-C(=O)NH_2$;

[0403] $-C(=O)NHC_{1-6}$-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0404] $-C(=O)N(C_{1-6}$-烷基$)_2$,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0405] $-S(=O)C_{1-6}$-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0406] $-S(=O)_2-C_{1-6}$-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0407] $-C_1-C_6$-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;或

[0408] 3-14元环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过$-C_1-C_6$-亚烷基-或$-C_1-C_6$-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的,具体地3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过$-C_1-C_6$-亚烷基-或$-C_1-C_6$-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0409] 3-14元杂环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过$-C_1-C_6$-亚烷基-或$-C_1-C_6$-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的,具体地3-14元杂环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过$-C_1-C_6$-亚烷基-或$-C_1-C_6$-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的。

[0410] 在一些实施例中,R^1表示

[0411] -H、-F、-Cl、-Br、-I、CN;

[0412] $-C_{1-6}$-烷基、$-C_2-C_6$-烯基、$-C_2-C_6$-炔基,其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、$-CF_3$、$-CF_2H$、$-CFH_2$、$-CF_2Cl$、$-CFCl_2$、$-C_{1-6}$-亚烷基$-CF_3$、$-C(=O)-C_{1-6}$-烷基、$-C(=O)OH$、$-C(=O)-OC_{1-6}$-烷基、$-C(=O)O-C_{1-6}$-亚烷基$-CF_3$、-OH、=O、$-OC_{1-6}$-烷基、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$-烷基、$-N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、$-C_{1-6}$-亚烷基$-NH_2$、$-C_{1-6}$-亚烷基$-NH-C_{1-6}$-烷基、$-C_{1-6}$-亚烷基$-N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、$-C_{1-6}$-亚烷基$-NH-C_{1-6}$-亚烷基$-CF_3$、$-C_{1-6}$-亚烷基$-OH$、$-C_{1-6}$-亚烷基$-O-C_{1-6}$-烷基、$-C_{1-6}$-亚烷基$-NHC(=O)O-C_{1-6}$-烷基、$-NHC(=O)O-C_{1-6}$-烷基;$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)-NH-C_{1-6}$-烷基、$-C(=O)-N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、$-S(=O)_2C_{1-6}$-烷基、$-S(=O)_2-NH_2$、$-S(=O)_2-NH(C_{1-6}$-烷基)、$-S(=O)_2-N(C_{1-6}$-烷基$)_2$;

[0413] -C_1-C_6-杂烷基,其是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基;-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$;

[0414] -OH;

[0415] -O-C_{1-6}-烷基、-O-C_2-C_6-烯基、-O-C_2-C_6-炔基,其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基;-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$;

[0416] -NH_2;

[0417] -NHC_{1-6}-烷基,其是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基;-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$;

[0418] -N(C_{1-6}-烷基)$_2$,其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基;-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$;

[0419] -NHC(=O)C_{1-6}-烷基,其是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-

C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基;-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$;

[0420] -NC_{1-6}-烷基C(=O)C_{1-6}-烷基,其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基;-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$;

[0421] -SH;

[0422] -S-C_{1-6}-烷基、-S-C_2-C_6-烯基、-S-C_2-C_6-炔基,其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基;-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$;

[0423] -C(=O)C_{1-6}-烷基,其是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基;-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$;

[0424] -C(=O)OC_{1-6}-烷基,其是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基;-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$;

[0425] -C(=O)NH_2;

[0426] -C(=O)NHC$_{1-6}$-烷基,其是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-CF$_3$、-CF$_2$H、-CFH$_2$、-CF$_2$Cl、-CFCl$_2$、-C$_{1-6}$-亚烷基-CF$_3$、-C(=O)-C$_{1-6}$-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC$_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-C$_{1-6}$-亚烷基-CF$_3$、-OH、=O、-OC$_{1-6}$-烷基、-NH$_2$、-NHC$_{1-6}$-烷基、-N(C$_{1-6}$-烷基)$_2$、-C$_{1-6}$-亚烷基-NH$_2$、-C$_{1-6}$-亚烷基-NH-C$_{1-6}$-烷基、-C$_{1-6}$-亚烷基-N(C$_{1-6}$-烷基)$_2$、-C$_{1-6}$-亚烷基-NH-C$_{1-6}$-亚烷基-CF$_3$、-C$_{1-6}$-亚烷基-OH、-C$_{1-6}$-亚烷基-O-C$_{1-6}$-烷基、-C$_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)O-C$_{1-6}$-烷基、-NHC(=O)O-C$_{1-6}$-烷基;-C(=O)NH$_2$、-C(=O)-NH-C$_{1-6}$-烷基、-C(=O)-N(C$_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$C$_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-NH$_2$、-S(=O)$_2$-NH(C$_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N(C$_{1-6}$-烷基)$_2$;

[0427] -C(=O)N(C$_{1-6}$-烷基)$_2$,其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-CF$_3$、-CF$_2$H、-CFH$_2$、-CF$_2$Cl、-CFCl$_2$、-C$_{1-6}$-亚烷基-CF$_3$、-C(=O)-C$_{1-6}$-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC$_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-C$_{1-6}$-亚烷基-CF$_3$、-OH、=O、-OC$_{1-6}$-烷基、-NH$_2$、-NHC$_{1-6}$-烷基、-N(C$_{1-6}$-烷基)$_2$、-C$_{1-6}$-亚烷基-NH$_2$、-C$_{1-6}$-亚烷基-NH-C$_{1-6}$-烷基、-C$_{1-6}$-亚烷基-N(C$_{1-6}$-烷基)$_2$、-C$_{1-6}$-亚烷基-NH-C$_{1-6}$-亚烷基-CF$_3$、-C$_{1-6}$-亚烷基-OH、-C$_{1-6}$-亚烷基-O-C$_{1-6}$-烷基、-C$_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)O-C$_{1-6}$-烷基、-NHC(=O)O-C$_{1-6}$-烷基;-C(=O)NH$_2$、-C(=O)-NH-C$_{1-6}$-烷基、-C(=O)-N(C$_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$C$_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-NH$_2$、-S(=O)$_2$-NH(C$_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N(C$_{1-6}$-烷基)$_2$;

[0428] -S(=O)C$_{1-6}$-烷基,其是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-CF$_3$、-CF$_2$H、-CFH$_2$、-CF$_2$Cl、-CFCl$_2$、-C$_{1-6}$-亚烷基-CF$_3$、-C(=O)-C$_{1-6}$-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC$_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-C$_{1-6}$-亚烷基-CF$_3$、-OH、=O、-OC$_{1-6}$-烷基、-NH$_2$、-NHC$_{1-6}$-烷基、-N(C$_{1-6}$-烷基)$_2$、-C$_{1-6}$-亚烷基-NH$_2$、-C$_{1-6}$-亚烷基-NH-C$_{1-6}$-烷基、-C$_{1-6}$-亚烷基-N(C$_{1-6}$-烷基)$_2$、-C$_{1-6}$-亚烷基-NH-C$_{1-6}$-亚烷基-CF$_3$、-C$_{1-6}$-亚烷基-OH、-C$_{1-6}$-亚烷基-O-C$_{1-6}$-烷基、-C$_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)O-C$_{1-6}$-烷基、-NHC(=O)O-C$_{1-6}$-烷基;-C(=O)NH$_2$、-C(=O)-NH-C$_{1-6}$-烷基、-C(=O)-N(C$_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$C$_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-NH$_2$、-S(=O)$_2$-NH(C$_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N(C$_{1-6}$-烷基)$_2$;

[0429] -S(=O)$_2$-C$_{1-6}$-烷基,其是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-CF$_3$、-CF$_2$H、-CFH$_2$、-CF$_2$Cl、-CFCl$_2$、-C$_{1-6}$-亚烷基-CF$_3$、-C(=O)-C$_{1-6}$-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC$_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-C$_{1-6}$-亚烷基-CF$_3$、-OH、=O、-OC$_{1-6}$-烷基、-NH$_2$、-NHC$_{1-6}$-烷基、-N(C$_{1-6}$-烷基)$_2$、-C$_{1-6}$-亚烷基-NH$_2$、-C$_{1-6}$-亚烷基-NH-C$_{1-6}$-烷基、-C$_{1-6}$-亚烷基-N(C$_{1-6}$-烷基)$_2$、-C$_{1-6}$-亚烷基-NH-C$_{1-6}$-亚烷基-CF$_3$、-C$_{1-6}$-亚烷基-OH、-C$_{1-6}$-亚烷基-O-C$_{1-6}$-烷基、-C$_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)O-C$_{1-6}$-烷基、-NHC(=O)O-C$_{1-6}$-烷基;-C(=O)NH$_2$、-C(=O)-NH-C$_{1-6}$-烷基、-C(=O)-N(C$_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$C$_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-NH$_2$、-S(=O)$_2$-NH(C$_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N(C$_{1-6}$-烷基)$_2$;

[0430] -C$_1$-C$_6$-杂烷基,其是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-CF$_3$、-CF$_2$H、-CFH$_2$、-CF$_2$Cl、-CFCl$_2$、-C$_{1-6}$-亚烷基-CF$_3$、-C(=O)-C$_{1-6}$-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC$_{1-6}$-烷基、-C(=O)O-C$_{1-6}$-亚烷基-CF$_3$、-OH、=O、-OC$_{1-6}$-烷基、-NH$_2$、-NHC$_{1-6}$-烷基、-N(C$_{1-6}$-烷基)$_2$、-C$_{1-6}$-亚烷基-NH$_2$、-C$_{1-6}$-亚烷基-NH-C$_{1-6}$-烷基、-C$_{1-6}$-亚烷基-N(C$_{1-6}$-烷基)$_2$、-C$_{1-6}$-亚烷基-NH-C$_{1-6}$-亚烷基-CF$_3$、-C$_{1-6}$-亚烷基-OH、-C$_{1-6}$-亚烷基-O-C$_{1-6}$-烷基、-C$_{1-6}$-亚烷基-NHC(=O)O-C$_{1-6}$-烷基、-NHC(=O)O-C$_{1-6}$-烷基;-C(=O)NH$_2$、-C(=O)-NH-C$_{1-6}$-烷基、-C(=O)-N(C$_{1-6}$-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$C$_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-NH$_2$、-S

(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$;;或

[0431] 3-14元环烷基,其是未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基;-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$;

[0432] 3-14元杂环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;具体地3-14元杂环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的、未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基;-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$。

[0433] 在一些实施例中,R^1表示-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C_{1-6}-烷基、-C_2-C_6-烯基、-C_2-C_6-炔基、-OH、-O-C_{1-6}-烷基、-SH、-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)C_{1-6}-烷基、-C(=O)OC_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NHC_{1-6}-烷基、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-烷基、未经取代的3-14元环烷基或未经取代的3-14元杂环烷基。优选地,R^1表示-H、-F、-Cl、-Br、-I、CN、-C_{1-6}-烷基、-C_2-C_6-烯基、-C_2-C_6-炔基、-OH、-O-C_{1-6}-烷基、-SH、-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)C_{1-6}-烷基、-C(=O)OC_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NHC_{1-6}-烷基、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-烷基、未经取代的-环丙基、未经取代的环丁基、未经取代的环戊基或未经取代的环己基。

[0434] 在一些实施例中,R^1表示-H、CN、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-C(=O)NH_2、未经取代的-环丙基、未经取代的环丁基、未经取代的环戊基或未经取代的环己基。优选地,R^1表示-H、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-C(=O)NH_2、-CN、未经取代的-环丙基、

未经取代的环丁基、未经取代的环戊基或未经取代的环己基。优选地，R^1表示H、-C_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2、-CHF_2、未经取代的-环丙基、未经取代的环丁基、未经取代的环戊基或未经取代的环己基。

[0435] 优选地，R^1表示-H、-CN、-C_{1-3}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-3}-亚烷基-CF_3、-C_{1-3}-亚烷基-CF_2H、-C(=O)NH_2或-C_{1-3}-亚烷基-CFH_2；更具体地-H、-CH_3或-CF_2H，。

[0436] 在一些实施例中，R^3表示

[0437] -H；

[0438] -OH；

[0439] -C_1-C_6-烷基，其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；

[0440] -C_1-C_6-杂烷基，其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；

[0441] 3-14元环烷基，其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接，其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的，具体地3-14元环烷基，其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接，其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；

[0442] 3-14元杂环烷基，其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接，其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的，具体地3-14元杂环烷基，其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接，其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；

[0443] 6-14元芳基，其是未经取代的、单取代或多取代的；其中所述6-14元芳基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接，其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；或

[0444] 5-14元杂芳基，其是未经取代的、单取代或多取代的；其中所述5-14元杂芳基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接，其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的。

[0445] 在一些实施例中，R^3表示

[0446] -H；

[0447] -OH；

[0448] -C_1-C_6-烷基、-C_2-C_6-烯基、-C_2-C_6-炔基，其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的：-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基；-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷

基)$_2$;

[0449] -C_1-C_6-杂烷基,其是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基;-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$;

[0450] 3-14元环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基;-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$,具体地3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基;-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$;

[0451] 3-14元杂环烷基,其是未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基;-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$;;

[0452] 6-14元芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;其中所述6-14元芳基任选地通

过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基;-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$;或

[0453] 5-14元杂芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;其中所述5-14元杂芳基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基;-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$。

[0454] 在一些实施例中,R^3表示

[0455] -H;

[0456] -OH;

[0457] -C_1-C_6-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;或

[0458] -C_1-C_6-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的。

[0459] 优选地,R^3表示-H、-OH、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3或-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3。更优选地,R^3表示-H、-OH、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3或-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3。优选地,R^3表示-H、-OH或饱和的、未经取代的或被-OH单取代的-C_{1-6}-烷基。优选地,R^3表示-H。

[0460] 在一些实施例中,R^3和R^4两者不表示-H。在一些实施例中,R^3表示-H,并且R^4不表示-H。

[0461] 在一些实施例中,R^4表示

[0462] -H;

[0463] -S(=O)C_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0464] -S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0465] -C_1-C_6-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0466] -C_1-C_6-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0467] 3-14元环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的,具体地3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0468] 3-14元杂环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的,具体地3-14元杂环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0469] 6-14元芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;其中所述6-14元芳基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;或

[0470] 5-14元杂芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;其中所述5-14元杂芳基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的。

[0471] 优选地,R^4表示

[0472] -S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基,其是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未经取代的3-14元杂环烷基;以及未经取代的5-14元杂芳基;

[0473] -S(=O)$_2$(3-14元环烷基),其中所述3-14元环烷基选自由以下组成的组:环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未经取代的3-14元

杂环烷基;以及未经取代的5-14元杂芳基;

[0474] -C_{1-6}-烷基、-C_2-C_6-烯基、-C_2-C_6-炔基,其是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未经取代的3-14元杂环烷基;以及未经取代的5-14元杂芳基;

[0475] 3-14元环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元环烷基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未经取代的或被-OH单取代的,其中所述3-14元环烷基选自由以下组成的组:环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基,其在每种情况下是饱和或不饱和的,其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未经取代的3-14元杂环烷基;以及未经取代的5-14元杂芳基;具体地3-14元环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元环烷基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未经取代的或被-OH单取代的,其中所述3-14元环烷基选自由以下组成的组:环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基,其在每种情况下是饱和的或非芳香族不饱和的,其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未经取代的3-14元杂环烷基;以及未经取代的5-14元杂芳基;

[0476] 3-14元杂环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元杂环烷基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未经取代的或被-OH单取代的,其中所述3-14元杂环烷基在每种情况下选自由以下组成的组:氮杂环庚烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、氮杂环丁烷、氮杂环丙烷、氮杂环辛烷、二氮杂环庚烷、二噁烷、二氧杂环戊烷、二噻烷、二硫戊环、咪唑烷、异噻唑烷、异噁唑烷、吗啉、噁唑烷、环氧己烷、氧杂环丁烷、环氧乙烷、哌嗪、哌啶、吡唑烷、吡咯烷、奎宁环、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢硫代吡喃、噻唑烷、硫杂环丁烷、硫杂环丙烷、硫杂环戊烷、硫代吗啉、吲哚啉、二氢苯并呋喃、苯并二氧杂环戊烯、二氢苯并噻吩、1,1-二氧代硫代环己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧

杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]壬烷、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、六氢-1H-吡咯嗪、六氢环戊烷并[c]吡咯、八氢环戊烷并[c]吡咯和八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪;其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2C_{1-6}$-烷基、-苯基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未经取代的3-14元杂环烷基;以及未经取代的5-14元杂芳基;

[0477] -苯基,其是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-CN、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2C_{1-6}$-烷基、-苯基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未经取代的3-14元杂环烷基;以及未经取代的5-14元杂芳基;

[0478] 5-14元杂芳基或-C_{1-6}-亚烷基-(5-14元杂芳基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未经取代的或被-OH单取代的,其中所述5-14元杂芳基在每种情况下选自由以下组成的组:苯并咪唑、苯并异噁唑、苯并噁唑、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、咔唑、噌啉、二苯并呋喃、呋喃、呋咱、咪唑、咪唑并吡啶、吲唑、吲哚、吲嗪、异苯并呋喃、异吲哚、异喹啉、异噻唑、异噁唑、萘啶、噁二唑、噁唑、羟吲哚、酞嗪、嘌呤、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、喹唑啉、喹啉、喹喔啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三嗪、三唑和[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶;其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-CN、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2C_{1-6}$-烷基、-苯基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未经取代的3-14元杂环烷基;以及未经取代的5-14元杂芳基。

[0479] 优选地,R^4表示

[0480] -H;

[0481] -S(=O)$_2C_{1-6}$-烷基,其是被-F单取代或多取代的;

[0482] -S(=O)$_2$(3-14元环烷基),其是未经取代的;

[0483] -C_{1-6}-烷基、-C_2-C_6-烯基、-C_2-C_6-炔基,其是彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或二取代的:-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-3}-烷基、-C(=O)-N

(C_{1-3}-烷基)$_2$或未经取代的-苯基;

[0484] 3-14元环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元环烷基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未经取代的或被-OH单取代的,其中所述3-14元环烷基是饱和的、未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或二取代的:C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-OH、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基;

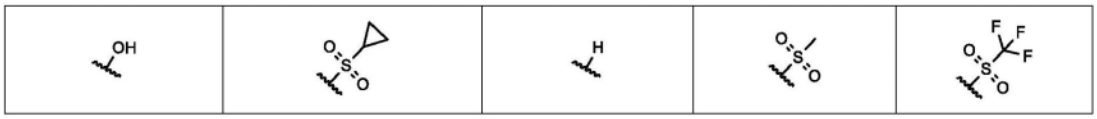
[0485] 3-14元杂环烷基或-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元杂环烷基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未经取代的或被-OH单取代的,其中所述3-14元杂环烷基在每种情况下选自氮杂环丁烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚烷、二氮杂环庚烷、四氢呋喃、四氢吡喃、氧杂环丁烷、吗啉、哌嗪、六氢环戊烷并[c]吡咯、八氢环戊烷并[c]吡咯、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、奎宁环、六氢-1H-吡咯嗪、2-氧杂螺[3.3]庚烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]壬烷、1,1-二氧代硫代环己烷,其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-OH、=O、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、氧杂环丁烷基、嘧啶基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基;

[0486] 未经取代的-苯基;

[0487] 5-14元杂芳基或-C_{1-6}-亚烷基-(5-14元杂芳基),其中-C_{1-6}-亚烷基-是未经取代的或被-OH单取代的,其中所述5-14元杂芳基在每种情况下选自由以下组成的组:吡啶、哒嗪、吡嗪、吡唑、异噁唑、三唑和[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶,其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或二取代的:-C_{1-6}-烷基、-OH。

[0488] 在一些实施例中,R^4表示

[0489] 选自由以下组成的组的残基:

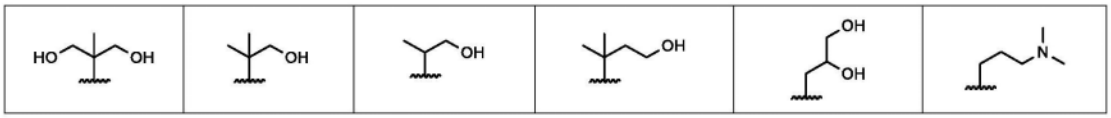
[0490] ;

[0491] 或

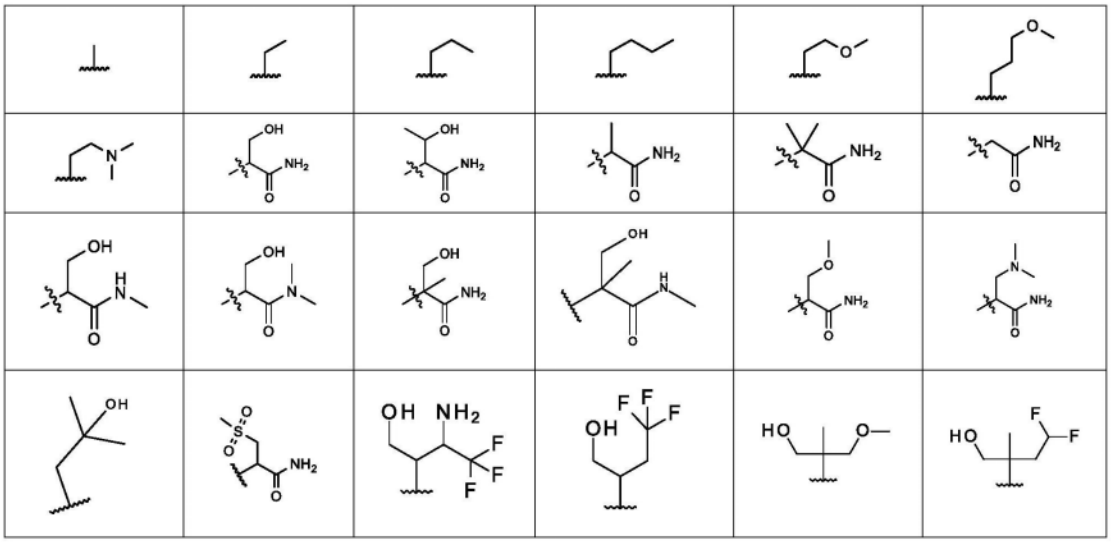
[0492] C_1-C_6-烷基,其是未经取代的、单取代或多取代的;优选地表示残基-CR'R"-$(CH_2)_m$-OH,其中m是选自1、2、3、4、5或6,优选地选自1、2或3的整数;并且其中R'和R"彼此独立地表示-H、-C_{1-3}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-C_{1-3}-亚烷基-CF_3、-C_{1-3}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-3}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-3}-亚烷基-O-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-3}-烷基或-C(=O)-N(C_{1-3}-烷基)$_2$;-H、-C_{1-3}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-C_{1-3}-亚烷基-CF_3、-C_{1-3}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-3}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-3}-亚烷基-O-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-3}-烷基或-C(=O)-N(C_{1-3}-烷基)$_2$;优选地-H、-C_{1-3}-烷基、被OH取代的-C_{1-3}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-C_{1-3}-亚烷基-CF_3、-C_{1-3}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-3}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-3}-亚烷基-O-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-3}-烷基或-C(=O)-N(C_{1-3}-烷基)$_2$;-H、-C_{1-3}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-C_{1-3}-亚烷基-CF_3、-C_{1-3}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-3}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-3}-亚烷基-O-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-3}-烷基

或-C(=O)-N(C_{1-3}-烷基)$_2$;优选地-H、-C_{1-3}-烷基、被OH取代的-C_{1-3}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-C_{1-3}-亚烷基-CF_3、-C_{1-3}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-3}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-3}-亚烷基-O-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C_{1-3}-亚烷基(CF_3)-NH_2、-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-3}-烷基或-C(=O)-N(C_{1-3}-烷基)$_2$;-H、-C_{1-3}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-C_{1-3}-亚烷基-CF_3、-C_{1-3}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-3}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-3}-亚烷基-O-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-3}-烷基或-C(=O)-N(C_{1-3}-烷基)$_2$;优选地-H、-CH_3、-C_{1-3}-亚烷基-OH、C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-3}-烷基或-C(=O)-N(C_{1-3}-烷基)$_2$;优选地-H、-CH_3、被OH取代的-CH_3CH_2(OH)-、-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C(CF_3)-NH_2、-C_{1-3}-亚烷基-CF_3、-C_{1-3}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-3}-亚烷基-O-CH_3、C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-3}-烷基或-C(=O)-N(C_{1-3}-烷基)$_2$;优选地,至少R'或R"不表示-H;优选地R'或R"均不表示-H;优选地表示选自由以下组成的组的残基:

[0493]

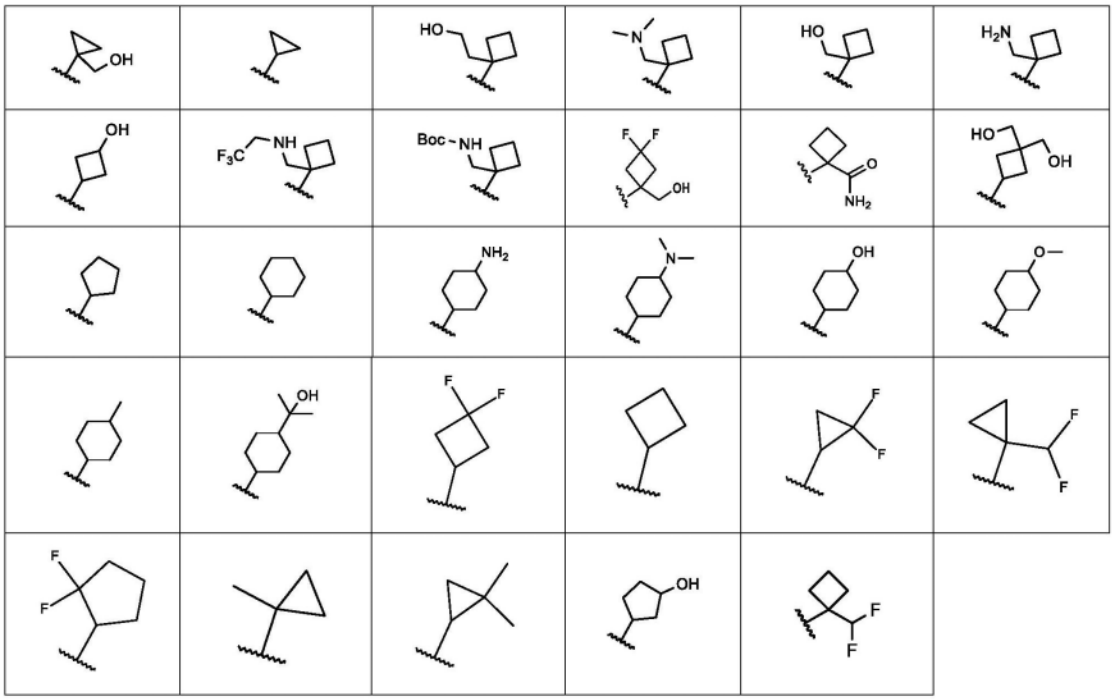


[0494]



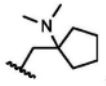
[0495] 或;

[0496] 3-14元环烷基,其是饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地3-13元环烷基,其是饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地3-12元环烷基,其是饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地3-11元环烷基,其是饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地3-10元环烷基,其是饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地表示选自由以下组成的组的环烷基残基:

[0497] 

[0498] 或；

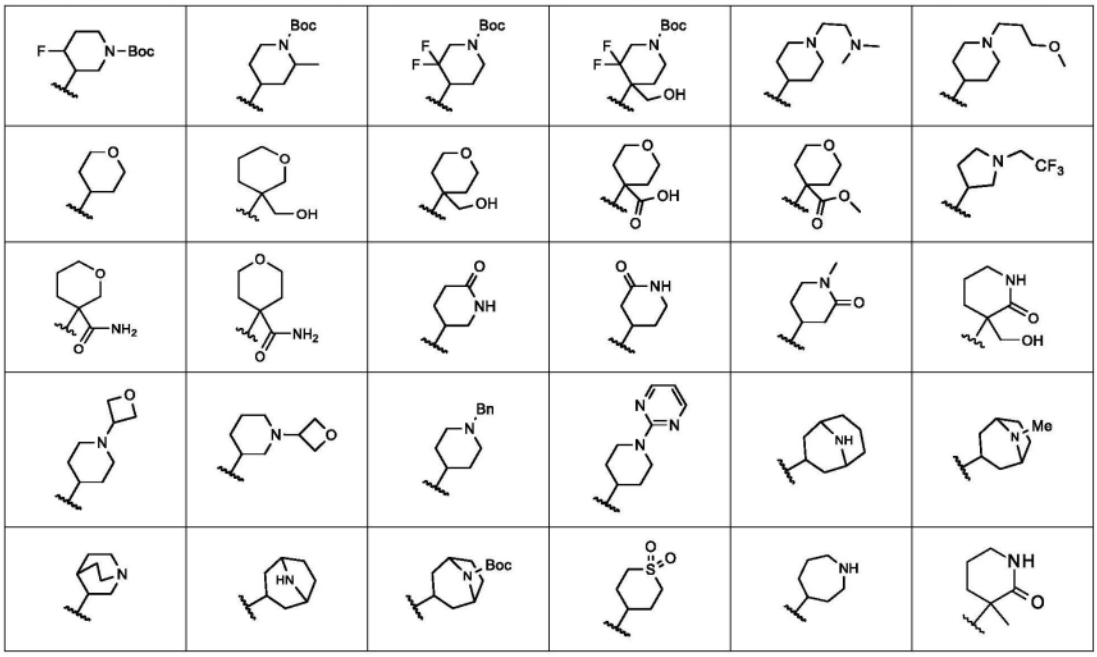
[0499] 3-14元环烷基，其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；其中所述3-14元环烷基通过-C_1-C_6-亚烷基-连接，其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；优选地3-12元环烷基，其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；其中所述3-12元环烷基通过-C_1-C_6-亚烷基-连接，其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；优选地3-10元环烷基，其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；其中所述3-10元环烷基通过-C_1-C_6-亚烷基-连接，其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；优选地3-8元环烷基，其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；其中所述3-8元环烷基通过-C_1-C_6-亚烷基-连接，其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；具体地3-14元环烷基，其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；其中所述3-14元环烷基通过-C_1-C_6-亚烷基-连接，其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；优选地3-12元环烷基，其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；其中所述3-12元环烷基通过-C_1-C_6-亚烷基-连接，其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；优选地3-10元环烷基，其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；其中所述3-10元环烷基通过-C_1-C_6-亚烷基-连接，其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；优选地3-8元环烷基，其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；其中所述3-8元环烷基通过-C_1-C_6-亚烷基-连接，其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；优选地表示选自由以下组成的组的残基：

[0500] ；或

[0501] 3-14元杂环烷基，其是饱和的、不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；优选地3-13元杂环烷基，其是饱和的、不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；优选地3-12元杂环烷基，其是饱和的、不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；优选地3-11元杂环烷基，

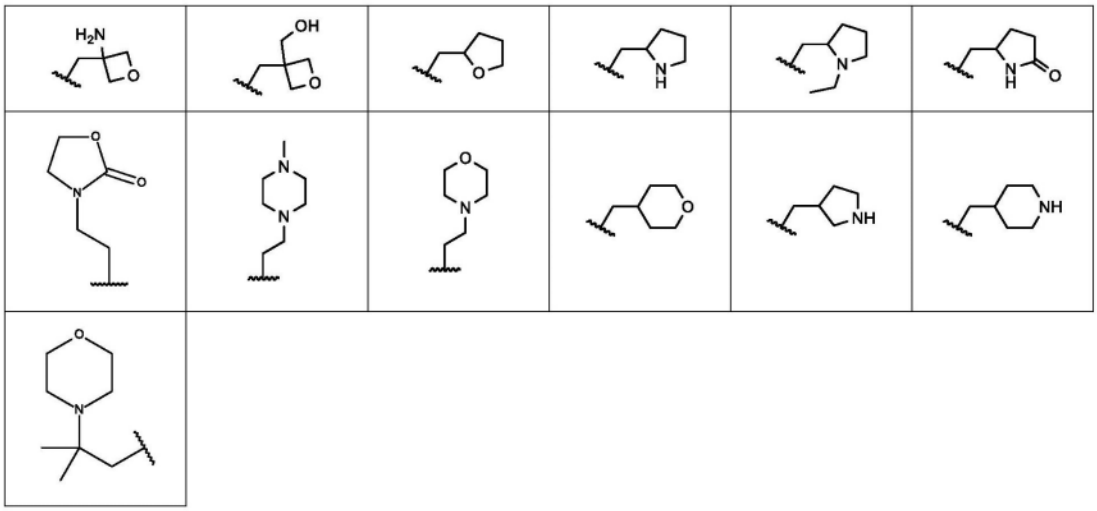
其是饱和的、不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地3-10元杂环烷基,其是饱和的、不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的,具体地3-14元杂环烷基,其是饱和的、非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地3-13元杂环烷基,其是饱和的、非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地3-12元杂环烷基,其是饱和的、非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地3-11元杂环烷基,其是饱和的、非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地3-10元杂环烷基,其是饱和的、非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地表示选自由以下组成的组的杂环烷基残基:

[0502]

[0503] 

[0504] 或

[0505] 3-14元杂环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基通过-C_1-C_6-亚烷基-连接,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地3-12元杂环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-12元杂环烷基通过-C_1-C_6-亚烷基-连接,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地3-10元杂环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-10元杂环烷基通过-C_1-C_6-亚烷基-连接,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地3-8元杂环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-8元杂环烷基通过-C_1-C_6-亚烷基-连接,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;具体地3-14元杂环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元杂环烷基通过-C_1-C_6-亚烷基-连接,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地3-12元杂环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-12元杂环烷基通过-C_1-C_6-亚烷基-连接,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地3-10元杂环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-10元杂环烷基通过-C_1-C_6-亚烷基-连接,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地3-8元杂环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-8元杂环烷基通过-C_1-C_6-亚烷基-连接,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地表示选自由以下组成的组的残基:

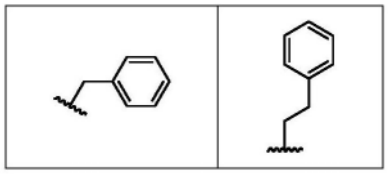
[0506] 

;

[0507] 或

[0508] 6-14元芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;优选地6-12元芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;优选地6-10元芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;优选地6-8元芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;或

[0509] 6-14元芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;其中所述6-14元芳基通过-C_1-C_6-亚烷基-连接,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地6-12元芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;其中所述6-12元芳基通过-C_1-C_6-亚烷基-连接,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地6-10元芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;其中所述6-10元芳基通过-C_1-C_6-亚烷基-连接,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地表示选自由以下组成的组的残基:

[0510] 

