



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115697331 A

(43) 申请公布日 2023. 02. 03

(21) 申请号 202080092864.4

美国健康及人类服务部

(22) 申请日 2020.11.20

(72) 发明人 M·R·阿尔金 R·J·奈茨

(30) 优先权数据

62/939,258 2019.11.22 US

A·R·伦斯洛 J·谢 S·杜塔

C·布赖恩特 W·J·穆尔

A·G·沃特森 L·桑布切蒂

S·让娜 I·M·罗曼

A·P·拉默斯 Y·Y·亚当

C·勒普琳

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.07.12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/061657 2020.11.20

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/102359 EN 2021.05.27

专利代理师 安琪 张晓威

(71) 申请人 加利福尼亚大学董事会

地址 美国加利福尼亚州

申请人 圣路易斯华盛顿大学

范德比尔特大学

斯坦福国际研究院

(51) Int.Cl.

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

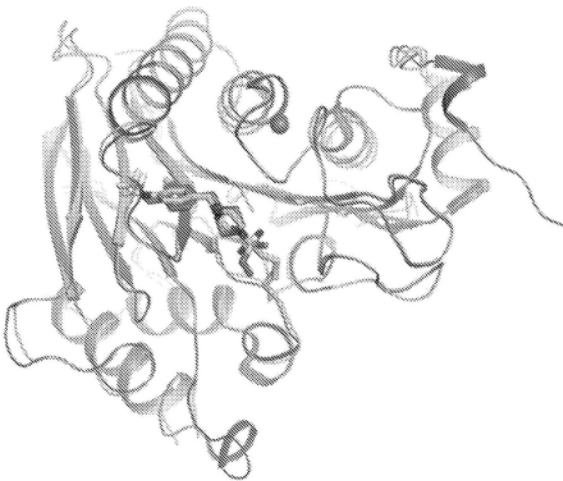
权利要求书8页 说明书150页 附图35页

(54) 发明名称

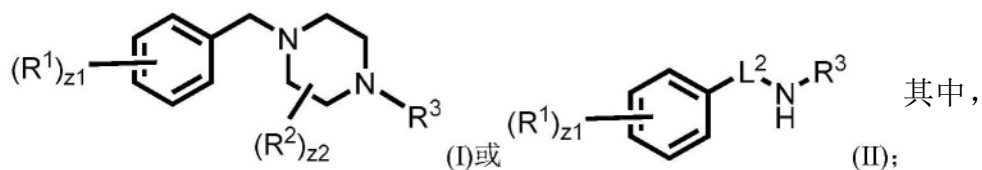
TASPASE1抑制剂及其用途

(57) 摘要

本文尤其公开了用于抑制Taspase1和治疗癌症的化合物和方法。



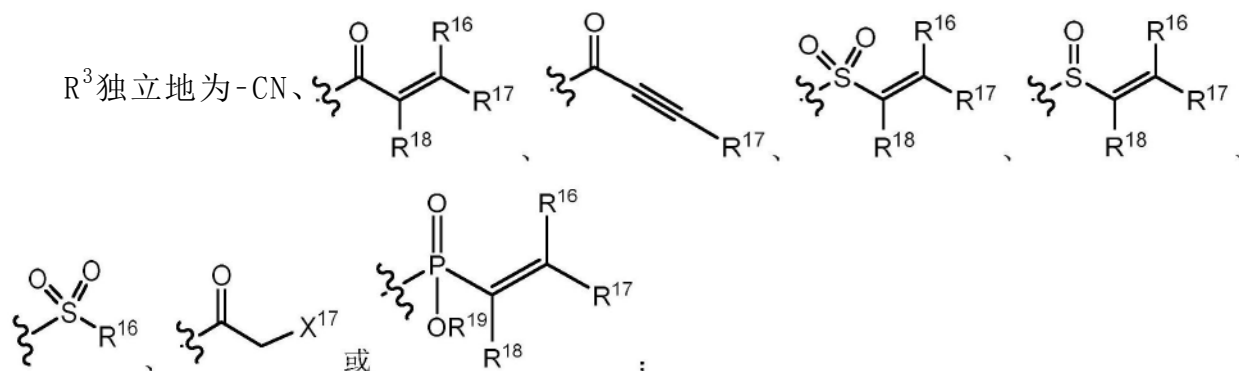
1. 一种化合物,所述化合物具有下式:



R^1 独立地为卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{1D}$ 、 $-SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-ONR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-C(O)R^{1C}$ 、 $-C(O)-OR^{1C}$ 、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、 $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$ 、 $-NR^{1A}OR^{1C}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N_3$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;两个相邻的 R^1 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;

L^2 为取代或未取代的亚烷基;

R^2 独立地为氧亚基、卤素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-OCH_2X^2$ 、 $-OCHX^2_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n2}R^{2D}$ 、 $-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-ONR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-N(O)_{m2}$ 、 $-NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-C(O)R^{2C}$ 、 $-C(O)-OR^{2C}$ 、 $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-OR^{2D}$ 、 $-NR^{2A}SO_2R^{2D}$ 、 $-NR^{2A}C(O)R^{2C}$ 、 $-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$ 、 $-NR^{2A}OR^{2C}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N_3$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;两个 R^2 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;



其中 R^{16} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{16}_3$ 、 $-CHX^{16}_2$ 、 $-CH_2X^{16}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n16}R^{16A}$ 、 $-SO_{v16}NR^{16A}R^{16B}$ 、 $-NHNR^{16A}R^{16B}$ 、 $-ONR^{16A}R^{16B}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{16A}R^{16B}$ 、 $-NHC(O)NR^{16A}R^{16B}$ 、 $-N(O)_{m16}$ 、 $-NR^{16A}R^{16B}$ 、 $-C(O)R^{16A}$ 、 $-C(O)-OR^{16A}$ 、 $-C(O)NR^{16A}R^{16B}$ 、 $-OR^{16A}$ 、 $-NR^{16A}SO_2R^{16B}$ 、 $-NR^{16A}C(O)R^{16B}$ 、 $-NR^{16A}C(O)OR^{16B}$ 、 $-NR^{16A}OR^{16B}$ 、 $-OCX^{16}_3$ 、 $-OCHX^{16}_2$ 、 $-OCH_2X^{16}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基;

R^{17} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{17}_3$ 、 $-CHX^{17}_2$ 、 $-CH_2X^{17}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n17}R^{17A}$ 、 $-SO_{v17}NR^{17A}R^{17B}$ 、 $-NHNR^{17A}R^{17B}$ 、 $-ONR^{17A}R^{17B}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{17A}R^{17B}$ 、 $-NHC(O)NR^{17A}R^{17B}$ 、 $-N(O)_{m17}$ 、 $-NR^{17A}R^{17B}$ 、 $-C(O)R^{17A}$ 、 $-C(O)-OR^{17A}$ 、 $-C(O)NR^{17A}R^{17B}$ 、 $-OR^{17A}$ 、 $-NR^{17A}SO_2R^{17B}$ 、 $-NR^{17A}C(O)R^{17B}$ 、 $-NR^{17A}C(O)OR^{17B}$ 、 $-NR^{17A}OR^{17B}$ 、 $-OCX^{17}_3$ 、 $-OCHX^{17}_2$ 、 $-OCH_2X^{17}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基;

基；

R^{18} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{18}_3$ 、 $-CHX^{18}_2$ 、 $-CH_2X^{18}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n18}R^{18A}$ 、 $-SO_{v18}NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-NHNH^{18A}R^{18B}$ 、 $-ONR^{18A}R^{18B}$ 、 $-NHC(O)NHNH^{18A}R^{18B}$ 、 $-NHC(O)NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-N(O)_{m18}$ 、 $-NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-C(O)R^{18A}$ 、 $-C(O)-OR^{18A}$ 、 $-C(O)NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-OR^{18A}$ 、 $-NR^{18A}SO_2R^{18B}$ 、 $-NR^{18A}C(O)R^{18B}$ 、 $-NR^{18A}C(O)OR^{18B}$ 、 $-NR^{18A}OR^{18B}$ 、 $-OCX^{18}_3$ 、 $-OCHX^{18}_2$ 、 $-OCH_2X^{18}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基；

R^{19} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{19}_3$ 、 $-CHX^{19}_2$ 、 $-CH_2X^{19}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n19}R^{19A}$ 、 $-SO_{v19}NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-NHNH^{19A}R^{19B}$ 、 $-ONR^{19A}R^{19B}$ 、 $-NHC(O)NHNH^{19A}R^{19B}$ 、 $-NHC(O)NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-N(O)_{m19}$ 、 $-NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-C(O)R^{19A}$ 、 $-C(O)-OR^{19A}$ 、 $-C(O)NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-OR^{19A}$ 、 $-NR^{19A}SO_2R^{19B}$ 、 $-NR^{19A}C(O)R^{19B}$ 、 $-NR^{19A}C(O)OR^{19B}$ 、 $-NR^{19A}OR^{19B}$ 、 $-OCX^{19}_3$ 、 $-OCHX^{19}_2$ 、 $-OCH_2X^{19}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基；

R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{16A} 、 R^{16B} 、 R^{17A} 、 R^{17B} 、 R^{18A} 、 R^{18B} 、 R^{19A} 和 R^{19B} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{1A} 和 R^{1B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{2A} 和 R^{2B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{16A} 和 R^{16B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{17A} 和 R^{17B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{18A} 和 R^{18B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{19A} 和 R^{19B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；

X 、 X^1 、 X^2 、 X^{16} 、 X^{17} 、 X^{18} 和 X^{19} 独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ ；

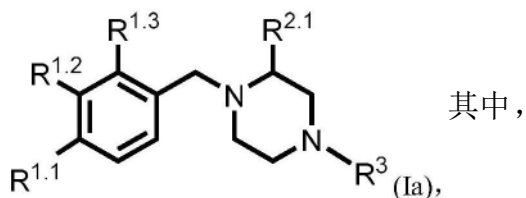
$n1$ 、 $n2$ 、 $n16$ 、 $n17$ 、 $n18$ 和 $n19$ 独立地为0至4的整数；

$m1$ 、 $m2$ 、 $m16$ 、 $m17$ 、 $m18$ 、 $m19$ 、 $v1$ 、 $v2$ 、 $v16$ 、 $v17$ 、 $v18$ 和 $v19$ 独立地为1或2；

$z1$ 为0至5的整数；以及

$z2$ 为0至8的整数。

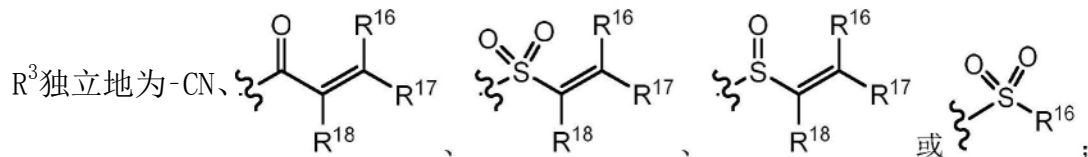
2. 根据权利要求1所述的化合物，其具有下式：



$R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 和 $R^{1.3}$ 独立地为氢、卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-SF_5$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的2元至6元杂烷基、或取代或未取代的5元至6元杂芳基；

$R^{2.1}$ 独立地为氢、氧亚基、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、-

CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的2元至6元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3元至6元杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的5元至12元杂芳基；

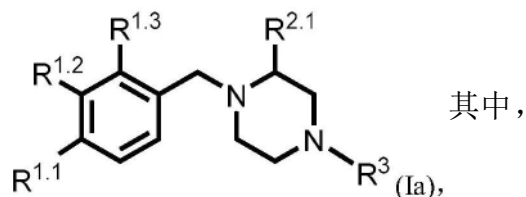


R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸独立地为氢、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-Cl₃、CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-CN、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₇环烷基、或取代或未取代的C₆-C₁₂芳基；

R^{1A}、R^{1B}和R^{1D}独立地为氢、-CX₃、-CHX₂、-CH₂X、-CN、-OH、-COOH、-CONH₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的R^{1A}和R^{1B}取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；和

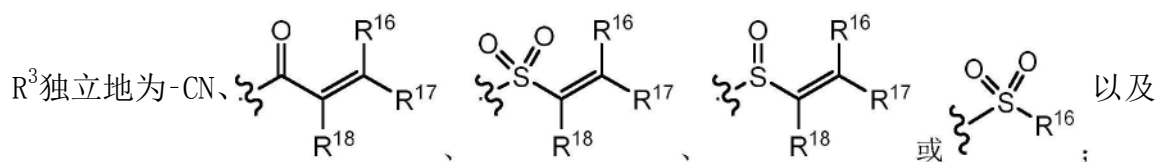
X独立地为-F、-Cl、-Br或-I。

3. 根据权利要求1所述的化合物，其具有下式：



R^{1.1}、R^{1.2}和R^{1.3}独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-Cl₃、CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-CN、-SH、-SCH₃、-SCF₃、-SCHF₂、-SCH₂F、-SCCl₃、-SCHCl₂、-SCH₂Cl、-SCBr₃、-SCHBr₂、-SCH₂Br、-SCI₃、-SCHI₂、-SCH₂I、-SOCH₃、-SO₂CH₃、-NH₂、-NHCH₃、-OH、-SF₅、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的2至6元杂烷基、或取代或未取代的5至6元杂芳基；

R^{2.1}独立地为氢、氧亚基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-Cl₃、CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的2元至6元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3元至6元杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的5元至12元杂芳基；

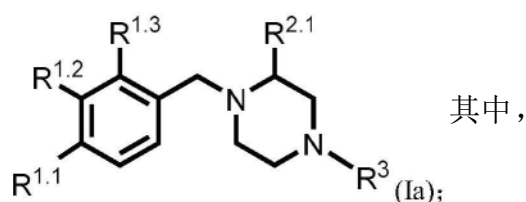


R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地为氢、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、或取代的 C_6 芳基。

4. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

$R^{2.1}$ 独立地为氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的2元至6元杂烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、或取代或未取代的5元至12元杂芳基。

5. 根据权利要求1所述的化合物, 其具有下式:



$R^{2.1}$ 独立地为 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CCH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2$ -杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、或取代或未取代的5元至12元杂芳基。

6. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

$R^{2.1}$ 独立地为氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、或取代或未取代的2元至6元杂烷基。

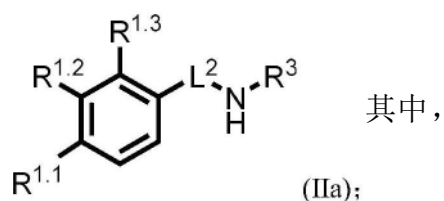
7. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

$R^{2.1}$ 独立地为氢、 R^{20} -取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、或 R^{20} -取代或未取代的2元至6元杂烷基;

R^{20} 独立地为 $-\text{OH}$ 、 R^{21} -取代或未取代的5元至6元杂环烷基、或 R^{21} -取代或未取代的5元至6元杂芳基; 以及

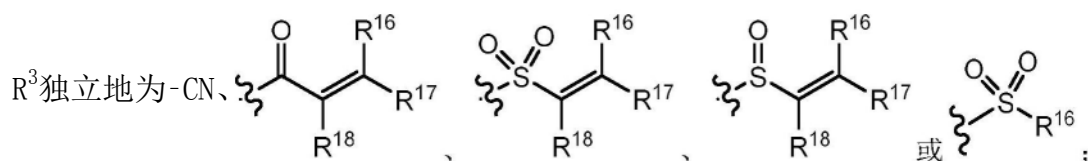
R^{21} 独立地为氧亚基。

8. 根据权利要求1所述的化合物, 其具有下式:



$R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 和 $R^{1.3}$ 独立地为氢、卤素、 $-\text{CX}^1_3$ 、 $-\text{CHX}^1_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^1$ 、 $-\text{OCX}^1_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^1$ 、 $-\text{OCHX}^1_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_{\text{nl}}\text{R}^{1\text{D}}$ 、 $-\text{NR}^{1\text{A}}\text{R}^{1\text{B}}$ 、 $-\text{OR}^{1\text{D}}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的2元至6元杂烷基、或取代或未取代的5元至6元杂芳基;

L^2 为未取代的 C_1 - C_6 亚烷基;

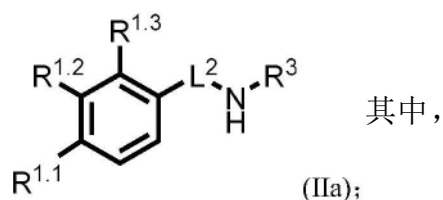


R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地为氢、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_7 环烷基、或取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基；

R^{1A} 、 R^{1B} 和 R^{1D} 独立地为氢、 $-\text{CX}_3$ 、 $-\text{CHX}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{1A} 和 R^{1B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；以及

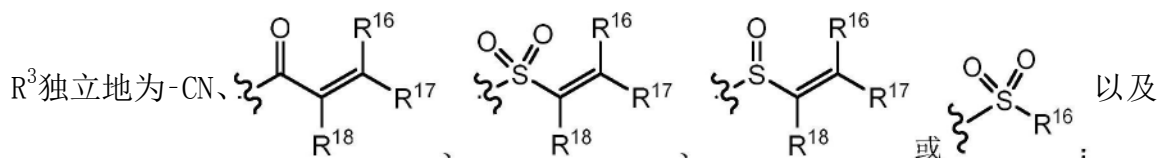
X 独立地为 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 或 $-\text{I}$ 。

9. 根据权利要求1所述的化合物，其具有下式：



$R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 和 $R^{1.3}$ 独立地为氢、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SCHF}_2$ 、 $-\text{SCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{SCCl}_3$ 、 $-\text{SCHCl}_2$ 、 $-\text{SCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{SCBr}_3$ 、 $-\text{SCHBr}_2$ 、 $-\text{SCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{SCI}_3$ 、 $-\text{SCHI}_2$ 、 $-\text{SCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{SOCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的2至6元杂烷基、或取代或未取代的5至6元杂芳基；

L^2 为未取代的 C_1 - C_6 亚烷基；



R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地为氢、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、或取代的 C_6 芳基。

10. 根据权利要求9所述的化合物，其中 L^2 为未取代的正亚丙基或未取代的正亚丁基。

11. 根据权利要求2所述的化合物，其中

$R^{1.1}$ 独立地为氢、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SCHF}_2$ 、 $-\text{SCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{SCCl}_3$ 、 $-\text{SCHCl}_2$ 、 $-\text{SCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{SCBr}_3$ 、 $-\text{SCHBr}_2$ 、 $-\text{SCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{SCI}_3$ 、 $-\text{SCHI}_2$ 、 $-\text{SCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{SOCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、烯基、炔基、未取代的甲氧基、未取代的乙氧基、未取代的正丙氧基、未取代的异丙氧基、未取代的正丁氧基、未取代的叔丁氧基、未取代的仲丁氧基、未取代的异丁氧基、或未取代的吡唑基；

$R^{1.2}$ 独立地为氢、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、或未取代的 C_1 - C_4 烷基；以及

$R^{1,3}$ 独立地为氢、卤素、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、未取代的甲氧基、未取代的乙氧基、未取代的正丙氧基、未取代的异丙氧基、未取代的正丁氧基、未取代的叔丁氧基、未取代的仲丁氧基、或未取代的异丁氧基。

12. 根据权利要求2所述的化合物, 其中

$R^{1,1}$ 独立地为氢、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SOCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、未取代的 C_2 - C_4 烯基、未取代的 C_2 - C_4 炔基、未取代的异丙氧基、或未取代的吡唑基;

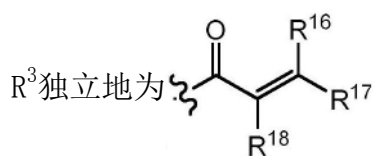
$R^{1,2}$ 独立地为氢、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 或 $-\text{CF}_3$; 以及

$R^{1,3}$ 独立地为氢、 $-\text{F}$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。

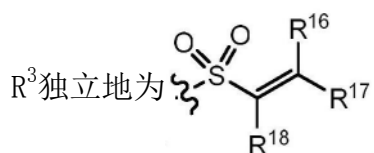
13. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

R^3 独立地为 $-\text{CN}$ 。

14. 根据权利要求1所述的化合物, 其中



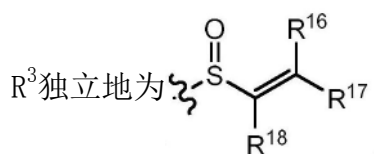
15. 根据权利要求1所述的化合物, 其中



16. 根据权利要求1所述的化合物, 其中



17. 根据权利要求1所述的化合物, 其中



18. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

R^{16} 为氢;

R^{17} 独立地为氢、未取代的 C_1 - C_4 烷基、或未取代的 C_3 - C_6 环烷基; 以及

R^{18} 独立地为氢、未取代的 C_1 - C_4 烷基、或未取代的 C_3 - C_6 环烷基。

19. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

R^{16} 为氢;

R^{17} 独立地为氢或未取代的 C_1 - C_4 烷基; 以及

R^{18} 独立地为氢或未取代的 C_1 - C_4 烷基。

20. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

R^{16} 为氢;

R¹⁷独立地为氢、未取代的甲基、或未取代的环丙基;以及

R¹⁸独立地为氢、未取代的甲基、或未取代的环丙基。

21. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

R¹⁶为氢；

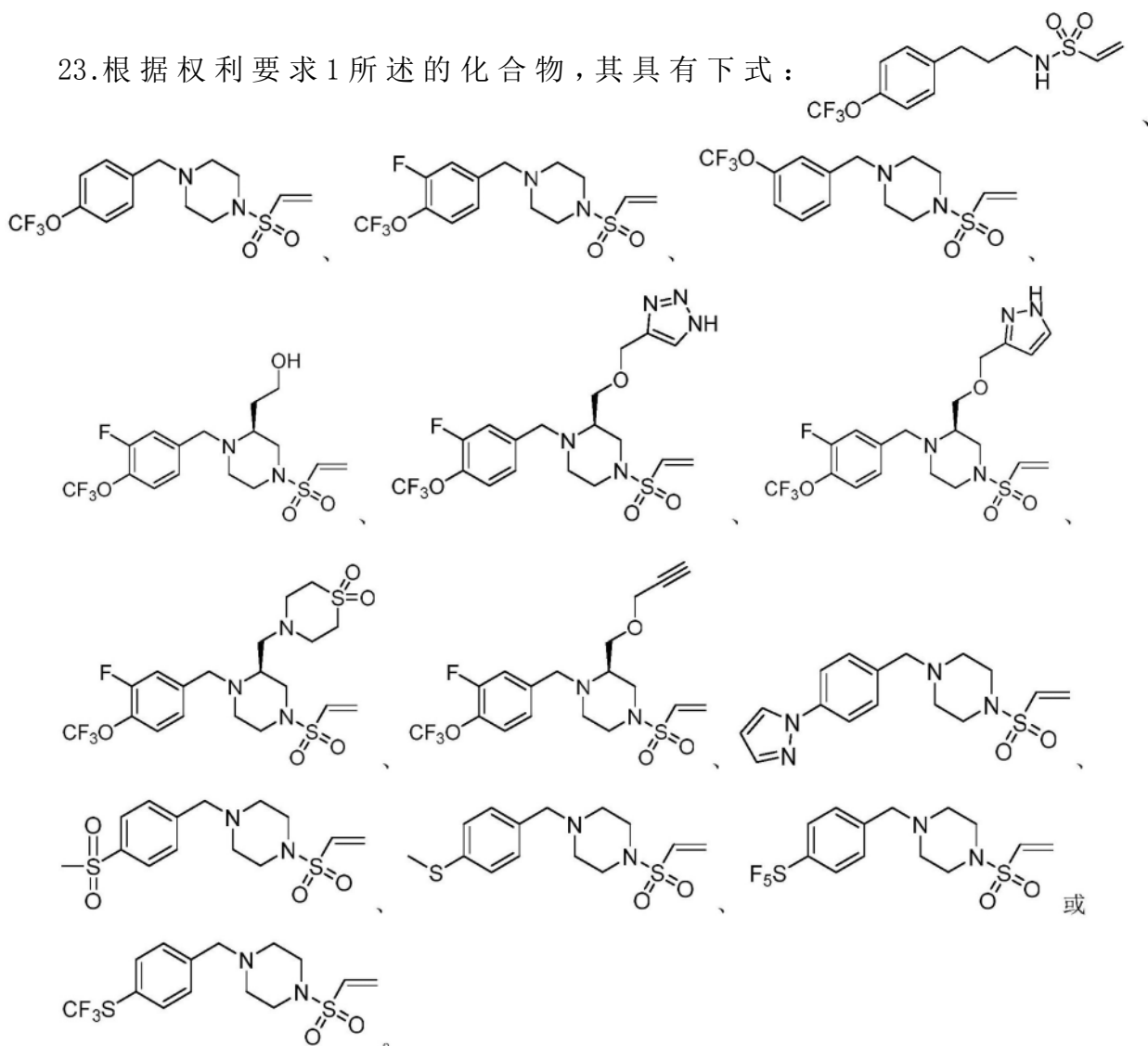
R¹⁷独立地为氢或未取代的甲基;以及

R¹⁸独立地为氢或未取代的甲基。

22. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 为氢。

23. 根据权利要求1所述的化合物, 其具有下式:



24. 一种药物组合物,所述药物组合物包含权利要求1至23中任一项所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。

25. 一种抑制Taspase1蛋白活性的方法,所述方法包括:使所述Taspase1蛋白与权利要求1至23之一所述的化合物接触。

26. 一种治疗癌症的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的权利要求1至23之一所述的化合物。

27. 根据权利要求26所述的方法,其中所述癌症是胶质母细胞瘤、黑色素瘤、白血病、淋

巴瘤、卵巢癌、肾癌、结肠癌、前列腺癌、肺癌、脑癌或乳腺癌。

28. 根据权利要求26所述的方法,其中所述癌症对Taspase1抑制敏感。

29. 一种Taspase1蛋白,所述蛋白与权利要求1至23之一所述的化合物共价键合。

30. 根据权利要求29所述的Taspase1蛋白,其中所述化合物与所述蛋白的半胱氨酸残基键合。

31. 一种Taspase蛋白,所述蛋白与权利要求1至23之一所述的化合物的一部分共价键合。

32. 权利要求1至23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗癌症的方法的用途,包括向有此需要的受试者施用有效量的所述化合物。

33. 根据权利要求32所述的用途的化合物,其中所述癌症是胶质母细胞瘤、黑色素瘤、白血病、淋巴瘤、卵巢癌、肾癌、结肠癌、前列腺癌、肺癌、脑癌或乳腺癌。

34. 根据权利要求32所述的用途的化合物,其中所述癌症对Taspase1抑制敏感。

TASPASE1抑制剂及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2019年11月22日提交的美国临时申请号62/939,258的权益,其通过引用以其全文并入本文并用于所有目的。

[0003] 关于在联邦政府资助的研究和开发下所进行的发明的权利的声明

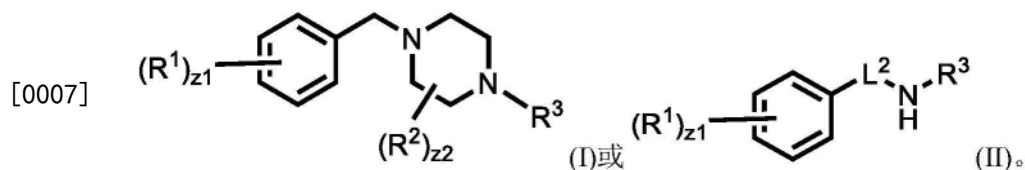
[0004] 本发明是在美国国立卫生研究院授予的合同号HHSN261200800001E的政府支持下完成的。政府享有本发明的某些权利。

背景技术

[0005] Taspase1(苏氨酸天冬氨酸酶(threonine aspartase))是在多种液体和固体恶性肿瘤中过表达的蛋白酶。事实上,Taspase1缺失强抑制HER2驱动的乳腺肿瘤以及EGFR驱动的耐药和非耐药肺癌的发展。已证明鉴定Taspase1的抑制剂是一项挑战。本文尤其公开了本领域已知的这些和其他问题的解决方案。

发明内容

[0006] 在一方面,提供了一种化合物,该化合物具有下式:



[0008] R^1 独立地为卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{1D}$ 、 $-SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-ONR^{1A}R^{1B}$ 、

$-NHC(O)NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-C(O)R^{1C}$ 、 $-C(O)OR^{1C}$ 、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、

$-OR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、 $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$ 、 $-NR^{1A}OR^{1C}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N_3$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;两个相邻的 R^1 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。

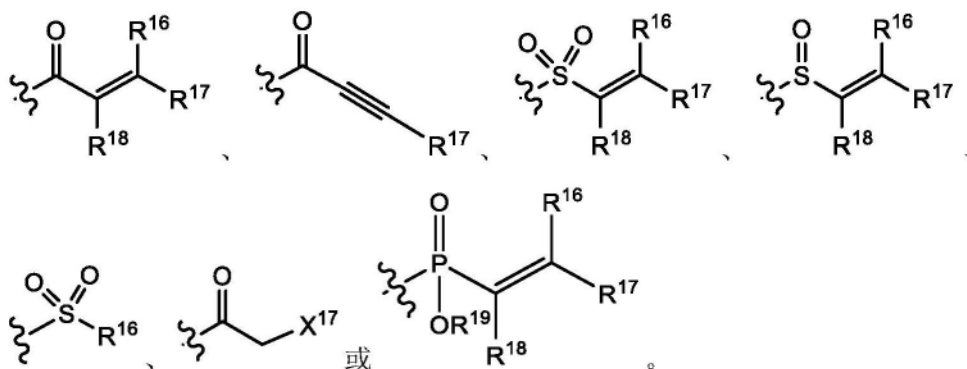
[0009] L^2 为取代或未取代的亚烷基。

[0010] R^2 独立地为氧亚基、卤素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-OCH_2X^2$ 、 $-OCHX^2_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n2}R^{2D}$ 、 $-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-ONR^{2A}R^{2B}$ 、

$-NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-N(O)_{m2}$ 、 $-NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-C(O)R^{2C}$ 、 $-C(O)OR^{2C}$ 、 $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、

$-OR^{2D}$ 、 $-NR^{2A}SO_2R^{2D}$ 、 $-NR^{2A}C(O)R^{2C}$ 、 $-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$ 、 $-NR^{2A}OR^{2C}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N_3$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;两个 R^2 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。

[0011] R^3 独立地为 $-CN$ 、



[0012] R^{16} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{16}_3$ 、 $-CHX^{16}_2$ 、 $-CH_2X^{16}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n16}R^{16A}$ 、 $-SO_{v16}NR^{16A}R^{16B}$ 、 $-NHN R^{16A}R^{16B}$ 、

$-ONR^{16A}R^{16B}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{16A}R^{16B}$ 、 $-NHC(O)NR^{16A}R^{16B}$ 、 $-N(O)_{m16}$ 、 $-NR^{16A}R^{16B}$ 、 $-C(O)R^{16A}$ 、 $-C(O)-OR^{16A}$ 、 $-C(O)NR^{16A}R^{16B}$ 、 $-OR^{16A}$ 、 $-NR^{16A}SO_2$

R^{16B} 、 $-NR^{16A}C(O)R^{16B}$ 、 $-NR^{16A}C(O)OR^{16B}$ 、 $-NR^{16A}OR^{16B}$ 、 $-OCX^{16}_3$ 、 $-OCHX^{16}_2$ 、 $-OCH_2X^{16}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基。

[0013] R^{17} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{17}_3$ 、 $-CHX^{17}_2$ 、 $-CH_2X^{17}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n17}R^{17A}$ 、 $-SO_{v17}NR^{17A}R^{17B}$ 、 $-NHN R^{17A}R^{17B}$ 、

$-ONR^{17A}R^{17B}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{17A}R^{17B}$ 、 $-NHC(O)NR^{17A}R^{17B}$ 、 $-N(O)_{m17}$ 、 $-NR^{17A}R^{17B}$ 、 $-C(O)R^{17A}$ 、 $-C(O)-OR^{17A}$ 、 $-C(O)NR^{17A}R^{17B}$ 、 $-OR^{17A}$ 、 $-NR^{17A}SO_2$

R^{17B} 、 $-NR^{17A}C(O)R^{17B}$ 、 $-NR^{17A}C(O)OR^{17B}$ 、 $-NR^{17A}OR^{17B}$ 、 $-OCX^{17}_3$ 、 $-OCHX^{17}_2$ 、 $-OCH_2X^{17}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基。

[0014] R^{18} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{18}_3$ 、 $-CHX^{18}_2$ 、 $-CH_2X^{18}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n18}R^{18A}$ 、 $-SO_{v18}NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-NHN R^{18A}R^{18B}$ 、 $-ONR^{18A}R^{18B}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{18A}R^{18B}$ 、

$-NHC(O)NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-N(O)_{m18}$ 、 $-NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-C(O)R^{18A}$ 、 $-C(O)-OR^{18A}$ 、 $-C(O)NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-OR^{18A}$ 、 $-NR^{18A}SO_2$

R^{18B} 、 $-NR^{18A}C(O)R^{18B}$ 、 $-NR^{18A}C(O)OR^{18B}$ 、 $-NR^{18A}OR^{18B}$ 、 $-OCX^{18}_3$ 、 $-OCHX^{18}_2$ 、 $-OCH_2X^{18}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基。

[0015] R^{19} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{19}_3$ 、 $-CHX^{19}_2$ 、 $-CH_2X^{19}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n19}R^{19A}$ 、 $-SO_{v19}NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-NHN R^{19A}R^{19B}$ 、 $-ONR^{19A}R^{19B}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{19A}R^{19B}$ 、

$-NHC(O)NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-N(O)_{m19}$ 、 $-NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-C(O)R^{19A}$ 、 $-C(O)-OR^{19A}$ 、 $-C(O)NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-OR^{19A}$ 、 $-NR^{19A}SO_2$

R^{19B} 、 $-NR^{19A}C(O)R^{19B}$ 、 $-NR^{19A}C(O)OR^{19B}$ 、 $-NR^{19A}OR^{19B}$ 、 $-OCX^{19}_3$ 、 $-OCHX^{19}_2$ 、 $-OCH_2X^{19}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基。

[0016] R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{16A} 、 R^{16B} 、 R^{17A} 、 R^{17B} 、 R^{18A} 、 R^{18B} 、 R^{19A} 和 R^{19B} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基。

基、或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{1A} 和 R^{1B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{2A} 和 R^{2B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{16A} 和 R^{16B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{17A} 和 R^{17B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{18A} 和 R^{18B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{19A} 和 R^{19B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基。

[0017] X 、 X^1 、 X^2 、 X^{16} 、 X^{17} 、 X^{18} 、和 X^{19} 独立地为-F、-Cl、-Br或-I。

[0018] $n1$ 、 $n2$ 、 $n16$ 、 $n17$ 、 $n18$ 和 $n19$ 独立地为0至4的整数。

[0019] $m1$ 、 $m2$ 、 $m16$ 、 $m17$ 、 $m18$ 、 $m19$ 、 $v1$ 、 $v2$ 、 $v16$ 、 $v17$ 、 $v18$ 和 $v19$ 独立地为1或2。

[0020] $z1$ 为0至5的整数。

[0021] $z2$ 为0至8的整数。

[0022] 在一方面，提供了一种药物组合物，该药物组合物包括如本文（包括实施方案）所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。

[0023] 在一方面，提供了一种抑制Taspase1蛋白活性的方法，该方法包括使Taspase1蛋白与本文所述的化合物接触。

[0024] 在一方面，提供了一种治疗癌症的方法，该方法包括向有此需要的受试者施用有效量的如本文所述的化合物。

附图说明

[0025] 图1A和1B. Taspase1晶体学。图1A：分裂酶构建体和与抑制剂共价结合的循环排列的Taspase 1的叠加。图1B：全长Taspase1催化位点的近视图，棒中叠加抑制剂。

[0026] 图2. X射线共晶结构表明哌嗪“肩部”附近有新的相互作用。

[0027] 图3A-3B. 在Taspase1介导的细胞切割测定中，化合物SMDC069与化合物SMDC689的比较。图3A. 双荧光蛋白酶报告基因含有被Taspase1切割的MLL序列，其侧翼是带有核输出信号的GFP和带有核输入信号的RFP（另见图7）。未切割的报告基因保留在细胞核中，而Taspase1切割的报告基因移位至胞质溶胶。SMDC069通过抑制Taspase1而抑制报告基因的核输出， EC_{50} 为0.64 μ M。SMDC689抑制报告基因的核输出， EC_{50} 为9.2 μ M。图3B. 通过CellTiter-Glo[®]测定在暴露于指定化合物72h时测量PC9细胞的活力。SMDC723不是Taspase1抑制剂，因此充当非特异性对照。

[0028] 图4A-4B. Taspase1抑制剂的报告活性。所有数据均以 μ M表示。“Taspase1 IC50 (FAM)”=抑制Taspase1肽底物的切割；通过荧光共振能量转移(FRET)检测。“添加6.6mM GSH”=相同测定，在6.6mM谷胱甘肽(GSH)存在下。“C293A IC50”=相同测定，但使用Taspase1 C293A突变，其不影响酶活性，但可去除与化合物反应的半胱氨酸。DFPR IC50=图3和7中描述的双荧光蛋白水解报告细胞测定。“Ki”=使用上述Taspase1/FRET肽测定，通过 $kinact/Ki$ 测量确定的Ki。

[0029] 图5A-5C. 图5A：Taspase1抑制剂从二硫化物撞击的演变(SMDC673)。图5B：与

SMDC967 (单体A+B) 结合的环状排列的 (cp-1) Taspase1 (Tasp1) 的X射线结构。将化合物浸入蛋白晶体中。复合网络显示2Fo-Fc, 1 σ , 2.5Å分辨率。图5C: Tasp1 cp1 $\pm$ SMDC967 (单体A+B) (浸入蛋白晶体中的化合物) 的叠加X射线结构 (2.6Å分辨率)。编号的残基突出显示接触点。与选定残基的密切接触 (<4Å) 用破折号表示。破折号 (“单体B”) = C293与SMDC967之间的键缺失。描绘了Apo和+SMDC967; 图11A中蛋白构建体的定义。

[0030] 图6A-6C. 图6A: SMDC689、SMDC069、SMDC203和SMDC275的结构, 具有IC₅₀值 (vs野生型Taspase1), 值代表数个实验的平均值 (avg)。图6B: 通过蛋白质和抑制剂共结晶获得的分裂Tasp1 del183+SMDC069 (单体A+B) 的X射线结构, 复合网络显示2Fo-Fc, 1 σ , 2.6Å分辨率。图6C: 分裂Tasp1 del183 $\pm$ SMDC069 (单体A+B) 的叠加X射线结构, 通过蛋白质和抑制剂共结晶获得, 2.6Å分辨率。编号的残基突出显示接触点。Cys293硫和SMDC069弹头以球形表示。与选定残基的密切接触 (<4Å) 用破折号表示。破折号 (“单体B”) = C293与SMDC069之间的键缺失。描绘了Apo和+SMDC069; 图11A中蛋白构建体的定义。

[0031] 图7. DFPR测定格式和使用DFPR测定的化合物SMDC203的细胞有效性结果; 处理后24小时。

[0032] 图8. 使用DFPR测定的化合物SMDC069的细胞有效性结果; 处理后24小时。

[0033] 图9A-9B. 图9A: 化合物SMDC723、SMDC069、SMDC203和SMDC275的化学结构和IC₅₀数据。图9B: 化合物SMDC723、SMDC069、SMDC203和SMDC275的细胞活力测定。

[0034] 图10A-10C. 图10A: 系链 (tethering) 筛选和初始生化 (选择性对比效力) 流程图。图10B: 系链筛选散点图。图10C: 样品质谱 (上图: apo; 下图: +SMDC673)。

[0035] 图11A-11C. 图11A: 完整Tasp1、分裂Tasp1、分裂Tasp1 del183和Tasp1 cp1_2-339的结构域图。还示出了非活性酶原中的易断裂键 (T234) 和delta183构建体的缺失残基。图11B: apo分裂Tasp1 del206 (2A8J.PDB; 汗 (Khan), 2005)、分裂Tasp1 del183和Tasp1 cp1_2-339的晶体结构。显示的是单体 “B” 结构的 α 和 β 结构域。在晶体结构中未观察到del206和del183中的残基1-40和417-420。显示了del183和del206构建体的残基41和416以及环状排列结构的GSGS接头 (蛋白的左下角)。图11C: 三种二聚体结构的叠加: del206; del183; 和cp1。

[0036] 图12A-12C. 图12A: SMDC673、SMDC208、SMDC714和SMDC967的结构。图12B: 野生型 (WT) Taspase1对比Taspase1 C293A和Caspase6的LC-MS选择性数据。图12C: Taspase1 WT、T234A、T234S或T234V构建体的LC-MS选择性数据。

[0037] 图13A-13D. 图13A: 化合物SMDC689、SMDC069、SMDC203和SMDC275的结构。图13B: 化合物SMDC689、SMDC069、SMDC203和SMDC727的代表性IC₅₀图, 使用具有或不具有6.6mM GSH的FRET底物的Taspase1抑制测定。图13C: 野生型 (WT) Taspase1对比Taspase1 C293A和Caspase6的LC-MS选择性数据。图13D: Taspase1 WT、T234A、T234S或T234V构建体的LC-MS选择性数据。

[0038] 图14A-14C. 图14A: Tasp1 cp1+SMDC689 (单体A+B) 的X射线结构, 共晶体, 复合网络显示2Fo-Fc, 1 σ , 2.45 Å分辨率。图14B: apo cp1和cp1+SMDC689的叠加。SMDC689与指示残基之间的密切接触 (≤ 4 Å, 破折号)。图14C: SMDC689的化学结构。图11A中定义的蛋白构建体。

[0039] 图15A-15D. Tasp1 cp1结构+SMDC967或SMDC689。图15A: cp1+SMDC967和cp1+SMDC689的叠加, 侧重于抑制剂的取代苯环; 单体A (左) 和单体B (右)。抑制剂与化合物

SMDC967和SMDC689的A48、Y61和C378之间的密切接触用破折号表示。图15B和15C:Tasp1 cp1+SMDC967 (b) 和+SMDC678 (c) 的表面表示,侧重于取代的苯环。SMDC689的3-氟基团填充了结合袋中未被SMDC967占据的空白空间。图15D:SMDC967和SMDC689的化学结构。图11A中定义的蛋白构建体。

[0040] 图16A-16C.分裂Tasp1 delta183+SMDC689共晶体,2.3 Å分辨率。图16A:分裂Tasp1 delta183+SMDC689 (单体A+B) 的X射线结构,共晶体,2Fo-Fc,1σ,2.3 Å分辨率。图16B:apo delta183和delta183+SMDC689的叠加。SMDC689与指示残基之间的密切接触(≤4 Å,破折号)。C293硫醇和SMDC689弹头分别用球形表示。图16C:SMDC689的化学结构。图11A中定义的蛋白构建体。

[0041] 图17A-17C.图17A:分裂Tasp1 delta183+SMDC556 (单体A+B) 的X射线结构,共晶体,2Fo-Fc,1σ,2.5 Å分辨率。图17B:apo delta183和delta183+SMDC556的叠加。SMDC556与指示残基之间的密切接触(≤4 Å,破折号)。C293硫醇和SMDC556弹头分别用球形表示。图17C:SMDC556的化学结构。图11A中定义的蛋白构建体。

[0042] 图18A-18C.图18A:Tasp1 cp1+SMDC883 (单体A+B) 的X射线结构,共晶体,2Fo-Fc,1σ,2.15 Å分辨率。图18B:apo cp1和cp1+SMDC883的叠加。SMDC883与指数残基之间的密切接触(≤4 Å,破折号)。C293硫醇和SMDC883弹头分别用球形表示。图18C:SMDC883的化学结构。图11A中定义的蛋白构建体。

[0043] 图19.循环排列和分裂的Taspase结构和化合物(化合物未显示)的叠加。

[0044] 图20.分裂Tasp1 delta 183的晶体学参数。

[0045] 图21.Tasp1 cp-1_2-339的晶体学参数。

[0046] 图22.双荧光蛋白水解报告基因测定结果。SMDC967、SMDC069、SMDC203和SMDC275的代表性剂量效应曲线。

[0047] 图23.选定化合物的生化和细胞活性数据以及癌细胞系细胞毒性数据(平均值+标准偏差)。图23中的数据是基于多项实验(并且包括如图3A-3B、图4A-4B、图8和图22所示的实验)的平均数。

具体实施方式

[0048] I. 定义

[0049] 本文所用的缩写具有其在化学领域和生物学领域内的常规含义。本文所述的化学结构和化学式是根据化学领域中已知的化学价的标准规则构建的。

[0050] 当用从左到右书写的常规化学式说明取代基时,该取代基等同地涵盖由从右到左书写结构所得到的化学上一致的取代基,例如-CH₂O-等同于-OCH₂-。

[0051] 除非另外说明,否则术语“烷基”单独或作为另一个取代基的一部分,意指直链(即,无支链的)或支链碳链(或碳)或其组合,其可以是完全饱和的、单不饱和的和/或多不饱和的,并且可以包括单价、二价和多价基团。烷基可以包括指定数量的碳(例如,C₁-C₁₀意指一个碳至十个碳)。烷基是未环化的链。饱和烃基的实例包含但不限于如以下的基团:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、甲基,例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基等的同源物和异构体。不饱和烷基基团为具有一个或多个双键或三键的烷基。不饱和

烷基基团的实例包含但不限于乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基以及更高的同源物和异构体。烷氧基是通过氧接头(-O-)附接至分子其余部分的烷基。烷基部分可以是烯基部分。烷基部分可以是炔基部分。烷基部分可以是完全饱和的。烯基可以包括多于一个双键和/或除一个或多个双键外的一个或多个三键。炔基可以包括多于一个三键和/或除一个或多个三键外的一个或多个双键。在实施方案中,烷基是完全饱和的。在实施方案中,烷基是单不饱和的。在实施方案中,烷基是多不饱和的。

[0052] 除非另外说明,否则术语“亚烷基”单独或作为另一个取代基的一部分,意指衍生自烷基的二价基团,例如但不限于 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。通常,烷基(或亚烷基)基团将具有1至24个碳原子,其中具有10个或更少碳原子的那些基团在本文中是优选的。“低级烷基”或“低级亚烷基”是通常具有八个或更少碳原子的短链烷基或亚烷基。除非另外说明,否则术语“亚烯基”单独或作为另一个取代基的一部分,意指衍生自烯烃的二价基团。在实施方案中,亚烷基是完全饱和的。在实施方案中,亚烷基是单不饱和的。在实施方案中,亚烷基是多不饱和的。亚烯基包括一个或多个双键。亚炔基包括一个或多个三键。

[0053] 除非另外说明,否则术语“杂烷基”单独或与另一术语组合,意指包括至少一个碳原子和至少一个杂原子(例如,O、N、P、Si和S)的稳定直链或支链或其组合,并且其中氮和硫原子可以任选地进行氧化,并且氮杂原子可以任选地被季铵化。杂原子(例如,O、N、S、Si或P)可以被置于杂烷基基团的任何内部位置处或烷基基团附接至分子的其余部分的位置处。杂烷基是未环化的链。实例包括但不限于: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CN}$ 。至多两个或三个杂原子可以是连续的,例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。杂烷基部分可以包括一个杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包括两个任选地不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包括三个任选地不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包括四个任选地不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包括五个任选地不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包括至多8个任选地不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。除非另外说明,否则术语“杂烯基”单独或与另一术语组合,意指包括至少一个双键的杂烷基。杂烯基可以任选地包括多于一个双键和/或除一个或多个双键外的一个或多个三键。除非另外说明,否则术语“杂炔基”单独或与另一术语组合,意指包括至少一个三键的杂烷基。杂炔基可以任选地包括多于一个三键和/或除一个或多个三键外的一个或多个双键。在实施方案中,杂烷基是完全饱和的。在实施方案中,杂烷基是单不饱和的。在实施方案中,杂烷基是多不饱和的。

[0054] 类似地,除非另外说明,否则术语“杂亚烷基”单独或作为另一个取代基的一部分,意指衍生自杂烷基的二价基团,例如但不限于 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 。对于杂亚烷基,杂原子还可以占据链末端中的任一个或两个(例如,亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)。还进一步地,对于亚烷基和杂亚烷基连接基团,连接基团的式书写的方向并不暗示连接基团的朝向。例如,式 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ -表示 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ -和 $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$ 两者。如上所述,如本文所用的杂烷基包括通过杂原子附接至分子的其余部分的那些基团,如 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 和/或 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 。在叙述“杂烷基”随后叙

述特定杂烷基,例如-NR'R"等的情况下,应当理解术语杂烷基和-NR'R"不是多余的或互斥的。相反,叙述特定杂烷基以增加清晰性。因此,术语“杂烷基”在本文中不应被解释为排除特定杂烷基,例如-NR'R"等。除非另外说明,否则术语“杂亚烯基”单独或作为另一个取代基的一部分,意指衍生自杂烯烃的二价基团。除非另外说明,否则术语“杂炔基”单独或作为另一个取代基的一部分,意指衍生自杂炔烃的二价基团。在实施方案中,杂亚烷基是完全饱和的。在实施方案中,杂亚烷基是单不饱和的。在实施方案中,杂亚烷基是多不饱和的。杂亚烯基包括一个或多个双键。杂亚炔基包括一个或多个三键。

[0055] 除非另外说明,否则术语“环烷基”和“杂环烷基”单独或与其他术语组合分别意指“烷基”和“杂烷基”的环状形式。环烷基和杂环烷基不是芳香族的。另外地,对于杂环烷基,杂原子可以占据杂环附接至分子的其余部分的位置。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环烷基的实例包括但不限于1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基等。“亚环烷基”和“亚杂环烷基”单独或作为另一个取代基的一部分,意指分别衍生自环烷基和杂环烷基的二价基团。在实施方案中,环烷基是完全饱和的。在实施方案中,环烷基是单不饱和的。在实施方案中,环烷基是多不饱和的。在实施方案中,杂环烷基是完全饱和的。在实施方案中,杂环烷基是单不饱和的。在实施方案中,杂环烷基是多不饱和的。

[0056] 在实施方案中,术语“环烷基”意指单环、双环或多环环烷基环系。在实施方案中,单环环系是含有3至8个碳原子的环状烃基团,其中此类基团可以是饱和的或不饱和的,但不是芳香族的。在实施方案中,环烷基基团是完全饱和的。在实施方案中,双环或多环环烷基环系是指稠合在一起的多个环,其中至少一个稠环是环烷基环,并且其中多个环通过多个环的环烷基环内含有的任何碳原子附接至母体分子部分。单环环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基和环辛基。双环环烷基环系是桥接的单环或稠合的双环。在实施方案中,桥接的单环含有单环环烷基环,其中单环的两个非相邻碳原子通过一个碳原子与三个另外的碳原子之间的亚烷基桥连接(即,形式为 $(CH_2)_w$ 的桥接基团,其中w为1、2或3)。双环环系的代表性实例包括但不限于双环[3.1.1]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷、双环[3.3.1]壬烷和双环[4.2.1]壬烷。在实施方案中,稠合的双环环烷基环系含有与苯基、单环环烷基、单环环烯基、单环杂环基或单环杂芳基中的任一种稠合的单环环烷基环。在实施方案中,桥接或稠合的双环环烷基通过单环环烷基环内含有的任何碳原子附接至母体分子部分。在实施方案中,环烷基基团任选地被独立地为氧亚基或硫杂的一个或两个基团取代。在实施方案中,稠合的双环环烷基是与苯环、5或6元单环环烷基、5或6元单环杂烯基、5或6元单环杂环基、或5或6元单环杂芳基中的任一种稠合的5或6元单环环烷基环,其中稠合的双环环烷基任选地被独立地为氧亚基或硫杂的一个或两个基团取代。在实施方案中,多环环烷基环系为与以下中的任一种稠合的单环环烷基环(基础环):(i)选自由以下组成的组的一个环系:双环芳香基、双环杂芳基、双环环烷基、双环环烯基和双环杂环基;或(ii)独立地选自由以下组成的组的两个其他环系:苯基、双环芳香基、单环或双环杂芳基、单环或双环环烷基、单环或双环环烯基以及单环或双环杂环基。在实施方案中,多环环烷基通过基环内含有的任何碳原子附接至母体分子部分。在实施方案中,多环环烷基环系为与以下中的任一种稠合的单环环烷基环(基础

环)：(i) 选自由以下组成的组的一个环系：双环芳香基、双环杂芳基、双环环烷基、双环环烯基和双环杂环基；或(ii) 独立地选自由以下组成的组的两个其他环系：苯基、单环杂芳基、单环环烷基、单环环烯基以及单环杂环基。多环环烷基基团的实例包括但不限于十四氢菲基、全氢吩噻嗪-1-基和全氢吩噁嗪-1-基。

[0057] 在实施方案中，环烷基为环烯基。术语“环烯基”根据其普通一般含义使用。在实施方案中，环烯基是单环、双环或多环环烯基环系。在实施方案中，双环或多环环烯基环系是指稠合在一起的多个环，其中至少一个稠合环是环烯基环，并且其中多个环通过多个环的环烯基环内含有的任何碳原子附接至母体分子部分。在实施方案中，单环环烯基环系是含有3至8个碳原子的环状烃基团，其中此类基团是不饱和的(即，含有至少一个环形碳碳双键)，但不是芳香族的。单环环烯基环系的实例包括环戊烯基和环己烯基。在实施方案中，双环环烯基环是桥接的单环或稠合的双环。在实施方案中，桥接的单环含有单环环烯基环，其中单环的两个非相邻碳原子通过一个碳原子与三个另外的碳原子之间的亚烷基桥连接(即，形式为 $(CH_2)_w$ 的桥接基团，其中w为1、2或3)。双环环烯基的代表性实例包括但不限于降冰片烯基和双环[2.2.2]辛-2-烯基。在实施方案中，稠合的双环环烯基环系含有与苯基、单环环烷基、单环环烯基、单环杂环基或单环杂芳基中的任一种稠合的单环环烯基环。在实施方案中，桥接或稠合的双环环烯基通过单环环烯基环内含有的任何碳原子附接至母体分子部分。在实施方案中，环烯基基团任选地被独立地为氧亚基或硫杂的一个或两个基团取代。在实施方案中，多环环烯基环系含有与以下中的任一种稠合的单环环烯基环(基础环)：(i) 选自由以下组成的组的一个环系：双环芳香基、双环杂芳基、双环环烷基、双环环烯基和双环杂环基；或(ii) 独立地选自由以下组成的组的两个环系：苯基、双环芳香基、单环或双环杂芳基、单环或双环环烷基、单环或双环环烯基以及单环或双环杂环基。在实施方案中，多环环烯基通过基础环内含有的任何碳原子附接至母体分子部分。在实施方案中，多环环烯基环系含有与以下中的任一种稠合的单环环烯基环(基础环)：(i) 选自由以下组成的组的一个环系：双环芳香基、双环杂芳基、双环环烷基、双环环烯基和双环杂环基；或(ii) 独立地选自由以下组成的组的两个环系：苯基、单环杂芳基、单环环烷基、单环环烯基以及单环杂环基。

[0058] 在实施方案中，术语“杂环烷基”意指单环、双环或多环杂环烷基环系。在实施方案中，杂环烷基基团是完全饱和的。在实施方案中，双环或多环杂环烷基环系是指稠合在一起的多个环，其中至少一个稠合环是杂环烷基环，并且其中多个环通过多个环的杂环烷基环内含有的任何碳原子附接至母体分子部分。在实施方案中，杂环烷基是杂环基。如本文所用，术语“杂环基”意指单环、双环或多环杂环。杂环基单环杂环是含有独立地选自由O、N和S组成的组的至少一个杂原子的3元、4元、5元、6元或7元环，其中环是饱和的或不饱和的，但不是芳香族的。3元或4元环含有选自由O、N和S组成的组的1个杂原子。5元环可以含有零个或一个双键以及选自由O、N和S组成的组的一个、两个或三个杂原子。6元或7元环含有零个、一个或两个双键以及选自由O、N和S组成的组的一个、两个或三个杂原子。杂环基单环杂环通过杂环基单环杂环内含有的任何碳原子或任何氮源自连接至母体分子部分。杂环基单环杂环的代表性实例包括但不限于氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氮丙啶基、二氮杂环庚烷基、1,3-二氧杂环己基、1,3-二氧杂戊烷基、1,3-二硫代戊基、1,3-二噻烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、异噁唑基、异噁唑烷基、吗啉基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噁