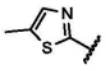
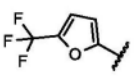
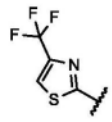
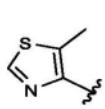
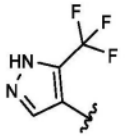
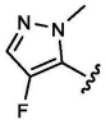
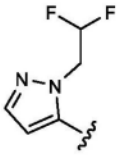
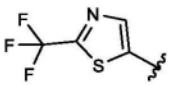
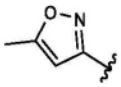
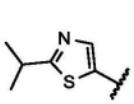
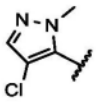
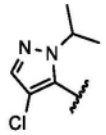
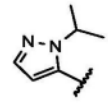
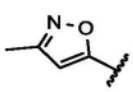
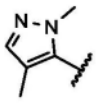
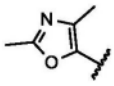
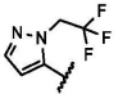
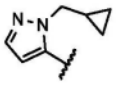
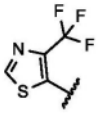
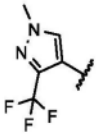
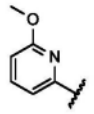
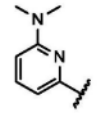
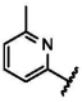
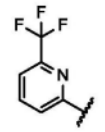
;

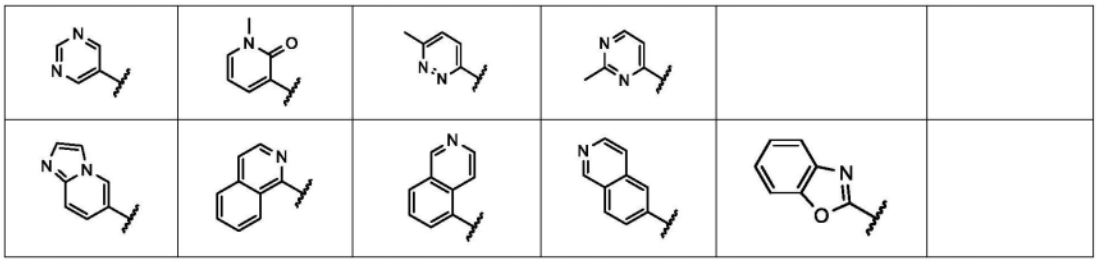
[0511] 或

[0512] 5-14元杂芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;优选地5-12元杂芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;优选地5-10元杂芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;优选地5-9元杂芳基,其是未经取代的、单取代或多取代的;优选地表示选自由以下组成的组的残基:

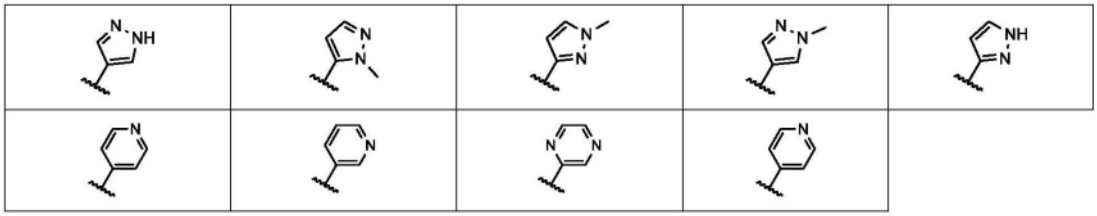
[0513] 

[0514]

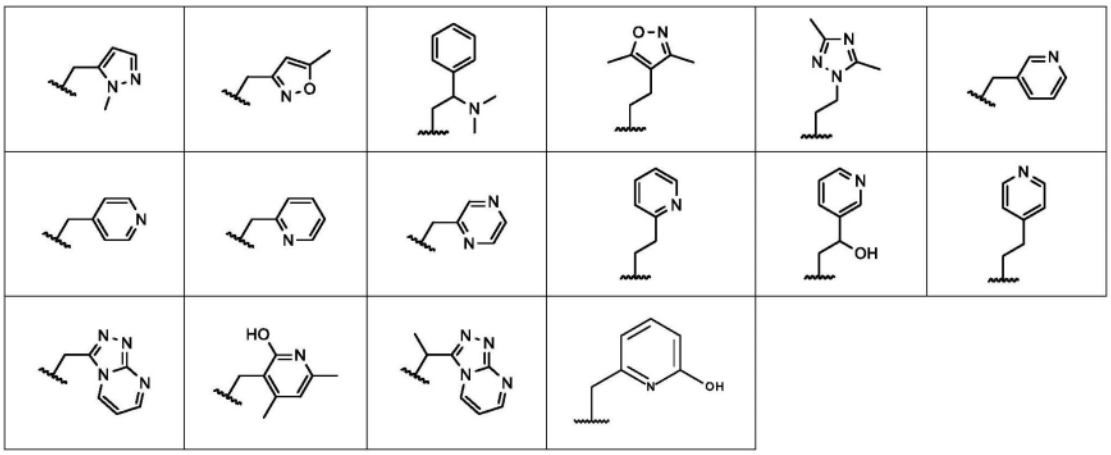
[0515] ;

[0516] 更优选地表示选自由以下组成的组的残基：

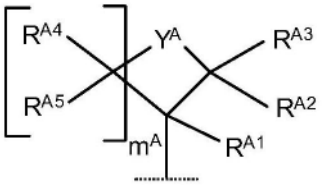
[0517] ;

[0518] 或

[0519] 5-14元杂芳基，其是未经取代的、单取代或多取代的；其中所述5-14元杂芳基通过-C_1-C_6-亚烷基-连接，其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；优选地5-12元杂芳基，其是未经取代的、单取代或多取代的；其中所述5-12元杂芳基通过-C_1-C_6-亚烷基-连接，其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；5-10元杂芳基，其是未经取代的、单取代或多取代的；其中所述5-10元杂芳基通过-C_1-C_6-亚烷基-连接，其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；5-8元杂芳基，其是未经取代的、单取代或多取代的；其中所述5-8元杂芳基通过-C1-C6-亚烷基-连接，其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的；优选地表示选自由以下组成的组的残基：

[0520] 

[0521] 在一些实施例中，R^4表示根据通式(A)的残基，

[0522] 

（A）

[0523] 其中

[0524] m^A是0或1;

[0525] Y^A选自-O-、-NR^{A6}-和-$CR^{A7}R^{A8}$-;并且

[0526] R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{A5}、R^{A6}、R^{A7}和R^{A8}彼此独立地表示-H、-F、-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C_{1-3}-亚烷基-NH_2、-C_{1-3}-亚烷基-NH(C_{1-3}-烷基)、-C_{1-3}-亚烷基-N(C_{1-3}-烷基)$_2$、-C_{1-3}-亚烷基-NH(C_{1-3}-亚烷基-CF_3)、-C_{1-3}-亚烷基-C(=O)NH_2、-C_{1-3}-亚烷基-NH-C(=O)OC_{1-4}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-3}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-3}-烷基)$_2$或-3-氧杂环丁烷基;或R^{A7}和R^{A8}与其所附接的碳原子一起形成环并表示-CH_2OCH_2-、-$CH_2OCH_2CH_2$-或-$CH_2CH_2OCH_2CH_2$-、-CH_2NHCH_2-、-$CH_2NHCH_2CH_2$-或-$CH_2CH_2NHCH_2CH_2$-。

[0527] 在一些实施例中,R^4表示根据如上所定义的通式(A)的残基,其中

[0528] m^A是0或1;

[0529] Y^A选自-O-和-$CR^{A7}R^{A8}$-;并且

[0530] R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{A5}、R^{A7}和R^{A8}彼此独立地表示-H、-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C_{1-3}-亚烷基-N(C_{1-3}-烷基)$_2$或-C(=O)NH_2;优选地条件是R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{A5}、R^{A7}和R^{A8}中的仅一者表示不是-H的残基。

[0531] 在一些实施例中,R^4表示根据如上所定义的通式(A)的残基,其中

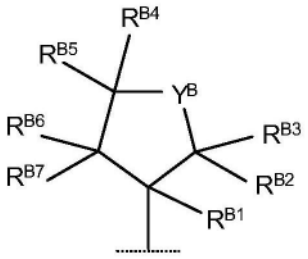
[0532] m^A是0或1;

[0533] Y^A选自-O-和-$CR^{A7}R^{A8}$-;并且

[0534] R^{A1}表示-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C_{1-3}-亚烷基-N(C_{1-3}-烷基)$_2$或-C(=O)NH_2;并且

[0535] R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{A5}、R^{A7}和R^{A8}表示-H。

[0536] 在一些实施例中,R^4表示根据通式(B)的残基,

[0537] 

(B)

[0538] 其中

[0539] Y^B选自-O-、-NR^{B8}-和-$CR^{B9}R^{B10}$-;并且

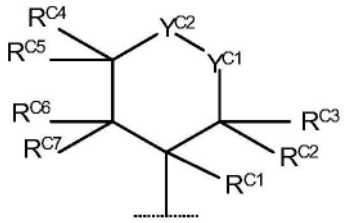
[0540] R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}、R^{B4}、R^{B5}、R^{B6}、R^{B7}、R^{B8}、R^{B9}和R^{B10}彼此独立地表示-H、-F、-OH、-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-3}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-3}-烷基)$_2$、-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C_{1-3}-亚烷基-O-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-亚烷基-CF_3、-C_{1-3}-亚烷基-CO_2H或-C_{1-3}-亚烷基-C(=O)O-C_{1-3}-烷基;或R^{B2}和R^{B3}一起表示=O;或R^{B4}和R^{B5}一起表示=O。

[0541] 在一些实施例中,R^4表示根据如上所定义的通式(B)的残基,其中

[0542] Y^B选自-O-和-NR^{B8}-;并且

[0543] R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}、R^{B4}、R^{B5}、R^{B6}、R^{B7}、R^{B8}彼此独立地表示-H、-F、-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C_{1-3}-亚烷基-CF_3或-C(=O)-NH_2;或R^{B2}和R^{B3}一起表示=O;或R^{B4}和R^{B5}一起表示=O;优选地条件是R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{A5}、R^{A7}和R^{A8}中的仅1、2或3个表示不是-H的残基;优选地条件是R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{A5}、R^{A7}和R^{A8}中的至少一者表示不是-H的残基。

[0544] 在一些实施例中,R^4表示根据通式(C)的残基,

[0545] 

(C)

[0546] 其中

[0547] Y^{C1}选自-O-、-S(=O)$_2$-、-NR^{C8}-和-$CR^{C9}R^{C10}$-,并且Y^{C2}表示-$CR^{C11}R^{C12}$-;或Y^{C1}表示-$CR^{C9}R^{C10}$-,并且Y^{C2}选自-O-、-S(=O)$_2$-和-NR^{C8}-;

[0548] R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}、R^{C4}、R^{C5}、R^{C6}、R^{C7}、R^{C8},R^{C9}、R^{C10}、R^{C11}和R^{C12}彼此独立地表示-H、-F、-OH、-C(=O)OC_{1-3}-烷基、-NH_2、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$、-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C_{1-3}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-3}-烷基或-C(=O)N-(C_{1-3}-烷基)$_2$;或R^{C2}和R^{C3}一起表示=O;或R^{C4}和R^{C5}一起表示=O;或R^{C9}和R^{C10}一起表示=O;或R^{C11}和R^{C12}一起表示=O。

[0549] 在一些实施例中,R^4表示根据如上所定义的通式(C)的残基,其中

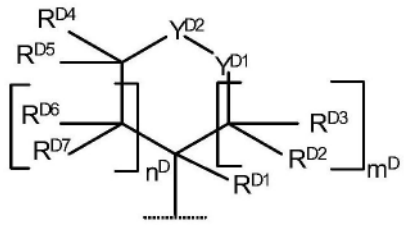
[0550] Y^{C1}选自-O-或-NR^{C8}-,并且Y^{C2}表示-$CR^{C11}R^{C12}$-;或Y^{C1}表示-$CR^{C9}R^{C10}$-,并且Y^{C2}选自-O-和-NR^{C8}-;

[0551] R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}、R^{C4}、R^{C5}、R^{C6}、R^{C7}、R^{C8}、R^{C9}、R^{C10}、R^{C11}和R^{C12}彼此独立地表示-H、-F、-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-亚烷基-OH或-C(=O)-NH_2;优选地条件是R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}、R^{C4}、R^{C5}、R^{C6}、R^{C7}、R^{C8}、R^{C9}、R^{C10}、R^{C11}和R^{C12}中的仅1、2或3个表示不是-H的残基;优选地条件是R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}、R^{C4}、R^{C5}、R^{C6}、R^{C7}、R^{C8}、R^{C9}、R^{C10}、R^{C11}和R^{C12}中的至少一者表示不是-H的残基。

[0552] 在一些实施例中,R^4表示

[0553] (i)残基-CR'R"-(CH_2)$_m$-OH,其中m是1至6,优选地1至3的整数;并且其中R'和R"彼此独立地表示-H、-C_{1-3}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-C_{1-3}-亚烷基-CF_3、-C_{1-3}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-3}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-3}-亚烷基-O-C_{1-3}-烷基或-C_{1-3}-亚烷基-OH,优选地-H、-CH_3或-C_{1-3}-亚烷基-OH。在一优选的实施例中,至少R'或R"不表示-H。在一优选的实施例中,R'和R"均不表示-H;或

[0554] (ii)根据通式(D)的残基,

[0555] 

(D)

[0556] 其中

[0557] m^D和n^D彼此独立地是0、1、2或3;优选地条件是$m^D+n^D\leq 3$;

[0558] Y^{D1}选自-O-、-S(=O)$_2$-、-NR^{D8}-和-$CR^{D9}R^{D10}$-,并且Y^{D2}表示-$CR^{D11}R^{D12}$-;或Y^{D1}表示-$CR^{D9}R^{D10}$-,并且Y^{D2}选自-O-、-S(=O)$_2$-和-NR^{D8}-;

[0559] R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}、R^{D5}、R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}、R^{D11}和R^{D12}彼此独立地表示-H、-F、-OH、-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C(=O)NH_2、-C_{1-3}-亚烷基-C(O)NH_2、-C(=O)O-C_{1-3}-烷基、-NH_2、-C_{1-3}-亚烷基-NH_2、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$、-NH(C_{1-3}-亚烷基-CF_3)、-C_{1-3}-亚烷基-OCH_3、-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-亚烷基-CF_3;或R^{D2}和R^{D3}一起表示=O;或R^{D4}和R^{D5}一起表示=O;或R^{D9}和R^{D10}一起表示=O;或R^{D11}和R^{D12}一起表示=O;

[0560] 优选地其中

[0561] m^D和n^D彼此独立地是0、1、2或3;优选地条件是$m^D+n^D \leqslant 3$;

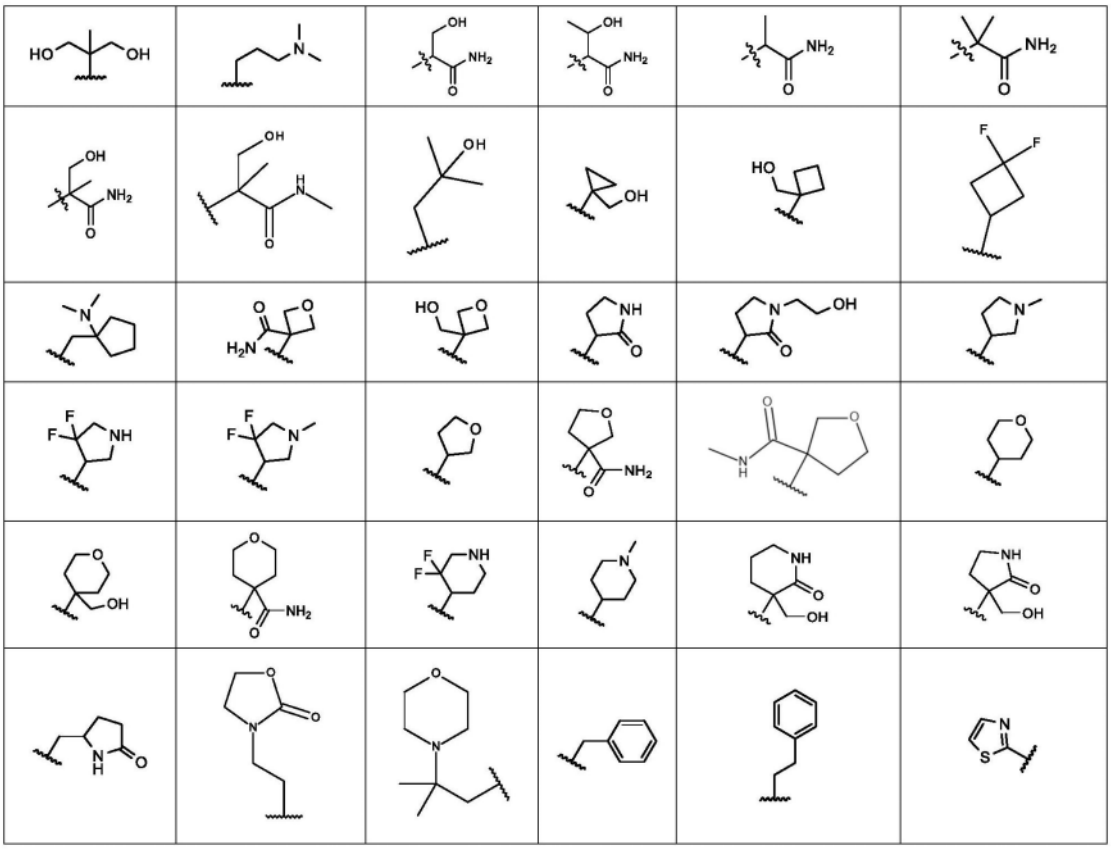
[0562] Y^{D1}选自-O-、-NR^{D8}-和-$CR^{D9}R^{D10}$-,并且Y^{D2}表示-$CR^{D11}R^{D12}$-;或Y^{D1}表示-$CR^{D9}R^{D10}$-,并且Y^{D2}选自-O-和-NR^{D8}-;

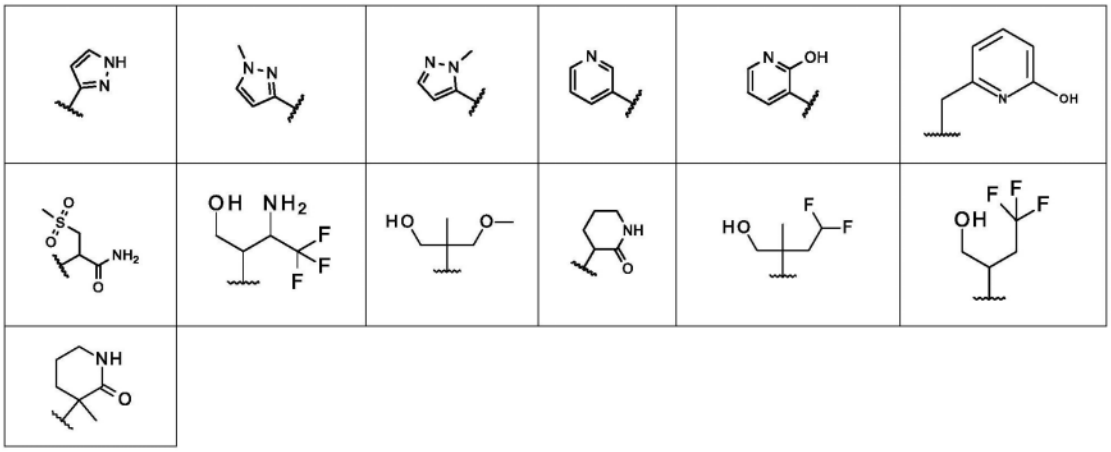
[0563] R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}、R^{D5}、R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}、R^{D11}和R^{D12}彼此独立地表示-H、-F、-OH、-C_{1-3}-亚烷基-OH、-C(=O)NH_2、-CH_2NH_2、-$CH_2N(CH_3)_2$、-$NHCH_2CF_3$、-CH_3或-CH_2CF_3;或R^{D2}和R^{D3}一起表示=O;或R^{D4}和R^{D5}一起表示=O;或R^{D9}和R^{D10}一起表示=O;或R^{D11}和R^{D12}一起表示=O;优选地条件是R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}、R^{D5}、R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}、R^{D11}和R^{D12}中的仅1、2或3个表示不是-H的残基;优选地条件是R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}、R^{D5}、R^{D6}、R^{D7}、R^{D8},R^{D9}、R^{D10}、R^{D11}和R^{D12}中的至少一者表示不是-H的残基。

[0564] 在一些实施例中,R^4表示根据通式(A)、(B)、(C)、(D)的残基或如本文所描述的式-CR'R"-$(CH_2)_m$-OH的残基。

[0565] 在一些实施例中,R^4表示选自由以下组成的组的残基:-CH_3,

[0566]



[0567] 

[0568] 在一些实施例中,R^3是H,并且R^4是上文所描述的任何实施例。

[0569] 在一些实施例中,R^5和$R^{5'}$彼此独立地表示

[0570] -H;

[0571] -C_1-C_6-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0572] -C_1-C_6-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

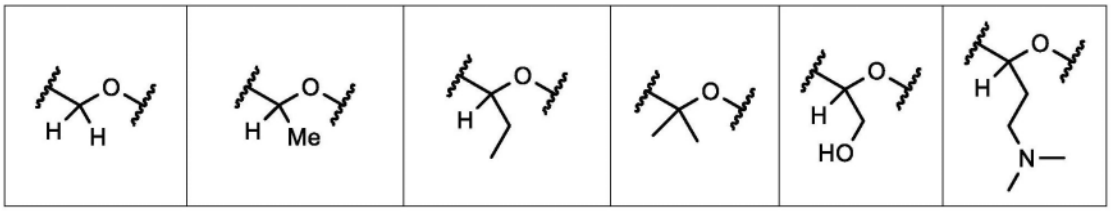
[0573] 3-14元环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的,具体地3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;其中所述3-14元环烷基任选地通过-C_1-C_6-亚烷基-或-C_1-C_6-亚杂烷基-连接,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的。

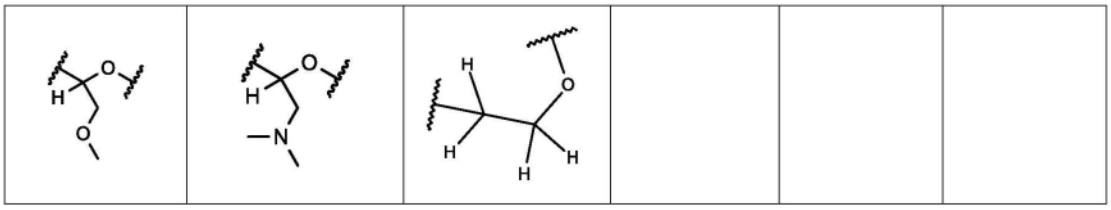
[0574] 优选地,R^5和$R^{5'}$彼此独立地表示-H、-C_1-C_6-烷基或-C_1-C_6-亚烷基-N(-C_1-C_6-烷基)$_2$。

[0575] 在一些实施例中,R^5和$R^{5'}$中的至少一者不是-H。

[0576] 在一些实施例中,R^5和$R^{5'}$两者均是-H。

[0577] 在优选的实施例中,T表示-O-,并且U表示-$(CR^5R^{5'})_n$-,并且所得部分-O-$(CR^5R^{5'})_n$-表示选自由以下组成的组的残基:

[0578] 

[0579] 

[0580] 在一些实施例中,R^5表示-H,并且$R^{5'}$表示选自由以下组成的组的残基:-H、-C_{1-3}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-C_{1-3}-亚烷基-CF_3、-C_{1-3}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-3}-亚烷基-CFH_2和-C_{1-3}-亚烷基-OH;优选地-H或C_{1-3}-烷基。

[0581] 在一些实施例中,R^6、R^7和R^8彼此独立地表示

[0582] -H;

[0583] -F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-SF_5、-CN、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2;

[0584] -C_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0585] -O-C_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0586] -NHC_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0587] -N(C_{1-6}-烷基)$_2$,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0588] -C(=O)OC_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0589] -OC(=O)C_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;

[0590] -C_{1-6}-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的。

[0591] 在一些实施例中,R^6、R^7和R^8彼此独立地表示

[0592] -H;

[0593] -F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-SF_5、-CN、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2;

[0594] -C_{1-6}-烷基、-C_2-C_6-烯基、-C_2-C_6-炔基,其在每种情况下是饱和或不饱和的、未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未经取代的3-14元杂环烷基;以及未经取代的5-14元杂芳基;

[0595] -O-C_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未经取代的3-14元杂环烷基;以及未经取代的5-14元杂芳基;

[0596] -NHC_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未经取代的3-14元杂环烷基;以及未经取代的5-14元杂芳基;

[0597] -N(C_{1-6}-烷基)$_2$,其是饱和或不饱和的、未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未经取代的3-14元杂环烷基;以及未经取代的5-14元杂芳基;

[0598] -C(=O)OC_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未经取代的3-14元杂环烷基;以及未经取代的5-14元杂芳基;

[0599] -OC(=O)C_{1-6}-烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未经取代的3-14元杂环烷基;以及未经取代的5-14元杂芳基

[0600] -C_{1-6}-杂烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-苯基、-$C_{1-6}$-亚烷基-苯基、饱和或不饱和的、未经取代的3-14元杂环烷基;以及未经取代的5-14元杂芳基。。

[0601] 优选地,R^6、R^7和R^8彼此独立地表示

[0602] -H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-SF_5、-CN、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2,

[0603] -C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F,

[0604] -O-C_{1-6}-烷基、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F,

[0605] -NHC1-6-烷基,其是未经取代的或被一个或多个彼此独立地选自以下的取代基取代的:-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2;

[0606] -N(C1-6-烷基)2,其是未经取代的或被一个或多个彼此独立地选自以下的取代基取代的:-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2;

[0607] -C(=O)OC_{1-6}-烷基,其是未经取代的或被一个或多个彼此独立地选自以下的取代基取代的:-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2;

[0608] -OC(=O)C_{1-6}-烷基,其是未经取代的或被一个或多个彼此独立地选自以下的取代基取代的:-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2;或

[0609] -C_{1-6}-杂烷基,其是未经取代的或被一个或多个彼此独立地选自以下的取代基取代的:-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2和-C(=O)NH_2。

[0610] 在一些实施例中,R^6、R^7和R^8彼此独立地表示选自由以下组成的组的残基:-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、C_{1-3}-烷基、-CF_3、-CF_2H和-CFH_2;优选地-H或-F。

[0611] 在一些实施例中,R^6表示-H、-F、-Cl、-CN或-C_1-C_6-烷基。

[0612] 在一些实施例中,R^6表示选自由以下组成的组的残基:-H、-F、-Cl、-CN或-CH_3;优选地-H、-F、-CN或-CH_3。

[0613] 在一些实施例中,R^6不表示-H。

[0614] 在一些实施例中,R^7表示-H、-F、-Cl、-CN或-C_1-C_6-烷基。

[0615] 在根据本发明的苯并呋喃衍生物的一优选的实施例中,R^7不表示-H。

[0616] 在一些实施例中,R^7表示选自由以下组成的组的残基:-H、-F、-Cl、-CN或CH_3;优选地-H、-F、-Cl或-CH_3。

[0617] 在一些实施例中,R^6、R^7和R^8彼此独立地表示代表选自由以下组成的组的残基:-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2;或

[0618]



[0619] 在根据本发明的苯并呋喃衍生物的一些实施例中,R^8表示-H、-F、-Cl、-CN或-C_1-C_6-烷基。

[0620] 在根据本发明的苯并呋喃衍生物的一些实施例中,R^8不表示-H。

[0621] 在一些实施例中,R^8表示选自由以下组成的组的残基:-H、-F、-Cl、-CN或CH_3;优选地-F。

[0622] 在根据本发明的苯并呋喃衍生物的一些实施例中,

[0623] (i)R^6、R^7和R^8各自表示-H;或

[0624] (ii)R^6、R^7和R^8中的两者表示-H,并且R^6、R^7和R^8中的另一者表示-F、-Cl、-CN或-

CH_3;或

[0625] (iii)R^6、R^7和R^8中的一者表示-H,并且R^6、R^7和R^8中的另一者彼此独立地表示-F、-Cl、-CN或-CH_3。

[0626] 在一些实施例中,W表示

[0627] 3-14元环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地未经取代的、单取代或三取代的;优选地未经取代的、单取代或二取代的;具体地3-14元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的;未经取代的、单取代或多取代的;优选地未经取代的、单取代或三取代的;优选地未经取代的、单取代或二取代的;或

[0628] 3-12元环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地未经取代的、单取代或三取代的;优选地未经取代的、单取代或二取代的;具体地3-12元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的;未经取代的、单取代或多取代的;优选地未经取代的、单取代或三取代的;优选地未经取代的、单取代或二取代的;或

[0629] 3-10元环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地未经取代的、单取代或三取代的;优选地未经取代的、单取代或二取代的;具体地3-10元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的;未经取代的、单取代或多取代的;优选地未经取代的、单取代或三取代的;优选地未经取代的、单取代或二取代的;或

[0630] 3-8元环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地未经取代的、单取代或三取代的;优选地未经取代的、单取代或二取代的;具体地3-8元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的;未经取代的、单取代或多取代的;优选地未经取代的、单取代或三取代的;优选地未经取代的、单取代或二取代的;或

[0631] 3-6元环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地未经取代的、单取代或四取代的;优选地未经取代的、单取代或三取代的;优选地未经取代的、单取代或二取代的;具体地3-6元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的;未经取代的、单取代或多取代的;优选地未经取代的、单取代或四取代的;优选地未经取代的、单取代或三取代的;优选地未经取代的、单取代或二取代的;

[0632] 其中所述取代基彼此独立地选自由以下组成的组:-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、3-14元杂环烷基、未经取代的-苯基、5至14元杂芳基;或

[0633] -C_1-C_6-烷基、-C_2-C_6-烯基、-C_2-C_6-炔基;其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或二取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-

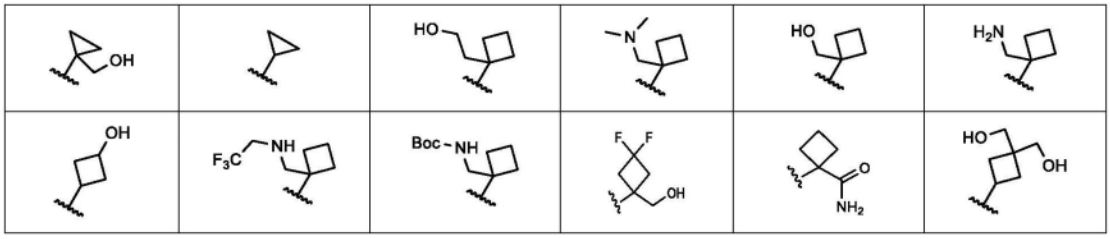
NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、3-14元杂环烷基、未经取代的-苯基、5至14元杂芳基。

[0634] 在一些实施例中,W表示3-10元环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或二取代的,或-C_1-C_6-烷基、卤代C_{1-6}烷基、-C_2-C_6-烯基、-C_2-C_6-炔基,其是未经取代的、单取代或二取代的,具体地3-10元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的、未经取代的、单取代或二取代的,或-C_1-C_6-烷基、卤代C_{1-6}烷基、-C_2-C_6-烯基、-C_2-C_6-炔基,其是未经取代的、单取代或二取代的;优选地W表示3-10元环烷基,其是饱和或不饱和的,其选自由以下组成的组:环丙基、环丙烯基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、环辛基、环辛烯基、1,3-环己二烯基、1,4-环己二烯基、1,5-环辛二烯基、双环[2.2.1]庚-2基、(1S,4R)-降冰片烷-2-基、(1R,4R)-降冰片烷-3-基、(1S,4S)-降冰片烷-2-基、(1R,4S)-降冰片烷-2-基、十氢化萘基、金刚烷基、螺[3.3]庚-2-基、3-双环[3.1.0]己烷基,其在每种情况下是未经取代的、单取代或二取代的;或-C_1-C_6-烷基、卤代C_{1-6}烷基、-C_2-C_6-烯基、-C_2-C_6-炔基,其在每种情况下是未经取代的、单取代或二取代的;优选地W表示3-10元环烷基,其是饱和的或非芳香族不饱和的,其选自由以下组成的组:环丙基、环丙烯基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、环辛基、环辛烯基、1,3-环己二烯基、1,4-环己二烯基、1,5-环辛二烯基、双环[2.2.1]庚-2基、(1S,4R)-降冰片烷-2-基、(1R,4R)-降冰片烷-3-基、(1S,4S)-降冰片烷-2-基、(1R,4S)-降冰片烷-2-基、十氢化萘基、金刚烷基、螺[3.3]庚-2-基、3-双环[3.1.0]己烷基、双环[1.1.1]戊烷、顺式-双环[3.1.0]己烷,其在每种情况下是未经取代的、单取代或二取代的;或-C_1-C_6-烷基、卤代C_{1-6}烷基、-C_2-C_6-烯基、-C_2-C_6-炔基,其在每种情况下是未经取代的、单取代或二取代的;优选地W表示3-10元环烷基,其是饱和或不饱和的、未经取代的、单取代或二取代的,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基;戊基、己基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-CCl_3、-C_{1-6}-亚烷基-CCl_3或-C_{1-6}-亚烷基-CF_3;优选地W表示3-10元环烷基,其是饱和或不饱和的,其选自由以下组成的组:环丙基、环丙烯基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、环辛基、环辛烯基、1,3-环己二烯基、1,4-环己二烯基、1,5-环辛二烯基、双环[2.2.1]庚-2基、(1S,4R)-降冰片烷-2-基、(1R,4R)-降冰片烷-3-基、(1S,4S)-降冰片烷-2-基、(1R,4S)-降冰片烷-2-基、十氢化萘基、金刚烷基、螺[3.3]庚-2-基、3-双环[3.1.0]己烷基,其在每种情况下是未经取代的、单取代或二取代的;甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基;戊基、己基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-CCl_3、-C_{1-6}-亚烷基-CCl_3或-C_{1-6}-亚烷基-CF_3;优选地W表示3-10元环烷基,其是饱和或不饱和的,其选自由以下组成的组:环丙基、环丙烯基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、环辛基、环辛烯基、1,3-环己二烯基、1,4-环己二烯基、1,5-环辛二烯基、双环[2.2.1]庚-2基、(1S,4R)-降冰片烷-2-基、(1R,4R)-降冰片烷-3-基、(1S,4S)-降冰片烷-2-基、(1R,4S)-降冰片烷-2-基、十氢化萘基(decalinyl)、金刚烷基、螺[3.3]庚-2-基、3-双环[3.1.0]己烷基、双环[1.1.1]戊烷、顺式-双环[3.1.0]己烷,其在每种情况下是未经取代的、单取代或二取代的;甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基;戊基、己基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-CCl_3、-C_{1-6}-亚烷基-CCl_3或-C_{1-6}-亚烷基-CF_3。

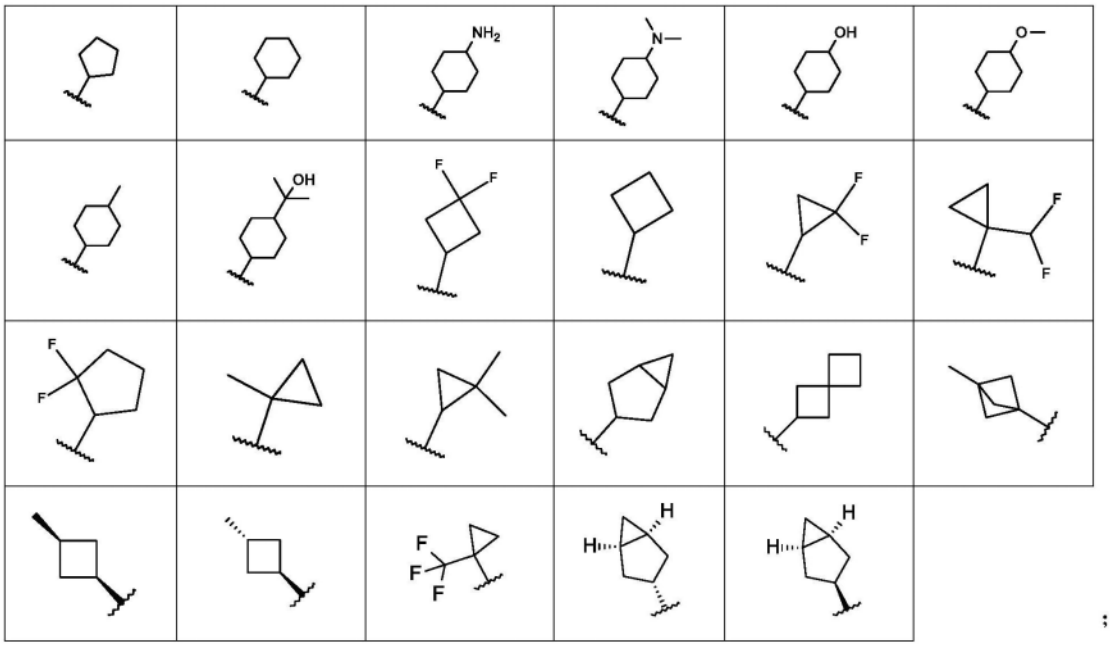
[0635] 在一些实施例中,W表示

[0636] 3-14元环烷基,其是饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地3-13元环烷基,其是饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地3-12元环烷基,其是饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地3-11元环烷基,其是饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地3-10元环烷基,其是饱和的、未经取代的、单取代或多取代的;优选地表示选自由以下组成的组的环烷基残基:

[0637]



[0638]



;

[0639] 或

[0640] -C_1-C_6-烷基、-C_2-C_6-烯基、-C_2-C_6-炔基;其在每种情况下是未经取代的、彼此独立地被选自由以下组成的组的取代基单取代或多取代的:-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}-烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-OH、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-6}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-烷基、-S(=O)$_2$-$NH_2$、-S(=O)$_2$-NH($C_{1-6}$-烷基)、-S(=O)$_2$-N($C_{1-6}$-烷基)$_2$、3-14元杂环烷基、未经取代的-苯基、5至14元杂芳基。

[0641] 在一些实施例中,术语“单取代或多取代的”在每种情况下独立地意指被一个或多个彼此独立地选自以下的取代基取代:-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-

C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C(=O)OH、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C(=O)-NH(OH)、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH(OH)、-OH、-C_{1-6}-亚烷基-OH、=O、-OCF_3、-OCF_2H、-$OCFH_2$、-OCF_2Cl、-$OCFCl_2$、-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-O-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-O-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-O-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-NH_2、-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH_2、-NO、-NO_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-NH-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-NH-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-NH_2、-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-NH-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH-S(=O)$_2$OH、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$OH、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-NH-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-NH_2、-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-SH、=S、-SF_5、-SCF_3、-SCF_2H、-$SCFH_2$、-S-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S-C_{1-6}-烷基、-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-OH、-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-NH_2、-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、3-14元环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元环烷基)、3至14元杂环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3至14元杂环烷基)、-苯基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基、5至14元杂芳基、-C_{1-6}-亚烷基-(5至14元杂芳基)、-O-(3-14元环烷基)、-O-(3至14元杂环烷基)、-O-苯基、-O-(5至14元杂芳基)、-C(=O)-(3-14元环烷基)、-C(=O)-(3至14元杂环烷基)、-C

(=O)-苯基、-C(=O)-(5至14元杂芳基)、-S(=O)$_2$-(3-14元环烷基)、-S(=O)$_2$-(3至14元杂环烷基)、-S(=O)$_2$-苯基或-S(=O)$_2$-(5至14元杂芳基);优选地所述术语在每种情况下独立地意指被一个或多个彼此独立地选自以下的取代基取代:-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)OH、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-OH、-C_{1-6}-亚烷基-OH、=O、-OCF_3、-OCF_2H、-OCFH_2、-OCF_2Cl、-O$CFCl_2$、-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-NH_2、-NO、-NO_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-NH-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-NH_2、-NH-S(=O)$_2$OH、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$OH、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-SH、=S、-SF_5、-SCF_3、-SCF_2H、-$SCFH_2$、-S-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-OH、-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-NH_2、-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、3-14元环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元环烷基)、3至14元杂环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3至14元杂环烷基)、-苯基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基、5至14元杂芳基、-C_{1-6}-亚烷基-(5至14元杂芳基)、-O-(3-14元环烷基)、-O-(3至14元杂环烷基)、-O-苯基、-O-(5至14元杂芳基)、-S(=O)$_2$-(3-14元环烷基)、-S(=O)$_2$-(3至14元杂环烷基)、-S(=O)$_2$-苯基或-S(=O)$_2$-(5至14元杂芳基);优选地所述术语在每种情况下独立地意指被一个或多个彼此独立地选自以下的取代基取代:-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)OH、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-OH、-C_{1-6}-亚烷基-OH、=O、-OCF_3、-OCF_2H、-OCFH_2、-OCF_2Cl、-O$CFCl_2$、-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-

C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-NH_2、-NO、-NO_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-OH、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-SH、-S-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-OH、-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-NH_2、-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、3-14元环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3-14元环烷基)、3至14元杂环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3至14元杂环烷基)、-苯基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基、5至14元杂芳基、-C_{1-6}-亚烷基-(5至14元杂芳基)、-O-(3-14元环烷基)、-O-(3至14元杂环烷基)、-O-苯基、-S(=O)$_2$-(3-14元环烷基)、-S(=O)$_2$-(3至14元杂环烷基)、-S(=O)$_2$-苯基或-S(=O)$_2$-(5至14元杂芳基);优选地所述术语在每种情况下独立地意指被一个或多个彼此独立地选自以下的取代基取代:-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)OH、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-OH、-C_{1-6}-亚烷基-OH、=O、-OCF_3、-OCF_2H、-OCFH_2、-OCF_2Cl、-O$CFCl_2$、-O-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-NH_2、-NO_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-NH-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-N(C_{1-6}-烷基)-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-SH、-S-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}-亚烷基-S(=O)$_2$-OH、-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、3-12元环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3-12元环烷基)、3至12元杂环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3至12元杂环烷基)、-苯基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基、5至12元杂芳基、-C_{1-6}-亚烷基-(5至12元杂芳基);优选地所述术语在每种情况下独立地意指被一个或多个彼此独立地选自以下的取代基取代:-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C_{1-6}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C_{1-6}-亚烷基-CF_2H、-C_{1-6}-亚烷基-CFH_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)OH、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-OH、-C(=O)-OC_{1-6}-烷基、-C(=O)O-C_{1-6}-亚烷基-CF_3、-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、C(=O)-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、-C_{1-6}-亚烷基-C(=O)-N

$(C_{1-6}$-烷基$)_2$、-OH、-C_{1-6}-亚烷基-OH、=O、-OCF_3、-OCF_2H、-$OCFH_2$、-OCF_2Cl、-$OCFCl_2$、-O-C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基、-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-NH_2、-NO_2、-C_{1-6}-亚烷基-NH_2、-NH(C_{1-6}-烷基)、-C_{1-6}-亚烷基-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基$)_2$、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-N(C_{1-6}-烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-SH、-S-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-OH、-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基$)_2$、3-12元环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3-12元环烷基)、3至12元杂环烷基、-C_{1-6}-亚烷基-(3至12元杂环烷基)、-苯基、-C_{1-6}-亚烷基-苯基、5至12元杂芳基、-C_{1-6}-亚烷基-(5至12元杂芳基);优选地所述术语在每种情况下独立地意指被一个或多个彼此独立地选自以下的取代基取代:-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C_{1-5}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-5}-亚烷基-CF_3、-C_{1-5}-亚烷基-NH-C_{1-5}-亚烷基-CF_3、-C(=O)OH、-C_{1-5}-亚烷基-C(=O)-OH、-C(=O)-OC_{1-5}-烷基、-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH(C_{1-5}-烷基)、C(=O)-N(C_{1-5}-烷基$)_2$、-OH、-C_{1-5}-亚烷基-OH、=O、-OCF_3、-OCF_2H、-$OCFH_2$、-OCF_2Cl、-$OCFCl_2$、-O-C_{1-5}-烷基、-O-C(=O)-C_{1-5}-烷基、-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-烷基)、-NH_2、-NO_2、-C_{1-5}-亚烷基-NH_2、-NH(C_{1-5}-烷基)、-C_{1-5}-亚烷基-NH(C_{1-5}-烷基)、-N(C_{1-5}-烷基$)_2$、-C_{1-5}-亚烷基-N(C_{1-5}-烷基$)_2$、-N(C_{1-5}-烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-5}-烷基、-N(C_{1-5}-烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-5}-烷基、-SH、-S-C_{1-5}烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-5}烷基、-S(=O)$_2$-OH、-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-烷基)、-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-烷基$)_2$、3-10元环烷基、-C_{1-5}-亚烷基-(3-10元环烷基)、3至10元杂环烷基、-C_{1-5}-亚烷基-(3至10元杂环烷基)、-苯基、-C_{1-5}-亚烷基-苯基、5至10元杂芳基、-C_{1-5}-亚烷基-(5至10元杂芳基)。

[0642] 在本发明的一优选的实施例中,苯并呋喃衍生物选自由以下组成的组:

[0643] Cpd 001-(2S)-2-{[5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺;

[0644] Cpd 002-(2S)-2-({5-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基}甲酰胺基)-3-羟基丙酰胺;

[0645] Cpd 003-(2S)-2-[(5-{[1-(二氟甲基)环丙基]甲氧基}-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基)甲酰胺基]-3-羟基丙酰胺;

[0646] Cpd 004-(2S)-2-{[2-环丙基-5-(环丙基甲氧基)-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺;

[0647] Cpd 005-(2S)-2-{[5-(2-环丙基乙氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺;

[0648] Cpd 006-(2S)-2-{[5-(环丁基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺;

[0649] Cpd 007-(2S)-2-{[5-(环丁基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}丙酰胺;

[0650] Cpd 008-(2S)-2-{[5-(环丙基甲氧基)-2-(二氟甲基)-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺;

[0651] Cpd 009-(2R)-2-{[5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺;

[0652] Cpd 010-(2S)-2-{[5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}丙

酰胺；

[0653] Cpd 011-(2S,3R)-2-[(5-{[1-(二氟甲基)环丙基]甲氧基}-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基)甲酰胺基]-3-羟基丁酰胺；

[0654] Cpd 012-(2S,3R)-2-{[5-(2-环丙基乙氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丁酰胺；

[0655] Cpd 013-2-({5-[(2,2-二氟环戊基)甲氧基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基}甲酰胺基)-3-羟基丙酰胺；

[0656] Cpd 014-2-[(5-{[1-(二氟甲基)环丙基]甲氧基}-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基)甲酰胺基]-3-羟基-2-甲基丙酰胺；

[0657] Cpd 015-2-{[5-(环丁基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-2-甲基丙酰胺；

[0658] Cpd 016-2-{[5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-2-甲基丙酰胺；

[0659] Cpd 017-2-{[5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基-2-甲基丙酰胺；

[0660] Cpd 018-5-(环丁基甲氧基)-N-(1,3-二羟基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

[0661] Cpd 019-5-(环丁基甲氧基)-N-(3,3-二氟哌啶-4-基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

[0662] Cpd 020-5-(环己基甲氧基)-2-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

[0663] Cpd 021-5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

[0664] Cpd 022-5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-N-(噁烷-4-基)-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

[0665] Cpd 023-5-(环丙基甲氧基)-N-(1,3-二羟基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

[0666] Cpd 024-5-(环丙基甲氧基)-N-(3,3-二氟哌啶-4-基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

[0667] Cpd 025-5-(环丙基甲氧基)-N-[1-(羟甲基)环丁基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

[0668] Cpd 026-5-(环丙基甲氧基)-N-[1-(羟甲基)环丙基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

[0669] Cpd 027-5-(环丙基甲氧基)-N-[3-(羟甲基)-2-氧代哌啶-3-基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

[0670] Cpd 028-5-(环丙基甲氧基)-N-[3-(羟甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

[0671] Cpd 029-5-(环丙基甲氧基)-N-[3-(羟甲基)氧杂环丁烷-3-基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

[0672] Cpd 030-5-(环丙基甲氧基)-N-[4-(羟甲基)噁烷-4-基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-

甲酰胺；

[0673] Cpd 031-5-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基]-N-(3,3-二氟哌啶-4-基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

[0674] Cpd 032-N-(3,3-二氟哌啶-4-基)-2-甲基-5-[(1-甲基环丙基)甲氧基]-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

[0675] Cpd 033-N-(3,3-二氟哌啶-4-基)-5-[(2,2-二甲基环丙基)甲氧基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

[0676] Cpd 034-N-(3-氨基甲酰基氧杂环丁烷-3-基)-5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

[0677] Cpd 035-N-(3-氨基甲酰基氧杂环戊烷-3-基)-5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

[0678] Cpd 036-N-(3-氨基甲酰基氧杂环戊烷-3-基)-5-{[1-(二氟甲基)环丙基]甲氧基}-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

[0679] Cpd 037-N-(4-氨基甲酰基噁烷-4-基)-5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

[0680] Cpd 038-(2S)-2-{[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺；

[0681] Cpd 039-(2S)-2-{[5-(2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺；

[0682] Cpd 040-(2S,3R)-2-{[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丁酰胺；

[0683] Cpd 041-2-{[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基-2-甲基丙酰胺；

[0684] Cpd 042-N-(3,3-二氟哌啶-4-基)-2-甲基-5-(2-甲基丙氧基)-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

[0685] Cpd 043-N-(3,3-二氟哌啶-4-基)-5-(2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

[0686] Cpd 044-N-(3-氨基甲酰基氧杂环戊烷-3-基)-5-(2,2-二氟乙氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

[0687] Cpd 045-2-{[5-(环丙基甲氧基)-6-氟-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基-2-甲基丙酰胺；

[0688] Cpd 046-5-(环丙基甲氧基)-N-(4,4-二氟-1-羟基-2-甲基丁-2-基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺；

[0689] Cpd 047-3-羟基-2-甲基-2-{[2-甲基-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}丙烯酰胺；

[0690] Cpd 048-3-羟基-2-甲基-2-[(2-甲基-5-{[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}-1-苯并呋喃-3-基)甲酰胺基]丙烯酰胺；

[0691] Cpd 049-2-({5-[(2,2-二甲基环丙基)甲氧基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺；

[0692] Cpd 050-顺式-2-{[5-({双环[3.1.0]己-3-基}甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基-2-甲基丙酰胺

[0693] Cpd 051-反式-2-{[5-({双环[3.1.0]己-3-基}甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基-2-甲基丙酰胺;

[0694] Cpd 052-3-羟基-2-甲基-2-{[2-甲基-5-({3-甲基双环[1.1.1]戊-1-基}甲氧基)-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}丙烯酰胺;

[0695] Cpd 053-2-{[5-(环丁基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基-2-甲基丙酰胺;

[0696] Cpd 054-2-({5-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺;

[0697] Cpd 055-5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-N-(2-氧代哌啶-3-基)-1-苯并呋喃-3-甲酰胺;

[0698] Cpd 056-N-[(2)-3-氨基-4,4,4-三氟-1-羟基丁-2-基]-5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺;

[0699] Cpd 057-5-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基]-2-甲基-N-(4,4,4-三氟-1-羟基丁-2-基)-1-苯并呋喃-3-甲酰胺;

[0700] Cpd 058-顺式-3-羟基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(3-甲基环丁基)甲氧基]-1-苯并呋喃-3-基}甲酰胺基)丙烯酰胺;

[0701] Cpd 059-反式-3-羟基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(3-甲基环丁基)甲氧基]-1-苯并呋喃-3-基}甲酰胺基)丙烯酰胺;

[0702] Cpd 060-N-(1-羟基-3-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-5-{[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}-1-苯并呋喃-3-甲酰胺;

[0703] Cpd 061-2-甲基-N-(3-甲基-2-氧代哌啶-3-基)-5-{[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}-1-苯并呋喃-3-甲酰胺;

[0704] Cpd 062-2-{[5-(环戊基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基-2-甲基丙酰胺;

[0705] 以及其生理上可接受的盐。

[0706] 本发明还涵盖包含至少一种本发明的化合物的药物组合物。本发明还涵盖一种药物组合物,所述药物组合物包含至少一种本发明的化合物和用于药物目的的至少一种可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

[0707] 在一些实施例中,本发明涉及至少一种式(I)的化合物或其任何亚组在预防和/或治疗疼痛或癫痫;优选地疼痛或癫痫性脑病(用于其的组合物的制备)中的用途。

[0708] 在一些实施例中,本发明涉及一种预防和/或治疗代谢性疼痛的方法,其中所述疼痛选自伤害性疼痛、炎性疼痛和神经性疼痛;优选地术后疼痛。

[0709] Q、T、U、W、R^1、R^3、R^4、R^5、$R^{5'}$、n、R^6、R^7、R^8的所有定义、优选的实施例和优选的含义,包括优选的取代基,也类似地应用根据本发明的苯并呋喃衍生物,所述苯并呋喃衍生物不一定限于用于治疗疼痛或癫痫。因此,本发明的此方面涉及苯并呋喃衍生物本身、包含苯并呋喃衍生物的组合物、包含苯并呋喃衍生物的药物、以及用于预防和/或治疗TRPM3介导的病症如疼痛、癫痫和/或炎性超敏反应;和/或用于对抗疼痛、癫痫和/或炎性超敏反应的苯并

呋喃衍生物。优选地,疼痛选自伤害性疼痛、炎性疼痛和神经性疼痛。更优选地,疼痛是术后疼痛。

[0710] 在本发明的优选的实施例中,苯并呋喃衍生物选自由上文所提及的Cpd 001至Cpd044和其生理上可接受的盐组成的组。在本发明的优选的实施例中,苯并呋喃衍生物选自由上文所提及的Cpd 001至Cpd 062和其生理上可接受的盐组成的组。

[0711] 本发明的另一方面涉及包含如上文所描述的根据本发明的苯并呋喃衍生物的药物组合物或药物。

[0712] 本发明的苯并呋喃衍生物已被示出是TRPM3的拮抗剂,并且因此本发明提供了化合物本身,所述化合物用作药物,更具体地用作用治疗有效量的本发明的苯并呋喃衍生物预防或治疗受试者的TRPM3介导的病症的药物。

[0713] 在本发明的一优选的实施例中,本发明的苯并呋喃衍生物是施用疗法的唯一药理学活性化合物。在本发明的另一优选的实施例中,本发明的苯并呋喃衍生物可以与其它治疗剂组合用于治疗或防治TRPM3介导的病症。因此,本发明还涉及组合物的用途,所述组合物包含:

[0714] -一种或多种本文的式和实施例的化合物,以及

[0715] -用于预防或治疗TRPM3介导的病症的一种或多种另外的治疗剂或预防剂,所述一种或多种另外的治疗剂或预防剂作为呈组合制剂的形式的生物活性剂用于同时、分开或顺序使用。

[0716] 根据本发明的药物组合物或组合制剂可以根据制剂的预期用途和预期效果在宽含量范围内含有本发明的苯并呋喃衍生物。通常,组合制剂的本发明的苯并呋喃衍生物的含量在0.1至99.9重量%,优选地1至99重量%,更优选地5至95重量%的范围内。

[0717] 鉴于所述事实,当若干种活性成分组合使用时,所述若干种活性成分不一定在待处理的哺乳动物中同时直接产生其联合治疗效果,对应的组合物也可以呈在分开但相邻的储库或隔室中含有两种成分的医疗试剂盒或包装的形式。在后一种情况下,每种活性成分可以因此以适于与其它成分的施用途径不同的施用途径的方式调配,例如,所述活性成分中的一种活性成分可以呈口服或肠胃外调配物的形式,而另一种活性成分呈用于静脉内注射的安瓿或气雾剂的形式。

[0718] 本领域技术人员还将认识到,本发明的苯并呋喃衍生物可以以许多不同的质子化状态存在,这尤其取决于其环境的pH等。虽然本文所提供的结构式描绘了若干种可能的质子化状态中的仅一种质子化状态下的化合物,但应当理解,这些结构仅是说明性的,并且本发明不限于任何特定的质子化状态——化合物的任何和所有质子化形式旨在落入本发明的范围内。

[0719] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的盐”意指本文的式的化合物能够形成的治疗活性无毒盐形式。因此,本发明的化合物任选地包含本文化合物的盐,尤其是含有例如Na^+、Li^+、K^+、Ca^{2+}和Mg^{2+}的药学上可接受的无毒盐。此类盐可以包括通过适当的阳离子(如碱和碱土金属离子或铵和季氨基离子)与酸阴离子部分(通常是羧酸)的组合衍生的盐。本发明的苯并呋喃衍生物可以携带多个正电荷或负电荷。本发明的苯并呋喃衍生物的净电荷可以是正的或负的。任何相关的抗衡离子通常由获得化合物的合成和/或分离方法决定。典型的抗衡离子包括但不限于铵、钠、钾、锂、卤化物、乙酸盐、三氟乙酸盐等,以及其混合物。应当

理解,任何缔合的抗衡离子的身份不是本发明的关键特征,并且本发明涵盖与任何类型的抗衡离子缔合的化合物。此外,由于化合物可以以多种不同形式存在,因此本发明旨在不仅涵盖与抗衡离子缔合的化合物的形式(例如,干盐),而且涵盖不与抗衡离子缔合的形式(例如,水溶液或有机溶液)。金属盐通常通过使金属氢氧化物与本发明的化合物反应来制备。以此方式制备的金属盐的实例是含有Li^+、Na^+和K^+的盐。溶解性较低的金属盐可以通过添加合适的金属化合物从溶解性较高的盐的溶液中沉淀出来。另外,盐可以由某些有机和无机酸与碱性中心(通常是胺)或与酸性基团的酸加成形成。此类适当的酸的实例包括例如无机酸(如氢卤酸),例如盐酸或氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等;或有机酸,例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、2-羟基丙酸、2-氧代丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸(即乙二酸)、丙二酸、琥珀酸(即丁二酸)、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己氨基磺酸、水杨酸(即2-羟基苯甲酸)、对氨基水杨酸等。此外,此术语还包括本文的式的化合物及其盐能够形成的溶剂化物,例如水合物、醇化物等。最后,应当理解,本文的组合物包含呈其未电离以及两性离子形式的本发明的苯并呋喃衍生物,以及呈水合物形式的与化学计算量的水的组合。

[0720] 本发明范围内还包括亲本化合物与一种或多种氨基酸的盐,尤其是作为蛋白质组分发现的天然存在的氨基酸的盐。氨基酸通常是携带具有碱性或酸性基团(例如,赖氨酸、精氨酸或谷氨酸)或中性基团(如甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、丙氨酸、异亮氨酸或亮氨酸)的侧链的氨基酸。

[0721] 本发明的苯并呋喃衍生物还包括其生理上可接受的盐。本发明的苯并呋喃衍生物的生理上可接受的盐的实例包括衍生自适当的碱的盐,所述碱如碱金属(例如,钠)、碱土金属(例如,镁)、铵和$NX4^+$(其中X是-C_{1-6}-烷基)。氢原子或氨基的生理上可接受的盐包括有机羧酸(如乙酸、苯甲酸、乳酸、富马酸、酒石酸、马来酸、丙二酸、苹果酸、羟乙磺酸、乳糖酸和琥珀酸);有机磺酸(如甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸);和无机酸(如盐酸、硫酸、磷酸和氨基磺酸)的盐。含有羟基的化合物的生理上可接受的盐包括所述化合物的阴离子与合适的阳离子(如Na^+和$NX4^+$(其中X通常独立地选自-H或-C_{1-4}-烷基))的组合。然而,不是生理上可接受的酸或碱的盐也可用于例如制备或纯化生理上可接受的化合物。所有盐,无论是否衍生自生理上可接受的酸或碱,都在本发明的范围内。

[0722] 除非另有说明,否则如本文所使用的,术语“对映异构体”意指本发明的苯并呋喃衍生物的每种单独的光学活性形式,其光学纯度或对映异构体过量(通过本领域的标准方法测定)是至少80%(即一种对映异构体的至少90%和另一种对映异构体的至多10%),优选地至少90%,并且更优选地至少98%。

[0723] 如本文所使用的,术语“异构体”意指本文的式的化合物可以具有的所有可能的异构体形式,包括互变异构体和立体化学形式,但不包括位置异构体。通常,本文所示的结构仅例示化合物的一种互变异构体或共振形式,但也设想对应的替代性构型。除非另有说明,否则化合物的化学名称表示所有可能的立体化学异构体形式的混合物,所述混合物含有基本分子结构的所有非对映异构体和对映异构体(因为本文的式的化合物可以具有至少一个手性中心),以及立体化学纯或富集的化合物。更具体地,立体中心可以具有R构型或S构型,并且多个键可以具有顺式构型或反式构型。

[0724] 所述化合物的纯异构体形式定义为基本上不含相同基本分子结构的其它对映异

构体或非对映异构体形式的异构体。具体地,术语“立体异构体纯的”或“手性纯的”涉及立体异构体过量是至少约80%(即一种异构体的至少90%和其它可能的异构体的至多10%),优选地至少90%,更优选地至少94%,最优选地至少97%的化合物。术语“对映异构体纯的”和“非对映异构体纯的”应以类似的方式理解,分别考虑混合物的对映异构体过量、非对映异构体过量。

[0725] 立体异构体的分离通过本领域技术人员已知的标准方法完成。本发明的苯并呋喃衍生物的一种对映异构体可以通过如使用光学活性拆分剂形成非对映异构体的方法(“碳化合物的立体化学(Stereochemistry of Carbon Compounds)”,(1962)L.Eliel著,麦格劳希尔出版社(McGraw Hill);Lochmuller,C.H.,(1975)《色谱杂志(J.Chromatogr.)》,113:(3)283-302)分离,基本上不含其相反的对映异构体。混合物中异构体的分离可以通过任何合适的方法实现,所述合适的方法包括:(1)与手性化合物形成离子非对映异构体盐并通过分级结晶或其它方法分离,(2)与手性衍生化试剂形成非对映异构体化合物,分离非对映异构体并转化为纯对映异构体,或(3)对映异构体可以在手性条件下直接分离。在方法(1)中,非对映异构体盐可以通过对映异构体纯的手性碱(如番木鳖碱(brucine)、奎宁、麻黄碱、士的宁、a-甲基-b-苯乙胺(安非他命(amphetamine))等与携带酸性官能团(如羧酸和磺酸)的不对称化合物反应形成。非对映异构体盐可以通过分级结晶或离子色谱法诱导分离。为了分离氨基化合物的光学异构体,添加手性羧酸或磺酸(如樟脑磺酸、酒石酸、扁桃酸或乳酸),可导致形成非对映异构体盐。可替代地,通过方法(2),待拆分的底物可以与手性化合物的一种对映异构体反应以形成非对映异构体对(Eliel,E.和Wilen,S.(1994)《有机化合物的立体化学(Stereochemistry of Organic Compounds)》,约翰·威利父子公司(John Wiley&Sons,Inc.),第322页)。可以通过使不对称化合物与对映异构体纯的手性衍生化试剂(如薄荷基衍生物)反应,随后分离非对映异构体并水解以产生游离的对映异构体富集的化合物来形成非对映异构体化合物。测定光学纯度的方法涉及制备外消旋混合物的手性酯,如薄荷基酯或莫舍酯(Mosher ester)、a-甲氧基-a-(三氟甲基)苯基乙酸酯(Jacob III.(1982)《有机化学杂志(J.Org.Chem.)》47:4165),并分析NMR谱中两种阻转异构体非对映异构体的存在。按照用于分离阻转异构体萘基-异喹啉的方法(Hoye,T.,WO 96/15111),可以通过正相色谱法和反相色谱法分离和离析稳定的非对映异构体。在方法(3)下,使用手性固定相通过色谱法分离两种不对称对映异构体的外消旋混合物。合适的手性固定相是例如多糖,特别是纤维素或直链淀粉衍生物。可商购获得的基于多糖的手性固定相是ChiralCel®CA、OA、OB5、OC5、OD、OF、OG、OJ和OK,以及Chiralpak®AD、AS、OP(+)和OT(+)。与所述多糖手性固定相组合使用的适当的洗脱液或流动相是用醇(如乙醇、异丙醇等)改性的己烷等。(“手性液相色谱法(Chiral Liquid Chromatography)”(1989)W.J.Lough编辑,纽约的查普曼和霍尔出版公司(Chapman and Hall,New York);冈本株式会社,(1990)“通过使用多糖的苯基氨基甲酸酯作为手性固定相的高效液相色谱法光学拆分二氢吡啶对映异构体(Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by High-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as achiral stationary phase)”,《色谱学杂志(J.of Chromatogr.)》513:375-378)。

[0726] 术语顺式和反式在本文中根据化学文摘命名法使用并且包括提及取代基在环部分上的位置。本领域技术人员可以容易地确定本文所描述的式的化合物的绝对立体化学构

型,同时使用熟知的方法,例如X射线衍射。

[0727] 当化合物从溶液或浆液结晶时,其可以在不同的空间排列晶格中结晶(此性质被称为“多态性”)以形成具有不同结晶形式的晶体,每种结晶形式被称为“多晶型物”。因此,如本文所使用的,术语“多晶型物”是指式(I)的化合物的晶体形式,其中分子位于三维晶格位点中。式(I)的化合物的不同多晶型物可以在一种或多种物理性质方面彼此不同,所述物理性质例如溶解度和溶解速率、真实比重、晶体形式、累积模式、可流动性和/或固态稳定性等。

[0728] 本发明的苯并呋喃衍生物和其生理上可接受的盐(下文统称为活性成分)可以通过适合于待治疗的病状的任何途径施用,合适的途径包括口服、直肠、鼻、局部(包括眼、颊和舌下)、阴道和肠胃外(包括皮下、肌内、鼻内、静脉内、动脉内、皮内、鞘内和硬膜外)。优选的施用途径可以随例如接受者的病状而变化。

[0729] 化合物的制剂的治疗有效量,特别是用于治疗人和其它哺乳动物或动物的TRPM3介导的病症的治疗有效量优选地是如本文所定义的化合物的TRPM3离子通道抑制量,并且对应于确保血浆水平介于1μg/ml与100mg/ml之间,任选地是10mg/ml的量。

[0730] 本发明的化合物或组合物的合适的剂量应用于治疗或预防受试者的TRPM3介导的病症。根据待治疗的病理学病状和患者的病状,所述有效量可以分成若干个亚单位/天或可以以多于一天的间隔施用。

[0731] 本发明进一步提供了(药物)组合物,其包含一种或多种本发明的苯并呋喃衍生物,更具体地本文所描述的所有式(I)和其它式和实施例以及其更具体的方面或实施例的苯并呋喃衍生物。此外,本发明提供了本发明的化合物或(药物)组合物,更具体地本文所描述的所有式(I)和其它式和实施例以及其更具体的方面或实施例的化合物或(药物)组合物,所述化合物或(药物)组合物用作药物,更具体地,用于治疗疼痛或癫痫。TRPM3介导的病症选自疼痛、癫痫和炎性超敏反应病状。

[0732] 本发明的苯并呋喃衍生物可以与常规载体和赋形剂一起调配,所述载体和赋形剂将根据常规实践进行选择。片剂将含有赋形剂、助流剂、填充剂、结合剂等。水性调配物以无菌形式制备,并且当旨在通过除口服施用以外的方式递送时,通常将是等渗的。调配物任选地含有赋形剂,如在“药物赋形剂手册(Handbook of Pharmaceutical Excipients)”(1986)中所述的赋形剂。

[0733] 随后,如本文所使用的,术语“药学上可接受的载体”意指与活性成分一起调配以促进其应用或散布到待治疗的部位的任何材料或物质,例如通过溶解、分散或扩散所述组合物,和/或促进其储存、运输或处理而不损害其有效性。药学上可接受的载体可以是固体或液体或已经压缩以形成液体的气体,即,本发明的组合物可以合适地用作浓缩物、乳液、溶液、颗粒、粉剂、喷雾剂、气雾剂、悬浮液、软膏、乳膏、片剂、丸剂或粉末。

[0734] 用于所述药物组合物和其调配物的合适的药物载体是本领域技术人员熟知的,并且对其在本发明内的选择没有特别限制。其还可以包括添加剂,如润湿剂、分散剂、粘着剂、粘合剂、乳化剂、表面活性剂、溶剂、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂等,条件是其与药物实践一致,即载体和添加剂不会对哺乳动物产生永久性损害。本发明的药物组合物可以以任何已知的方式制备,例如通过在一步或多步程序中将活性成分与所选载体材料和适当时的其它添加剂(如表面活性剂)均匀混合、包衣和/或研磨。也可以通过微粉化制备,例如为

了以通常具有约1至10gm直径的微球形式获得所述药物组合物,即用于制备用于受控或持续释放活性成分的微胶囊。

[0735] 虽然苯并呋喃衍生物可以单独施用,但优选地所述苯并呋喃衍生物作为药物调配物的形式存在。本发明的用于兽医用途和人用途两者的调配物包含至少一种如上文所描述的活性成分以及因此一种或多种药学上可接受的载体和任选地其它治疗成分。在与调配物的其它成分相容并对其接受者无害的意义上来讲,载体最佳地是“可接受的”。调配物包括适于口服、直肠、鼻、局部(包括颊和舌下)、阴道或肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内、皮内、鞘内和硬膜外)施用的调配物。调配物可以方便地以单位剂型呈现并且可以通过制药业领域中熟知的任何方法来制备。此类方法包括使活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体缔合的步骤。通常,通过使活性成分与液体载体或精细分散的固体载体或两者均匀且紧密地缔合以及然后在必要时使产物成形来制备调配物。