唑啉基、噁唑烷基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑啉基、噻唑烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃甲基、四氢噻吩基、噻二唑啉基、噻二唑啉烷基、噻唑啉基、四氢噻唑基、硫代吗啉基、1,1-氧硫代吗啉基(硫代吗啉砜)、硫代吡喃基和三噻烷基。杂环基双环杂环是与苯基、单环环烷基、单环环烯基、单环杂环或单环杂芳基中的任一种稠合的单环杂环。杂环基双环杂环通过双环环系的单环杂环部分内含有的任何碳原子或任何氮原子连接至母体分子部分。双环杂环基的代表性实例包括但不限于2,3-二氢苯并呋喃-2-基、2,3-二氢苯并呋喃-3-基、吡啶-1-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、2,3-二氢苯并噻吩-2-基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、八氢-1H-吡啶基和八氢苯并呋喃基。在实施方案中,杂环基基团任选地被独立地为氧亚基或硫杂的一个或两个基团取代。在某些实施方案中,双环杂环基是与苯环、5元或6元单环烷基、5元或6元单环杂烯基、5元或6元单环杂环基、或5元或6元单环杂芳基稠合的5元或6元单环杂环基环,其中双环杂环基任选地被独立地为氧亚基或硫杂的一个或两个基团取代。多环杂环基环系为与以下中的任一种稠合的单环杂环基环(基础环):(i)选自由以下组成的组的一个环系:双环芳香基、双环杂芳基、双环环烷基、双环环烯基和双环杂环基;或(ii)独立地选自由以下组成的组的两个其他环系:苯基、双环芳香基、单环或双环杂芳基、单环或双环环烷基、单环或双环环烯基以及单环或双环杂环基。多环杂环基通过基环内含有的任何碳原子或氮原子附接至母体分子部分。在实施方案中,多环杂环基环系为与以下中的任一种稠合的单环杂环基环(基础环):(i)选自由以下组成的组的一个环系:双环芳香基、双环杂芳基、双环环烷基、双环环烯基和双环杂环基;或(ii)独立地选自由以下组成的组的两个其他环系:苯基、单环杂芳基、单环环烷基、单环环烯基以及单环杂环基。多环杂环基的实例包括但不限于10H-吩噻嗪-10-基、9,10-二氢吡啶-9-基、9,10-二氢吡啶-10-基、10H-吩噻嗪-10-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂卓-5-基、1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-g]异喹啉-2-基、12H-苯并[b]吩噻嗪-12-基和十二氢-1H-咪唑-9-基。

[0059] 除非另有说明,否则术语“卤代”或“卤素”单独或作为另一个取代基的一部分,意指氟、氯、溴或碘原子。另外地,如“卤代烷基”等术语意指包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“卤(C_1-C_4)烷基”包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

[0060] 除非另外说明,否则术语“酰基”意指 $-C(O)R$,其中R是取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。

[0061] 除非另外说明,否则术语“芳基”意指多元不饱和的芳香族烃取代基,其可以是单环或共同稠合(即,稠环芳基)或共价连接的多个环(优选地,1至3个环)。稠环芳基是指稠合在一起的多个环,其中稠环中的至少一个环是芳基环。在实施方案中,稠环芳基是指稠合在一起的多个环,其中至少一个稠环是芳基环,并且其中多个环通过多个环的芳基环内含有的任何碳原子附接至母体分子部分。术语“杂芳基”是指含有至少一个杂原子(例如N、O或S)的芳基基团(或环),其中氮原子和硫原子任选地被氧化,并且氮原子任选地被季铵化。因此,术语“杂芳基”包括稠环杂芳基(即,稠合在一起的多个环,其中稠环中的至少一个是杂芳环)。在实施方案中,术语“杂芳基”包括稠环杂芳基基团(即,稠合在一起的多个环,其中稠环中的至少一个是杂芳环,并且其中多个环通过多个环的杂芳环内含有的任何原子附接至母体分子部分)。5,6-稠环亚杂芳基是指稠合在一起的两个环,其中一个环具有5元并且

另一个环具有6元,并且其中至少一个环是杂芳基环。同样,6,6-稠环亚杂芳基是指稠合在一起的两个环,其中一个环具有6元并且另一个环具有6元,并且其中至少一个环是杂芳基环。并且6,5-稠环亚杂芳基是指稠合在一起的两个环,其中一个环具有6元并且另一个环具有5元,并且其中至少一个环是杂芳基环。杂芳基基团可以通过碳或杂原子附接至分子的其余部分。芳基和杂芳基基团的非限制性实例包括苯基、萘基、吡咯基、吡唑基、哒嗪基、三嗪基、嘧啶基、咪唑基、吡嗪基、嘌呤基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃、异苯并呋喃基、吡啶基、异吡啶基、苯并噻吩基、异喹啉基、喹啉基、喹啉基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡啶基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。以上所指出的芳基和杂芳基环系中的每一个的取代基选自下文所描述的可接受取代基的组。“亚芳基”和“亚杂芳基”单独或作为另一个取代基的一部分,意指分别衍生自芳基和杂芳基的二价基团。杂芳基基团取代基可以是与环杂原子氮键合的-O-。

[0062] 稠环杂环烷基-芳基为与杂环烷基稠合的芳基。稠环杂环烷基-杂芳基为与杂环烷基稠合的杂芳基。稠环杂环烷基-环烷基为与环烷基稠合的杂环烷基。稠环杂环烷基-杂环烷基为与另一个杂环烷基稠合的杂环烷基。稠环杂环烷基-芳基、稠环杂环烷基-杂芳基、稠环杂环烷基-环烷基或稠环杂环烷基-杂环烷基可以各自独立地未取代或被一个或多个本文所述的取代基取代。

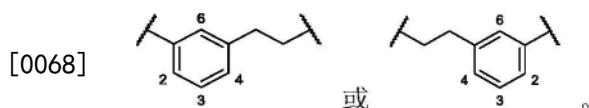
[0063] 螺环是其中相邻环通过单个原子附接的两个或更多个环。螺环内的单个环可以相同或不同。螺环中的单个环可以是取代的或未取代的,并且可以具有与螺环集合中的其他单个环不同的取代基。螺环内的单个环的可能取代基是当不是螺环的一部分时的同一环的可能取代基(例如,环烷基环或杂环烷基环的取代基)。螺环可以是取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的亚环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、或取代的或未取代的亚杂环烷基,并且螺环基团内的单个环可以是紧前一列表中的任何环,包括具有一种类型的所有环(例如,取代亚杂环烷基的所有环,其中每个环可以是相同或不同的取代的亚杂环烷基)。当提及螺环环系时,杂环螺环意指其中至少一个环是杂环并且其中每个环可以是不同的环的螺环。当提及螺环环系时,取代的螺环意指至少一个环是取代的并且每个取代基可以任选地是不同的。

[0064] 符号“~”表示化学部分与分子或化学式的其余部分附接的点。

[0065] 如本文所用,术语“氧亚基”意指与碳原子双键合的氧。

[0066] 如本文所用,术语“烷基磺酰基”意指具有式-S(O₂)-R'的部分,其中R'是如上文所定义的取代或未取代的烷基基团。R'可以具有指定数量的碳(例如,“C₁-C₄烷基磺酰基”)。

[0067] 术语“烷基亚芳基”是与亚烷基部分(在本文中也称为亚烷基接头)共价键合的亚芳基部分。在实施方案中,烷基亚芳基基团具有下式:



[0069] 烷基亚芳基部分可以在亚烷基部分或亚芳基接头(例如在碳2、3、4或6)上被以下取代(例如被取代基取代):卤素、氧亚基、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、取代或未取代的 C_1 - C_5 烷基或取代或未取代的2元至5元杂烷基)。在实施方案中,烷基亚芳基是未取代的。

[0070] 以上术语(例如,“烷基”、“杂烷基”、“环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”和“杂芳基”)中的每一个术语包括所指示的基团的取代和未取代的形式。下文提供了针对每种类型的基团的优选取代基。

[0071] 烷基和杂烷基(包括通常称作亚烷基、烯基、杂亚烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基和杂环烯基)的取代基可以选自但不限于以下的各种基团中的一个或多个: $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、卤素、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR'''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NR'NR''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR''NR'''R''''$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-NR'C(O)-OR''$ 、 $-NR'OR''$,数量在零至 $(2m'+1)$ 的范围内,其中 m' 是这类基团中碳原子的总数。 R 、 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 各自优选地独立地为指氢、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基(例如,被1-3个卤素取代的芳基)、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的烷基、烷氧基或硫代烷氧基或芳烷基。当本文所述的化合物包括多于一个 R 基团时,例如,如当存在多于一个这些基团时独立地选择每个 R' 基团、 R'' 基团、 R''' 基团和 R'''' 基团那样,独立地选择 R 基团中的每一个。当 R'

[0072] 和 R'' 附接至同一个氮原子上时,它们可以与氮原子组合以形成4元、5元、6元或7元环。例如, $-NR'R''$ 包括但不限于1-吡咯烷基和4-吗啉基。根据以上关于取代基的讨论,本领域技术人员将理解术语“烷基”旨在包括包含与除氢基团以外的基团结合的碳原子的基团,例如卤代烷基(例如, $-CF_3$ 和 $-CH_2CF_3$)和酰基(例如, $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ 等)。

[0073] 类似于针对烷基所描述的取代基,芳基和杂芳基基团的取代基不同,并且选自例如以下: $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、卤素、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR'''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NR'NR''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR''NR'''R''''$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R'$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、氟(C_1 - C_4)烷氧基和氟(C_1 - C_4)烷基、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-NR'C(O)-OR''$ 、 $-NR'OR''$,数量在零到芳环系统上的开放价总数的范围内;并且其中 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 优选独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基。当本文所述的化合物包括多于一个 R 基团时,例如,如当存在多于一个这些基团时独立地选择各 R' 基团、 R'' 基团、 R''' 基团和 R'''' 基团那样,独立地选择 R 基团中的每一个。

[0074] 环(例如,环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、亚环烷基、亚杂环烷基、亚芳基或亚杂

芳基)的取代基可以被描绘为环上的而非环的特定原子上的取代基(通常被称为浮动取代基)。在此情况下,取代基可以附接至环原子中的任何环原子(遵循化学价规则),并且在稠环或螺环的情况下,被描绘为与稠环或螺环的一个成员缔合的取代基(单环上的浮动取代基)可以是稠环或螺环中的任一个上的取代基(多个环上的浮动取代基)。当取代基附接至环而非特定原子(浮动取代基)并且取代基的下标是大于一的整数时,多个取代基可以位于同一原子、同一环、不同原子、不同稠环、不同螺环上,并且每个取代基可以任选地不同。在环与分子的其余部分的附接点不限于单个原子(浮动取代基)的情况下,附接点可以是环的任何原子,并且在稠环或螺环的情况下,可以是稠环或螺环中的任一个的任何原子(在遵循化学价规则的情况下)。在环、稠环或螺环含有一个或多个环杂原子并且该环、稠环或螺环被示出具有又一个浮动取代基(包括但不限于与分子的其余部分的附接点)的情况下,浮动取代基可以与杂原子键合。在环杂原子被示出与具有浮动取代基的结构或式中的一个或多个氢键合(例如,具有与环原子相连的两个键和与氢相连的第三个键的环氮)的情况下,当杂原子与浮动取代基键合时,取代基将被理解为在遵循化学价规则的同时替换氢。

[0075] 两个或更多个取代基可以被任选地连接以形成芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基基团。发现此类所谓的成环取代基通常(尽管不是必须的)附接至环状基础结构。在一个实施方案中,成环取代基附接至基础结构的邻近成员。例如,附接至环状基础结构的邻近成员的两个成环取代基产生稠环结构。在另一个实施方案中,成环取代基附接至基础结构的单个成员。例如,附接至环状基础结构的单个成员的两个成环取代基产生螺环结构。在又一个实施方案中,成环取代基附接至基础结构的非邻近成员。

[0076] 芳基或杂芳基环的邻近原子上的取代基中的两个可以任选地形成式-T-C(O)-(CRR')_q-U-的环,其中T和U独立地为-NR'-、-O'-、-CRR'-或单键,并且q为0至3的整数。可选地,芳环或杂芳环邻近原子上的取代基中的两个可以任选地被式-A-(CH₂)_r-B-的取代基替换,其中A和B独立地为-CRR'-、-O'-、-NR'-、-S'-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR'-或单键,并且r为1至4的整数。如此形成的新环的单键中的一个可以任选地被双键替换。可选地,芳基或杂芳基环的邻近原子上的取代基中的两个可以任选地被式-(CRR')_s-X'-(C''R''R''')_d-的取代基替换,其中s和d独立地为0至3的整数,并且X'为-O'-、-NR'-、-S'-、-S(O)-、-S(O)₂-或-S(O)₂NR'-。取代基R、R'、R''和R'''优选地独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。

[0077] 如本文所用,术语“杂原子”或“环杂原子”意指包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、磷(P)和硅(Si)。

[0078] 如本文所用,“取代基”意指选自以下部分的基团:

[0079] (A) 氧亚基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、未取代的烷基(例如,C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈环烷基、C₃-C₆环烷基或C₅-C₆环烷基)、未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6

元杂环烷基)、未取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或未取代的杂芳基(例如,5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基),以及

[0080] (B) 烷基(例如, C_1 - C_{20} 烷基、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_2 烷基)、杂烷基(例如,2元至20元杂烷基、2元至12元杂烷基、2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基、4元至6元杂烷基、2元至3元杂烷基或4元至5元杂烷基)、环烷基(例如, C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_4 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、杂环烷基(例如,3元至10元杂环烷基、3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基、4元至5元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基或苯基)或杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基),其被至少一个选自以下的取代基取代:

[0081] (i) 氧亚基、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基),以及

[0082] (ii) 烷基(例如, C_1 - C_{20} 烷基、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_2 烷基)、杂烷基(例如,2元至20元杂烷基、2元至12元杂烷基、2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基、4元至6元杂烷基、2元至3元杂烷基或4元至5元杂烷基)、环烷基(例如, C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_4 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、杂环烷基(例如,3元至10元杂环烷基、3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基、4元至5元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基或苯基)或杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基),其被至少一个选自以下的取代基取代:

[0083] (a) 氧亚基、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基),以及

[0084] (b) 烷基(例如, C_1 - C_{20} 烷基、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_2 烷基)、杂烷基(例如,2元至20元杂烷基、2元至12元杂烷基、2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基、4元至6元杂烷基、2元至3元杂烷基或4元至5元杂烷基)、环烷基(例如, C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 -

C₈环烷基、C₃-C₆环烷基、C₄-C₆环烷基或C₅-C₆环烷基)、杂环烷基(例如,3元至10元杂环烷基、3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基、4元至6元杂环烷基、4元至5元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、芳基(例如,C₆-C₁₂芳基、C₆-C₁₀芳基或苯基)或杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基),其被至少一个选自以下的取代基取代:氧亚基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、未取代的烷基(例如,C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈环烷基、C₃-C₆环烷基或C₅-C₆环烷基)、未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0085] 如本文所用,“大小受限的取代基”或“大小受限的取代基基团”意指选自上文针对“取代基基团”所描述的所有取代基的基团,其中每个取代或未取代的烷基是取代或未取代的C₁-C₂₀烷基,每个取代或未取代的杂烷基是取代或未取代的2元至20元杂烷基,每个取代或未取代的环烷基是取代或未取代的C₃-C₈环烷基,每个取代或未取代的杂环烷基是取代或未取代的3元至8元杂环烷基,每个取代或未取代的芳基是取代或未取代的C₆-C₁₀芳基,并且每个取代或未取代的杂芳基是取代或未取代的5元至10元杂芳基。

[0086] 如本文所用,“低级取代基”或“低级取代基基团”意指选自上文针对“取代基基团”所描述的所有取代基的基团,其中每个取代或未取代的烷基是取代或未取代的C₁-C₈烷基,每个取代或未取代的杂烷基是取代或未取代的2元至8元杂烷基,每个取代或未取代的环烷基是取代或未取代的C₃-C₇环烷基,每个取代或未取代的杂环烷基是取代或未取代的3元至7元杂环烷基,每个取代或未取代的芳基是取代或未取代的C₆-C₁₀芳基,并且每个取代或未取代的杂芳基是取代或未取代的5元至9元杂芳基。

[0087] 在一些实施方案中,本文化合物中所述的每个取代的基团被至少一个取代基基团取代。更具体地,在一些实施方案中,本文化合物中所述的每个取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的亚烷基、取代的杂亚烷基、取代的亚环烷基、取代的杂亚环烷基、取代的亚芳基和/或取代的杂亚芳基被至少一个取代基基团取代。在其他实施方案中,这些基团中的至少一个或全部被至少一个大小受限的取代基基团取代。在其他实施方案中,这些基团中的至少一个或全部被至少一个低级取代基基团取代。

[0088] 在本文化合物的其他实施方案中,每个取代或未取代的烷基是取代或未取代的C₁-C₂₀烷基,每个取代或未取代的杂烷基是取代或未取代的2元至20元杂烷基,每个取代或未取代的环烷基是取代或未取代的C₃-C₈环烷基,每个取代或未取代的杂环烷基是取代或未取代的3元至8元杂环烷基,每个取代或未取代的芳基是取代或未取代的C₆-C₁₀芳基,和/或每个取代或未取代的杂芳基是取代或未取代的5元至10元杂芳基。在本文化合物的一些实施方案中,每个取代或未取代的亚烷基是取代或未取代的C₁-C₂₀亚烷基,每个取代或未取代的杂亚烷基是取代或未取代的2元至20元杂亚烷基,每个取代或未取代的亚环烷基是取代

或未取代的C₃-C₈亚环烷基,每个取代或未取代的亚杂环烷基是取代或未取代的3元至8元亚杂环烷基,每个取代或未取代的亚芳基是取代或未取代的C₆-C₁₀亚芳基,和/或每个取代或未取代的亚杂芳基是取代或未取代的5元至10元亚杂芳基。

[0089] 在一些实施方案中,每个取代或未取代的烷基是取代或未取代的C₁-C₈烷基,每个取代或未取代的杂烷基是取代或未取代的2元至8元杂烷基,每个取代或未取代的环烷基是取代或未取代的C₃-C₇环烷基,每个取代或未取代的杂环烷基是取代或未取代的3元至7元杂环烷基,每个取代或未取代的芳基是取代或未取代的C₆-C₁₀芳基,和/或每个取代或未取代的杂芳基是取代或未取代的5元至9元杂芳基。在一些实施方案中,每个取代或未取代的亚烷基是取代或未取代的C₁-C₈亚烷基,每个取代或未取代的杂亚烷基是取代或未取代的2元至8元杂亚烷基,每个取代或未取代的亚环烷基是取代或未取代的C₃-C₇亚环烷基,每个取代或未取代的亚杂环烷基是取代或未取代的3元至7元亚杂环烷基,每个取代或未取代的亚芳基是取代或未取代的C₆-C₁₀亚芳基,和/或每个取代或未取代的亚杂芳基是取代或未取代的5元至9元亚杂芳基。在一些实施方案中,化合物是下文实施例部分、附图或表格中所阐述的化学物质。

[0090] 在实施方案中,取代的或未取代的部分(例如,取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的亚烷基、取代的或未取代的亚杂烷基、取代的或未取代的亚环烷基、取代的或未取代的亚杂环烷基、取代的或未取代的亚芳基和/或取代的或未取代的亚杂芳基)是未取代的(例如,分别为未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、未取代的杂芳基、未取代的亚烷基、未取代的亚杂烷基、未取代的亚环烷基、未取代的亚杂环烷基、未取代的亚芳基和/或未取代的亚杂芳基)。在实施方案中,取代的或未取代的部分(例如,取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的亚烷基、取代的或未取代的亚杂烷基、取代的或未取代的亚环烷基、取代的或未取代的亚杂环烷基、取代的或未取代的亚芳基和/或取代的或未取代的亚杂芳基)是取代的(例如,分别为取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的亚烷基、取代的亚杂烷基、取代的亚环烷基、取代的亚杂环烷基、取代的亚芳基和/或取代的亚杂芳基)。

[0091] 在实施方案中,取代的部分(例如取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的亚烷基、取代的亚杂烷基、取代的亚环烷基、取代的亚杂环烷基、取代的亚芳基和/或取代的亚杂芳基)被至少一个取代基基团取代,其中如果取代的部分被多个取代基基团取代,则每个取代基基团可以任选地不同。在实施方案中,如果取代的部分被多个取代基基团取代,则每个取代基基团不同。

[0092] 在实施方案中,取代的部分(例如取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的亚烷基、取代的亚杂烷基、取代的亚环烷基、取代的亚杂环烷基、取代的亚芳基和/或取代的亚杂芳基)被至少一个大小受限的取代基基团取代,其中如果取代的部分被多个大小受限的取代基基团取代,则每个大小受限的取代基基团可以任选地不同。在实施方案中,如果取代的部分被多个大小受限的取代基基团取代,则每个大小受限的取代基基团不同。

[0093] 在实施方案中,取代的部分(例如取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的亚烷基、取代的亚杂烷基、取代的亚环烷基、取代的亚杂环烷基、取代的亚芳基和/或取代的亚杂芳基)被至少一个低级取代基基团取代,其中如果取代的部分被多个低级取代基基团取代,则每个低级取代基基团可以任选地不同。在实施方案中,如果取代的部分被多个低级取代基基团取代,则每个低级取代基基团不同。

[0094] 在实施方案中,取代的部分(例如取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的亚烷基、取代的亚杂烷基、取代的亚环烷基、取代的亚杂环烷基、取代的亚芳基和/或取代的亚杂芳基)被至少一个取代基基团、大小受限的取代基基团或低级取代基基团取代;其中如果取代的部分被选自取代基基团、大小受限的取代基基团和低级取代基基团的多个基团取代,则每个取代基基团、大小受限的取代基基团和低级取代基基团可以任选地不同。在实施方案中,如果取代的部分被选自取代基基团、大小受限的取代基基团和低级取代基基团的多个基团取代,则每个取代基基团、大小受限的取代基基团和/或低级取代基基团不同。

[0095] 本公开的某些化合物具有不对称碳原子(光学或手性中心)或双键;根据绝对立体化学,可以定义为氨基酸的(R)-或(S)-或(D)-或(L)-的对映体、外消旋物、非对映体、互变异构体、几何异构体、立体等距形式以及单独的异构体均涵盖在本公开的范围。本公开的化合物不包括本领域中已知的太不稳定而无法进行合成和/或分离的化合物。本公开旨在包括呈外消旋形式和光学纯形式的化合物。光学活性(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备,或使用常规技术来解析。当本文所述的化合物含有烯烃键或其他几何不对称中心时,并且除非另外指明,否则希望化合物包括E几何异构体和Z几何异构体两者。

[0096] 如本文所用,术语“异构体”是指具有相同的原子数量和原子种类,并且因此具有相同分子量但具有不同的结构排列或原子构形的化合物。

[0097] 如本文所用,术语“互变异构体”是指平衡存在并且容易由一种异构形式转化为另一种异构形式的两种或更多种结构异构体中的一种。

[0098] 对于本领域的技术人员将显而易见的是,本公开的某些化合物可以以互变异构形式存在,这些化合物的所有此类互变异构形式均处于本公开的范围。

[0099] 除非另外说明,否则本文描绘的结构还意指包括该结构的所有立体化学形式;即,每个不对称中心的R构型和S构型。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映体混合物和非对映体混合物均处于本公开的范围。

[0100] 除非另外陈述,否则本文所描绘的结构还意指包括不同之处仅在于存在一个或多个同位素富集的原子的化合物。例如,具有除了由氘或氚替换氢或由¹³C-富集或¹⁴C-富集的碳替换碳之外的本发明结构的化合物处于本公开的范围。

[0101] 本公开的化合物在构成此类化合物的原子中的一个或多个原子处还可以含有非天然比例的原子同位素。例如,化合物可以用例如氚(³H)、碘-125(¹²⁵I)或碳-14(¹⁴C)等放射性同位素进行放射性标记。本公开的化合物的所有同位素变化(不论是放射性的还是非放射性的)均涵盖在本公开的范围。

[0102] 应注意,在整个申请中,可选方案以Markush基团书写,例如含有多于一个可能氮

基酸的每个氨基酸位置。特别设想了Markush基团的每个成员应单独考虑,从而包括另一实施方案,并且Markush基团不应被理解为单一单位。

[0103] 如本文所用,术语“生物缀合物”和“生物缀合物接头”是指“生物缀合物反应性基团”或“生物缀合物反应性部分”的原子或分子之间产生的缔合。缔合可以是直接的或间接的。例如,本文提供的第一生物缀合物反应性基团(例如, $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{N}$ -羟基琥珀酰亚胺或-马来酰亚胺)与第二生物缀合物反应性基团(例如,巯基、含巯氨基酸、胺、含有氨基酸的胺侧链或羧酸盐)之间的缀合可以例如通过共价键或接头(例如第二接头的第一接头)直接进行,或例如通过非共价键(例如静电相互作用(例如离子键、氢键、卤素键)、范德华(van der Waals)相互作用(例如,偶极-偶极、偶极诱导的偶极、伦敦分散)、环堆积(π 效应)、疏水相互作用等)间接进行。在实施方案中,生物缀合物或生物缀合物接头是使用生物缀合物化学(即两个生物缀合物反应性基团的缔合)形成的,所述生物缀合物化学包括但不限于亲核取代(例如,胺和醇与酰基卤、活性酯的反应)、亲电取代(例如,烯胺反应)以及碳-碳和碳-杂原子多重键的加成(例如,迈克尔(Michael)反应、狄尔斯-阿尔德(Diels-Alder)加成)。这些和其他有用的反应在以下中文献进行了讨论:例如, March,《高级有机化学(ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY)》,第3版,约翰威利父子公司(John Wiley & Sons),纽约(New York), 1985; Hermanson,《生物缀合物技术(BIOCONJUGATE TECHNIQUES)》,学术出版社(Academic Press),圣地亚哥(San Diego), 1996; 以及 Feeney 等人,《蛋白质的修饰(MODIFICATION OF PROTEINS)》;化学进展系列,第198卷,美国化学学会(American Chemical Society),华盛顿特区(Washington, D.C.), 1982。在实施方案中,第一生物缀合物反应性基团(例如,马来酰亚胺部分)共价附接至第二生物缀合物反应性基团(例如,巯基)。在实施方案中,第一生物缀合物反应性基团(例如,卤代乙酰基部分)共价附接至第二生物缀合物反应性基团(例如,巯基)。在实施方案中,第一生物缀合物反应性基团(例如,吡啶基部分)共价附接至第二生物缀合物反应性基团(例如,巯基)。在实施方案中,第一生物缀合物反应性基团(例如, $-\text{N}$ -羟基琥珀酰亚胺部分)共价附接至第二生物缀合物反应性基团(例如,胺)。在实施方案中,第一生物缀合物反应性基团(例如,马来酰亚胺部分)共价附接至第二生物缀合物反应性基团(例如,巯基)。在实施方案中,第一生物缀合物反应性基团(例如, $-\text{磺基}-\text{N}$ -羟基琥珀酰亚胺部分)共价附接至第二生物缀合物反应性基团(例如,胺)。

[0104] 用于本文的生物缀合物化学的有用的生物缀合物反应性部分包括,例如:

[0105] (a) 羧基基团以及其各种衍生物,包括但不限于 N -羟基琥珀酰亚胺酯、 N -羟基苯并三唑酯、酸性卤化物、酰基咪唑、硫代酯、对硝基苯基酯、烷基、烯基、炔基和芳族酯;

[0106] (b) 羟基基团,其可以转化为酯、醚、醛等。

[0107] (c) 卤代烷基基团,其中卤化物随后可以被亲核基团(例如胺、羧酸根阴离子、硫醇阴离子、碳负离子或烷氧离子)置换,从而导致新的基团在卤素原子的位点处共价附接;

[0108] (d) 亲二烯基基团,其能够参与狄尔斯-阿尔德反应,例如马来酰亚胺基或马来酰亚胺基团;

[0109] (e) 醛或酮基团,其使得可以通过羰基衍生物(例如亚胺、腭、半卡巴腭或脒)的形成或通过如格氏(Grignard)加成或烷基锂加成等机制进行随后的衍生化;

[0110] (f) 磺酰卤基团,其用于随后与胺反应,例如以形成磺酰胺;

[0111] (g) 硫醇基团,其可以转化为二硫化物,与酰基卤反应,或与金属(例如金)键合,或

与马来酰亚胺反应；

[0112] (h) 胺或巯基基团 (例如, 存在于半胱氨酸中), 其可以被例如酰化、烷基化或氧化;

[0113] (i) 烯烃, 其可以经历例如环加成、酰化、迈克尔加成等;

[0114] (j) 环氧化物, 其可以与例如胺和羟基化合物反应;

[0115] (k) 亚磷酰胺和可用于核酸合成的其他标准官能团;

[0116] (l) 金属氧化硅键合;

[0117] (m) 金属键合至反应性磷基团 (例如, 膦) 以形成例如磷酸二酯键;

[0118] (n) 使用铜催化的环加成点击化学偶联至炔烃的叠氮化物; 以及

[0119] (o) 生物素缀合物可以与抗生物素蛋白或链霉亲和素反应形成抗生物素蛋白-生物素复合物或链霉亲和素-生物素复合物。

[0120] 生物缀合物反应性基团可以选择, 使得其不参与或干扰本文所描述的缀合物的化学稳定性。可选地, 可以通过存在保护基团来保护反应性官能团不参与交联反应。在实施方案中, 生物缀合物包括衍生自不饱和键 (例如马来酰亚胺) 与巯基基团的反应的分子实体。

[0121] “类似物 (Analog或analogue)” 是根据其在化学和生物学内的普通一般含义使用的, 并且是指例如在一个原子被不同元素的原子替换中, 或在特定官能团存在的情况下, 或一个官能团被另一个官能团替换中, 或参考化合物的一个或多个手性中心的绝对立体化学中, 与另一化合物 (即, 所谓的“参考”化合物) 在结构上类似但在组成上不同的化合物。因此, 类似物是与参考化合物在功能和外观上类似或相当, 但在结构或来源上不类似或不相当的化合物。

[0122] 如本文所用, 术语“一种 (a/an)” 意指一个或多个。另外, 如本文所用, 短语“被一种……取代” 意指指定基团可以被所指名的取代基中的任何或全部取代基中的一个或多个取代。例如, 当基团 (例如烷基或杂芳基) “被未取代的 C_1 - C_{20} 烷基或未取代的 2 元至 20 元杂烷基取代” 时, 该基团可以含有一个或多个未取代的 C_1 - C_{20} 烷基, 和/或一个或多个未取代的 2 元至 20 元杂烷基。

[0123] 此外, 当部分被 R 取代基取代时, 该基团可称为“被 R 取代的 (R-substituted)”。当部分是被 R 取代的时, 该部分被至少一个 R 取代基取代, 并且每个 R 取代基任选地不同。当在化学种类 (例如式 (I)) 的描述中存在特定 R 基团时, 可以使用罗马字母符号来区分该特定 R 基团的每种外观。例如, 在存在多个 R^{13} 取代基的情况下, 每个 R^{13} 取代基可以被区分为 $R^{13.1}$ 、 $R^{13.2}$ 、 $R^{13.3}$ 、 $R^{13.4}$ 等, 其中 $R^{13.1}$ 、 $R^{13.2}$ 、 $R^{13.3}$ 、 $R^{13.4}$ 等中的每一个均在 R^{13} 的定义范围内定义并且任选地不同。

[0124] 可以用作根据本公开的实施方案的成像剂和/或标记剂的放射性物质 (例如, 放射性同位素) 包括但不限于 ^{18}F 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{45}Ti 、 ^{47}Sc 、 ^{52}Fe 、 ^{59}Fe 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{77}As 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{89}Zr 、 ^{94}Tc 、 ^{94}Tc 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{99}Mo 、 ^{105}Pd 、 ^{105}Rh 、 ^{111}Ag 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{142}Pr 、 ^{143}Pr 、 ^{149}Pm 、 ^{153}Sm 、 $^{154-158}\text{Gd}$ 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{169}Er 、 ^{175}Lu 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{189}Re 、 ^{194}Ir 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{211}At 、 ^{211}Pb 、 ^{212}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{213}Bi 、 ^{223}Ra 和 ^{225}Ac 。可以用作根据本公开的实施方案的另外的成像剂的顺磁离子包括但不限于过渡金属和镧系金属 (例如原子序数为 21-29、42、43、44 或 57-71 的金属) 的离子。这些金属包括 Cr、V、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb 和 Lu 的离子。

[0125] 本公开的化合物的描述受本领域技术人员已知的化学键合原理的限制。因此, 在

基团可以被多个取代基中的一个或多个取代的情况下,选择此类取代以符合化学键合原理并且得到并非固有地不稳定和/或如本领域普通技术人员已知的将可能在环境条件下(例如水性、中性和几种已知的生理条件下)不稳定的化合物。例如,杂环烷基或杂芳基按照本领域技术人员已知的化学键合原理通过环杂原子附接至分子的其余部分,从而避免固有不安稳定的化合物。

[0126] 本领域普通技术人员将理解,当化合物或化合物属(例如,本文所述的属)的变量(例如,部分或接头)通过具有所有填充的化合价的独立化合物的名称或分子式描述时,变量的一个或多个未填充化合价将由使用该变量的上下文决定。例如,当本文所述的化合物的变量通过单键连接(例如,键合)至化合物的其余部分时,该变量应被理解为表示独立化合物的单价形式(即,由于未填充的化合价而能够形成单键)(例如,在实施方案中,如果变量被命名为“甲烷”,但是已知该变量通过单键附接至化合物的其余部分,则本领域普通技术人员将理解,该变量实际上是甲烷的单价形式,即甲基或 -CH_3)。同样,对于接头变量(例如,如本文所述的 L^1 、 L^2 或 L^3),本领域普通技术人员将理解,该变量是独立化合物的二价形式(例如,在实施方案中,如果变量被指定为“PEG”或“聚乙二醇”但该变量通过两个单独的键连接至化合物的其余部分,则本领域普通技术人员将理解,该变量是PEG的二价形式(即,能够通过两个未填充的化合价形成两个键),而不是独立化合物PEG)。

[0127] 术语“外源的”是指源自给定细胞或生物体外部的分子或物质(例如,化合物、核酸或蛋白质)。例如,本文提及的“外源启动子”是指不是源自其所表达的植物的启动子。相反,术语“内源的”或“内源启动子”是指给定细胞或生物体原生的或源于给定细胞或生物体内的分子或物质。

[0128] 术语“脂质部分”根据其在化学中的普通含义使用,并且是指通常以脂族烃链为特征的疏水性分子。在实施方案中,脂质部分包括3个至100个碳的碳链。在实施方案中,脂质部分包括5个至50个碳的碳链。在实施方案中,脂质部分包括5个至25个碳的碳链。在实施方案中,脂质部分包括8个至525个碳的碳链。脂质部分可以包括饱和或不饱和碳链,并且可以任选地被取代。在实施方案中,脂质部分任选地在末端被带电部分取代。在实施方案中,脂质部分为任选地在末端被羧酸部分取代的烷基或杂烷基。

[0129] 带电部分是指具有丰富的电子密度(即负电性)或缺乏电子密度(即正电性)的官能团。带电荷部分的非限制性实例包括羧酸、醇、磷酸盐、醛和磺酰胺。在实施方案中,带电部分能够形成氢键。

[0130] 如本文所用,术语“结合(bind和bound)”根据其普通且一般的含义使用,并且是指原子或分子之间的缔合。缔合可以是共价的(例如共价键或共价接头(例如第一接头或第二接头))或非共价的(例如非共价键(例如静电相互作用(例如离子键、氢键、卤素键)、范德华相互作用(例如偶极-偶极、偶极诱导偶极、伦敦色散)、环堆积(π 效应)、疏水相互作用等))。

[0131] 如本文所用,术语“能够结合”是指能够与靶标(例如, $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 、Toll样受体蛋白)可测量地结合的部分(例如,如本文所述的化合物)。 K_i 是描述分子的非共价部分的缔合能的结合常数。 K_{inact} 是小分子与蛋白之间形成共价键的速率。在实施方案中,当部分能够结合靶标时,该部分能够以小于约 $150\mu\text{M}$ 、 $125\mu\text{M}$ 、 $110\mu\text{M}$ 、 $100\mu\text{M}$ 、 $75\mu\text{M}$ 、 $50\mu\text{M}$ 、 $20\mu\text{M}$ 、 $10\mu\text{M}$ 、 $5\mu\text{M}$ 、 $1\mu\text{M}$ 、 500nM 、 250nM 、 100nM 、 75nM 、 50nM 、 25nM 、 15nM 、 10nM 、 5nM 、 1nM 或约 0.1nM 的 K_i 结合。在实施方案中, K_{inact} 小于约 1s^{-1} 、 0.5s^{-1} 、 0.1s^{-1} 、 0.05s^{-1} 、 0.01s^{-1} 、 0.005s^{-1} 或约 0.001s^{-1} 。

[0132] 如本文所用,术语“盐”是指本发明的方法中使用的化合物的酸盐或碱盐。可接受的盐的说明性实例是矿物酸(盐酸、氢溴酸、磷酸等)盐、有机酸(乙酸、丙酸、谷氨酸、柠檬酸等)盐、季铵(碘甲烷、碘乙烷等)盐。

[0133] 术语“药学上可接受的盐”旨在包括根据在本文所述化合物上发现的特定取代基,用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐。当本公开的化合物含有相对酸性的官能团时,可以通过使中性形式的此类化合物与足够量的期望的碱(纯净的或于合适的惰性溶剂中)接触来获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机胺盐或镁盐或类似盐。当本公开的化合物含有相对碱性的官能团时,酸加成盐可以通过使中性形式的此类化合物与足够量的期望的酸纯净地或于适合的惰性溶剂中接触来获得。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自无机酸的那些酸加成盐,该无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等;以及衍生自相对无毒的有机酸的盐,该有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、顺丁烯二酸、丙二酸、苯甲酸、丁二酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、杏仁酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯基磺酸、柠檬酸、酒石酸、乙二酸、甲烷磺酸等。还包括氨基酸的盐(例如精氨酸盐),以及有机酸(例如葡糖醛酸或半乳糖醛酸)的盐(参见,例如,Berge等人,“药用盐(Pharmaceutical Salts)”,《药物科学杂志(Journal of Pharmaceutical Science)》,1977,66,1-19)。本公开的某些特定化合物含有使得这些化合物转化为碱加成盐或酸加成盐的碱性官能团和酸性官能团两者。

[0134] 因此,本公开的化合物可以以盐(例如具有药学上可接受的酸)的形式存在。本公开包括此类盐。此类盐的非限制性实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、丙酸盐、酒石酸盐(例如,(+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐或其混合物,包括外消旋混合物)、琥珀酸盐、苯甲酸盐和氨基酸的盐(例如谷氨酸)以及季铵盐(例如碘甲烷、碘乙烷等)。这些盐可以通过本领域的技术人员已知的方法制备。

[0135] 化合物的中性形式优选地通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物来再生。化合物的母体形式可以在某些物理性质(例如在极性溶剂中的溶解度)方面可能与各种盐形式不同。

[0136] 除盐形式外,本公开还提供了前药形式的化合物。本文所述的化合物的前药是易于在生理条件下经历化学变化从而提供本公开的化合物的那些化合物。本文所述的化合物的前药可以在施用后在体内转化。另外,可以在离体环境中(例如当与合适的酶或化学试剂接触时)通过化学或生化方法将前药转化为本公开的化合物。

[0137] 本公开的某些化合物可以以非溶剂化形式以及溶剂化形式(包含水合形式)存在。通常,溶剂化形式等同于非溶剂化形式,并且被涵盖在本公开的范围内。本公开的某些化合物可以以多种结晶或无定形形式存在。通常,所有物理形式对于由本公开所设想的用途是等同的,并且旨在处于本公开的范围内。

[0138] “药学上可接受的赋形剂”和“药学上可接受的载体”是指有助于向受试者施用活性剂并且有助于受试者吸收的物质,并且该物质可以包含在本公开的组合物中而不对患者造成显著不良的毒理学作用。药学上可接受的赋形剂的非限制性实例包括水、NaCl、生理盐水溶液、乳酸化林格氏(Ringer's)液、普通蔗糖、普通葡萄糖、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑

剂、包衣、甜味剂、调味剂、盐溶液(例如林格氏溶液)、醇、油、明胶、碳水化合物(例如乳糖、直链淀粉或淀粉)、脂肪酸酯、羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和颜料等。此类制剂可以进行灭菌,并且如有此需要,可以与助剂(例如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、用于影响渗透压的盐、缓冲液、着色物质和/或芳香物质等)混合,并且该助剂不与本公开的化合物发生有害反应。本领域的技术人员将认识到,其他药用赋形剂在本公开中是有用的。

[0139] 术语“制剂”旨在包括活性化合物与作为提供胶囊的载体的包封材料的调配物,在胶囊中,具有或不具有其他载体的活性组分被载体包围,该活性组分由此与载体缔合。类似地,包括扁囊剂和锭剂。片剂、粉剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和锭剂可以用作适用于口服施用的固体剂型。

[0140] 如本文所用,术语“约”意指包括指定值的值范围,本领域普通技术人员将认为该值合理地类似于指定值。在实施方案中,约意指使用本领域通常可接受的测量结果在标准偏差内。在实施方案中,约意指扩展至指定值的 $\pm 10\%$ 的范围。在实施方案中,约包括指定值。

[0141] “协同量”是指产生协同作用的第一量(例如Taspase1抑制剂的量)与第二量(例如治疗剂)的总和(即作用大于叠加作用)。因此,本文可互换使用的术语“协同”、“协同作用”、“协同作用的”、“组合的协同量”和“协同治疗效果”是指Taspase1抑制剂与第二药剂(例如抗癌剂)联合使用的测量作用,其中测量的作用大于本文提供的Taspase1抑制剂和第二药剂(例如抗癌剂)作为单一药剂单独施用的个体作用的总和。

[0142] 在实施方案中,当与治疗剂单独使用时,协同量可以是本文提供的Taspase1抑制剂的量的约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99%。在实施方案中,当与本文提供的Taspase1抑制剂单独使用时,协同量可以是治疗剂的量的约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99%。

[0143] 如本文所用,术语“EC50”或“半最大有效浓度”是指能够诱导反应的分子(例如,抗

体、嵌合抗原受体或双特异性抗体)的浓度,其在指定的暴露时间后处于基线反应和最大反应之间。在实施方案中,EC50是产生该分子最大可能作用的50%的分子(例如,抗体、嵌合抗原受体或双特异性抗体)的浓度。

[0144] 如本文所用,术语“IC₅₀”或“半最大抑制浓度”是指抑制给定生物过程或生物组分50%所需的抑制分子(例如,小分子、抗体、嵌合抗原受体或双特异性抗体)的浓度。

[0145] 术语“小分子”根据其充分理解的含义使用,是指可以调节生物过程的低分子量有机化合物。在实施方案中,小分子是分子量小于1000道尔顿的化合物。在实施方案中,小分子是分子量小于900道尔顿的化合物。在实施方案中,小分子的分子量小于800道尔顿。在实施方案中,小分子的分子量小于700道尔顿。在实施方案中,小分子的分子量小于600道尔顿。在实施方案中,小分子的分子量小于500道尔顿。在实施方案中,小分子的分子量小于450道尔顿。在实施方案中,小分子的分子量小于400道尔顿。

[0146] “Taspase1抑制剂”是指当与例如不存在该化合物或已知无活性的化合物相比时,降低Taspase1活性的化合物(例如本文所述的化合物)。

[0147] “接触”是根据其普通的一般含义使用,并且是指使至少两个不同物质(例如包括生物分子的化合物,或细胞)变得足够接近以发生反应、相互作用或以物理方式触碰的过程。然而,应理解,所得反应产物可以由所添加的试剂之间的反应直接产生,或由来自所添加的试剂中的一种或多种试剂的可以在反应混合物中产生的中间体产生。

[0148] 术语“接触”可以包括使两种物质反应、相互作用或以物理方式触碰,其中这两种物质可以是如本文所描述的化合物和蛋白质或酶。在一些实施方案中,接触包括使本文所述的化合物与信号传导通路中涉及的蛋白质或酶相互作用。

[0149] 如本文所定义,关于蛋白质-抑制剂相互作用的术语“活化(activation/activate/activating)”、“活化剂(activator)”等是指,相对于在不存在活化剂的情况下的蛋白质的活性或功能,积极影响(例如增加)蛋白质的活性或功能。在实施方案中,活化意指相对于在不存在活化剂的情况下的蛋白质的浓度或水平,积极影响(例如增加)蛋白质的浓度或水平。术语可以参考活化(activation或activating)、敏化或上调信号转导或酶促活性或疾病中降低的蛋白质的量。因此,活化可以至少部分地包括部分或完全增加刺激、增加或启动活化、敏化或上调信号转导或酶活性或与疾病有关的蛋白质(例如,相对于非患病对照在疾病中降低的蛋白质)的量。活化可以至少部分地包括部分或完全增加刺激、增加或启动活化、敏化或上调信号转导或酶活性或蛋白质的量

[0150] 术语“激动剂”、“活化剂”、“上调剂”等是指能够可检测地增加给定基因或蛋白质的表达或活性的物质。与不存在激动剂的情况下的对照相比,激动剂可以使表达或活性增加10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在某些情况下,表达或活性是在不存在激动剂的情况下的表达或活性的1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍或更高。

[0151] 如本文所定义,关于蛋白质-抑制剂相互作用的术语“抑制(inhibition/inhibit/inhibiting)”等是指,相对于在不存在抑制剂的情况下的蛋白质的活性或功能,消极影响(例如降低)蛋白质的活性或功能。在实施方案中,抑制意指相对于在不存在抑制剂的情况下的蛋白质的浓度或水平,对蛋白质的浓度或水平产生消极影响(例如降低)。在实施方案中,抑制是指疾病或疾病症状的减轻。在实施方案中,抑制是指特定蛋白质靶标的活性降低。因此,抑制至少部分地包括部分或完全阻断刺激、降低、阻止或延迟活化、脱敏或下调信

号转导或酶活性或蛋白质的量。在实施方案中,抑制是指由直接相互作用(例如,抑制剂与靶蛋白结合)引起的靶蛋白的活性降低。在实施方案中,抑制是指由间接相互作用(例如,抑制剂与激活靶蛋白的蛋白质结合,从而防止靶蛋白活化)引起的靶蛋白的活性降低。“Taspase1抑制剂”是相对于在不存在抑制剂的情况下的Taspase1的活性或功能,消极影响(例如降低)Taspase1的活性或功能的化合物。

[0152] 可互换地,术语“抑制剂(inhibitor)”、“阻遏物(repressor)”或“拮抗剂(antagonist)”或“下调剂(downregulator)”是指能够可检测地降低给定基因或蛋白质的表达或活性的物质。与不存在拮抗剂的情况下的对照相比,拮抗剂可以使表达或活性降低10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在某些情况下,表达或活性比不存在拮抗剂的情况下的表达或活性低1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍或更多。

[0153] 术语“Taspase1”和“Taspase 1”和“TASP1”和“Tasp1”和“苏氨酸天冬氨酸酶1”是指在天冬氨酸残基之后切割底物的蛋白质(包括其同源物、同种型和功能片段)。该术语包括维持Taspase1活性(例如,与野生型Taspase1相比,至少30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%活性内)的任何重组形式或天然存在形式的Taspase1变体。在实施方案中,由TASP1基因编码的Taspase1蛋白具有在Entrez 55617、UniProt Q9H6P5、RefSeq(蛋白)NP_001310531、RefSeq(蛋白)NP_001310532、RefSeq(蛋白)NP_001310533或RefSeq(蛋白)NP_060184中列出或与其对应的氨基酸序列。在实施方案中,TASP1基因具有RefSeq(mRNA)NM_017714、RefSeq(mRNA)NM_001323602、RefSeq(mRNA)NM_001323603或RefSeq(mRNA)NM_001323604中列出的核酸序列。在实施方案中,氨基酸序列或核酸序列是在提交本申请时已知的序列。在实施方案中,Taspase1蛋白序列对应于NP_001310531.1。在实施方案中,Taspase1蛋白序列对应于NP_001310532.1。在实施方案中,Taspase1蛋白序列对应于NP_001310533.1。在实施方案中,Taspase1蛋白序列对应于NP_060184。在实施方案中,Taspase1蛋白序列对应于NP_060184.2。在实施方案中,Taspase1是人Taspase1,例如引起人癌症的Taspase1。

[0154] 如本文所用,术语“TASP1基因”是指TASP1基因或其变体或同源物的任何重组或天然存在形式,其编码能够维持Taspase1多肽活性的Taspase1多肽(例如,在与Taspase1多肽相比,至少50%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的活性)。在实施方案中,与天然存在的TASP1基因相比,变体或同源物在整个序列或一部分序列(例如50、100、150或200个连续核酸部分)上具有至少90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的核酸序列同一性。

[0155] 术语“表达”包括多肽产生中所涉及的任何步骤,包括但不限于转录、转录后修饰、翻译、翻译后修饰和分泌。表达可使用检测蛋白质的常规技术(例如ELISA、蛋白质印迹法(Western blotting)、流式细胞术、免疫荧光、免疫组织化学等)检测。

[0156] 术语“调节剂”是指相对于不存在调节剂的情况,增加或降低靶分子的水平或靶分子的功能或分子靶标的物理状态的组合物。在一些实施方案中,Taspase1相关疾病调节剂是降低与Taspase1相关的疾病(例如癌症)的一种或多种症状的严重程度的化合物。Taspase1调节剂是增加或降低Taspase1的活性或功能或活性水平或功能水平的化合物。

[0157] 术语“调节(modulate)”是根据其普通的一般含义使用,并且是指起改变或变化一个或多个特性的作用。“调节(Modulation)”是指改变或变化一个或多个特性的过程。例如,

当应用于调节剂对靶蛋白的效果时,调节意指通过增加或降低靶分子的特性或功能或者靶分子的量来进行改变。

[0158] 在与疾病(例如蛋白质相关疾病、Taspase1活性相关癌症、Taspase1相关癌症、Taspase1相关疾病(例如,癌症、炎症性疾病、自身免疫性疾病或感染性疾病))相关的物质或物质活性或功能的情形中,术语“相关”或“与……相关”意指,该疾病(例如癌症、炎症性疾病、自身免疫性疾病、或感染性疾病))是(完全或部分地)由该物质或物质活性或功能引起,或该疾病的症状是(完全或部分地)由该物质或物质活性或功能引起。例如,Taspase1活性或功能相关的癌症可以是(完全或部分)由异常Taspase1功能(例如酶活性、蛋白质-蛋白质相互作用、信号传导通路)引起的癌症或是其中疾病的特定症状(完全或部分地)由异常Taspase1活性或功能引起的癌症。如本文所用,如果病原体可以是治疗疾病的靶标,则其被描述为与疾病相关。例如,在Taspase1活性或功能(例如,信号通路活性)引起疾病(例如,癌症、炎症性疾病、自身免疫性疾病或感染性疾病)的情况下,Taspase1活性或功能相关的癌症或Taspase1相关的疾病(例如,癌症、炎症性疾病、自身免疫性疾病或感染性疾病)可以用Taspase1调节剂或Taspase1抑制剂治疗。

[0159] 如本文所用,术语“异常”是指与正常不同。当用于描述酶活性或蛋白质功能时,异常是指活性或功能高于或低于正常对照或正常未患病对照样品的平均值。异常活性可以指引起疾病的活性的量,其中使异常活性恢复到正常或非疾病相关量(例如通过施用化合物或使用如本文所描述的方法)引起疾病或一种或多种疾病症状的减少。

[0160] 如本文所用,术语“信号传导通路”是指细胞组分和任选地细胞外组分(例如蛋白质、核酸、小分子、离子、脂质)之间的一系列相互作用,其将一种组分的变化传送至一种或多种其他组分,该一种或多种其他组分又可将变化传送至另外的组分,任选地传播给其他信号传导通路组分。例如,Taspase1与本文所述的化合物的结合可以降低Taspase1催化反应的产物水平或产物下游衍生物的水平,或结合可以降低Taspase1酶或Taspase1反应产物之间的相互作用和下游效应子或信号传导通路组分(例如,表观遗传调节蛋白MLL和核蛋白的转录因子(TF) IIA家族),导致细胞生长、增殖或存活的变化。

[0161] 在本公开中,“包含(comprises)”、“包含(comprising)”、“含有(containing)”和“具有(having)”等可具有归于其在美国专利法中的含义并且可以指“包括(includes)”、“包括(including)”等。“基本上由……组成(consisting essentially of或consists essentially)”同样具有美国专利法中赋予的含义并且该术语是开放性的,从而允许超出所叙述的存在,只要所叙述的基本或新颖特征不被超出所叙述的存在改变,但是排除现有技术实施方案。

[0162] 术语“疾病”或“病况”是指能够用本文提供的化合物或方法治疗的患者或受试者的存在状态或健康状态。疾病可以是癌症。疾病可以是自身免疫性疾病。疾病可以是炎症性疾病。疾病可以是感染性疾病。在还一些实例中,“癌症”是指人癌症和癌瘤、肉瘤、腺癌、淋巴瘤、白血病等,包括实体癌和淋巴癌、肾癌、乳癌、肺癌、膀胱癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、脑癌、头颈癌、皮肤癌、子宫癌、睾丸癌、神经胶质瘤、食道癌和肝癌(包括肝癌)、淋巴瘤(包括急性B成淋巴细胞性淋巴瘤)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)(例如伯基特氏(Burkitt's)淋巴瘤、小细胞淋巴瘤和大细胞淋巴瘤)、霍奇金氏淋巴瘤、白血病(包括AML、ALL和CML)或多发性骨髓瘤。

[0163] 如本文所用,术语“炎症性疾病”是指以异常炎症(例如相较于对照,如相较于没有患病的健康个体,炎症水平增加)为特征的疾病或病况。炎症性疾病的实例包括自身免疫性疾病、关节炎、类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、幼年型特发性关节炎、多发性硬化、全身性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、青少年型糖尿病、1型糖尿病、格-巴二氏综合征(Guillain-Barre syndrome)、桥本氏脑炎(Hashimoto's encephalitis)、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、银屑病、修格连氏综合征(Sjogren's syndrome)、血管炎、肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、白塞氏病(Behcet's disease)、克罗恩氏病(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、结节病、鱼鳞病、格雷夫斯氏眼病(Graves ophthalmopathy)、炎症性肠病、爱迪生氏病(Addison's disease)、白癜风、哮喘、过敏性哮喘、寻常痤疮、乳糜泻、慢性前列腺炎、炎症性肠病、盆腔炎症性疾病、再灌注损伤、缺血再灌注损伤、中风、结节病、移植排斥反应、间质性膀胱炎、动脉粥样硬化、硬皮病和异位性皮炎。

[0164] 如本文所用,术语“癌症”是指在哺乳动物(例如人)中发现的所有类型的癌症、赘瘤或恶性肿瘤,包括白血病、淋巴瘤、癌瘤和肉瘤。可以用本文提供的化合物或方法治疗的示例性癌症包括脑癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、前列腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、成神经管细胞瘤、黑色素瘤、子宫颈癌、胃癌、卵巢癌、肺癌、头部癌症、霍奇金氏病和非霍奇金氏淋巴瘤。可以用本文提供的化合物或方法治疗的示例性癌症包括甲状腺癌、内分泌系统癌、脑癌、乳癌、子宫颈癌、结肠癌、头颈癌、肝癌、肾癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、直肠癌、胃癌和子宫癌。另外的实例包括甲状腺癌、胆管癌、胰腺腺癌、皮肤黑色素瘤、结肠腺癌、直肠腺癌、胃腺癌、食道腺癌、头颈部鳞状细胞癌、乳腺浸润性癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌、非小细胞肺癌、间皮瘤、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、卵巢癌、横纹肌肉瘤、原发性血小板增多症、原发性巨球蛋白血症、原发性脑肿瘤、恶性胰腺胰岛素瘤、恶性类癌、膀胱癌、癌前皮肤病变、睾丸癌、甲状腺癌、神经母细胞瘤、食道癌、泌尿生殖道癌、恶性高钙血症、子宫内膜癌、肾上腺皮质癌、内分泌或外分泌胰腺肿瘤、甲状腺髓样癌(medullary thyroid cancer)、甲状腺髓样癌瘤(medullary thyroid carcinoma)、黑色素瘤、结肠直肠癌、甲状腺乳头状癌、肝细胞癌或前列腺癌。

[0165] 术语“白血病”广义上是指血液形成器官的进行性恶性疾病,并且通常以血液和骨髓中白细胞和其前体的畸变增殖和发育为特征。白血病通常在临床上基于以下进行分类:(1)急性病或慢性病的持续时间和特性;(2)所涉及的细胞的类型;髓样(骨髓性的)、淋巴样(淋巴性的)或单核细胞的;以及(3)异常细胞在血液中的数量的增加或非增加-白血病性或非白血病性(亚白血病性)。可以用本文所提供的化合物或方法治疗的示例性白血病包括例如急性非淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性粒细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、急性前髓细胞性白血病、成人T细胞白血病、白细胞缺乏性白血病、白血病性白血病、嗜碱性粒细胞白血病、母细胞白血病、牛白血病、慢性髓细胞性白血病、皮肤白血病、胚胎性白血病、嗜酸性粒细胞白血病、格罗斯氏白血病(Gross' leukemia)、毛细胞白血病、成血细胞性白血病(hemoblastic leukemia)、血胚细胞白血病、组织细胞性白血病、干细胞白血病、急性单核细胞性白血病、白细胞减少性白血病、淋巴性白血病、成淋巴细胞性白血病、淋巴细胞性白血病、淋巴性白血病、淋巴样白血病、淋巴肉瘤细胞白血病、肥大细胞白血病、巨核细胞白血病、小原粒细胞性白血病、单核细胞性白血病、成骨髓细胞性白血病、骨髓细胞性白血病、骨髓粒细胞性白血病、骨髓单核细胞性白血病、内格利氏白血病(Naegeli

leukemia)、浆细胞白血病、多发性骨髓瘤、浆细胞性白血病、早幼粒细胞性白血病、李德尔夫氏细胞白血病(Rieder cell leukemia)、希林氏白血病(Schilling's leukemia)、干细胞白血病、亚白血性白血病或未分化型细胞白血病。