[0736] 适于口服施用的本发明的调配物可以作为离散单位呈现,如各自含有预定量的活性成分的胶囊、扁囊剂或片剂;作为粉末或颗粒;作为在水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液;或作为水包油液体乳液或油包水液体乳液。活性成分还可以作为大丸剂、药糖剂或糊剂呈现。

[0737] 可以通过压制或模制,任选地用一种或多种辅助成分来制备片剂。压制片剂可以通过在合适的机器中压制任选地与结合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂混合的呈自由流动形式(如粉末或颗粒形式)的活性成分来制备。可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制备模制片剂。片剂可以任选地被包衣或刻痕,并且可以被调配以提供其中的活性成分的缓慢或受控释放。对于眼睛或其它外部组织(例如,口和皮肤)的感染,调配物任选地作为局部软膏或乳膏施用,所述局部软膏或乳膏含有例如0.075至20%w/w(包括介于0.1%与20%之间的范围内的活性成分,增量是0.1%w/w,如0.6%w/w、0.7%w/w等),优选地0.2至15%w/w,并且最优选地0.5至10%w/w的量的活性成分。当调配成软膏时,活性成分可以与石蜡或水可混溶的软膏基质一起使用。可替代地,活性成分可以用水包油乳膏基质调配成乳膏。如果期望,乳膏基质的水相可以包括例如至少30%w/w的多元醇,即具有两个或更多个羟基的醇,如丙二醇、1,3-二醇、甘露醇、山梨醇、甘油和聚乙二醇(包括PEG400)和其混合物。局部调配物可以期望地包括增强活性成分穿过皮肤或其它受影响区的吸收或渗透的化合物。此类经皮渗透增强剂的实例包括二甲基亚砜和相关类似物。

[0738] 本发明的乳液的油相可以由已知成分以已知的方式构成。尽管所述相可以仅包含乳化剂(另外称为利泄剂),但其期望地包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油两者的混合物。任选地,亲水性乳化剂与充当稳定剂的亲脂性乳化剂一起包括在内。还优选包括油和脂肪两者。具有或不具有稳定剂的乳化剂一起构成了所谓的乳化蜡,并且蜡与油和脂肪一起构成了所谓的乳化软膏基质,所述乳化软膏基质形成了乳膏调配物的油性分散相。

[0739] 为调配物选择合适的油或脂肪基于实现所期望的化妆品性质,因为活性化合物在可能用于药物乳液调配物的大多数油中的溶解度非常低。因此,乳膏应该任选地是具有合适稠度的不油腻、不染色和可洗涤的产物以避免从管或其它容器中泄漏。可以使用直链或支链、一元或二元烷基酯,如二异己二酸酯、异鲸蜡醇硬脂酸酯、椰子脂肪酸丙二醇二酯、肉豆蔻酸异丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸2-乙基己酯或称为Crodamol

CAP的支链酯的共混物,后三种是优选的酯。根据所需的性质,这些可以单独使用或组合使用。可替代地,可以使用如白色软石蜡和/或液体石蜡等高熔点脂质或其它矿物油。

[0740] 适于向眼睛局部施用的调配物还包括滴眼剂,其中活性成分溶解或悬浮于合适的载体中,尤其是活性成分的水性溶剂中。活性成分任选地以0.5至20%,有利地0.5至10%,具体地约1.5%w/w的浓度存在于此类调配物中。适于在口中局部施用的调配物包括包含在调味剂基质(通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)中的活性成分的锭剂;包含在惰性基质(如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶)中的活性成分的软锭剂;以及包含在合适的液体载体中的活性成分的漱口水。

[0741] 用于直肠施用的调配物可以作为具有包含例如可可脂或水杨酸酯的合适基质的栓剂呈现。其中载体是固体的适于鼻施用的调配物包括粒度例如在20至500微米的范围内(包括粒度在介于20与500微米之间的范围内,增量是5微米,如30微米、35微米等)的粗粉,其以鼻吸的方式施用,即通过鼻道从靠近鼻子的粉末容器中快速吸入。用于作为例如鼻喷雾剂或滴鼻剂施用的其中载体是液体的合适的调配物包括活性成分的水性或油性溶液。适于气雾剂施用的调配物可以根据常规方法制备,并且可以与其它治疗剂一起递送。

[0742] 适于阴道施用的调配物可以作为阴道栓剂、卫生棉条、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾调配物的形式呈现,所述调配物除了活性成分还含有如本领域已知的适当的载体。

[0743] 适于肠胃外施用的调配物包括水性和非水性无菌注射溶液,所述水性和非水性无菌注射溶液可以含有抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂以及使所述调配物与预期接受者的血液等渗的溶质;以及水性和非水性无菌悬浮液,所述水性和非水性无菌悬浮液可以包括悬浮剂和增稠剂。调配物可以存在于单位剂量或多剂量容器(例如,密封的安瓿和小瓶)中,并且可以储存在仅需要在紧接着使用前添加无菌液体载体(例如,注射用水)的冷冻干燥(冻干)条件下。可以由先前所描述种类的无菌粉末、颗粒和片剂制备临时注射溶液和悬浮液。

[0744] 优选的单位剂量调配物是含有活性成分的如上文所述的每日剂量或单位每日亚剂量、或其适当部分的调配物。

[0745] 应当理解,除了上文具体提及的成分之外,本发明的调配物可以包括与所讨论的调配物类型相关的本领域中的常规的其它药剂,例如适于口服施用的药剂可以包括调味剂。

[0746] 本发明的苯并呋喃衍生物可以用于提供含有一种或多种本发明的苯并呋喃衍生物作为活性成分的控释药物调配物("控释调配物"),其中可以控制和调节活性成分的释放以允许以较低频率给药或改善给定的本发明化合物的药代动力学或毒性特征。可以根据常规方法制备适合于口服施用的其中包含一种或多种本发明的苯并呋喃衍生物的离散单元的控释调配物。

[0747] 本发明的另一个实施例涉及本发明的苯并呋喃衍生物的各种前体或"前药"形式。可能期望将本发明的苯并呋喃衍生物调配成呈本身不具有显著生物活性的化学物种的形式,但当将所述苯并呋喃衍生物递送至动物、哺乳动物或人时,将经受由身体的正常功能,尤其是存在于胃或血清中的酶催化的化学反应,所述化学反应具有释放如本文所定义的化合物的作用。因此,术语"前药"涉及在体内转化成活性药物成分的这些物种。

[0748] 本发明的苯并呋喃衍生物的前药可以具有适于调配者的任何形式,例如酯是非限制性的常见前药形式。然而,在目前情况下,前药可能必然以这样的形式存在,其中共价键

通过存在于靶基因座处的酶的作用而被切割。例如,C-C共价键可以在所述靶基因座处被一种或多种酶选择性地切割,因此,可以使用呈除可易于水解的前体之外的形式的前药,尤其是酯、酰胺等。前药中活性药物成分的对应物可以具有不同的结构,如氨基酸或肽结构、烷基链、糖部分和本领域已知的其它结构。

[0749] 出于本发明的目的,术语"治疗上合适的前药"在本文中被定义为"当与已经施用前药的动物、哺乳动物或人的组织接触时,以在体内转化为治疗活性形式的方式改性的化合物,无论通过单一生物转化还是通过多重生物转化,并且没有不适当的毒性、刺激或过敏应答,并且实现预期的治疗结果"。

[0750] 更具体地,如本文所使用的,术语"前药"涉及如本文所描述的结构式所表示的化合物的无活性或活性显著降低的衍生物,其在体内经受自发或酶促转化以释放化合物的药理学活性形式。关于全面综述,可参考Rautio J.等人,("前药:设计和临床应用(Prodrugs: design and clinical applications)"《自然评论药物发现(Nature Reviews Drug Discovery)》,2008,doi:10.1038/nrd2468)。

[0751] 本发明的代表性苯并呋喃衍生物根据下文所描述的通用合成方法合成并且在以下方案中说明。由于方案是说明性的,因此本发明不应被解释为受方案和实例中所描述的具体化学反应和具体条件的限制。方案中使用的各种起始材料是可商购获得的或者可以通过本领域技术人员熟知的方法制备。变量如本文所定义的并且在本领域技术人员的技能范围内。

[0752] 实例

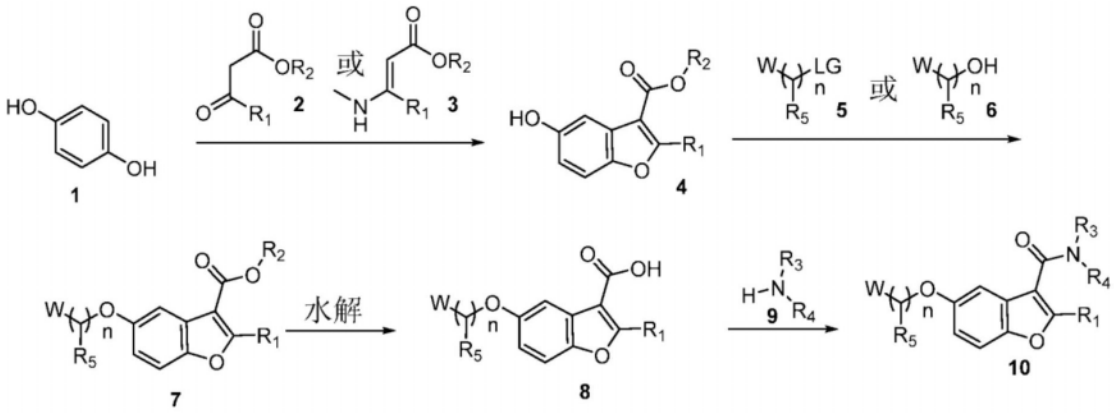
[0753] 以下实例是为了说明本发明的目的而提供的,并且决不应被解释为限制本发明的范围。

[0754] 本发明的代表性化合物可以根据下文所描述的通用合成方法合成并且在以下方案中说明。由于方案是说明性的,因此本发明不应被解释为受方案和实例中所描述的具体化学反应和具体条件的限制。方案中使用的各种起始材料是可商购获得的或者可以通过本领域技术人员所熟知的方法制备。变量如本文所定义的并且在本领域技术人员的技能范围内。

[0755] 本说明书中使用的缩写,具体地在方案和实例中使用的缩写如下:ABC-碳酸氢铵水溶液、ACN-乙腈、AcOH-乙酸、ADDP-1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶、aq.-水溶液、AIBN-偶氮二异丁腈、CAN-硝酸铈铵、COMU-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-吗啉代-碳正离子、六氟磷酸盐、DABCO-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、DAST-二乙氨基三氟化硫、DBU-1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、DCC-N,N'-二环已基碳二亚胺、DCM-二氯甲烷、DEAD-偶氮二甲酸二乙酯、DIA-非对映异构体、DIAD-偶氮二甲酸二异丙酯、DEA-二乙胺、DIPEA-二异丙基-乙胺、DME-1,2-二甲氧基乙烷、DMF-N,N-二甲基甲酰胺、DMSO-二甲基亚砜、DTBAD-偶氮二甲酸叔丁酯、EDCI或EDC-1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)¬碳二亚胺、En-对映异构体、Et2O-二乙醚、EtOH-乙醇、EtOAc-乙酸乙酯、Eq.-当量、FA-甲酸、FCC-快速柱色谱法、h-小时,HATU-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸酯、HPLC-高效液相色谱法、IPA-异丙醇、LAH-氢化锂铝、LG-离去基团、MeOH-甲醇、$MgSO_4$-硫酸镁、min.-分钟、Na_2SO_4-硫酸钠、NBS-N-溴代琥珀酰亚胺、NMP-1-甲基-2-吡咯烷酮、$Pd(PPh_3)_4$-四-(三苯基膦)-钯(0)、$Pd_2(dba)_3$-三(二亚苄基丙酮)二钯、Pet醚-石油醚、PPh3-三苯基膦、

PS-DIEA-负载在聚苯乙烯上的二异丙基-乙胺、PS-PPh3-负载在聚苯乙烯上的三苯基膦、PyBop-苯并三唑-1-基-六氟磷酸盐氧基三吡咯烷磷鎓、PTSA-对甲苯磺酸、RF:前沿比、RM-反应混合物、RP-反相、RT-室温、sat.-饱和、SEM-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基缩醛、SFC-超临界流体色谱法、SPE-固相萃取、TBDMS-叔丁基二甲基甲硅烷基、TBAF-四丁基氟化铵、TBAI-四丁基碘化铵、TEA-三乙胺、THF-四氢呋喃、TFA-三氟乙酸、TLC-薄层色谱法、TPP-三苯基膦、IPA-异丙醇、TMS-三甲基甲硅烷基、T3P-丙基膦酸酐。

[0756] 所关注的化合物具有根据通式(I)的结构,并且本文所描述的所有其它式和其实施例可以如通用化学方案1中所概述的制备。

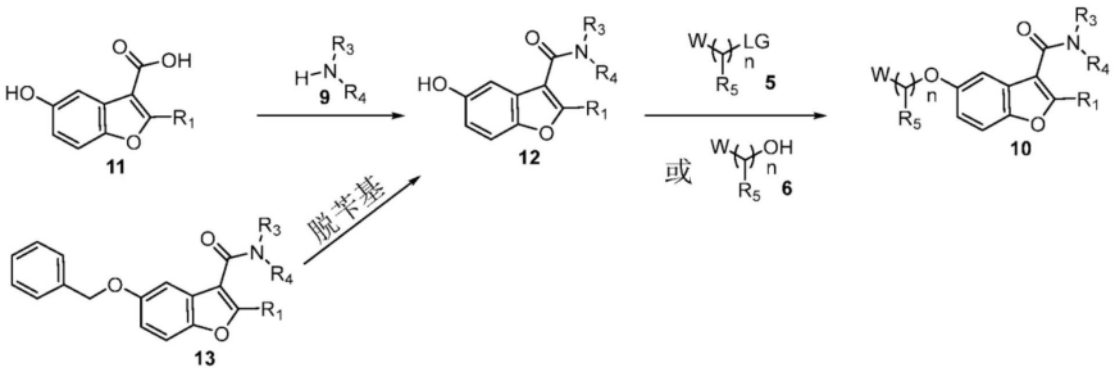
[0757] 

[0758] 方案1:所有W、R1、R3、R4和R5如本发明的化合物所描述的。

[0759] 在0至100℃的范围内的温度下,在存在含路易斯酸(Lewis acid)(例如,氯化钛(IV)、氯化锌(II)等)的极性溶剂(例如,DCM、MeOH、EtOH等)的情况下,可以将式1的对苯醌与式2的酮酯(可商购获得或通过本领域技术人员已知的程序合成)缩合,其中R_2是酯保护基团(例如,甲基、乙基、t-Bu等),以提供式4的中间体。更详细的信息可见于以下参考文献(《生物有机与药物化学(Bioorg.Med.Chem.)》2012,20,4237-4244和FR 1319594)。可替代地,在0至100℃的范围内的温度下,在存在质子酸(例如,三氟乙酸,对甲苯磺酸等)的极性溶剂(例如,DCM、MeOH、EtOH等)的情况下,可以将式1的对苯醌与式3的烯胺(可商购获得或通过本领域技术人员已知的程序合成)反应,以提供式4的中间体。更详细的信息可见于以下参考文献(《杂环化学杂志(J.Heterocyclic Chem.)》2006,43,873)。然后,在0至100℃的范围内的温度下,在有或没有螯合剂(例如,18-冠-6、顺式-抗-顺式-二环已基-18-冠-6等)的情况下,在存在含碱(例如,DIPEA、DBU、三乙胺、Cs_2CO_3等)的极性溶剂(例如,乙腈、DMF、NMP等)的情况下,可以使用式5的中间体(可商购获得或合成)通过亲核取代,将式4的中间体转化成所期望的式7的化合物,其中LG是离去基团。可替代地,在0至100℃的范围内的温度下,在存在含偶氮二甲酸试剂(例如,DEAD、DIAD、ADDP等)和膦(例如,三丁基膦、三苯基膦等)的溶剂(例如,THF、甲苯等)的情况下,还可以将式4的中间体与式6的中间体(可商购获得或合成)反应,以提供所期望的式7的化合物。然后可以通过标准皂化反应将酯衍生物7转化成所期望的式8的化合物。所期望的式10的化合物可以由式8的酸衍生物通过与式9的胺衍生物(可商购获得或通过本领域已知的程序合成或如以下实例中所示)在标准肽偶联条件(例如,DCC、EDCI、HATU、PyBop等)下在极性非质子溶剂(例如,DCM、DMF等)中反应来获得。可替代地,可以通过本领域技术人员已知的程序或如以下实例中所示的程序将式8的羧酸衍生物转化成酰氯衍生物,并且然后通过本领域技术人员已知的程序或如下文实例中所示

的程序与式9的胺反应,以获得所期望的式10的化合物。

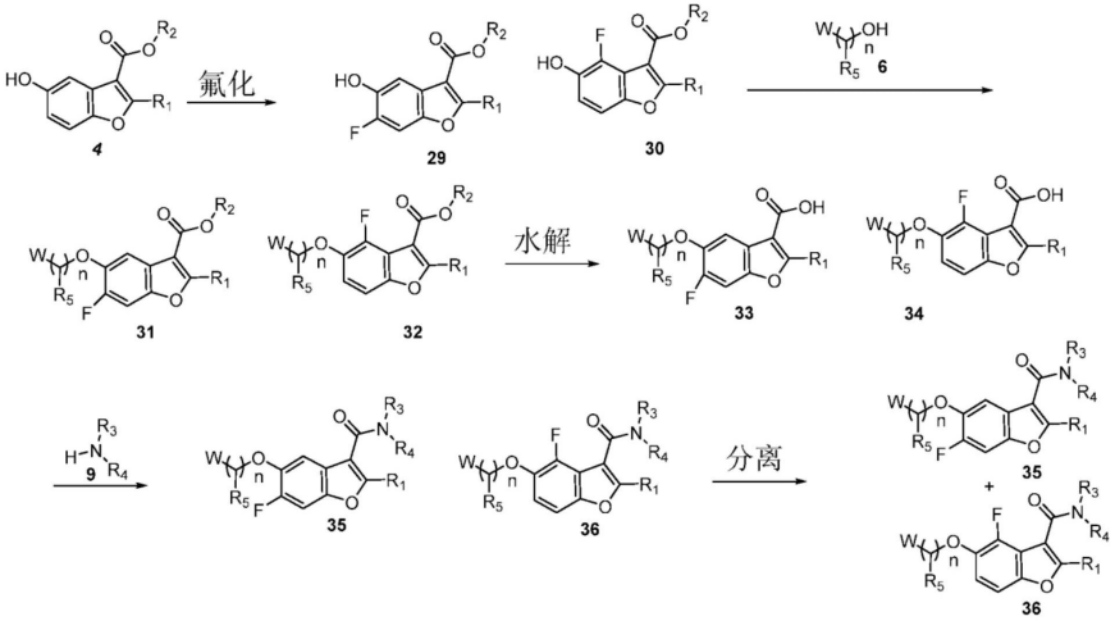
[0760] 在一更具体的实施例中,本发明的化合物可以如在方案2中所描绘的合成。

[0761] 

[0762] 方案2:所有W、R1、R3、R4和R5如本发明的化合物所描述的。

[0763] 在标准肽偶联条件下(例如,DCC、EDCI、HATU、PyBop等),可以将5-羟基-苯并呋喃-3-甲酸衍生物11(可商购获得或通过本领域已知的程序合成或如以下实例所阐述的)与式9的胺衍生物(可商购获得或通过本领域已知的程序合成或如以下实例中所示)在极性非质子溶剂(例如DCM、DMF等)中反应,以提供式12的中间体。可替代地,可以在溶剂(例如,THF、EtOH等)中使用催化剂(更优选地Pd或Pt)通过与还原剂(例如,氢气、甲酸铵、环已二烯等)的氢化反应将式13的化合物(如方案1中所描述的合成)转化成式12的中间体。然后,在0至100℃的范围内的温度下,在有或没有螯合剂(例如,18-冠-6、顺式-抗-顺式-二环已基-18-冠-6等)的情况下,在存在含碱(例如,DIPEA、DBU、三乙胺、Cs_2CO_3等)的极性溶剂(例如,乙腈、DMF、NMP等)的情况下,可以使用式5的中间体(可商购获得或合成)通过亲核取代,将式12的中间体转化成所期望的式10的化合物,其中LG是离去基团。可替代地,在0至100℃的范围内的温度下,在存在含偶氮二甲酸试剂(例如,DEAD、ADDP、DIAD、叔丁基偶氮二甲酸酯等)和膦(例如,三丁基膦、三苯基膦等)的溶剂(例如,THF、甲苯等)的情况下,还可以将式12的化合物与式6的中间体(可商购获得或合成)反应,以提供所期望的式10的化合物。

[0764] 在一更具体的实施例中,本发明的化合物可以如在方案3中所描绘的合成。

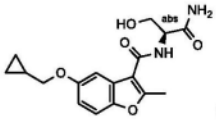
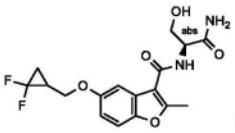
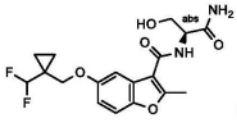
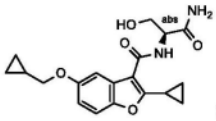
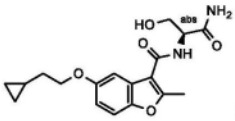
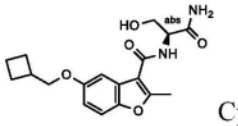
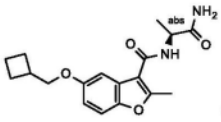
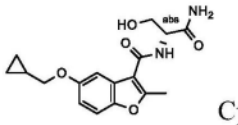
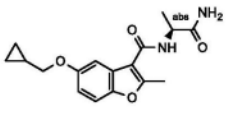
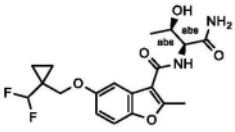
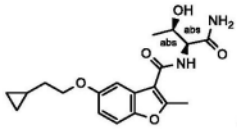
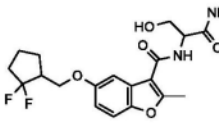
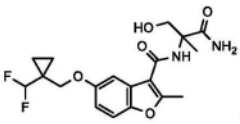
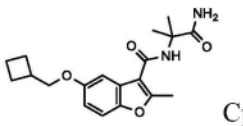
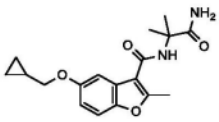
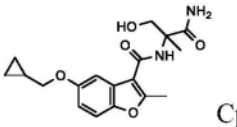
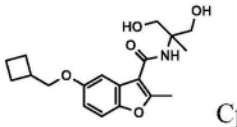
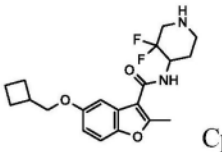
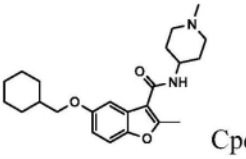
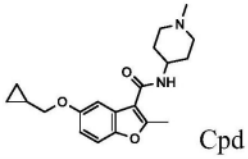
[0765] 

[0766] 方案3:所有W、R1、R3、R4和R5如本发明的化合物所描述的。

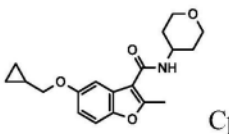
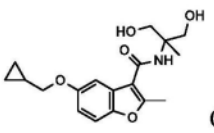
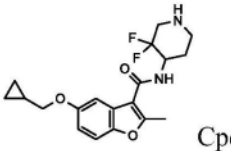
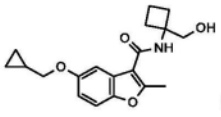
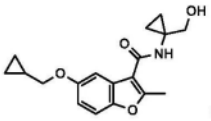
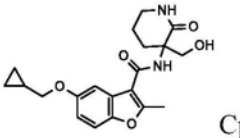
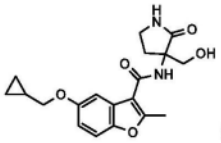
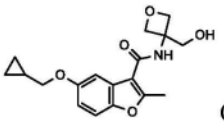
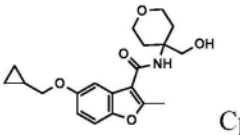
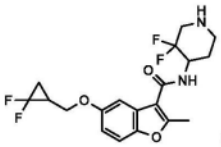
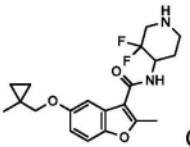
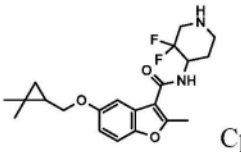
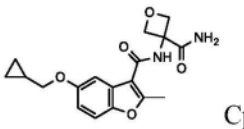
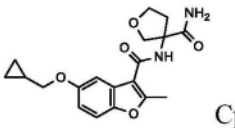
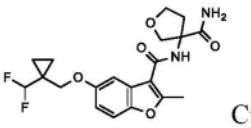
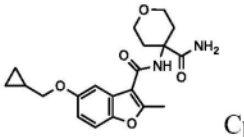
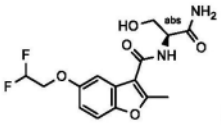
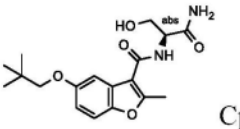
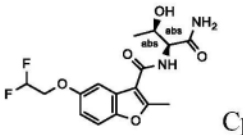
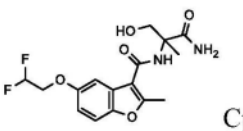
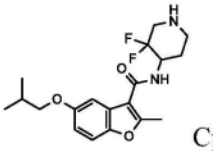
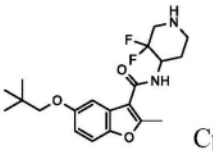
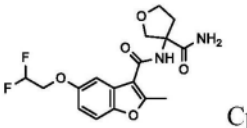
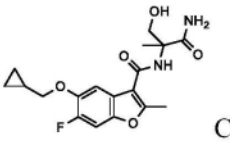
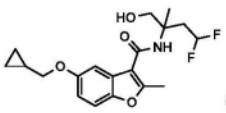
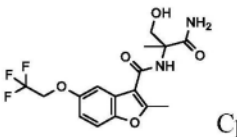
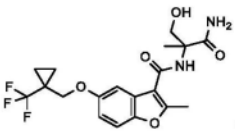
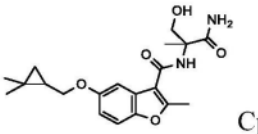
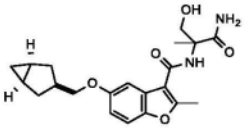
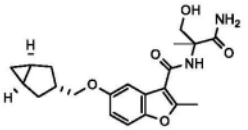
[0767] 可以在溶剂(例如,氯仿、水等)中用合适的卤化剂(例如,溴、N-溴代琥珀酰亚胺等)将式4的中间体卤化,以提供所期望的中间体23。所期望的式26的化合物可以通过与CuCN的Ullmann型反应,随后与式6的中间体(可商购获得或合成)光延型反应(Mitsunobu type reaction)来获得。可替代地,所期望的式26的化合物可以通过与式6的中间体(可商购获得或合成)的光延型反应,随后通过Suzuki反应来获得。然后可以通过标准皂化反应将酯衍生物26转化成所期望的式27的化合物。所期望的式28的化合物可以由式27的酸衍生物通过与式9的胺衍生物(可商购获得或通过本领域已知的程序合成或如以下实例中所示)在标准肽偶联条件(例如,DCC、EDCI、HATU、PyBop等)下在极性非质子溶剂(例如,DCM、DMF等)中反应获得。

[0768] 实例

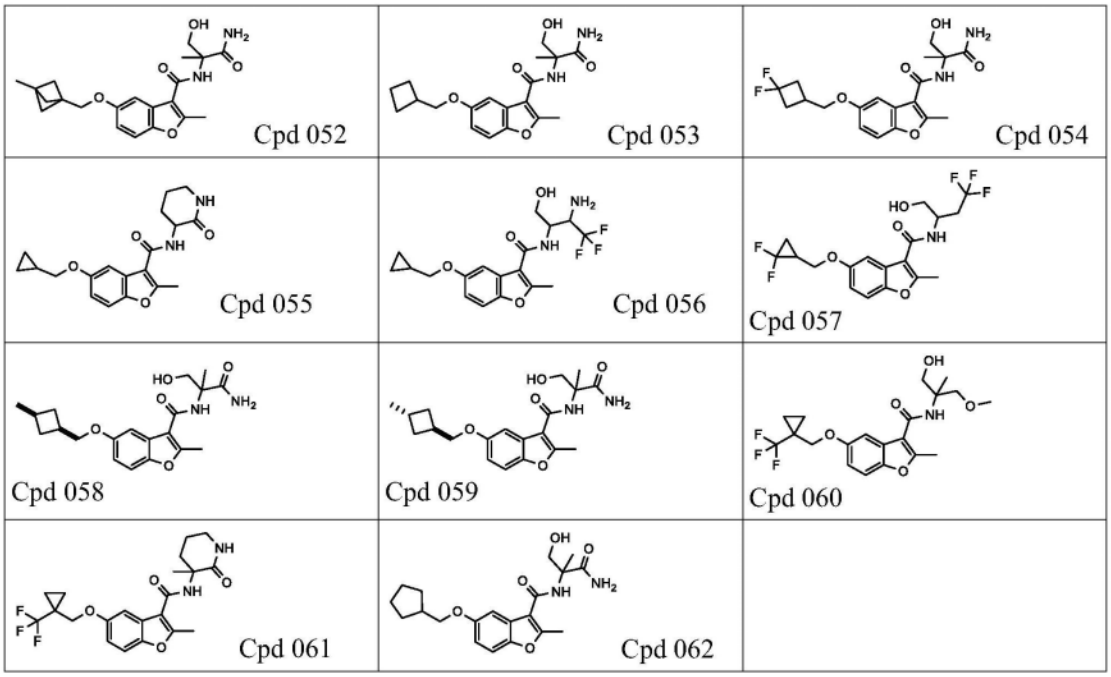
[0769]

结构和**化合物代码**	结构和**化合物代码**	结构和**化合物代码**
 Cpd 001	 Cpd 002	 Cpd 003
 Cpd 004	 Cpd 005	 Cpd 006
 Cpd 007	 Cpd 008	 Cpd 009
 Cpd 010	 Cpd 011	 Cpd 012
 Cpd 013	 Cpd 014	 Cpd 015
 Cpd 016	 Cpd 017	 Cpd 018
 Cpd 019	 Cpd 020	 Cpd 021

[0770]

 Cpd 022	 Cpd 023	 Cpd 024
 Cpd 025	 Cpd 026	 Cpd 027
 Cpd 028	 Cpd 029	 Cpd 030
 Cpd 031	 Cpd 032	 Cpd 033
 Cpd 034	 Cpd 035	 Cpd 036
 Cpd 037	 Cpd 038	 Cpd 039
 Cpd 040	 Cpd 041	 Cpd 042
 Cpd 043	 Cpd 044	 Cpd 045
 Cpd 046	 Cpd 047	 Cpd 048
 Cpd 049	 Cpd 050	 Cpd 051

[0771]



[0772] 上文所描绘的实例是出于说明本发明的目的而提供的,并且决不应被解释为限制本发明的范围。

[0773] 部分A表示化合物的制备,而部分表示药理学实例。

[0774] 部分A

[0775] 所有未明确描述的起始材料均是可商购获得的(供应商的详细信息,例如ABCR公司(ABCR)、阿波罗科技公司(Apollo Scientific)、Combi-Blocks公司(Combi-Blocks)、Enamine公司(Enamine)、FluoroChem公司(FluoroChem)、基质科学公司(MatrixScientific)、梅布里奇公司(Maybridge)、默克公司(Merck)、TCI公司(TCI)等可以在例如SciFinder®数据库中找到)或者其合成已经在专业文献中精确地描述(实验指南可以分别在例如Reaxys®数据库或SciFinder®数据库中找到)或者可以使用本领域技术人员已知的常规方法制备。

[0776] 如果需要,将反应在惰性气氛(主要是氩气和N_2)下进行。所采用试剂的当量数和溶剂的量以及反应温度和时间可以在通过类似方法进行的不同反应之间略微变化。根据每种化合物的特征性质调整后处理和纯化方法,并且对于类似的方法可以略微变化。所制备的化合物的产率未经优化。

[0777] 指示“当量”(“eq.”或“eq”或“equiv.”)意指摩尔当量,“RT”或“rt”意指室温T(23±7℃),“M”是以mol/l指示的浓度,“sol.”意指溶液,“conc.”意指浓缩。溶剂的混合比通常以体积/体积比表示。

[0778] 通过^{1}H-NMR光谱和/或质谱(MS,m/z表示$[M+H]^+$和/或表示$[M-H]^-$)对所有示例性化合物和所选中间产物进行关键分析表征。在某些情况下,其中例如可以形成位置异构体和/或非对映异构体,在一些情况下进行另外的分析,例如,^{13}C NMR和NOE(核欧沃豪斯效应(nuclear overhauser effect))NMR实验。

[0779] 所采用的分析仪器是例如,用于NMR分析的布鲁克(BRUKER)400MHz或布鲁克500MHz机器(Topspin软件),或者使用布鲁克AVANCE 300MHz和400Mhz。对于LC/MS分析,采

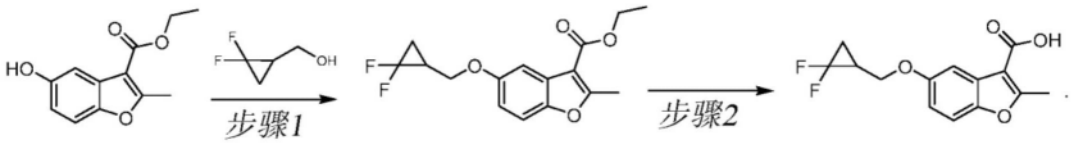
用例如安捷伦(Agilent)1290infinity,Mass:6150SQD(ESI/APCI)或安捷伦1200SERIES,Mass:6130SQD(ESI/APCI)(Chemistation软件)。分析型HPLC例如在沃特世(Empower软件)、安捷伦-1200-ELSD(Chemistation软件)或安捷伦-1260(OpenLAB软件)上进行测量。分析型SFC例如在PIC溶液(软件:SFC PICLAB ONLINE)、沃特世-X5(MASSLYNX软件)或沃特世-UPC2(Empower)上进行。

[0780] 制备型HPLC例如在沃特世2998(Empower软件)或YMC(K-Prep软件)上进行。制备型SFC例如在沃特世,SFC-200(Chromscope或Super chrome软件)、沃特世,SFC-80(Super chrome)或PIC,PIC-175(S10-100软件)上进行。

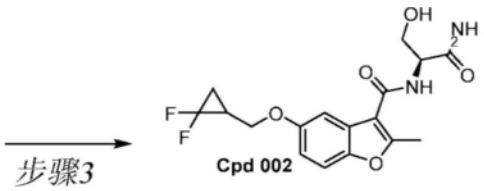
[0781] 如果已知,则绘制含有立体中心的示例化合物的结构并以绝对立体化学命名。在未知绝对立体化学的情况下,化合物可以是外消旋的、非对映异构体的混合物、未知立体化学的纯非对映异构体或未知立体化学的纯对映异构体。Dia 1和Dia 2意指非对映异构体被分离,但立体化学未知。En 1和En 2意指两种对映异构体均被分离,但绝对构型未知。在化合物代码之后未给出后缀意指含有立体中心的化合物分别作为外消旋混合物或非对映异构体的混合物获得,除非化合物的化学名称指定了确切的立体化学

[0782] 实验部分所提及的LC/MS分析在连接到质谱仪质谱仪沃特世3100质量检测器的具有ESI模式的联盟沃特世(Alliance Waters)HPLC(配备有PDA检测器)上进行;或者在连接到质谱仪质量SQD2检测器的具有ESI模式的Acquity UPLC沃特世(配备有PDA检测器)上进行;或者在连接到质谱仪质量Xevo TQS检测器的具有ESI模式的Acquity UPLC沃特世(配备有PDA检测器)上进行。使用柱Acquity BEH(50mm x 2.1mm)1.7μm,其中流动相A是0.05％甲酸水溶液或0.05％ TFA水溶液,并且流动相B是含0.05％甲酸的MeCN或含0.05％ TFA的MeCN。或者使用柱Xbridge C18(75mm x4.6mm)3.5μm,其中流动相A是5mM碳酸氢铵水溶液,并且流动相B是MeCN。

[0783] (2S)-2-({5-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基}甲酰胺基)-3-羟基丙酰胺(Cpd002)的合成。



[0784]



[0785] 步骤1:在0℃下,向5-羟基-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(500mg,2.3mmol)和(2,2-二氟环丙基)甲醇(343mg,3.2mmol)于THF(20mL)中的经搅拌的溶液中添加ADDP(801mg,3.2mmol),并且随后添加Bu_3P(0.7mL,3.181mmol),将RM在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。将RM浓缩,用水(50mL)稀释并用EtOAc(3x 80mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩以得到粗产物。将粗产物使用10％EtOAc/Pet醚作为洗脱液通过Grace快速色谱法纯化,以得到呈无色固体的5-((2,2-二氟环丙基)甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(200mg)。TLC系统:40％乙酸乙酯/pet醚;RF:

0.74。

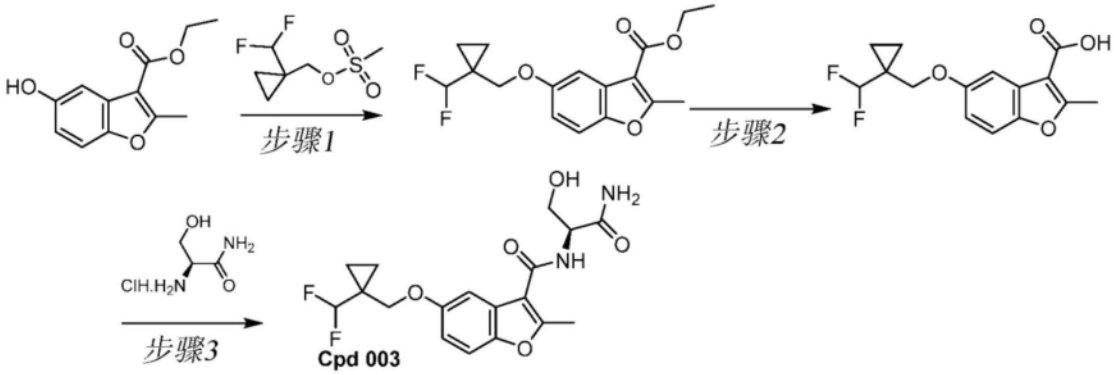
[0786] 步骤2:在0℃下,向5-((2,2-二氟环丙基)甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(1.0g,3.3mmol)于MeOH和THF(1:1,40mL)中的经搅拌的溶液中添加2N NaOH水溶液(4mL)。将RM回流3小时。通过TLC监测反应进程。将RM浓缩,用1N HCl酸化至pH为约2并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到呈灰白色固体的5-((2,2-二氟环丙基)甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸(1.0g)。粗产物无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。TLC系统:80% EtOAc/pet醚;RF:0.28。

[0787] 步骤3:在0℃下,向5-((2,2-二氟环丙基)甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸(500mg,1.8mmol)于DCM(30mL)中的经搅拌的溶液中逐滴添加DIPEA(1.2mL,7.1mmol)、HATU(943mg,2.5mmol)和含(S)-2-氨基-3-羟基丙酰胺(350mg,2.5mmol)的DCM。将RM在室温下搅拌16小时,并通过TLC监测反应进程。将RM用水(50mL)稀释并用EtOAc(2x 100mL)萃取。将合并的有机层用水(30mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩以得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的(2S)-2-({5-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基}甲酰胺基)-3-羟基丙酰胺(Cpd 002)(130mg,25%)。TLC系统:60% EtOAc/per醚;RF:0.31。

[0788] 对Cpd 002的外消旋混合物进行制备型手性SFC,以得到Cpd 002-En1和Cpd 002-En2。

[0789] 按照与Cpd 002所描述的类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当的试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物:Cpd 057-En1、Cpd 057-En2、Cpd 057-En3、Cpd 057-En4。

[0790] (2S)-2-[(5-{[1-(二氟甲基)环丙基]甲氧基}-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基)甲酰胺基]-3-羟基丙酰胺(Cpd003)的合成。

[0791] 

[0792] 步骤1:在室温下,将碳酸铯(1.77g,5.4mmol)添加到5-羟基-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(0.6g,4.0mmol)和(1-(二氟甲基)环丙基)甲烷磺酸甲酯(0.71g,3.5mmol)于ACN(25mL)中的经搅拌的溶液中。将RM加热至70℃,持续16小时。通过TLC监测反应进程。将RM冷却至室温并过滤。将滤液在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物使用5% EtOAc/pet-醚作为洗脱液通过硅胶FCC纯化,以得到呈灰白色固体的5-((1-(二氟甲基)环丙基)甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(0.65g,74%)。TLC系统:30%EtOAc/pet-醚;Rf:0.6。

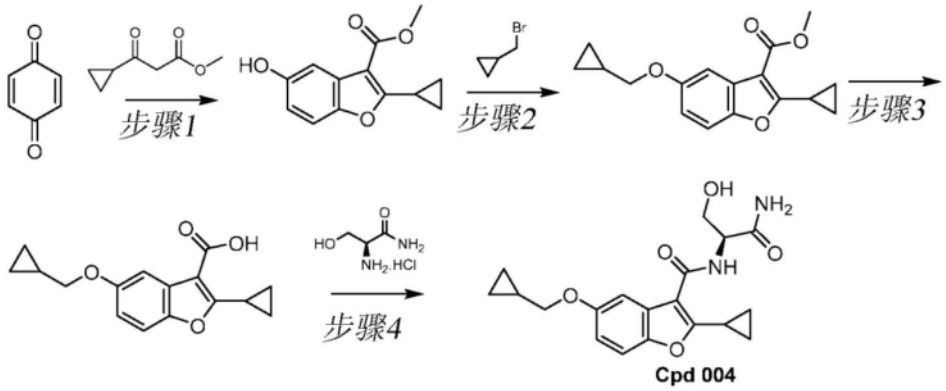
[0793] 步骤2:在室温下,将2N NaOH水溶液(10mL)添加到5-((1-(二氟甲基)环丙基)甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(0.65g,3.0mmol)于MeOH(10mL)和THF(10mL)中的经搅拌的溶液中并将RM搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。将RM用水(20mL)稀释并用1N HCl水溶

液(20mL)酸化,将经沉淀的固体过滤并在减压下干燥,以得到呈灰白色固体的5-((1-(二氟甲基)环丙基)甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸(0.4g,67%)。TLC系统:20% EtOAc/pet-醚;Rf:0.1。

[0794] 步骤3:L-丝酰胺。在室温下,将HCl(142mg,1.0mmol)添加到5-((1-(二氟甲基)环丙基)甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸(200mg,0.67mmol)、HATU(513mg,1.35mmol)和DIPEA(0.37mL,2.0mmol)于DMF(10.0mL)中的经搅拌的溶液中。将RM搅拌2小时。通过TLC监测反应进程。将RM用水(25mL)稀释并用EtOAc(3x25mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物使用0.1% FA水溶液和乙腈作为洗脱液通过反相FCC纯化,以得到呈白色固体的(2S)-2-[(5-{[1-(二氟甲基)环丙基]甲氧基}-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基)甲酰胺基]-3-羟基丙酰胺(Cpd 003)(60mg,23%)。TLC系统:100% EtOAc;Rf:0.20。

[0795] 按照与Cpd 003所描述的类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当的试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物:Cpd 005、Cpd 011、Cpd 012、Cpd 014-En1、Cpd 014-En2、Cpd 036-En1、Cpd 036-En2、Cpd 060-En1、Cpd 060-En2、Cpd 061-En1、Cpd 061-En2。

[0796] (2S)-2-{[2-环丙基-5-(环丙基甲氧基)-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺(Cpd 004)的合成。

[0797] 

[0798] 步骤1:在室温下,向苯酰(1.5g,13.8mmol)于IPA(50ml)中的经搅拌的溶液中添加$ZnCl_2$(9.4g,69.4mmol),并且随后添加3-环丙基-3-氧代丙酸甲酯(7.8g,55.5mmol),并将RM在回流下搅拌6小时,通过TLC监测反应进程。将冰冷的水添加到RM中并用EtOAc(2x300mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物使用硅胶和20% EtOAc/pet醚作为洗脱液通过柱色谱法纯化,以得到呈棕色固体的2-环丙基-5-羟基苯并呋喃-3-甲酸甲酯(800mg,74%)。TLC系统:50% EtOAc/pet-醚;RF:0.63。

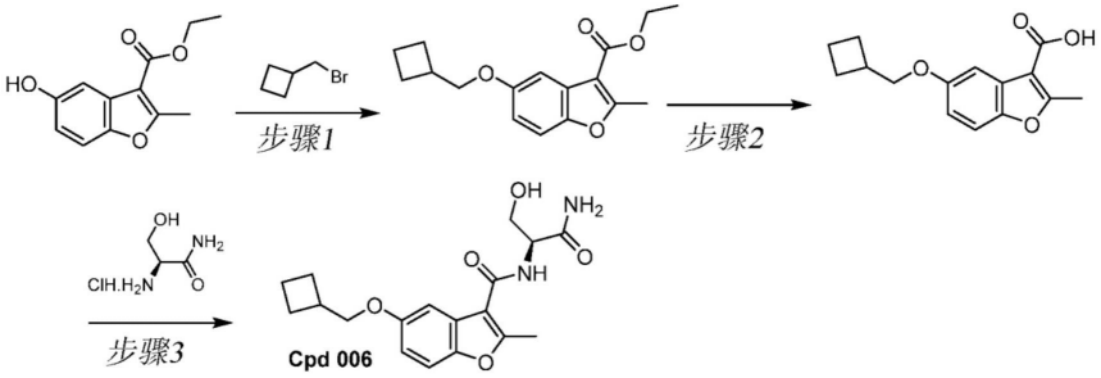
[0799] 步骤2:在0℃下,向2-环丙基-5-羟基苯并呋喃-3-甲酸甲酯(500mg,2.2mmol)于ACN(20mL)中的经搅拌的溶液中添加Cs_2CO_3(0.54g,6.5mmol),并且随后添加(溴甲基)环丙烷(407mg,3.017mmol)。将RM在80℃下搅拌16小时并通过TLC监测反应进程。将RM用水(40mL)稀释并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的萃取物用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物使用10% EtOAc/pet-醚作为洗脱液通过硅胶柱色谱法纯化,以得到呈白色固体的2-环丙基-5-(环丙基甲氧基)苯并呋喃-3-

甲酸甲酯(300mg,51%)。TLC系统:30% EtOAc/pet醚;RF:0.68。

[0800] 步骤3:在室温下,向2-环丙基-5-(环丙基甲氧基)苯并呋喃-3-甲酸甲酯(300mg,1.0mmol)于MeOH:THF(1:1,20mL)中的经搅拌的溶液中添加2N NaOH水溶液(4mL)。将RM在80℃下搅拌16小时并通过TLC监测反应进程。将RM浓缩并用1N HCl水溶液酸化至pH为约2。将经沉淀的固体过滤并在真空下干燥,以得到呈灰白色固体的2-环丙基-5-(环丙基甲氧基)苯并呋喃-3-甲酸(200mg,粗产物)。粗产物无需纯化即可用于下一步骤。TLC系统:10% MeOH/DCM;RF:0.28。

[0801] 步骤4:在室温下,向2-环丙基-5-(环丙基甲氧基)苯并呋喃-3-甲酸(200mg,0.7mmol)于DMF(10mL)中的经搅拌的溶液中添加DIPEA(0.5mL,2.9mmol)、HATU(391g,1.0mmol),并且随后添加(S)-2-氨基-3-羟基丙酰胺盐酸盐(144mg,1.0mmol)。将RM在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。将RM用水(50mL)稀释并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的萃取物用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物使用0.1% FA水溶液和ACN作为洗脱液通过RP色谱法纯化,以得到呈灰白色固体的(2S)-2-{[2-环丙基-5-(环丙基甲氧基)-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺(Cpd 004)(40mg,16%,经2个步骤)。TLC系统:100% EtOAc;RF:0.21。

[0802] (2S)-2-{[5-(环丁基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺(Cpd006)的合成。

[0803] 

[0804] 步骤1:在0℃下,向5-羟基-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(500mg,2.3mmol)于ACN(30mL)中的经搅拌的溶液中添加CS_2CO_3(2.2g,6.8mmol),并且随后添加(溴甲基)环丁烷(677mg,4.5mmol)。将RM在80℃下搅拌16小时。将RM用水(40mL)稀释并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗化合物使用15% EtOAc/pet醚作为洗脱液通过FCC纯化,以得到呈黄色固体的5-(环丁基甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(320mg,48%)。TLC系统:30% EtOAc/Pet醚;RF:0.64。

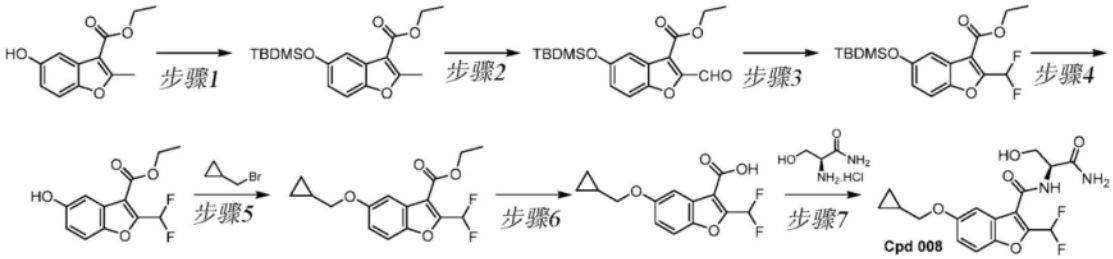
[0805] 步骤2:在室温下,向5-(环丁基甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(300mg,1.0mmol)于MeOH:THF(1:1,40mL)中的经搅拌的溶液中添加2N NaOH水溶液(4mL)。将RM在80℃下搅拌16小时并通过TLC监测反应进程。将RM浓缩,用1N HCl酸化至pH为约2并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的萃取物用盐水溶液(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩以产生呈黄色固体的5-(环丁基甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸(200mg,粗产物)。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。TLC系统:10% MeOH/二氯甲烷;RF:0.25。

[0806] 步骤3:在0℃下,向5-(环丁基甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸(200mg,

0.769mmol)于DMF(20mL)中的经搅拌的溶液中添加DIPEA(0.5mL,3.076mmol)、HATU(787mg,1.076mmol),并且随后添加(S)-2-氨基-3-羟基丙酰胺-HCl(150mg,1.076mmol)。将RM在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。将RM用水(500mL)稀释并用EtOAc(2x 80mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗化合物使用含0.1% FA水溶液的ACN作为洗脱液通过RP色谱法纯化,以得到呈灰白色固体的(2S)-2-{[5-(环丁基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺(Cpd 006)(100mg,41%,经2个步骤)。TLC系统:100% EtOAc;RF:0.34。

[0807] 按照与Cpd 006所描述的类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当的试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物:Cpd 001、Cpd 007、Cpd 009、Cpd 010、Cpd 015、Cpd 016、Cpd 017-En1、Cpd 017-En2、Cpd 018、Cpd 020、Cpd 021、Cpd 022、Cpd 023、Cpd 025、Cpd 026、Cpd 029、Cpd030、Cpd 034、Cpd 035-En1、Cpd 035-En2 Cpd 037、Cpd 046-En1、Cpd 046-En2。

[0808] (2S)-2-{[5-(环丙基甲氧基)-2-(二氟甲基)-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺(Cpd008)的合成。

[0809] 

[0810] 步骤1:在Ar气氛下在0℃下,向5-羟基-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(5.0g,22.7mmol)于DCM(100mL)中的经搅拌的溶液中添加咪唑(3.09g,45.4mmol),随后添加TBDMS-Cl(4.10g,27.2mmol)。将RM温热至室温并搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。将RM倒入水(100mL)中并用DCM(3x100 mL)萃取。将合并的有机层用水(2x 100mL)洗涤,随后用盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将粗产物使用5% EtOAc/pet-醚作为洗脱液通过硅胶FCC纯化,以获得呈淡黄色液体的5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(5.1g,68%)。。TLC系统:20% EtOAc/pet-醚;Rf:0.7。

[0811] 步骤2:在Ar气氛下在室温下,向5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(6.0g,17.9mmol)于1,4-二噁烷(250mL)中的经搅拌的溶液中添加SeO_2(39.8g,358mmol)。将RM加热至120℃并维持搅拌48小时。通过TLC监测反应进程。将RM冷却至室温并过滤。将滤液在减压下浓缩。将粗产物使用2% EtOAc/pet-醚作为洗脱液通过硅胶FCC纯化,以得到呈灰白色固体的5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲酰基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(2.6g,42%)。TLC系统:10% EtOAc/pet-醚;Rf:0.6。

[0812] 步骤3:在Ar气氛下在0℃下,向5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲酰基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(2.6g,7.7mmol)于DCM(100mL)中的经搅拌的溶液中添加DAST(3.0mL,23.3mmol)。使RM温热至室温并搅拌3小时。通过TLC监测反应进程。将RM用DCM(100mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$溶液(100mL)、水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,以得到呈棕色固体的5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(二氟甲基)苯并呋喃-3-甲酸乙酯(2.4g,粗产物)。此粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。TLC系统:10%

EtOAc/pet-醚;Rf:0.7。

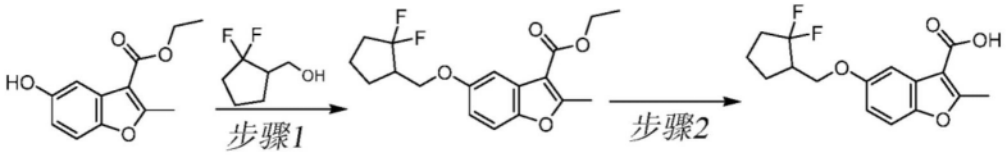
[0813] 步骤4:在Ar气氛下在0℃下,向5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(二氟甲基)苯并呋喃-3-甲酸乙酯(2.4g,6.48mmol)于THF(50mL)中的经搅拌的溶液中添加TBAF(1M于THF中)(12.9mL,12.9mmol)。使RM温热至室温并搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。将RM倒入水(100mL)中,用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,以得到呈棕色稠块状物的2-(二氟甲基)-5-羟基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(1.8g)。此粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。TLC系统:20% EtOAc/pet-醚;Rf:0.3。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ(ppm):9.65(s,1H),7.64-7.54(m,2H),7.36(s,1H),6.99(d,1H),4.37(q,2H),1.38(t,3H)。

[0814] 步骤5:在0℃下,向2-(二氟甲基)-5-羟基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(500mg,1.9mmol)于ACN(20mL)中的经搅拌的溶液中添加Cs_2CO_3(1.9g,5.8mmol),并且随后添加(溴甲基)环丙烷(527mg,3.9mmol)。将RM在80℃下搅拌16小时并通过TLC监测反应进程。将RM用水(40mL)稀释并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的萃取物用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物使用15% EtOAc/pet-醚作为洗脱液通过硅胶柱色谱法纯化,以得到呈淡黄色固体的5-(环丙基甲氧基)-2-(二氟甲基)苯并呋喃-3-甲酸乙酯(400mg,66%)。TLC系统:30% EtOAc/pet醚;RF:0.72。

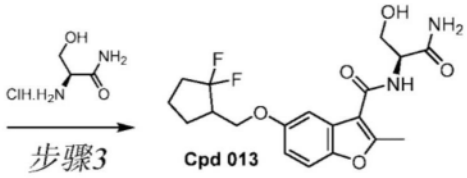
[0815] 步骤6:在0℃下,向5-(环丙基甲氧基)-2-(二氟甲基)苯并呋喃-3-甲酸乙酯(400mg,1.29mmol)于MeOH:THF(1:1,15mL)中的经搅拌的溶液中添加2N NaOH(3ml)。将RM在80℃下搅拌4小时并通过TLC监测反应进程。将RM浓缩,用1N HCl水溶液酸化至pH为约2,并用含5% MeOH的DCM(2x 20mL)萃取。将合并的萃取物经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩,以得到呈灰白色固体的5-(环丙基甲氧基)-2-(二氟甲基)苯并呋喃-3-甲酸(300mg,粗产物)。TLC系统:100% EtOAc;RF:0.25。

[0816] 在0℃下,向5-(环丙基甲氧基)-2-(二氟甲基)苯并呋喃-3-甲酸(300mg,1.1mmol)于DMF(15mL)中的经搅拌的溶液中添加DIPEA(0.7mL,4.2mmol)、HATU(565mg,1.5mmol),并且随后添加(S)-2-氨基-3-羟基丙酰胺盐酸盐(208mg,1.5mmol)。将RM在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。将RM用水(20mL)稀释并用EtOAc(2x 40mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物使用0.1% FA水溶液和ACN作为洗脱液通过RP柱色谱法纯化,以得到呈白色固体的(2S)-2-{[5-(环丙基甲氧基)-2-(二氟甲基)-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺(Cpd 008)(115mg,32%,经2个步骤)。TLC系统:100%EtOAc;RF:0.21。

[0817] 2-({5-[(2,2-二氟环戊基)甲氧基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基}甲酰胺基)-3-羟基丙酰胺(Cpd 013)的合成。



[0818]

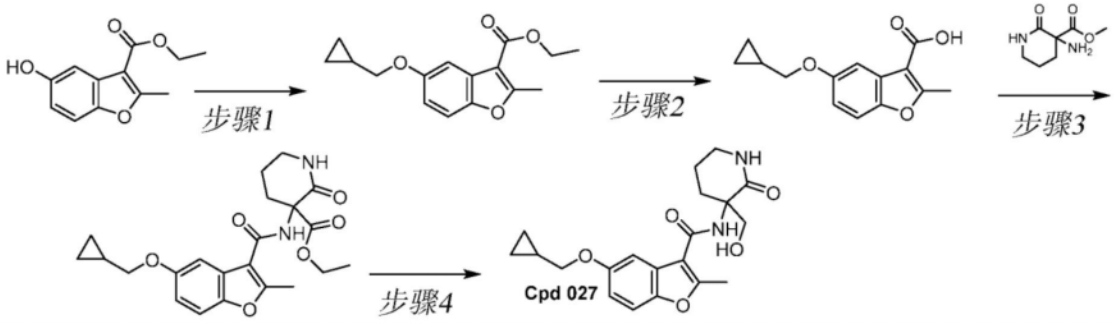


[0819] 步骤1:在室温下,将甲烷磺酰氯(140.8mg,1.2mmol)添加到(2,2-二氟环戊基)甲醇(140mg,1.0mmol)和TEA(312mg,3.1mmol)于DCM(10mL)中的经搅拌的溶液中并将RM在室温下搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。将RM用DCM(150mL)稀释,用水(75mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。在室温下,向于ACN(10mL)中的粗产物中添加5-羟基-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(250mg,1.136mmol)和Cs_2CO_3(1.3g,3.4mmol)。将RM加热至80℃,持续16小时。通过TLC监测反应进程。将RM过滤并将滤液在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物使用0.1% FA水溶液和ACN作为洗脱液通过RP快速色谱法纯化,以得到呈无色液体的5-((2,2-二氟环戊基)甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(60mg,15%)。TLC系统:20% EtOAc/pet醚,RF:0.6。

[0820] 步骤2:在室温下,将NaOH水溶液(2.5N)添加到5-((2,2-二氟环戊基)甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(60mg,0.18mmol)于MeOH(1mL)和THF(1mL)中的经搅拌的溶液中。将RM在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。将RM在真空下蒸发,用水(15mL)稀释并将pH用1N HCl水溶液调节至约5。将经沉淀的固体用EtOAc(2x 50mL)萃取并将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,以得到呈灰白色固体的5-((2,2-二氟环戊基)甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸(60mg)。TLC系统:60% EtOAc/pet醚;RF:0.2。

[0821] 步骤3:在Ar气氛下在室温下,向5-((2,2-二氟环戊基)甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸(60mg,0.19mmol)、HATU(110mg,0.29mmol)和DIPEA(75mg,0.58mmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加L-丝酰胺.HCl(40.8mg,0.29mmol)。将RM在室温下搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。将RM倒入到冰水(50mL)中并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用水(2x 50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物使用0.1% FA水溶液和ACN作为洗脱液通过Grace快速柱色谱法纯化,以得到呈灰白色固体的2-({5-[(2,2-二氟环戊基)甲氧基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基}甲酰胺基)-3-羟基丙酰胺(Cpd 013)(16mg,22%)。TLC系统:100%乙酸乙酯,RF:0.2。

[0822] 5-(环丙基甲氧基)-N-[3-(羟甲基)-2-氧代哌啶-3-基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺(Cpd027)的合成。

[0823] 

[0824] 步骤1:将5-羟基-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(8.0g,36.32mmol)和(溴甲基)环丙烷(9.8g,72.65mmol)于ACN(200mL)中的溶液用Cs_2CO_3(35.5g,108.9mmol)处理。将RM在80℃下搅拌16小时。通过TLC监测反应的进程。完成后,将RM冷却至室温,用水(100mL)淬灭,用EtOAc(2x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发,以得到呈淡黄色胶状物的5-(环丙基甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(9.0g,90%)。其无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.44(s,1H),7.26-7.30(m,1H),6.87-6.90(m,1H),4.40(q,2H),3.85(d,2H),2.73(s,3H),1.32-1.45(t,3H),1.28-1.29(m,1H),0.64-0.67(m,3H),0.38-0.61(m,3H)。

[0825] 步骤2:在室温下,将5-(环丙基甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(9g,32.809mmol)于MeOH:THF:H2O(1:1:1)(30mL)中的溶液用NaOH(3.9g,98.427mmol)处理。将RM在55℃下搅拌16小时。通过TLC监测反应的进程。冷却至室温后,将RM在减压下浓缩,将残余物用水(200mL(稀释并用二乙醚(2x 200mL)萃取。然后将水层用1N HCl酸化(调节为pH=2),将经沉淀的固体过滤并在真空下干燥,以得到呈淡棕色固体的5-(环丙基甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸(7.1mg,88%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:12.89(s,1H),7.46(d,1H),7.33(d,1H),6.91-6.88(m,1H),3.82(d,2H),2.69(s,3H),1.23-1.20(m,1H),0.59-0.57(m,2H),0.56 -0.55(m,2H)。

[0826] 步骤3:在0℃下,向5-(环丙基甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸(350mg,1.422mmol)于DCM(30mL)中的经搅拌的溶液中逐滴添加DIPEA(0.1mL,5.691mmol)、HATU(756mg,1.99mmol)和3-氨基-2-氧代哌啶-3-甲酸甲酯(370mg,1.99mmol)。将RM在室温下搅拌16小时,并通过TLC监测反应进程。将RM用水(50mL)稀释并用EtOAc(3x 40mL)萃取。将合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩以得到粗产物。将粗产物使用15% EtOAc/pet醚作为洗脱液通过Grace快速色谱法纯化,以得到呈淡黄色固体的3-(5-(环丙基甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酰胺基)-2-氧代哌啶-3-甲酸乙酯(200mg,48%)。TLC系统:40% EtOAc/per醚;RF:0.72。

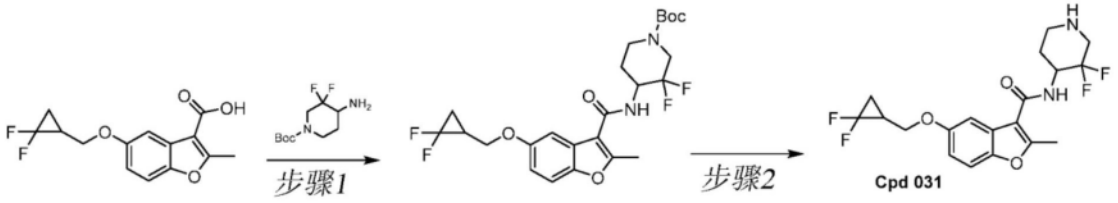
[0827] 步骤4:在0℃下,向3-(5-(环丙基甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酰胺基)-2-氧代哌啶-3-甲酸乙酯(200mg,0.483mmol)于MeOH(25mL)中的经搅拌的溶液中添加$NaBH_4$(91mg,2.4mmol)。将RM在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。将RM浓缩,用水(40mL)稀释并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩以得到粗产物。将粗产物用二乙醚(10mL)研磨,以得到呈淡黄色固体的5-(环丙基甲氧基)-N-[3-(羟甲基)-2-氧代哌啶-3-基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺(Cpd 027)(120mg,67%)。TLC系统:80% EtOAc/pet醚;RF:0.38。

[0828] 对Cpd 027的外消旋混合物进行制备型手性SFC,以得到Cpd 027-En1和Cpd 027-

En2。

[0829] 按照与Cpd 027所描述的类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当的试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物:Cpd 028-En1和Cpd 028-En2。

[0830] 5-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基]-N-(3,3-二氟哌啶-4-基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺(Cpd 031)的合成。

[0831] 

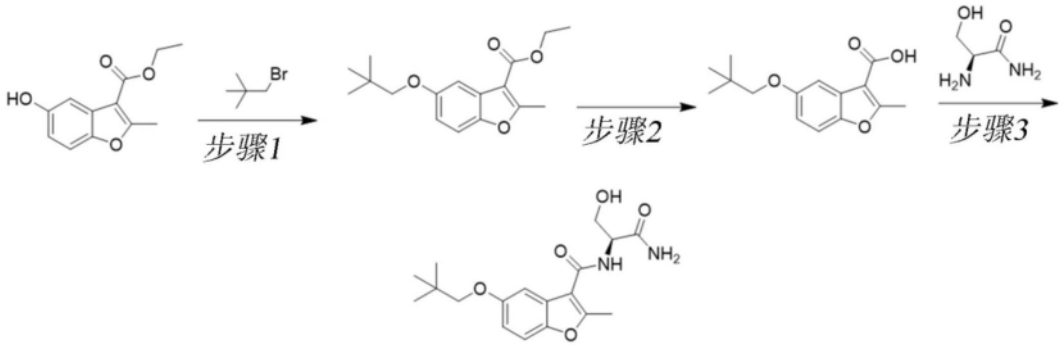
[0832] 步骤1:在0℃下,向5-((2,2-二氟环丙基)甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸(1.0g,3.5mmol)[针对Cpd 002所描述的合成程序]于DCM(40mL)中的经搅拌的溶液中逐滴添加DIPEA(2.4mL,14.2mmol)、HATU(1.8g,4.9mmol)和含4-氨基-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.1g,4.9mmol)的DCM。将RM在室温下搅拌16小时,并通过TLC监测反应进程。将RM用水(50mL)稀释并用EtOAc(2x 100mL)萃取。将合并的有机层用水(40mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩以得到粗产物。将粗产物使用15% EtOAc/pet醚作为洗脱液通过FCC纯化,以得到呈灰白色固体的4-(5-((2,2-二氟环丙基)甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酰胺基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(700mg,52%,经2个步骤)。TLC系统:50% EtOAc/per醚;RF:0.61。

[0833] 步骤2:在0℃下,向4-(5-((2,2-二氟环丙基)甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酰胺基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(700mg,1.2mmol)于DCM(10mL)中的经搅拌的溶液中逐滴添加含4M HCl的1,4-二噁烷(3.5mL)。将RM在室温下搅拌16小时,并通过TLC监测反应进程。将RM用冰水稀释,将pH用饱和$NaHCO_3$溶液调节至约8.0并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的萃取物用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将所述粗产物用二乙醚研磨以得到呈灰白色固体的5-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基]-N-(3,3-二氟哌啶-4-基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺(Cpd 031)(480mg,85%),TLC系统:5% MeOH/二氯甲烷;RF:0.24。

[0834] 对Cpd 031的外消旋混合物进行制备型手性SFC,以得到Cpd 031-En1、Cpd031-En2、Cpd 031-En3和Cpd 031-En4。

[0835] 按照与Cpd 031所描述的类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当的试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物:Cpd 019-En1、Cpd 019-En2、Cpd 024-En1、Cpd 024-En2、Cpd 032-En1、Cpd 032-En2、Cpd 033-En1、Cpd 033-En2、Cpd 033-En3、Cpd 033-En4。

[0836] (2S)-2-{[5-(2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺(Cpd039)的合成。

[0837] 