[0166] 如本文所用,术语“淋巴瘤”是指影响造血和淋巴组织的一组癌症。它开始于淋巴细胞,淋巴细胞是主要在淋巴结、脾脏、胸腺和骨髓中发现的血细胞。淋巴瘤的两种主要类型是非霍奇金氏淋巴瘤和霍奇金氏病。霍奇金氏病占有所有诊断的淋巴瘤的约15%。这是与里德-斯泰伯格氏恶性B淋巴细胞(Reed-Sternberg malignant B lymphocytes)相关的癌症。非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)可以基于癌症的生长速率和所涉及的细胞类型进行分类。存在侵略性(高级)和惰性(低级)类型的NHL。基于所涉及的细胞类型,存在B细胞和T细胞NHL。可以用本文所提供的化合物或方法治疗的示例性B细胞淋巴瘤包括但不限于小淋巴细胞性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、淋巴结外(MALT)淋巴瘤、结节性(单核细胞样B细胞)淋巴瘤、脾脏淋巴瘤、弥漫性大细胞B淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、成淋巴细胞性淋巴瘤、成免疫细胞性大细胞淋巴瘤或前体B淋巴母细胞性淋巴瘤。可以用本文所提供的化合物或方法治疗的示例性T细胞淋巴瘤包括但不限于皮肤T细胞淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤、多形性大细胞淋巴瘤、蕈样真菌病和前体T淋巴母细胞性淋巴瘤。

[0167] 术语“肉瘤”通常是指由如胚胎结缔组织之类物质组成的肿瘤,并且通常由包埋在纤维状或均质物质中的紧密堆积的细胞构成。可以用本文提供的化合物或方法治疗的肉瘤包括软骨肉瘤、纤维肉瘤、淋巴肉瘤、黑色素肉瘤、粘液肉瘤、骨肉瘤、阿贝西氏肉瘤(Abemethy's sarcoma)、脂肉瘤、脂肪肉瘤、腺泡状软部分肉瘤、成釉细胞肉瘤、葡萄样肉瘤、绿色癌肉瘤、绒毛膜癌、胚胎肉瘤、威尔姆斯氏瘤肉瘤(Wilms'tumor sarcoma)、子宫内膜肉瘤、间质肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、筋膜肉瘤、成纤维细胞肉瘤、巨细胞肉瘤、粒细胞肉瘤、霍奇金肉瘤、特发性多发性色素沉着出血性肉瘤、B细胞的免疫母细胞肉瘤、淋巴瘤、T细胞的免疫母细胞肉瘤、詹森氏肉瘤(Jensen's sarcoma)、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、库普弗细胞肉瘤(Kupffer cell sarcoma)、血管肉瘤、白血病性肉瘤(leukosarcoma)、恶性间皮瘤肉瘤、骨膜外肉瘤、网状细胞肉瘤、劳斯氏肉瘤(Rous sarcoma)、浆液性囊肿肉瘤(serocystic sarcoma)、滑膜肉瘤或毛细血管扩张性肉瘤(telangiectaltic sarcoma)。

[0168] 术语“黑色素瘤”指的是源自于皮肤和其他器官的黑素细胞系统的肿瘤。可以用本文所提供的化合物或方法治疗的黑色素瘤包括例如肢端雀斑样痣黑色素瘤、无黑色素性黑色素瘤、良性幼年黑色素瘤、克劳德曼氏黑色素瘤(Cloudman's melanoma)、S91黑色素瘤、哈丁-帕西氏黑色素瘤(Harding-Passey melanoma)、少年黑色素瘤、恶性雀斑样痣、恶性黑色素瘤、结节性黑色素瘤、甲下黑色素瘤或浅表扩散性黑色素瘤。

[0169] 术语“癌瘤”是指由上皮细胞组成的恶性新生长,倾向于浸润周围组织并引起转移。可以用本文提供的化合物或方法治疗的示例性癌瘤包括,例如,甲状腺髓样癌、家族性甲状腺髓样癌、腺泡癌、腺泡状癌、腺样囊性癌(adenocystic carcinoma)、腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma)、腺癌、肾上腺皮质癌、肺泡癌、肺泡细胞癌、基底细胞癌、基底样细胞癌、基底细胞样癌、基底鳞状细胞癌、细支气管肺泡癌、细支气管癌、支气管癌、脑状癌、胆管细胞癌、绒毛膜癌、胶样癌、粉刺癌、子宫体癌、筛状癌、铠甲状癌、皮肤癌、柱状癌、柱状细胞癌、管癌、硬癌、胚胎癌、髓样癌、表皮样癌、腺样上皮细胞癌、外植癌、溃疡性癌

(carcinoma ex ulcere)、纤维癌、胶样癌(gelatiniform carcinoma)、胶状癌、巨大细胞癌、巨细胞癌、腺癌、粒层细胞癌、毛母质癌(hair-matrix carcinoma)、血样癌(hematoid carcinoma)、肝细胞癌、贺氏细胞腺癌(Hurthle cell carcinoma)、玻质状癌(hyaline carcinoma)、肾上腺样癌、幼稚型胚胎性癌、原位癌、表皮内癌、上皮内癌、克龙派切尔氏癌(Krompecher's carcinoma)、库尔奇茨基细胞癌(Kulchitzky-cell carcinoma)、大细胞癌、豆状癌(lenticular carcinoma)、豆状癌(carcinoma lenticulare)、脂瘤样癌、淋巴上皮癌、髓质癌、髓性癌、黑色素癌、软癌、粘液癌、粘液性癌、粘液细胞癌、粘液表皮样癌、粘液质癌、粘液样癌、粘液瘤样癌、鼻咽癌、燕麦细胞癌、骨化性癌(carcinoma ossificans)、骨样癌(osteoid carcinoma)、乳头状癌、门静脉周癌、浸润前癌、棘细胞癌、软糊状癌(pultaceous carcinoma)、肾脏肾细胞癌、储备细胞癌、肉瘤样癌、施奈德癌(schneiderian carcinoma)、硬癌、阴囊癌、印戒细胞癌、单纯癌、小细胞癌、马铃薯状癌、球状细胞癌、梭形细胞癌、髓状癌(carcinoma spongiosum)、鳞状癌、鳞状细胞癌、string癌(string carcinoma)、血管扩张性癌(carcinoma telangiectaticum)、血管扩张性癌(carcinoma telangiectodes)、移行细胞癌、结节性皮癌(carcinoma tuberosum)、结节性皮癌(tuberous carcinoma)、疣状癌或绒毛状癌。

[0170] 如本文所用,术语“癌转移”、“转移性”和“转移性癌症”可以互换使用,并且是指增殖性疾病或病症(例如癌症)从一个器官或另一个不相邻的器官或身体部分的扩散。“转移性癌症”又称为“IV期癌症”。癌症在起源部位(例如乳腺)发生,该部位被称为原发性肿瘤,例如原发性乳腺癌。原发性肿瘤或起源部位中的一些癌细胞获得了穿透和浸润局部区域周围正常组织的能力,和/或穿透淋巴系统或通过系统循环的血管系统的壁至身体内的其他部位和组织的能力。由原发性肿瘤的癌细胞形成的第二临床可检测肿瘤被称为转移性或继发性肿瘤。当癌细胞转移时,推测转移性肿瘤及其细胞与原发性肿瘤相似。因此,如果肺癌转移到乳腺,则乳腺部位的继发性肿瘤由异常的肺细胞而非异常的乳腺细胞组成。乳腺中的继发性肿瘤是指转移性肺癌。因此,短语转移性癌症是指其中受试者患有或曾经患有原发性肿瘤并患有一种或多种继发性肿瘤的疾病。短语非转移性癌症或患有非转移性癌症的受试者是指其中受试者患有原发性肿瘤但不患有一种或多种继发性肿瘤的疾病。例如,转移性肺癌是指患有原发性肺肿瘤或具有原发性肺肿瘤史并且在第二位置或多个位置(例如,在乳腺中)具有一种或多种继发性肿瘤的受试者中的疾病。

[0171] 如本文所用,术语“自身免疫性疾病”是指受试者的免疫系统对通常在健康受试者体内不引起免疫应答的物质具有异常免疫应答的疾病或病况。可以用本文所描述的化合物、药物组合物或方法治疗的自身免疫性疾病的实例包括急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、急性坏死性出血性白质脑炎、爱迪生氏病、无丙种球蛋白血症、斑秃、淀粉样变性、强直性脊柱炎、抗GBM/抗TBM肾炎、抗磷脂综合征(APS)、自身免疫性血管性水肿、自身免疫性再生障碍性贫血、自身免疫性自主神经失调、自身免疫性肝炎、自身免疫性高脂血症、自身免疫性免疫缺陷、自身免疫性内耳病(AIED)、自身免疫性心肌炎、自身免疫性卵巢炎、自身免疫性胰腺炎、自身免疫性视网膜病、自身免疫性血小板减少性紫癜(ATP)、自身免疫性甲状腺疾病、自身免疫性风疹、轴突或神经元神经病、巴洛氏病(Balo disease)、白塞氏病、大疱性类天疱疮、心肌病、卡斯尔曼氏病(Castleman disease)、乳糜泻、恰加斯氏病(Chagas disease)、慢性疲劳综合征、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、慢性复发性多灶性

骨髓炎 (CRMO)、查格-施特劳斯氏综合征 (Churg-Strauss syndrome)、瘢痕性类天疱疮/良性黏膜类天疱疮、克罗恩氏病、科根氏综合征 (Cogans syndrome)、先天性心脏传导阻滞、柯沙奇氏心肌炎 (Coxsackie myocarditis)、CREST疾病、原发性混合型冷球蛋白血症、脱髓鞘性神经病、疱疹样皮炎、皮炎、德维克氏病 (Devic's disease) (视神经脊髓炎)、盘状狼疮、德勒斯科氏综合征 (Dressler's syndrome)、子宫内膜异位症、嗜酸性粒细胞食道炎、嗜酸性粒细胞筋膜炎、结节性红斑、实验性过敏性脑脊髓炎、伊凡氏综合征 (Evans syndrome)、纤维肌痛、纤维化肺炎、巨细胞动脉炎 (颞动脉炎)、巨细胞心肌炎、肾小球肾炎、古德帕斯特氏综合征 (Goodpasture's syndrome)、肉芽肿性多血管炎 (GPA) (先前称为韦格纳氏肉芽肿 (Wegener's Granulomatosis))、格雷夫斯氏病、格-巴二氏综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、溶血性贫血、亨-舒二氏紫癜 (Henoch-Schonlein purpura)、妊娠疱疹、低丙种球蛋白血症、特发性血小板减少性紫癜 (ITP)、IgA肾病变、IgG4相关硬化病、免疫调节脂蛋白、包涵体肌炎、间质性膀胱炎、幼年型关节炎、幼年型糖尿病 (1型糖尿病)、幼年型肌炎、川崎氏综合征 (Kawasaki syndrome)、兰伯特-伊顿氏综合征 (Lambert-Eaton syndrome)、白细胞破碎性血管炎、扁平苔癣、硬化性苔藓、木样结膜炎、线性IgA疾病 (LAD)、狼疮 (SLE)、莱姆氏病 (Lyme disease)、慢性梅尼埃氏病 (chronic, Meniere's disease)、显微镜下多血管炎、混合性结缔组织病 (MCTD)、莫伦氏溃疡 (Mooren's ulcer)、穆-哈二氏病 (Mucha-Habermann disease)、多发性硬化、重症肌无力、肌炎、发作性睡病、视神经脊髓炎 (德维克氏病 (Devic's))、嗜中性白细胞减少症、眼部瘢痕性类天疱疮、视神经炎、反复性风湿症、PANDAS (与链球菌相关的小儿自身免疫性神经精神病)、副肿瘤性小脑退化、阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH)、帕罗氏综合征 (Parry Romberg syndrome)、帕森奇-特纳二氏综合征 (Parsonage-Turner syndrome)、扁桃体炎 (Pars planitis) (周边葡萄膜炎)、天疱疮、周围神经病变、静脉周脑脊髓炎、恶性贫血、POEMS综合征、结节性多动脉炎、I型、II型和III型自身免疫性多腺体综合征、风湿性多肌痛、多发性肌炎、心肌梗塞后综合征、心包切开后综合征、孕酮性皮炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、银屑病、银屑病性关节炎、特发性肺纤维化、坏疽性脓皮病、纯红细胞再生障碍、雷诺现象 (Raynaud's phenomenon)、反应性关节炎、反射性交感神经失养症、赖特氏综合征 (Reiter's syndrome)、复发性多软骨炎、腿不宁综合征、腹膜后纤维化、风湿热、类风湿性关节炎、结节病、施密特氏综合征 (Schmidt syndrome)、巩膜炎、硬皮病、修格连氏综合征、精子和睾丸自身免疫、僵人综合征、亚急性细菌性心内膜炎 (SBE)、苏萨克氏综合征 (Susac's syndrome)、交感性眼炎、高安氏动脉炎 (Takayasu's arteritis)、颞动脉炎/巨细胞动脉炎、血小板减少性紫癜 (TTP)、托-亨二氏综合征 (Tolosa-Hunt syndrome)、横贯性脊髓炎、1型糖尿病、溃疡性结肠炎、未分化性结缔组织疾病 (UCTD)、葡萄膜炎、血管炎、水疱大疱性皮肤病、白斑病或韦格纳氏肉芽肿 (即, 肉芽肿性多血管炎 (GPA))。

[0172] 如本文所用, 术语“炎症性疾病”是指以异常炎症 (例如相较于对照 (例如未患病的健康个体), 炎症水平增加) 为特征的疾病或病况。炎症性疾病的实例包括自身免疫性疾病、关节炎、类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、幼年型特发性关节炎、多发性硬化、全身性红斑狼疮 (SLE)、重症肌无力、青少年型糖尿病、1型糖尿病、格-巴二氏综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、银屑病、修格连氏综合征、血管炎、肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、白塞氏病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、结节病、鱼鳞病、格雷夫斯

氏眼病、炎症性肠病、爱迪生氏病、白癜风、哮喘、哮喘、过敏性哮喘、寻常痤疮、乳糜泻、慢性前列腺炎、炎症性肠病、盆腔炎症性疾病、再灌注损伤、结节病、移植排斥反应、间质性膀胱炎、动脉粥样硬化和异位性皮炎。

[0173] 如本文所用,术语“神经退行性疾病”是指使受试者神经系统的功能减弱的疾病或病况。可以用本文所描述的化合物、药物组合物或方法治疗的神经退行性疾病的实例包括亚历山大氏病 (Alexander's disease)、艾泼氏病 (Alper's disease)、阿尔茨海默氏病 (Alzheimer's disease)、肌肉萎缩性侧索硬化、共济失调毛细血管扩张症、巴氏病 (Batten disease) (又称为施-沃-肖-巴四氏病 (Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten disease))、牛脑海绵状病 (BSE)、卡纳万氏病 (Canavan disease)、慢性疲劳综合征、科凯恩氏综合征 (Cockayne syndrome)、皮质基底核退化症、克-雅二氏病 (Creutzfeldt-Jakob disease)、额颞叶型痴呆、格-斯-谢三氏综合征 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome)、亨廷顿氏病 (Huntington's disease)、HIV相关性痴呆、肯尼迪氏病 (Kennedy's disease)、克拉贝氏病 (Krabbe's disease)、库鲁氏病 (kuru)、路易体性痴呆 (Lewy body dementia)、马-约二氏病 (Machado-Joseph disease) (3型脊髓小脑失调)、多发性硬化、多系统萎缩、肌痛性脑脊髓炎、发作性睡病、神经系统莱姆病 (Neuroborreliosis)、帕金森氏病 (Parkinson's disease)、佩-梅二氏病 (Pelizaeus-Merzbacher Disease)、皮克氏病 (Pick's disease)、原发性侧索硬化、朊病毒病、雷弗素姆氏病 (Refsum's disease)、桑德霍夫氏病 (Sandhoff's disease)、施尔德氏病 (Schilder's disease)、恶性贫血继发性亚急性脊髓组合变性、精神分裂症、脊髓小脑失调 (具有不同特征的多种类型)、脊髓性肌萎缩、斯-理-奥三氏病 (Steele-Richardson-Olszewski disease)、进行性核上麻痹或脊髓痨。

[0174] 术语“治疗 (treating或treatment)”是指成功治疗或改善损伤、疾病、病理或病况的任何指标,包括任何客观或主观参数,例如消除;缓解;减轻症状或使得损伤、病理或病况对患者而言更易忍受;减缓退化或衰退的速度;或使退化的最终点较少衰退;改善患者的身体或精神健康。症状的治疗或改善可以基于客观或主观参数;包括身体检查、神经精神病学检查和/或精神病学评价的结果。术语“治疗”及其结合词可以包括预防损伤、病理、病况或疾病。在实施方案中,治疗是预防。在实施方案中,治疗不包括预防。

[0175] 如本文所用 (并且如本领域中充分理解),“治疗 (treating或treatment)”还广泛地包括用于在受试者的病况中获得有益的或期望的结果 (包括临床结果) 的任何方法。有益的或期望的临床结果可以包括但不限于减轻或改善一种或多种症状或病况、减轻疾病程度、使疾病状态稳定 (即,不恶化)、预防疾病传递或传播、延迟或减缓疾病进展、改善或缓解疾病状态、减少疾病复发以及缓解,无论是部分还是完全的,并且无论是可检测的或不可检测的。换言之,本文所使用的“治疗”包括对疾病的任何治愈、改善或预防。治疗可以预防疾病的发生;抑制疾病的传播;缓解疾病的症状 (例如,眼痛、看到光晕、红眼、极高的眼内压),完全或部分去除疾病的根本原因,缩短疾病的持续时间或这些事物的组合。

[0176] 如本文所用,“治疗 (treating和treatment)”包括预防性治疗。治疗方法包括向受试者施用治疗有效量的活性剂。施用步骤可以由单次施用组成,或者可以包括一系列施用。治疗期的长度取决于多种因素,例如病况的严重程度、患者的年龄、活性剂的浓度、在治疗中使用的组合物的活性或其组合。还应理解,用于治疗或预防的试剂的有效剂量可以在特定治疗或预防方案的过程中增加或减少。通过本领域中已知的标准诊断测定,剂量的变化

可以产生并且变得显而易见。在一些情况下,可能需要长期施用。例如,将组合物以足以治疗患者的量和持续时间施用于受试者。在实施方案中,治疗(treating或treatment)不是预防性治疗(例如,患者患有疾病,患者患有疾病)。

[0177] 术语“预防”是指减少患者的Taspase1疾病症状的发生。如上所述,预防可以是完全的(没有可检测的症状)或部分的,使得观察到的症状比没有治疗时可能出现的要少。

[0178] “患者”或“有此需要的受试者”是指患有或易于患有可以通过施用如本文所提供的药物组合物进行治疗的疾病或病况的活生物体。非限制性实例包括人、其他哺乳动物、牛、大鼠、小鼠、犬、猴、山羊、绵羊、奶牛、鹿和其他非哺乳动物。在一些实施方案中,患者是人。

[0179] “有效量”是相对于不存在化合物,足以使化合物实现所述目的(例如实现其施用效果、治疗疾病、降低酶活性、增加酶活性、减少信号传导通路或减轻疾病或病况的一种或多种症状)的量。“有效量”的实例是足以促成治疗、预防或减少疾病的一种或多种症状的量,该量也可以被称为“治疗有效量”。一种或多种症状(和此短语的语法等同物)的“减少”意指降低一种或多种症状的严重程度或频率,或消除一种或多种症状。药物的“预防有效量”是当施用于受试者时,将具有预期的预防效果的药物的量,例如预防或延迟损伤、疾病、病理或病况的发作(或复发)或降低损伤、疾病、病理或病况或其症状发作(或复发)的可能性。完全预防效果不一定通过施用一次剂量发生,并且可以在仅施用一系列剂量之后发生。因此,预防有效量可以以一次或多次施用形式施用。如本文所用,“活性降低量”是指相对于不存在拮抗剂,降低酶的活性所需的拮抗剂的量。如本文所用,“功能破坏量”是指相对于不存在拮抗剂,破坏酶或蛋白质的功能所需的拮抗剂的量。确切量将取决于治疗的目的,并且将可由本领域的技术人员使用已知的技术确定(参见例如,利伯曼(Lieberman),《医药剂型(Pharmaceutical Dosage Forms)》(第1-3卷,1992);劳埃德(Lloyd),《医药混配的领域、科学和技术(The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding)》(1999);皮卡(Pickar),《剂量计算(Dosage Calculations)》(1999);以及《雷明顿:药理学理论和实践(Remington: The Science and Practice of Pharmacy)》,第20版,2003,詹纳罗(Gennaro)编辑,利平科特(Lippincott),威廉·威尔金斯(Williams&Wilkins))。

[0180] 对于本文所描述的任何化合物,治疗有效量可以最初根据细胞培养测定确定。目标浓度将是能够实现本文所描述的方法的,如使用本文所描述或本领域已知的方法测量的一种或多种活性化合物的浓度。

[0181] 如本领域熟知的,用于人的治疗有效量也可以由动物模型确定。例如,人用剂量可以被配制成实现已发现对动物有效的浓度。如上所述,可以通过监测化合物的有效性以及上调或下调剂量来调整人体中的剂量。基于上述方法和其他方法调整剂量以在人体中实现最大疗效完全在普通技术人员的能力范围内。

[0182] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指如上文所描述的足以改善病症的治疗剂的量。例如,对于给定参数,治疗有效量将显示增加或减少至少5%、10%、15%、20%、25%、40%、50%、60%、75%、80%、90%或至少100%。疗效也可以表示为“倍数”增加或减少。例如,治疗有效量相对于对照可以具有至少1.2倍、1.5倍、2倍、5倍或更多的效果。

[0183] 剂量可取决于患者的需要和所采用的化合物而变化。在本公开的上下文中,向患者施用的剂量应足以随时间在患者体内产生有益治疗反应。剂量的大小也将通过任何不良

副作用的存在、性质和程度确定。针对具体情况来确定适当的剂量是在从业者的技能范围之内的。通常,以比化合物的最优剂量小的较小剂量开始治疗。此后,剂量以小增量增加,直至在多种情况下达到最佳效果。剂量和间隔可以单独调整以提供所施用化合物的对所治疗的特定临床适应症有效的水平。这将提供与个体的疾病状态的严重程度相称的治疗方案。

[0184] 如本文所用,术语“施用”意指向受试者口服施用、以栓剂形式施用、外用接触、静脉内、肠胃外、腹腔、肌肉、病灶内、鞘内、鼻内或皮下施用,或植入缓释装置,例如微型渗透泵。通过任何途径进行施用,包括肠胃外和经粘膜(例如,颊、舌下、腭、牙龈、鼻、阴道、直肠或经皮)。肠胃外施用包括例如静脉内、肌肉、动脉内、皮内、皮下、腹腔、心室内和颅内施用。其他递送模式包括但不限于使用脂质体制剂、静脉内输注、经皮贴片等。在实施方案中,施用不包括施用除所叙述活性剂以外的任何活性剂。

[0185] “共施用”意指,在施用一种或多种另外的疗法的同时、恰好之前或恰好之后,施用本文所描述的组合物。本文提供的化合物可以向患者单独施用或可以共施用。共施用意图包括化合物单独或联合(多于一种化合物)同时或序贯施用。因此,当需要时,制剂还可以与其他活性物质联合使用(例如以减少代谢降解)。本公开的组合物可以透皮,通过外用途径递送,或配制成施用棒、溶液、混悬剂、乳液、凝胶、乳膏、软膏、糊剂、胶状物、涂剂、粉剂和气雾剂形式。

[0186] 如本文所用,“细胞”是指进行足以保持或复制其基因组DNA的代谢功能或其他功能的细胞。细胞可以通过本领域熟知的方法来鉴定,该方法包括,例如,存在完整膜、利用特定染料染色、繁殖后代的能力,或者如有配子,与第二配子结合产生可存活子代的能力。细胞可以包括原核细胞和真核细胞。原核细胞包括但不限于细菌。真核细胞包括但不限于酵母细胞以及来源于植物和动物的细胞,例如哺乳动物、昆虫(例如夜蛾)和人细胞。当细胞是天然地不粘附的或例如通过胰蛋白酶消化而处理成不粘附于表面时,它们可能是有用的。

[0187] “对照”或“对照实验”是根据其普通的一般含义使用,并且是指如在平行实验中对实验的受试者或试剂进行处理的实验,不同之处在于省略了该实验的程序、试剂或变量。在一些情况下,对照在评价实验效果时被用作比较的标准。在一些实施方案中,对照是在不存在如本文(包括实施方案和实例)所描述的化合物的情况下,蛋白质的活性的度量。

[0188] 如本文所用,癌症模式生物是在生物体内表现出指示癌症或致癌元素活性的表型的生物。术语癌症如上所定义。多种生物体可用作癌症模式生物,并且包括例如癌细胞和哺乳动物生物体,例如啮齿动物(例如小鼠或大鼠)和灵长类动物(如人)。本领域的技术人员将癌细胞系广泛理解为展现与体内癌症类似的表型或基因型的细胞。如本文所用,癌细胞系包括来自动物(例如小鼠)和来自人的细胞系。

[0189] 如本文所用,“抗癌剂”是指用于通过破坏或抑制癌细胞或组织来治疗癌症的分子(例如化合物、肽、蛋白质或核酸)。抗癌剂可能对某些癌症或某些组织具有选择性。在实施方案中,本文的抗癌剂可以包括表观遗传抑制剂和多激酶抑制剂。

[0190] “抗癌剂”根据其平常普通的含义使用,并且是指具有抗肿瘤特性或抑制细胞生长或增殖的能力的组合物(例如化合物、药物、拮抗剂、抑制剂、调节剂)。在一些实施方案中,抗癌剂是化疗剂。在一些实施方案中,抗癌剂是本文鉴定的在治疗癌症的方法中具有有效用的药剂。在一些实施方案中,抗癌剂是由FDA或美国以外的其他国家的类似管理机构批准用于治疗癌症的药剂。抗癌剂的实例包括但不限于MEK(例如MEK1、MEK2或MEK1和MEK2)抑制剂

(例如XL518、CI-1040、PD035901、司美替尼(selumetinib)/AZD6244、GSK1120212/曲美替尼(trametinib)、GDC-0973、ARRY-162、ARRY-300、AZD8330、PD0325901、U0126、PD98059、TAK-733、PD318088、AS703026、BAY 869766)、烷化剂(例如,环磷酰胺、异环磷酰胺、苯丁酸氮芥、白消安、美法仑(melphalan)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、乌拉莫司汀(uramustine)、噻替派(thiotepa)、亚硝基脲(nitrosoureas))、氮芥(例如,二氯甲基二乙胺、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑)、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(例如,六甲基三聚氰胺、噻替派)、烷基磺酸盐(例如白消安)、亚硝基脲(例如,卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、司莫司汀(semustine)、链脲佐菌素(streptozocin)、三氮烯(达卡巴嗪(decarbazine)))、抗代谢物(例如5-硫唑嘌呤、甲酰四氢叶酸、卡培他滨(capecitabine)、氟达拉滨(fludarabine)、吉西他滨(gemcitabine)、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed)、叶酸类似物(例如甲氨蝶呤)或嘧啶类似物(例如氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如,巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他汀(pentostatin))等、植物生物碱(例如长春新碱、长春碱、长春瑞滨、长春地辛、鬼臼毒素、紫杉醇、多西紫杉醇等)、拓扑异构酶抑制剂(例如伊立替康(irinotecan)、拓扑替康(topotecan)、安吡啶(amsacrine)、依托泊苷(etoposide)(VP16)、磷酸依托泊苷、替尼泊苷(teniposide)等)、抗肿瘤抗生素(例如多柔比星(doxorubicin)、阿霉素、柔红霉素、表柔比星(epirubicin)、放线菌素、博来霉素(bleomycin)、丝裂霉素、米托蒽醌(mitoxantrone)、普卡霉素(plicamycin)等)、铂类化合物(例如顺铂、奥沙利铂、卡铂)、蒽二酮(例如,米托蒽醌)、取代的脲(例如,羟基脲)、甲基胍衍生物(例如,丙卡巴胍(procarbazine))、肾上腺皮质抑制剂(例如,米托坦、氨基乙酰亚胺)、表鬼臼毒素(例如依托泊苷)、抗生素(例如柔红霉素、多柔比星、博来霉素)、酶(例如L-天冬酰胺酶)、丝裂原激活蛋白激酶信号传导的抑制剂(例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素(wortmannin)或LY294002、Syk抑制剂、mTOR抑制剂、抗体(例如利妥昔单抗(rituxan))、棉子酚(gossypol)、genasense、多酚E、Chlorofusin、全反式维甲酸(ATRA)、苔藓抑素、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、全反式维甲酸、多柔比星、长春新碱、依托泊苷、吉西他滨、伊马替尼(Gleevec.RTM.)、格尔德霉素(geldanamycin)、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17-AAG)、夫拉平度(flavopiridol)、LY294002、硼替佐米(bortezomib)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、BAY 11-7082、PKC412、PD184352、20-表-1,25二羟基维生素D₃;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙(abiraterone);阿柔比星(aclarubicin);酰基富烯(acylfulvene);腺环戊醇(adecypenol);阿多来新(adozelesin);阿地白介素(aldesleukin);ALL-TK拮抗剂;六甲蜜胺(altretamine);氨莫司汀(ambamustine);2,4-二氯苯氧乙酸(amidox);氨磷汀(amifostine);氨基酮戊酸;氨柔比星(amrubicin);安吡啶(amsacrine);阿那格雷(anagrelide);阿那曲唑(anastrozole);穿心莲内酯(andrographolide);血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安雷利克斯(antarelix);抗背转形态发生蛋白-1;抗雄激素、前列腺癌物质;抗雌激素;抗瘤酮(antineoplaston);反义寡核苷酸;姆肠菌素甘氨酸(aphidicolin glycinate);凋亡基因调节剂;细胞凋亡调节剂;脱嘌呤核酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;奥沙那宁(asulacrine);阿他美坦(atamestane);阿莫司汀(atrimustine);海洋环肽1(axinastatin 1);海洋环肽2;海洋环肽3;偶氮丝氨酸(azasetron);阿扎毒素(azatoxin);重氮酪氨酸(azatyrosine);浆果赤霉

素III (baccatin III) 衍生物; balanol; 巴马司他 (batimastat); BCR/ABL 拮抗剂; 苯并二氢卟吩 (benzochlorin); 苯甲酰星孢素 (benzoylstaurosporine); β -内酰胺衍生物; β -阿里辛 (β -alethine); β 克拉霉素B; 桦木酸 (betulinic acid); bFGF 抑制剂; 比卡鲁胺 (bicalutamide); 比生群 (bisantrene); 双氮丙啶精胺 (bisaziridinylspermine); 双奈法德 (bisnafide); 比特迪尼 (bistratene) A; 比折来新 (bizelesin); 贝伏特 (breflate); 溴匹立明 (bropirimine); 布布度钛 (budotitane); 丁胱亚磺酸亚胺 (buthionine sulfoximine); 卡泊三醇 (calcipotriol); 卡弗他丁 (calphostin) C; 喜树碱衍生物; 金丝雀痘 (canarypox) IL-2; 卡培他滨 (capecitabine); 羧酰胺-氨基-三唑 (carboxamide-amino-triazole); 羧基酰胺三唑 (carboxyamidotriazole); CaRest M3; CARN 700; 软骨衍生抑制剂; 卡折来新 (carzelesin); 酪蛋白激酶抑制剂 (ICOS); 栗精胺 (castanospermine); 杀菌肽 B (cecropin B); 西曲瑞克 (cetorelix); 双氢叶吩 (chlorin); 氯代喹喔啉磺酰胺 (chloroquinoxaline sulfonamide); 西卡前列素 (cicaprost); 顺式-卟啉 (cis-porphyrin); 克拉屈滨 (cladribine); 氯米芬类似物 (clomifene analogues); 克霉唑 (clotrimazole); 克利霉素 (collismycin) A; 克利霉素B; 考布他汀A4 (combretastatin A4); 考布他汀类似物; 克纳宁 (conagenin); 科莱贝司丁 (crambescidin) 816; 克立那托 (crisnatol); 念珠藻素 (cryptophycin) 8; 念珠藻素A衍生物; 麻疯树毒蛋白 (curacin A); 环戊蒽醌 (cyclopentantraquinone); 环普拉坦 (cycloplatam); 塞培霉素 (cypemycin); 阿糖胞苷十八烷基磷酸盐 (cytarabine ocfosfate); 溶细胞因子 (cytolytic factor); 磷酸己烷雌酚 (cytostatin); 达昔单抗 (dacliximab); 地西他滨 (decitabine); 脱氢代代宁B; 地洛瑞林 (deslorelin); 地塞米松 (dexamethasone); 右异环磷酰胺 (dexifosfamide); 右雷佐生 (dexrazoxane); 右维拉帕米 (dexverapamil); 地吡醌 (diaziquone); 代代宁B; 二羟基苯并氧肟酸 (didox); 二乙基正精胺 (diethylnorspermine); 二氢-5-氮胞苷; 9-二氧霉素 (9-dioxamycin); 联苯螺莫司汀 (diphenyl spiromustine); 二十二烷醇 (docosanol); 多拉司琼 (dolasetron); 去氧氟尿苷 (doxifluridine); 屈洛昔芬 (droloxifene); 屈大麻酚 (dronabinol); 多卡霉素 (duocarmycin) SA; 依布硒 (ebselen); 依考莫司汀 (ecomustine); 依地福新 (edelfosine); 依决洛单抗 (edrecolomab); 依氟鸟氨酸 (eflornithine); 榄香烯 (elemene); 乙嘧替氟 (emitefur); 表柔比星; 依立雄胺 (epristeride); 雌氮芥类似物; 雌激素激动剂; 雌激素拮抗剂; 依他硝唑 (etanidazole); 磷酸依托泊苷; 依西美坦 (exemestane); 法倔唑 (fadrozole); 法扎拉宾 (fazarabine); 芬维A胺 (fenretinide); 非格司亭 (filgrastim); 非那雄胺 (finasteride); 黄皮酮 (flavopiridol); 氟卓司汀 (flezelastine); 夫卢丝龙 (fluasterone); 氟达拉滨 (fludarabine); 盐酸氟代柔红霉素 (fluorodaunorubicin hydrochloride); 福酚美克 (forfenimex); 福美坦 (formestane); 福司曲星 (fostriecin); 福莫司汀 (fotemustine); 德卟啉钆 (gadolinium texaphyrin); 硝酸镓; 加洛他滨 (galocitabine); 加尼瑞克 (ganirelix); 明胶酶抑制剂; 吉西他滨; 谷胱甘肽抑制剂; 赫舒反 (hepsulfam); 调蛋白 (heregulin); 六亚甲基二乙酰胺; 金丝桃素 (hypericin); 伊班膦酸 (ibandronic acid); 伊达比星 (idarubicin); 艾多昔芬 (idoxifene); 伊决孟酮 (idramantone); 伊莫福新 (ilmofosine); 伊洛马司他 (ilomastat); 咪唑并吡啶酮 (imidazoacridone); 咪喹莫特 (imiquimod); 免疫刺激肽; 胰岛素样生长因子-1受体抑制剂; 干扰素激动剂; 干扰素; 白细胞介素; 碘苄胍 (iobenguane); 碘阿霉素

(iododoxorubicin); 4-甘薯苦醇(ipomeanol, 4-); 伊罗普拉(iroplact); 伊索拉定(irsogladine); 异本格唑(isobengazole); 异高软海绵素B(isohomohalicondrin) B; 依他司琼(itasetron); 促微丝聚合剂(jasplakinolide); 卡哈拉得(kahalalide) F; 片螺素(lamellarin)-N三乙酸; 兰瑞肽(lanreotide); 雷纳霉素(leinamycin); 来格斯汀(lenograstim); 硫酸香菇多糖(lentinan sulfate); 莱托斯汀(leptolstatin); 来曲唑(letrozole); 白血病抑制因子; 白细胞 α 干扰素; 亮丙立德+雌激素+孕酮; 亮丙瑞林(leuporelin); 左旋咪唑(levamisole); 利阿唑(liarozole); 直链多胺类似物; 亲脂二糖肽; 亲脂铂化合物; 利索纳得(lissoclinamide) 7; 洛铂(lobaplatin); 蚯蚓磷脂(lombricine); 洛美曲索(lometrexol); 氯尼达明(lonidamine); 洛索萘醌(losoxantrone); 洛伐他汀(lovastatin); 洛索立滨(loxoribine); 勒托替康(lurtotecan); 德卞淋锗(lutetium texaphyrin); 莱索菲林(lysofylline); 裂解肽; 美坦辛(maitansine); 抑甘露糖苷酶素A(mannostatin A); 马立马司他(marimastat); 马索罗芬(masoprocol); 马斯平(maspin); 溶基质蛋白抑制剂(matrilysin inhibitor); 基质金属蛋白酶抑制剂; 美诺立尔(menogaril); 疏巴妥苯胺(merbarone); 美替瑞林(meterelin); 甲硫氨酸酶(methioninase); 甲氧氯普胺(metoclopramide); MIF抑制剂; 米非司酮(mifepristone); 米替福新(miltefosine); 米立司亭(mirimostim); 错配双链RNA; 米托胍脲(mitoguazone); 二溴卫矛醇(mitolactol); 丝裂霉素类似物; 米托蒽胺(mitonafide); 米托毒素(mitotoxin) 成纤维细胞生长因子-皂草毒蛋白; 米托蒽醌; 莫法罗汀(mofarotene); 莫拉司亭(molgramostim); 人绒毛膜促性腺激素单克隆抗体; 单磷酸脂质A+分枝杆菌细胞壁骨架; 莫哌达醇(mopidamol); 多抗药基因抑制剂; 基于多肿瘤抑制剂-1的疗法; 芥类抗癌剂; 印度洋海绵B(mycaperoxide B); 分枝杆菌细胞壁提取物; 米亚普龙(myriaporone); N-乙酰地那林(N-acetyldinaline); N-取代的苯甲酰胺; 那法瑞林(nafarelin); 那瑞替喷(nagrestip); 纳洛酮+喷他佐新(naloxone+pentazocine); 纳帕英(napavin); 萘萘二醇(naphterpin); 那托司亭(nartograstim); 奈达铂(nedaplatin); 奈莫柔比星(nemorubicin); 奈立膦酸(neridronic acid); 中性内肽酶; 尼鲁米特(nilutamide); 尼萨霉素(nisamycin); 一氧化氮调节剂; 一氧化二氮抗氧化剂; 尼多林(nitrullyn); 06-苜蓿鸟嘌呤; 奥曲肽(octreotide); 奥可斯酮(okicenone); 寡核苷酸; 奥那司酮(onapristone); 昂丹司琼(ondansetron); 昂丹司琼; 奥莱辛(oracin); 口服细胞因子诱导剂; 奥马铂; 奥沙特隆(osaterone); 奥沙利铂(oxaliplatin); 氧杂奥诺霉素(oxaunomycin); 帕劳胺(palauamine); 棕榈酰根霉素(palmitoylrhizoxin); 帕米膦酸(pamidronic acid); 人参炔三醇(panaxytriol); 帕诺米芬(panomifene); 副菌铁素(parabactin); 帕折普汀(pazelliptine); 培门冬酶(pegaspargase); 培得星(peldesine); 戊聚硫钠(pentosan polysulfate sodium); 喷司他丁(pentostatin); 喷托唑(pentrozole); 全氟溴烷(perflubron); 培磷酰胺(perfosfamide); 紫苏子醇(perillyl alcohol); 苯那霉素(phenazinomycin); 苯乙酸; 磷酸酶抑制剂; 皮西巴尼(picibanil); 盐酸匹鲁卡品(pilocarpine hydrochloride); 吡柔比星(pirarubicin); 吡曲克辛(piritrexim); 胎盘素(placetin) A; 胎盘素B; 纤溶酶原激活物抑制剂; 铂复合物; 铂化合物; 铂-三胺复合物; 卟吩姆钠(porfimer sodium); 泊非霉素(porfiromycin); 泼尼松(prednisone); 丙基双吡啶酮(propyl bis-acridone); 前列腺素J2(prostaglandin J2); 蛋白酶体抑制剂; 基于蛋白A的

免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;微藻蛋白激酶C抑制剂;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;红紫素(purpurins);吡唑啉吡啶(pyrazoloacridine);吡哆醛化的血红蛋白聚氧乙烯偶联物;raf拮抗剂;雷替曲塞(raltitrexed);雷莫司琼(ramosetron);ras法尼基蛋白转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;去甲基化瑞替普汀(retelliptine demethylated);依替膦酸铈Re 186;根霉素(rhizoxin);核酶;RII维甲酰胺(retinamide);罗谷亚胺(rogletimide);罗希吐碱(rohitukine);罗莫肽(romurtide);罗喹美克(roquinimex);卢比格酮(rubiginone)B1;卢伯西(ruboxyl);沙芬戈(safingol);伞托平(saintopin);SarCNU;肌肉叶绿醇(sarcophytol)A;沙格司亭;Sdi 1模拟物;司莫司汀;衰老衍生的抑制剂1;有义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;单链抗原结合蛋白;西佐喃(sizofuran);索布佐生(sobuzoxane);硼卡钠;苯基乙酸钠;索尔醇(solverol);生长调节素结合蛋白;索纳明(sonermin);膦门冬酸(sparfosic acid);斯卡霉素(spicamycin)D;螺莫司汀;脾脏五肽(splenopentin);海绵他汀(spongistatin)1;角鲨胺;干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;斯提酰胺(stipiamide);溶基质素(stromelysin)抑制剂;斯菲诺辛(sulfinosine);强效血管活性肠肽拮抗剂;素拉迪塔(suradista);苏拉明(suramin);苦马豆碱(swainsonine);合成粘多糖;他莫司汀;甲碘他莫昔芬;牛磺莫司汀;他扎罗汀;替可加兰钠;替加氟(tegafur);碲吡喃洋(tellurapyrylium);端粒酶抑制剂;替莫泊芬(temoporfin);替莫唑胺(temozolomide);替尼泊昔;十氧化四氯(tetrachlorodecaoxide);四佐胺(tetrazomine);泰立拉汀(thaliblastine);噻可拉林;血小板生成素(thrombopoietin);血小板生成素模拟物;胸腺法新(thymalfasin);胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南(thymotrinan);促甲状腺激素;本紫红素乙酯锡(tin ethyl etiopurpurin);替拉扎明(tirapazamine);二氯环戊二烯钛;拓扑森汀(topsentin);托瑞米芬(toremifene);全能干细胞因子;翻译抑制剂;维甲酸;三乙酰基尿苷;曲西立滨(triciribine);三甲曲沙(trimetrexate);曲普瑞林(triptorelin);托烷司琼(tropisetron);妥罗雄脲(turosteride);酪氨酸激酶抑制剂;酪氨酸磷酸化抑制剂(tyrphostin);UBC抑制剂;乌苯美司(ubenimex);泌尿生殖窦来源的生长抑制因子;脲激酶受体拮抗剂;伐普肽(vapreotide);瓦立奥林(variolin)B;载体系统,红细胞基因疗法;维拉雷琐(velaresol);藜芦明(veramine);瓦尔丁(verdins);维替泊芬(verteporfin);长春瑞滨;威科萨汀(vinxaltine);维他辛(vitaxin);伏氯唑(vorozole);扎诺特隆(zanoterone);折尼铂(zeniplatin);亚苡维C(zilascorb);净司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)、阿霉素(Adriamycin)、放线菌素D(Dactinomycin)、博来霉素、长春碱、顺铂、阿西维辛(acivicin);阿柔比星;盐酸阿可达佐(acodazole hydrochloride);阿克罗宁(acronine);阿多来新(adozelesin);阿地白介素;六甲蜜胺;安波霉素(ambomycin);醋酸阿美坦醌(ametrantrone acetate);氨鲁米特(aminoglutethimide);安吡啶(amsacrine);阿那曲唑(anastrozole);氨苄霉素(anthramycin);天冬酰胺酶;曲林菌素(asperlin);阿扎胞苷;阿扎替派(azetepa);阿佐霉素(azotomycin);巴马司他(batimastat);苯佐替派(benzodepa);比卡鲁胺(bicalutamide);盐酸必桑那(bisantrene hydrochloride);双奈法德(bisnafide dimesylate);比折来新(bizelesin);硫酸博来霉素;布喹那(brequinar sodium);溴匹立明(bropirimine);白消安;放线菌素(cactinomycin);卡普睾酮(calusterone);卡拉酰胺(caracemide);卡贝替姆(carbetimer);卡铂;卡莫司汀;盐酸卡

米诺霉素(carubicin hydrochloride);卡折来新(carzelesin);西地芬戈(cedefingol);苯丁酸氮芥;西罗霉素(cirolemycin);克拉屈滨(cladribine);甲磺酸克雷斯托(crisnatol mesylate);环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪;盐酸柔红霉素;地西他滨;右奥马铂(dexormaplatin);地扎胍宁(dezaguanine);甲磺酸地扎胍宁;亚丝醌(diaziquone);多柔比星;盐酸多柔比星;屈洛昔芬(droloxifene);柠檬酸屈洛昔芬;丙酸屈他雄酮;达佐霉素(duazomycin);依达曲沙;盐酸依氟鸟氨酸;依沙芦星(elsamitrucin);恩洛铂(enloplatin);恩普氨酯(enpromate);依匹哌啉(epipropidine);盐酸表柔比星;厄布洛唑(erbulozole);盐酸依索比星(esorubicin);雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑(etanidazole);依托泊苷;磷酸依托泊苷;艾托卜宁(etoprine);盐酸法屈唑(fadrozole hydrochloride);法扎拉滨(fazarabine);芬维A胺(fenretinide);氟尿苷;磷酸氟达拉滨;氟尿嘧啶;氟西他滨(fluorocitabine);磷喹酮(fosquidone);福司曲星钠(fostriecin sodium);吉西他滨;盐酸吉西他滨;羟基脲;盐酸伊达比星;异环磷酰胺;伊莫福新(iimofosine);白细胞介素II(包括重组白细胞介素II或rIL.sub.2)、干扰素 α -2a;干扰素 α -2b;干扰素 α -n1;干扰素 α -n3;干扰素 β -1a;干扰素 γ -1b;异丙铂(iproplatin);盐酸伊立替康;醋酸兰瑞肽(lanreotide acetate);来曲唑(letrozole);醋酸亮丙瑞林(leuprolide acetate);盐酸利唑(liarozole hydrochloride);洛美曲索钠(lometrexol sodium);洛莫司汀;盐酸洛索蒽醌(losoxantrone hydrochloride);马索罗酚(masoprocol);美坦辛(maytansine);盐酸氮芥;醋酸甲地孕酮;醋酸美仑孕酮(melengestrol acetate);美法仑;美诺立尔(menogaril);巯基嘌呤;甲氨蝶呤;甲氨蝶呤钠;氯苯氨啉(metoprime);美妥替哌(meturedopa);米丁度胺(mitindomide);米托卡星(mitocarcin);丝裂红素(mitocromin);米托洁林(mitogillin);米托马星(mitomalcin);丝裂霉素;米托司培(mitosper);米托坦;盐酸米托蒽醌;霉酚酸(mycophenolic acid);诺考达唑(nocodazole);诺拉霉素(nogalamycin);奥马铂(ormaplatin);奥昔舒仑(oxisuran);培加帕酶(pegaspargase);培利霉素(peliomycin);戊氮芥(pentamustine);硫酸培洛霉素(peplomycin sulfate);培磷酰胺(perfosfamide);哌泊溴烷(pipobroman);哌泊舒凡(piposulfan);盐酸吡罗蒽醌(piroxantrone hydrochloride);普卡霉素;普洛美坦(plomestane);吡吩姆钠(porfimer sodium);泊非霉素(porfiromycin);泼尼莫司汀(prednimustine);盐酸丙卡巴肼;嘌呤霉素(puromycin);盐酸嘌呤霉素;吡唑呋喃菌素(pyrazofurin);利波腺苷(ribooprime);罗谷亚胺(rogletimide);沙芬戈(safingol);盐酸沙芬戈;司莫司汀;辛曲秦(simtrazene);磷乙酰天冬氨酸钠(sparfosate sodium);司帕霉素(sparsomycin);盐酸螺旋锗(spirogermanium hydrochloride);螺莫司汀(spiromustine);螺铂(spiroplatin);链黑霉素(streptonigrin);链佐星(streptozocin);磺氯苯脲(sulofenur);他利霉素(talisomycin);替可加兰钠(tecogalan sodium);替加氟;盐酸替洛蒽醌(teloxantrone hydrochloride);替莫泊芬(temoporphin);替尼泊苷;替罗昔隆(teroxirone);睾内酯(testolactone);硫咪嘌呤(thiamiprine);硫鸟嘌呤;塞替派;噻唑羧胺核苷(tiazofurin);替拉扎明(tirapazamine);柠檬酸托瑞米芬(toremifene citrate);醋酸曲托龙(trestolone acetate);磷酸曲西立滨(triciribine phosphate);三甲曲沙;葡糖醛酸三甲曲沙;曲普瑞林(triptorelin);盐酸妥布氯唑(tubulozole hydrochloride);尿嘧啶氮芥(uracil mustard);乌瑞替派(uredepa);伐普肽(vapreotide);维替泊芬

(verteporfin); 硫酸长春碱; 硫酸长春新碱; 长春地辛; 硫酸长春地辛; 硫酸长春匹定 (vinepidine sulfate); 硫酸长春甘酯 (vinglycinate sulfate); 硫酸环氧长春碱 (vinleurosine sulfate); 酒石酸长春瑞滨; 硫酸异长春碱 (vinrosidine sulfate); 硫酸长春利定 (vinzolidine sulfate); 伏氯唑 (vorozole); 折尼铂 (zeniplitin); 净司他丁 (zinostatin); 盐酸佐柔比星 (zorubicin hydrochloride), 将细胞阻止在G2-M期和/或调节微管的形成或稳定性的药剂 (例如Taxol.TM (即紫杉醇)、Taxotere.TM、包含紫杉烷骨架的化合物Erbulazole (即R-55104)、尾海兔素 (Dolastatin) 10 (即DLS-10和NSC-376128)、Mivobulin羟乙基磺酸盐 (即作为CI-980)、长春新碱、NSC-639829、圆皮海绵内酯 (Discodermolide) (即作为NVP-XX-A-296)、ABT-751 (Abbott, 即E-7010)、Altorhyrtins (例如Altorhyrtin A和Altorhyrtin C)、海绵他汀 (例如海绵他汀1, 海绵他汀2、海绵他汀3、海绵他汀4、海绵他汀5、海绵他汀6、海绵他汀7、海绵他汀8和海绵他汀9), 盐酸西马多丁 (Cemadotin hydrochloride) (即LU-103793和NSC-D-669356)、埃博霉素 (Epothilone) (例如埃博霉素A、埃博霉素B、埃博霉素C (即脱氧埃博霉素A或dEpoA)、埃博霉素D (即KOS-862、dEpoB和脱氧埃博霉素B)、埃博霉素E、埃博霉素F、埃博霉素B N-氧化物、埃博霉素A N-氧化物、16-氮杂-埃博霉素B、21-氨基埃博霉素B (即BMS-310705)、21-羟基埃博霉素D (即脱氧埃博霉素F和dEpoF)、26-氟埃博霉素、瑞奥他汀PE (即NSC-654663)、索利多汀 (Soblidotin) (即TZT-1027)、硫酸长春新碱、念珠藻素52 (即LY-355703)、韦替酰胺、微管溶素A、卡纳登索、矢车菊黄素 (亦即NSC-106969)、奥克西丁A1 (亦即BT0-956和DIME)、福佳立德B、劳力酰胺、诺司卡品 (也被称为NSC-5366)、那可丁、哈密特林、瓦那多汀乙酰丙酮、单星素、纳诺星素 (亦即NSC-698666)、软珊瑚素 (诸如去甲基艾榴塞洛素、去乙酰基艾榴塞洛素、异艾榴塞洛素A和Z-艾榴塞洛素)、卡巴斯德、卡巴林、软海绵素B、重氮酰胺A、箭根薯酮内酯A、戴佐斯他汀、(-)-苯基阿斯汀 (亦即NSCL-96F037)、肌基质蛋白B、瑞瓦斯汀磷酸钠、类固醇 (例如地塞米松)、非那雄安、芳香酶抑制剂、促性腺激素-释放激素促进剂 (GnRH) 诸如戈舍瑞林或亮丙立德、肾上腺皮质类固醇 (例如泼尼松)、孕激素 (例如羟基孕酮己酸盐、甲地孕酮乙酸盐、甲羟孕酮乙酸盐)、雌激素 (例如二乙基己烯雌酚、乙炔基雌二醇)、抗雌激素 (例如他莫昔芬)、雄激素 (例如睾酮丙酸盐、氟羟甲睾酮)、抗雄激素 (例如氟他胺)、免疫刺激剂 (例如卡介菌 (BCG)、左旋咪唑、白介素-2、 α -干扰素等)、单克隆抗体 (例如抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR和抗VEGF)、免疫毒素 (例如抗CD33单株抗体-卡奇霉素共轭物、抗CD22单株抗体-绿脓杆菌外毒素共轭物等)、放射免疫疗法 (例如抗CD20共轭到 ^{111}In 、 ^{90}Y 或 ^{131}I 等单克隆抗体)、雷公藤甲素、高三尖杉酯碱、放线菌素、小红莓、表柔比星、拓朴替康、伊曲康唑、长春地辛、西立伐他汀、长春新碱、去氧腺苷、舍曲林、匹伐他汀、伊立替康、氯苯吩嗪、5-壬基氧基色胺、维罗非尼、达拉非尼、埃罗替尼、吉非替尼、EGFR抑制剂、表皮生长因子受体 (EGFR) 靶向疗法或治疗性吉非替尼 (IressaTM)、埃罗替尼 (TarcevaTM)、西妥昔单抗 (ErbixTM)、拉帕替尼 (TykerbTM)、帕尼单抗 (VectibixTM)、凡德他尼 (CaprelsaTM)、阿法替尼/BIBW2992、CI-1033/卡奈替尼、来那替尼/HKI-272、CP-724714、TAK-285、AST-1306、ARRY334543、ARRY-380、AG-1478、达可替尼/PF299804、OSI-420/去甲基埃罗替尼、AZD8931、AEE788、培利替尼/EKB-569、CUDC-101、WZ8040、WZ4002、WZ3146、AG-490、XL647、PD153035、BMS-599626)、索拉非尼、伊马替尼、舒尼替尼、达沙替尼等。

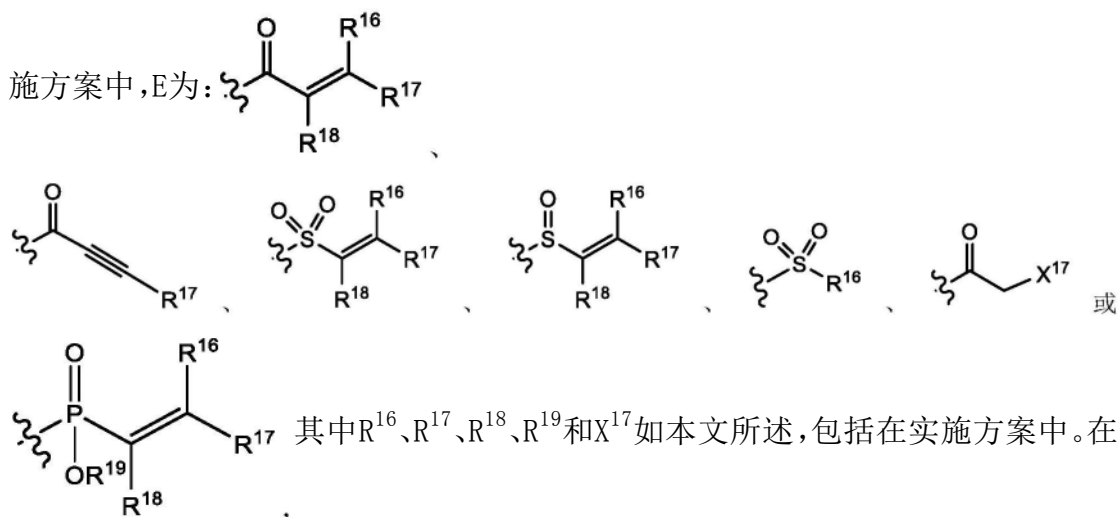
[0191] 如本文所用,“表观遗传抑制剂”是指表观遗传过程的抑制剂,例如DNA甲基化 (DNA

甲基化抑制剂)或组蛋白修饰(组蛋白修饰抑制剂)。表观遗传抑制剂可以是组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂、DNA甲基转移酶(DNMT)抑制剂、组蛋白甲基转移酶(HMT)抑制剂、组蛋白去甲基化酶(HDM)抑制剂或组蛋白乙酰转移酶(HAT)。HDAC抑制剂的实例包括伏立诺他、罗米地辛、CI-994、贝利诺他、帕比司他、吉维司他(Givinostat)、恩替诺特(Entinostat)、莫西司他(Mocetinostat)、SRT501、CUDC-101、JNJ-26481585或PCI24781。DNMT抑制剂的实例包括阿扎胞苷和地西他滨。HMT抑制剂的实例包括EPZ-5676。HDM抑制剂的实例包括优降宁(pargyline)和反苯环丙胺。HAT抑制剂的实例包括CCT077791和山竹子素(garcinol)。