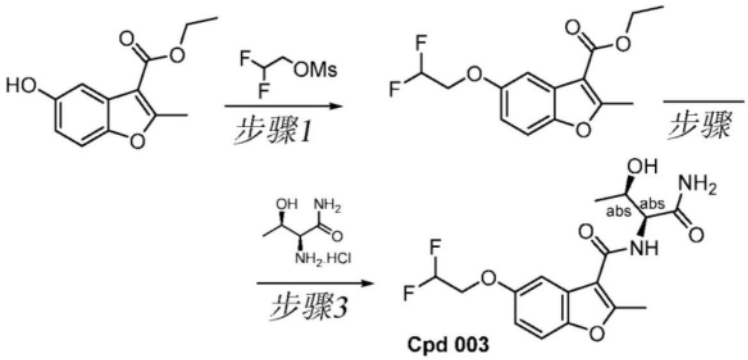
[0838] 步骤1:在0℃下,向5-羟基-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(2.0g,9.09mmol)于二甘醇二甲醚(20mL)中的经搅拌的溶液中添加Cs_2CO_3(11.8g,36.36mmol),并且随后添加1-溴-2,2-二甲基丙烷(5.4g,36.36mmol)。将RM在150℃下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。将RM浓缩,用水(100mL)稀释并用EtOAc(3x 80mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩以得到粗产物。将粗产物使用15%的EtOAc/pet醚作为洗脱液通过Grace快速色谱法纯化,以得到呈灰白色固体的2-甲基-5-(新戊基氧基)苯并呋喃-3-甲酸乙酯(400mg,15%)。TLC系统:40% EtOAc/pet醚;RF:0.68。

[0839] 步骤2:在0℃下,向2-甲基-5-(新戊基氧基)苯并呋喃-3-甲酸乙酯(400mg,1.37mmol)于MeOH和THF(1:1,30mL)中的经搅拌的溶液中添加NaOH水溶液(2N,3.5mL)。将RM回流3小时。通过TLC监测反应进程。将RM浓缩,用1N HCl酸化至pH为约2并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到呈淡黄色固体的粗产物2-甲基-5-(新戊基氧基)苯并呋喃-3-甲酸(250mg)。TLC系统:100% EtOAc;RF:0.28。粗产物无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。

[0840] 步骤3:在0℃下,向2-甲基-5-(新戊基氧基)苯并呋喃-3-甲酸(80mg,0.30mmol)于DCM(10mL)中的经搅拌的溶液中添加DIPEA(0.2mL,1.22mmol)、HATU(159mg,0.42mmol)和(R)-2-氨基-3-羟基丙酰胺盐酸盐(59mg,0.42mmol)。将RM在室温下搅拌16小时,并通过TLC监测反应进程。将RM用水(30mL)稀释并用EtOAc(3x 40mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩以得到粗产物(120mg)。将粗化合物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的((2S)-2-{[5-(2,2-二甲基丙氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丙酰胺(Cpd 039)(35mg,33%);TLC系统:100% EtOAc;RF:0.34。

[0841] 按照与Cpd 039所描述的类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当的试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物:Cpd 055-En1、Cpd 055-En2,

[0842] (2S,3R)-2-{[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丁酰胺(Cpd 040)的合成。

[0843] 

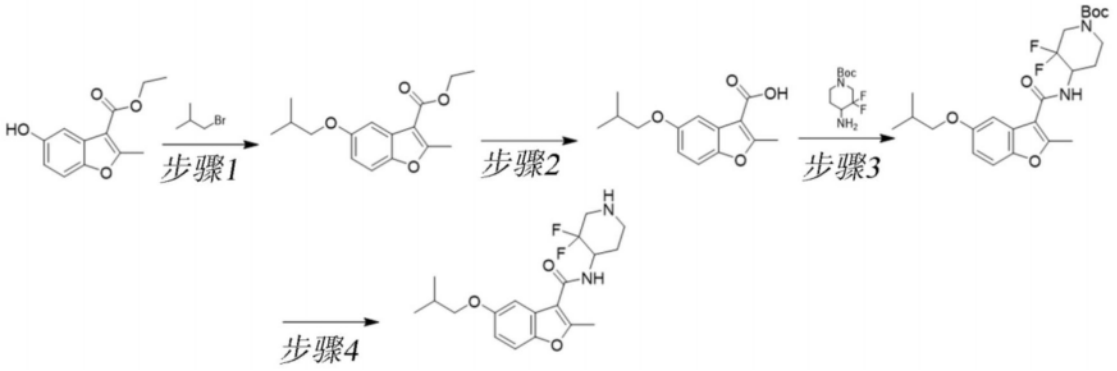
[0844] 步骤1:在室温下,将碳酸铯(17.68g,54mmol)添加到5-羟基-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(6.0g,27.2mmol)和(2,2-二氟乙基甲烷磺酸酯(5.23g,32.6mmol)于DMF(30mL)中的经搅拌的溶液中。将RM在80℃下搅拌并搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。将RM用水(100mL)稀释并用EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,以得到呈棕色固体5-(2,2-二氟乙氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(12.0g,粗产物)。TLC系统:20%EtOAc/pet-醚;Rf:0.6。

[0845] 步骤2:在室温下,将NaOH水溶液(2N,15mL)添加到5-(2,2-二氟乙氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(1.0g,3.5mmol)于MeOH(20mL)和THF(20mL)中的经搅拌的溶液中并在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。将RM用水(30mL)稀释并用1N HCl(20mL)溶液酸化至pH=约2。将经沉淀的固体过滤并在真空下干燥,以得到呈黄色固体的5-(2,2-二氟乙氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸(0.80g,48%,总共3个步骤)。TLC系统:20% EtOAc/pet-醚;Rf:0.3。

[0846] 步骤3:在室温下,将(2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酰胺盐酸盐(126mg,0.82mmol)添加到5-(2,2-二氟乙氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸(150mg,0.58mmol)、HATU(556mg,1.46mmol)和DIPEA(0.3mL,1.75mmol)于DMF(5mL)中的经搅拌的溶液中。将RM在室温下搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。将RM用水(25mL)稀释并将经沉淀的固体过滤。将固体使用0.1% FA水溶液和ACN作为洗脱液通过RP快速柱色谱法纯化,以得到呈白色固体的(2S,3R)-2-{[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基丁酰胺(Cpd 040)(80.1mg,38%)。TLC系统:100% EtOAc;Rf:0.20。

[0847] 按照与Cpd 040所描述的类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当的试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物:Cpd 038、Cpd 041-En1、Cpd 041-En2、Cpd 044-En1和Cpd 044-En2。

[0848] N-(3,3-二氟哌啶-4-基)-2-甲基-5-(2-甲基丙氧基)-1-苯并呋喃-3-甲酰胺(Cpd 042)的合成。

[0849] 

[0850] 步骤1:在0℃下,向5-羟基-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(1.0g,4.54mmol)于ACN(20mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(4.44g,13.62mmol),然后在0℃下在Ar气氛下逐滴添加1-溴-2-甲基丙烷(1.0mL,9.09mmol)。将RM加热至50℃,持续18小时。通过TLC监测反应进程。将RM用水(50mL)稀释并用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用水(1x 50mL)、盐水(1x 50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗产物使用0-20% EtOAc/pet-醚作为洗脱液通过硅胶柱色谱法纯化,以得到呈灰白色固体的5-异丁氧基-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(0.8g,66%)。TLC系统:20% EtOAc/Pet醚;Rf:0.4。

[0851] 步骤2:在室温下,向5-异丁氧基-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(0.8g,2.89mmol)于THF:MeOH:H_2O(1:1:1)(30ml)中的溶液中添加NaOH(0.34g,8.69mmol),然后将RM在50℃下搅拌18小时。通过TLC监测反应进程。将RM浓缩以得到残余物。将残余物用冰水稀释,并将pH用1N HCl水溶液调节至约2以得到固体。将固体过滤并在减压下干燥,以得到呈灰白色固体的5-异丁氧基-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸(0.55g,76%)。TLC系统:10% MeOH/DCM;Rf:0.3。

[0852] 步骤3:在Ar气氛下在0℃下,向5-异丁氧基-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸(0.5g,2.01mmol)和4-氨基-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.71g,3.02mmol)于DCM(50mL)中的溶液中添加DIPEA(1.85mL,10.05mmol),随后添加HATU(1.14g,3.02mmol)。将RM在室温下搅拌2小时。通过TLC监测反应进程。将RM用水(100mL)稀释并用DCM(2x 100mL)萃取。将合并的有机层用水(1x 100mL)、盐水(1x 50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩以得到粗产物,将所述粗产物使用2%MeOH/DCM作为洗脱液通过grace柱色谱法纯化,以得到呈灰白色的3,3-二氟-4-(5-异丁氧基-2-甲基苯并呋喃-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.700g,74%)。TLC系统:10%MeOH/DCM;Rf:0.5。

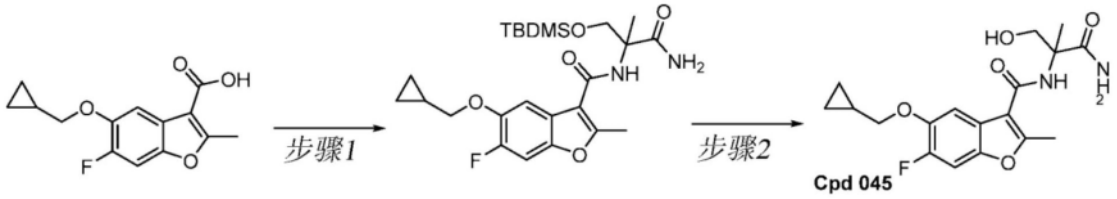
[0853] 步骤4:在0℃下,向3,3-二氟-4-(5-异丁氧基-2-甲基苯并呋喃-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.65g,1.39mmol)于DCM(50ml)中的经搅拌的溶液中在0℃下逐滴添加TFA(1.13ml,13.90mmol)。将RM在室温下搅拌18小时。通过TLC监测反应进程。将RM用冰水稀释,并将pH用$NaHCO_3$饱和水溶液调节至约8。将有机层用盐水溶液洗涤并经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将所述粗产物用二乙醚研磨以得到呈白色固体的N-(3,3-二氟哌啶-4-基)-2-甲基-5-(2-甲基丙氧基)-1-苯并呋喃-3-甲酰胺(Cpd 042)(0.35g,68%)。10% MeOH/DCM;Rf:0.2。

[0854] 对Cpd 042的外消旋混合物进行制备型手性SFC,以得到Cpd 042-En1和Cpd 042-En2。

[0855] 按照与Cpd 042所描述的类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当的试剂(手

性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物:Cpd 043-En1和Cpd 043-En2。

[0856] 2-{[5-(环丙基甲氧基)-6-氟-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基-2-甲基丙酰胺(Cpd045)的合成。

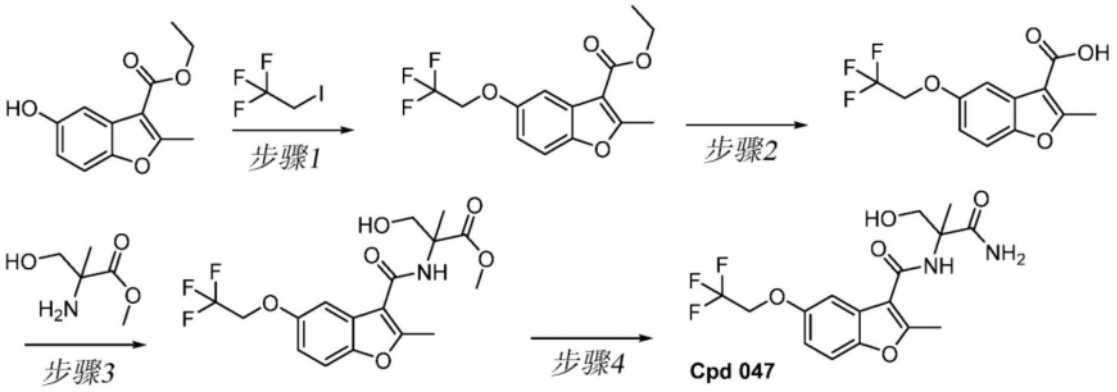
[0857] 

[0858] 步骤1:在0℃下,将HATU(748mg,1.96mmol)和DIPEA(1.31mL,7.57mmol)添加到5-(环丙基甲氧基)-6-氟-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸(400mg,1.51mmol)于DMF(15mL)中的溶液中。10分钟后,在0℃下,将2-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基丙酰胺(404mg,1.74mmol)添加到RM中。将RM在室温下搅拌16小时。然后,将RM用水(50mL)稀释,用EtOAc(3x 30mL)萃取,用饱和碳酸氢钠溶液(30mL)、盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物使用50%EtOAc/pet-醚的梯度通过硅胶FCC纯化,以得到呈淡黄色固体形式的N-(1-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)-5-(环丙基甲氧基)-6-氟-2-甲基苯并呋喃-3-甲酰胺(600mg,82%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δppm:7.68(s,1H),7.63(d,1H),7.53(brs,1H),7.46(t,2H),4.25(d,1H),4.04(q,1H),2.65(s,3H),1.99(s,2H),1.53(s,3H),1.26(t,1H),1.18(t,1H),0.79(s,9H),0.61-0.58(m,2H),0.35-0.32(m,2H),0.09(s,6H)。LCMS:Rt=2.46分钟(92.70%),m/z:479.31$[M+H]^+$。

[0859] 步骤2:将N-(1-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)-5-(环丙基甲氧基)-6-氟-2-甲基苯并呋喃-3-甲酰胺(550mg,1.15mmol)于THF(30mL)中的溶液用TBAF(1M于THF中)(3.45mL,3.45mmol)在室温下处理6小时。然后,将RM用水(30mL)稀释,用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机相用饱和氯化铵溶液(30mL)、碳酸氢钠溶液(30mL)和盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下蒸发。将残余物使用5%MeOH/DCM作为洗脱液通过FCC纯化,并将残余物通过制备型HPLC重新纯化。[制备型HPLC条件:流动相A:10mM乙酸铵(水溶液),流动相B:ACN,柱:X-SELECT C18(20x 250)5μm,流量:15毫升/分钟,方法:(以分钟为单位的T/相对于B的%):0/25、2/25、10/50、12/50、12.1/100、25/100、25.1/25、30/25,溶解度:ACN+THF+水,温度:环境温度]将所期望的级分蒸发并冻干以得到2-{[5-(环丙基甲氧基)-6-氟-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基-2-甲基丙酰胺(Cpd 045)(220mg,52%)。

[0860] 对Cpd 045的外消旋混合物进行制备型手性SFC,以得到Cpd 045-En1和Cpd 045-En2。

[0861] 3-羟基-2-甲基-2-{[2-甲基-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}丙酰胺(Cpd047)的合成。

[0862] 

[0863] 步骤1:在室温下,向5-羟基-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(2.0g,9.081mmol)于ACN(40mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(8.87g,27.24mmol)和1,1,1-三氟-2-碘乙烷(1.98mL,18.16mmol)。将RM在80℃下搅拌16小时。反应完成后,将溶剂在减压下蒸发并将所得残余物用EtOAc(50mL)稀释,用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在还原下浓缩。将粗产物使用5% EtOAc/pet醚的梯度通过硅胶FCC纯化,以得到2-甲基-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯并呋喃-3-甲酸乙酯(1.0g,36%)。

[0864] 步骤2:在室温下,向2-甲基-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯并呋喃-3-甲酸乙酯(1.0g,3.311mmol)于THF/MeOH/H_2O(1:1:1)(30.0mL)中的溶液中添加NaOH(1.325g,33.11mmol)。将RM搅拌3小时。然后,将挥发物在减压下去除,并将残余物用水(10mL)稀释,冷却至0℃并用1N HCl酸化(pH为约4)。将固体过滤,用水(10mL)和己烷(15mL)洗涤。将固体在真空下干燥,以得到呈灰白色固体的2-甲基-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯并呋喃-3-甲酸(500mg,55.11%)。

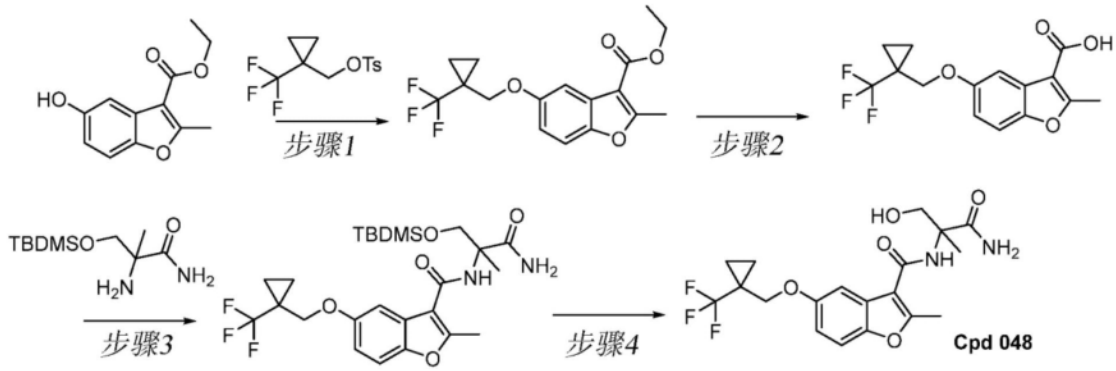
[0865] 步骤3:在0℃下,向2-甲基-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯并呋喃-3-甲酸(500mg,1.825mmol)于DMF(30mL)中的溶液中添加HATU(1.04g,2.737mmol)、DIPEA(1.52mL,9.127mmol)。然后,将2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酸盐酸盐(424.2mg,2.737mmol)添加到RM中并在室温下搅拌16小时。然后,将RM用冰冷的水(30mL)处理,用EtOAc(2x 40mL)萃取,用饱和碳酸氢钠溶液(40mL)、盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将残余物使用2% MeOH/DCM的梯度通过硅胶FCC纯化,以得到呈淡黄色液体的3-羟基-2-甲基-2-(2-甲基-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯并呋喃-3-甲酰胺基)丙酸甲酯(400mg,56%)。

[0866] 步骤4:将3-羟基-2-甲基-2-(2-甲基-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯并呋喃-3-甲酰胺基)丙酸甲酯(400mg,1.027mmol)和7N氨于MeOH(50mL)中的混合物在密封管中在70℃下搅拌24小时。然后,将RM冷却到室温。将挥发物在减压下去除。将化合物通过制备型HPLC纯化。[制备型HPLC条件:流动相A:10mM ABC,流动相B:ACN,柱:X-select C18(19x 250)mm,5μm,流量:16毫升/分钟,方法:(以分钟为单位的T/相对于B的%):0/30、2/30、8/60、12/60、12.1/98、16/98、16.1/30、19/30,溶解度:ACN+THF-水,温度:环境温度。]将所期望的级分蒸发并冻干以得到3-羟基-2-甲基-2-{[2-甲基-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}丙酰胺(Cpd 047)(75mg,19.50%)。

[0867] 对Cpd 047的外消旋混合物进行制备型手性SFC,以得到Cpd 047-En1和Cpd 047-En2。

[0868] 3-羟基-2-甲基-2-[(2-甲基-5-{[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}-1-苯并呋喃-3-

基)甲酰胺基]丙酰胺(Cpd048)的合成。

[0869] 

[0870] 步骤1:在室温下,向4-甲基苯磺酸(1-(三氟甲基)环丙基)甲酯(1.2g,4.078mmol)于ACN(25mL)中的溶液中添加5-羟基-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(897.994mg,4.078mmol)、Cs_2CO_3(3.986g,12.233mmol)和碘化钠(305.59mg,2.039mmol)。将RM在N_2下在60℃下搅拌16小时。然后,将RM通过硅藻土垫过滤,用DCM(2x 20mL)洗涤。将合并的有机层在真空下蒸发。将残余物使用5% EtOAc/pet醚的梯度通过硅胶FCC纯化,以得到呈淡黄色粘状物的2-甲基-5-((1-(三氟甲基)环丙基)甲氧基)苯并呋喃-3-甲酸乙酯(1.3g,93.13%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.44(d,1H),7.30(d,1H),6.86-6.89(dd,1H),4.38-4.43(q,2H),4.14(s,2H),2.74(s,3H),1.42(t,2H),1.25(s,2H),1.12-1.15(m,2H),0.94-0.96(m,2H)。

[0871] 步骤2:向2-甲基-5-((1-(三氟甲基)环丙基)甲氧基)苯并呋喃-3-甲酸乙酯(1.3g,3.798mmol)于THF/MeOH/H_2O(15mL/10mL/5mL)中的溶液中添加氢氧化锂一水合物(1.593g,37.977mmol)。将RM在室温下搅拌16小时。然后,将挥发物在减压下去除。将残余物用冰水(10mL)稀释,用1N HCl溶液酸化(pH为约4)。将经沉淀的固体过滤,用水(10mL)洗涤并在真空下干燥,以得到呈灰白色固体的2-甲基-5-((1-(三氟甲基)环丙基)甲氧基)苯并呋喃-3-甲酸(1.1g,92%)。其可直接用于下一步骤。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:12.95(br s,1H),7.48(d,1H),7.37(d,1H),6.90-6.93(dd,1H),4.13(s,2H),2.70(s,3H),1.07-1.10(m,2H),1.01-1.04(m,2H)。

[0872] 步骤3:在0℃下,向2-甲基-5-((1-(三氟甲基)环丙基)甲氧基)苯并呋喃-3-甲酸(1.1g,3.500mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加HATU(2.662g,7.001mmol)、DIPEA(1.862mL,10.501mmol)和2-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基丙酰胺(1.058g,4.550mmol)并在室温下搅拌2小时。然后,将RM用冰水(50mL)稀释,用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物使用50% EtOAc/Pet醚的梯度通过硅胶FCC纯化,以得到呈淡黄色粘状物的N-(1-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)-2-甲基-5-((1-(三氟甲基)环丙基)甲氧基)苯并呋喃-3-甲酰胺(1.0g,54.04%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:6.89(br s,1H),6.87-6.89(m,1H),5.40(br s,1H),4.47(d,1H),4.11-4.15(m,2H),3.79(d,1H),1.77(s,3H),1.24-1.27(m,3H),0.93(s,9H),0.16(d,6H)。

[0873] 步骤4:在0℃下,向N-(1-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)-2-甲基-5-((1-(三氟甲基)环丙基)甲氧基)苯并呋喃-3-甲酰胺(1g,1.892mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加TBAF(1M于THF中)(5.6mL,5.675mmol)。将RM在室

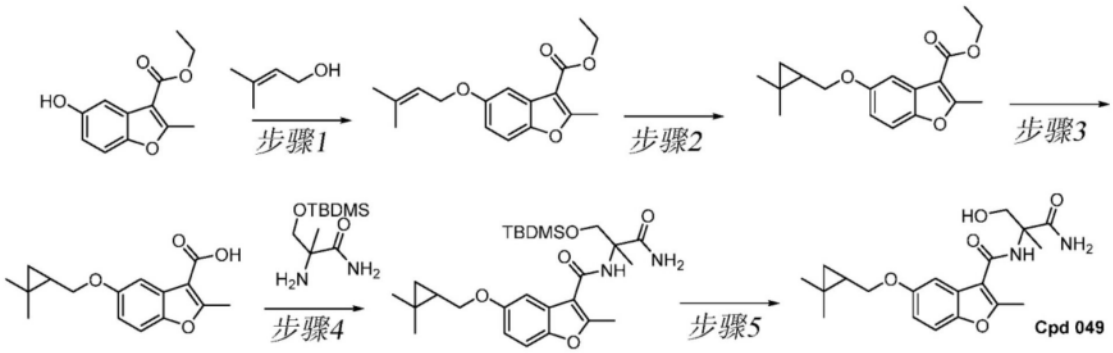
温下搅拌3小时。然后,将RM用水(30mL)稀释,用EtOAc(2x 50mL)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将化合物通过制备型HPLC纯化。[制备型HPLC条件:流动相A:10mM ABC,流动相B:ACN,柱:YMC Triant C18(150x 25)mm,5μm,流量:16毫升/分钟,方法:(以分钟为单位的T/相对于B的%):0/35、2/35、8/65、12/65、12.1/98、14/98、14.1/35、17/35,溶解度:ACN+THF+水,温度:环境温度。]将所期望的级分蒸发并冻干以得到3-羟基-2-甲基-2-[(2-甲基-5-{[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}-1-苯并呋喃-3-基)甲酰胺基]丙酰胺(Cpd 048)(700mg,99.0%)。

[0874] 对Cpd 048的外消旋混合物进行制备型手性SFC,以得到Cpd 048-En1和Cpd 048-En2

[0875] 按照与Cpd 048所描述的类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当的试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物:Cpd 050-En1、Cpd 050-En2、Cpd 051-En1、Cpd 051-En2、Cpd 052-En1、Cpd 052-En2、Cpd 053-En1、Cpd 053-En2、Cpd 054-En1、Cpd 054-En2、Cpd 058-En1、Cpd058-En2、Cpd 059-En1、Cpd 059-En2。

[0876] 2-({5-[(2,2-二甲基环丙基)甲氧基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺(Cpd 049)的合成。

[0877]



[0878] 步骤1:在0℃下,向5-羟基-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(2g,9.08mmol)、3-甲基-2-丁烯-1-醇(1.174mg,13.63mmol)于干THF(30mL)中的溶液中添加ADDP(4.58g,18.17mmol)和TPP(3.67mL,18.17mmol)。将RM在室温下搅拌24小时。然后,将RM用水(50mL)稀释,用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物使用20% EtOAc/pet醚的梯度通过硅胶FCC纯化,以得到呈黄色油状物的2-甲基-5-((3-甲基丁-2-烯-1-基)氧基)苯并呋喃-3-甲酸乙酯(1.6g,61%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.47(d,1H),7.29(d,1H),6.68(dd,1H),5.53(q,1H),4.56(d,2H),4.40(q,2H),3.80(s,3H),1.80(d,3H),1.76(s,3H),1.43(t,3H)。

[0879] 步骤2:在0℃下,向2-甲基-5-((3-甲基丁-2-烯-1-基)氧基)苯并呋喃-3-甲酸乙酯(1.5g,5.20mmol)于干DCM(20mL)中的溶液中添加1.0M二乙基锌于己烷(20mL,20.82mmol)中的溶液。然后,在20分钟的时间段内缓慢添加二碘甲烷(2.1mL,26.02mmol)。将RM在室温下搅拌16小时。然后,将RM用饱和氯化铵溶液(50mL)淬灭,用DCM(3x 40mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将残余物使用20% EtOAc/pet醚的梯度通过硅胶FCC纯化,以得到呈黄色油状物的5-((2,2-二甲基环丙基)甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(1g,63.58%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.47(d,1H),7.29(d,1H),6.89(dd,1H),4.40(q,2H),4.12(q,1H),3.88(q,1H),2.74(s,3H),1.44(t,3H),1.11(s,

3H),1.09(s,3H),0.92(q,1H),0.60(q,1H),0.26(t,1H)。

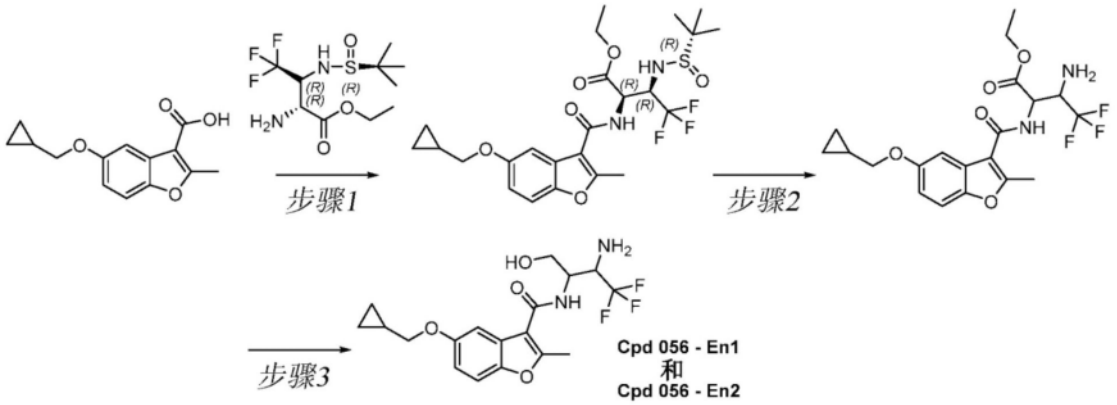
[0880] 步骤3:在0℃下,向5-((2,2-二甲基环丙基)甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(1g,3.31mmol)于THF和甲醇(4:1)(25mL)中的溶液中添加氢氧化锂一水合物(0.83g,19.85mmol)于水(5mL)中的溶液。将RM在室温下搅拌24小时。然后,将溶剂在减压下去除。将残余物用水(20mL)稀释,用10%柠檬酸酸化(PH为约4),用含10% MeOH的DCM(3x 40mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以得到呈灰白色固体的5-((2,2-二甲基环丙基)甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸(550mg,60%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ ppm:7.50(d,1H),7.32(d,1H),6.90(dd,1H),4.16(q,1H),3.90(q,1H),2.79(s,3H),1.15-1.09(m,7H),0.60(s,1H),0.29(s,1H)。

[0881] 步骤4:在0℃下,向5-((2,2-二甲基环丙基)甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸(550mg,2.0mmol)于DMF(15mL)中的溶液中添加HATU(991mg,2.60mmol)、DIPEA(1.74mL,10.03mmol)和2-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基丙酰胺(558mg,2.40mmol)。将RM在室温下搅拌20小时。然后,将RM用水(50mL)稀释,用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物使用50% EtOAc/pet醚的梯度通过硅胶FCC纯化,以得到呈淡黄色粘状物的N-(1-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)-5-((2,2二甲基环丙基)甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酰胺(700mg,71%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ ppm:7.33(d,1H),7.31(d,1H),7.02(bs,1H),6.88(dd,1H),5.29(s,1H),4.45(d,1H),4.13(q,1H),3.79(d,1H),2.72(q,3H),2.04(t,2H),1.76(s,3H),1.12(t,1H),1.11(s,3H),1.09(s,3H),0.92(2,9H),0.58(q,1H),0.26(t,1H),0.16(d,6H)。

[0882] 步骤5:在室温下,向N-(1-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)-5-((2,2-二甲基环丙基)甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酰胺(650mg,1.33mmol)于THF(30.0mL)中的溶液中添加TBAF(1M于THF中)(3.32mL,3.32mmol)。将RM搅拌3小时。然后,将RM用水(100mL)稀释,用EtOAc(2x 100mL)萃取。将合并的有机相用饱和氯化铵溶液(100mL)、$NaHCO_3$饱和溶液(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下蒸发。将化合物通过制备型HPLC纯化。[制备型HPLC条件:流动相:10mM ABC水溶液,流动相B:ACN,柱:YMC TRIART C18(150X 25mm),10μm,流量:20毫升/分钟,方法:(以分钟为单位的T/相对于B的%):0/25、2/25、10/55、16/55、16.10/98、19/98、19.10/25、22/25,溶解度:ACN+水+THF,温度:室温。]将所期望的级分蒸发并冻干以得到2-({5-[(2,2-二甲基环丙基)甲氧基]-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基}甲酰胺基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺(Cpd 049)(350mg,72%)。

[0883] 对Cpd 049的外消旋混合物进行制备型手性SFC,以得到Cpd 048-En1、Cpd 048-En2、Cpd 048-En3和Cpd 048-En4。

[0884] N-[(2)-3-氨基-4,4,4-三氟-1-羟基丁-2-基]-5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-甲酰胺(Cpd056-En1)和(Cpd056-En2)的合成。

[0885] 

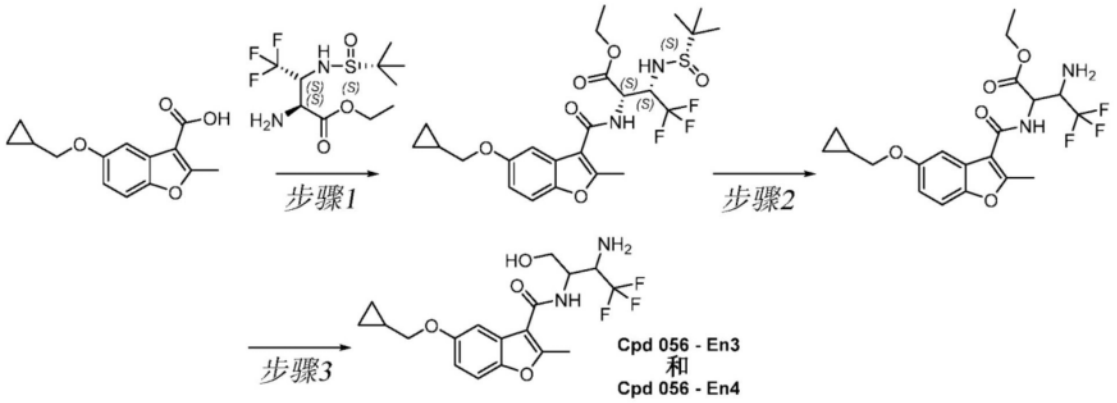
[0886] 步骤1:在0℃下,向5-(环丙基甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸(650mg,2.639mmol)于DMF(7.0mL)中的经搅拌的溶液中添加PyBOP(2.060g,3.959mmol)、DIPEA(1.38mL,7.918mmol)。将RM搅拌15分钟,然后添加(2R,3R)-2-氨基-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-4,4,4-三氟丁酸乙酯(1.205g,3.959mmol)。将RM在室温下搅拌16小时。。然后,将RM用冰冷的水(50mL)稀释,用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$溶液(15mL)、盐水(15mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物使用25% EtOAc/pet醚的梯度通过硅胶FCC纯化,以得到呈淡棕色粘状物的(2R,3R)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-(5-(环丙基甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酰胺基)-4,4,4-三氟丁酸乙酯(860mg,61%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δppm:7.34(d,1H),6.94(dd,1H),6.80(d,1H),5.34(d,1H),4.33-4.29(m,1H),4.15-4.11(m,2H),3.85(d,2H),2.71(d,3H),2.04(s,1H),1.37-1.31(m,1H),1.29-1.24(s,12H),1.92(t,1H),0.65-0.63(m,2H),0.36-0.34(m,2H)。

[0887] 步骤2:在0℃下,向(2R,3R)-3-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-(5-(环丙基甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酰胺基)-4,4,4-三氟丁酸乙酯(760mg,0.142mmol)于1,4-二噁烷(7.0mL)中的经搅拌的溶液中添加含4M HCl的二噁烷(1.4mL)。将RM在室温下搅拌2小时。完成后,将RM浓缩。将残余物用冰冷的水(5mL)稀释,用$NaHCO_3$水溶液碱化(pH为约8),用含10% MeOH的DCM(2x 30mL)萃取,经无水Na_2SO_4干燥并在减压下蒸发,以得到淡棕色粘状物的3-氨基-2-(5-(环丙基甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酰胺基)-4,4,4-三氟丁酸乙酯(470mg,76.92%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δppm:7.33(d,1H),7.28(d,1H),6.91-6.89(dd,1H),6.73(d,1H),5.24-5.21(dd,1H),4.34-4.25(m,2H),3.98-3.92(m,1H),3.85(d,2H),2.71(s,3H),1.32-1.21(m,4H),0.67-0.62(m,2H),0.38-0.34(m,2H)。