[0192] “多激酶抑制剂”是至少一种蛋白激酶(包括酪氨酸蛋白激酶和丝氨酸/苏氨酸激酶)的小分子抑制剂。多激酶抑制剂可以包括单一激酶抑制剂。多激酶抑制剂可以阻断磷酸化。多激酶抑制剂可以作为蛋白激酶的共价修饰剂。多激酶抑制剂可以结合激酶活性位点或抑制蛋白激酶活性的二级或三级位点。多激酶抑制剂可以是抗癌多激酶抑制剂。示例性抗癌多激酶抑制剂包括达沙替尼、舒尼替尼、厄洛替尼、贝伐珠单抗、瓦他拉尼(vatalanib)、维莫非尼、凡德他尼、卡博替尼、普纳替尼(poatinib)、阿昔替尼、芦可替尼、瑞戈非尼、克唑替尼、博舒替尼(bosutinib)、西妥昔单抗、吉非替尼、伊马替尼、拉帕替尼、仑伐替尼、木利替尼(mubritinib)、尼洛替尼、帕尼单抗、培唑帕尼、曲妥珠单抗或索拉非尼。

[0193] 术语“不可逆共价键”根据其在本领域中的普通常规含义使用,并且是指(例如,亲电化学部分和亲核部分)的原子或分子之间产生的缔合,其中解离的可能性低。在实施方案中,不可逆共价键在正常生物学条件下不容易解离。在实施方案中,不可逆共价键通过两种物质(例如,亲电化学部分和亲核部分)之间的化学反应形成。

[0194] 术语“亲电子化学部分”根据其普通常规化学含义使用,并且是指亲电子化学基团(例如单价化学基团)。在实施方案中,亲电子化学部分在本文中被称为“弹头”或“E”。在实



中,亲电子部分是共价半胱氨酸修饰部分。

[0195] 如本文所用,术语“共价半胱氨酸修饰剂部分”是指能够可测量地与半胱氨酸氨基酸结合的单价亲电部分。在实施方案中,共价半胱氨酸修饰剂部分通过不可逆共价键结合。在实施方案中,共价半胱氨酸修饰剂部分能够以小于约10 μ M、5 μ M、1 μ M、500nM、250nM、100nM、75nM、50nM、25nM、15nM、10nM、5nM、1nM或约0.1nM的Kd结合。在实施方案中,共价半胱氨酸修饰剂部分通过共价键结合。

[0196] 术语“亲核部分”根据其普通常规化学含义使用,并且是指亲核化学基团(例如单价化学基团)。

[0197] 当蛋白质中的氨基酸残基占据蛋白质内与给定残基相同的基本结构位置时,该氨基酸残基“对应”于给定残基。代替一级序列比对,也可以使用三维结构比对,例如,其中将所选蛋白质的结构与人蛋白进行最大对应性比对,并且比较整体结构。在这种情况下,在结构模型中占据与特定氨基酸相同的基本位置的氨基酸被称为对应于特定残基。例如,当选定的残基占据与Taspase1蛋白(例如人Taspase1蛋白)中的C293相同的必要空间或其他结构关系时,选定蛋白质中的该选定的残基对应于Taspase1蛋白(例如人Taspase1蛋白)的C293。在将选定的蛋白与Taspase1蛋白(例如人Taspase1蛋白)进行最大同源性比对的一些实施方案中,比对的选定蛋白中与C293比对的位置称为对应于Taspase1蛋白(例如人Taspase1蛋白)。代替一级序列比对,也可以使用三维结构比对,例如,其中将选定蛋白的结构与Taspase1蛋白(例如人Taspase1蛋白)进行最大对应性比对,并且比较整体结构。在这种情况下,在结构模型中占据与Taspase1蛋白(例如人Taspase1蛋白)相同的基本位置的氨基酸被认为对应于C293残基。另一个实例是其中当选定残基(例如,半胱氨酸残基)与Taspase1蛋白(例如人Taspase1蛋白)中的C293占据该蛋白内基本相同的序列、空间或其他结构位置时,选定蛋白中的选定残基对应于Taspase1蛋白(例如人Taspase1蛋白)中的C293。

[0198] 术语“氨基酸”是指天然存在的氨基酸和合成氨基酸,以及以与天然存在的氨基酸类似的方式起作用的氨基酸类似物和氨基酸模拟物。天然存在的氨基酸是由遗传密码编码的那些氨基酸,以及之后经修饰的那些氨基酸,例如羟基脯氨酸、 γ -羧基谷氨酸和O-磷酸丝氨酸。氨基酸类似物是指基本化学结构与天然存在的氨基酸(即,与氢、羧基、氨基以及R基团结合的 α 碳)相同的化合物,例如高丝氨酸、正亮氨酸、蛋氨酸亚砷、蛋氨酸甲基砷。这种类似物具有被修饰的R基团(例如,正亮氨酸)或被修饰的肽主链,但基本化学结构保持与天然存在的氨基酸相同。氨基酸模拟物是指结构不同于氨基酸的一般化学结构但以与天然存在的氨基酸类似的方式起作用的化合物。术语“非天然存在的氨基酸”和“非天然氨基酸”是指自然界中未发现的氨基酸类似物、合成氨基酸和氨基酸模拟物。

[0199] 氨基酸在本文中可以由其通常已知的三字母符号或由IUPAC-IUB生化命名法委员会(Biochemical Nomenclature Commission)所推荐的单字母符号来提及。同样,核苷酸可以通过其普遍接受的单字母代码来表示。

[0200] 术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”在本文中可互换地使用以指代氨基酸残基的聚合物,其中该聚合物在实施方案中可以与不由氨基酸组成的部分缀合。该术语适用于其中一个或多个氨基酸残基是对应天然存在的氨基酸的人工化学模拟物的氨基酸聚合物,以及天然存在的氨基酸聚合物和非天然存在的氨基酸聚合物。

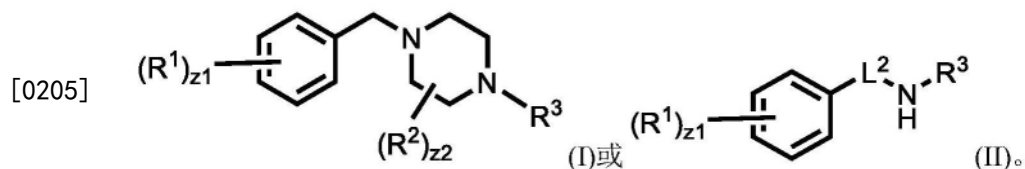
[0201] 氨基酸或核苷酸碱基的“位置”由编号表示,该编号基于其相对于N-末端(或5'-端)的位置顺序地标识参考序列中的每个氨基酸(或核苷酸碱基)。由于在确定最佳比对时必须考虑缺失、插入、截短、融合等,故通常测试序列中的通过仅从N-末端进行计数而确定的氨基酸残基的编号不一定与其在参考序列中的对应位置的编号相同。例如,在其中变体相对于比对的参考序列具有缺失的情况下,变体中将不存在与参考序列中的缺失位点处的位置相对应的氨基酸。在比对的参考序列中有插入的情况下,该插入将不对应于参考序列

中的编号的氨基酸位置。在截短或融合的情况下,参考序列或比对序列中可能存在不对应于相应序列中任何氨基酸的氨基酸段。

[0202] 当在对给定氨基酸或多核苷酸序列进行编号的情形中使用术语“相对于……进行编号”或“对应于”是指在将给定氨基酸或多核苷酸序列与参考序列相比较时,对指定参考序列的残基进行编号。

[0203] II. 化合物

[0204] 在一方面,提供了一种化合物,该化合物具有下式:



[0206] R^1 独立地为卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_nR^{1D}$ 、 $-SO_vNR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-ONR^{1A}R^{1B}$ 、

$-NHC(O)NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-C(O)R^{1C}$ 、 $-C(O)-OR^{1C}$ 、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-$

OR^{1D} 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、 $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$ 、 $-NR^{1A}OR^{1C}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N_3$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;两个相邻的 R^1 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。

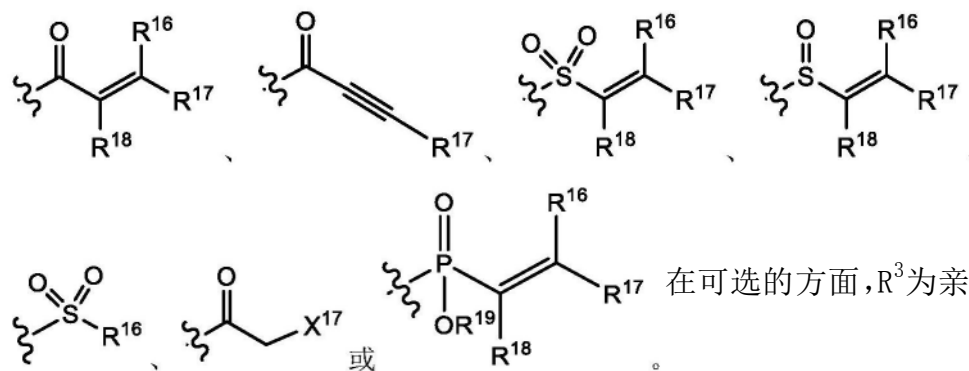
[0207] L^2 为取代或未取代的亚烷基。

[0208] R^2 独立地为氧亚基、卤素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-OCH_2X^2$ 、 $-OCHX^2_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_nR^{2D}$ 、 $-SO_vNR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-ONR^{2A}R^{2B}$ 、

$-NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-C(O)R^{2C}$ 、 $-C(O)-OR^{2C}$ 、 $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-$

OR^{2D} 、 $-NR^{2A}SO_2R^{2D}$ 、 $-NR^{2A}C(O)R^{2C}$ 、 $-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$ 、 $-NR^{2A}OR^{2C}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N_3$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;两个 R^2 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。

[0209] R^3 独立地为-CN、



中, R^3 为共价半胱氨酸修饰物部分。

[0210] R^{16} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{16}_3$ 、 $-CHX^{16}_2$ 、 $-CH_2X^{16}$ 、 $-CN$ 、

$-\text{SO}_{\text{m}16}\text{R}^{16\text{A}}$ 、 $-\text{SO}_{\text{v}16}\text{NR}^{16\text{A}}\text{R}^{16\text{B}}$ 、 $-\text{NHN}\text{R}^{16\text{A}}\text{R}^{16\text{B}}$ 、 $-\text{ONR}^{16\text{A}}\text{R}^{16\text{B}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}\text{R}^{16\text{A}}\text{R}^{16\text{B}}$ 、
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{16\text{A}}\text{R}^{16\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}16}$ 、 $-\text{NR}^{16\text{A}}\text{R}^{16\text{B}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{16\text{A}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{16\text{A}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16\text{A}}\text{R}^{16\text{B}}$ 、 $-\text{OR}^{16\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{16\text{A}}\text{SO}_2$
 $\text{R}^{16\text{B}}$ 、 $-\text{NR}^{16\text{A}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16\text{B}}$ 、 $-\text{NR}^{16\text{A}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16\text{B}}$ 、 $-\text{NR}^{16\text{A}}\text{OR}^{16\text{B}}$ 、 $-\text{OCX}^{16}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{16}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^{16}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基。

[0211] R^{17} 独立地为氢、卤素、 $-\text{CX}^{17}_3$ 、 $-\text{CHX}^{17}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{17}$ 、 $-\text{CN}$ 、
 $-\text{SO}_{\text{m}17}\text{R}^{17\text{A}}$ 、 $-\text{SO}_{\text{v}17}\text{NR}^{17\text{A}}\text{R}^{17\text{B}}$ 、 $-\text{NHN}\text{R}^{17\text{A}}\text{R}^{17\text{B}}$ 、 $-\text{ONR}^{17\text{A}}\text{R}^{17\text{B}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}\text{R}^{17\text{A}}\text{R}^{17\text{B}}$ 、
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{17\text{A}}\text{R}^{17\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}17}$ 、 $-\text{NR}^{17\text{A}}\text{R}^{17\text{B}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17\text{A}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{17\text{A}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17\text{A}}\text{R}^{17\text{B}}$ 、 $-\text{OR}^{17\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{17\text{A}}\text{SO}_2$
 $\text{R}^{17\text{B}}$ 、 $-\text{NR}^{17\text{A}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17\text{B}}$ 、 $-\text{NR}^{17\text{A}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17\text{B}}$ 、 $-\text{NR}^{17\text{A}}\text{OR}^{17\text{B}}$ 、 $-\text{OCX}^{17}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{17}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^{17}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基。

[0212] R^{18} 独立地为氢、卤素、 $-\text{CX}^{18}_3$ 、 $-\text{CHX}^{18}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{18}$ 、 $-\text{CN}$ 、
 $-\text{SO}_{\text{m}18}\text{R}^{18\text{A}}$ 、 $-\text{SO}_{\text{v}18}\text{NR}^{18\text{A}}\text{R}^{18\text{B}}$ 、 $-\text{NHN}\text{R}^{18\text{A}}\text{R}^{18\text{B}}$ 、 $-\text{ONR}^{18\text{A}}\text{R}^{18\text{B}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}\text{R}^{18\text{A}}\text{R}^{18\text{B}}$ 、
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{18\text{A}}\text{R}^{18\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}18}$ 、 $-\text{NR}^{18\text{A}}\text{R}^{18\text{B}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18\text{A}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{18\text{A}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18\text{A}}\text{R}^{18\text{B}}$ 、 $-\text{OR}^{18\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{18\text{A}}\text{SO}_2$
 $\text{R}^{18\text{B}}$ 、 $-\text{NR}^{18\text{A}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{18\text{B}}$ 、 $-\text{NR}^{18\text{A}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18\text{B}}$ 、 $-\text{NR}^{18\text{A}}\text{OR}^{18\text{B}}$ 、 $-\text{OCX}^{18}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{18}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^{18}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基。

[0213] R^{19} 独立地为氢、卤素、 $-\text{CX}^{19}_3$ 、 $-\text{CHX}^{19}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{19}$ 、 $-\text{CN}$ 、
 $-\text{SO}_{\text{m}19}\text{R}^{19\text{A}}$ 、 $-\text{SO}_{\text{v}19}\text{NR}^{19\text{A}}\text{R}^{19\text{B}}$ 、 $-\text{NHN}\text{R}^{19\text{A}}\text{R}^{19\text{B}}$ 、 $-\text{ONR}^{19\text{A}}\text{R}^{19\text{B}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}\text{R}^{19\text{A}}\text{R}^{19\text{B}}$ 、
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{19\text{A}}\text{R}^{19\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}19}$ 、 $-\text{NR}^{19\text{A}}\text{R}^{19\text{B}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19\text{A}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{19\text{A}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19\text{A}}\text{R}^{19\text{B}}$ 、 $-\text{OR}^{19\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{19\text{A}}\text{SO}_2$
 $\text{R}^{19\text{B}}$ 、 $-\text{NR}^{19\text{A}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{19\text{B}}$ 、 $-\text{NR}^{19\text{A}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19\text{B}}$ 、 $-\text{NR}^{19\text{A}}\text{OR}^{19\text{B}}$ 、 $-\text{OCX}^{19}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{19}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^{19}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基。

[0214] $\text{R}^{1\text{A}}$ 、 $\text{R}^{1\text{B}}$ 、 $\text{R}^{1\text{C}}$ 、 $\text{R}^{1\text{D}}$ 、 $\text{R}^{2\text{A}}$ 、 $\text{R}^{2\text{B}}$ 、 $\text{R}^{2\text{C}}$ 、 $\text{R}^{2\text{D}}$ 、 $\text{R}^{16\text{A}}$ 、 $\text{R}^{16\text{B}}$ 、 $\text{R}^{17\text{A}}$ 、 $\text{R}^{17\text{B}}$ 、 $\text{R}^{18\text{A}}$ 、 $\text{R}^{18\text{B}}$ 、 $\text{R}^{19\text{A}}$ 和 $\text{R}^{19\text{B}}$ 独立地为氢、 $-\text{CX}_3$ 、 $-\text{CHX}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 $\text{R}^{1\text{A}}$ 和 $\text{R}^{1\text{B}}$ 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 $\text{R}^{2\text{A}}$ 和 $\text{R}^{2\text{B}}$ 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 $\text{R}^{16\text{A}}$ 和 $\text{R}^{16\text{B}}$ 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 $\text{R}^{17\text{A}}$ 和 $\text{R}^{17\text{B}}$ 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 $\text{R}^{18\text{A}}$ 和 $\text{R}^{18\text{B}}$ 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 $\text{R}^{19\text{A}}$ 和 $\text{R}^{19\text{B}}$ 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基。

[0215] X 、 X^1 、 X^2 、 X^{16} 、 X^{17} 、 X^{18} 和 X^{19} 独立地为 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 或 $-\text{I}$ 。

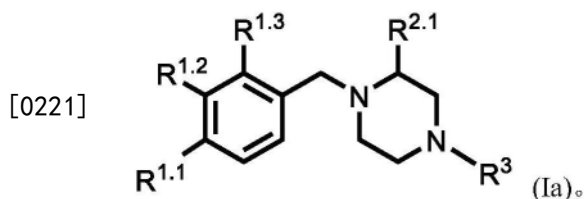
[0216] $\text{n}1$ 、 $\text{n}2$ 、 $\text{n}16$ 、 $\text{n}17$ 、 $\text{n}18$ 和 $\text{n}19$ 独立地为 0 至 4 的整数。

[0217] $\text{m}1$ 、 $\text{m}2$ 、 $\text{m}16$ 、 $\text{m}17$ 、 $\text{m}18$ 、 $\text{m}19$ 、 $\text{v}1$ 、 $\text{v}2$ 、 $\text{v}16$ 、 $\text{v}17$ 、 $\text{v}18$ 和 $\text{v}19$ 独立地为 1 或 2。

[0218] $z1$ 为 0 至 5 的整数。

[0219] z_2 为0至8的整数。

[0220] 在实施方案中,化合物具有下式:



[0222] $R^{1.1}$ 独立地为氢或如本文所述的 R^1 的任何值。

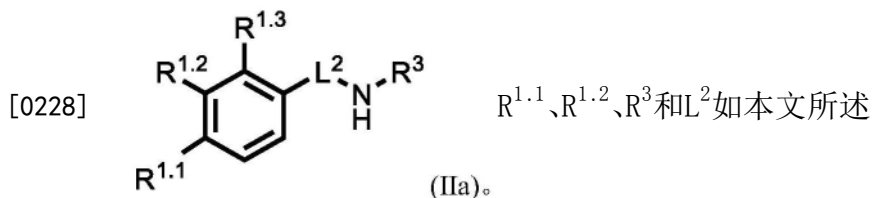
[0223] $R^{1.2}$ 独立地为氢或如本文所述的 R^2 的任何值。

[0224] $R^{1.3}$ 独立地为氢或如本文所述的 R^3 的任何值。 $R^{2.1}$ 独立地为氢或如本文所述的 R^2 的任何值。

[0225] 在实施方案中, $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 和 $R^{1.3}$ 独立地为氢、卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{1D}$ 、 $-SCX^1_3$ 、 $-SCH_2X^1$ 、 $-SCHX^1_2$ 、 $-SO_nR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-SF_5$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的2元至6元杂烷基、或取代或未取代的5元至6元杂芳基。

[0226] 在实施方案中, $R^{2.1}$ 独立地为氢、氧亚基、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的2元至6元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3元至6元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、或取代或未取代的5元至12元杂芳基。

[0227] 在实施方案中,化合物具有下式:



[0229] L^2 为未取代的 C_1 - C_6 亚烷基。

[0230] 在实施方案中, $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 和 $R^{1.3}$ 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCHF_2$ 、 $-SCH_2F$ 、 $-SCCl_3$ 、 $-SCHCl_2$ 、 $-SCH_2Cl$ 、 $-SCBr_3$ 、 $-SCHBr_2$ 、 $-SCH_2Br$ 、 $-SCI_3$ 、 $-SCHI_2$ 、 $-SCH_2I$ 、 $-SOCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-SF_5$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的2元至6元杂烷基、或取代或未取代的5元至6元杂芳基。

[0231] 在实施方案中, $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 和 $R^{1.3}$ 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OH$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基,或取代或未取代的2元至6元杂烷基。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、

OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-CN、-SH、-OH、取代或未取代的C₁-C₆烷基,或取代或未取代的2元至6元杂烷基。在实施方案中,R^{1,2}独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-CN、-SH、-OH、取代或未取代的C₁-C₆烷基,或取代或未取代的2元至6元杂烷基。在实施方案中,R^{1,3}独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-CN、-SH、-OH、取代或未取代的C₁-C₆烷基,或取代或未取代的2元至6元杂烷基。

[0232] 在实施方案中,R^{2,1}独立地为氢、氧亚基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、R²⁰-取代或未取代的C₁-C₆烷基(例如,C₁-C₆烷基、C₁-C₄烷基或C₁-C₂烷基)、R²⁰-取代或未取代的2元至6元杂烷基(例如,2元至6元杂烷基、2元至4元杂烷基杂烷基或2元至3元杂烷基)、R²⁰-取代或未取代的C₃-C₆环烷基(例如,C₃-C₆环烷基、C₃-C₅环烷基或C₅-C₆环烷基)、R²⁰-取代或未取代的元至6元杂环烷基(例如,3元至6元杂环烷基、3元至5元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、R²⁰-取代或未取代的C₆-C₁₂芳基(例如,C₆-C₁₂芳基、C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基或苯基)或R²⁰-取代或未取代的5元至12元杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0233] 在实施方案中,R^{2,1}独立地为氢、R²⁰-取代或未取代的C₁-C₆烷基(例如,C₁-C₆烷基、C₁-C₄烷基或C₁-C₂烷基)、R²⁰-取代或未取代的2元至6元杂烷基(例如,2元至6元杂烷基、2元至4元杂烷基杂烷基或2元至3元杂烷基)、R²⁰-取代或未取代的C₃-C₆环烷基(例如,C₃-C₆环烷基、C₃-C₅环烷基或C₅-C₆环烷基)、R²⁰-取代或未取代的元至6元杂环烷基(例如,3元至6元杂环烷基、3元至5元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、R²⁰-取代或未取代的C₆-C₁₂芳基(例如,C₆-C₁₂芳基、C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基或苯基)或R²⁰-取代或未取代的5元至12元杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0234] R²⁰独立地为氧亚基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、R²¹-取代或未取代的烷基(例如,C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、R²¹-取代或未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、R²¹-取代或未取代的环烷基(例如,C₃-C₈环烷基、C₃-C₆环烷基或C₅-C₆环烷基)、R²¹-取代或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、R²¹-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₂芳基、C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基或苯基)或R²¹-取代或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0235] 在实施方案中,R²⁰独立地为氧亚基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-

SO_3H 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0236] R^{21} 独立地为氧亚基、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

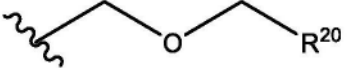
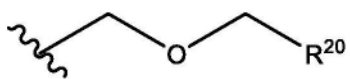
[0237] 在实施方案中, $\text{R}^{2,1}$ 独立地为氢、未取代的 C_1 - C_6 烷基(例如, C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_2 烷基)、未取代的2元至6元杂烷基(例如,2元至6元杂烷基、2元至4元杂烷基或2元至3元杂烷基)、未取代的 C_3 - C_6 环烷基(例如, C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_5 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、未取代的3元至6元杂环烷基(例如,3元至6元杂环烷基、3元至5元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、未取代的 C_6 - C_{12} 芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)或未取代的5元至12元杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

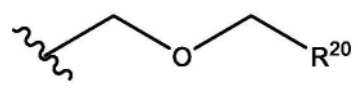
[0238] 在实施方案中, $\text{R}^{2,1}$ 独立地为氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的2元至6元杂烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、或取代或未取代的5元至12元杂芳基。

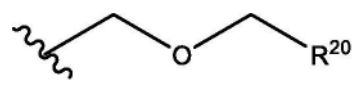
[0239] 在实施方案中, $\text{R}^{2,1}$ 独立地为 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CCH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2$ -杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、或取代或未取代的5元至12元杂芳基。

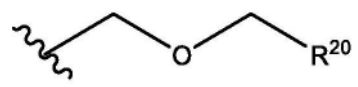
[0240] 在实施方案中, $\text{R}^{2,1}$ 独立地为氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、或取代或未取代的2元至6元杂烷基。

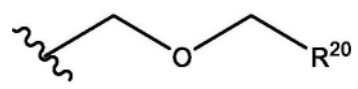
[0241] 在实施方案中, $\text{R}^{2,1}$ 独立地为氢、 R^{20} -取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、或 R^{20} -取代或未取代的2元至6元杂烷基。在实施方案中, R^{20} 独立地为 $-\text{OH}$ 、 R^{21} -取代或未取代的5元至6元杂环烷基、或 R^{21} -取代或未取代的5元至6元杂芳基。在实施方案中, R^{21} 独立地为氧亚基。

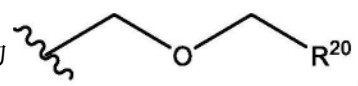
[0242] 在实施方案中, $\text{R}^{2,1}$ 独立地为  在实施方案中, $\text{R}^{2,1}$ 独立地为  其中 R^{20} 为未取代的 C_1 - C_6 烷基。在实施方案中, $\text{R}^{2,1}$ 独立地为

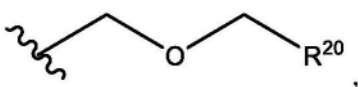
 其中 R^{20} 为未取代的 C_1 - C_2 烷基。在实施方案中, $R^{2.1}$ 独立地为

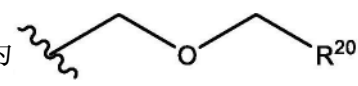
 其中 R^{20} 为未取代的 C_2 烯基。在实施方案中, $R^{2.1}$ 独立地为

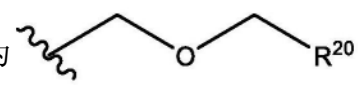
 其中 R^{20} 为未取代的 C_2 炔基。在实施方案中, $R^{2.1}$ 独立地为

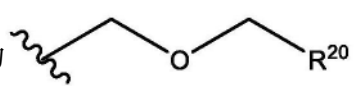
 其中 R^{20} 为 R^{21} -取代或未取代的5元至6元杂环烷基。在实施方案

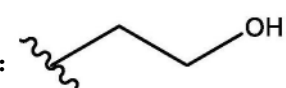
中, $R^{2.1}$ 独立地为  其中 R^{20} 为未取代的5元至6元杂环烷基。在实施

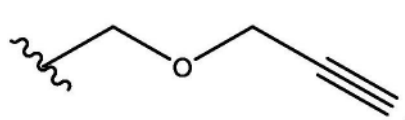
方案中, $R^{2.1}$ 独立地为  其中 R^{20} 为 R^{21} -取代的5元至6元杂环烷基并

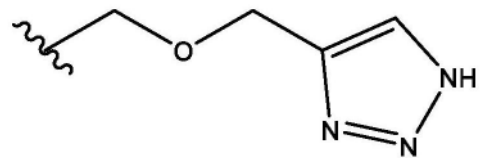
且 R^{21} 为氧亚基。在实施方案中, $R^{2.1}$ 独立地为  其中 R^{20} 为未取代的5

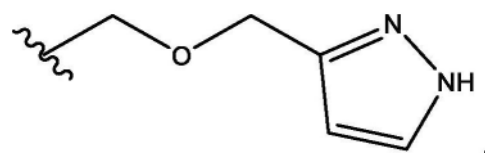
元至6元杂芳基。在实施方案中, $R^{2.1}$ 独立地为  其中 R^{20} 为未取代的

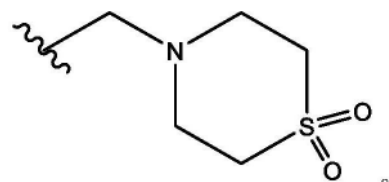
吡唑基。在实施方案中, $R^{2.1}$ 独立地为  其中 R^{20} 为未取代的三唑基。

在实施方案中, $R^{2.1}$ 独立地为:  在实施方案中, $R^{2.1}$ 独立地为:

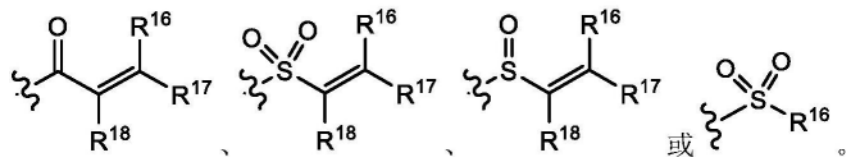
 在实施方案中, $R^{2.1}$ 独立地为:

 在实施方案中, $R^{2.1}$ 独立地为:

 在实施方案中, $R^{2.1}$ 独立地为:



[0243] 在实施方案中, R^3 独立地为-CN、



[0244] 在实施方案中, R^3 独立地为 或 。

[0245] 在实施方案中, R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地为氢、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 CHCl_2 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCH F}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_7 环烷基、或取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基。在实施方案中, R^{16} 独立地为氢、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 CHCl_2 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_7 环烷基、或取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基。在实施方案中, R^{17} 独立地为氢、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 CHCl_2 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCH F}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_7 环烷基、或取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基。在实施方案中, R^{18} 独立地为氢、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 CHCl_2 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCH F}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_7 环烷基、或取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基。

[0246] 在实施方案中, R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地为氢、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 CHCl_2 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、或取代的 C_6 芳基。

[0247] 在实施方案中, R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地为氢、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 CHCl_2 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0248] 在实施方案中, R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 独立地为氢、 $-\text{CX}_3$ 、 $-\text{CHX}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基; 与同一氮原子键合的 R^{1A} 和 R^{1B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基。

[0249] 在实施方案中, R^{1A} 、 R^{1B} 和 R^{1D} 独立地为氢、 $-\text{CX}_3$ 、 $-\text{CHX}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基; 与同一氮原子键合的 R^{1A} 和 R^{1B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基。

[0250] 在实施方案中, X 独立地为 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 或 $-\text{I}$ 。

[0251] 在实施方案中, L^2 为未取代的正亚丙基或未取代的正亚丁基。

[0252] 在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为氢、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCHF_2$ 、 $-SCH_2F$ 、 $-SCCl_3$ 、 $-SCHCl_2$ 、 $-SCH_2Cl$ 、 $-SCBr_3$ 、 $-SCHBr_2$ 、 $-SCH_2Br$ 、 $-SCI_3$ 、 $-SCHI_2$ 、 $-SCH_2I$ 、 $-SOCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-SF_5$ 、烯基、炔基、未取代的甲氧基、未取代的乙氧基、未取代的正丙氧基、未取代的异丙氧基、未取代的正丁氧基、未取代的叔丁氧基、未取代的仲丁氧基、未取代的异丁氧基或未取代的吡唑基; $R^{1.2}$ 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、或未取代的 C_1 - C_4 烷基; 并且 $R^{1.3}$ 独立地为氢、卤素、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CN$ 、未取代的甲氧基、未取代的乙氧基、未取代的正丙氧基、未取代的异丙氧基、未取代的正丁氧基、未取代的叔丁氧基、未取代的仲丁氧基或未取代的异丁氧基。

[0253] 在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为氢、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCHF_2$ 、 $-SCH_2F$ 、 $-SCCl_3$ 、 $-SCHCl_2$ 、 $-SCH_2Cl$ 、 $-SCBr_3$ 、 $-SCHBr_2$ 、 $-SCH_2Br$ 、 $-SCI_3$ 、 $-SCHI_2$ 、 $-SCH_2I$ 、 $-SOCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-SF_5$ 、烯基、炔基、未取代的甲氧基、未取代的乙氧基、未取代的正丙氧基、未取代的异丙氧基、未取代的正丁氧基、未取代的叔丁氧基、未取代的仲丁氧基、未取代的异丁氧基、或未取代的吡唑基。

[0254] 在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、或未取代的 C_1 - C_4 烷基。

[0255] 在实施方案中, $R^{1.3}$ 独立地为氢、卤素、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CN$ 、未取代的甲氧基、未取代的乙氧基、未取代的正丙氧基、未取代的异丙氧基、未取代的正丁氧基、未取代的叔丁氧基、未取代的仲丁氧基、或未取代的异丁氧基。

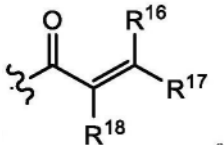
[0256] 在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为氢、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SOCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-SF_5$ 、未取代的 C_2 - C_4 烯基、未取代的 C_2 - C_4 炔基、未取代的异丙氧基、或未取代的吡唑基; $R^{1.2}$ 独立地为氢、 $-F$ 、 $-Br$ 或 $-CF_3$; 并且 $R^{1.3}$ 独立地为氢、 $-F$ 或 $-OCF_3$ 。

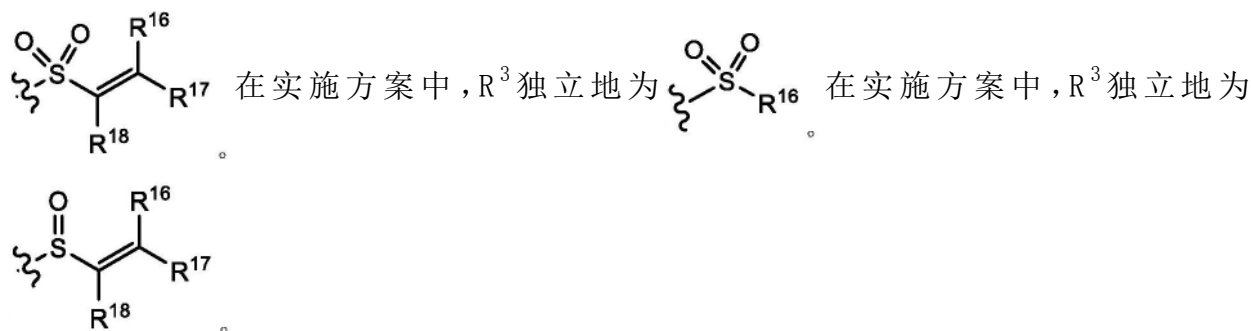
[0257] 在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为氢、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SOCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-SF_5$ 、未取代的 C_2 - C_4 烯基、未取代的 C_2 - C_4 炔基、未取代的异丙氧基、或未取代的吡唑基。

[0258] 在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为氢、 $-F$ 、 $-Br$ 或 $-CF_3$ 。

[0259] 在实施方案中, $R^{1.3}$ 独立地为氢、 $-F$ 或 $-OCF_3$ 。

[0260] 在实施方案中, R^3 独立地为 $-CN$ 。

[0261] 在实施方案中, R^3 独立地为 。在实施方案中, R^3 独立地为



[0262] 在实施方案中, R^{16} 为氢; R^{17} 独立地为氢、未取代的 C_1 - C_4 烷基、或未取代的 C_3 - C_6 环烷基; 并且 R^{18} 独立地为氢、未取代的 C_1 - C_4 烷基、或未取代的 C_3 - C_6 环烷基。

[0263] 在实施方案中, R^{16} 为氢; R^{17} 独立地为氢或未取代的 C_1 - C_4 烷基; 并且 R^{18} 独立地为氢或未取代的 C_1 - C_4 烷基。

[0264] 在实施方案中, R^{16} 为氢; R^{17} 独立地为氢、未取代的甲基或未取代的环丙基; 并且 R^{18} 独立地为氢、未取代的甲基或未取代的环丙基。

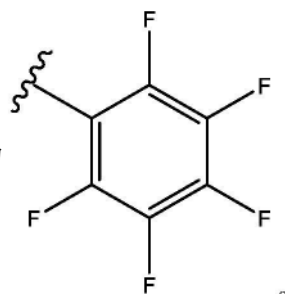
[0265] 在实施方案中, R^{16} 为氢; R^{17} 独立地为氢或未取代的甲基; 并且 R^{18} 独立地为氢或未取代的甲基。

[0266] 在实施方案中, R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 为氢。

[0267] 在实施方案中, R^{16} 为氢。在实施方案中, R^{16} 为未取代的 C_1 - C_4 烷基。在实施方案中, R^{16} 为未取代的甲基。在实施方案中, R^{16} 为未取代的乙基。在实施方案中, R^{16} 为未取代的正丙基。在实施方案中, R^{16} 为未取代的异丙基。在实施方案中, R^{16} 为未取代的正丁基。在实施方案中, R^{16} 为未取代的叔丁基。在实施方案中, R^{17} 为氢。在实施方案中, R^{17} 为未取代的 C_1 - C_4 烷基。在实施方案中, R^{17} 为未取代的甲基。在实施方案中, R^{17} 为未取代的乙基。在实施方案中, R^{17} 为未取代的正丙基。在实施方案中, R^{17} 为未取代的异丙基。在实施方案中, R^{17} 为未取代的正丁基。在实施方案中, R^{17} 为未取代的叔丁基。在实施方案中, R^{18} 为氢。在实施方案中, R^{18} 为未取代的 C_1 - C_4 烷基。在实施方案中, R^{18} 为未取代的甲基。在实施方案中, R^{18} 为未取代的乙基。在实施方案中, R^{18} 为未取代的正丙基。在实施方案中, R^{18} 为未取代的异丙基。在实施方案中, R^{18} 为未取代的正丁基。在实施方案中, R^{18} 为未取代的叔丁基。

[0268] 在实施方案中, R^{16} 为氢。在实施方案中, R^{16} 为 C_1 - C_4 烷基。在实施方案中, R^{16} 为甲基。在实施方案中, R^{16} 为取代或未取代的芳基。在实施方案中, R^{16} 为取代的苯基。在实施方案中, R^{16} 为卤素取代的苯基。在实施方案中, R^{16} 为氟取代的苯基。在实施方案中, R^{16} 为未取代

的苯基。在实施方案中, R^{16} 为



[0269] 在实施方案中, R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地为氢、-CN、取代或未取代的 C_1 - C_{12} 烷基、取代或未取代的 2 元至 12 元杂烷基; 或取代或未取代的 C_6 - C_{10} 环烷基。在实施方案中, R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地为氢、取代或未取代的 C_1 - C_{12} 烷基、取代或未取代的 2 元至 12 元杂烷基; 或取代或未取代的

C₆-C₁₀芳基。在实施方案中,R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸为氢。

[0270] 在实施方案中,R¹⁶独立地为氢、-CN、未取代的C₁-C₁₂烷基(例如,C₁-C₁₀烷基、C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、未取代的2元至12元杂烷基(例如,2元至10元杂烷基、2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)或未取代的C₆-C₁₀芳基(例如,C₆-C₁₂芳基、C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基或苯基)。

[0271] 在实施方案中,R¹⁶独立地为氢、-CN、R²⁶-取代的或未取代的C₁-C₁₂烷基(例如,C₁-C₁₀烷基、C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、R²⁶-取代的或未取代的2元至12元杂烷基(例如,2元至10元杂烷基、2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、或R²⁶-取代的或未取代的C₆-C₁₀芳基(例如,C₆-C₁₂芳基、C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基或苯基)。

[0272] R²⁶独立地为氧亚基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、R³⁶-取代或未取代的烷基(例如,C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、R³⁶-取代或未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、R³⁶-取代或未取代的环烷基(例如,C₃-C₈环烷基、C₃-C₆环烷基或C₅-C₆环烷基)、R³⁶-取代或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、R³⁶-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₂芳基、C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基或苯基)或R³⁶-取代或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0273] 在实施方案中,R²⁶独立地为氧亚基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、未取代的烷基(例如,C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈环烷基、C₃-C₆环烷基或C₅-C₆环烷基)、未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₂芳基、C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0274] R³⁶独立地为氧亚基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、未取代的烷基(例如,C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈环烷基、C₃-C₆环烷基或C₅-C₆环烷基)、未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₂芳基、C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0275] 在实施方案中, R^{17} 独立地为氢、未取代的 C_1 - C_4 烷基、或未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在实施方案中, R^{17} 为氢或未取代的 C_1 - C_4 烷基。在实施方案中, R^{17} 为氢、未取代的甲基或未取代的环丙基。在实施方案中, R^{17} 为氢或未取代的甲基。在实施方案中, R^{17} 为氢。在实施方案中, R^{17} 为未取代的甲基。

[0276] 在实施方案中, R^{17} 独立地为氢、-CN、未取代的 C_1 - C_{12} 烷基 (例如, C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、未取代的 2 元至 12 元杂烷基 (例如, 2 元至 10 元杂烷基、2 元至 8 元杂烷基、2 元至 6 元杂烷基或 2 元至 4 元杂烷基) 或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基 (例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)。

[0277] 在实施方案中, R^{17} 独立地为氢、-CN、 R^{27} -取代的或未取代的 C_1 - C_{12} 烷基 (例如, C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{27} -取代的或未取代的 2 元至 12 元杂烷基 (例如, 2 元至 10 元杂烷基、2 元至 8 元杂烷基、2 元至 6 元杂烷基或 2 元至 4 元杂烷基)、或 R^{27} -取代的或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基 (例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)。

[0278] R^{27} 独立地为氧亚基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、 R^{37} -取代或未取代的烷基 (例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{37} -取代或未取代的杂烷基 (例如, 2 元至 8 元杂烷基、2 元至 6 元杂烷基或 2 元至 4 元杂烷基)、 R^{37} -取代或未取代的环烷基 (例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{37} -取代或未取代的杂环烷基 (例如, 3 元至 8 元杂环烷基、3 元至 6 元杂环烷基或 5 元至 6 元杂环烷基)、 R^{37} -取代或未取代的芳基 (例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基) 或 R^{37} -取代或未取代的杂芳基 (例如, 5 元至 12 元杂芳基、5 元至 10 元杂芳基、5 元至 9 元杂芳基或 5 元至 6 元杂芳基)。

[0279] 在实施方案中, R^{27} 独立地为氧亚基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、未取代的烷基 (例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、未取代的杂烷基 (例如, 2 元至 8 元杂烷基、2 元至 6 元杂烷基或 2 元至 4 元杂烷基)、未取代的环烷基 (例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、未取代的杂环烷基 (例如, 3 元至 8 元杂环烷基、3 元至 6 元杂环烷基或 5 元至 6 元杂环烷基)、未取代的芳基 (例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基) 或未取代的杂芳基 (例如, 5 元至 12 元杂芳基、5 元至 10 元杂芳基、5 元至 9 元杂芳基或 5 元至 6 元杂芳基)。

[0280] R^{37} 独立地为氧亚基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、未取代的烷基 (例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、未取代的杂烷基 (例如, 2 元至 8 元杂烷基、2 元至 6 元杂烷基或 2 元至 4 元杂烷基)、未取代的环烷基 (例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、未取代的杂环烷基 (例如, 3 元至 8 元杂环烷基、3 元至 6 元杂环

烷基或5至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₂芳基、C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0281] 在实施方案中,R¹⁸独立地为氢、未取代的C₁-C₄烷基、或未取代的C₃-C₆环烷基。在实施方案中,R¹⁸独立地为氢或未取代的C₁-C₄烷基。在实施方案中,R¹⁸独立地为氢或未取代的C₃-C₆环烷基。在实施方案中,R¹⁸独立地为氢、未取代的甲基或未取代的环丙基。在实施方案中,R¹⁸独立地为氢或未取代的甲基。在实施方案中,R¹⁸为氢。在实施方案中,R¹⁸为未取代的甲基。在实施方案中,R¹⁸为未取代的环丙基。在实施方案中,R¹⁸为-CN。

[0282] 在实施方案中,R¹⁸独立地为氢、-CN、未取代的C₁-C₁₂烷基(例如,C₁-C₁₀烷基、C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、未取代的2元至12元杂烷基(例如,2元至10元杂烷基、2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)或未取代的C₆-C₁₀芳基(例如,C₆-C₁₂芳基、C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基或苯基)。

[0283] 在实施方案中,R¹⁸独立地为氢、-CN、R²⁸-取代的或未取代的C₁-C₁₂烷基(例如,C₁-C₁₀烷基、C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、R²⁸-取代的或未取代的2元至12元杂烷基(例如,2元至10元杂烷基、2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、或R²⁸-取代的或未取代的C₆-C₁₀芳基(例如,C₆-C₁₂芳基、C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基或苯基)。

[0284] R²⁸独立地为氧亚基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、R³⁸-取代或未取代的烷基(例如,C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、R³⁸-取代或未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、R³⁸-取代或未取代的环烷基(例如,C₃-C₈环烷基、C₃-C₆环烷基或C₅-C₆环烷基)、R³⁸-取代或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、R³⁸-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₂芳基、C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基或苯基)或R³⁸-取代或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0285] 在实施方案中,R²⁸独立地为氧亚基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、未取代的烷基(例如,C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈环烷基、C₃-C₆环烷基或C₅-C₆环烷基)、未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₂芳基、C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0286] R³⁸独立地为氧亚基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-

OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、未取代的烷基(例如,C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈环烷基、C₃-C₆环烷基或C₅-C₆环烷基)、未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₂芳基、C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0287] 在实施方案中,R¹⁶独立地为氢或R²⁶-取代或未取代的C₁-C₄烷基。

[0288] 在实施方案中,R¹⁷独立地为氢、R²⁷-取代或未取代的C₁-C₄烷基、或R²⁷-取代或未取代的C₃-C₆环烷基。

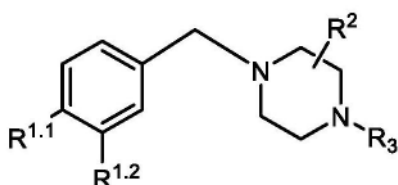
[0289] 在实施方案中,R¹⁷独立地为氢或R²⁷-取代或未取代的C₁-C₄烷基。

[0290] 在实施方案中,R¹⁸独立地为氢、R²⁸-取代或未取代的C₁-C₄烷基或R²⁸-取代或未取代的C₃-C₆环烷基。

[0291] 在实施方案中,R¹⁸独立地为氢或R²⁸-取代或未取代的C₁-C₄烷基。

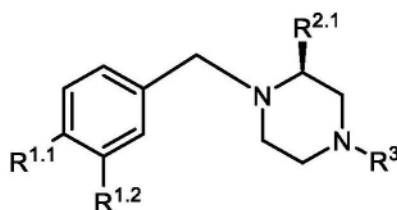
[0292] 在实施方案中,R²⁶独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在实施方案中,R²⁶独立地为-F。在实施方案中,R²⁶独立地为-Cl。在实施方案中,R²⁶独立地为-Br。在实施方案中,R²⁶独立地为-I。

[0293] 在实施方案中,化合物具有下式:



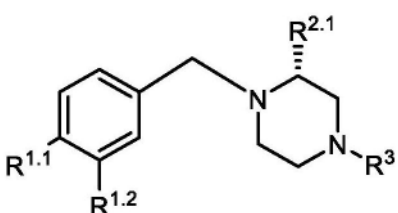
其中R^{1.1}、R^{1.2}、R²和R³如本文所述。

在实施方案中,化合物具有下式:



其中R^{1.1}、R^{1.2}、R^{2.1}和R³如本文所述。

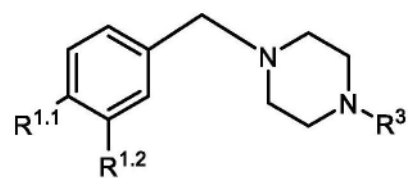
在实施方案中,化合物具有下式:



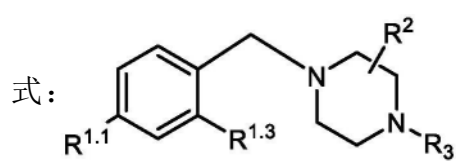
其中R^{1.1}、R^{1.2}、R^{2.1}和R³如本文所述。

在实施方案中,化合物具有下式:

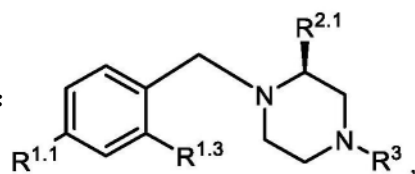
其中R^{1.1}、R^{1.2}和R³如本文所述。在实施方案中,化合物具有下式:



其中R^{1.1}、R^{1.3}、R²和R³如本文所述。在实施方案中,化合物具有下式:

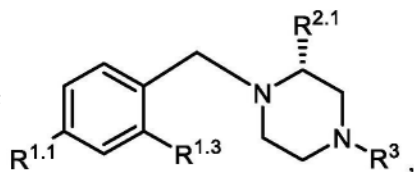


具有下式：



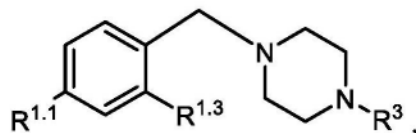
其中 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.3}$ 、 $R^{2.1}$ 和 R^3 如本文所述。在实施方案中，

化合物具有下式：



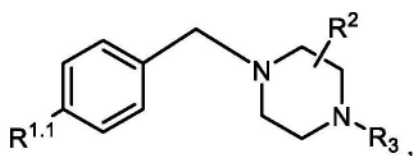
其中 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.3}$ 、 $R^{2.1}$ 和 R^3 如本文所述。在实施

方案中，化合物具有下式：



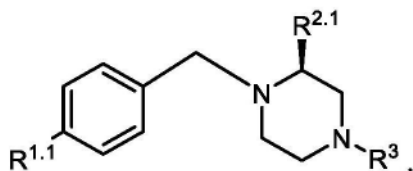
其中 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.3}$ 和 R^3 如本文所述。在

实施方案中，化合物具有下式：



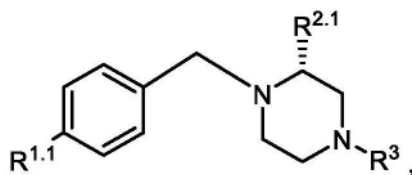
其中 $R^{1.1}$ 、 R^2 和 R^3 如本文所述。

在实施方案中，化合物具有下式：



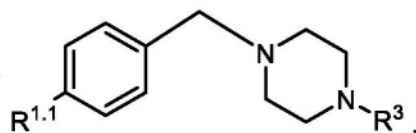
其中 $R^{1.1}$ 、 $R^{2.1}$ 和 R^3 如本文所

述。在实施方案中，化合物具有下式：



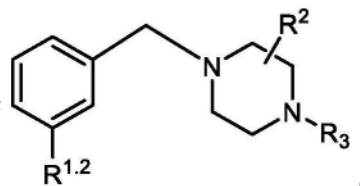
其中 $R^{1.1}$ 、 $R^{2.1}$ 和 R^3 如本

文所述。在实施方案中，化合物具有下式：



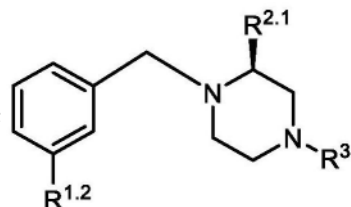
其中 $R^{1.1}$ 和 R^3 如本

文所述。在实施方案中，化合物具有下式：



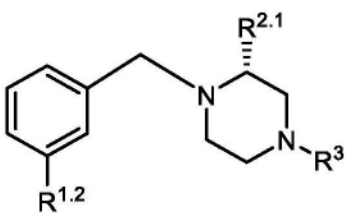
其中 $R^{1.2}$ 、 R^2 和 R^3 如本文

所述。在实施方案中，化合物具有下式：



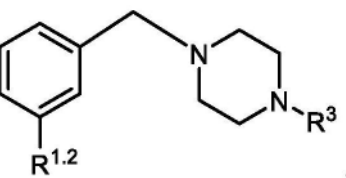
其中 $R^{1.2}$ 、 $R^{2.1}$ 和 R^3 如本文

所述。在实施方案中,化合物具有下式:



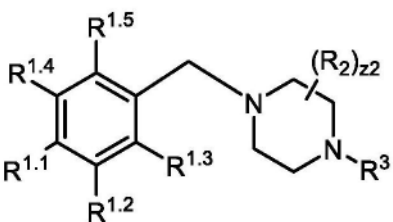
其中 $R^{1.2}$ 、 $R^{2.1}$ 和 R^3 如本文

所述。在实施方案中,化合物具有下式:



其中 $R^{1.2}$ 和 R^3 如本文所述。

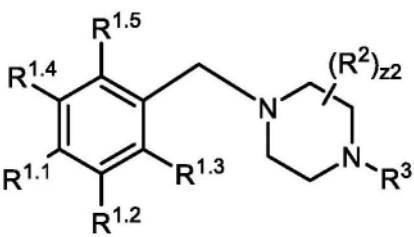
在实施方案中,化合物具有下式:



$R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 R^2 、 $z2$ 和 R^3 如

本文所述。 $R^{1.4}$ 和 $R^{1.5}$ 可以各自独立地为氢或如本文所述的 R^1 的任何值。

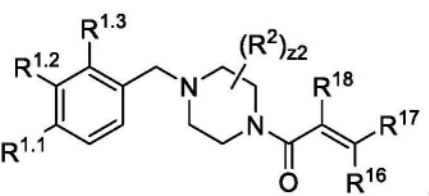
[0294] 在实施方案中,化合物具有下式:



$R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、

R^2 、 $z2$ 和 R^3 如本文所述。 $R^{1.4}$ 和 $R^{1.5}$ 可以各自独立地为氢或如本文所述的 R^1 的任何值。

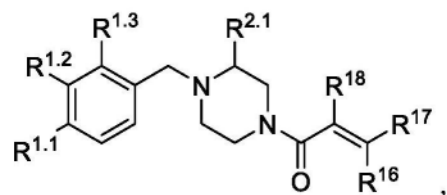
[0295] 在实施方案中,化合物具有下式:



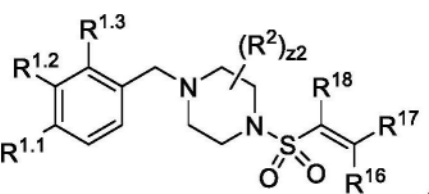
其中 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、

$R^{1.3}$ 、 R^2 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 $z2$ 如本文所述。在实施方案中,化合物具有下式:

其中 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 $R^{2.1}$ 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 如本文所述。在实施方

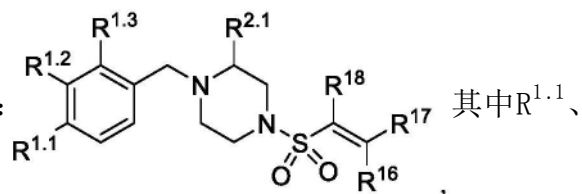


案中,化合物具有下式:

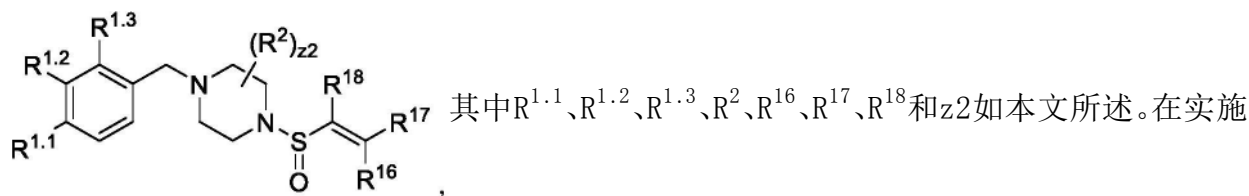


其中 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 R^2 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和

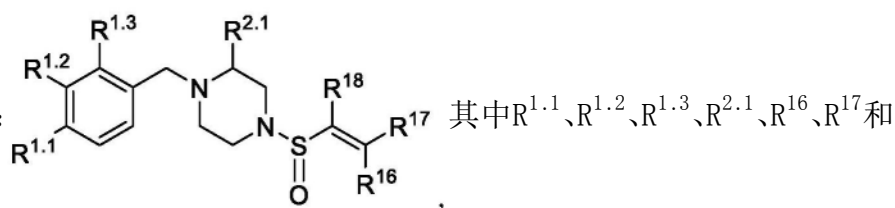
z2如本文所述。在实施方案中,化合物具有下式:



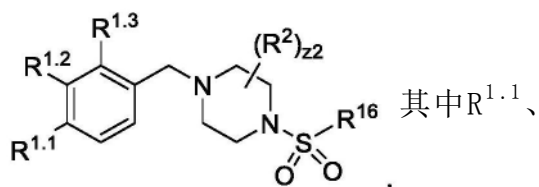
R^{1.2}、R^{1.3}、R^{2.1}、R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸如本文所述。在实施方案中,化合物具有下式:



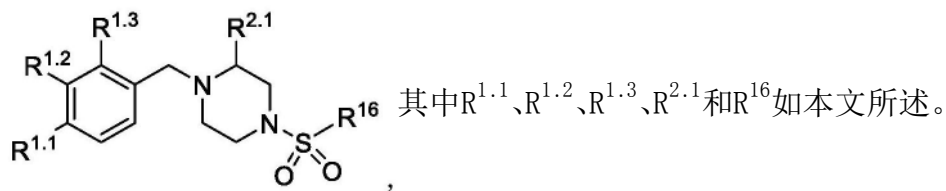
方案中,化合物具有下式:



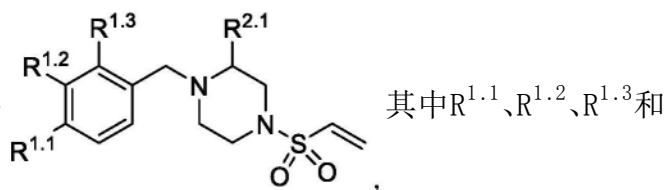
R¹⁸如本文所述。在实施方案中,化合物具有下式:



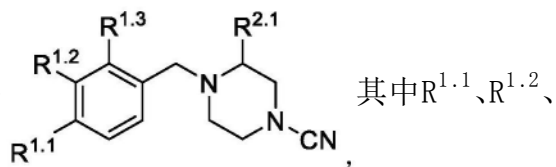
R^{1.2}、R^{1.3}、R²、R¹⁶和z2如本文所述。在实施方案中,化合物具有下式:



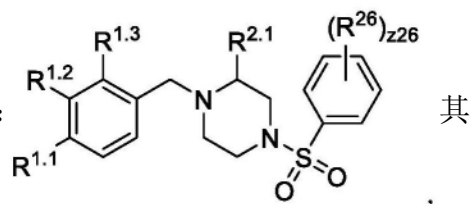
[0296] 在实施方案中,化合物具有下式:



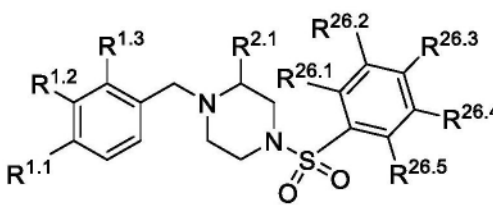
R^{2.1}如本文所述。在实施方案中,化合物具有下式:

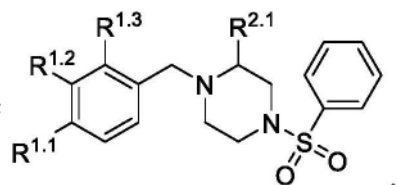


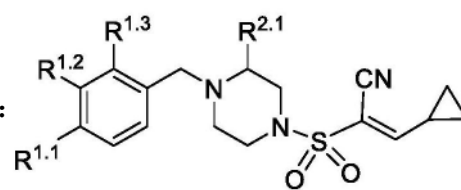
R^{1.3}和R^{2.1}如本文所述。在实施方案中,化合物具有下式:

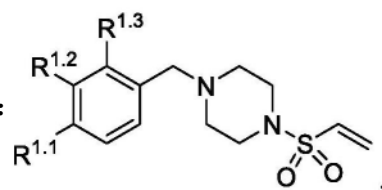


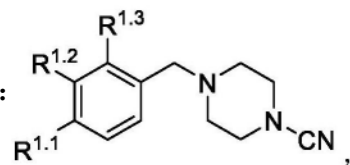
中R^{1.1}、R^{1.2}、R^{1.3}、R^{2.1}和R²⁶如本文所述。符号z26为0至5的整数。在实施方案中,化合物具有下

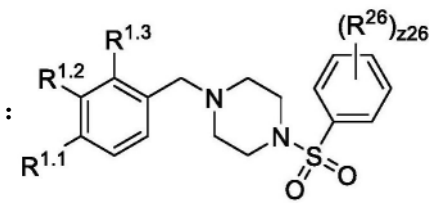
式： 其中 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 和 $R^{2.1}$ 如本文所述。 $R^{26.1}$ 、 $R^{26.2}$ 、 $R^{26.3}$ 、 $R^{26.4}$ 和 $R^{26.5}$ 可以各自独立地为氢或如本文所述的 R^{26} 的任何值。在实施方案中，化合物

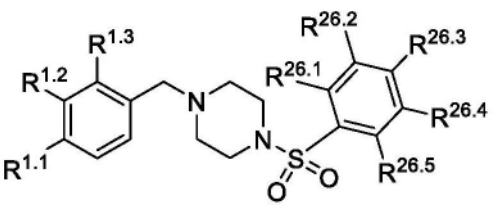
具有下式： 其中 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 和 $R^{2.1}$ 如本文所述。在实施方案

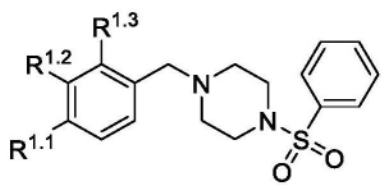
中，化合物具有下式： 其中 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 和 $R^{2.1}$ 如本文所

述。在实施方案中，化合物具有下式： 其中 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 和 $R^{1.3}$ 如本文

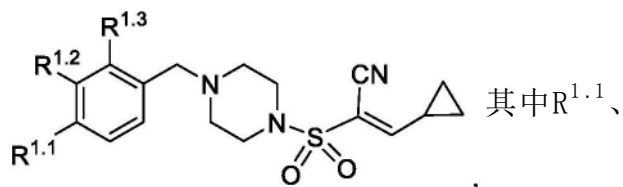
所述。在实施方案中，化合物具有下式： 其中 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 和 $R^{1.3}$ 如本文

所述。在实施方案中，化合物具有下式： 其中 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 R^{26} 和 z_{26} 如本文所述。在实施方案中，化合物具有下式：

 其中 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 $R^{26.1}$ 、 $R^{26.2}$ 、 $R^{26.3}$ 、 $R^{26.4}$ 和 $R^{26.5}$ 如本文

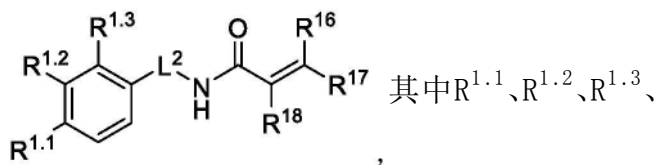
所述。在实施方案中，化合物具有下式： 其中 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 和 $R^{1.3}$ 如

本文所述。在实施方案中,化合物具有下式:

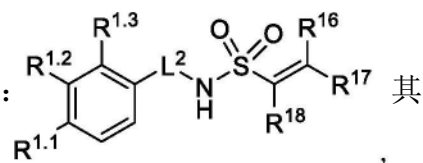


$R^{1.2}$ 和 $R^{1.3}$ 如本文所述。

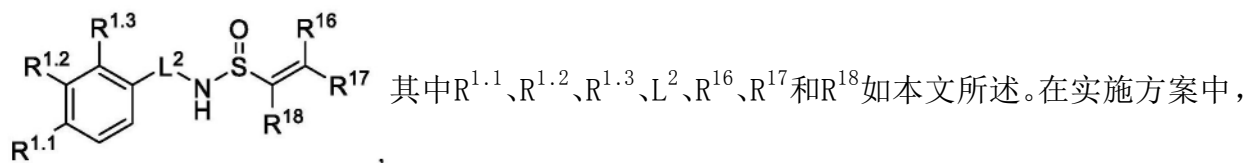
[0297] 在实施方案中,化合物具有下式:



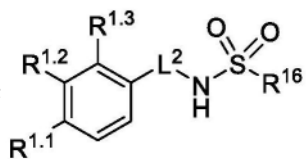
L^2 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 如本文所述。在实施方案中,化合物具有下式:



中 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 L^2 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 如本文所述。在实施方案中,化合物具有下式:



化合物具有下式:



其中 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 L^2 和 R^{16} 如本文所述。

[0298] 在实施方案中, $R^{26.1}$ 为氢。在实施方案中, $R^{26.2}$ 为氢。在实施方案中, $R^{26.3}$ 为氢。在实施方案中, $R^{26.4}$ 为氢。在实施方案中, $R^{26.5}$ 为氢。

[0299] 在实施方案中, $R^{26.1}$ 为-F、-Cl、-Br或-I。在实施方案中, $R^{26.1}$ 为-F。在实施方案中, $R^{26.1}$ 为-Cl。在实施方案中, $R^{26.1}$ 为-Br。在实施方案中, $R^{26.1}$ 为-I。在实施方案中, $R^{26.2}$ 为-F、-Cl、-Br或-I。在实施方案中, $R^{26.2}$ 为-F。在实施方案中, $R^{26.2}$ 为-Cl。在实施方案中, $R^{26.2}$ 为-Br。在实施方案中, $R^{26.2}$ 为-I。在实施方案中, $R^{26.3}$ 为-F、-Cl、-Br或-I。在实施方案中, $R^{26.3}$ 为-F。在实施方案中, $R^{26.3}$ 为-Cl。在实施方案中, $R^{26.3}$ 为-Br。在实施方案中, $R^{26.3}$ 为-I。在实施方案中, $R^{26.4}$ 为-F、-Cl、-Br或-I。在实施方案中, $R^{26.4}$ 为-F。在实施方案中, $R^{26.4}$ 为-Cl。在实施方案中, $R^{26.4}$ 为-Br。在实施方案中, $R^{26.4}$ 为-I。在实施方案中, $R^{26.5}$ 为-F、-Cl、-Br或-I。在实施方案中, $R^{26.5}$ 为-F。在实施方案中, $R^{26.5}$ 为-Cl。在实施方案中, $R^{26.5}$ 为-Br。在实施方案中, $R^{26.5}$ 为-I。

[0300] 在实施方案中, R^1 独立地为氧亚基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、取代或未取代的烷基(例如,C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、取代或未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)。

基)、取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、取代或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或取代或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0301] 在实施方案中, R^1 独立地为氧亚基、卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{1D}$ 、 $-SOR^{1D}$ 、 $-SO_2R^{1D}$ 、 $-SO_3R^{1D}$ 、 $-SO_3R^{1D}$ 、 $-SONR^{1A}R^{1B}$ 、 $-SO_2NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-ONR^{1A}R^{1B}$ 、

$-NHC(O)NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-C(O)R^{1C}$ 、 $-C(O)-OR^{1C}$ 、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、 $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$ 、 $-NR^{1A}OR^{1C}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N_3$ 、 R^{10} -取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{10} -取代或未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、 R^{10} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{10} -取代或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、 R^{10} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或 R^{10} -取代或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0302] 在实施方案中, R^1 独立地为氧亚基、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、 R^{10} -取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{10} -取代或未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、 R^{10} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{10} -取代或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、 R^{10} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或 R^{10} -取代或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0303] 在实施方案中, R^1 独立地为氧亚基、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0304] R^{10} 独立地为氧亚基、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、

OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、R¹¹-取代或未取代的烷基(例如,C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、R¹¹-取代或未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、R¹¹-取代或未取代的环烷基(例如,C₃-C₈环烷基、C₃-C₆环烷基或C₅-C₆环烷基)、R¹¹-取代或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、R¹¹-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₂芳基、C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基或苯基)或R¹¹-取代或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0305] R¹¹独立地为氧亚基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-Cl₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、未取代的烷基(例如,C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈环烷基、C₃-C₆环烷基或C₅-C₆环烷基)、未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₂芳基、C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0306] 在实施方案中,R¹⁰独立地为氧亚基、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-Cl₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、未取代的烷基(例如,C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈环烷基、C₃-C₆环烷基或C₅-C₆环烷基)、未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₂芳基、C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0307] 在实施方案中,两个相邻的R¹取代基连接,以形成取代或未取代的环烷基(例如,C₃-C₈环烷基、C₃-C₆环烷基或C₅-C₆环烷基)、取代或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₂芳基、C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基或苯基)、或取代或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。在实施方案中,两个相邻的R¹取代基连接,以形成R¹⁰-取代或未取代的环烷基(例如,C₃-C₈环烷基、C₃-C₆环烷基或C₅-C₆环烷基)、R¹⁰-取代或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、R¹⁰-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₂芳基、C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基或苯基)、或R¹⁰-取代或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。在实施方案中,两个相邻的R¹取代基连接,以形成未取代的环烷基(例如,C₃-C₈环烷基、C₃-C₆环烷基或C₅-C₆环烷基)、未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₂芳基、C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基或苯基)、

或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0308] 在实施方案中, R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、取代或未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、取代或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或取代或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。在实施方案中, R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 独立地为氢、 $-CF_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、取代或未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、取代或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或取代或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0309] 在实施方案中, R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 R^{10} -取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{10} -取代或未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、 R^{10} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{10} -取代或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、 R^{10} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或 R^{10} -取代或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。在实施方案中, R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 独立地为氢、 $-CF_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{10} -取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{10} -取代或未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、 R^{10} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{10} -取代或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、 R^{10} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或 R^{10} -取代或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。在实施方案中, R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 独立地为氢、 $-CF_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。在实施方案中,与同一氮原子键合的 R^{1A} 和 R^{1B} 取代基可以任选地连接,以形成

R^{10} -取代或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)或 R^{10} -取代或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。在实施方案中,与同一氮原子键合的 R^A 和 R^B 取代基可以任选地连接,以形成未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0310] 在实施方案中, R^1 独立地为 $-OCH_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-OCH_2CH_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-OCH_2CH_2CH_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为未取代的 C_1 - C_4 烷氧基。在实施方案中, R^1 独立地为 $-OCF_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-OCF_2CF_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为未取代的卤代烷氧基。在实施方案中, R^1 独立地为 $-Br$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-Cl$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-F$ 。在实施方案中, R^1 独立地为卤素。在实施方案中, R^1 独立地为 $-CH_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-CH_2CH_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为未取代的 C_1 - C_4 烷基。在实施方案中, R^1 独立地为 $-CF_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-CF_2CF_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-CX^1_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为未取代的 C_1 - C_4 卤代烷基。在实施方案中, R^1 独立地为 $-OCH_3$ 或 $-F$ 。在实施方案中, R^1 独立地为未取代的 C_1 - C_4 烷氧基或卤素。在实施方案中, R^1 为 $-CN$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SH$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SCH_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SCF_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SOCH_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SO_2CH_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SOCF_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SO_2CF_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SO_nR^D$ 。在实施方案中, R^D 独立地为氢。在实施方案中, R^D 独立地为未取代的 C_1 - C_4 烷基。在实施方案中, R^D 独立地为未取代的 C_1 - C_4 卤代烷基。在实施方案中, n_1 为0。在实施方案中, n_1 为1。在实施方案中, n_1 为2。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SF_5$ 。在实施方案中, R^1 独立地为未取代的2元至6元杂烷基。在实施方案中, R^1 独立地为未取代的5元至6元杂芳基。在实施方案中, R^1 独立地为吡唑基。在实施方案中, R^1 独立地为吡咯。在实施方案中, R^1 独立地为哒嗪基。在实施方案中, R^1 独立地为三嗪基。在实施方案中, R^1 独立地为嘧啶基。在实施方案中, R^1 独立地为咪唑基。在实施方案中, R^1 独立地为吡嗪基。在实施方案中, R^1 独立地为嘌呤基。在实施方案中, R^1 独立地为噁唑基。在实施方案中, R^1 独立地为异噁唑基。在实施方案中, R^1 独立地为噻唑基。在实施方案中, R^1 独立地为异噻唑基。在实施方案中, R^1 独立地为呋喃基。在实施方案中, R^1 独立地为噻吩基。在实施方案中, R^1 独立地为吡啶基。在实施方案中, R^1 独立地为嘧啶基。在实施方案中, R^1 独立地为 $-C(O)NH_2$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-C(O)NR^A R^B$ 。在实施方案中, R^A 独立地为氢。在实施方案中, R^A 独立地为未取代的 C_1 - C_4 烷基。在实施方案中, R^A 独立地为 $-CH_3$ 。在实施方案中, R^A 独立地为 $-CH_2CH_3$ 。在实施方案中, R^B 独立地为氢。在实施方案中, R^B 独立地为未取代的 C_1 - C_4 烷基。

[0311] 在实施方案中, R^B 独立地为 $-CH_3$ 。在实施方案中, R^B 独立地为 $-CH_2CH_3$ 。在实施方案中, R^C 独立地为氢。在实施方案中, R^C 独立地为未取代的 C_1 - C_4 烷基。在实施方案中, R^C 独立地为 $-CH_3$ 。在实施方案中, R^C 独立地为 $-CH_2CH_3$ 。在实施方案中, R^D 独立地为氢。在实施方案中, R^D 独立地为未取代的 C_1 - C_4 烷基。在实施方案中, R^D 独立地为 $-CH_3$ 。在实施方案中, R^D 独立地为 $-CH_2CH_3$ 。

[0312] 在实施方案中, R^1 独立地为卤素。在实施方案中, R^1 独立地为 $-CCl_3$ 。在实施方案中,

R^1 独立地为 $-CBr_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-CF_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-CI_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-CHCl_2$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-CHBr_2$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-CHF_2$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-CHI_2$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-CH_2Cl$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-CH_2Br$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-CH_2F$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-CH_2I$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-CN$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-OH$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-COOH$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-CONH_2$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-NO_2$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SH$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SO_3H$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SO_4H$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SO_2NH_2$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SCH_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SCF_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SCHF_2$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SCH_2F$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SCCl_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SCHCl_2$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SCH_2Cl$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SCBr_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SCHBr_2$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SCH_2Br$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SCI_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SCHI_2$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SCH_2I$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SOCH_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SO_2CH_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SF_5$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $NHNH_2$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 ONH_2 。在实施方案中, R^1 独立地为 $NHC(O)NHNH_2$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $NHC(O)NH_2$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-NHSO_2H$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-NHC(O)H$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-NHC(O)OH$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-NHOH$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-OCCl_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-OCF_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-OCBr_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-OCI_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-OCHCl_2$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-OCHBr_2$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-OCHI_2$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-OCHF_2$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-OCH_2Cl$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-OCH_2Br$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-OCH_2I$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-OCH_2F$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-N_3$ 。

[0313] 在实施方案中, R^1 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCH_2F$ 、 $-SCHF_2$ 、 $-CN$ 、
 $-SR^{1D}$ 、 $-SO_2R^{1D}$ 、 $-SO_2NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-C(O)R^{1C}$ 、
 $-C(O)OR^{1C}$ 、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、 $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$ 、 $-NR^{1A}OR^{1C}$ 、 $-SF_5$ 、取代或未取代的 C_1 - C_5 烷基、取代或未取代的2元至5元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3元至6元杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的5元至6元杂芳基。

[0314] 在实施方案中, R^1 独立地为未取代的 C_4 - C_6 烷基、未取代的 C_5 - C_6 环烷基、未取代的5元至6元杂环烷基、或取代或未取代的苯基。

[0315] 在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为氢、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、或取代或未取代的 C_1 - C_5 烷基。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为氢。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-CF_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 为卤素或 $-OCF_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-Br$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-Cl$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-F$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 为 $-OCF_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-OCF_2CF_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为未取代的 C_1 - C_4 卤代烷氧基。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-OCH_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-OCH_2CH_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-OCH_2CH_2CH_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为未取代的 C_1 - C_4 烷氧基。在实施方案中, $R^{1.1}$ 为 $-CN$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-SH$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-SCH_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-SCF_3$ 。在实施方案

中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-\text{SOCH}_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-\text{SOCF}_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-\text{SO}_m\text{R}^{\text{D}}$ 。在实施方案中, R^{D} 独立地为氢。在实施方案中, R^{D} 独立地为未取代的 C_1 - C_4 烷基。在实施方案中, R^{D} 独立地为未取代的 C_1 - C_4 卤代烷基。在实施方案中, n_1 为0。在实施方案中, n_1 为1。在实施方案中, n_1 为2。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-\text{SF}_5$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为未取代的5元至6元杂芳基。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为吡唑基。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为吡咯基。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为哒嗪基。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为三嗪基。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为嘧啶基。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为咪唑基。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为吡嗪基。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为嘌呤基。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为噁唑基。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为异噁唑基。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为噻唑基。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为异噻唑基。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为呋喃基。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为噻吩基。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为吡啶基。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为嘧啶基。

[0316] 在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为氢、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{SCHF}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}^{\text{D}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{D}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{C}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{\text{C}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{D}}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、取代或未取代的 C_1 - C_5 烷基、取代或未取代的2元至5元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3元至6元杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的5元至6元杂芳基。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 或 $-\text{OCHF}_2$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为氢。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-\text{Br}$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-\text{Cl}$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-\text{F}$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为卤素。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-\text{OCF}_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为未取代的 C_1 - C_4 卤代烷氧基。

[0317] 在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为氢、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{SCHF}_2$ 、取代或未取代的 C_1 - C_5 烷基、或取代或未取代的2元至5元杂烷基。在实施方案中, $R^{1.2}$ 为氢或卤素。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 或 $-\text{OCHF}_2$ 。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为氢。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为 $-\text{Br}$ 。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为 $-\text{Cl}$ 。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为 $-\text{F}$ 。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为卤素。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为 $-\text{OCF}_3$ 。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为 $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ 。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为未取代的 C_1 - C_4 卤代烷氧基。

[0318] 在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为氢、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{SCHF}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}^{\text{D}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{D}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{C}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{\text{C}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{D}}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、取代或未取代的 C_1 - C_5 烷基、取代或未取代的2元至5元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3元至6元杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的5元至6元杂芳基。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 或 $-\text{OCHF}_2$ 。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为氢。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为 $-\text{Br}$ 。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为 $-\text{Cl}$ 。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为 $-\text{F}$ 。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为卤素。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为 $-\text{OCF}_3$ 。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为 $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ 。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为未取代的 C_1 - C_4 卤代烷氧基。

[0319] 在实施方案中, $R^{1.3}$ 独立地为氢、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{SCHF}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}^{\text{D}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{D}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{C}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{\text{C}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{D}}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、

取代或未取代的C₁-C₅烷基、取代或未取代的2元至5元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3元至6元杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的5元至6元杂芳基。在实施方案中, R^{1.3}独立地为-CF₃、-CHF₂或-CH₂F。在实施方案中, R^{1.3}独立地为-OCF₃、-OCH₂F或-OCHF₂。在实施方案中, R^{1.3}独立地为氢。在实施方案中, R^{1.3}独立地为-Br。在实施方案中, R^{1.3}独立地为-Cl。在实施方案中, R^{1.3}独立地为-F。在实施方案中, R^{1.3}独立地为卤素。在实施方案中, R^{1.3}独立地为-OCF₃。在实施方案中, R^{1.3}独立地为-OCF₂CF₃。在实施方案中, R^{1.3}独立地为未取代的C₁-C₄卤代烷氧基。

[0320] 在实施方案中, R^{1.4}独立地为氢、卤素、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-CN、未取代的甲氧基、未取代的乙氧基、未取代的正丙氧基、未取代的异丙氧基、未取代的正丁氧基、未取代的叔丁氧基、未取代的仲丁氧基、或未取代的异丁氧基。

[0321] 在实施方案中, R^{1.4}独立地为氢、卤素、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-SCF₃、-SCH₂F、-SCHF₂、取代或未取代的C₁-C₅烷基、或取代或未取代的2元至5元杂烷基。在实施方案中, R^{1.4}为氢或卤素。在实施方案中, R^{1.4}独立地为-CF₃、-CHF₂或-CH₂F。在实施方案中, R^{1.4}独立地为-OCF₃、-OCH₂F或-OCHF₂。在实施方案中, R^{1.4}独立地为氢。在实施方案中, R^{1.4}独立地为-Br。在实施方案中, R^{1.4}独立地为-Cl。在实施方案中, R^{1.4}独立地为-F。在实施方案中, R^{1.4}独立地为氢。在实施方案中, R^{1.4}独立地为-OCF₃。在实施方案中, R^{1.4}独立地为-OCF₂CF₃。在实施方案中, R^{1.4}独立地为未取代的C₁-C₄卤代烷氧基。

[0322] 在实施方案中, R^{1.5}独立地为氢、卤素、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-CN、未取代的甲氧基、未取代的乙氧基、未取代的正丙氧基、未取代的异丙氧基、未取代的正丁氧基、未取代的叔丁氧基、未取代的仲丁氧基、或未取代的异丁氧基。

[0323] 在实施方案中, R^{1.5}独立地为氢、卤素、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-SCF₃、-SCH₂F、-SCHF₂、-CN、-SR^{1D}、-SO₂R^{1D}、-SO₂NR^{1A}R^{1B}、-C(O)R^{1C}、-C(O)-OR^{1C}、-OR^{1D}、-SF₅、取代或未取代的C₁-C₅烷基、取代或未取代的2元至5元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3元至6元杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的5元至6元杂芳基。在实施方案中, R^{1.5}独立地为-CF₃、-CHF₂或-CH₂F。在实施方案中, R^{1.5}独立地为-OCF₃、-OCH₂F或-OCHF₂。在实施方案中, R^{1.5}独立地为氢。在实施方案中, R^{1.5}独立地为-Br。在实施方案中, R^{1.5}独立地为-Cl。在实施方案中, R^{1.5}独立地为-F。在实施方案中, R^{1.5}独立地为氢。在实施方案中, R^{1.5}独立地为-OCF₃。在实施方案中, R^{1.5}独立地为-OCF₂CF₃。在实施方案中, R^{1.5}独立地为未取代的C₁-C₄卤代烷氧基。

[0324] 在实施方案中, R^{1.1}和R^{1.2}独立地为氢、卤素、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-SCF₃、-SCH₂F、-SCHF₂或未取代的C₁-C₅烷基。在实施方案中, R^{1.1}独立地为氢、卤素或-OCF₃; 并且R^{1.2}独立地为氢、卤素或-OCF₃。在实施方案中, R^{1.1}独立地为氢、-F或-OCF₃; 并且R^{1.2}独立地为氢、-F或-OCF₃。在实施方案中, R^{1.1}为氢; 并且R^{1.2}为氢、卤素或-OCF₃。在实施方案中, R^{1.1}为氢; 并且R^{1.2}为-OCF₃。在实施方案中, R^{1.1}独立地为-OCF₃; 并且R^{1.2}独立地为氢、卤素或-OCF₃。在实施方案中, R^{1.1}独立地为-OCF₃; 并且R^{1.2}独立地为氢。在实施方案中, R^{1.1}独立地为-OCF₃; 并且R^{1.2}独立地为卤素。在实施方案中, R^{1.1}独立地为-OCF₃; 并且R^{1.2}独立地为-F。在实施方案中, R^{1.1}独立地为-OCF₃; 并且R^{1.2}独立地为-OCF₃。

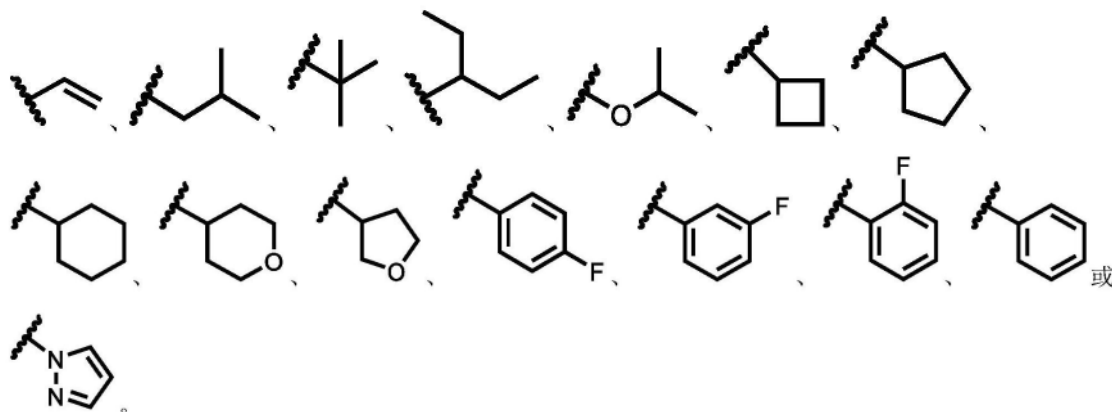
[0325] 在实施方案中,两个相邻的 R^1 取代基连接以形成取代或未取代的5元至6元杂环烷基。

[0326] 在实施方案中, R^1 独立地为卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{SCHF}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、

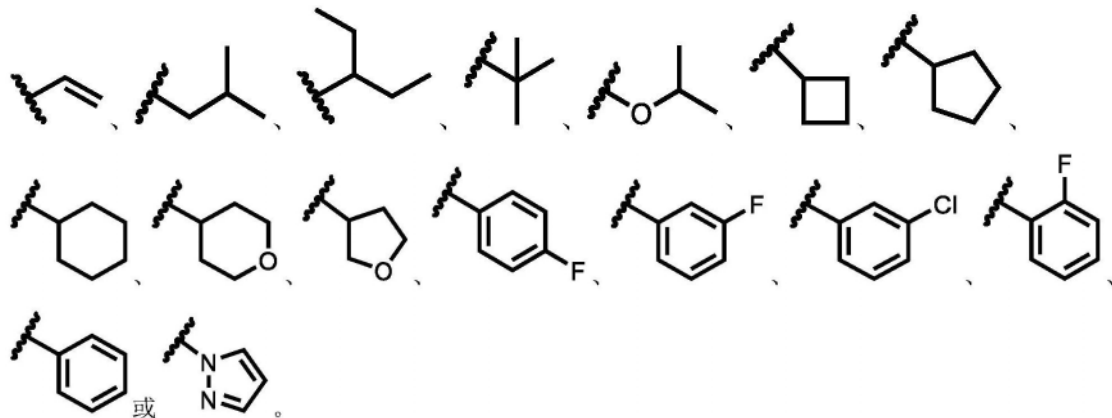
$-\text{SR}^{\text{ID}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{ID}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{IA}}\text{R}^{\text{IB}}$ 、 $-\text{NHC(O)NR}^{\text{IA}}\text{R}^{\text{IB}}$ 、 $-\text{N(O)}_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{IA}}\text{R}^{\text{IB}}$ 、 $-\text{C(O)R}^{\text{IC}}$

、 $-\text{C(O)-OR}^{\text{IC}}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{\text{IA}}\text{R}^{\text{IB}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{ID}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{IA}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{ID}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{IA}}\text{C(O)R}^{\text{IC}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{IA}}\text{C(O)OR}^{\text{IC}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{IA}}\text{OR}^{\text{IC}}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、取代或未取代的 C_1 - C_5 烷基、取代或未取代的2元至5元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3元至6元杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的5元至6元杂芳基;两个相邻的 R^1 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的5元至6元杂环烷基。

[0327] 在实施方案中, R^1 独立地为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CBr}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SCCl}_3$ 、 $-\text{SCBr}_3$ 、 $-\text{SCI}_3$ 、 $-\text{SOCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SOCF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CN}$ 、



[0328] 在实施方案中, R^1 独立地为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SOCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SOCF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、



[0329] 在实施方案中, R^1 独立地为 $-\text{OH}$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-\text{OCH}_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-\text{OCCl}_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-\text{OCF}_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-\text{OCBr}_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-\text{OCl}_3$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-\text{OCHCl}_2$ 。在实施方案中, R^1 独立地为 $-\text{OCHBr}_2$ 。

在实施方案中, R¹独立地为-OCHI₂。在实施方案中, R¹独立地为-OCF₂。在实施方案中, R¹独立地为-OCH₂Cl。在实施方案中, R¹独立地为-OCH₂Br。在实施方案中, R¹独立地为-OCH₂I。在实施方案中, R¹独立地为-OCH₂F。在实施方案中, R¹独立地为-F。在实施方案中, R¹独立地为-Cl。在实施方案中, R¹独立地为-Br。在实施方案中, R¹独立地为-I。在实施方案中, R¹独立地为-CF₃。在实施方案中, R¹独立地为-CCl₃。在实施方案中, R¹独立地为-CBr₃。在实施方案中, R¹独立地为-CI₃。在实施方案中, R¹独立地为-OCH₂CF₃。在实施方案中, R¹独立地为-OCH₂CCl₃。在实施方案中, R¹独立地为-OCH₂CBr₃。在实施方案中, R¹独立地为-OCH₂CI₃。在实施方案中, R¹独立地为-SF₅。在实施方案中, R¹独立地为-CF₂CF₃。在实施方案中, R¹独立地为-SCH₃。在实施方案中, R¹独立地为-SCH₂CH₃。在实施方案中, R¹独立地为-SCF₃。在实施方案中, R¹独立地为-SCC1₃。在实施方案中, R¹独立地为-SCBr₃。在实施方案中, R¹独立地为-SCI₃。在实施方案中, R¹独立地为-SOCH₃。在实施方案中, R¹独立地为-SO₂CH₃。在实施方案中, R¹独立地为-SOCF₃。在实施方案中, R¹独立地为-SO₂CF₃。在实施方案中, R¹独立地为-CH₂CN。在实施方案中, R¹独

立地为-CN。在实施方案中, R¹独立地为 。在实施方案中, R¹独立地为 。在实

施方案中, R¹独立地为  在实施方案中, R¹独立地为  在实施方案中, R¹独立

地为  在实施方案中, R¹独立地为  在实施方案中, R¹独立地为 

在实施方案中, R¹独立地为  在实施方案中, R¹独立地为  在实施方案

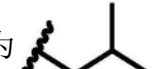
中, R^1 独立地为  在实施方案中, R^1 独立地为  在实施方案中, R^1 独立

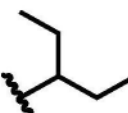
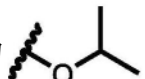
地为  在实施方案中, R¹独立地为  在实施方案中, R¹独立地为

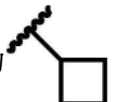
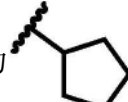

 在实施方案中, R^1 独立地为
 

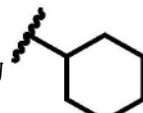
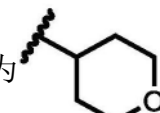
[0330] 在实施方案中, $R^{1,1}$ 独立地为 -OH。在实施方案中, $R^{1,1}$ 独立地为 -OCH₃。在实施方案中, $R^{1,1}$ 独立地为 -OCH₂CH₃。在实施方案中, $R^{1,1}$ 独立地为 -OCH₂CH₂CH₃。在实施方案中, $R^{1,1}$ 独立地为 -OCCl₃。在实施方案中, $R^{1,1}$ 独立地为 -OCF₃。在实施方案中, $R^{1,1}$ 独立地为 -OBr₃。在实施方案中, $R^{1,1}$ 独立地为 -OCl₃。在实施方案中, $R^{1,1}$ 独立地为 -OCHCl₂。在实施方案中, $R^{1,1}$ 独立地为 -OCHBr₂。在实施方案中, $R^{1,1}$ 独立地为 -OCHI₂。在实施方案中, $R^{1,1}$ 独立地为 -OCHF₂。在实施

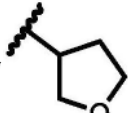
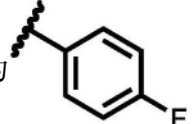
方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-OCH_2Cl$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-OCH_2Br$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-OCH_2I$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-OCH_2F$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-F$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-Cl$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-Br$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-I$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-CF_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-CCl_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-CBr_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-CI_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-OCH_2CF_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-OCH_2CCl_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-OCH_2CBr_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-OCH_2CI_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-SF_5$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-CF_2CF_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-SCH_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-SCH_2CH_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-SCF_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-SCCl_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-SCBr_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-SCI_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-SOCH_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-SO_2CH_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-SO_2CF_3$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-CH_2CN$ 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 $-CN$ 。在实施方案中,

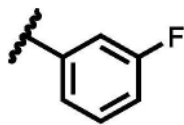
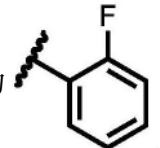
$R^{1.1}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为

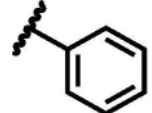
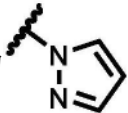
为 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 。

在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 。在实施方案

中, $R^{1.1}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独

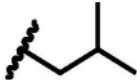
立地为 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为

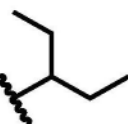
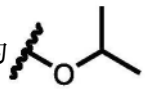
。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为

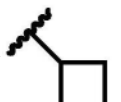
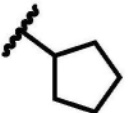
。在实施方案中, $R^{1.1}$ 独立地为 。

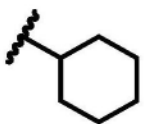
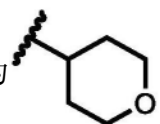
[0331] 在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为 $-OH$ 。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为 $-OCH_3$ 。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为 $-OCH_2CH_3$ 。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为 $-OCH_2CH_2CH_3$ 。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为 $-OCCl_3$ 。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为 $-OCF_3$ 。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为 $-OCBr_3$ 。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为 $-OCl_3$ 。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为 $-OCHCl_2$ 。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为 $-OCHBr_2$ 。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为 $-OCHI_2$ 。在实施方案中, $R^{1.2}$ 独立地为 $-OCHF_2$ 。在实施

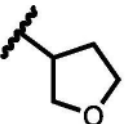
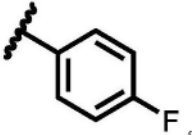
方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-OCH_2Cl$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-OCH_2Br$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-OCH_2I$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-OCH_2F$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-F$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-Cl$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-Br$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-I$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-CF_3$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-CCl_3$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-CBr_3$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-CI_3$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-OCH_2CF_3$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-OCH_2CCl_3$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-OCH_2CBr_3$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-OCH_2CI_3$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-SF_5$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-CF_2CF_3$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-SCH_3$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-SCH_2CH_3$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-SCF_3$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-SCCl_3$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-SCBr_3$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-SCI_3$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-SOCH_3$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-SO_2CH_3$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-SO_2CF_3$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-CH_2CN$ 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 $-CN$ 。在实施方案中,

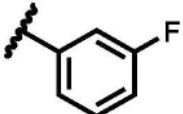
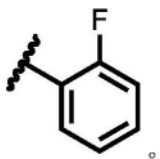
$R^{1,2}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为

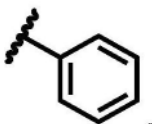
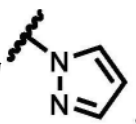
。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 。

在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 。在实施方案中,

$R^{1,2}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为

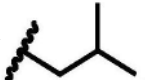
。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为

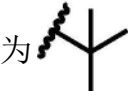
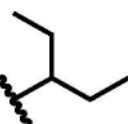
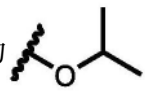
。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为

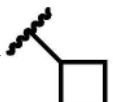
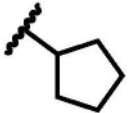
。在实施方案中, $R^{1,2}$ 独立地为 。

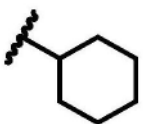
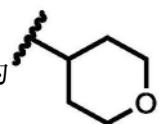
[0332] 在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-OH$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-OCH_3$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-OCH_2CH_3$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-OCH_2CH_2CH_3$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-OCCl_3$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-OCF_3$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-OCBr_3$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-OCI_3$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-OCHCl_2$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-OCHBr_2$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-OCHI_2$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-OCHF_2$ 。在实施

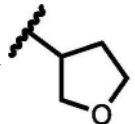
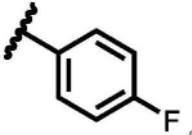
方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-OCH_2Cl$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-OCH_2Br$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-OCH_2I$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-OCH_2F$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-F$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-Cl$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-Br$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-I$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-CF_3$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-CCl_3$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-CBr_3$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-CI_3$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-OCH_2CF_3$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-OCH_2CCl_3$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-OCH_2CBr_3$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-OCH_2CI_3$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-SF_5$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-CF_2CF_3$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-SCH_3$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-SCH_2CH_3$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-SCF_3$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-SCCl_3$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-SCBr_3$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-SCI_3$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-SOCH_3$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-SO_2CH_3$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-SO_2CF_3$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-SO_2CF_3$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-CH_2CN$ 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-CN$ 。在实施方案中,

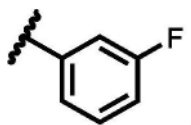
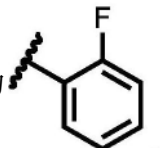
$R^{1,3}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为

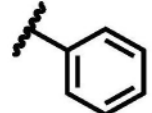
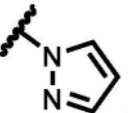
为 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 。

在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 。在实施方案

中, $R^{1,3}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独

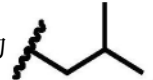
立地为 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为

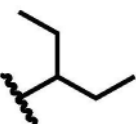
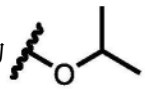
。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为

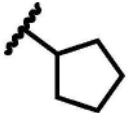
。在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 。

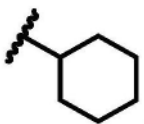
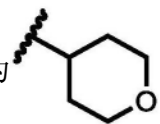
[0333] 在实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为 $-OH$ 。在实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为 $-OCH_3$ 。在实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为 $-OCH_2CH_3$ 。在实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为 $-OCH_2CH_2CH_3$ 。在实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为 $-OCCl_3$ 。在实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为 $-OCF_3$ 。在实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为 $-OCBr_3$ 。在实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为 $-OCl_3$ 。在实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为 $-OCHCl_2$ 。在实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为 $-OCHBr_2$ 。在实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为 $-OCHI_2$ 。在实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为 $-OCHF_2$ 。在实施

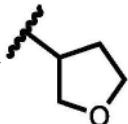
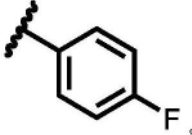
方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-OCH_2Cl$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-OCH_2Br$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-OCH_2I$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-OCH_2F$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-F$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-Cl$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-Br$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-I$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-CF_3$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-CCl_3$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-CBr_3$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-CI_3$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-OCH_2CF_3$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-OCH_2CCl_3$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-OCH_2CBr_3$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-OCH_2CI_3$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-SF_5$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-CF_2CF_3$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-SCH_3$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-SCH_2CH_3$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-SCF_3$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-SCCl_3$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-SCBr_3$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-SCI_3$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-SOCH_3$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-SO_2CH_3$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-SO_2CF_3$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-SO_2CF_3$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-CH_2CN$ 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 $-CN$ 。在实施方案中,

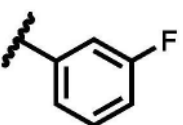
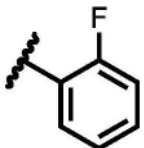
$R^{1.4}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为

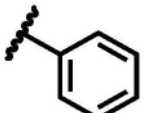
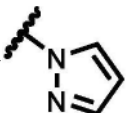
为 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 。

在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 。在实施方案

中, $R^{1.4}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独

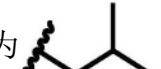
立地为 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为

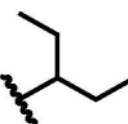
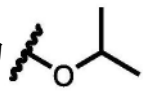
。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为

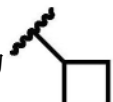
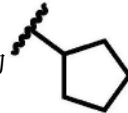
。在实施方案中, $R^{1.4}$ 独立地为 。

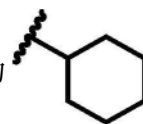
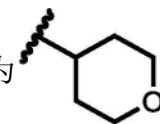
[0334] 在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-OH$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-OCH_3$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-OCH_2CH_3$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-OCH_2CH_2CH_3$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-OCCl_3$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-OCF_3$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-OCBr_3$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-OCI_3$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-OCHCl_2$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-OCHBr_2$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-OCHI_2$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-OCHF_2$ 。在实施

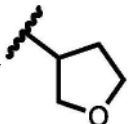
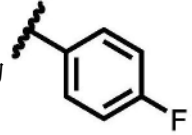
方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-OCH_2Cl$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-OCH_2Br$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-OCH_2I$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-OCH_2F$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-F$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-Cl$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-Br$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-I$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-CF_3$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-CCl_3$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-CBr_3$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-CI_3$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-OCH_2CF_3$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-OCH_2CCl_3$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-OCH_2CBr_3$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-OCH_2CI_3$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-SF_5$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-CF_2CF_3$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-SCH_3$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-SCH_2CH_3$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-SCF_3$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-SCCl_3$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-SCBr_3$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-SCI_3$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-SOCH_3$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-SO_2CH_3$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-SO_2CF_3$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-SO_2CF_3$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-CH_2CN$ 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 $-CN$ 。在实施方案中,

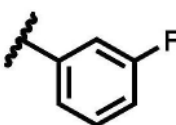
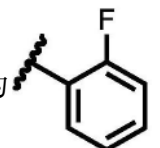
$R^{1.5}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为

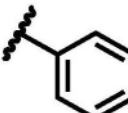
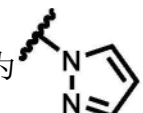
为 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 。

在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 。在实施方案中,

$R^{1.5}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独

立地为 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为

。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为

。在实施方案中, $R^{1.5}$ 独立地为 。

[0335] 在实施方案中, R^2 独立地为氧亚基、卤素、 $-CX_2^2$ 、 $-CHX_2^2$ 、 $-CH_2X_2^2$ 、 $-OCX_2^2$ 、 $-OCH_2X_2^2$ 、 $-OCHX_2^2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n2}R^{2D}$ 、 $-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-ONR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-N(O)_{m2}$ 、 $-NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-C(O)R^{2C}$ 、 $-C(O)-OR^{2C}$ 、 $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-OR^{2D}$ 、 $-NR^{2A}SO_2R^{2D}$ 、 $-NR^{2A}C(O)R^{2C}$ 、 $-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$ 、 $-NR^{2A}OR^{2C}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N_3$ 、取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、取代或未取代的杂烷基(例如, 2元至8元杂烷基、

2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、取代或未取代的杂环烷基(例如, 3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或取代或未取代的杂芳基(例如, 5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0336] 在实施方案中, R^2 独立地为取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、取代或未取代的杂烷基(例如, 2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、取代或未取代的杂环烷基(例如, 3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或取代或未取代的杂芳基(例如, 5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0337] 在实施方案中, R^2 独立地为氧亚基、卤素、 $-CX_3^2$ 、 $-CHX_2^2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-OCX_3^2$ 、 $-OCH_2X^2$ 、 $-OCHX_2^2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n2}R^{2D}$ 、 $-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-ONR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-N(O)_{m2}$ 、 $-NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-C(O)R^{2C}$ 、 $-C(O)-OR^{2C}$ 、 $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-OR^{2D}$ 、 $-NR^{2A}SO_2R^{2D}$ 、 $-NR^{2A}C(O)R^{2C}$ 、 $-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$ 、 $-NR^{2A}OR^{2C}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N_3$ 、 R^{20} -取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{20} -取代或未取代的杂烷基(例如, 2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、 R^{20} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{20} -取代或未取代的杂环烷基(例如, 3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、 R^{20} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或 R^{20} -取代或未取代的杂芳基(例如, 5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0338] 在实施方案中, R^2 独立地为 R^{20} -取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{20} -取代或未取代的杂烷基(例如, 2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、 R^{20} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{20} -取代或未取代的杂环烷基(例如, 3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、 R^{20} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或 R^{20} -取代或未取代的杂芳基(例如, 5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0339] 在实施方案中, R^2 独立地为氧亚基、卤素、 $-CX_3^2$ 、 $-CHX_2^2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-OCX_3^2$ 、 $-OCH_2X^2$ 、 $-OCHX_2^2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n2}R^{2D}$ 、 $-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-ONR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-N(O)_{m2}$ 、 $-NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-C(O)R^{2C}$ 、 $-C(O)-OR^{2C}$ 、 $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-OR^{2D}$ 、 $-NR^{2A}SO_2R^{2D}$ 、 $-NR^{2A}C(O)R^{2C}$ 、 $-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$ 、 $-NR^{2A}OR^{2C}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N_3$ 、未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、未取代的杂烷基(例如, 2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、未取代的杂环烷基(例如, 3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或未取代的杂芳基(例如, 5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0340] 在实施方案中, R^2 独立地为未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷

基)、未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0341] 在实施方案中, R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、取代或未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、取代或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或取代或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。在实施方案中, R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 独立地为氢、 $-CF_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、取代或未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、取代或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或取代或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0342] 在实施方案中, R^{2A} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、取代或未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、取代或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或取代或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。在实施方案中, R^{2A} 独立地为氢、 $-CF_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、取代或未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、取代或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或取代或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0343] 在实施方案中, R^{2B} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、取代或未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、取代或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或取代或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。在实施方案中, R^{2B} 独立地为氢、 $-CF_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、取代或未取代的杂烷基(例如, 2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、取代或未取代的杂环烷基(例如, 3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或取代或未取代的杂芳基(例如, 5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0344] 在实施方案中, R^{2C} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、取代或未取代的杂烷基(例如, 2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、取代或未取代的杂环烷基(例如, 3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或取代或未取代的杂芳基(例如, 5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。在实施方案中, R^{2C} 独立地为氢、 $-CF_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、取代或未取代的杂烷基(例如, 2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、取代或未取代的杂环烷基(例如, 3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或取代或未取代的杂芳基(例如, 5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0345] 在实施方案中, R^{2D} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、取代或未取代的杂烷基(例如, 2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、取代或未取代的杂环烷基(例如, 3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或取代或未取代的杂芳基(例如, 5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。在实施方案中, R^{2D} 独立地为氢、 $-CF_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、取代或未取代的杂烷基(例如, 2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、取代或未取代的杂环烷基(例如, 3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或取代或未取代的杂芳基(例如, 5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0346] 在实施方案中, R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{20} -取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{20} -取代或未取代的杂烷基(例如, 2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、 R^{20} -取代或未取

代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{20} -取代或未取代的杂环烷基(例如, 3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、 R^{20} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或 R^{20} -取代或未取代的杂芳基(例如, 5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。在实施方案中, R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 独立地为氢、 $-CF_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{20} -取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{20} -取代或未取代的杂烷基(例如, 2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、 R^{20} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{20} -取代或未取代的杂环烷基(例如, 3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、 R^{20} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或 R^{20} -取代或未取代的杂芳基(例如, 5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。在实施方案中, R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 独立地为氢、 $-CF_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、未取代的杂烷基(例如, 2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、未取代的杂环烷基(例如, 3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或未取代的杂芳基(例如, 5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。在实施方案中, 与同一氮原子键合的 R^{2A} 和 R^{2B} 取代基可以任选地连接, 以形成 R^{20} -取代或未取代的杂环烷基(例如, 3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)或 R^{20} -取代或未取代的杂芳基(例如, 5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。在实施方案中, 与同一氮原子键合的 R^{2A} 和 R^{2B} 取代基可以任选地连接, 以形成未取代的杂环烷基(例如, 3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)或未取代的杂芳基(例如, 5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0347] 在实施方案中, R^{2A} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{20} -取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{20} -取代或未取代的杂烷基(例如, 2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、 R^{20} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{20} -取代或未取代的杂环烷基(例如, 3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、 R^{20} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或 R^{20} -取代或未取代的杂芳基(例如, 5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0348] 在实施方案中, R^{2A} 独立地为氢、 $-CF_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{20} -取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{20} -取代或未取代的杂烷基(例如, 2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、 R^{20} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{20} -取代或未取代的杂环烷基(例如, 3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、 R^{20} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或 R^{20} -取代或未取代的杂芳基(例如, 5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0349] 在实施方案中, R^{2A} 独立地为氢、 $-CF_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、未取代的杂烷基(例如, 2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、未取代的杂环烷基(例如, 3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或未取代的杂芳基(例如, 5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0350] 在实施方案中, R^{2B} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{20} -取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{20} -取代或未取代的杂烷基(例如, 2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、 R^{20} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{20} -取代或未取代的杂环烷基(例如, 3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、 R^{20} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或 R^{20} -取代或未取代的杂芳基(例如, 5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0351] 在实施方案中, R^{2B} 独立地为氢、 $-CF_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{20} -取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{20} -取代或未取代的杂烷基(例如, 2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、 R^{20} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{20} -取代或未取代的杂环烷基(例如, 3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、 R^{20} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或 R^{20} -取代或未取代的杂芳基(例如, 5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0352] 在实施方案中, R^{2B} 独立地为氢、 $-CF_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、未取代的杂烷基(例如, 2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、未取代的杂环烷基(例如, 3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或未取代的杂芳基(例如, 5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0353] 在实施方案中, 与同一氮原子键合的 R^{2A} 和 R^{2B} 取代基可以任选地连接, 以形成 R^{20} -取代或未取代的杂环烷基(例如, 3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)或 R^{20} -取代或未取代的杂芳基(例如, 5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。在实施方案中, 与同一氮原子键合的 R^{2A} 和 R^{2B} 取代基可以任选地连接, 以形成未取代的杂环烷基(例如, 3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)或未取代的杂芳基(例如, 5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0354] 在实施方案中, R^{2C} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{20} -取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{20} -取代或未取代的杂烷基(例如,

2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、 R^{20} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{20} -取代或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、 R^{20} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或 R^{20} -取代或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0355] 在实施方案中, R^{2c} 独立地为氢、 $-CF_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{20} -取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{20} -取代或未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、 R^{20} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{20} -取代或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、 R^{20} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或 R^{20} -取代或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0356] 在实施方案中, R^{2c} 独立地为氢、 $-CF_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0357] 在实施方案中, R^{2D} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{20} -取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{20} -取代或未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、 R^{20} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{20} -取代或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、 R^{20} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或 R^{20} -取代或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0358] 在实施方案中, R^{2D} 独立地为氢、 $-CF_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{20} -取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{20} -取代或未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、 R^{20} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{20} -取代或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、 R^{20} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{12} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_{10} 芳基或苯基)、或 R^{20} -取代或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0359] 在实施方案中, R^{2D} 独立地为氢、 $-CF_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_4 烷基)、未取代的杂烷基(例如,2元至8元杂烷基、2元至6元杂烷基或2元至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_5 - C_6 环烷基)、未取代的杂环

烷基(例如,3元至8元杂环烷基、3元至6元杂环烷基或5元至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₂芳基、C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基或苯基)、或未取代的杂芳基(例如,5元至12元杂芳基、5元至10元杂芳基、5元至9元杂芳基或5元至6元杂芳基)。

[0360] 在实施方案中,R²独立地为取代或未取代的C₁-C₅烷基、取代或未取代的2元至5元杂烷基、取代或未取代的苯基、或取代或未取代的5元至6元杂芳基。

[0361] 在实施方案中,R²独立地为取代或未取代的C₁-C₅烷基、取代或未取代的2元至5元杂烷基。在实施方案中,R²独立地为取代或未取代的C₁-C₅烷基或取代或未取代的2元至5元杂烷基。在实施方案中,R²独立地为取代的C₁-C₅烷基或取代的2元至5元杂烷基。在实施方案中,R²独立地为R²⁰-取代或未取代的C₁-C₅烷基或R²⁰-取代或未取代的2元至5元杂烷基。在实施方案中,R²独立地为R²⁰-取代的C₁-C₅烷基或R²⁰-取代的2元至5元杂烷基。在实施方案中,R²独立地为R²⁰-取代的C₁-C₅烷基或R²⁰-取代的2元至5元杂烷基;其中R²⁰为取代或未取代的5元至6元杂环烷基或取代或未取代的5元至6元杂芳基。在实施方案中,R²独立地为R²⁰-取代的C₁-C₅烷基;其中R²⁰为取代或未取代的5元至6元杂环烷基或取代或未取代的5元至6元杂芳基。在实施方案中,R²独立地为R²⁰-取代的2元至5元杂烷基;其中R²⁰为取代或未取代的5元至6元杂环烷基或取代或未取代的5元至6元杂芳基。在实施方案中,R²独立地为未取代的C₁-C₅烷基或未取代的2元至5元杂烷基。在实施方案中,R²独立地为未取代的C₁-C₅烷基。在实施方案中,R²独立地为未取代的2元至5元杂烷基。

[0362] 在实施方案中,R²为氢。

[0363] 在实施方案中,R¹⁶独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基。

[0364] 在实施方案中,R¹⁷独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基。

[0365] 在实施方案中,R¹⁸独立地为氢、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基。

[0366] 在实施方案中,R¹⁹独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-

NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基。

[0367] 在实施方案中,每个R^{16A}、R^{16B}、R^{17A}、R^{17B}、R^{18A}、R^{18B}、R^{19A}和R^{19B}独立地为氢、-CX₃、-CN、-COOH、-CONH₂、-CHX₂、-CH₂X、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或取代或未取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{16A}和R^{16B}取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{17A}和R^{17B}取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{18A}和R^{18B}取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{19A}和R^{19B}取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基;每个X、X¹⁶、X¹⁷、X¹⁸和X¹⁹独立地为-F、-Cl、-Br或-I;符号n16、n17、n18、n19、v16、v17、v18和v19独立地为0至4的整数;并且符号m16、m17、m18、m19独立地为1至2之间的整数。在实施方案中,符号v16、v17、v18和v19独立地为1或2。在实施方案中,符号m16、m17、m18和m19独立地为1或2。

[0368] 在实施方案中,每个R^{16A}、R^{16B}、R^{17A}、R^{17B}、R^{18A}、R^{18B}、R^{19A}和R^{19B}独立地为氢、-CX₃、-CN、-COOH、-CONH₂、-CHX₂、-CH₂X、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或取代或未取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{16A}和R^{16B}取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{17A}和R^{17B}取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{18A}和R^{18B}取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基;与同一氮原子键合的R^{19A}和R^{19B}取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基;每个X、X¹⁶、X¹⁷、X¹⁸和X¹⁹独立地为-F、-Cl、-Br或-I;符号n16、n17、n18、n19、v16、v17、v18和v19独立地为0至4的整数;符号v16、v17、v18和v19独立地为1或2;并且符号m16、m17、m18和m19独立地为1或2。

[0369] 在实施方案中,X¹为-F。在实施方案中,X¹为-Cl。在实施方案中,X¹为-Br。在实施方案中,X¹为-I。在实施方案中,X²为-F。在实施方案中,X²为-Cl。在实施方案中,X²为-Br。在实施方案中,X²为-I。在实施方案中,X¹⁶为-F。在实施方案中,X¹⁶为-Cl。在实施方案中,X¹⁶为-Br。在实施方案中,X¹⁶为-I。在实施方案中,X¹⁷为-F。在实施方案中,X¹⁷为-Cl。在实施方案中,X¹⁷为-Br。在实施方案中,X¹⁷为-I。在实施方案中,X¹⁸为-F。在实施方案中,X¹⁸为-Cl。在实施方案中,X¹⁸为-Br。在实施方案中,X¹⁸为-I。在实施方案中,X¹⁹为-F。在实施方案中,X¹⁹为-Cl。在实施方案中,X¹⁹为-Br。在实施方案中,X¹⁹为-I。在实施方案中,X为-F。在实施方案中,X为-Cl。在实施方案中,X为-Br。在实施方案中,X为-I。

[0370] 在实施方案中,z1为0至5的整数。在实施方案中,z1为0至2的整数。在实施方案中,z1为0。在实施方案中,z1为1。在实施方案中,z1为2。在实施方案中,z1为3。在实施方案中,z1为4。在实施方案中,z1为5。在实施方案中,z2为0至8的整数。在实施方案中,z2为0至2的整数。在实施方案中,z2为0。在实施方案中,z2为1。在实施方案中,z2为2。在实施方案中,z2

为3。在实施方案中，z2为4。在实施方案中，z2为5。在实施方案中，z2为6。在实施方案中，z2为7。在实施方案中，z2为8。在实施方案中，z26为0。在实施方案中，z26为1。在实施方案中，z26为2。在实施方案中，z26为3。在实施方案中，z26为4。在实施方案中，z26为5。在实施方案中，n1为0。在实施方案中，n1为1。在实施方案中，n1为2。在实施方案中，n1为3。在实施方案中，n1为4。在实施方案中，m1为1。在实施方案中，m1为2。在实施方案中，v1为1。在实施方案中，v1为2。在实施方案中，n2为0。在实施方案中，n2为1。在实施方案中，n2为2。在实施方案中，n2为3。在实施方案中，n2为4。在实施方案中，m2为1。在实施方案中，m2为2。在实施方案中，v2为1。在实施方案中，v2为2。在实施方案中，n16为0。在实施方案中，n16为1。在实施方案中，n16为2。在实施方案中，n16为3。在实施方案中，n16为4。在实施方案中，m16为1。在实施方案中，m16为2。在实施方案中，v16为1。在实施方案中，v16为2。在实施方案中，n17为0。在实施方案中，n17为1。在实施方案中，n17为2。在实施方案中，n17为3。在实施方案中，n17为4。在实施方案中，m17为1。在实施方案中，m17为2。在实施方案中，v17为1。在实施方案中，v16为2。在实施方案中，n18为0。在实施方案中，n18为1。在实施方案中，n18为2。在实施方案中，n18为3。在实施方案中，n18为4。在实施方案中，m18为1。在实施方案中，m18为2。在实施方案中，v18为1。在实施方案中，v18为2。在实施方案中，n19为0。在实施方案中，n19为1。在实施方案中，n19为2。在实施方案中，n19为3。在实施方案中，n19为4。在实施方案中，m19为1。在实施方案中，m19为2。在实施方案中，v19为1。在实施方案中，v19为2。

[0371] 在实施方案中， $R^{1.1}$ 独立地为氢、卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{1D}$ 、 $-SCX^1_3$ 、 $-SCH_2X^1$ 、 $-SCHX^1_2$ 、 $-SO_nR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-SF_5$ 、取代的（例如，被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代）或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代的（例如，被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代）或未取代的2元至6元杂烷基、或取代的（例如，被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代）或未取代的5元至6元杂芳基。

[0372] 在实施方案中，取代的 $R^{1.1}$ （例如，取代的烷基、取代的杂烷基和/或取代的杂芳基）被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代；其中如果取代的 $R^{1.1}$ 被多个选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的基团取代；则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施方案中，当 $R^{1.1}$ 被取代时，其被至少一个取代基取代。在实施方案中，当 $R^{1.1}$ 被取代时，其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中，当 $R^{1.1}$ 被取代时，其被至少一个低级取代基取代。

[0373] 在实施方案中， $R^{1.2}$ 独立地为氢、卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{1D}$ 、 $-SCX^1_3$ 、 $-SCH_2X^1$ 、 $-SCHX^1_2$ 、 $-SO_nR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-SF_5$ 、取代的（例如，被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代）或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代的（例如，被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代）或未取代的2元至6元杂烷基、或取代的（例如，被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代）或未取代的5元至6元杂芳基。

[0374] 在实施方案中，取代的 $R^{1.2}$ （例如，取代的烷基、取代的杂烷基和/或取代的杂芳基）被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代；其中如果取代的 $R^{1.2}$ 被多个选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的基团取代；则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施方案中，当 $R^{1.2}$ 被取代时，其被至少一个取代基取

代。在实施方案中,当R^{1,2}被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{1,2}被取代时,其被至少一个低级取代基取代。

[0375] 在实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为氢、卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-CN$ 、 $-SR^{1D}$ 、 $-SCX^1_3$ 、 $-SCH_2X^1$ 、 $-SCHX^1_2$ 、 $-SO_nR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-SF_5$ 、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的2元至6元杂烷基、或取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的5元至6元杂芳基。

[0376] 在实施方案中,取代的 $R^{1,3}$ (例如,取代的烷基、取代的杂烷基和/或取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果取代的 $R^{1,3}$ 被多个选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施方案中,当 $R^{1,3}$ 被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当 $R^{1,3}$ 被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当 $R^{1,3}$ 被取代时,其被至少一个低级取代基取代。

[0377] 在实施方案中, R^{1-4} 独立地为卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{mi}R^{1D}$ 、 $-SO_{vi}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-ONR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_{mi}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-C(O)R^{1C}$ 、 $-C(O)-OR^{1C}$ 、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-$

OR^{1D}、-NR^{1A}SO₂R^{1D}、-NR^{1A}C(O)R^{1C}、-NR^{1A}C(O)OR^{1C}、-NR^{1A}AOR^{1C}、-SF₅、-N₃、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂烷基(例如,2元至8元、2元至6元、4元至6元、2元至3元或4元至5元)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元、3元至6元、4元至6元、4元至5元或5元至6元)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)、或取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂芳基(例如,5元至10元、5元至9元或5元至6元)。在实施方案中,取代的R^{1.4}(例如,取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基和/或取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果取代的R^{1.4}被多个选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施方案中,当R^{1.4}被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{1.4}被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{1.4}被取代时,其被至少一个低级取代基取代。

[0378] 在实施方案中, R^{1-5} 独立地为卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{mi}R^{1D}$ 、 $-SO_{vi}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-ONR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_{mi}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-C(O)R^{1C}$ 、 $-C(O)-OR^{1C}$ 、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、 $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$ 、 $-NR^{1A}OR^{1C}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N_3$ 、取代的 (例如, 被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代) 或未取代的烷基 (例如, C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 、 C_1 -

C₄或C₁-C₂)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂烷基(例如,2元至8元、2元至6元、4元至6元、2元至3元或4元至5元)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元、3元至6元、4元至6元、4元至5元或5元至6元)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)、或取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂芳基(例如,5元至10元、5元至9元或5元至6元)。

[0379] 在实施方案中,取代的R^{1.5}(例如取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基和/或取代的杂芳基)被至少一个取代基基团、大小受限的取代基基团或低级取代基基团取代;其中如果取代的R^{1.5}被选自取代基基团、大小受限的取代基基团和低级取代基基团的多个基团取代,则每个取代基基团、大小受限的取代基基团和低级取代基基团可以任选地不同。在实施方案中,当R^{1.5}被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R^{1.5}被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R^{1.5}被取代时,其被至少一个低级取代基取代。

[0380] 在实施方案中,R¹⁶独立地为氢、卤素、-CX¹⁶₃、-CHX¹⁶₂、-CH₂X¹⁶、-CN、-SO_{n16}R^{16A}、-SO_{v16}NR^{16A}R^{16B}、-NHN^{16A}R^{16B}、-ONR^{16A}R^{16B}、-NHC(O)NHN^{16A}R^{16B}、-NHC(O)NR^{16A}R^{16B}、-N(O)_{m16}、-NR^{16A}R^{16B}、-C(O)R^{16A}、-C(O)-OR^{16A}、-C(O)NR^{16A}R^{16B}、-OR^{16A}、-NR^{16A}SO₂

R^{16B}、-NR^{16A}C(O)R^{16B}、-NR^{16A}C(O)OR^{16B}、-NR^{16A}OR^{16B}、-OCX¹⁶₃、-OCHX¹⁶₂、-OCH₂X¹⁶、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂烷基(例如,2元至8元、2元至6元、4元至6元、2元至3元或4元至5元)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元、3元至6元、4元至6元、4元至5元或5元至6元)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂芳基(例如,5元至10元、5元至9元或5元至6元)。

[0381] 在实施方案中,取代的R¹⁶(例如,取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基和/或取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果取代的R¹⁶被多个选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的基团取代,则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施方案中,当R¹⁶被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当R¹⁶被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当R¹⁶被取代时,其被至少一个低级取代基取代。

[0382] 在实施方案中,R¹⁷独立地为氢、卤素、-CX¹⁷₃、-CHX¹⁷₂、-CH₂X¹⁷、-CN、-SO_{n17}R^{17A}、-SO_{v17}NR^{17A}R^{17B}、NHN^{17A}R^{17B}、ONR^{17A}R^{17B}、-NHC(O)NHN^{17A}R^{17B}、-NHC(O)NR^{17A}R^{17B}、-N(O)_{m17}、-NR^{17A}R^{17B}、-C(O)R^{17A}、-C(O)-OR^{17A}、-C(O)NR^{17A}R^{17B}、-OR^{17A}、-NR^{17A}SO₂

R^{17B} 、 $-NR^{17A}C(O)R^{17B}$ 、 $-NR^{17A}C(O)OR^{17B}$ 、 $-NR^{17A}OR^{17B}$ 、 $-OCX^{17}_3$ 、 $-OCHX^{17}_2$ 、 $-OCH_2X^{17}$ 、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂烷基(例如,2元至8元、2元至6元、4元至6元、2元至3元或4元至5元)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元、3元至6元、4元至6元、4元至5元或5元至6元)、取代或未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂芳基(例如,5元至10元、5元至9元或5元至6元)。

[0383] 在实施方案中,取代的 R^{17} (例如,取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基和/或取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果取代的 R^{17} 被多个选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施方案中,当 R^{17} 被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当 R^{17} 被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当 R^{17} 被取代时,其被至少一个低级取代基取代。

[0384] 在实施方案中, R^{18} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{18}_3$ 、 $-CHX^{18}_2$ 、 $-CH_2X^{18}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n18}R^{18A}$ 、 $-SO_{v18}NR^{18A}R^{18B}$ 、 $NHNR^{18A}R^{18B}$ 、 $ONR^{18A}R^{18B}$ 、 $-NHC(O)NHNR^{18A}R^{18B}$ 、 $-NHC(O)NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-N(O)_{m18}$ 、 $-NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-C(O)R^{18A}$ 、 $-C(O)OR^{18A}$ 、 $-C(O)NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-OR^{18A}$ 、 $-NR^{18A}SO_2$

R^{18B} 、 $-NR^{18A}C(O)R^{18B}$ 、 $-NR^{18A}C(O)OR^{18B}$ 、 $-NR^{18A}OR^{18B}$ 、 $-OCX^{18}_3$ 、 $-OCHX^{18}_2$ 、 $-OCH_2X^{18}$ 、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂烷基(例如,2元至8元、2元至6元、4元至6元、2元至3元或4元至5元)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元、3元至6元、4元至6元、4元至5元或5元至6元)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂芳基(例如,5元至10元、5元至9元或5元至6元)。

[0385] 在实施方案中,取代的 R^{18} (例如,取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基和/或取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果取代的 R^{18} 被多个选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施方案中,当 R^{18} 被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当 R^{18} 被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当 R^{18} 被取代时,其被至少一个低级取代基取代。

[0386] 在实施方案中, R^{19} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{19}_3$ 、 $-CHX^{19}_2$ 、 $-CH_2X^{19}$ 、 $-CN$ 、

$-\text{SO}_{n19}\text{R}^{19\text{A}}$ 、 $-\text{SO}_{v191}\text{NR}^{19\text{A}}\text{R}^{19\text{B}}$ 、 $\text{NHN}\text{R}^{19\text{A}}\text{R}^{19\text{B}}$ 、 $\text{ON}\text{R}^{19\text{A}}\text{R}^{19\text{B}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}\text{R}^{19\text{A}}\text{R}^{19\text{B}}$ 、
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{19\text{A}}\text{R}^{19\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{m19}$ 、 $-\text{NR}^{19\text{A}}\text{R}^{19\text{B}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19\text{A}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{19\text{A}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19\text{A}}\text{R}^{19\text{B}}$ 、 $-\text{OR}^{19\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{19\text{A}}\text{SO}_2$

$\text{R}^{19\text{B}}$ 、 $-\text{NR}^{19\text{A}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{19\text{B}}$ 、 $-\text{NR}^{19\text{A}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19\text{B}}$ 、 $-\text{NR}^{19\text{A}}\text{OR}^{19\text{B}}$ 、 $-\text{OCX}^{19}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{19}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^{19}$ 、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 、 C_1 - C_4 或 C_1 - C_2)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂烷基(例如,2元至8元、2元至6元、4元至6元、2元至3元或4元至5元)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 、 C_4 - C_6 或 C_5 - C_6)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元、3元至6元、4元至6元、4元至5元或5元至6元)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 或苯基)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂芳基(例如,5元至10元、5元至9元或5元至6元)。

[0387] 在实施方案中,取代的 R^{19} (例如,取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基和/或取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果取代的 R^{19} 被多个选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施方案中,当 R^{19} 被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当 R^{19} 被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当 R^{19} 被取代时,其被至少一个低级取代基取代。

[0388] 在实施方案中, $\text{R}^{16\text{A}}$ 独立地为氢、 $-\text{CX}_3$ 、 $-\text{CHX}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 、 C_1 - C_4 或 C_1 - C_2)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂烷基(例如,2元至8元、2元至6元、4元至6元、2元至3元或4元至5元)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 、 C_4 - C_6 或 C_5 - C_6)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元、3元至6元、4元至6元、4元至5元或5元至6元)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 或苯基)、或取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂芳基(例如,5元至10元、5元至9元或5元至6元)。

[0389] 在实施方案中,取代的 $\text{R}^{16\text{A}}$ (例如,取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基和/或取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果取代的 $\text{R}^{16\text{A}}$ 被多个选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施方案中,当 $\text{R}^{16\text{A}}$ 被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当 $\text{R}^{16\text{A}}$ 被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当 $\text{R}^{16\text{A}}$ 被取代时,其被至少一个低级取代基取代。

[0390] 在实施方案中, $\text{R}^{16\text{B}}$ 独立地为氢、 $-\text{CX}_3$ 、 $-\text{CHX}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的烷基(例

如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂烷基(例如,2元至8元、2元至6元、4元至6元、2元至3元或4元至5元)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元、3元至6元、4元至6元、4元至5元或5元至6元)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)、或取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂芳基(例如,5元至10元、5元至9元或5元至6元)。

[0391] 在实施方案中,取代的 R^{16B} (例如,取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基和/或取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果取代的 R^{16B} 被多个选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施方案中,当 R^{16B} 被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当 R^{16B} 被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当 R^{16B} 被取代时,其被至少一个低级取代基取代。

[0392] 在实施方案中, R^{17A} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂烷基(例如,2元至8元、2元至6元、4元至6元、2元至3元或4元至5元)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元、3元至6元、4元至6元、4元至5元或5元至6元)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)、或取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂芳基(例如,5元至10元、5元至9元或5元至6元)。

[0393] 在实施方案中,取代的 R^{17A} (例如,取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基和/或取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果取代的 R^{17A} 被多个选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施方案中,当 R^{17A} 被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当 R^{17A} 被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当 R^{17A} 被取代时,其被至少一个低级取代基取代。

[0394] 在实施方案中, R^{17B} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂烷基(例如,2元至8元、2元至6元、4元至6元、2元至3元或4元至5元)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元、3元至6元、4元至6元、4元至

5元或5元至6元)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)、或取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂芳基(例如,5元至10元、5元至9元或5元至6元)。

[0395] 在实施方案中,取代的 R^{17B} (例如,取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基和/或取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果取代的 R^{17B} 被多个选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施方案中,当 R^{17B} 被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当 R^{17B} 被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当 R^{17B} 被取代时,其被至少一个低级取代基取代。

[0396] 在实施方案中, R^{18A} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂烷基(例如,2元至8元、2元至6元、4元至6元、2元至3元或4元至5元)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元、3元至6元、4元至6元、4元至5元或5元至6元)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)、或取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂芳基(例如,5元至10元、5元至9元或5元至6元)。

[0397] 在实施方案中,取代的 R^{18A} (例如,取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基和/或取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果取代的 R^{18A} 被多个选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施方案中,当 R^{18A} 被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当 R^{18A} 被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当 R^{18A} 被取代时,其被至少一个低级取代基取代。

[0398] 在实施方案中, R^{18B} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂烷基(例如,2元至8元、2元至6元、4元至6元、2元至3元或4元至5元)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元、3元至6元、4元至6元、4元至5元或5元至6元)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)、或取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂芳基(例如,5元至10元、5元至9元或5元至6元)。

[0399] 在实施方案中,取代的 R^{18B} (例如,取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基和/或取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低

级取代基取代;其中如果取代的 R^{18B} 被多个选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施方案中,当 R^{18B} 被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当 R^{18B} 被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当 R^{18B} 被取代时,其被至少一个低级取代基取代。

[0400] 在实施方案中, R^{19A} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂烷基(例如,2元至8元、2元至6元、4元至6元、2元至3元或4元至5元)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元、3元至6元、4元至6元、4元至5元或5元至6元)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)、或取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂芳基(例如,5元至10元、5元至9元或5元至6元)。

[0401] 在实施方案中,取代的 R^{19A} (例如,取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基和/或取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果取代的 R^{19A} 被多个选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施方案中,当 R^{19A} 被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当 R^{19A} 被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当 R^{19A} 被取代时,其被至少一个低级取代基取代。

[0402] 在实施方案中, R^{19B} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂烷基(例如,2元至8元、2元至6元、4元至6元、2元至3元或4元至5元)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元、3元至6元、4元至6元、4元至5元或5元至6元)、取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)、或取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂芳基(例如,5元至10元、5元至9元或5元至6元)。

[0403] 在实施方案中,取代的 R^{19B} (例如,取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基和/或取代的杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果取代的 R^{19B} 被多个选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施方案中,当 R^{19B} 被取代时,其被至少一个取代基取代。在实施方案中,当 R^{19B} 被取代时,其被至少一个大小受限的取代基取代。在实施方案中,当 R^{19B} 被取代时,其被至少一个低级取代基取

代。

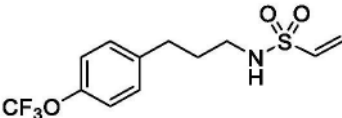
[0404] 在实施方案中,与同一氮原子键合的 R^{16A} 和 R^{16B} 取代基可以任选地连接以形成取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元、3元至6元、4元至6元、4元至5元或5元至6元)或取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂芳基(例如,5元至10元、5元至9元或5元至6元)。

[0405] 在实施方案中,与同一氮原子键合的 R^{17A} 和 R^{17B} 取代基可以任选地连接以形成取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元、3元至6元、4元至6元、4元至5元或5元至6元)或取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂芳基(例如,5元至10元、5元至9元或5元至6元)。

[0406] 在实施方案中,与同一氮原子键合的 R^{18A} 和 R^{18B} 取代基可以任选地连接以形成取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元、3元至6元、4元至6元、4元至5元或5元至6元)或取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂芳基(例如,5元至10元、5元至9元或5元至6元)。

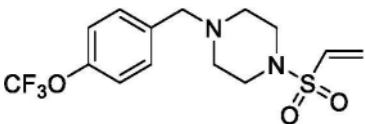
[0407] 在实施方案中,与同一氮原子键合的 R^{19A} 和 R^{19B} 取代基可以任选地连接以形成取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂环烷基(例如,3元至8元、3元至6元、4元至6元、4元至5元或5元至6元)或取代的(例如,被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂芳基(例如,5元至10元、5元至9元或5元至6元)。

[0408] 在实施方案中,化合物为:

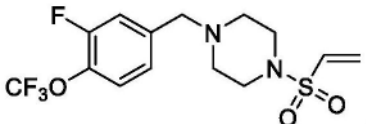


在实施方案中,化合物为:

在实施方案中,化合物为:

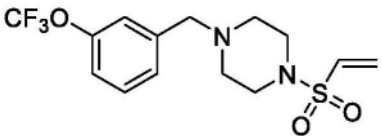


在实施方案中,化合物为:



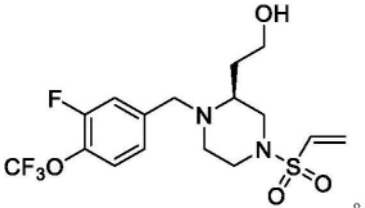
在实施方案中,化合物为:

在实施方案中,化合物为:

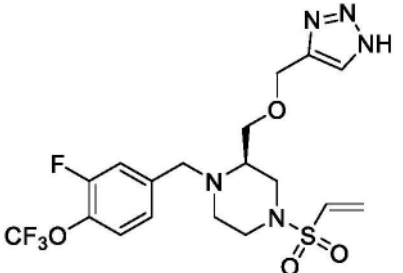


在实施方案中,化合物为:

在实施方案中,化合物为:

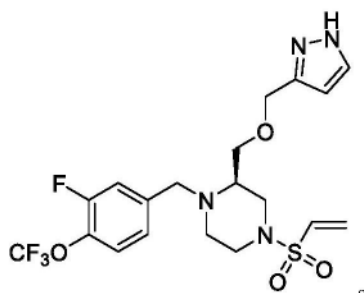


在实施方案中,化合物为:

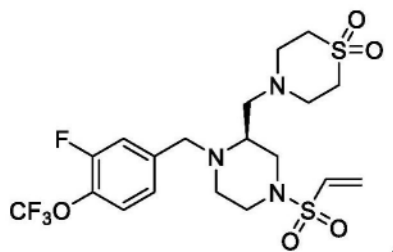


在实施方案中,化合物为:

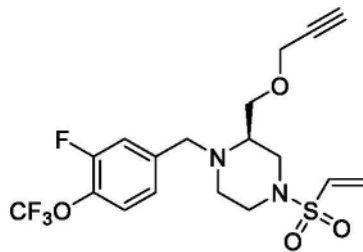
方案中，化合物为：



在实施方案中，化合物为：

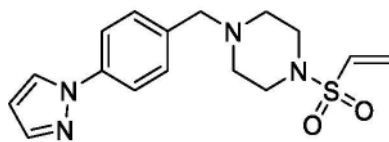


在实施方案中，化合物为：

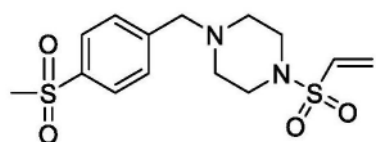


在实施

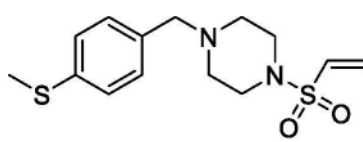
方案中，化合物为：



在实施方案中，化合物为：

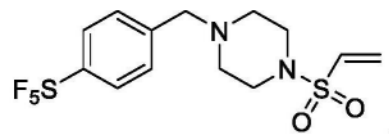


在实施方案中，化合物为：

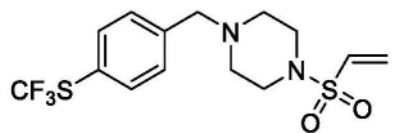


在实施

方案中，化合物为：



在实施方案中，化合物为：



[0409] 在实施方案中，该化合物可用作比较化合物。在实施例中，比较化合物可以用于评估测定(例如，如本文所述，例如实施例部分、图或表中的测定)中测试化合物的活性。

[0410] 在实施方案中，化合物是本文(例如，在方面、实施方案、实例、表、图或权利要求中)所述的化合物。

[0411] III. 药物组合物

[0412] 在一方面，提供了一种药物组合物，该药物组合物包括如本文(包括实施方案)所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。在实施方案中，本文所述的化合物以治疗有效量被包含。

[0413] 在药物组合物的实施方案中，化合物或其药学上可接受的盐以治疗有效量被包含。

[0414] 在药物组合物的实施方案中，药物组合物包括第二药剂(例如治疗剂)。在药物组合物的实施方案中，药物组合物包括治疗有效量的第二药剂(例如治疗剂)。在药物组合物的实施方案中，第二药剂是用于治疗癌症的药剂。在实施方案中，第二药剂是抗癌药剂。在

实施方案中,第二药剂是化疗剂。在实施方案中,第二药剂是抗炎药剂。在实施方案中,施用不包括除列举的活性剂(例如,本文所述的化合物)以外的任何活性剂的施用。

[0415] IV. 使用方法

[0416] 在一方面,提供了一种抑制Taspase1蛋白活性的方法,该方法包括使Taspase1蛋白与本文所述的化合物接触。

[0417] 在一方面,提供了一种治疗癌症的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用有效量的如本文所述的化合物。在实施方案中,癌症是胶质母细胞瘤、膀胱癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、黑色素瘤、白血病、淋巴瘤、卵巢癌、肾癌、结肠癌、前列腺癌、肺癌、脑癌或乳腺癌。在实施方案中,癌症是胶质母细胞瘤。在实施方案中,癌症是膀胱癌。在实施方案中,癌症是肾癌。在实施方案中,癌症是肝癌。在实施方案中,癌症是胰脏癌。在实施方案中,癌症是黑色素瘤。在实施方案中,癌症是白血病。在实施方案中,癌症是淋巴瘤。在实施方案中,癌症是卵巢癌。在实施方案中,癌症是肾癌。在实施方案中,癌症是结肠癌。在实施方案中,癌症是前列腺癌。在实施方案中,癌症是肺癌。在实施方案中,癌症是脑癌。在实施方案中,癌症是乳腺癌。

[0418] 在实施方案中,癌症是结肠直肠癌。在实施方案中,癌症是肝癌。在实施方案中,癌症是肝细胞癌。在实施方案中,癌症是乳腺癌。在实施方案中,癌症是雌激素受体阳性乳腺癌。在实施方案中,癌症是雌激素受体(ER)阴性乳腺癌。在实施方案中,癌症是他莫昔芬抗性乳腺癌。在实施方案中,癌症是HER2阴性乳腺癌。在实施方案中,癌症是HER2阳性乳腺癌。在实施方案中,癌症是低级别(良好分化的)乳腺癌。在实施方案中,癌症是中等级别(中度分化的)乳腺癌。在实施方案中,癌症是高级别(低分化的)乳腺癌。在实施方案中,癌症是0期乳腺癌。在实施方案中,癌症是I期乳腺癌。在实施方案中,癌症是II期乳腺癌。在实施方案中,癌症是III期乳腺癌。在实施方案中,癌症是IV期乳腺癌。在实施方案中,癌症是三阴性乳腺癌。

[0419] 在实施方案中,癌症对Taspase1抑制敏感,如使用本领域已知的技术(例如,筛选测定)所确定。

[0420] 在实施方案中,该方法包括施用第二药剂(例如治疗剂)。在实施方案中,该方法包括施用治疗有效量的第二药剂(例如治疗剂)。在实施方案中,第二药剂是用于治疗癌症的药剂。在实施方案中,第二药剂是抗癌药剂。在实施方案中,第二药剂是化疗剂。在实施方案中,第二药剂是抗炎药剂。

[0421] 在一方面,提供了一种抑制Taspase1蛋白活性的方法,该方法包括:使Taspase1蛋白与本文所述的化合物接触。

[0422] V. Taspase1蛋白

[0423] 在一方面,提供了一种与本文所述的化合物共价键合的Taspase1蛋白。在实施方案中,化合物与该蛋白的半胱氨酸残基键合(例如共价键合)。

[0424] 在一个方面,提供了一种与本文所述的化合物的一部分共价键合的Taspase蛋白。

[0425] 在化合物与Taspase1共价键合的情况下,形成与Taspase1抑制剂共价键合的Taspase1蛋白(例如人Taspase1)(在本文中也称为“Taspase1-化合物加合物”),如下所述。在实施方案中,所得共价键是可逆的。在所得共价键可逆时,键合在蛋白变性后逆转。因此,在实施方案中,在Taspase1变性后化合物与Taspase1之间的共价键的可逆性(相对于不可

逆性)在施用化合物之后避免或减少受试者的自身免疫应答。

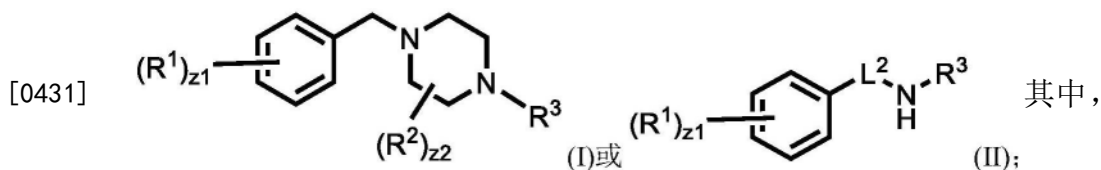
[0426] 在实施方案中,Taspase1蛋白(例如人Taspase1)与Taspase1抑制剂(例如,本文所述的化合物或本文所述的化合物的一部分)共价键合。在实施方案中,Taspase1蛋白(例如人Taspase1)与Taspase1抑制剂(例如,本文所述的化合物或本文所述的化合物的一部分)不可逆地共价键合。在实施方案中,Taspase1蛋白(例如人Taspase1)与Taspase1抑制剂(例如,本文所述的化合物或本文所述的化合物的一部分)可逆地共价键合。在实施方案中,Taspase1蛋白(例如人Taspase1)与Taspase1抑制剂(例如,本文所述的化合物)的一部分共价键合。在实施方案中,Taspase1蛋白(例如人Taspase1)与Taspase1抑制剂(例如,本文所述的化合物)的一部分不可逆地共价键合。在实施方案中,Taspase1蛋白(例如人Taspase1)与Taspase1抑制剂(例如,本文所述的化合物)的一部分可逆地共价键合。在实施方案中,Taspase1抑制剂(例如,本文所述的化合物)与Taspase1蛋白(例如,人Taspase1)的半胱氨酸残基(例如,人Taspase1的Cys293或对应于人Taspase1的Cys293的半胱氨酸)键合。

[0427] 在实施方案中,与本文所述的Taspase1抑制剂或化合物共价键合的Taspase1蛋白是Taspase1蛋白与本文所述的Taspase1抑制剂或化合物之间的反应产物。应当理解,共价键合的Taspase1蛋白和Taspase1抑制剂(例如,本文所述的化合物)是反应物Taspase1蛋白和Taspase1抑制剂或化合物的残余部分,其中各反应物现在参与Taspase1蛋白与Taspase1抑制剂或化合物之间的共价键。在Taspase1蛋白与本文所述的化合物共价键合的实施方案中,E取代基的残余部分是包括Taspase1蛋白与本文所述的化合物的剩余部分之间的共价键的接头。所属领域的普通技术人员应理解,当Taspase1蛋白与Taspase1抑制剂(例如,本文所述的化合物)共价键合时,Taspase1抑制剂(例如,本文所述的化合物)形成预反应的Taspase1抑制剂(例如,本文所述的化合物)的残余部分,其中键将Taspase1抑制剂(例如,本文所述的化合物)的残余部分与Taspase1蛋白(例如,半胱氨酸硫、对应于人Taspase1的C293的氨基酸的硫、人Taspase1的C293的硫)的残余部分连接。Taspase1抑制剂(本文所述的化合物)的残余部分也可称为Taspase1抑制剂的一部分。在实施方案中,亲电部分(例如,R³)取代基的残余部分是选自以下的接头:键、-S(O)₂-、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-CH₂NH-、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的亚烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂亚烷基(例如,2元至8元、2元至6元、4元至6元、2元至3元或4元至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的亚环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂环亚烷基(例如,3元至8元、3元至6元、4元至6元、4元至5元或5元至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的亚芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)、或取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代)或未取代的杂亚芳基(例如,5元至10元、5元至9元或5元至6元)。

[0428] 应当理解,本文所描述的实例和实施方案仅出于说明性目的,并且根据其进行的各种修改或改变将启发本领域的技术人员并且将被包括在本申请的精神与权限范围内和所附权利要求的范围内。本文引用的所有出版物、专利和专利申请出于所有目的通过引用以其全文并入本文。

[0429] VI. 实施方案

[0430] 实施方案P1. 一种化合物, 该化合物具有下式:



[0432] R^1 独立地为卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{1D}$ 、 $-SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$ 、

$-NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-ONR^{1A}R^{1B}$ 、

$-NHC(O)NR^{1C}NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-C(O)R^{1C}$ 、 $-C(O)-OR^{1C}$ 、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-$

OR^{1D} 、 $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$ 、 $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$ 、 $-NR^{1A}OR^{1C}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N_3$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基; 两个相邻的 R^1 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;

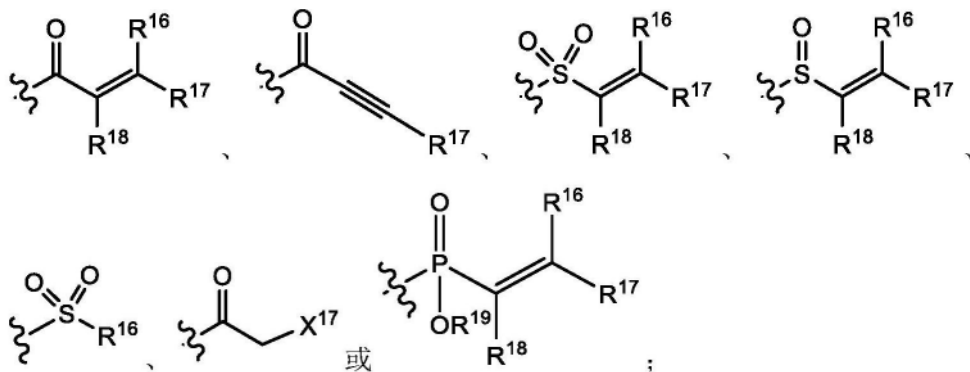
[0433] L^2 为取代或未取代的亚烷基;

[0434] R^2 独立地为氧亚基、卤素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-OCH_2X^2$ 、 $-OCHX^2_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n2}R^{2D}$ 、 $-SO_{v2}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-ONR^{2A}R^{2B}$ 、

$-NHC(O)NR^{2C}NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-NHC(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-N(O)_{m2}$ 、 $-NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-C(O)R^{2C}$ 、 $-C(O)-OR^{2C}$ 、 $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$ 、 $-$

OR^{2D} 、 $-NR^{2A}SO_2R^{2D}$ 、 $-NR^{2A}C(O)R^{2C}$ 、 $-NR^{2A}C(O)OR^{2C}$ 、 $-NR^{2A}OR^{2C}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N_3$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基; 两个 R^2 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;

[0435] R^3 独立地为 $-CN$ 、



[0436] 其中 R^{16} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{16}_3$ 、 $-CHX^{16}_2$ 、 $-CH_2X^{16}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n16}R^{16A}$ 、 $-SO_{v16}NR^{16A}R^{16B}$ 、 $-NHN R^{16A}R^{16B}$ 、 $-ONR^{16A}R^{16B}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{16A}R^{16B}$ 、

$-NHC(O)NR^{16A}R^{16B}$ 、 $-N(O)_{m16}$ 、 $-NR^{16A}R^{16B}$ 、 $-C(O)R^{16A}$ 、 $-C(O)-OR^{16A}$ 、 $-C(O)NR^{16A}R^{16B}$ 、 $-OR^{16A}$ 、 $-NR^{16A}SO_2$

R^{16B} 、 $-NR^{16A}C(O)R^{16B}$ 、 $-NR^{16A}C(O)OR^{16B}$ 、 $-NR^{16A}OR^{16B}$ 、 $-OCX^{16}_3$ 、 $-OCHX^{16}_2$ 、 $-OCH_2X^{16}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;

[0437] R^{17} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{17}_3$ 、 $-CHX^{17}_2$ 、 $-CH_2X^{17}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n17}R^{17A}$ 、 $-SO_{v17}NR^{17A}R^{17B}$ 、 $-NHN R^{17A}R^{17B}$ 、 $-ONR^{17A}R^{17B}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{17A}R^{17B}$ 、 $-NHC(O)NR^{17A}R^{17B}$ 、 $-N(O)_{m17}$ 、 $-NR^{17A}R^{17B}$ 、 $-C(O)R^{17A}$ 、 $-C(O)-OR^{17A}$ 、 $-C(O)NR^{17A}R^{17B}$ 、 $-OR^{17A}$ 、 $-NR^{17A}SO_2$

R^{17B} 、 $-NR^{17A}C(O)R^{17B}$ 、 $-NR^{17A}C(O)OR^{17B}$ 、 $-NR^{17A}OR^{17B}$ 、 $-OCX^{17}_3$ 、 $-OCHX^{17}_2$ 、 $-OCH_2X^{17}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基；

[0438] R^{18} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{18}_3$ 、 $-CHX^{18}_2$ 、 $-CH_2X^{18}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n18}R^{18A}$ 、 $-SO_{v18}NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-NHN R^{18A}R^{18B}$ 、 $-ONR^{18A}R^{18B}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{18A}R^{18B}$ 、 $-NHC(O)NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-N(O)_{m18}$ 、 $-NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-C(O)R^{18A}$ 、 $-C(O)-OR^{18A}$ 、 $-C(O)NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-OR^{18A}$ 、 $-NR^{18A}SO_2$

R^{18B} 、 $-NR^{18A}C(O)R^{18B}$ 、 $-NR^{18A}C(O)OR^{18B}$ 、 $-NR^{18A}OR^{18B}$ 、 $-OCX^{18}_3$ 、 $-OCHX^{18}_2$ 、 $-OCH_2X^{18}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基；

[0439] R^{19} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{19}_3$ 、 $-CHX^{19}_2$ 、 $-CH_2X^{19}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n19}R^{19A}$ 、 $-SO_{v19}NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-NHN R^{19A}R^{19B}$ 、 $-ONR^{19A}R^{19B}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{19A}R^{19B}$ 、 $-NHC(O)NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-N(O)_{m19}$ 、 $-NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-C(O)R^{19A}$ 、 $-C(O)-OR^{19A}$ 、 $-C(O)NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-OR^{19A}$ 、 $-NR^{19A}SO_2$

R^{19B} 、 $-NR^{19A}C(O)R^{19B}$ 、 $-NR^{19A}C(O)OR^{19B}$ 、 $-NR^{19A}OR^{19B}$ 、 $-OCX^{19}_3$ 、 $-OCHX^{19}_2$ 、 $-OCH_2X^{19}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基；

[0440] R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{16A} 、 R^{16B} 、 R^{17A} 、 R^{17B} 、 R^{18A} 、 R^{18B} 、 R^{19A} 和 R^{19B} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{1A} 和 R^{1B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{2A} 和 R^{2B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{16A} 和 R^{16B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{17A} 和 R^{17B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{18A} 和 R^{18B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{19A} 和 R^{19B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；

[0441] X 、 X^1 、 X^2 、 X^{16} 、 X^{17} 、 X^{18} 、和 X^{19} 独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ ；

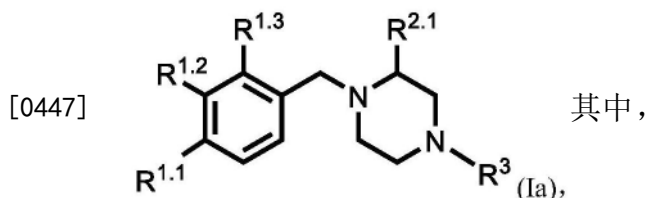
[0442] $n1$ 、 $n2$ 、 $n16$ 、 $n17$ 、 $n18$ 和 $n19$ 独立地为 0 至 4 的整数；

[0443] $m1$ 、 $m2$ 、 $m16$ 、 $m17$ 、 $m18$ 、 $m19$ 、 $v1$ 、 $v2$ 、 $v16$ 、 $v17$ 、 $v18$ 和 $v19$ 独立地为 1 或 2；

[0444] $z1$ 为 0 至 5 的整数；以及

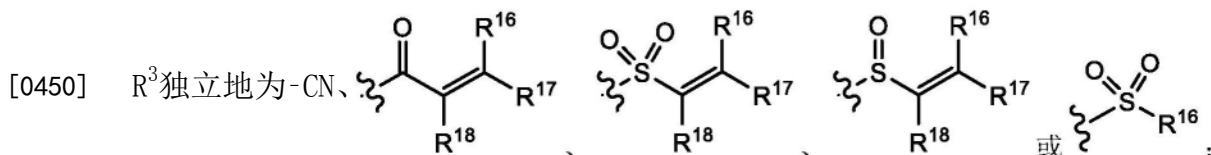
[0445] $z2$ 为 0 至 8 的整数。

[0446] 实施方案 P2. 根据实施方案 P1 所述的化合物，其具有下式：



[0448] $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 和 $R^{1.3}$ 独立地为氢、卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_nR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-SF_5$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的2元至6元杂烷基、或取代或未取代的5元至6元杂芳基；

[0449] $R^{2.1}$ 独立地为氢、氧亚基、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的2元至6元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3元至6元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、或取代或未取代的5元至12元杂芳基；

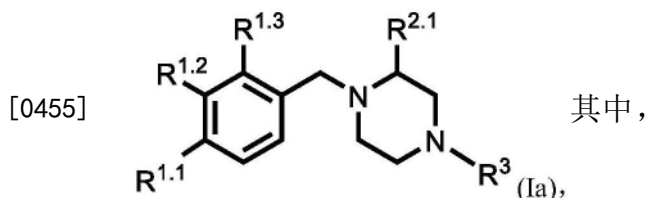


[0451] R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地为氢、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CN$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_7 环烷基、或取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基；

[0452] R^{1A} 、 R^{1B} 和 R^{1D} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{1A} 和 R^{1B} 取代基可以任选连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；和

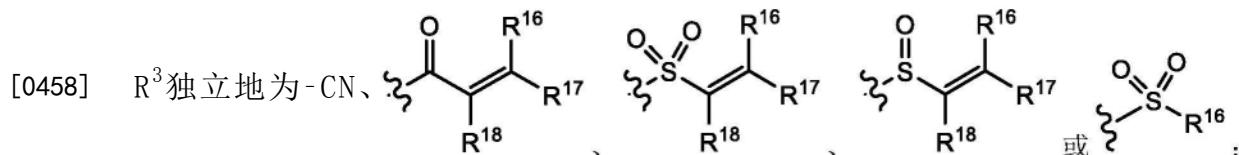
[0453] X 独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。

[0454] 实施方案P3. 根据实施方案P1至P2所述的化合物，其具有下式：



[0456] $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 和 $R^{1.3}$ 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCHF_2$ 、 $-SCH_2F$ 、 $-SCCl_3$ 、 $-SCHCl_2$ 、 $-SCH_2Cl$ 、 $-SCBr_3$ 、 $-SCHBr_2$ 、 $-SCH_2Br$ 、 $-SCI_3$ 、 $-SCHI_2$ 、 $-SCH_2I$ 、 $-SOCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-SF_5$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的2元至6元杂烷基、或取代或未取代的5元至6元杂芳基；

[0457] $R^{2.1}$ 独立地为氢、氧亚基、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{N}_3$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的2元至6元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3元至6元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、或取代或未取代的5元至12元杂芳基；



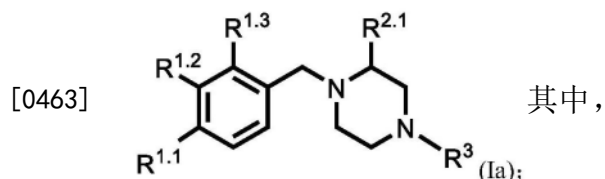
以及

[0459] R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地为氢、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、或取代的 C_6 芳基。

[0460] 实施方案P4. 根据实施方案P1至P3之一所述的化合物，其中

[0461] $R^{2.1}$ 独立地为氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的2元至6元杂烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、或取代或未取代的5元至12元杂芳基。

[0462] 实施方案P5. 根据实施方案P1至P3所述的化合物，其具有下式：



[0464] $R^{2.1}$ 独立地为 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CCH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2$ -杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、或取代或未取代的5元至12元杂芳基。

[0465] 实施方案P6. 根据实施方案P1至P3之一所述的化合物，其中

[0466] $R^{2.1}$ 独立地为氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、或取代或未取代的2元至6元杂烷基。

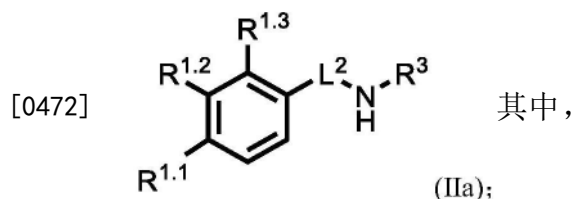
[0467] 实施方案P7. 根据实施方案P1至P3之一所述的化合物，其中

[0468] $R^{2.1}$ 独立地为氢、 R^{20} -取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、或 R^{20} -取代或未取代的2元至6元杂烷基；

[0469] R^{20} 独立地为 $-\text{OH}$ 、 R^{21} -取代或未取代的5元至6元杂环烷基、或 R^{21} -取代或未取代的5元至6元杂芳基；以及

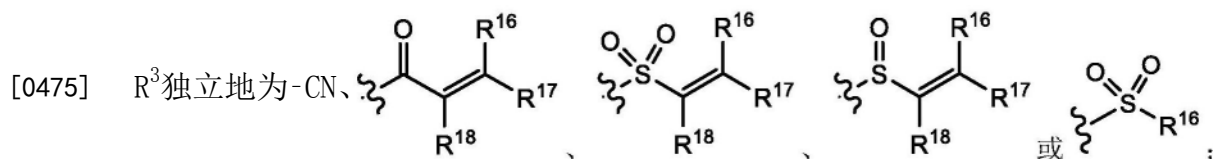
[0470] R^{21} 独立地为氧亚基。

[0471] 实施方案P8. 根据实施方案P1所述的化合物，其具有下式：



[0473] $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 和 $R^{1.3}$ 独立地为氢、卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_nR^{1D}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-SF_5$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的2元至6元杂烷基、或取代或未取代的5元至6元杂芳基；

[0474] L^2 为未取代的 C_1 - C_6 亚烷基；

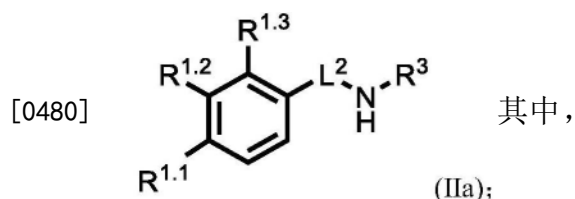


[0476] R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地为氢、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CN$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_7 环烷基、或取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基；

[0477] R^{1A} 、 R^{1B} 和 R^{1D} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{1A} 和 R^{1B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；以及

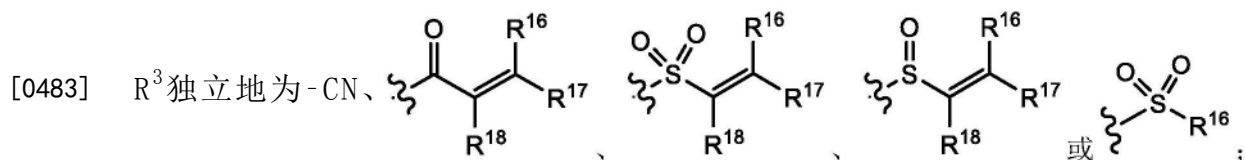
[0478] X 独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。

[0479] 实施方案P9. 根据实施方案P1和P8所述的化合物，其具有下式：



[0481] $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 和 $R^{1.3}$ 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCHF_2$ 、 $-SCH_2F$ 、 $-SCCl_3$ 、 $-SCHCl_2$ 、 $-SCH_2Cl$ 、 $-SCBr_3$ 、 $-SCHBr_2$ 、 $-SCH_2Br$ 、 $-SCI_3$ 、 $-SCHI_2$ 、 $-SCH_2I$ 、 $-SOCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-SF_5$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的2元至6元杂烷基、或取代或未取代的5元至6元杂芳基；

[0482] L^2 为未取代的 C_1 - C_6 亚烷基；



以及

[0484] R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地为氢、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CN$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、或取代的 C_6 芳基。

[0485] 实施方案P10. 根据实施方案P9所述的化合物，其中 L^2 为未取代的正亚丙基或未取

代的正亚丁基。

[0486] 实施方案P11. 根据实施方案P1或P10所述的化合物, 其中

[0487] $R^{1.1}$ 独立地为氢、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCHF_2$ 、 $-SCH_2F$ 、 $-SCCl_3$ 、 $-SCHCl_2$ 、 $-SCH_2Cl$ 、 $-SCBr_3$ 、 $-SCHBr_2$ 、 $-SCH_2Br$ 、 $-SCI_3$ 、 $-SCHI_2$ 、 $-SCH_2I$ 、 $-SOCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-SF_5$ 、烯基、炔基、未取代的甲氧基、未取代的乙氧基、未取代的正丙氧基、未取代的异丙氧基、未取代的正丁氧基、未取代的叔丁氧基、未取代的仲丁氧基、未取代的异丁氧基、或未取代的吡唑基;

[0488] $R^{1.2}$ 独立地为氢、卤素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、或未取代的 C_1 - C_4 烷基; 以及

[0489] $R^{1.3}$ 独立地为氢、卤素、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CN$ 、未取代的甲氧基、未取代的乙氧基、未取代的正丙氧基、未取代的异丙氧基、未取代的正丁氧基、未取代的叔丁氧基、未取代的仲丁氧基、或未取代的异丁氧基。

[0490] 实施方案P12. 根据实施方案P1或P10所述的化合物, 其中

[0491] $R^{1.1}$ 独立地为氢、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SOCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-SF_5$ 、未取代的 C_2 - C_4 烯基、未取代的 C_2 - C_4 炔基、未取代的异丙氧基、或未取代的吡唑基;

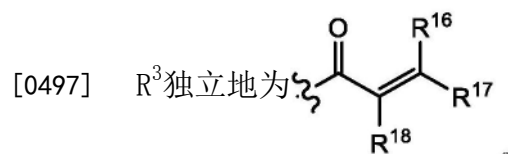
[0492] $R^{1.2}$ 独立地为氢、 $-F$ 、 $-Br$ 或 $-CF_3$; 以及

[0493] $R^{1.3}$ 独立地为氢、 $-F$ 或 $-OCF_3$ 。

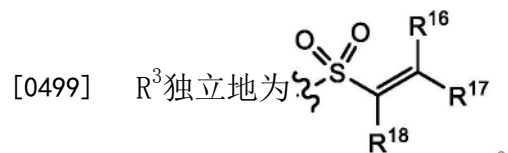
[0494] 实施方案P13. 根据实施方案P1至P12之一所述的化合物, 其中

[0495] R^3 独立地为 $-CN$ 。

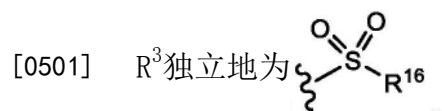
[0496] 实施方案P14. 根据实施方案P1至P12之一所述的化合物, 其中



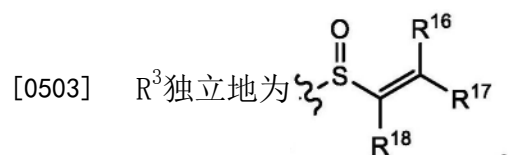
[0498] 实施方案P15. 根据实施方案P1至P12之一所述的化合物, 其中



[0500] 实施方案P16. 根据实施方案P1至P12之一所述的化合物, 其中

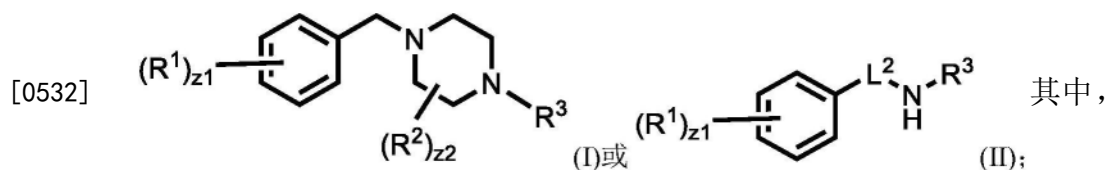


[0502] 实施方案P17. 根据实施方案P1至P12之一所述的化合物, 其中



[0504] 实施方案P18. 根据实施方案P1至P17之一所述的化合物, 其中

- [0505] R^{16} 为氢；
- [0506] R^{17} 独立地为氢、未取代的 C_1 - C_4 烷基、或未取代的 C_3 - C_6 环烷基；以及
- [0507] R^{18} 独立地为氢、未取代的 C_1 - C_4 烷基、或未取代的 C_3 - C_6 环烷基。
- [0508] 实施方案P19.根据实施方案P1至P17之一所述的化合物，其中
- [0509] R^{16} 为氢；
- [0510] R^{17} 独立地为氢或未取代的 C_1 - C_4 烷基；以及
- [0511] R^{18} 独立地为氢或未取代的 C_1 - C_4 烷基。
- [0512] 实施方案P20.根据实施方案P1至P17之一所述的化合物，其中
- [0513] R^{16} 为氢；
- [0514] R^{17} 独立地为氢、未取代的甲基、或未取代的环丙基；以及
- [0515] R^{18} 独立地为氢、未取代的甲基、或未取代的环丙基。
- [0516] 实施方案P21.根据实施方案P1至P17之一所述的化合物，其中
- [0517] R^{16} 为氢；
- [0518] R^{17} 独立地为氢或未取代的甲基；以及
- [0519] R^{18} 独立地为氢或未取代的甲基。
- [0520] 实施方案P22.根据实施方案P1至P17之一所述的化合物，其中
- [0521] R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 为氢。
- [0522] 实施方案P23.一种药物组合物，其包含实施方案P1至P22中任一项所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。
- [0523] 实施方案P24.一种抑制Taspase1蛋白活性的方法，所述方法包括：使Taspase1蛋白与实施方案P1至P22中之一所述的化合物接触。
- [0524] 实施方案P25.一种治疗癌症的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的实施方案P1至P22之一所述的化合物。
- [0525] 实施方案P26.根据实施方案P25所述的方法，其中该癌症是胶质母细胞瘤、黑色素瘤、白血病、淋巴瘤、卵巢癌、肾癌、结肠癌、前列腺癌、肺癌、脑癌或乳腺癌。
- [0526] 实施方案P27.根据实施方案P25所述的方法，其中该癌症对Taspase1抑制敏感。
- [0527] 实施方案P28.一种与实施方案P1至P22之一所述的化合物共价键合的Taspase1蛋白。
- [0528] 实施方案P29.根据实施方案P28所述的Taspase1蛋白，其中该化合物与该蛋白的半胱氨酸残基键合。
- [0529] 实施方案P30.一种与实施方案P1至P22之一所述的化合物共价键合的Taspase蛋白。
- [0530] VII. 另外的实施方案
- [0531] 实施方案1.一种化合物，该化合物具有下式：



- [0533] R^1 独立地为卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-CN$ 、

$-\text{SO}_{\text{n}1}\text{R}^{1\text{D}}$ 、 $-\text{SO}_{\text{v}1}\text{NR}^{1\text{A}}\text{R}^{1\text{B}}$ 、

$-\text{NR}^{1\text{C}}\text{NR}^{1\text{A}}\text{R}^{1\text{B}}$

$-\text{ONR}^{1\text{A}}\text{R}^{1\text{B}}$

$-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{1\text{C}}\text{NR}^{1\text{A}}\text{R}^{1\text{B}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{1\text{A}}\text{R}^{1\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}1}$ 、 $-\text{NR}^{1\text{A}}\text{R}^{1\text{B}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1\text{C}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{1\text{C}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1\text{A}}\text{R}^{1\text{B}}$ 、-

$\text{OR}^{1\text{D}}$ 、 $-\text{NR}^{1\text{A}}\text{SO}_2\text{R}^{1\text{D}}$ 、 $-\text{NR}^{1\text{A}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1\text{C}}$ 、 $-\text{NR}^{1\text{A}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1\text{C}}$ 、 $-\text{NR}^{1\text{A}}\text{OR}^{1\text{C}}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{N}_3$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；两个相邻的 R^1 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；