[0888] 步骤3:在0℃下,向3-氨基-2-(5-(环丙基甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酰胺基)-4,4,4-三氟丁酸乙酯(470mg,1.097mmol)于MeOH(6.0mL)中的经搅拌的溶液中添加$NaBH_4$(121.875mg,3.291mmol)。将RM在室温下搅拌4小时。然后,将RM浓缩。将残余物用冰冷的水(10mL)稀释,将经沉淀的固体过滤并干燥。将残余物通过制备型HPLC纯化。[制备型HPLC条件:流动相:0.1% FA水溶液,流动相B:ACN,柱:PRINCETON SPHERE C18(250x 21.2)mm,5μm,流量:17毫升/分钟,方法:(以分钟为单位的T/相对于B的%):0/30、2/30、10/50、16/50、16.1/100、19/100、19.1/30、22/30,溶解度:ACN+水,温度:室温。]将所期望的级分蒸发并冻干以得到呈灰白色固体的(Cpd056-En1)(45mg,64%)和呈灰白色固体的(Cpd 056-En2)(8.1mg,15%)。

[0889] N-[(2)-3-氨基-4,4,4-三氟-1-羟基丁-2-基]-5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-1-苯

并呋喃-3-甲酰胺(Cpd056-En3)和(Cpd 056-En4)的合成。

[0890] 

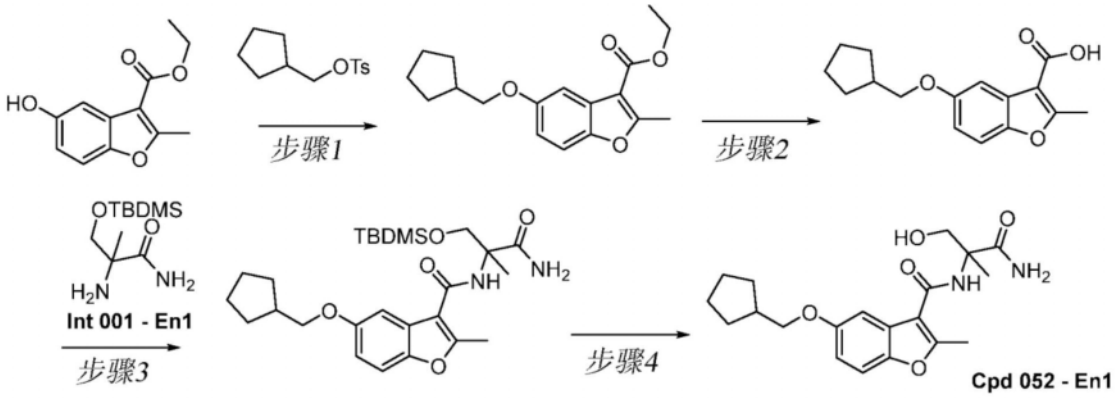
[0891] 步骤1:在0℃下,向5-(环丙基甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸(650mg,2.639mmol)于DMF(7.0mL)中的溶液中添加PyBOP(2.060g,3.959mmol)、DIPEA(1.383mL,7.918mmol)。将RM搅拌15分钟。然后,将(2S,3S)-2-氨基-3-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-4,4,4-三氟丁酸乙酯(1.20g,3.959mmol)添加到RM中。将RM在室温下搅拌16小时。然后,将RM用冰冷的水(30mL)稀释,用EtOAc(2x 20mL)萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$溶液(15mL)、盐水(15mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物使用18%EtOAc/pet醚的梯度通过硅胶FCC纯化,以得到呈淡黄色固体的(2S,3S)-3-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-(5-(环丙基甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酰胺基)-4,4,4-三氟丁酸乙酯(850mg,产率:60%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δppm:7.48(d,1H),7.20(d,1H),6.93-6.90(dd,1H),6.07(d,1H),5.31-5.27(m,1H),4.69-4.63(m,1H),4.21-4.02(m,2H),3.82(d,2H),2.58(s,3H),1.27-1.21(m,3H),1.19(s,9H),0.59-0.56(m,2H),0.33(s,2H)。

[0892] 步骤2:在0℃下,向(2S,3S)-3-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-(5-(环丙基甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酰胺基)-4,4,4-三氟丁酸乙酯(730mg,1.371mmol)于1,4-二噁烷(8.0mL)中的经搅拌的溶液中添加含4M HCl的1,4-二噁烷(1.37mL,5.483mmol)。将RM在室温下搅拌2小时。然后,将RM在减压下浓缩。将残余物用冰冷的水(10mL)稀释,用$NaHCO_3$溶液碱化(pH为约8),用含10% MeOH的DCM(2x 10mL)萃取,经Na_2SO_4干燥并在减压下蒸发,以得到淡棕色粘状物的3-氨基-2-(5-(环丙基甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酰胺基)-4,4,4-三氟丁酸乙酯(450mg,76%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δppm:7.35(d,1H),7.30-7.28(m,1H),6.94-6.91(dd,1H),6.74(d,1H),5.26-5.23(dd,1H),4.36-4.31(m,2H),3.98-3.96(m,1H),3.87(d,2H),3.72(s,1H),2.73(d,3H),1.37-1.31(t,3H),0.68-0.64(m,2H),0.40-0.37(m,2H)。

[0893] 步骤3:在0℃下,向3-氨基-2-(5-(环丙基甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酰胺基)-4,4,4-三氟丁酸乙酯(450mg,1.05mmol)于MeOH(5.0mL)中的经搅拌的溶液中添加$NaBH_4$(116.9mg,3.291mmol)。将RM在室温下搅拌4小时。然后,将RM浓缩。将残余物用冰冷的水(10.0mL)稀释,将经沉淀的固体过滤并干燥。将残余物通过制备型HPLC纯化。[制备型HPLC条件:流动相:0.1% FA水溶液,流动相B:ACN,柱:PRINCETON SPHERE C18(250x 21.2)mm,5μm,流量:17毫升/分钟,方法:(以分钟为单位的T/相对于B的%):0/30、2/30、10/50、13/50、13.1/98、18/98、18.1/30、22/30,溶解度:ACN+水+DMSO+THF,温度:室温。]将所期望的级分蒸发并冻干以得到呈灰白色固体的(Cpd 056-En3)(60mg,59%)和呈灰白色固体的

(Cpd 056-En4)(4.5mg,7%)。

[0894] 2-{[5-(环戊基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基-2-甲基丙酰胺(Cpd062-En1)的合成。

[0895] 

[0896] 步骤1:在室温下,向5-羟基-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(3g,13.622mmol)于ACN(60mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(13.315g,40.867mmol)和4-甲基苯磺酸环戊基甲酯(5.197g,20.434mmol)。将RM在80℃下搅拌16小时。然后,将RM在减压下浓缩。将残余物用EtOAc(50mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$溶液(50mL)、盐水溶液(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物使用10% EtOAc/pet醚的梯度通过硅胶FCC纯化,以得到5-(环戊基甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(3.5g,85%)。

[0897] 步骤2:在室温下,向5-(环戊基甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸乙酯(3.5g,11.575mmol)于MeOH/THF/H_2O(1:1:1)(60mL)中的溶液中添加NaOH(4.630g,115.752mmol)。将RM在室温下搅拌16小时。然后,将挥发物在减压下去除。将残余物用1NHCl水溶液酸化(pH为约4)。将固体过滤,用水(50mL)洗涤并干燥,以得到呈灰白色固体的5-(环戊基甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸(2.2g,69%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.49(d,1H),7.33(d,1H),6.91-6.88(m,1H),3.91(d,2H),2.79(s,3H),2.41-2.37(m,1H),1.89-1.66(d,2H),1.66-1.58(m,4H),1.45-1.38(m,3H)。

[0898] 步骤3:在0℃下,向5-(环戊基甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸(300mg,1.094mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加HATU(623.369mg,1.640mmol)、DIPEA(0.536mL,3.281mmol)和2-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基丙酰胺(Int 001-En1)(279.574mg,1.203mmol)。将RM在室温下搅拌16小时。然后,将RM用冰冷的水(20mL)稀释,用EtOAc(2x 20mL)萃取。将合并的有机相用饱和$NaHCO_3$溶液(20mL)、盐水溶液(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发,以得到呈淡黄色粘状物的N-(1-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)-5-(环戊基甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酰胺(470mg,88%)。

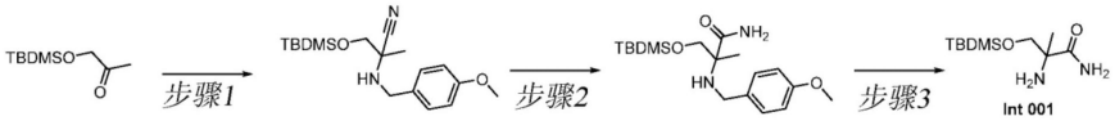
[0899] 步骤4:在0℃下,向氟化氢吡啶(1.681mL,9.617mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加吡啶(2.181mL,9.617mmol)。将RM搅拌10分钟。10分钟后,将N-(1-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)-5-(环戊基甲氧基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酰胺(470mg,0.962mmol)于THF(5.0mL)中的溶液添加到RM中。将RM在室温下搅拌16小时。然后,将RM用冰水(10mL)稀释,用EtOAc(10mL)萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$溶液(10mL)、盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将化合物通过制备型

HPLC纯化。[制备型HPLC条件:流动相:10mM ABC水溶液,流动相B:ACN,柱:X-Select CSH C18(250x 19)mm,5μm,流量:17毫升/分钟,方法:(以分钟为单位的T/相对于B的%):0/50、2/50、9/80、9.02/100、18/100、18.02/50、21/50,溶解度:ACN+水+THF,温度:室温。]将所期望的级分蒸发并冻干以得到呈灰白色固体的2-{[5-(环戊基甲氧基)-2-甲基-1-苯并呋喃-3-基]甲酰胺基}-3-羟基-2-甲基丙酰胺(Cpd 062-En1)(245mg,67%)。

[0900] 按照与Cpd062-En1所描述的类似的方式(使用本领域技术人员已知的适当的试剂(手性或外消旋)和纯化方法(包括手性HPLC或手性SFC))制备以下化合物:Cpd062-En2。

[0901] 用于合成Cpd的小合成中间体的合成

[0902] 2-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基丙酰胺(Int001)的合成。

[0903] 

[0904] 步骤1:在室温下,向1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙-2-酮(20g,106.19mmol)于EtOH(100mL)中的溶液中添加(4-甲氧基苯基)甲胺(15.261mL,116.81mmol)、TMSCN(15.94mL,127.42mmol)和NH_4Cl(1.704g,31.857mmol)。将RM在80℃下搅拌16小时。然后,将挥发物在减压下蒸发。将残余物用EtOAc(200mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$(100ml)、盐水溶液(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物使用10% EtOAc/pet醚的梯度通过硅胶FCC纯化,以得到呈淡黄色液体的3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基丙腈(20g,56.30%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δppm:7.25(d,2H),6.88(d,2H),3.72(s,5H),3.65-3.75(m,1H),3.45-3.51(m,1H),2.74-2.77(m,1H),1.36(s,3H),0.87(s,9H),0.77(m,6H)。

[0905] 步骤2:在0℃下,向3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基丙腈(10g,29.940mmol)于DMSO(70mL)中的溶液中添加K_2CO_3(28.966g,209.581mmol)和H_2O_2(14.041mL,598.802mmol)。将RM在室温下搅拌16小时。然后,将RM物冷却至室温,用冰冷的水(100mL)淬灭。将水层用二乙醚(3x 100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物使用40至50% EtOAc/pet醚的梯度通过硅胶FCC纯化,以得到呈淡黄色液体的3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基丙酰胺(3.8g,36%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δppm:7.25(d,2H),7.24(brs,1H),7.07(brs,1H),6.86(d,2H),3.72(s,3H),3.68-3.71(m,1H),3.56-3.59(m,1H),3.51(d,2H),2.05(brs,1H),1.15(s,3H),0.85(s,9H),0.03(s,6H)。

[0906] 步骤3:在室温下,向3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基丙酰胺(10g,28.365mmol)于MeOH(200mL)中的溶液中添加10%氢氧化钯(5.178g,36.874mmol)。将RM在H_2压力(70psi)下在室温下搅拌48小时。然后,将RM通过硅藻土垫过滤,用含10% MeOH的DCM(200mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩。将残余物使用80% EtOAc/pet醚的梯度通过硅胶FCC纯化,以得到呈灰白色固体的2-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基丙酰胺(Int001)(5.5g)。^1H NMR(400MHz,DMSO-D_6)δppm:7.25(s,1H),6.95(s,1H),3.76(d,1H),3.25(d,1H),1.77(s,2H),1.04(s,3H),0.85(s,9H),0.02(s,6H)。

[0907] 对Int 001的外消旋混合物进行制备型手性SFC,以得到Int 001-En1和Int 001-

En2。

[0908] 分析数据

[0909]

Cpd	[M+H]+ (m/z) :	^{1}H NMR (δ ppm)
Cpd 001	3. 333	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm:7.58 (d, 1 H), 7.47-7.44 (m, 2 H), 7.28 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 6.90-6.88 (m, 1 H), 5.00 (t, 1 H), 4.47-4.45 (m, 1 H), 3.84-3.75 (d, 2 H), 3.75 – 3.72 (m, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 1.28-1.24 (m, 2 H), 0.58- 0.56 (m, 2 H), 0.33 – 0.32 (m, 2 H)。
Cpd 002 - En1	369.1	(500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 (d, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 1.75 - 1.70 (m,1H), 1.51 - 1.46 (m, 1H)。
Cpd 002 - En2	369.1	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.64 (d, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.94 (dd, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 4.21 - 4.14 (m, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.76 - 3.72 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 1.76 -1.70 (m, 1H), 1.52 - 1.45 (m, 1H)。
Cpd 003	383.1	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (d, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.05 (t, 1H), 5.00 (t, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.79 - 3.70 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 0.91 - 0.78 (m, 4H)。

[0910]

Cpd	[M+H]+ (m/z) :	^{1}H NMR (δ ppm)
Cpd 004	359.2	(500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.56 (d, 1H), 7.50 (bs, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.29(d, 1H), 7.20 (bs, 1H), 6.88 -6.83 (dd, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.50 - 4.46 (m, 1H), 3.86 – 3.77 (d, 2H), 3.75 - 3.74 (m, 2H), 2.75 - 2.53 (m, 1H), 1.25 - 1.21 (m, 1H),1.15 – 1.05 (m, 4H), 0.61 – 0.51 (m, 2H), 0.35 – 0.30 (m, 2H)。
Cpd 005	347.2	(500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.60 (d, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.90 (dd, 1H), 5.00 (t, 1H), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.76 - 3.72 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.67 - 1.61 (m, 2H), 0.89 - 0.82 (m, 1H), 0.47 - 0.41 (m, 2H), 0.25-0.22 (m, 2H)。
Cpd 006	347.2	(500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.60 (d, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.89 (dd, 1H), 5.01 (t, 1H), 4.49 - 4.45 (m, 1H), 3.97 - 3.92 (m, 2H), 3.80 - 3.45 (m, 2H), 2.78 - 2.70 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.95 - 1.80 (m, 4H)。
Cpd 007	330.2	(600 MHz, DMSO-d_6) d 7.820 (d, 1H), 7.456 (s, 1H), 7.425 (d, 1H), 7.244 (d, 1H), 7.065 (s, 1H), 6.878 (dd, 1H), 4.471 (p, 1H), 4.013 – 3.927 (m, 2H), 2.776 – 2.675 (m, 1H), 2.611 (s, 3H), 2.130 – 2.033 (m, 2H), 1.977 – 1.787 (m, 4H), 1.359 (d, 3H)。
Cpd 008	369.2	(500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.28 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.53 -7.31 (m, 3H), 7.23 (bs, 1H), 7.17 – 7.14 (dd, 1H), 5.03 (t, 1H), 4.51 -4.47 (m, 1H),3.88 (d, 2H), 3.80 – 3.71 (m, 2H),1.30 – 1.21 (m, 1H), 0.50 (d, 2H),0.35 (d, 2H)。
Cpd 009	333.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm:7.59 (d, 1 H), 7.48-7.44 (m, 2 H), 7.28 (d, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.91-6.88 (dd, 1 H), 5.07 (s, 1 H), 4.47-4.45 (m, 1 H), 3.84-3.75 (d, 2 H), 3.74 – 3.73 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 1.26-1.23 (m, 2 H), 0.58- 0.55 (m, 2 H), 0.34 – 0.31 (m, 2 H)。
Cpd 010	316.2	(600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.806 (d, 1H), 7.455 (s, 1H), 7.426 (d, 1H), 7.229 (d, 1H), 7.064 (s, 1H), 6.880 (dd, 1H), 4.467 (p, 1H), 3.837 (d, 2H), 2.608 (s, 3H), 1.356 (d, 3H), 1.236 (tt, 1H), 0.648 – 0.484 (m, 2H), 0.328 (dt, 2H)。
Cpd 011	397.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.51-7.43 (m, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.05 (t, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.36 (dd, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.13 (d, 3H), 0.91 - 0.79 (m, 4H)。
Cpd 012	*361.2*	(500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.91 (dd, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.37 - 4.35 (m, 1H), 4.16 - 4.11 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.67 - 1.61 (m, 2H), 1.16 - 1.12 (m, 3H), 0.90 - 0.83 (m, 1H), 0.46 - 0.41 (m, 2H), 0.15 - 0.11 (m, 2H)，
Cpd 013	397.2	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 (d, 1H), 7.48 - 7.44 (d, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.91 (dd, 1H), 5.00 (t, 1H), 4.48 - 4.45 (d, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 3.78 - 3.71 (s, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 4H), 2.19 - 2.01 (m, 3H),1.81 - 1.60 (m, 3H)。
Cpd 014 - En1	397.2	(500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.61 (s, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.05 (t, 1H), 5.10 (t, 1H), 4.06 (s, 2H), 4.00 -

[0911]

Cpd	[M+H]+ (m/z) :	^{1}H NMR (δ ppm)
		3.92 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 0.90 - 0.88 (m, 2H), 0.85 – 0.80 (m, 2H)。
Cpd 014 - En2	397.2	(500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.61 (s, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.05 (t, 1H), 5.10 (t, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 0.90 - 0.88 (m, 2H), 0.85 – 0.80 (m, 2H)
Cpd 015	344.2	(600 MHz DMSO-d_6): δ 7.790 (s, 1H), 7.436 (d, 1H), 7.341 (s, 1H), 7.284 (d, 1H), 7.128 (s, 1H), 6.888 (dd, 1H), 3.978 (d, 2H), 2.735 (h, 1H), 2.631 (s, 3H), 2.130 – 2.034 (m, 2H), 1.978 – 1.792 (m, 4H), 1.563 (s, 6H)。
Cpd 016	330.2	(600 MHz, DMSO-d_6): δ 7.782 (s, 1H), 7.439 (d, 1H), 7.343 (s, 1H), 7.278 (d, 1H), 7.138 (s, 1H), 6.892 (dd, 1H), 3.851 (d, 2H), 2.631 (s, 3H), 1.564 (s, 6H), 1.302 – 1.189 (m, 1H), 0.617 – 0.536 (m, 2H), 0.363 – 0.309 (m, 2H)。
Cpd 017 - En1	347.1	(500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.61 (s, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.90 (dd, 1H), 5.12 (bs, 1H), 3.97 - 3.74 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.27 - 1.22 (m, 1H), 0.58 - 0.56 (m, 2H), 0.34 - 0.32 (m, 2H)。
Cpd 017 - En2	347.1	(500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.61 (s, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.28 (bs, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.15 - 5.10 (m, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 3.85 - 3.83 (m, 2H), 3.77 - 3.73 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.28 - 1.21 (m, 1H), 0.60 - 0.55 (m, 2H), 0.35 - 0.31 (m, 2H)。
Cpd 018	347.2	(600 MHz, DMSO-d_6): δ) d 7.424 (d, 1H), 7.195 (d, 1H), 7.001 (s, 1H), 6.872 (dd, 1H), 4.948 (dd, 2H), 3.956 (d, 2H), 3.644 (dd, 2H), 3.548 (dd, 2H), 2.727 (h, 1H), 2.590 (s, 3H), 2.131 – 2.036 (m, 2H), 1.975 – 1.794 (m, 4H), 1.318 (s, 3H)。
Cpd 019 - En1	379.2	(400MHz, DMSO-d_6): δ :8.19 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 4.4 – 4.6 (m, 1H), 3.95 (d, 2H), 2.90 (t, 1H), 2.44 - 2.73 (m, 7H), 2.11 (bs, 1H), 2.06 - 2.10 (m, 2H), 1.72 - 1.83 (m, 6H)。
Cpd 019 - En2	379.2	(400MHz, DMSO-d_6): δ = 8.19 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 4.4 - 4.6 (m, 1H), 3.95 (d, 2H), 2.90 (t, 1H), 2.56 - 2.73 (m, 7H), 2.49 (bs, 1H), 2.06 - 2.10 (m, 2H),1.70 - 1.84 (m, 6H)。
Cpd 020	385.0	(DMSO d6, 300 MHz) d ppm 7.32 (d, 1H);7.07 (d, 1H);6.86 (dd, 1H);5.75 (br d;1H);5.12 (s, 2H);4.15-4.00 (m, 1H);3.78 (d, 2H);2.95 (br d, 2H);2.68 (s, 3H);2.41 (s, 3H);2.40-2.27 (m, 2H);1.95-1.65 (m, 8H);1.40-1.15 (m, 4H);1.15-1.00 (m, 2H)。
Cpd 021	342.2	
Cpd 022	329.2	
Cpd 023	333.2	(600 MHz, DMSO-d_6) d 7.428 (d, 1H), 7.175 (d, 1H), 6.986 (s, 1H), 6.878 (dd, 1H), 4.942 (td, 2H), 3.823 (d, 2H), 3.640 (dd, 2H), 3.541 (dd, 1H), 2.589 (s, 3H), 1.315 (s, 3H), 0.604 – 0.540 (m, 2H), 0.373 – 0.266 (m, 2H)。

[0912]

Cpd	[M+H]+ (m/z) :	^{1}H NMR (δ ppm)
Cpd 025	329.2	
Cpd 026	315.1	
Cpd 027 - En1	373.2	(500 MHz, DMSO-d6): δ 7.57 (d, 1H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 5.22 (t, 1H), 3.81 - 3.84 (m, 2H), 3.71 - 3.75 (m, 1H), 3.60 - 3.63 (m, 1H), 3.26 - 3.28 (m, 1H), 3.10 - 3.14 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.17 - 2.22 (m, 2H), 1.72 - 1.82 (m, 2H), 1.20 - 1.26 (m, 1H), 0.55 - 0.59 (m, 2H), 0.32 - 0.35 (m, 2H);
Cpd 027 - En2	373.2	(500 MHz, DMSO-d6): δ 7.58 (d, 1H), 7.43 - 7.47 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.81 - 3.83 (m, 2H), 3.72 - 3.74 (m, 1H), 3.61 - 3.63 (m, 1H), 3.24 - 3.29 (m, 1H), 3.10 - 3.13 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.17 - 2.22(m, 2H), 1.74 - 1.80 (m, 2H), 1.22 -1.26 (m, 1H), 0.56 - 0.58 (m, 2H), 0.33 - 0.34 (m, 2H)
Cpd 028 - En1	359.2	(500 MHz, DMSO-d6): δ 7.78 (s, 1H), 7.46 -7.42 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 5.22 (bs,1H), 3.85 - 3.81 (m, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 2H), 3.35 - 3.30 (m, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.49 - 2.36 (m, 2H), 1.27 - 1.21 (m, 1H), 0.59 - 0.55 (m, 2H), 0.35 - 0.32 (m, 2H)。
Cpd 028 - En2	359.2	(500 MHz, DMSO-d6): δ 7.78 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 5.27 (bs, 1H), 3.83 - 3.81 (m, 2H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.34 - 3.28 (m, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.49 - 2.35 (m, 2H), 1.28 - 1.20 (m, 1H), 0.60 - 0.55 (m, 2H), 0.35 - 0.32 (m, 2H)。
Cpd 029	331.1	
Cpd 031 - En1	401.1	(500 MHz, DMSO-d6): δ 8.21 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.92 (m, 1H), 4.42 - 4.51 (m, 1H), 4.13 - 4.17 (m, 1H), 3.95 - 3.99 (m, 1H), 3.10 - 3.15 (m, 1H), 2.80 - 2.93 (m, 2H), 2.56 - 2.64 (m, 4H), 2.43 - 2.49 (m, 1H), 2.20 - 2.28 (m, 1H), 1.68 -1.80 (m, 3H), 1.46 -1.50 (m, 1H)。
Cpd 031 - En2	401.2	(500 MHz, DMSO-d6): δ 8.21 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.92 (m, 1H), 4.43 - 4.51 (m, 1H), 4.15 - 4.18 (m, 1H), 3.94 - 3.99 (m, 1H), 3.10 - 3.15 (m, 1H), 2.79 - 2.93 (m, 2H), 2.53 - 2.63 (m, 4H), 2.44 - 2.49 (m, 1H), 2.20 - 2.29 (m, 1H), 1.69 -1.78 (m, 3H),1.46 -1.51 (m, 1H)。
Cpd 031 - En3	401.2	(500 MHz, DMSO-d6): δ 8.21 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 4.43 - 4.50 (m, 1H), 4.15 - 4.18 (m, 1H), 3.94 - 3.99 (m, 1H), 3.10 - 3.16 (m, 1H), 2.70 - 2.96 (m, 2H), 2.52 - 2.64 (m, 4H), 2.43 - 2.49 (m, 1H), 2.21 - 2.30 (m, 1H),1.68 -1.81 (m, 3H), 1.45 -1.53 (m, 1H)
Cpd 031 - En4	401.1	(500 MHz, DMSO-d6): δ 8.21 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.92 (m, 1H), 4.43 - 4.51 (m, 1H), 4.13 - 4.16 (m, 1H), 3.95 - 3.99 (m, 1H), 3.10 - 3.15 (m, 1H), 2.80 - 2.95 (m, 2H), 2.53 - 2.64 (m, 4H), 2.42-2.48 (s, 1H), 2.20 - 2.29 (m, 1H), 1.69 -1.81 (m, 3H),1.45 -1.52 (m, 1H)。
Cpd 032 - En1	*379.2*	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.17 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.09 (d,1H), 6.87 - 6.89 (m, 1H), 4.44 - 4.49 (m,1H), 3.72 - 3.77 (m, 2H), 3.26 - 3.30 (m, 1H), 2.66 - 2.93 (m, 2H), 2.50 - 2.56 (m, 4H), 2.49 (s, 1H), 1.69 - 1.79 (m, 2H), 1.175 (s, 3H), 0.50 - 0.52 (m, 2H), 0.38 - 0.39 (m, 2H)。
Cpd 032 - En2	*379.2*	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.17 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.09 (d,1H), 6.87 - 6.89 (m, 1H),4.44 - 4.49 (m,1H), 3.72 - 3.72 (m, 2H), 3.26- 3.3.30 (m,

[0913]

Cpd	[M+H]+ (m/z) :	^{1}H NMR (δ ppm)
		1H), 2.93 - 2.66 (m, 2H), 2.50 - 2.56 (m, 3H), 2.49 (s, 1H), 1.69 - 1.79 (m, 2H) 1.75 (s, 3H), 0.50 - 0.52 (m, 2H), 0.38 - 0.39 (m, 2H)。
Cpd 033-En1	393.2	(500 MHz, DMSO-d6): δ 8.19 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.88 - 6.90 (m, 1H), 4.44 (bs, 1H), 4.06 - 4.09 (m, 1H), 3.83 - 3.87 (m, 1H), 3.09 - 3.11 (m, 1H), 2.80 - 2.93 (m, 2H), 2.50 - 2.59 (s, 4H), 2.47 - 2.50 (m, 1H), 1.70 – 1.77 (m, 2H), 1.03 - 1.09 (m, 7H), 0.53 - 0.55 (m, 1H), 0.26 - 0.28 (m, 1H)
Cpd 033-En2	393.2	(500 MHz, DMSO-d6): δ 8.19 (d, 1H), 7.43(d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 4.46(s, 1H), 4.06 - 4.11 (m, 1H), 3.82 - 3.87 (m, 1H), 3.09 - 3.11 (m, 1H), 2.68 - 2.93. (m, 2H), 2.50 - 2.58 (m, 4H), 2.42 - 2.48 (m, 1H), 1.69 - 1.79 (m, 2H), 1.03 - 1.09 (m, 7H), 0.52 - 0.55 (m, 1H), 0.26 - 0.28 (m, 1H)
Cpd 033-En3	393.2	(500 MHz, DMSO-d6): δ 8.19 (d, 1H), 7.43(d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.06 - 4.06 (m, 1H), 3.83 - 3.87 (m, 1H), 3.09 - 3.12 (m, 1H), 2.78 - 2.93. (m, 2H), 2.50 - 2.56 (m, 4H), 2.49 (s, 1H), 1.68 - 1.79 (m, 2H), 1.02 - 1.09 (m, 7H), 0.53 - 0.55 (m, 1H), 0.26 - 0.28 (m, 1H)
Cpd 033-En4	393.2	(500 MHz, DMSO-d6): δ 8.19 (d, 1H), 7.43(d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.06 - 4.11 (m, 1H), 3.82 - 3.87 (m, 1H), 3.09 - 3.15 (m, 1H), 2.78 - 2.93 (m, 2H), 2.50 - 2.62 (m, 4H), 2.45 - 2.49 (m, 1H), 1.69 - 1.77 (m, 2H), 1.02 - 1.09 (m, 7H), 0.53 - 0.55 (m, 1H), 0.26 - 0.28 (m, 1H)
Cpd 034	344.1	
Cpd 035 - En1	359.2	(500 MHz, DMSO-d6): δ 8.23 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.19 (d,1H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.89 (dd, 1H), 4.17 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.86 - 3.82 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.38 - 2.31 (m, 2H), 1.26 - 1.21 (m, 1H), 0.60 - 0.54 (m,2H), 0.35 -0.32 (m, 2H)。
Cpd 035 - En2	359.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 8.24 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.89 (dd, 1H), 4.18 - 4.16 (m, 1H), 3.94 - 3.92 (m, 2H), 3.87 - 3.82 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.37 - 2.32 (m, 2H), 1.25 - 1.22 (m, 1H), 0.59 - 0.55 (m, 2H), 0.35 -0.32 (m, 2H)。
Cpd 036 - En1	409.2	(500 MHz, DMSO-d6): δ 8.23 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.09 (bd, 2H), 6.90 (dd, 1H), 6.05 (t, 1H), 4.18 (d, 1H) , 4.05 (s, 2H), 3.93 (d, 1H), 3.85 (t, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 0.90 - 0.78 (m, 4h)。
Cpd 036 - En2	409.1	(500 MHz, DMSO-d6): δ 8.23 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.09 (bd, 2H), 6.91 (dd, 1H), 6.05 (t, 1H), 4.18 (d,1H) , 4.05 (s, 2H), 3.93 (d, 1H), 3.85 (t, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 0.90 - 0.78 (m, 4h)。
Cpd 037	372.2	
Cpd 038	343.1	(400 MHz, DMSO-d6): δ 7.64 (d, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.41(tt, 1H), 5.00 (t, 1H), 4.52 - 4.45 (m, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 2H), 3.74 (t, 2H), 2.64 (s, 3H)。
Cpd 039	349.2	(400 MHz, DMSO-d6): δ 7.62 (d, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.18(bs, 1H), 6.88 - 6.91 (m, 1H), 5.01 (bs, 1H), 4.44 - 4.49 (m, 1H),

[0914]

Cpd	[M+H]+ (m/z) :	^{1}H NMR (δ ppm)
		3.73 (d, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.01 (s, 9H)。
Cpd 040	357.1	(500 MHz, DMSO-d6): δ 7.52 (d, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.41(tt, 1H), 5.03 (bs, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 3H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.14 (d, 3H)。
Cpd 041 - En1	357.1	(400 MHz, DMSO-d6): δ 7.62 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.29 (brs, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.42 (tt, 1H), 5.10 (t, 1H), 4.32 (td, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。
Cpd 041 - En2	357.1	(500 MHz, DMSO-d6): δ 7.62 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.29 (brs, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.42 (tt, 1H), 5.10 (t, 1H), 4.32 (td, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。
Cpd 042 - En2	367.2	(500 MHz, DMSO-d6): δ 8.21 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 4.44 – 4.49 (m, 1H), 3.72 - 3.75 (m, 2H), 3.31 (t, 1H), 2.60 - 2.93 (m, 2H), 2.54 – 2.63 (m, 4H), 2.43 – 2.50 (m, 1H), 2.00 - 2.06 (m, 1H), 1.69 - 1.79 (m, 2H), 0.99 (s, 6H)。
Cpd 042 - En1	367.2	(500 MHz, DMSO-d6): δ 8.21 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 4.44 – 4.49 (m, 1H), 3.72 -3.75 (m, 2H), 3.31 (t, 1H), 2.60 - 2.93 (m, 2H), 2.56 – 2.63 (m, 4H), 2.36 – 2.44 (m, 1H), 2.00 - 2.06 (m, 1H), 1.69 - 1.79 (m, 2H), 0.99 (s, 6H)
Cpd 043 - En1	381.3	(500 MHz, DMSO-d6): δ 8.21 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.87 – 6.89 (m, 1H), 4.44 – 4.49 (m,1H), 3.61 – 3.65 (m, 2H), 3.09 – 3.15 (m, 1H), 2.79 – 2.93 (m, 2H), 2.54 – 2.63 (m, 4H), 2.44 – 2.49 (m, 1H), 1.68 – 1.80 (m, 2H), 1.01 (s, 9H)
Cpd 043 - En2	381.3	(500 MHz, DMSO-d6): δ 8.21 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.87 - 6.89 (m, 1H), 4.42 - 4.51 (m, 1H), 3.61 - 3.65 (m, 2H), 3.09 - 3.16 (m, 1H), 2.79 - 2.93 (m, 2H), 2.56 - 2.63 (m, 4H), 2.43- 2.48 (m, 1H), 1.69 - 1.77 (m, 2H), 1.01 (s, 9H)，
Cpd 044 - En2	369.1	(500 MHz, DMSO-d6): δ 8.25 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.99 (dd,1H), 6.41 (tt,1H), 4.40 - 4.31 (m, 2H), 4.18 (d,1H), 3.94 (d, 1H), 3.85 (t, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.38 - 2.32 (d, 2H)。
Cpd 044 - En1	369.1	(500 MHz, DMSO-d6): δ 8.25 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.98 (dd, 1H), 6.41 (tt,1H), 4.40 - 4.31 (m, 2H), 4.18 (d,1H), 3.94 (d, 1H), 3.85 (t, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.38 - 2.32 (d, 2H)。
Cpd 045 - En1	365.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.61 (m, 2 H), 7.49 (d, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.3 (s, 1 H), 5.10 (s, 1 H), 3.93 (m, 3 H), 3.75 (d, 1 H), 2.64 (s, 3 H), 1.51 (s, 3H), 1.29 - 1.25 (m, 1 H), 0.61 - 0.56 (m, 2 H), 0.36 - 0.35 (m, 2 H)。
Cpd 045 - En2	365.2	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.61 (t, 2H), 7.49 (d, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 5.11 (s, 1 H), 3.93 (q, 3 H), 3.75 (d, 1 H), 2.64 (s, 3 H), 1.51 (s, 3H), 1.29-1.25 (m, 1H), 0.61-0.56 (m, 2H), 0.36-0.34 (m, 2H)。
Cpd 046 - En1	368.26	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.42 (d, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 6.37 - 6.07 (m, 1 H), 5.18 (t, 1 H), 3.81 (d, 2 H), 3.64 - 3.54 (m, 2 H), 2.56 – 2.49 (m, 4 H), 2.34-2.29 (m, 1 H), 1.38 (s, 3 H),

[0915]

Cpd	[M+H]+ (m/z) :	^{1}H NMR (δ ppm)
		1.24 - 1.21 (m, 1 H), 0.59 – 0.55 (m, 2 H) 0.35 – 0.31(m, 2 H)。
Cpd 046 - En2	368.26	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.42 (d, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 6.37 - 6.07 (m, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 3.81 (d, 2 H), 3.64 - 3.54 (m, 2 H), 2.56 – 2.49 (m, 4 H), 2.34-2.29(m, 1 H), 1.38 (s, 3 H), 1.24 - 1.21 (m, 1 H), 0.59 – 0.55 (m, 2 H) 0.35 – 0.31(m, 2 H)
Cpd 047 - En1	375.2	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.61 (s, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H),7.43 (bs, 1 H), 7.28 (bs, 1 H), 7.02-7.05 (dd, 1 H), 5.11 (s, 1 H), 4.75 (t, 2 H), 3.94 (d, 1H), 3.76 (d, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H)。
Cpd 047 - En2	375.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.61 (s, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H),7.43 (bs, 1 H), 7.28 (bs, 1 H), 7.02-7.05 (dd, 1 H), 5.11 (s, 1 H), 4.75 (t, 2 H), 3.94 (d, 1H), 3.76 (d, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H)。
Cpd 048 - En1	415.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.61 (s, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.42 (br s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.29 (br s, 1 H), 6.90 – 6.93 (dd, 1 H), 5.09 (s, 1 H), 4.14 (s, 2 H), 3.94 – 3.97 (dd, 1 H), 3.74 – 3.78 (m, 1 H), 2.65 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H).1.09 – 1.12 (m, 2 H), 1.02 (s, 2 H)。
Cpd 048 - En2	415.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.61 (s, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.42 (br s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.29 (br s, 1 H), 6.90 – 6.93 (dd, 1 H), 5.10 (s, 1 H), 4.14 (s, 2 H), 3.94 – 3.97 (dd, 1 H), 3.74 – 3.78 (m, 1 H), 2.66 (s, 3H), 1.52 (s, 3 H).1.05 – 1.12 (m, 2 H), 1.02 (s, 2 H)。
Cpd 049 - En1	375.3	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm:7.61 (s, 1 H), 7.45 (d, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 6.91 (q, 1 H), 5.11 (s, 1 H), 4.13 (q, 1 H), 3.96 (d, 1 H), 3.86 (t, 1 H), 3.76 (d, 1 H), 2.64 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.04 (q, 1 H), 0.54 (q, 1 H), 0.28 (t, 1 H)。
Cpd 049 - En2	375.3	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm:7.61 (s, 1 H), 7.45 (d, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 6.91 (q, 1 H), 5.10 (s, 1 H), 4.13 (q, 1 H), 3.95 (d, 1 H), 3.86 (t, 1 H), 3.75 (t, 1 H), 2.64 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.04 (d, 1 H), 0.54 (q,1 H), 0.28 (t, 1 H)
Cpd 049 - En3	375.3	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm:7.61 (s, 1 H), 7.45 (d, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 6.91 (q, 1 H), 5.09 (t, 1 H), 4.13 (q, 1 H), 3.97 (q, 1 H), 3.86 (t, 1 H), 3.75 (t, 1 H), 2.64 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.04 (q, 1 H), 0.54 (q, 1 H), 0.28 (t, 1 H)。
Cpd 049 - En4	375.3	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm:7.62 (s, 1 H), 7.45 (d, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.91 (q, 1 H), 5.14 (s, 1 H), 4.13 (q, 1 H), 3.96 (d, 1 H), 3.85 (t, 1 H), 3.76 (t, 1 H), 2.64 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.04 (d, 1 H), 0.54 (q, 1 H), 0.29 (t, 1 H)。
Cpd 050 - En1	387.4	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.60 (s, 1 H), 7.44 (d, 2 H), 7.37 – 7.31 (m, 2 H), 6.87 (dd, 1 H), 5.09 (t, 1 H), 3.94 – 3.98 (m, 1 H), 3.73 – 3.77 (m, 3 H), 2. 67 – 2.74 (m, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 2.12 – 2.19 (m, 2 H), 1.48 – 1.55 (m, 5 H), 1.30 – 1.32 (m, 2 H), 0.57 – 0.62 (m, 1 H), 0.75 – 0.86 (m, 1 H)
Cpd 050 - En2	387.4	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:77.60 (s, 1 H), 7.44 (d, 2 H), 7.37 – 7.31 (m, 2 H), 6.87 (dd, 1 H), 5.09 (t, 1 H), 3.94 – 3.98 (m, 1 H), 3.73 – 3.77 (m, 3 H), 2. 67 – 2.74 (m, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 2.12 – 2.19 (m, 2 H), 1.48

[0916]

Cpd	[M+H]+ (m/z) :	^{1}H NMR (δ ppm)
		– 1.55 (m, 5 H), 1.30 – 1.32 (m, 2 H), 0.57 – 0.62 (m, 1 H), 0.75 – 0.86 (m, 1 H)。
Cpd 051 - En1	387.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.60 (s, 1 H), 7.44 (d, 2 H), 7.32 (d, 1 H), 7.28 (brs, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 5.09 (t, 1 H), 3.89 – 3.98 (m, 3 H), 3.73 – 3.77 (m, 1 H), 2. 64 – 2.67 (m, 1 H), 2.64 (s, 3 H), 2.00 – 2.05 (m, 1 H), 1.86 – 1.91 (m, 2 H), 1.52 – 1.58 (m, 5 H), 1.23 – 1.28 (m, 2 H), 0.28 – 0.33 (m, 1 H), 0.22 – 0.25 (m, 1 H)。
Cpd 051 - En2	387.4	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:77.60 (s, 1 H), 7.44 (d, 2 H), 7.32 (d, 1 H), 7.28 (brs, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 5.09 (t, 1 H), 3.89 – 3.98 (m, 3 H), 3.73 – 3.77 (m, 1 H), 2. 64 – 2.67 (m, 1 H), 2.64 (s, 3 H), 2.00 – 2.05 (m, 1 H), 1.86 – 1.91 (m, 2 H), 1.52 – 1.58 (m, 5 H), 1.23 – 1.28 (m, 2 H), 0.28 – 0.33 (m, 1 H), 0.22 – 0.25 (m, 1 H)。
Cpd 052 - En1	387.4	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.613 (s, 1 H), 7.44 (d, 2 H), 7.32 (d, 1 H),7.30 (s, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 5.08 - 5.11 (m, 1 H), 3.99 (s, 2 H), 3.95 (d, 1 H), 3.74 - 3.78 (m, 1 H), 2.64 (s, 3 H), 1.64 (s, 6 H), 1.52 (s, 3 H),1.16 (s, 3 H)。
Cpd 052 - En2	387.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.613 (s, 1 H), 7.44 (d, 2 H), 7.32 (d, 1 H),7.30 (s, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 5.08 - 5.11 (m, 1 H), 3.99 (s, 2 H), 3.95 (d, 1 H), 3.74 - 3.78 (m, 1 H), 2.64 (s, 3 H), 1.64 (s, 6 H), 1.52 (s, 3 H), 1.16 (s, 3 H)。
Cpd 053 - En1	361.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.61 (s, 1 H), 7.46 (d, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 6.91 - 6.88 (dd, 1 H), 5.10 (d, 1 H), 3.96 (d, 3 H), 3.78 - 3.73 (m, 1 H), 2.77 - 2.64 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 2.10 - 2.05 (m, 2 H), 1.93 - 1.88 (m, 4 H), 1.87 (s, 3 H)。
Cpd 053 - En2	361.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.62 (s, 1 H), 7.46 (d, 2 H), 7.35 (d, 1 H) 7.29 (s, 1 H), 6.91 - 6.88 (m, 1 H), 5.11 (s, 1 H), 3.96 (t, 3 H), 3.77 (d, 1 H), 2.74 (t, 1 H), 2.64 (d, 3 H), 2.09 - 2.05 (m, 2 H), 1.91 - 1.81 (m, 4 H), 1.52 (s, 3 H), 1.23 (s, 1 H), 1.77 (d, 2 H), 1.23 (s, 1 H)。
Cpd 054 - En1	397.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5.11 (s, 1 H), 4.06 - 4.07 (d, 2 H), 3.94 - 3.97 (d, 1 H), 3.74 - 3.77 (d, 1 H), 2.32 - 2.76 (m, 8 H), 1.52 (s, 3 H), 7.61 (s, 1 H), 7.46 - 7.48 (dd, 2 H), 7.36 - 7.37 (d, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.90 - 6.93 (dd, 1 H)。
Cpd 054 - En2	397.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:5.11 (s, 1 H), 4.06 - 4.07 (d, 2 H), 3.94 - 3.97 (d, 1 H), 3.74 - 3.77 (d, 1 H), 2.32 - 2.76 (m, 8 H), 1.52 (s, 3 H), 7.61 (s, 1 H), 7.46 - 7.48 (dd, 2 H), 7.36 - 7.37 (d, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.90 - 6.93 (dd, 1 H)。
Cpd 055 - En1	343.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.98 (d, 1H), 7.66 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 6.86 – 6.89 (dd, 1 H), 4.35 – 4.41 (q, 1 H), 3.83 (d, 2 H), 3.18 (s, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 2.07 – 2.11 (m, 1 H), 1.77 – 1.85 (m, 3 H), 1.20 – 1.26 (m, 1 H), 0.55 – 0.59 (d, 2 H), 0.34 (d, 2 H)。
Cpd 055 - En2	343.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.98 (d, 1H), 7.66 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 6.86 – 6.89 (dd, 1 H), 4.35 – 4.41 (q, 1 H), 3.83 (d, 2 H), 3.18 (s, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 2.07 – 2.11 (m, 1 H), 1.77 – 1.85 (m, 3 H),

[0917]

Cpd	[M+H]+ (m/z) :	^{1}H NMR (δ ppm)
		1.20 – 1.26 (m, 1 H), 0.55 – 0.59 (d, 2 H), 0.34 (d, 2 H)。
Cpd 056 - En1	387.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.67 (d, 1 H), 7.44 - 7.39 (dd, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.89 - 6.84 (dd, 1 H), 5.05 (s, 1 H), 4.85 - 4.43 (m, 1 H), 3.81 (d, 2 H), 3.62 - 3.54 (m, 2 H), 3.48 - 3.44 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.16 (s, 2 H), 1.29 - 1.21 (m, 1 H), 0.59 - 0.58 (m, 2 H), 0.34 - 0.30 (m, 2 H)。
Cpd 056 - En2	387.4	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.89 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 6.91 - 6.88 (dd, 1 H), 4.43 (d, 1 H), 4.11 (s, 1 H), 3.82 (d, 2 H), 3.72 (d, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 1.26 - 1.22 (m, 1 H), 0.60 - 0.55 (m, 2 H), 0.34 - 0.32 (m, 2 H)。
Cpd 056 - En3	387.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.67 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 5.04 (t, 1 H), 4.46 – 4.44 (m, 1 H), 3.82 - 3.80 (m, 2 H), 3.60 - 3.55 (m, 2 H), 3.47 - 3.45 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.16 (d, 2 H), 1.23 (d, 1 H), 0.59 - 0.55 (m, 2 H), 0.34 - 0.30 (m, 2 H)。
Cpd 056 - En4	387.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:8.53 (s, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 4.95 – 4.91 (m, 1 H), 4.26 – 4.23 (t, 1 H), 3.82 (d, 2 H), 3.76 – 3.73 (m, 1 H), 3.69 – 3.66 (m, 1 H), 3.58 – 3.54 (m, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 2.17 (s, 1 H), 1.25 - 1.21 (m, 1 H), 0.59 - 0.55 (m, 2 H), 0.34 - 0.30 (m, 2 H)。
Cpd 057 - En1	408.2	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.91 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 5.08 (t, 1 H), 4.29 – 4.34 (m, 1 H), 4.13 – 4.18 (m, 1 H), 3.96 – 4.02 (m, 1 H), 3.51 – 3.57 (m, 1 H), 3.36 – 3.42 (m, 1 H), 2.54 – 2.66 (m, 5 H), 2.19 – 2.30 (m, 1 H), 1.68 -1.77 (m, 1 H), 1.44 – 1.52 (m, 1 H)。
Cpd 057 - En2	408.2	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.91 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 5.08 (t, 1 H), 4.29 – 4.34 (m, 1 H), 4.13 – 4.18 (m, 1 H), 3.96 – 4.02 (m, 1 H), 3.51 – 3.57 (m, 1 H), 3.36 – 3.42 (m, 1 H), 2.54 – 2.66 (m, 5 H), 2.19 – 2.30 (m, 1 H), 1.68 -1.77 (m, 1 H), 1.44 – 1.52 (m, 1 H)。
Cpd 057 - En3	408.2	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.91 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 5.08 (t, 1 H), 4.29 – 4.34 (m, 1 H), 4.13 – 4.18 (m, 1 H), 3.96 – 4.02 (m, 1 H), 3.51 – 3.57 (m, 1 H), 3.36 – 3.42 (m, 1 H), 2.54 – 2.66 (m, 5 H), 2.19 – 2.30 (m, 1 H), 1.68 -1.77 (m, 1 H), 1.44 – 1.52 (m, 1 H)。
Cpd 057 - En4	408.2	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.91 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 5.08 (t, 1 H), 4.29 – 4.34 (m, 1 H), 4.13 – 4.18 (m, 1 H), 3.96 – 4.02 (m, 1 H), 3.51 – 3.57 (m, 1 H), 3.36 – 3.42 (m, 1 H), 2.54 – 2.66 (m, 5 H), 2.19 – 2.30 (m, 1 H), 1.68 -1.77 (m, 1 H), 1.44 – 1.52 (m, 1 H)。
Cpd 058 - En1	375.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.61 (s, 1 H), 7.46 (d, 2 H), 7.33 (d, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.89 - 6.87 (m, 1 H), 5.12 (s, 1 H), 3.98 - 3.95 (m, 1 H), 3.92 – 3.90 (m, 2 H), 3.76 (d, 1 H), 2.64 (s, 3 H), 2.56 - 2.49 (m, 1 H), 2.33 - 2.17 (m, 3 H), 1.52 (s, 3 H), 1.04 (d 2 H), 1.02 (s, 3 H)。
Cpd 058 -	375.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.61 (s, 1 H), 7.46 (d, 2 H), 7.33 (d, 1 H),

[0918]

Cpd	[M+H]+ (m/z) :	^{1}H NMR (δ ppm)
En2		7.28 (s, 1 H), 6.89 - 6.87 (m, 1 H), 5.11 (s, 1 H), 3.98 – 3.90 (m, 3 H), 3.77 (d, 1 H), 2.64 (s, 3 H), 2.58 - 2.52 (m, 1 H), 2.32 - 2.17 (m, 3 H), 1.52 (s, 3 H), 1.50 - 1.35 (m 2 H), 1.02 - 1.00 (m, 3 H)。
Cpd 059 - En1	375.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.62 (s, 1 H), 7.47 – 7.44 (m, 2 H), 7.36 (d, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 6.91 - 6.88 (m, 1 H), 5.13 (s, 1 H), 4.02 - 4.00 (m, 3 H), 3.98 – 3.95 (m, 1 H), 2.71 - 2.62 (m, 4 H), 2.51 – 2.49 (m, 1 H), 2.02 – 1.97 (m 2 H), 1.76 - 1.72 (m, 2 H), 1.50 (s, 3 H), 1.10 (d, 3 H)。
Cpd 059 - En2	375.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.62 (s, 1 H), 7.47 - 7.44 (m, 2 H), 7.36 (d, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 6.91 - 6.88 (m, 1 H), 5.13 (s, 1 H), 4.02 - 4.00 (m, 3 H), 3.75 (d, 1 H), 2.71 - 2.62 (m, 4 H), 2.47 - 2.41 (m, 1 H), 2.00 - 1.95 (m, 2 H), 1.76 - 1.73 (m, 2 H), 1.52 (s, 3 H), 1.11 - 1.10 (m, 3 H)。
Cpd 060 - En1	416.2	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.45 (d, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.88 – 6.91 (dd, 1 H), 4.98 (t, 1 H), 4.12 (s, 2 H), 3.62 – 3.66 (m, 2 H), 3.51 – 3.55 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.02 – 1.11 (m, 4 H)。
Cpd 060 - En2	416.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.45 (d, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 6.88 – 6.91 (dd, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.12 (s, 2 H), 3.59 – 3.65 (m, 2 H), 3.51 – 3.55 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.08 – 1.11 (m, 2 H), 1.02 – 1.05 (m, 2 H)。
Cpd 061 - En1	425.4	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.95 (s, 1 H), 7.41 – 7.45 (m, 2 H), 7.14 (d, 1 H), 6.87 – 6.90 (dd, 1 H), 4.13 (s, 2 H), 3.24 – 3.27 (m, 1 H), 3.12 – 3.15 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.43 – 2.45 (m, 1 H), 1.78 – 1.86 (m, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.03 – 1.10 (m, 4 H)。
Cpd 061 - En2	425.4	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.96 (s, 1 H), 7.42 – 7.45 (m, 2 H), 7.14 (d, 1 H), 6.87 – 6.90 (dd, 1 H), 4.13 (s, 2 H), 3.22 – 3.27 (m, 1 H), 3.12 – 3.14 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.41 – 2.45 (m, 1 H), 1.78 – 1.86 (m, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.03 – 1.10 (m, 4 H)。
Cpd 062 - En1	375.2	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.61 (s, 1 H), 7.46 (d, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.91 - 6.88 (m, 1 H), 5.10 (s, 1 H), 3.98 - 3.88 (m, 1 H), 3.86 (d, 2 H), 3.75 - 3.73 (m, 1 H), 2.66 - 2.50 (d, 3 H), 2.36 - 2.29 (m, 1 H), 1.82 - 1.78 (m, 2 H), 1.63 - 1.52 (m, 7 H), 1.38 - 1.30 (m, 2 H)。
Cpd 062 - En2	375.2	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm:7.61 (s, 1 H), 7.43 (t, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 6.90 - 6.88 (m, 1 H), 3.97 (d, 1 H), 3.88 (d, 2 H), 3.77 (d, 1 H), 2.64 (s, 3 H), 2.36 - 2.29 (m, 1 H), 1.82 - 1.75 (m, 2 H), 1.63 - 1.54 (m, 7 H), 1.38 – 1.30 (m, 2 H)。

[0919] 手性分析数据

[0920]

手性 SFC						
Cpd 代码	柱	助溶剂	助溶剂%	流量[克/分钟]	室温[分钟]	*纯度[%]*
Cpd 001	（4）	含 0.5% DEA 的 MeOH	40	4	2.06	99.5
Cpd 002 -	（2）	含 0.5% DEA 的	20	3	5.4	99.8

[0921]

手性 SFC						
Cpd 代码	**柱**	**助溶剂**	**助溶剂%**	**流量[克/分钟]**	**室温[分钟]**	***纯度[%]***
En1		EtOH				
Cpd 002 - En2	（2）	含 0.5% DEA 的 EtOH	20	3	6.59	97.2
Cpd 005	（3）	含 0.5% DEA 的 MeOH	45	3	4.42	98.3
Cpd 009	（4）	含 0.5% DEA 的 MeOH	40	4	1.61	98.8
Cpd 012	（2）	含 0.5% DEA 的 MeOH	30	3	3.66	99.6
Cpd 014 - En1	（8）	含 0.5% DEA 的 MeOH	20	3	5.59	98.3
Cpd 014 - En2	（8）	含 0.5% DEA 的 MeOH	20	3	6.35	97.4
Cpd 017 - En1	（6）	MeOH	25	3	2.9	98.8
Cpd 017 - En2	（6）	MeOH	25	3	3.39	98.9
Cpd 019 - En1	（2）	含 0.% DEA 的 MeOH	30	3	2.41	99.4
Cpd 019 - En2	（2）	含 0.% DEA 的 MeOH	30	3	4.09	97.7
Cpd 027 - En1	（5）	MeOH	40	3	3.27	99.3
Cpd 027 - En2	（5）	MeOH	40	3	6.67	99.4
Cpd 028 - En1	（2）	MeOH	35	3	4.43	98.7
Cpd 028 - En2	（2）	MeOH	35	3	6.24	96.5
Cpd 032 - En1	（1）	EtOH	20	3	2.73	99.9
Cpd 032 - En2	（1）	EtOH	20	3	4.41	96.9
Cpd 033- En1	（2）	含 0.5% DEA 的 EtOH	15	3	4.39	95.9
Cpd 033- En2	（2）	含 0.5% DEA 的 EtOH	15	3	9.25	97.7
Cpd 033- En3	（2）	含 0.5% DEA 的 EtOH	15	3	6.87	98.9

[0922]

手性 SFC						
Cpd 代码	**柱**	**助溶剂**	**助溶剂%**	**流量[克/分钟]**	**室温[分钟]**	***纯度[%]***
Cpd 033-En4	（2）	含 0.5% DEA 的 EtOH	15	3	3.64	98.8
Cpd 035 - En1	（2）	MeOH	40	3	2.61	99.8
Cpd 035 - En2	（2）	MeOH	40	3	3.41	95.5
Cpd 036 - En1	（7）	MeOH	30	3	3.26	99.9
Cpd 036 - En2	（7）	MeOH	30	3	5.36	99.8
Cpd 042 - En2	（2）	含 0.5% DEA 的 EtOH	20	3	2.92	99.8
Cpd 042 - En1	（2）	含 0.5% DEA 的 EtOH	20	3	1.98	99.6
Cpd 043 - En1	（7）	含 0.5% IPAmine 的 IPA	20	3	2.32	99.3
Cpd 043 - En2	（7）	含 0.5% IPAmine 的 IPA	20	3	3.62	98.5
Cpd 044 - En2	（7）	MeOH	40	3	2.88	98.8
Cpd 044 - En1	（7）	MeOH	40	3	1.84	99
Cpd 045 - En1	（7）	MeOH	25	3	4.55	99.9
Cpd 045 - En2	（7）	MeOH	25	3	5.57	99.7
Cpd 046 - En1	（5）	含 0.5% IPAmine 的 IPA	10	2	7.33	98.7
Cpd 046 - En2	（5）	含 0.5% IPAmine 的 IPA	10	2	8.38	91
Cpd 047 - En1	（8）	含 0.5% DEA 的 MeOH	10	3	5.02	99.7
Cpd 047 - En2	（8）	含 0.5% DEA 的 MeOH	10	3	5.55	97.4
Cpd 048 - En1	（3）	含 0.5% DEA 的 MeOH	15	3	2.93	98.3
Cpd 048 - En2	（3）	含 0.5% DEA 的 MeOH	15	3	3.27	91.6

[0923]

手性 SFC						
Cpd 代码	**柱**	**助溶剂**	**助溶剂%**	**流量[克/分钟]**	**室温[分钟]**	***纯度[%]***
Cpd 050 - En1	（6）	含 0.5% DEA 的 MeOH	10	3	20.96	96.8
Cpd 050 - En2	（6）	含 0.5% DEA 的 MeOH	10	3	26.14	99.1
Cpd 051 - En1	（6）	含 0.5% DEA 的 MeOH	10	3	29.98	98.8
Cpd 051 - En2	（6）	含 0.5% DEA 的 MeOH	10	3	22.99	99
Cpd 052 - En1	（9）	含 0.5% IPAmine 的 IPA	10	3	5.05	99.6
Cpd 052 - En2	（9）	含 0.5% IPAmine 的 IPA	10	3	6.13	97.8
Cpd 053 - En1	（6）	MeOH	20	3	4.02	99.9
Cpd 053 - En2	（6）	MeOH	20	3	4.82	95.2
Cpd 054 - En1	（8）	含 0.5% DEA 的 MeOH	20	3	3.06	99.3
Cpd 054 - En2	（8）	含 0.5% DEA 的 MeOH	20	3	3.42	98.2
Cpd 055 - En1	（4）	含 0.5% DEA 的 MeOH	40	3	4.02	97
Cpd 055 - En2	（4）	含 0.5% DEA 的 MeOH	40	3	2.98	99.4
Cpd 056 - En1	（7）	含 0.5% DEA 的 MeOH	30	3	1.6	98.7
Cpd 056 - En2	（10）	含 0.5% IPAmine 的 IPA	20	3	4.93	99.7
Cpd 056 - En3	（7）	含 0.5% DEA 的 MeOH	30	3	1.34	99.2
Cpd 056 - En4	（10）	含 0.5% IPAmine 的 IPA	20	3	4.31	99.3
Cpd 057 - En1	（11）	含 0.5% IPAmine 的 IPA	10	3	9.82	99.7
Cpd 057 - En2	（11）	含 0.5% IPAmine 的 IPA	10	3	11.8	98.8
Cpd 058 -	（6）	含 0.5% DEA 的	20	3	3.2	98.8

[0924]

手性 SFC						
Cpd 代码	**柱**	**助溶剂**	**助溶剂%**	**流量[克/分钟]**	**室温[分钟]**	***纯度[%]***
En1		MeOH				
Cpd 058 - En2	(6)	含 0.5% DEA 的 MeOH	20	3	3.84	99.8
Cpd 059 - En1	(6)	含 0.5% DEA 的 MeOH	15	3	5.48	95.6
Cpd 059 - En2	(6)	含 0.5% DEA 的 MeOH	15	3	6.91	96.9
Cpd 060 - En1	(7)	MeOH	10	3	5.73	99.9
Cpd 060 - En2	(7)	MeOH	10	3	8.08	99.7
Cpd 061 - En1	(3)	MeOH	40	3	3.95	99.9
Cpd 061 - En2	(3)	MeOH	40	3	5.35	99.7
Cpd 062 - En1	(6)	含 0.5% DEA 的 MeOH	35	3	3.03	99.8
Cpd 062 - En2	(6)	含 0.5% DEA 的 MeOH	35	3	3.45	99.9

[0925] Chiralcel OD-H(4.6*250mm)5μm＝(1);Chiralpak AD-3(4.6*150mm)3.5μm＝(2);Chiralpak AD-H(4.6*250mm)5μm＝(3);Chiralpak IC(4.6*250mm)5μm＝(4);Chiralpak IE-3(4.6*150mm)3μm＝(5);Chiralpak IF-3(4.6*150mm)3μm＝(6);Chiralpak IG-3(4.6*150mm)3μm＝(7);Lux纤维素-2(4.6*250mm)5μm＝(8),Chiralpak AD-3(4.6*150mm)3.5μm＝(9);Chiralpak AS-3(4.6*150mm)3μm＝(9);(R,R)WHELK-01(4.6*150mm)3.5μm＝(10);CHIRALCEL OX-H(4.6 * 150 mm)5 μm ＝ (11)。

[0926]

手性 HPLC						
Cpd 代码	**柱**	**相 A/B**	**比率 A/B**	**流量[毫升/分钟]**	**室温[分钟]**	***纯度[%]***
Cpd 031 - En1	(1)	己烷/EtOH	1/1	1	14.21	99.4
Cpd 031 - En2	(1)	己烷/EtOH	1/1	1	20.91	94.1
Cpd 031 - En3	(1)	己烷/EtOH	1/1	1	16.17	97.3
Cpd 031 - En4	(1)	己烷/EtOH	1/1	1	25.81	99.2
Cpd 049 - En1	(2)	n-Hex/EtOH	95/5	1	24.63	99.4
Cpd 049 - En2	(2)	n-Hex/EtOH	95/5	1	27.65	98.4
Cpd 049 - En3	(2)	n-Hex/EtOH	95/5	1	33.93	95.3

[0927]

Cpd 049 - En4	(2)	n-Hex/EtOH	95/5	1	29.04	96.3
Cpd 057 - En3	(3)	n-Hex/EtOH	9/1	1	16.99	98.7
Cpd 057 - En4	(3)	n-Hex/EtOH	9/1	1	22.45	98.33

[0928] Chiralpak IG(250 x 4.6 mm)5 μm ＝ (1);Chiralpak IF(250 x 4.6 mm)5 μm

= (2);Chiralpak AD-H(250 x 4.6 mm)5 μm = (3)。

[0929] 部分B

[0930] 监测TRPM3离子通道驱动的Ca^{2+}摄取。

[0931] 为了监测本发明的化合物对小鼠TRPM3α2(mTRPM3)离子通道的抑制,使用利用过表达mTRPM3α2或hTRPM3的细胞系(翻转HEK293)的细胞系统。用孕烯醇酮硫酸盐(PS)(50μM)刺激/打开TRPM3通道,这导致Ca^{2+}流入。

[0932] 对于mTRPM3,用钙应答性染料Fluor-4 AM酯(英杰公司(Invitrogen))测量细胞内Ca^{2+}。将细胞培养直至80-90%的汇合,用维尔烯(Versene)(英杰公司)洗涤并通过与0.05%胰蛋白酶(英杰公司)短暂温育从表面分离。通过添加完全细胞培养基(DMEM,谷氨酰胺,10% FCS,NEAA,Pen-Strep)终止胰蛋白酶化过程。将细胞收集并在室温下重新悬浮于不含钙的Krebs缓冲液中。

[0933] 在细胞接种(将±2000个细胞/孔接种到黑色384孔板(格瑞纳公司(Greiner))中)之前,将经稀释的化合物与溶解于含有钙的Krebs缓冲液中的PS一起添加到测定板中。这产生了2.4mM Ca^{2+}测定溶液。添加细胞后,在Envision荧光读数器(珀金埃尔默公司(Perkin Elmer))上通过485nM的激发和535nM的发射直接读板。

[0934] 将非PS刺激的对照相对于用含媒剂的PS(50μM)刺激的条件进行比较来计算通道抑制。本发明的化合物抑制此活性的能力测定如下:抑制百分比=[1-((对于存在测试化合物的样品测定的RFU-对于具有阳性对照抑制剂的样品测定的RFU)除以(在存在媒剂的情况下测定的RFU-对于具有阳性对照抑制剂的样品测定的RFU))]*100。

[0935] 经测试的示例化合物的活性描绘于下表中。活性范围A、B和C是指在Fluo-4 AM测定中的IC50值如下:“A”:IC_{50}<1μM;“B”:1μM≤IC_{50}≤20μM,并且“C”:IC_{50}>20μM。

[0936]

Cpd	IC50	Cpd	IC50	Cpd	IC50
Cpd 001	A	Cpd 031 - En1	B	Cpd 049 - En3	A
Cpd 002 - En1	A	Cpd 031 - En2	A	Cpd 049 - En4	A
Cpd 002 - En2	A	Cpd 031 - En3	B	Cpd 050 - En1	B
Cpd 003	A	Cpd 031 - En4	A	Cpd 050 - En2	A

[0937]

Cpd 004	A
Cpd 005	A
Cpd 006	A
Cpd 007	A
Cpd 008	A
Cpd 009	A
Cpd 010	A
Cpd 011	A
Cpd 012	A
Cpd 013	A
Cpd 014 - En1	A
Cpd 014 - En2	A
Cpd 015	A
Cpd 016	A
Cpd 017 - En1	A
Cpd 017 - En2	A
Cpd 018	A
Cpd 019 - En1	B
Cpd 019 - En2	A
Cpd 020	C
Cpd 021	B
Cpd 022	B
Cpd 023	A
Cpd 024-En1	B
Cpd 024-En2	A
Cpd 025	A
Cpd 026	B
Cpd 027 - En1	A
Cpd 027 - En2	B
Cpd 028 - En1	A
Cpd 028 - En2	A
Cpd 029	A
Cpd 030	A

Cpd 032 - En1	A
Cpd 032 - En2	B
Cpd 033- En1	B
Cpd 033- En2	B
Cpd 033- En3	A
Cpd 033- En4	B
Cpd 034	A
Cpd 035 - En1	A
Cpd 035 - En2	A
Cpd 036 - En1	B
Cpd 036 - En2	A
Cpd 037	A
Cpd 038	A
Cpd 039	A
Cpd 040	A
Cpd 041 - En1	A
Cpd 041 - En2	B
Cpd 042 - En2	A
Cpd 042-En1	B
Cpd 043- En1	B
Cpd 043- En2	B
Cpd 044 - En2	A
Cpd 044 - En1	B
Cpd 045 - En1	A
Cpd 045 - En2	A
Cpd 046 - En1	A
Cpd 046 - En2	A
Cpd 047 - En1	B
Cpd 047 - En2	A
Cpd 048 - En1	A
Cpd 048 - En2	A
Cpd 049 - En1	A
Cpd 049 - En2	A

Cpd 051 - En1	A
Cpd 051 - En2	A
Cpd 052 - En1	A
Cpd 052 - En2	A
Cpd 053 - En1	A
Cpd 053 - En2	A
Cpd 054 - En1	B
Cpd 054 - En2	A
Cpd 055 - En1	A
Cpd 055 - En2	B
Cpd 056 - En1	B
Cpd 056 - En2	A
Cpd 056 - En3	A
Cpd 056 - En4	B
Cpd 057 - En1	A
Cpd 057 - En2	A
Cpd 057 - En3	B
Cpd 057 - En4	B
Cpd 058 - En1	A
Cpd 058 - En2	B
Cpd 059 - En1	A
Cpd 059 - En2	B
Cpd 060 - En1	B
Cpd 060 - En2	A
Cpd 061 - En1	C
Cpd 061 - En2	B
Cpd 062 - En1	A
Cpd 062 - En2	A