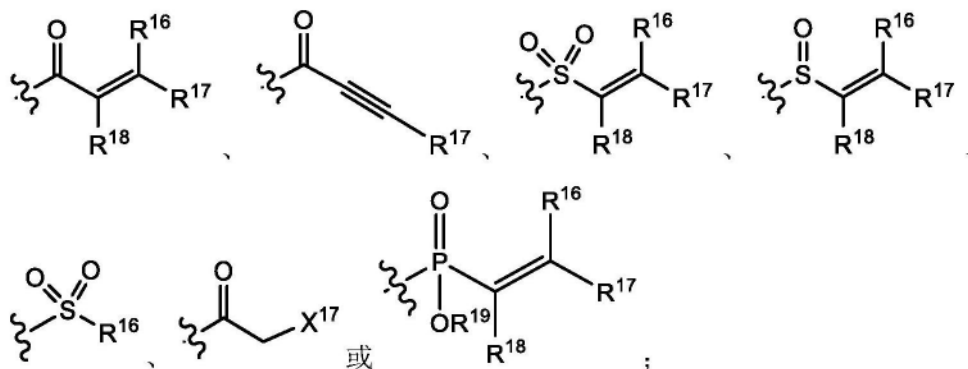
[0534] L^2 为取代或未取代的亚烷基；

[0535] R^2 独立地为氧亚基、卤素、 $-\text{CX}_3^2$ 、 $-\text{CHX}_2^2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^2$ 、 $-\text{OCX}_3^2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^2$ 、 $-\text{OCHX}_2^2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_{\text{n}2}\text{R}^{2\text{D}}$ 、 $-\text{SO}_{\text{v}2}\text{NR}^{2\text{A}}\text{R}^{2\text{B}}$ 、 $-\text{NR}^{2\text{C}}\text{NR}^{2\text{A}}\text{R}^{2\text{B}}$ 、 $-\text{ONR}^{2\text{A}}\text{R}^{2\text{B}}$ 、

$-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{2\text{C}}\text{NR}^{2\text{A}}\text{R}^{2\text{B}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{2\text{A}}\text{R}^{2\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}2}$ 、 $-\text{NR}^{2\text{A}}\text{R}^{2\text{B}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2\text{C}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{2\text{C}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{2\text{A}}\text{R}^{2\text{B}}$ 、-

$\text{OR}^{2\text{D}}$ 、 $-\text{NR}^{2\text{A}}\text{SO}_2\text{R}^{2\text{D}}$ 、 $-\text{NR}^{2\text{A}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{2\text{C}}$ 、 $-\text{NR}^{2\text{A}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2\text{C}}$ 、 $-\text{NR}^{2\text{A}}\text{OR}^{2\text{C}}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{N}_3$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；两个 R^2 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；

[0536] R^3 独立地为 $-\text{CN}$ 、



[0537] 其中 R^{16} 独立地为氢、卤素、 $-\text{CX}_3^{16}$ 、 $-\text{CHX}_2^{16}$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{16}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_{\text{n}16}\text{R}^{16\text{A}}$ 、 $-\text{SO}_{\text{v}16}\text{NR}^{16\text{A}}\text{R}^{16\text{B}}$ 、 $-\text{NHNR}^{16\text{A}}\text{R}^{16\text{B}}$ 、

$-\text{ONR}^{16\text{A}}\text{R}^{16\text{B}}$

$-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNR}^{16\text{A}}\text{R}^{16\text{B}}$

$-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{16\text{A}}\text{R}^{16\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}16}$ 、 $-\text{NR}^{16\text{A}}\text{R}^{16\text{B}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{16\text{A}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{16\text{A}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16\text{A}}\text{R}^{16\text{B}}$ 、 $-\text{OR}^{16\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{16\text{A}}\text{SO}_2$

$\text{R}^{16\text{B}}$ 、 $-\text{NR}^{16\text{A}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16\text{B}}$ 、 $-\text{NR}^{16\text{A}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16\text{B}}$ 、 $-\text{NR}^{16\text{A}}\text{OR}^{16\text{B}}$ 、 $-\text{OCX}_3^{16}$ 、 $-\text{OCHX}_2^{16}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^{16}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基；

[0538] R^{17} 独立地为氢、卤素、 $-\text{CX}_3^{17}$ 、 $-\text{CHX}_2^{17}$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{17}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_{\text{n}17}\text{R}^{17\text{A}}$ 、 $-\text{SO}_{\text{v}17}\text{NR}^{17\text{A}}\text{R}^{17\text{B}}$ 、 $-\text{NHNR}^{17\text{A}}\text{R}^{17\text{B}}$ 、

$-\text{ONR}^{17\text{A}}\text{R}^{17\text{B}}$

$-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNR}^{17\text{A}}\text{R}^{17\text{B}}$

$-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{17\text{A}}\text{R}^{17\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}17}$ 、 $-\text{NR}^{17\text{A}}\text{R}^{17\text{B}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17\text{A}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{17\text{A}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17\text{A}}\text{R}^{17\text{B}}$ 、 $-\text{OR}^{17\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{17\text{A}}\text{SO}_2$

$\text{R}^{17\text{B}}$ 、 $-\text{NR}^{17\text{A}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17\text{B}}$ 、 $-\text{NR}^{17\text{A}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17\text{B}}$ 、 $-\text{NR}^{17\text{A}}\text{OR}^{17\text{B}}$ 、 $-\text{OCX}_3^{17}$ 、 $-\text{OCHX}_2^{17}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^{17}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代

或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基；

[0539] R^{18} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{18}_3$ 、 $-CHX^{18}_2$ 、 $-CH_2X^{18}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n18}R^{18A}$ 、 $-SO_{v18}NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-NHN R^{18A}R^{18B}$ 、

$-ONR^{18A}R^{18B}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{18A}R^{18B}$ 、 $-NHC(O)NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-N(O)_{m18}$ 、 $-NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-C(O)R^{18A}$ 、 $-C(O)-OR^{18A}$ 、 $-C(O)NR^{18A}R^{18B}$ 、 $-OR^{18A}$ 、 $-NR^{18A}SO_2$

R^{18B} 、 $-NR^{18A}C(O)R^{18B}$ 、 $-NR^{18A}C(O)OR^{18B}$ 、 $-NR^{18A}OR^{18B}$ 、 $-OCX^{18}_3$ 、 $-OCHX^{18}_2$ 、 $-OCH_2X^{18}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基；

[0540] R^{19} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{19}_3$ 、 $-CHX^{19}_2$ 、 $-CH_2X^{19}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n19}R^{19A}$ 、 $-SO_{v19}NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-NHN R^{19A}R^{19B}$ 、

$-ONR^{19A}R^{19B}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{19A}R^{19B}$ 、 $-NHC(O)NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-N(O)_{m19}$ 、 $-NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-C(O)R^{19A}$ 、 $-C(O)-OR^{19A}$ 、 $-C(O)NR^{19A}R^{19B}$ 、 $-OR^{19A}$ 、 $-NR^{19A}SO_2$

R^{19B} 、 $-NR^{19A}C(O)R^{19B}$ 、 $-NR^{19A}C(O)OR^{19B}$ 、 $-NR^{19A}OR^{19B}$ 、 $-OCX^{19}_3$ 、 $-OCHX^{19}_2$ 、 $-OCH_2X^{19}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基；

[0541] R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{16A} 、 R^{16B} 、 R^{17A} 、 R^{17B} 、 R^{18A} 、 R^{18B} 、 R^{19A} 和 R^{19B} 独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{1A} 和 R^{1B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{2A} 和 R^{2B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{16A} 和 R^{16B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{17A} 和 R^{17B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{18A} 和 R^{18B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{19A} 和 R^{19B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；

[0542] X 、 X^1 、 X^2 、 X^{16} 、 X^{17} 、 X^{18} 、和 X^{19} 独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ ；

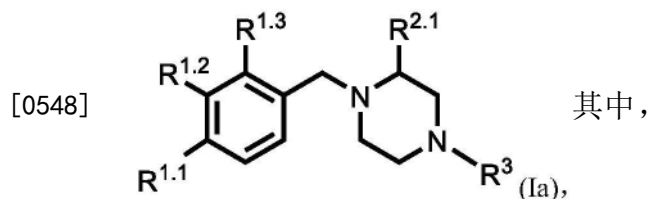
[0543] $n1$ 、 $n2$ 、 $n16$ 、 $n17$ 、 $n18$ 和 $n19$ 独立地为 0 至 4 的整数；

[0544] $m1$ 、 $m2$ 、 $m16$ 、 $m17$ 、 $m18$ 、 $m19$ 、 $v1$ 、 $v2$ 、 $v16$ 、 $v17$ 、 $v18$ 和 $v19$ 独立地为 1 或 2；

[0545] $z1$ 为 0 至 5 的整数；以及

[0546] $z2$ 为 0 至 8 的整数。

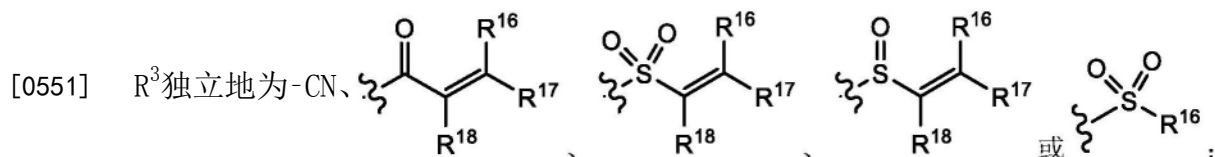
[0547] 实施方案 2. 根据实施方案 1 所述的化合物，其具有下式：



[0549] $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 和 $R^{1.3}$ 独立地为氢、卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{1D}$ 、 $-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-OR^{1D}$ 、 $-SF_5$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 2 元至 6 元杂

烷基、或取代或未取代的5元至6元杂芳基；

[0550] $R^{2.1}$ 独立地为氢、氧亚基、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 CHCl_2 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{N}_3$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的2元至6元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3元至6元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、或取代或未取代的5元至12元杂芳基；

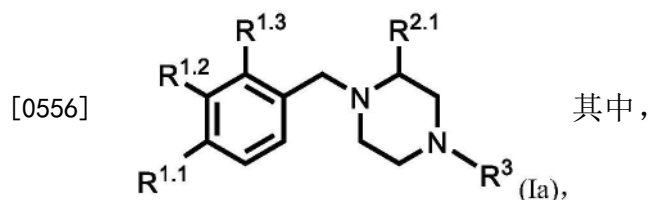


[0552] R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地为氢、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 CHCl_2 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_7 环烷基、或取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基；

[0553] R^{1A} 、 R^{1B} 和 R^{1D} 独立地为氢、 $-\text{CX}_3$ 、 $-\text{CHX}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{1A} 和 R^{1B} 取代基可以任选连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；和

[0554] X 独立地为 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 或 $-\text{I}$ 。

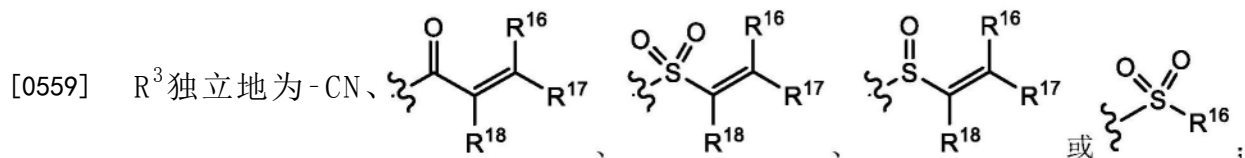
[0555] 实施方案3. 根据实施方案1至2之一所述的化合物，其具有下式：



[0557] $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 和 $R^{1.3}$ 独立地为氢、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 CHCl_2 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SCHF}_2$ 、 $-\text{SCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{SCCl}_3$ 、 $-\text{SCHCl}_2$ 、 $-\text{SCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{SCBr}_3$ 、 $-\text{SCHBr}_2$ 、 $-\text{SCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{SCI}_3$ 、 $-\text{SCHI}_2$ 、 $-\text{SCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{SOCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的2元至6元杂烷基、或取代或未取代的5元至6元杂芳基；

[0558] $R^{2.1}$ 独立地为氢、氧亚基、卤素、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 CHCl_2 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCl}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{N}_3$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的2元至6元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3元至6元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、或取代或未

取代的5元至12元杂芳基；



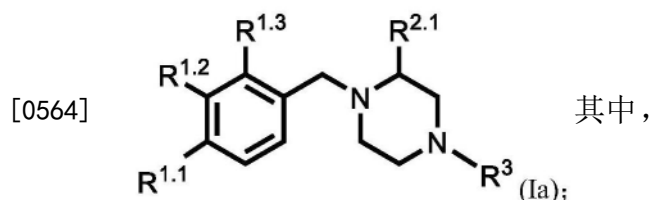
以及

[0560] R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地为氢、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-CN、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、或取代的C₆芳基。

[0561] 实施方案4. 根据实施方案1至3之一所述的化合物，其中

[0562] $R^{2.1}$ 独立地为氢、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的2元至6元杂烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的5元至12元杂芳基。

[0563] 实施方案5. 根据实施方案1至3之一所述的化合物，其具有下式：



[0565] $R^{2.1}$ 独立地为-CH₂O-CH₂CCH₃、-CH₂O-CH₂CN、-CH₂O-CH₂-杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的5元至12元杂芳基。

[0566] 实施方案6. 根据实施方案1至3之一所述的化合物，其中

[0567] $R^{2.1}$ 独立地为氢、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的2元至6元杂烷基。

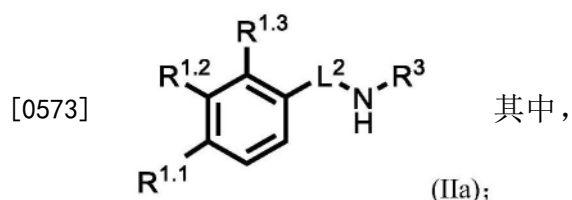
[0568] 实施方案7. 根据实施方案1至3之一所述的化合物，其中

[0569] $R^{2.1}$ 独立地为氢、 R^{20} -取代或未取代的C₁-C₆烷基、或 R^{20} -取代或未取代的2元至6元杂烷基；

[0570] R^{20} 独立地为-OH、 R^{21} -取代或未取代的5元至6元杂环烷基、或 R^{21} -取代或未取代的5元至6元杂芳基；以及

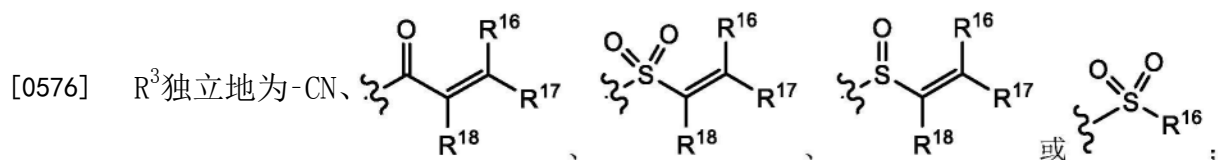
[0571] R^{21} 独立地为氧亚基。

[0572] 实施方案8. 根据实施方案1所述的化合物，其具有下式：



[0574] $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 和 $R^{1.3}$ 独立地为氢、卤素、-CX¹₃、-CHX¹₂、-CH₂X¹、-OCX¹₃、-OCH₂X¹、-OCHX¹₂、-CN、-SO_nR^{1D}、-NR^{1A}R^{1B}、-OR^{1D}、-SF₅、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的2元至6元杂烷基、或取代或未取代的5元至6元杂芳基；

[0575] L²为未取代的C₁-C₆亚烷基；

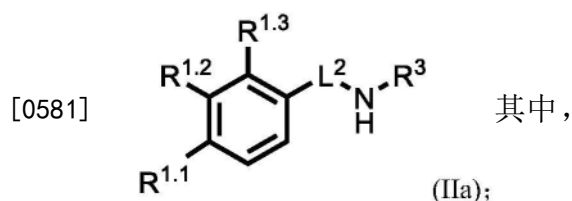


[0577] R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地为氢、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-Cl₃、CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-CN、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₇环烷基、或取代或未取代的C₆-C₁₂芳基；

[0578] R^{1A} 、 R^{1B} 和 R^{1D} 独立地为氢、-CX₃、-CHX₂、-CH₂X、-CN、-OH、-COOH、-CONH₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基；与同一氮原子键合的 R^{1A} 和 R^{1B} 取代基可以任选地连接以形成取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；以及

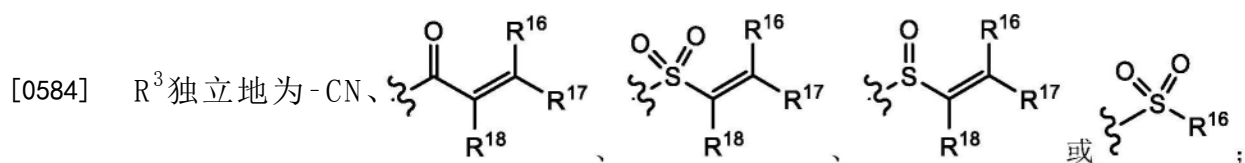
[0579] X独立地为-F、-Cl、-Br或-I。

[0580] 实施方案9. 根据实施方案1或8所述的化合物，其具有下式：



[0582] $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 和 $R^{1.3}$ 独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-Cl₃、CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-CN、-SH、-SCH₃、-SCF₃、-SCHF₂、-SCH₂F、-SCCl₃、-SCHCl₂、-SCH₂Cl、-SCBr₃、-SCHBr₂、-SCH₂Br、-SCI₃、-SCHI₂、-SCH₂I、-SOCH₃、-SO₂CH₃、-NH₂、-NHCH₃、-OH、-SF₅、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的2元至6元杂烷基、或取代或未取代的5元至6元杂芳基；

[0583] L^2 为未取代的C₁-C₆亚烷基；



以及

[0585] R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地为氢、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-Cl₃、CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-CN、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、或取代的C₆芳基。

[0586] 实施方案10. 根据实施方案9所述的化合物，其中 L^2 为未取代的正亚丙基或未取代的正亚丁基。

[0587] 实施方案11. 根据实施方案2或10所述的化合物，其中

[0588] $R^{1.1}$ 独立地为氢、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-CN、-SH、-SCH₃、-SCF₃、-SCHF₂、-SCH₂F、-SCCl₃、-SCHCl₂、-

SCH₂Cl、-SCBr₃、-SCHBr₂、-SCH₂Br、-SCI₃、-SCHI₂、-SCH₂I、-SOCH₃、-SO₂CH₃、-NH₂、-NHCH₃、-OH、-SF₅、烯基、炔基、未取代的甲氧基、未取代的乙氧基、未取代的正丙氧基、未取代的异丙氧基、未取代的正丁氧基、未取代的叔丁氧基、未取代的仲丁氧基、未取代的异丁氧基、或未取代的吡啶基；

[0589] R^{1,2}独立地为氢、卤素、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、或未取代的C₁-C₄烷基；以及

[0590] R^{1,3}独立地为氢、卤素、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-CN、未取代的甲氧基、未取代的乙氧基、未取代的正丙氧基、未取代的异丙氧基、未取代的正丁氧基、未取代的叔丁氧基、未取代的仲丁氧基、或未取代的异丁氧基。

[0591] 实施方案12. 根据实施方案2或10所述的化合物，其中

[0592] R^{1,1}独立地为氢、-OCF₃、-CN、-SCH₃、-SCF₃、-SOCH₃、-SO₂CH₃、-NHCH₃、-SF₅、未取代的C₂-C₄烯基、未取代的C₂-C₄炔基、未取代的异丙氧基、或未取代的吡啶基；

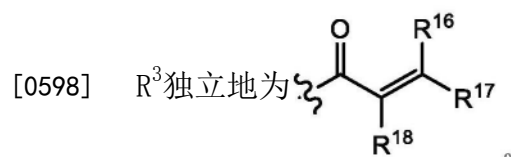
[0593] R^{1,2}独立地为氢、-F、-Br或-CF₃；以及

[0594] R^{1,3}独立地为氢、-F或-OCF₃。

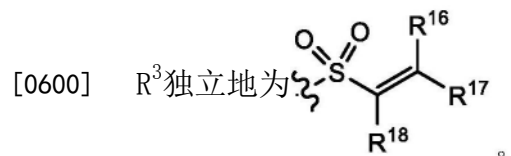
[0595] 实施方案13. 根据实施方案1至12之一所述的化合物，其中

[0596] R³独立地为-CN。

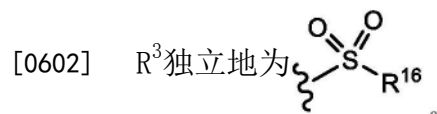
[0597] 实施方案14. 根据实施方案1至12之一所述的化合物，其中



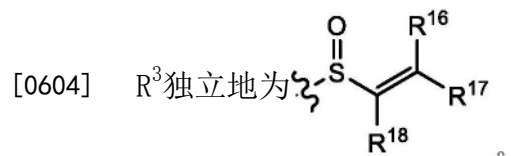
[0599] 实施方案15. 根据实施方案1至12之一所述的化合物，其中



[0601] 实施方案16. 根据实施方案1至12之一所述的化合物，其中



[0603] 实施方案17. 根据实施方案1至12之一所述的化合物，其中



[0605] 实施方案18. 根据实施方案1至17之一所述的化合物，其中

[0606] R¹⁶为氢；

[0607] R¹⁷独立地为氢、未取代的C₁-C₄烷基、或未取代的C₃-C₆环烷基；以及

[0608] R¹⁸独立地为氢、未取代的C₁-C₄烷基、或未取代的C₃-C₆环烷基。

[0609] 实施方案19.根据实施方案1至17之一所述的化合物,其中

[0610] R¹⁶为氢；

[0611] R^{17} 独立地为氢或未取代的 C_1 - C_4 烷基;以及

[0612] R¹⁸独立地为氢或未取代的C₁-C₄烷基。

[0613] 实施方案20.根据实施方案1至17之一所述的化合物,其中

[0614] R^{16} 为氢；

[0615] R¹⁷独立地为氢、未取代的甲基、或未取代的环丙基;以及

[0616] R¹⁸独立地为氢、未取代的甲基、或未取代的环丙基。

[0617] 实施方案21.根据实施方案1至17之一所述的化合物,其中

[0618] R^{16} 为氢；

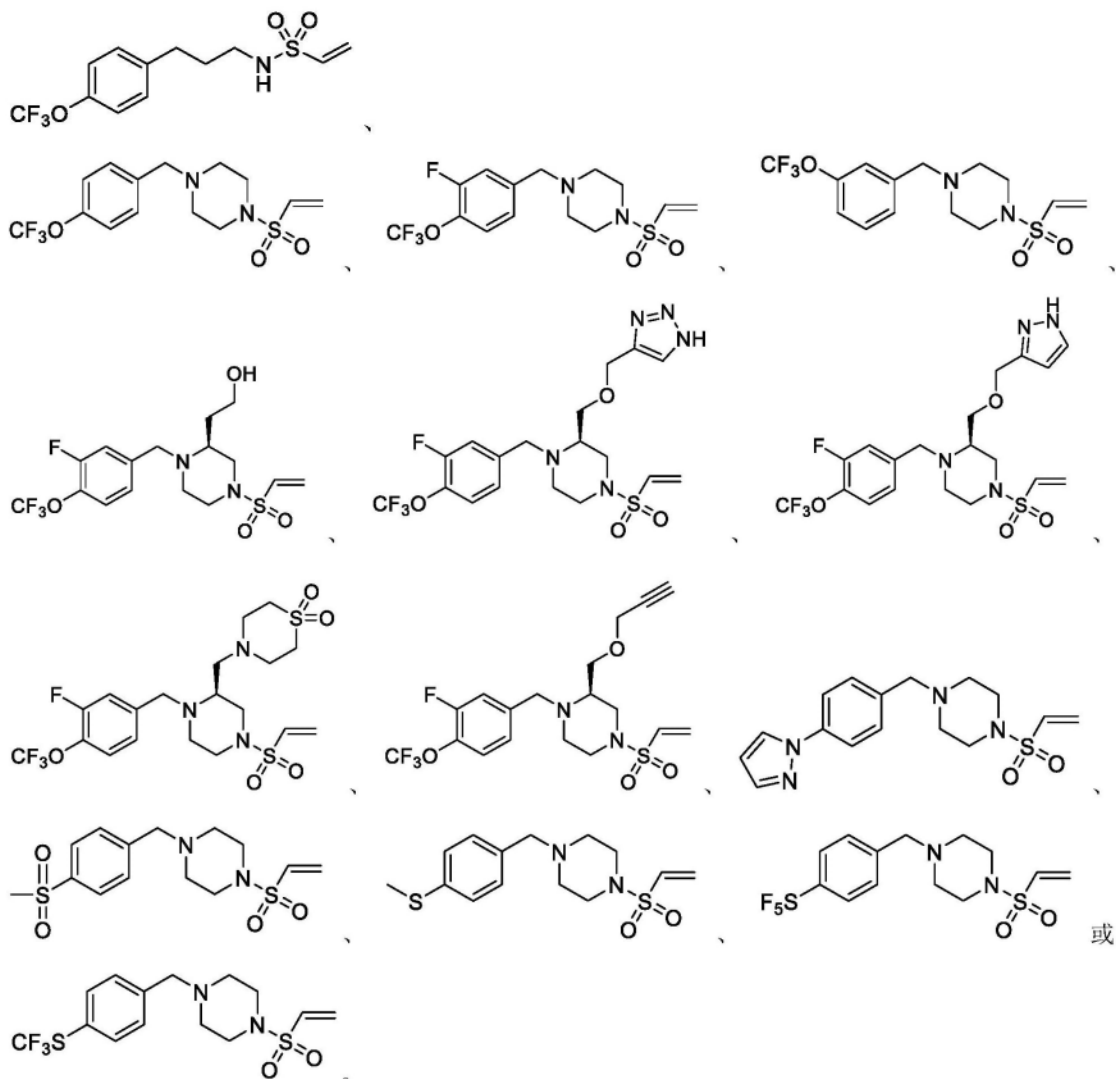
[0619] R^{17} 独立地为氢或未取代的甲基;以及

[0620] R¹⁸独立地为氢或未取代的甲基。

[0621] 实施方案22.根据实施方案1至17之一所述的化合物,其中

[0622] R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 为氢。

[0623] 实施方案23. 根据实施方案1所述的化合物,其具有下式:



[0624] 实施方案24.一种药物组合物,该药物组合物包含实施方案1至23中任一项所述的

化合物和药学上可接受的赋形剂。

[0625] 实施方案25.一种抑制Taspase1蛋白活性的方法,所述方法包括:使Taspase1蛋白与实施方案1至23之一所述的化合物接触。

[0626] 实施方案26.一种治疗癌症的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的实施方案1至23之一所述的化合物。

[0627] 实施方案27.根据实施方案26所述的方法,其中该癌症是胶质母细胞瘤、黑色素瘤、白血病、淋巴瘤、卵巢癌、肾癌、结肠癌、前列腺癌、肺癌、脑癌或乳腺癌。

[0628] 实施方案28.根据实施方案26所述的方法,其中该癌症对Taspase1抑制敏感。

[0629] 实施方案29.一种与实施方案1至23之一所述的化合物共价键合的Taspase1蛋白。

[0630] 实施方案30.根据实施方案29所述的Taspase1蛋白,其中该化合物与该蛋白的半胱氨酸残基键合。

[0631] 实施方案31.一种与实施方案1至23之一所述的化合物共价键合的Taspase蛋白。

[0632] 实施方案32.实施方案1至23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗癌症的方法的用途,包括向有此需要的受试者施用有效量的该化合物。

[0633] 实施方案33.根据实施方案32所述的用途的化合物,其中该癌症是胶质母细胞瘤、黑色素瘤、白血病、淋巴瘤、卵巢癌、肾癌、结肠癌、前列腺癌、肺癌、脑癌或乳腺癌。

[0634] 实施方案34.根据实施方案32所述的用途的化合物,其中该癌症对Taspase1抑制敏感。

[0635] 实施例

[0636] 实施例1:Taspase1抑制剂的优化

[0637] Taspase1是一种独特的蛋白酶,首先由詹姆斯·谢(James Hsieh)教授表征,其含有苏氨酸残基作为活性位点亲核试剂,并在天冬氨酸残基后切割底物。^{3,4}它在许多液体和实体恶性肿瘤中过表达,被称为“非癌基因成癌”蛋白酶。^{1,2}Taspase1的主要底物包括主细胞、表观遗传调节蛋白MLL和调节细胞周期的核蛋白转录因子(TF) IIA家族。^{5,6}Taspase1缺失破坏体外人癌细胞系的增殖,并减少几种侵袭性肿瘤类型的肿瘤异种移植模型的生长。²Taspase1在多种癌细胞系中过表达并且Taspase1缺失使胶质母细胞瘤和黑色素瘤细胞对化疗诱导的细胞凋亡敏感。⁷其他证据表明,在体外和体内HepG2肝细胞癌转移模型中,Taspase1通过MLL的蛋白水解在侵袭和转移中发挥关键作用。⁸Taspase1缺失抑制HER2驱动的乳腺肿瘤和EGFR驱动的肺癌(包括耐药性、EGFR-T790M突变肿瘤)的发展。因此,生长因子驱动的耐药癌症代表了Taspase1抑制剂的有前景的临床适应症。

[0638] 可选的使用系链筛选的命中发现方法,受成功的先导化合物靶向KRAS G12C的启发,^{9,10}以靶向Taspase1底物结合槽中非催化半胱氨酸残基的选择性共价修饰,伴随着扩展蛋白质晶体学的努力,以推动基于结构的设计优化策略这种方法产生了第一个也是唯一已知的强效Taspase1抑制剂。

[0639] 化学优化和生物检测的迭代过程导致发现了21种共价抑制剂,其生化IC₅₀<100nM并增加基于细胞的效力,目前能够研究代表临床相关模型的细胞系中的Taspase1抑制。

[0640] Taspase1抑制剂的设计受益于描述抑制剂结合模式的X射线共结构,产生具有改善的靶向细胞功效的分子,包括抑制增殖。

[0641] 晶体学工作支持基于结构的药物设计,其中抑制剂(共价和非共价)的共晶体结构

与截短的Taspase1结合为双链或单链循环置换蛋白,通过识别区域来告知SAR策略另外的相互作用可能增加效力。

[0642] 显示~20nM Taspase1抑制的带有弹头的哌嗪化合物已显示出机制上的细胞活性。基于质谱的系链测定证实了该酶在C293处的特异性、浓度依赖性共价修饰。大多数抑制剂对Taspase1突变体的抑制作用很小,缺乏靶向半胱氨酸(C293A),表明大部分效力是由于共价性。尽管如此,特异性SAR趋势表明结合位点相互作用有效地调节抑制。主要的优化目标是增加口袋占用率,从而减少对反应性乙烯基磺酰胺弹头的依赖。这基本上是由与催化苏氨酸(T234)相邻的Taspase1结合的抑制剂的可用共晶结构指导的。

[0643] 在努力优化结合相互作用的同时,本团队还齐心协力探索获批药物和临床候选药物中使用的反应性较低的化学部分。新的亲电试剂旨在提供适当的间距以与Cys293或催化苏氨酸反应,并使用已知可有效抑制Taspase1的哌嗪替代物进行评价。目前尚没有与催化苏氨酸共价相互作用的化合物显示出对Taspase1的抑制,但具有替代半胱氨酸反应性弹头的化合物显示出对酶的低微摩尔抑制。

[0644] 最有效的共价抑制剂接近酶测定灵敏度限值。为了扩展该测定,还在6.6mM GSH作为非特异性但生理相关的硫醇竞争剂的存在下测试化合物。选定的类似物,尤其是那些具有哌嗪取代的类似物(SMDC128),在6.6mM GSH的存在下表现出较小的下降,预示对细胞内抗氧化剂的敏感性较低,并且具有更好的细胞活性前景。

[0645] 该系列中的另外30种化合物在监测Taspase1底物切割的基于细胞的测定中显示出剂量依赖性活性(EC_{50} 小于40 μ M)(图3A)。化合物(例如SMDC069)更优效;通过细胞中的免疫印迹证实了荧光测量的活性。密切相关的Taspase1无活性对照类似物保留了乙烯基磺酰胺亲电体SMDC723,它对细胞中的底物切割没有抑制作用,这表明基于细胞的活性不仅由弹头驱动,而是需要与细胞中的Taspase1特异性结合相互作用,如它在生化酶测定中起作用。

[0646] 细胞与生化效力的比率可能有所不同,这可能是由于乙烯基磺酰胺弹头与胞质溶胶组分(如GSH)的反应。我们用类似物(例如SMDC069)缩小基于酶与基于细胞的活性之间的差距,与用SMDC689下降~200倍相比,细胞与生化效力的比为~30倍。

[0647] 使用具有增加的靶向细胞活性测定的化合物,现在可以检查细胞生长的抑制。Taspase1 shRNA敲低在特定癌细胞系中产生靶标特异性细胞生长减少。我们检测了抑制剂是否可以通过用不同剂量的SMDC069、SMDC689和非活性对照处理细胞单层以及相同的弹头来对这些结果进行表型复制。如图3B显示SMDC069降低72h后EGFR突变PC9肺癌细胞的活力, IC_{50} 为~2 μ M,并且证明了相对于较弱Taspase1抑制剂的改善。

[0648] 体外实验显示亲电哌嗪类化合物具有均一优异的溶解性和渗透性,无外排倾向。大多数实施例显示出中等至良好的微粒体稳定性。结合改进的细胞数据,这表明未来发现值得在体内检测的抑制剂很有希望。

[0649] 表1.Taspase1抑制剂的活性表,如本文所述。

[0650]

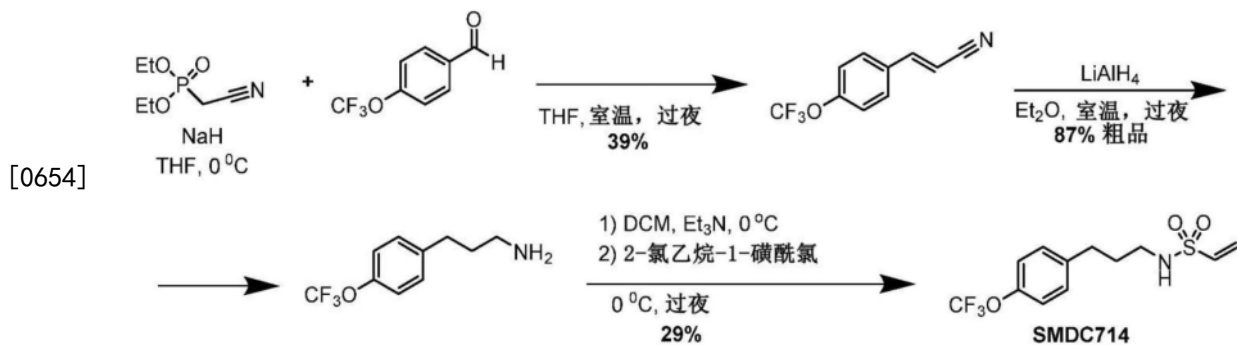
化合物	*生化 IC ₅₀ (nM)		LC-MS DR ₅₀ (nM)	K _i (μ M)	k _{inact} (s ⁻¹)	DFPR EC ₅₀ (μ M)
	无 GSH	+ 6.6 mM GSH				
SMDC967	168 (22) +/- 56	n/a	637 (3)	6.02 (1)	0.011 (1)	X
SMDC687	51 (73) +/- 48	661 (14) +/- 158	129 (3)	32.9 (5) +/- 11.2	0.028 (5) +/- 0.002	11.8 (18) +/- 6.2
SMDC069	17 (6) +/- 6	273 (3) +/- 83	47 (3)	23.2 (1)	0.082 (1)	2.6 (4) +/- 2.6
SMDC203	22 (3) +/- 10	237 (3) +/- 49	287 (3)	27.7 (1)	0.048 (1)	1.8 (2) +/- 0.7
SMDC883	26 (6) +/- 9	340 (2) +/- 42	84 (3)	64.3 (1)	0.037 (1)	7.5 (1)
SMDC275	27 (3) +/- 9	420 (3) +/- 98	76 (3)	X	X	X
**SMDC723	40 x 10 ³ (1)	n/a	73,620 (3)	X	X	> 40 (1)
* 5FAM/QXL520 荧光染料; * **SMDC723 = 细胞毒性研究的阴性对照						

[0651] 表2. 另外的Taspase1抑制剂活性, 如本文所述。

[0652]

化合物	PC9 [肺] (μ M)	H1975 [肺] (μ M)	MDA-MB-231 [乳腺] (μ M)
SMDC069	2.5 (L3) 8.5 (L4)	2.1 (L3) 7.4 (L4)	3.2 (L3) ~ 13 (L4)
SMDC203	10.5 (L2)	8.1 (L2)	~ 13 (L2)
SMDC275	3.5 (L1)	2.6 (L1)	4.3 (L1)
SMDC723 阴性对照	~ 22 (L1)	~ 20 (L1)	~ 37 (L1)

[0653] 我们建议使用新的结构信息, 特别是与全长Taspase1结合的化合物的共晶结构, 进一步优化当前的共价和非共价支架, 以建立非共价相互作用并通过使用替代弹头降低反应性。在未来, 我们计划进一步提高我们目前同类最佳抑制剂的基于细胞的效力, 保持可接受的溶解度、渗透性和微粒体稳定性特性, 并开始在POC体内模型中评价优化的化合物, 这些化合物对上述Taspase敏感。

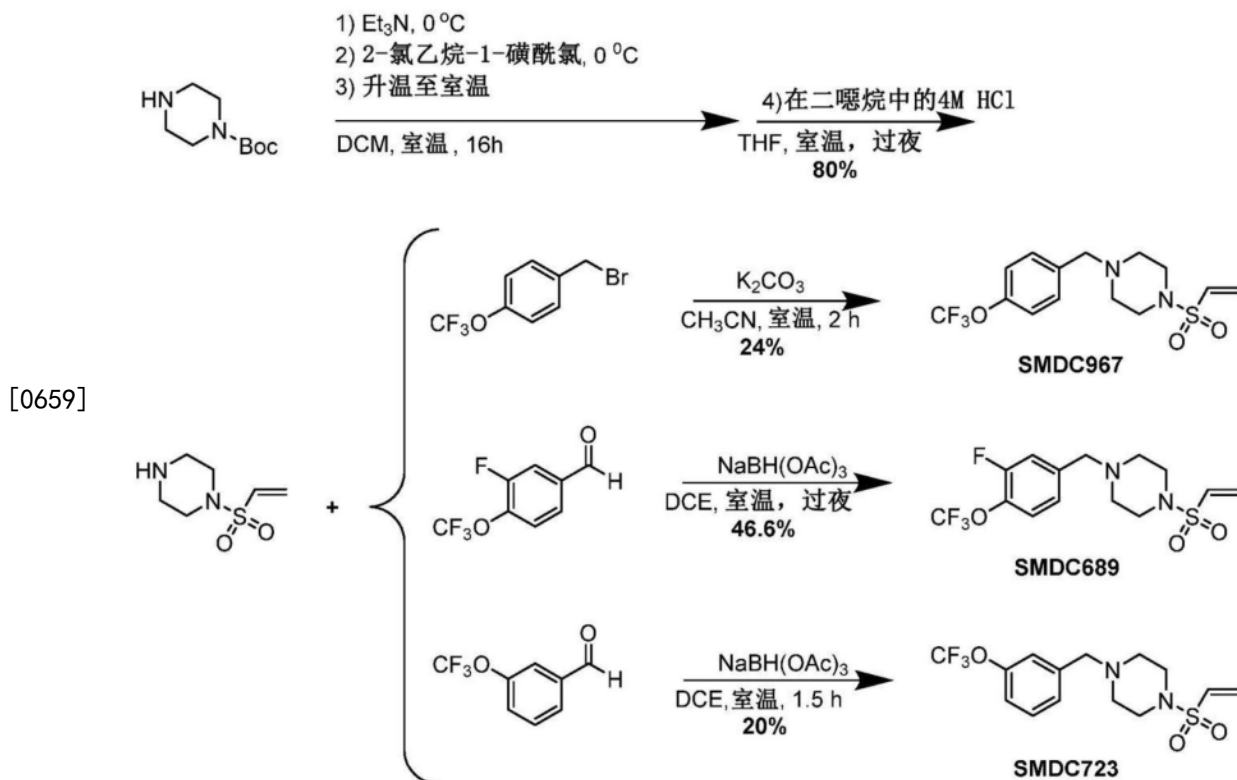


[0655] 方案3:SMDC714的合成。

[0656] [4-(三氟甲氧基)苯基]丙-2-烯腈:按照引用的参考文献的程序(适用于第1和2部分),将在矿物油中的氢化钠60%分散液(0.558g, 14.0mmol 1.00eq)溶解于干燥四氢呋喃(17ml)并在干燥氩气下于冰浴中搅拌。加入氰基甲基膦酸二乙酯(2.25ml, 14.0mmol, 1.00eq)。加入4-(三氟甲氧基)苯甲醛(1.99ml, 14.0mmol, 1.00eq)的四氢呋喃(5ml)溶液。搅拌反应并使其升温至室温过夜。反应用水淬灭,并且反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配,水层萃取两次。合并的有机层是有机相,用盐水和硫酸钠干燥、倾析、浓缩,得到残留物,将其溶解于10:1己烷醚中并加入己烷直至20:1,结晶得到纯中间体(1.18g, 5.55mmol),收率为39%,其直接用于下一步反应。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 5.88 (d, J=16.58Hz, 1H) 7.26 (d, J=8.67Hz, 2H) 7.40 (d, J=16.58Hz, 1H) 7.45-7.55 (m, 2H)。

[0657] 3-[4-(三氟甲氧基)苯基]丙-1-胺:将氢化铝锂(304mg, 8.02mmol, 3.20eq)悬浮于干燥乙醚(15ml)中,在干燥氩气下搅拌。将其加热至50°C,并用注射器逐滴加入[4-(三氟甲氧基)苯基]丙-2-烯腈(534mg, 2.51mmol, 1eq)在乙醚(5ml)中的溶液。继续加热1.5小时,将反应冷却至室温并搅拌过夜。通过在冰浴中缓慢加入水(5ml)然后加入1M NaOH(10ml)来淬灭反应。将混合物与乙酸乙酯一起剧烈搅拌0.5小时,分配,并且水层再用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机物用盐水干燥,然后经硫酸钠干燥、过滤并浓缩,得到粗品3-[4-(三氟甲氧基)苯基]丙-1-胺(481mg, 2.19mmol),收率为87%,粗品用于下一步。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.64-1.76 (m, 2H) 2.55-2.63 (m, 2H) 2.66 (t, J=7.06Hz, 2H) 7.03-7.11 (m, 2H) 7.11-7.17 (m, 2H)。

[0658] [4-(三氟甲氧基)苯基]丙基}乙烯-1-磺酰胺(SMDC714):将3-[4-(三氟甲氧基)苯基]丙-1-胺(74.1mg, 0.385mmol, 1.00eq)溶解于DCM(4mL)中并冷却至0°C。用三甲胺(2.00当量)处理反应混合物。向其中加入98.0% 2-氯乙磺酰氯(1.0当量)。将反应混合物在冷却下搅拌2h。然后在0°C下加入三甲胺(2当量)。将反应物搅拌2h。蒸发反应混合物并上样于12g Silicycle柱上,以在己烷中0-30%乙酸乙酯的梯度,得到产物(34.8mg, 0.113mmol),收率为29%。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.79-1.94 (m, 2H) 2.63-2.73 (m, 2H) 3.04 (q, J=6.84Hz, 2H) 4.68 (t, J=5.93Hz, 1H) 5.94 (d, J=9.80Hz, 1H) 6.23 (d, J=16.58Hz, 1H) 6.51 (dd, J=16.48, 9.89Hz, 1H) 7.08-7.16 (m, 2H) 7.16-7.24 (m, 2H); ¹³C NMR (75MHz, 氯仿-d) δ ppm 31.45, 31.99, 42.33, 121.10, 122.20, 126.89, 129.66, 135.76, 139.63, 147.62; ¹⁹F NMR (282MHz, 甲醇-d₄) δ ppm -57.93 (s, 1F); LCMS (ESI+) m/z 310.30 (M+H)⁺。



[0660] 方案4: SMDC967、SMDC689、SMDC723的合成。

[0661] 1-(乙烯磺酰基)哌嗪盐酸盐: 将N-Boc哌嗪(10.0g, 53.7mmol, 1.0eq)溶解于CH₂Cl₂(400mL, 0.13M), 并加入Et₃N(20mL, 214mmol, 4.0eq)。将混合物在冰浴中冷却至0°C并加入2-氯乙烷磺酰氯(7.86mL, 75.2mmol, 1.4eq)。在加入完成后, 使反应混合物升温到室温并搅拌16小时。将反应用H₂O稀释并用CH₂Cl₂萃取(x3)。合并的有机层用饱和NaCl水溶液洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。粗物质在二氧化硅上纯化(0-70%梯度的EtOAc的己烷溶液)。¹H NMR(400MHz, MeOD): δ6.64(dd, 1H, J=10.0, 16.5Hz), 6.19(d, 1H, J=16.5Hz), 6.13(d, 1H, J=10.0Hz), 3.52(4H, t, J=4.78Hz), 3.10(4H, t, J=5.2Hz), 1.46(s, 9H)。

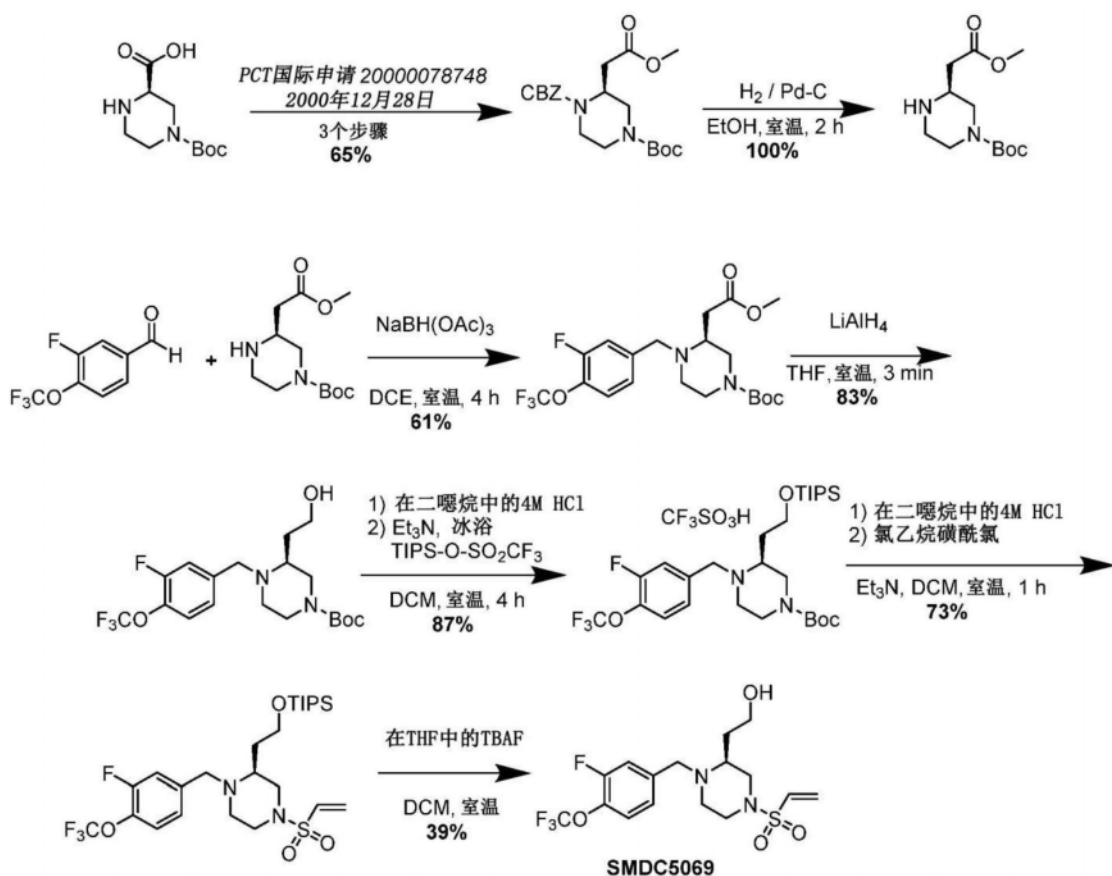
[0662] 将该物质溶解于THF(~200mL)中, 加入4M HCl的二噁烷溶液(134mL, 537mmol, 10eq), 并使反应在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物真空浓缩并在低压下干燥, 得到9.11g(收率为80%, 经2步)的1-(乙烯磺酰基)哌嗪盐酸盐, 为灰白色粉末, 其无需进一步纯化即可使用。¹H NMR(400MHz, MeOD): δ6.72(dd, 1H, J=10.0, 16.5Hz), 6.27(d, 1H, J=16.5Hz), 6.21(d, 1H, J=10.0Hz), 3.44-3.40(m, 4H), 3.36-3.30(m, 4H); MS(ES): m/z 177.1 [M+H]⁺

[0663] 1-(乙烯磺酰基)-4-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]哌嗪(SMDC967): 将1-(乙烯磺酰基)哌嗪盐酸盐(122mg, 0.6mmol, 1.0当量)悬浮于带隔垫的20小瓶中的普通未干燥试剂级乙腈(3mL)中, 加入碳酸钾(159mg, 1.1mmol, 2.0当量), 然后加入4-(三氟甲氧基)苄基溴(97μL, 0.6mmol, 1.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌2小时, 通过硅藻土过滤, 浓缩, 溶解于少量二氯甲烷中并在12g Silicycle柱上以0-100%乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱。产物通过HPLC 30-80%甲醇(0.05%甲酸两者)水溶液经12min(总共18min)进一步纯化, 得到产物(49mg, 0.1mmol), 收率为24%, 为透明油状物。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δppm 2.39-2.72(m, 4H) 3.10-3.27(m, 4H) 3.55(s, 2H) 6.06(d, J=9.98Hz, 1H) 6.25(d, J=16.58Hz, 1H) 6.44

(dd, $J=16.58, 9.80\text{Hz}$, 1H) 7.17 (m, $J=8.29\text{Hz}$, 2H) 7.34 (m, $J=8.29\text{Hz}$, 2H), ^{19}F NMR (282MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} -57.87 (s, 1F) ^{13}C NMR (75MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} 45.62 (s, 1C) 52.21 (s, 1C) 61.68 (s, 1C) 76.58 (s, 1C) 77.43 (s, 1C) 120.89 (s, 1C) 128.92 (s, 1C) 130.18 (s, 1C) 132.13 (s, 1C) 136.38 (s, 1C); LCMS (ESI+) m/z 351.1 (M+H)。

[0664] 1-(乙烯磺酰基)-4-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基]甲基}哌嗪(SMDC689) (2): 将3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲醛(78mg, 0.392mmol, 1.0eq.)和1(100mg, 0.47mmol, 1.2eq)溶解于二氯乙烷(2.5mL, 0.16M)中。加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, 并使反应在室温下搅拌过夜。在通过LC/MS确认产物形成后, 用2M NaOH淬灭反应, 然后用 CH_2Cl_2 萃取(x3)。然后将合并的有机层用饱和NaCl水溶液洗涤, 经 MgSO_4 干燥并真空浓缩。将粗残留物溶解于MeOH中并通过HPLC纯化, 得到66.1mg (收率为45.6%)的期望产物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.37 (m, 2H), 7.32 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.44 (dd, 1H, $J=9.8, 16.5\text{Hz}$), 6.29 (d, 1H, $J=16.5\text{Hz}$), 6.15 (d, 1H, $J=9.8\text{Hz}$), 4.15 (s, 1H), 3.57 (bs, 4H), 3.22 (bs, 4H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 42.84, 51.23, 59.64, 120.37 (q, $J=249, 518$), 120.25 (d, $J=20\text{Hz}$), 124.56, 127.57 (d, $J=2\text{Hz}$), 128.69 (d, 7Hz), 130.98, 131.55, 138.16 (d, 12Hz), 154.56 (d, $J=255\text{Hz}$); DEPT-135 (100MHz, CDCl_3): δ 42.74 (CH₂), 51.14 (CH₂), 59.56 (CH₂), 120.15 (d, $J=19\text{Hz}$, CH), 124.47 (CH), 127.46 (d, $J=4\text{Hz}$, CH), 130.88 (CH₂), 131.46 (CH); MS (ES) m/z 369.3 [M+H]⁺。

[0665] 1-(3-(三氟甲氧基)苄基)-4-(乙烯基磺酰基)哌嗪(SMDC723): 向二氯乙烷(4.0mL)中的100mg的1(100mg, 0.47mmol)加入3-(三氟甲氧基)苯甲醛(70 μL , 0.56mmol), 然后加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (350mg, 1.61mmol)。将反应容器加盖, 用氩气吹扫, 并在rt下搅拌1.5h。然后将反应溶液用 CH_2Cl_2 (20mL)稀释并用1M NaOH水溶液(15mL)洗涤。然后将水层用 CH_2Cl_2 (20mL)萃取3x。然后将合并的有机物用盐水洗涤并经 MgSO_4 干燥。将粗产物吸附在硅藻土上并在C18柱上用0-50%水(0.1TFA): MeCN纯化, 得到1-(3-(三氟甲氧基)苄基)-4-(乙烯基磺酰基)哌嗪(33.5mg, 20%)。 ^1H NMR (400MHz; MeOD): δ 7.64-7.60 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.45 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.71 (dd, $J=16.6, 10.0\text{Hz}$, 1H), 6.28 (d, $J=16.6\text{Hz}$, 1H), 6.22 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.44 (bs, 4H), 3.33 (bs, 4H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 42.76, 51.22, 60.24, 120.38 (q, $J=171, 343\text{Hz}$), 123.00, 123.51, 129.43, 129.76, 131.03, 131.25, 131.48, 149.84; DEPT-135 (100MHz, CDCl_3): δ 42.67 (CH₂), 51.13 (CH₂), 60.14 (CH₂), 122.89 (CH), 123.41 (CH), 129.32 (CH), 130.90 (CH₂), 131.15 (CH), 131.41 (CH); MS (ES) m/z 351.0 [M+H]⁺。



[0666]

[0667] 方案5:SMDC069的合成。

[0668] (3S)-3-(2-甲氧基-2-氧亚基乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:将1-苄基4-叔丁基(2S)-2-(2-甲氧基-2-氧亚基乙基)哌嗪-1,4-二甲酸盐(1.23g, 3.13mmol, 1eq)溶解于乙醇(116ml)中并加入10%钯碳(465mg)。烧瓶装有气球适配器,抽真空并用氢气吹扫3次。然后将反应混合物在氢气下搅拌2小时,然后通过硅藻土过滤并浓缩,得到用于下一步骤的烟灰色油状物。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.93-10.19 (brs, 1H) 4.05-4.28 (m, 1H) 3.93-4.06 (m, 1H) 3.72 (s, 2H) 3.69-3.78 (m, 1H) 3.53-3.63 (m, 1H) 3.19-3.54 (m, 1H) 3.07-3.18 (m, 1H) 2.95-3.06 (m, 1H) 2.69-2.85 (m, 1H) 1.43 (s, 5H)。

[0669] (3S)-4-[[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-3-(2-甲氧基-2-氧乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:将(3S)-3-(2-甲氧基-2-氧亚基乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(509mg, 1.97mmol, 1eq)与3-氟-(三氟甲氧基)苯甲醛(0.341ml, 1.97mmol, 1eq)在DCE(15mL)中反应。半小时后,将三乙酰氧基硼氢化钠(1.4当量)加入到上述反应混合物中。通过LCMS和TLC监测反应混合物。第二天,12h后,再加入100mg三乙酰氧基硼氢化钠以推动反应混合物完成。12h后,反应混合物用饱和10%饱和碳酸氢钠溶液(100mL)溶液处理。然后有机层用二氯甲烷(2×80mL)萃取,合并的层用水(2×100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,减压浓缩得到残留物,将其在25g Silicycle柱上以0-100%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到产物(546mg, 1.21mmol),收率为61%。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.08-7.22 (m, 1H) 6.94-7.07 (m, 1H) 3.61 (br. s, 2H) 3.49-3.79 (m, 4H) 2.92-3.48 (m, 3H) 2.34-2.58 (m, 2H) 2.13-2.34 (m, 1H) 1.37 (s, 6H) 1.25-1.47 (m, 6H) 1.25-1.47 (m, 6H); ¹³C NMR(100MHz, 氯仿-d) δ ppm 172.06 (s, 1C) 155.56 (s, 1C) 154.59 (s, 1C) 153.05 (s, 1C) 139.86 (s, 1C) 134.97 (s, 1C) 124.04 (s, 1C) 123.21 (s,

1C) 121.57 (s, 1C) 118.99 (s, 1C) 116.66 (s, 1C) 79.54 (s, 1C) 57.11 (s, 1C) 55.31 (s, 1C) 51.45 (s, 1C) 47.50 (s, 1C) 46.83 (s, 1C) 42.39 (s, 1C) 29.93 (s, 1C) 28.03 (s, 1C); ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ ppm -59.04 (d, J=4.09Hz, 3F) -129.27--129.16 (m, 1F); LCMS (ESI+) m/z 451.16 (M+H⁺)

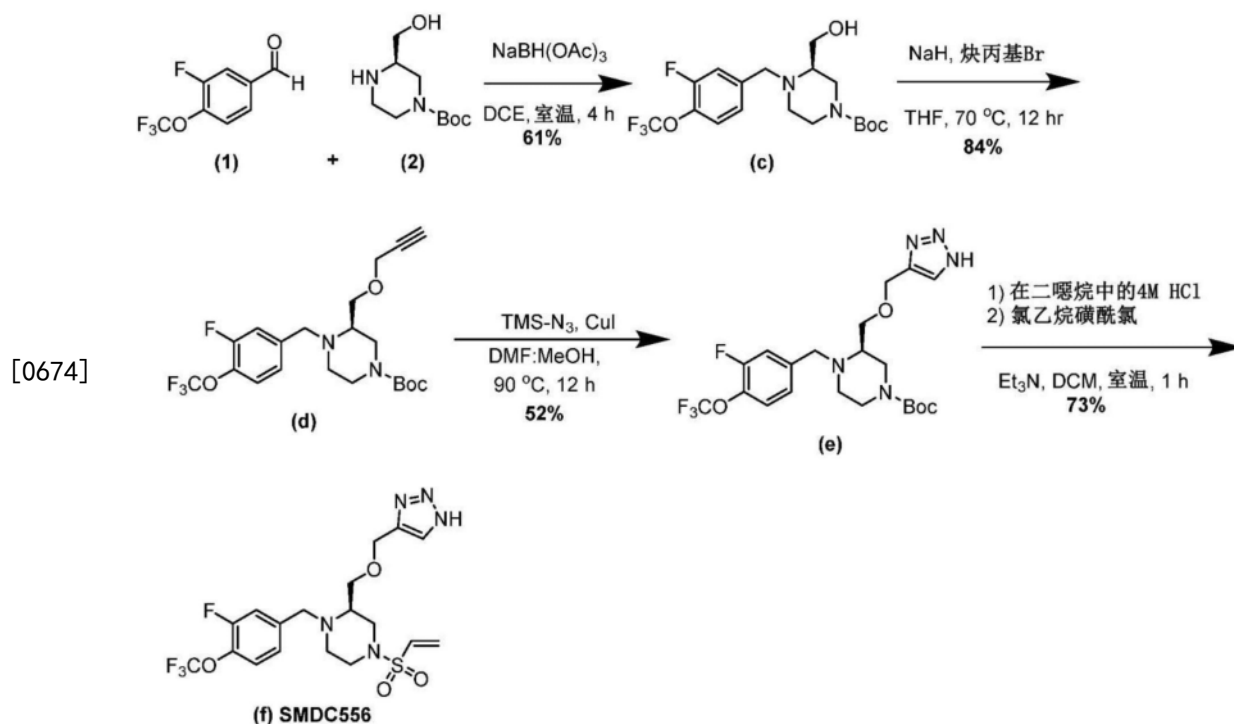
[0670] (3S)-4-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-3-(2-羟乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯: 将氢化铝锂 (54mg, 1.42mmol, 1.33eq) 在无水氩气下于无水四氢呋喃 (15ml) 中搅拌。在室温下, 通过注射器向其中加入 (3S)-4-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-3-(2-甲氧基-2-氧乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (480mg, 1.07mmol, 1.00eq) 在 10ml 四氢呋喃中的溶液, 保持 3 分钟。通过 TLC 监测反应完成。如果不完全, 可以加入少量 LiAlH₄。然后将反应在快速搅拌下在冰浴中冷却, 小心加入 1.5ml 水, 然后加入 5ml 2M NaOH, 然后再加入 3ml 水, 以淬灭反应。所得混合物通过硅藻土过滤, 然后用乙醚萃取两次。合并的有机物用盐水和硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残留物溶解于极少二氯甲烷中并在 25g Silicycle 柱上以 20-100% 梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到产物 (371mg, 0.880mmol), 收率为 83%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.12-7.22 (m, 1H) 7.02-7.08 (m, 1H) 3.77-3.95 (m, 1H) 3.59-3.77 (m, 2H) 3.34 (br. s., 3H) 2.53-2.71 (m, 1H) 2.10-2.24 (m, 1H) 1.75-1.89 (m, 1H) 1.62-1.75 (m, 1H) 1.39 (s, 6H); ¹³C NMR (100MHz, 氯仿-d) δ ppm 155.58 (s, 1C) 154.85 (s, 1C) 153.07 (s, 1C) 140.01 (s, 1C) 139.95 (s, 1C) 135.13 (s, 1C) 135.10 (s, 1C) 135.08 (s, 1C) 134.99 (s, 1C) 134.98 (s, 1C) 134.96 (s, 1C) 124.23 (s, 1C) 124.20 (s, 1C) 123.29 (s, 1C) 121.60 (s, 1C) 119.02 (s, 1C) 117.03 (s, 1C) 116.84 (s, 1C) 116.45 (s, 1C) 79.87 (s, 1C) 79.73 (s, 1C) 77.32 (s, 1C) 76.69 (s, 1C) 59.81 (s, 1C) 56.99 (s, 1C) 56.61 (s, 1C) 48.57 (s, 1C) 47.73 (s, 1C) 45.95 (s, 1C) 43.13 (s, 1C) 41.84 (s, 1C) 29.42 (s, 1C) 28.15 (s, 1C); ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ ppm -58.97 (d, J=4.09Hz, 1F) -129.19--128.97 (m, 1F); LCMS (ESI+) m/z 423.11 (M+H⁺)。

[0671] (2S)-1-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-2-(2-{[三(丙-2-基)甲硅烷基]氧基}乙基)哌嗪: 将三氟甲磺酸盐: (3S)-4-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-3-(2-羟乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (443mg, 1.05mmol, 1.00eq) 溶解于无水二氯甲烷 (3ml) 中并用 4M HCl 的无水 1,4-二噁烷 (6ml) 溶液处理。将混合物在无水氩气下搅拌 2 小时, 然后蒸发得到胶状固体, 立即将其重新溶解并在无水二氯甲烷 (30ml) 中搅拌。向其中加入三乙胺 (439 μ l, 3.15mmol, 3.00eq) 并将混合物在冰浴中冷却。加入三异丙基甲硅烷基三氟甲磺酸酯 (353 μ l, 1.31mmol, 1.25当量) 并使反应混合物升温至室温并通过 TLC 检查完成。完成后 (4 小时), 通过加入饱和碳酸氢钠淬灭反应, 在水和乙酸乙酯之间分配, 水层用乙酸乙酯萃取两次, 合并的有机物用盐水、硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残留物重新溶解于少量二氯甲烷中, 然后在 0-10% 梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱, 得到产物 (435mg, 0.909mmol), 收率为 87%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.16-7.26 (m, 1H) 7.09 (d, J=8.52Hz, 1H) 6.24 (s, 1H) 3.96 (d, J=14.12Hz, 1H) 3.71-3.83 (m, 1H) 3.30 (d, J=14.37Hz, 1H) 3.19-3.27 (m, 1H) 3.06-3.16 (m, 1H) 2.94-3.06 (m, 1H) 2.85 (br. s., 1H) 2.74-2.81 (m, 1H) 2.38 (br. s., 1H) 1.85-1.97 (m, 1H) 1.72-1.85 (m, 1H) 0.94-1.13 (m, 23H); ¹³C NMR (100MHz, 氯仿-d) δ ppm 155.77 (s, 1C) 153.26 (s, 1C) 139.80 (s, 1C) 139.74 (s, 1C) 135.32 (s, 1C) 135.31 (s, 1C) 135.20 (s, 1C) 135.18 (s, 1C) 124.77 (s, 1C) 124.27 (s, 1C) 124.08 (s, 1C) 124.05 (s, 1C) 123.48 (s, 1C) 121.70 (s, 1C) 121.59 (s, 1C) 119.12 (s, 1C) 118.42 (s, 1C) 116.89 (s, 1C) 116.70 (s, 1C) 116.55 (s, 1C)

115.25 (s, 1C) 59.76 (s, 1C) 56.39 (s, 1C) 55.81 (s, 1C) 48.22 (s, 1C) 48.08 (s, 1C) 44.11 (s, 1C) 31.19 (s, 1C) 17.85 (s, 1C) 11.76 (s, 1C); ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ ppm -58.99 (d, J=4.09Hz, 3F) -78.53 (s, 1F) -129.24--128.60 (m, 1F); LCMS (ESI+) m/z 479.26 (M+H⁺)。

[0672] (2S)-4-(乙烯磺酰基)-1-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-2-(2-{[三(丙-2-基)甲硅烷基]氧基}乙基)哌嗪:将(2S)-1-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-2-(2-{[三(丙-2-基)甲硅烷基]氧基}乙基)哌嗪;三氟甲磺酸盐(217mg, 0.345mmol, 1.00eq)溶解于DCM中并冷却至0℃。用三甲胺(2.00当量)处理反应混合物。向其中加入98.0% 2-氯乙磺酰氯(1.0当量)。将反应混合物在冷却下搅拌2h。然后在0℃下加入三甲胺(2当量)。将反应搅拌2h。蒸发反应混合物得到粗产物, 将其在12g Silicycle柱上以乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱, 得到产物(143mg, 0.252mmol), 收率为73%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.18-7.25 (m, 1H) 7.09 (dd, J=8.52, 0.73Hz, 1H) 6.43 (dd, J=9.98, 6.57Hz, 1H) 6.23 (d, J=16.56Hz, 1H) 6.05 (d, J=9.98Hz, 1H) 3.77-3.85 (m, 1H) 3.75 (s, 1H) 3.46 (d, J=14.37Hz, 1H) 3.20 (d, J=4.63Hz, 1H) 3.03-3.11 (m, 1H) 2.90-2.95 (m, 1H) 2.72-2.80 (m, 1H) 2.36-2.44 (m, 1H) 1.80-1.89 (m, 1H) 0.96-1.12 (m, 10H); ¹³C NMR (100MHz, 氯仿-d) δ ppm 155.77 (s, 1C) 153.26 (s, 1C) 140.25 (s, 1C) 140.19 (s, 1C) 135.15 (dq, J=12.47, 1.71Hz, 1C) 132.09 (s, 1C) 128.80 (s, 1C) 124.01 (d, J=3.67Hz, 1C) 123.41 (s, 1C) 121.71 (s, 1C) 120.41 (q, J=258.00Hz, 1C) 116.86 (s, 1C) 60.14 (s, 1C) 56.63 (s, 1C) 56.61 (s, 1C) 55.57 (s, 1C) 48.81 (s, 1C) 47.88 (s, 1C) 45.30 (s, 1C) 29.04 (s, 1C) 17.94 (s, 1C) 11.81 (s, 1C); ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ ppm -58.90 (d, J=5.45Hz, 3F) -129.07--129.00 (m, 1F)。

[0673] 2-[(2S)-4-(乙烯磺酰基)-1-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}哌嗪-2-基]乙醇(SMDC069):将(2S)-4-(乙烯磺酰基)-1-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-2-(2-{[三(丙-2-基)甲硅烷基]氧基}乙基)哌嗪(143mg, 0.252mmol, 1.00eq)溶解于无水二氯甲烷(4ml)中并在无水氩气下搅拌。加入四丁基氟化铵的THF(7ml)溶液, 并经常通过TLC监测反应进程以防止形成环状产物。原料一消失, 立即通过加入50%饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应。混合物用乙酸乙酯和水稀释, 水层萃取两次。将合并的有机层用盐水干燥, 然后经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到残留物, 将其重新溶解于二氯甲烷中并在4g Silicycle柱上纯化。进一步纯化通过C18上的HPLC实现, 以30-80%梯度的甲醇的水溶液进行12min, 总共18, 各0.05%甲酸。由于该化合物的UV吸光度在200-300nm UV范围内较低, 因此采用灵敏收集方法得到产物(41mg, 0.098mmol), 收率为39%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.18-7.27 (m, 2H) 7.10 (d, J=8.28Hz, 1H) 6.44 (dd, J=16.68, 9.86Hz, 1H) 6.25 (d, J=16.56Hz, 1H) 6.08 (d, J=9.98Hz, 1H) 3.92 (d, J=13.88Hz, 1H) 3.77-3.88 (m, 1H) 3.73 (ddd, J=10.84, 7.18, 5.60Hz, 1H) 3.47 (d, J=13.88Hz, 1H) 3.23-3.29 (m, 1H) 3.04-3.23 (m, 3H) 2.88-2.95 (m, 1H) 2.79-2.88 (m, 1H) 2.64 (s, 1H) 2.42 (ddd, J=12.30, 5.97, 3.65Hz, 1H) 1.82-2.03 (m, 2H); ¹³C NMR (100MHz, 氯仿-d) δ ppm 155.74 (s, 1C) 153.23 (s, 1C) 139.58 (d, J=5.87Hz, 1C) 135.31 (d, J=10.27Hz, 1C) 131.95 (s, 1C) 129.31 (s, 1C) 129.12 (s, 1C) 124.26 (d, J=3.67Hz, 1C) 123.51 (s, 1C) 121.67 (s, 1C) 120.39 (q, J=258.00Hz, 1C) 117.08 (s, 1C) 116.89 (s, 1C) 116.52 (s, 1C) 60.02 (s, 1C) 56.55 (d, J=1.47Hz, 1C) 56.42 (s, 1C) 48.32 (s, 1C) 47.70 (s, 1C) 44.67 (s, 1C) 28.72 (s, 1C); LCMS (ESI+) m/z 413.04 (M+H⁺)。



[0675] 方案6:SMD556的合成。

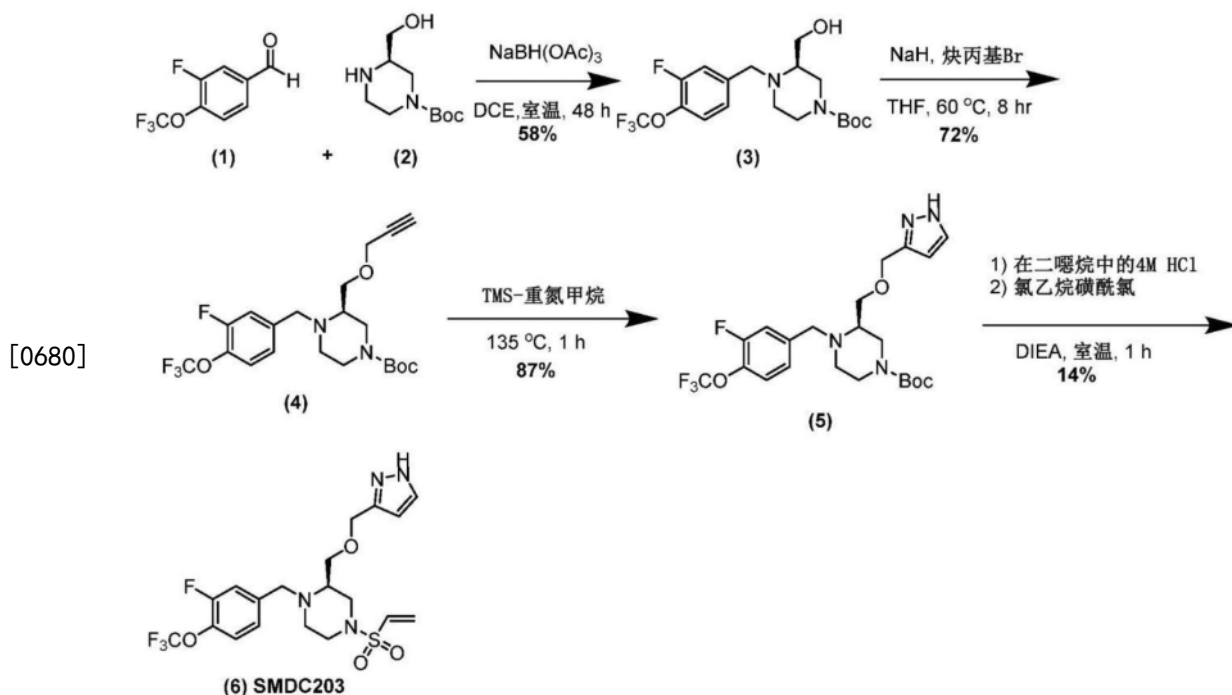
[0676] (R)-4-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(c):向3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲醛1(2.19g,10.2mmol,1.0当量)在DCE(60mL)中的溶液加入(R)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯2(2.19g,9.65mmol,1.0当量)。半小时后,将三乙酰氧基硼氢化钠(3.02g,14.3mmol,1.4当量)加入上述反应混合物中。通过LCMS和TLC监测反应混合物。第二天,12h后,再加入500mg三乙酰氧基硼氢化钠以推动反应混合物完成。12h后,反应混合物用饱和10%饱和碳酸氢钠溶液(100mL)溶液处理。然后有机层用二氯甲烷(2×80mL)萃取,合并的层用水(2×100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并减压浓缩。将粗制液体上样至120g硅胶柱上。粗品通过梯度100%己烷至100%乙酸乙酯纯化。收率为68.4%。¹H NMR(400MHz;甲醇-d₄) δ :7.32-7.40(m,2H),7.26(d,J=8.0Hz,1H),4.86(s,1H),4.06-4.14(m,1H),3.73-3.81(m,2H),3.53-3.68(m,2H),3.46(d,J=14.2Hz,1H),3.14-3.29(m,2H),2.64-2.72(m,1H),2.45-2.52(m,1H),2.16-2.25(m,1H),1.46(s,9H);¹³C NMR(100MHz;甲醇-d₄) δ :157.3,156.9,154.8,142.9,136.7,136.5,126.5,125.0,123.6,121.0,118.8,81.6,62.8,61.9,58.5,51.3,50.0,29.0,21.2,14.8;¹⁹F NMR(376MHz;甲醇-d₄) δ :-60.59(s,1F),-131.71(s,1F);MS m/z=431,作为Na⁺盐。

[0677] (R)-4-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)-3-((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(d):在N₂下于0℃,将60.0%氢化钠(482mg,12.0mmol,4.20当量)加入(3R)-4-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基]甲基}-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯c(1.16g,2.80mmol,1.00当量)在四氢呋喃(6.00mL)中的溶液。将反应混合物在氮气下搅拌60min。然后在0℃下将80.0%炔丙基溴的甲苯溶液(9.40mL,6.0mmol,2.1当量)加入反应混合物。将反应混合物在70℃下搅拌12h。将反应混合物冷却至室温并用冰水处理。将反应混合物倒入分液漏斗中,用乙酸乙酯(3×50mL)萃取,经MgSO₄干燥并减压浓缩。然后将粗混合物上样至40g二氧化硅柱上并用100%己烷至100%乙酸乙酯梯度纯化。收率为80%。¹H NMR(400MHz;氯仿-d) δ :

7.28-7.51 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.12 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.95-4.19 (m, 3H), 3.89-3.91 (m, 1H), 3.52-3.78 (m, 3H), 3.41-3.52 (m, 2H), 3.21-3.37 (m, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.57-2.73 (m, 2H), 2.43 (t, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 2.13-2.34 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.64 (br d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 1.43-1.50 (m, 9H); ^{13}C NMR (100MHz; 氯仿-d) δ : 155.7, 154.8, 153.2, 140.4, 124.4, 123.4, 121.8, 117.3, 117.1, 79.8, 79.3, 77.3, 77.2, 77.0, 76.7, 74.8, 68.4, 60.7, 60.4, 58.5, 57.6, 28.4, 14.2; ^{19}F NMR (376MHz; 氯仿-d) δ : -58.86 (s, 1F), -129.16 (s, 1F); MS $m/z=447.4$

[0678] (R)-3-(((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)甲基)-4-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(e): 在0℃下, 将(3R)-4-{{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基]甲基}-3-[(丙-2-炔-1-基氧基)甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯d (0.239g, 0.60mmol, 1.0当量) 和碘化铜(I) (0.005g, 0.05当量) 加入N,N-二甲基甲酰胺(5.69ml, 73.8mmol) 和甲醇(0.46ml) 的混合物中。然后逐滴加入TMS叠氮化物(0.1ml, 0.6mmol, 1.5当量), 并将混合物在90℃下加热18小时。反应混合物中没有剩余原料, 然后使反应混合物通过硅藻土塞。减压浓缩反应物质并上样至柱。将粗混合物上样至12g二氧化硅柱上并用50%己烷至50%乙酸乙酯洗脱, 得到e (0.20g, 76%收率)。 ^1H NMR (400MHz; 氯仿-d) δ : 7.48-7.78 (m, 1H), 7.21 (br d, $J=9.5\text{Hz}$, 2H), 6.99-7.12 (m, 1H), 4.52-4.82 (m, 2H), 3.84-4.02 (m, 1H), 3.47 (br s, 8H), 2.52-2.86 (m, 2H), 2.07-2.36 (m, 1H), 1.46 (s, 10H); ^{13}C NMR (100MHz; 氯仿-d) δ : 156.0, 155.3, 153.5, 140.2, 140.2, 135.6, 124.7, 124.7, 123.7, 122.0, 119.5, 117.6, 117.4, 80.5, 77.6, 58.9, 58.9, 57.9, 53.7, 49.4, 30.0, 28.7; ^{19}F NMR (376MHz; 氯仿-d) δ : -58.84 (s, 1F), -58.86 (s, 1F), -129.07 (s, 1F); MS $m/z=490.17$.

[0679] (R)-2-(((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)甲基)-1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)-4-(乙烯基磺酰基)哌嗪(f) (SMDC556): 在冷却下, (R)-3-(((1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)甲基)-4-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯e (0.1g, 0.2mmol, 1.0当量) 用在1,4-二噁烷中的4M盐酸(1.502ml, 6.0mmol, 30.0当量) 处理。将反应混合物搅拌1h, 然后进行LCMS检查。减压蒸发粗反应混合物。向其中加入N,N-二异丙基乙胺(0.073ml, 0.4mmol, 2.0当量), 然后在0℃下加入2-氯乙磺酰氯(0.021ml, 0.2mmol, 1.0当量)。将反应在冷却下搅拌2h。然后在冷却下加入N,N-二异丙基乙胺(0.070ml, 0.4mmol, 2.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌2h。粗品通过二氧化硅柱纯化, 然后使用100%水至100%甲醇通过反相HPLC纯化, 得到f (0.01g, 10%收率)。 ^1H NMR (400MHz; 氯仿-d) δ : 7.72 (s, 1H), 7.16-7.25 (m, 2H), 6.99-7.11 (m, 1H), 6.36-6.53 (m, 1H), 6.20-6.33 (m, 1H), 5.93-6.15 (m, 1H), 4.57-4.79 (m, 2H), 3.84-3.95 (m, 1H), 3.64-3.80 (m, 2H), 3.45-3.61 (m, 1H), 3.06-3.31 (m, 4H), 2.86-2.98 (m, 1H), 2.70-2.82 (m, 1H), 2.30-2.51 (m, 1H); ^{13}C NMR (100MHz; 氯仿-d) δ : 155.8, 153.3, 139.8, 131.9, 131.4, 129.2, 124.2, 123.5, 117.1, 116.9, 77.8, 67.3, 64.1, 58.2, 57.3, 48.4, 47.6, 45.4; ^{19}F NMR (376MHz; 氯仿-d) δ : -58.84 (s, 1F), -58.85 (s, 1F), -58.86 (s, 1F), -128.75 (s, 1F), -128.76 (s, 1F); MS $m/z=480.4$.



[0681] 方案7:SMDC203的合成。

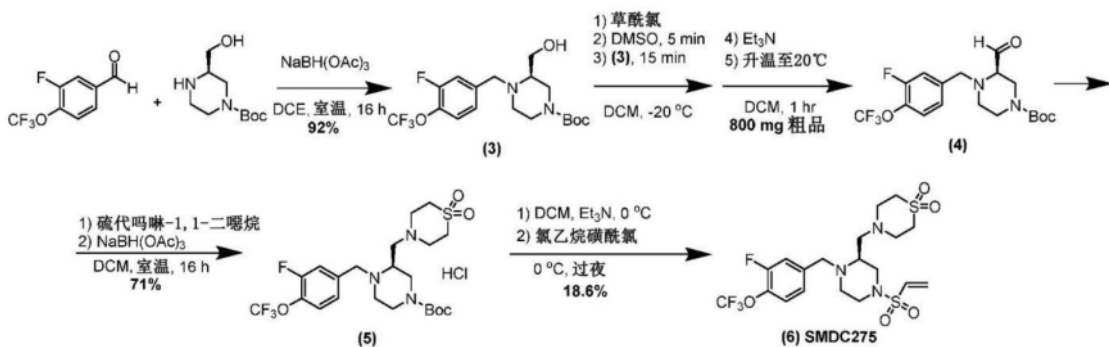
[0682] (R)-4-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3):向3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲醛1(2.19g,10.2mmol,1.0当量)在DCE(60mL)中的溶液加入(R)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯2(2.19g,9.65mmol,和1.00当量)。半小时后,将三乙酰氧基硼氢化钠(3.02g,14.3mmol,1.4当量)加入上述反应混合物中。通过LCMS和TLC监测反应混合物。第二天,12h后,再加入500mg三乙酰氧基硼氢化钠以推动反应混合物完成。12h后,反应混合物用饱和10%饱和碳酸氢钠溶液(100mL)溶液处理。然后有机层用二氯甲烷(2×80mL)萃取,合并的层用水(2×100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并减压浓缩。将粗制液体上样至120g硅胶柱上。粗品通过梯度100%己烷至100%乙酸乙酯纯化。收率为68.4%。¹H NMR(400MHz;甲醇-d₄) δ :7.32-7.40(m,2H),7.26(d,J=8.0Hz,1H),4.86(s,1H),4.06-4.14(m,1H),3.73-3.81(m,2H),3.53-3.68(m,2H),3.46(d,J=14.2Hz,1H),3.14-3.29(m,2H),2.64-2.72(m,1H),2.45-2.52(m,1H),2.16-2.25(m,1H),1.46(s,9H);¹³C NMR(100MHz;甲醇-d₄) δ :157.3,156.9,154.8,142.9,136.7,136.5,126.5,125.0,123.6,121.0,118.8,81.6,62.8,61.9,58.5,51.3,50.0,29.0,21.2,14.8;¹⁹F NMR(376MHz;甲醇-d₄) δ :-60.59(s,1F),-131.71(s,1F);MS m/z=431,作为Na⁺盐。

[0683] (R)-4-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)-3-((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4):在N₂下于0℃,将60.0%氢化钠(482mg,12.0mmol,4.20当量)加入(3R)-4-[[3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基]甲基]-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯3(1.16g,2.80mmol,1.00当量)在四氢呋喃(6.00mL)中的溶液。将反应混合物在氮气下搅拌60min。然后在0℃下将80.0%炔丙基溴的甲苯溶液(9.40mL,6.0mmol,2.1当量)加入反应混合物。将反应混合物在70℃下搅拌12h。将反应混合物冷却至室温并用冰水处理。将反应混合物倒入分液漏斗中,用乙酸乙酯(3×50mL)萃取,经MgSO₄干燥并减压浓缩。然后将粗混合物上样至40g二氧化硅柱上并用100%己烷至100%乙酸乙酯梯度纯化。收率为80%。¹H NMR(400MHz;氯仿-d) δ :7.28-7.51(m,1H),7.20-7.26(m,2H),7.12(br d,J=8.4Hz,1H),4.71(s,1H),3.95-4.19

(m, 3H), 3.89-3.91 (m, 1H), 3.52-3.78 (m, 3H), 3.41-3.52 (m, 2H), 3.21-3.37 (m, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.57-2.73 (m, 2H), 2.43 (t, J=2.1Hz, 1H), 2.13-2.34 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.64 (br d, J=15.9Hz, 1H), 1.43-1.50 (m, 9H); ¹³C NMR (100MHz; 氯仿-d) δ: 155.7, 154.8, 153.2, 140.4, 124.4, 123.4, 121.8, 117.3, 117.1, 79.8, 79.3, 77.3, 77.2, 77.0, 76.7, 74.8, 68.4, 60.7, 60.4, 58.5, 57.6, 28.4, 14.2; ¹⁹F NMR (376MHz; 氯仿-d) δ: -58.86 (s, 1F), -129.16 (s, 1F); MS m/z=447.4。

[0684] (R)-3-(((1H-吡唑-4-基)甲氧基)甲基)-4-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5):向密封管中加入(3R)-4-[[3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基]甲基]-3-[(丙-2-炔-1-基氧基)甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯4(0.61g, 1.40mmol, 1.00当量)和在己烷中的(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷(2.00ml, 4.00mmol, 2.90当量)。将反应混合物在密封管中在135℃下加热1h。[反应过程中佩戴口罩。进行该反应时要非常小心]。LCMS指示完成,起始材料的总消耗。将粗反应混合物减压干燥,然后上样至40g硅胶柱上。该柱通过在90%二氯甲烷中的10%甲醇纯化。收率为84%。¹H NMR (400MHz; 甲醇-d₄) δ: 7.61 (br s, 1H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.31 (br s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.52 (br s, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.02-4.19 (m, 1H), 3.96 (br d, J=14.1Hz, 1H), 3.59-3.73 (m, 2H), 3.33-3.57 (m, 3H), 3.07-3.29 (m, 2H), 2.52-2.74 (m, 2H), 2.22 (br s, 1H), 1.44 (s, 9H); ¹³C NMR (100MHz; 甲醇-d₄) δ: 157.7, 155.2, 143.3, 137.1, 126.9, 125.4, 124.0, 121.4, 119.0, 106.4, 82.1, 61.1, 59.1, 55.6, 50.0, 29.4; ¹⁹F NMR (376MHz; 甲醇-d₄) δ: -60.61 (s, 1F), -131.79 (s, 1F); MS m/z=511, 作为Na⁺盐。

[0685] (R)-2-(((1H-吡唑-4-基)甲氧基)甲基)-1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)-4-(乙炔基磺酰基)哌嗪(6) (SMDC203):将(R)-3-(((1H-吡唑-4-基)甲氧基)甲基)-4-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯5(0.36g, 0.80mmol, 1.0当量)溶解于二氯甲烷(3mL)并冷却至0℃。用盐酸(0.939ml, 3.8mmol, 10当量)处理反应混合物。将反应混合物搅拌1h,然后进行LCMS检查。反应完成,并将反应混合物减压浓缩。胶状液体用乙醚(3×5mL)研磨。然后将反应混合物冷却至0℃。用三甲胺(0.71mL, 4.09mmol, 2.00当量)处理反应混合物。向其中加入98.0%2-氯乙磺酰氯(0.062ml, 0.8mmol, 1.0当量)。将反应混合物在冷却下搅拌2h。然后在0℃下加入三甲胺(0.71mL, 4.09mmol, 2当量)。将反应搅拌2h。蒸发反应混合物并装入柱中。粗品通过100%DCM至100%甲醇纯化,最后通过反相HPLC使用100%水至100%甲醇纯化。¹H NMR (400MHz; 甲醇-d₄) δ: 7.58 (s, 1H), 7.24-7.40 (m, 2H), 7.19 (br d, J=8.4Hz, 1H), 6.51-6.72 (m, 1H), 6.26-6.40 (m, 1H), 6.07-6.23 (m, 1H), 4.43-4.64 (m, 2H), 3.96 (d, J=14.2Hz, 1H), 3.56-3.85 (m, 2H), 3.33-3.55 (m, 2H), 3.16 (br dd, J=6.3, 3.3Hz, 1H), 2.90-3.11 (m, 2H), 2.69-2.87 (m, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.38 (br dd, J=7.7, 4.2Hz, 1H); ¹³C NMR (100MHz; 氯仿-d) δ: 158.0, 155.5, 143.5, 134.6, 130.8, 127.2, 125.7, 119.4, 106.8, 70.0, 67.6, 61.0, 59.0, 58.3, 51.3, 49.1, 47.5, 43.6, 18.5, 13.8; ¹⁹F NMR (376MHz; 甲醇-d₄) δ: -60.62 (s, 1F), -131.74 (s, 1F); MS m/z=479.13 (二聚体)



[0686]

[0687] 方案8:SMDC275的合成。

[0688] (3R)-4-{{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (3): 将 (3R)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (2.5g, 11.56mmol, 1.0eq)、二氯乙烷 (20mL, 0.58M) 和 3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲醛 (2.4mL, 17.34mmol, 1.5eq) 加入 100mL 圆底烧瓶并使其在室温下搅拌 5 分钟。加入 NaBH(OAc)₃ (7.4g, 34.68mmol, 3.0eq), 使反应再搅拌 16 小时, 然后通过加入 1M NaOH 水溶液小心淬灭并用 CH₂Cl₂ 萃取 (x3)。合并的有机物经 MgSO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。将所得残留物在二氧化硅上纯化 (己烷/EtOAc, 0-45% 梯度), 得到 4.34g (92% 收率) (3R)-4-{{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.26 (m, 2H), 7.10 (d, 1H, J=8.3Hz), 3.99 (d, 1H, J=13.8Hz), 3.80 (dd, 1H, J=5.9, 11.5Hz), 3.64 (dd, 2H, J=4.1, 11.5Hz), 3.50 (bs, 1H), 3.46 (d, 2H, J=13.9Hz), 3.27 (bs, 1H), 2.74 (bs, 1H), 2.62 (bs, 1H), 2.39 (bs, 1H), 2.30-2.24 (m, 1H), 1.45 (2, 9H); MS (ES): m/z 409.4 [M+H]⁺。

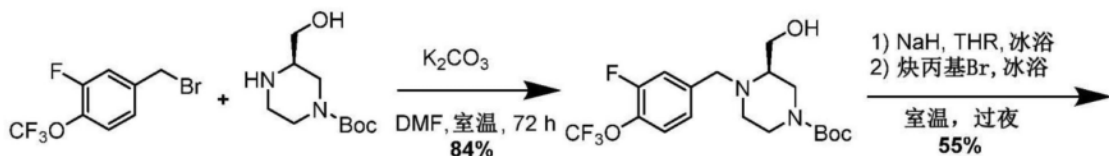
[0689] (3R)-4-{{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-3-甲酰基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (4): 将含草酰氯 (0.24mL, 2.7mmol, 1.1eq) 的 CH₂Cl₂ (30mL, 无水) 溶液冷却至 -20 °C, 之后加入 DMSO (0.35mL, 4.9mmol, 2.0eq) 的 CH₂Cl₂ (6.0mL, 无水) 溶液, 并且使混合物搅拌 5min。然后在 -20 °C 下加入 3 (1.0g, 2.4mmol, 1.0eq) 的 CH₂Cl₂ (6.0mL, 无水) 溶液, 并且使反应搅拌 15min。缓慢加入 Et₃N (1.7mL, 12mmol, 5.0eq), 并且使反应升温至 20 °C 并搅拌 1 小时。将反应用 CH₂Cl₂ 稀释, 然后依次用 H₂O、2M HCl 和饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤。有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 ~800mg 粗物质, 为澄清的微红色油状物, 其无需任何进一步纯化即可使用。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.69 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.11 (d, 1H, J=8.8Hz), 3.92 (d, 1H, J=14.0Hz), 3.71 (bs, 1H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.43 (bs, 2H), 3.12 (bs, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H), 1.45 (s, 9H); MS (ES): m/z 407.3 [M+H]⁺。

[0690] 4-{{[(2R)-1-{{[3-氟代-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}哌嗪-2-基]甲基}-1λ6-硫代吗啉-1,1-二酮盐酸盐 (5): 在室温下, 将硫代吗啉 1,1-二氧化物 (173mg, 1.28mmol, 1.3eq) 加入 4 (400mg, 984μmol, 1.0eq) 在 CH₂Cl₂ (8mL) 中的溶液。将反应混合物搅拌 5 皿并加入 NaBH(OAc)₃ (834mg, 3.94mmol, 4.0eq)。将反应混合物在室温下再搅拌 16 小时, 然后用 H₂O 淬灭并用 CH₂Cl₂ 萃取 (x3)。将合并的有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤, 然后用饱和 NaCl 水溶液洗涤。然后将有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩, 并在二氧化硅上纯化 (ISCO, 24g, 己烷/EtOAc, 0-80% 梯度), 得到 365mg 氨基甲酸酯 (71% 收率), 为澄清的无色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.26-7.22 (m, 2H), 7.09 (d, 1H, J=7.6Hz), 3.93 (d, 1H, J=13.2Hz), 3.46-3.38 (m, 5H), 3.03-2.99 (m, 8H), 2.69-2.50 (m, 4H), 2.30 (bs, 1H), 1.45 (s, 9H); MS

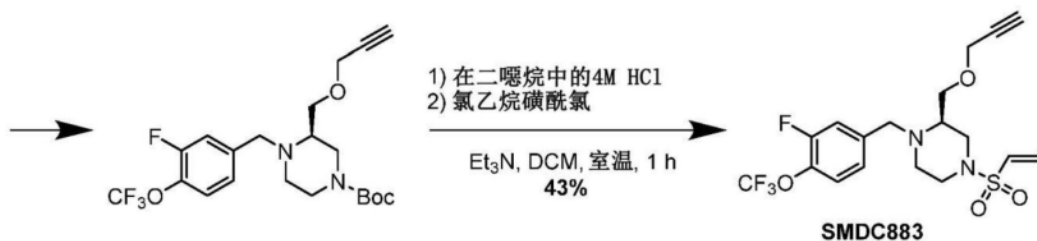
(ES) :m/z 526.4 [M+H]⁺

[0691] 将在二噁烷中的4M HCl (6.1mL, 24.3mmol, 35eq) 加入上述物质 (365mg, 0.694mmol, 1.0eq) 在THF (6mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后真空浓缩, 得到404mg (93%收率) 粗物质, 其不经进一步纯化用于下一步骤; MS (ES) :m/z 426.4 [M+H]⁺。

[0692] 4- {[(2S) -4- (乙烯磺酰基) -1- {[3-氟-4- (三氟甲氧基) 苯基] 甲基} 哌嗪-2-基] 甲基} -1,6-硫代吗啉-1,1-二酮 (SMDC275): 将5 (295mg, 0.694mmol, 1.0eq) 和Et₃N (380μL, 2.78mmol, 4.0eq) 溶解于CH₂Cl₂ (5mL, 0.14M) 中并冷却至0℃。加入2-氯乙烷-1-磺酰氯 (109μL, 1.04mmol, 1.5eq) 并将反应在0℃搅拌2小时。LC/MS分析显示剩余原料, 因此加入另外的2-氯乙烷-1-磺酰氯 (36μL, 0.347mmol, 0.5eq), 并将反应搅拌过夜。将反应混合物用H₂O淬灭并用CH₂Cl₂萃取 (x3)。合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液洗涤, 然后经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将粗物质溶解于MeOH中并通过HPLC (H₂O (0.1% TFA) : 乙腈, 20-95% 梯度) 纯化, 得到66.6mg (18.6% 收率) 的6。¹H NMR (400MHz, MeOD) : δ 7.53 (s, 1H) 7.52 (d, 1H, J=8.8), 7.40 (d, 1H, J=8.8Hz), 6.71 (dd, 1H, J=10.0, 16.4Hz) 6.26 (d, 1H, J=16.8Hz), 6.21 (d, 1H, J=10.0Hz), 4.48 (d, 1H, J=13.6Hz), 4.20 (d, 1H, J=13.6Hz), 3.5-3.39 (m, 4H), 3.12 (bs, 1H), 2.93 (dd, 1H, J=7.2, 14.0Hz); ¹³C NMR (150MHz, MeOD) : δ 43.52, 45.91, 48.48 51.47, 52.46, 53.02, 56.50, 57.97, 120.13 (d, J=19.5Hz), 121.84 (q, J=256, 512Hz), 125.55, 127.95, 130.60, 133.57, 155.81 (d, J=252Hz); DEPT-135 (150MHz, MeOD) : δ 43.23 (CH₂), 45.62 (CH₂), 48.48 (CH₂), 51.18 (CH₂), 52.17 (CH₂), 52.74 (CH₂), 56.21 (CH₂), 57.69 (CH), 119.84 (d, J=18Hz, CH), 125.26 (CH), 127.65 (CH), 130.32 (CH₂), 133.28 (CH); MS (ES) :m/z 516.3 [M+H]⁺。



[0693]



[0694] 方案9: SMDC883的合成。

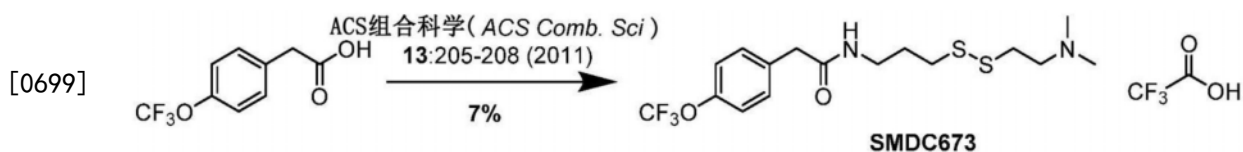
[0695] (3R) -4- {[3-氟-4- (三氟甲氧基) 苯基] 甲基} -3- (羟甲基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯: 向 (3R) -3- (羟甲基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (250mg, 1.2mol, 1.0eq) 在二甲基甲酰胺 (5ml) 中的搅拌溶液加入碳酸钾 (200mg, 1.44mmol, 1.25eq), 然后加入3-氟-4- (三氟甲氧基) 苄基溴 (200μl, 1.18mmol, 1.02eq)。将反应混合物搅拌72小时, 在水和乙酸乙酯之间分配。水层再次用乙酸乙酯萃取, 有机物用盐水和硫酸钠干燥, 倾析, 浓缩得到残留物, 将其在12g Silicycle柱上以乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱, 得到产物 (395mg, 0.969mmol), 收率为84%。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δppm 1.42 (s, 9H) 2.13-2.30 (m, 1H) 2.45-2.62 (m, 1H) 2.62-

2.74 (m, 1H) 2.74-3.09 (m, 1H) 3.16-3.56 (m, 4H) 3.63 (dd, $J=11.40, 4.05\text{Hz}$, 2H) 3.72 (d, $J=5.84\text{Hz}$, 1H) 3.97 (d, $J=13.94\text{Hz}$, 1H) 7.02-7.13 (m, 1H) 7.14-7.26 (m, 2H); ^{19}F NMR (282MHz, 甲醇- d_4) δ_{ppm} -128.93 (s, 1F) -58.92-58.94 (d, 3F); ^{13}C NMR (75MHz, 氯仿- d) δ_{ppm} 13.99 (s, 1C) 20.84 (s, 1C) 28.20 (s, 1C) 44.22 (s, 1C) 48.79 (s, 1C) 57.00 (s, 1C) 59.24 (s, 1C) 59.89 (s, 1C) 60.28 (s, 1C) 79.93 (s, 1C) 115.20 (s, 1C) 116.85 (s, 1C) 117.10 (s, 1C) 118.63 (s, 1C) 122.05 (s, 1C) 123.40 (s, 1C) 124.21 (s, 1C) 124.26 (s, 1C) 125.48 (s, 1C) 135.06 (s, 1C) 135.09 (s, 1C) 135.23 (s, 1C) 135.26 (s, 1C) 139.81 (s, 1C) 139.89 (s, 1C) 152.73 (s, 1C) 154.99 (s, 1C) 156.07 (s, 1C) 171.12 (s, 1C) 210.98 (s, 1C); LCMS (ESI+) m/z 409.0 (M+H⁺)。

[0696] (3R)-4-[[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-3-[(丙-2-炔-1-基氧基)甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯:将60%的氢化钠(19mg, 0.5mmol, 1.5当量)溶解在无水四氢呋喃(5ml)中,并在无水氩气下的冰浴中搅拌冷却。滴加(3R)-4-[[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(132mg, 0.3mmol, 1.0当量)溶解于3ml THF中的溶液,并在冰浴中继续搅拌30min。加入80%炔丙基溴(0.167ml, 1.9mmol, 6.0当量),将反应混合物升温至室温并搅拌过夜。早上,通过加入饱和氯化铵淬灭反应,然后用氢氧化钠水溶液碱化。加入水,混合物用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机物用盐水然后经硫酸钠干燥,过滤然后浓缩。将残留物溶解于二氯甲烷中并在12g Silicycle柱上以乙酸乙酯/己烷梯度洗脱,得到产物(78.7mg, 0.176mmol),收率为55%, ^1H NMR (300MHz, 氯仿- d) δ_{ppm} 1.37-1.55 (m, 9H) 2.22 (br. s., 1H) 2.43 (br. s., 1H) 2.67 (br. s., 2H) 3.07-3.38 (m, 2H) 3.38-3.54 (m, 2H) 3.58 (dd, $J=9.61, 5.27\text{Hz}$, 2H) 3.65-3.78 (m, 1H) 3.87-4.06 (m, 1H) 4.14 (br. s., 2H) 7.12 (d, $J=8.48\text{Hz}$, 1H) 7.15-7.31 (m, 2H); ^{19}F NMR (282MHz, 氯仿- d) δ_{ppm} -129.20 (s, 1F) -58.88 (d, $J=4.12\text{Hz}$, 3F); LCMS (ESI+) m/z 447.1 (M+H⁺)。

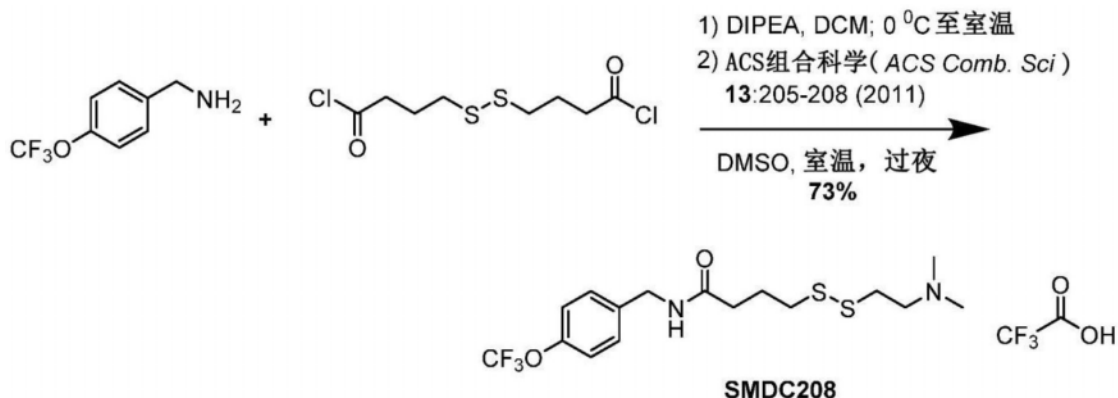
[0697] (2R)-4-(乙烯磺酰基)-1-[[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-2-[(丙-2-炔-1-基氧基)甲基]哌嗪(SMDC883):将(3R)-4-[[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-3-[(丙-2-炔-1-基氧基)甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(47.4mg, 0.107mmol)溶解于DCM(10mL)并冷却至0℃。用三甲胺(2.00当量)处理反应混合物。向其中加入98.0%2-氯乙磺酰氯(1.0当量)。将反应混合物在冷却下搅拌2h。然后在0℃下加入三甲胺(2当量)。将反应搅拌2h。蒸发反应混合物得到粗产物,将其在12g Silicycle柱上以乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱,并通过HPLC在C18 40-90%甲醇水溶液(全部为0.05%甲酸)上进一步纯化,经12min,总共18,得到产物(20.0mg, 0.046mmol),收率为43%。 ^1H NMR (300MHz, 氯仿- d) δ_{ppm} 7.19-7.27 (m, 2H) 7.10 (d, $J=8.10\text{Hz}$, 1H) 6.44 (dd, $J=16.58, 9.80\text{Hz}$, 1H) 6.26 (d, $J=16.58\text{Hz}$, 1H) 6.08 (d, $J=9.80\text{Hz}$, 1H) 4.07-4.24 (m, 2H) 4.00 (d, $J=14.32\text{Hz}$, 1H) 3.79 (dd, $J=9.89, 4.43\text{Hz}$, 1H) 3.68 (dd, $J=9.89, 5.18\text{Hz}$, 1H) 3.49 (d, $J=14.13\text{Hz}$, 1H) 3.35 (dd, $J=11.21, 2.35\text{Hz}$, 1H) 3.15-3.27 (m, 1H) 2.98-3.14 (m, 2H) 2.72-2.91 (m, 2H) 2.45 (t, $J=2.35\text{Hz}$, 1H) 2.35-2.44 (m, 1H) ^{19}F NMR (282MHz, 氯仿- d) δ_{ppm} -58.84--58.85 (d, $J=4.12\text{Hz}$, 3F) (s, 1F) -128.84--128.90 (m, 1F) LCMS (ESI+) m/z 437.1 (M+H⁺)。

[0698] 实施例2:合成方法



[0700] 方案1:SMDC673的合成。

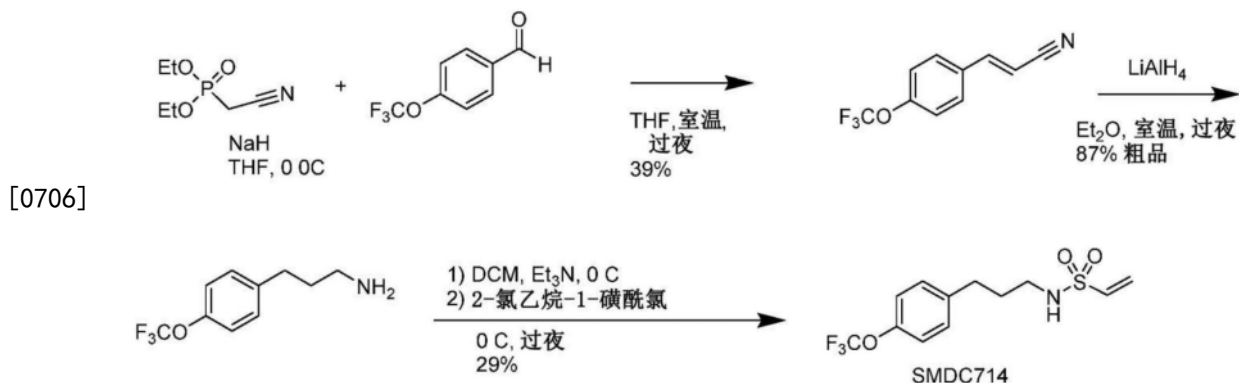
[0701] 使4-(三氟甲氧基)苯乙酸(46.6mg,0.212mmol)经过伯灵盖姆(Burlingame)等人的一般程序,得到N-(3-{[2-(二甲氨基)乙基]二硫烷基}丙基)-2-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺;三氟乙酸盐(SMDC673)(7.0mg,0.014mmol),收率为6.6%。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ ppm 1.90(quin,J=6.88Hz,2H) 2.75(t,J=6.97Hz,2H) 2.88(s,5H) 2.96-3.05(m,2H) 3.28-3.50(m,6H) 3.58(s,2H) 6.58(br.s.,1H) 7.19(d,J=7.72Hz,2H) 7.29-7.37(m,2H);¹⁹F NMR(282MHz,氯仿-d) δ ppm-60.70(s,3F),-78.71(s,7F);LCMS(ESI⁺)m/z 397.1(M+H⁺)。



[0703] 方案2:SMDC208的合成。

[0704] 4-{[2-(二甲基氨基)乙基]二硫基}-N-{[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}丁酰胺;三氟乙酸盐(SMDC208):

[0705] 在冰浴中将4-三氟甲氧基苄胺(100u1,0.655mmol,1.00eq)在无水二氯甲烷(4ml)中搅拌。加入4-[(4-氯-4'-氧亚基丁基)二硫烷基]丁酰氯(68.4u1,0.328mmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(171u1,0.983mmol)。将反应升温至室温搅拌直至通过LC-MS观察到完成[m/z 584.1(M+H⁺)]。真空除去溶剂,得到粗产物,其直接用于下一步反应。将一部分粗产物(25mg,0.0mmol,1.0当量)溶解于300u1 DMSO中。同时,将TCEP.HCl(2mg,0.0mmol,0.2当量)在100u1水中的溶液加入双[2-(N,N-二甲氨基)乙基]二硫化物二盐酸盐(60mg,0.2mmol,5.0当量)在100u1 DMSO中的悬浮液中。将其温育10min,然后加入原料的DMSO溶液中,然后加入N,N-二异丙基乙胺((0.094ml,0.5mmol,12.6当量),形成沉淀。再加入200u1 DMSO,反应混合物澄清并搅拌过夜。早上,将反应混合物上样至已用0.05%TFA水溶液预平衡的12g C18反相柱上。然后将其以如下梯度洗脱:水:3CV,0-80%MeOH水溶液经过24CV,全部为0.05%TFA。通过LC-MS将带有产物的级分冻干以提供产物(16mg,0.031mmol,73%收率)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ ppm 2.06(quin,J=6.88Hz,2H) 2.35-2.44(m,2H) 2.76-2.86(m,7H) 2.90-2.99(m,2H) 3.27-3.37(m,2H) 4.43(d,J=5.84Hz,2H) 6.83(br.s.,1H) 7.17(d,J=7.91Hz,2H) 7.32(d,J=8.48Hz,2H);LCMS(ESI)m/z (m+1) 397.1

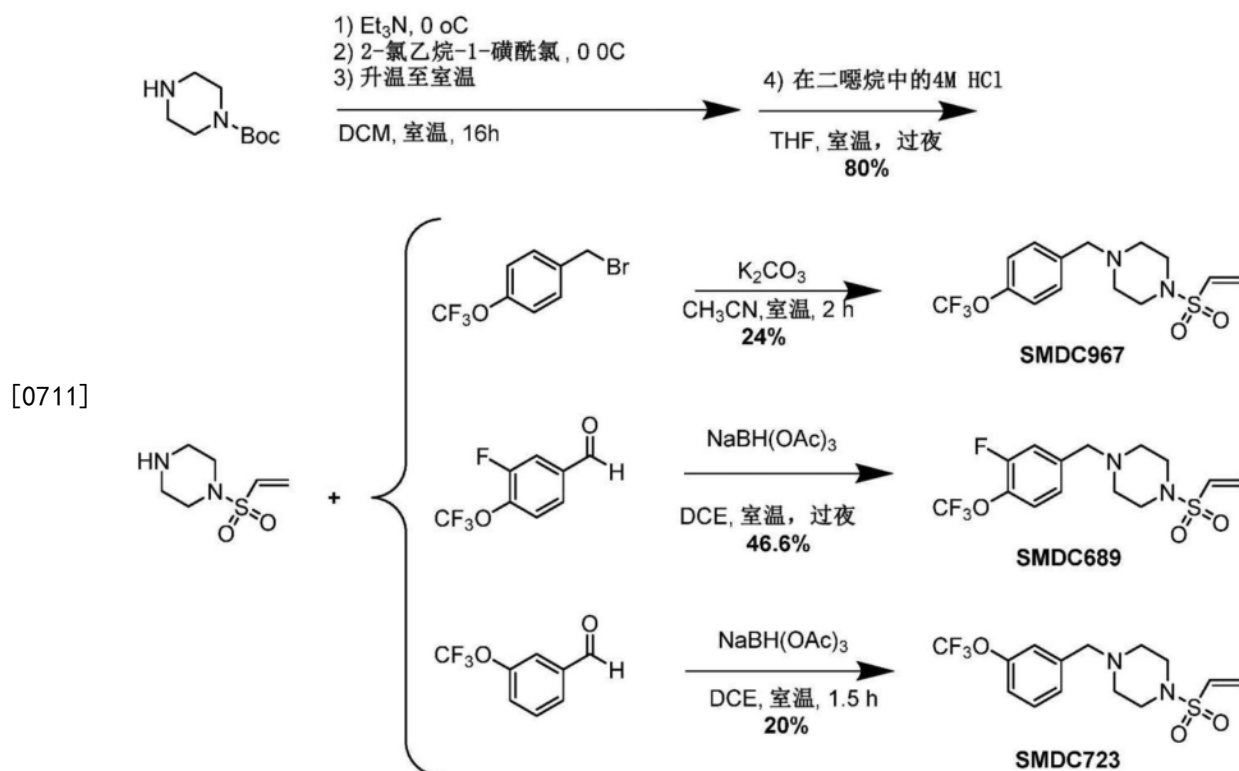


[0707] 方案3:SMD714的合成。

[0708] [4-(三氟甲氧基)苯基]丙-2-烯腈:将在矿物油中的氢化钠60%分散液(0.558g, 14.0mmol 1.00eq)溶解于无水四氢呋喃(17ml)中,并在无水氩气下在冰浴中搅拌。将氰基甲基膦酸二乙酯(2.25ml, 14.0mmol, 1.00eq),然后在5mL THF中的4-(三氟甲氧基)苯甲醛(1.99ml, 14.0mmol, 1.00eq)加入冷NaH/THF溶液中。搅拌反应并使其升温至室温过夜。反应用水淬灭,反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配,水层萃取两次。合并的有机层是有机相,用盐水和硫酸钠干燥、倾析、浓缩,得到残留物,将其溶解于10:1己烷醚中并加入己烷直至20:1,结晶得到纯中间体(1.18g, 5.55mmol, 39%收率),其直接用于下一步反应。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} 5.88 (d, J=16.58Hz, 1H) 7.26 (d, J=8.67Hz, 2H) 7.40 (d, J=16.58Hz, 1H) 7.45-7.55 (m, 2H)。

[0709] 3-[4-(三氟甲氧基)苯基]丙-1-胺:将氢化铝锂(304mg, 8.02mmol, 3.20eq)悬浮于无水乙醚(15ml)中,在干燥的氩气下搅拌。将其加热至50℃,并用注射器逐滴加入[4-(三氟甲氧基)苯基]丙-2-烯腈(534mg, 2.51mmol, 1eq)在乙醚(5ml)中的溶液。继续加热1.5小时,将反应冷却至室温并搅拌过夜。通过在冰浴中缓慢加入水(5ml),然后加入1M NaOH(10ml)来淬灭反应。将混合物与乙酸乙酯一起剧烈搅拌0.5小时,分配,并且水层再用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机物用盐水干燥,然后经硫酸钠干燥、过滤并浓缩,得到粗品3-[4-(三氟甲氧基)苯基]丙-1-胺(481mg, 2.19mmol),收率为87%,粗品用于下一步。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} 1.64-1.76 (m, 2H) 2.55-2.63 (m, 2H) 2.66 (t, J=7.06Hz, 2H) 7.03-7.11 (m, 2H) 7.11-7.17 (m, 2H)。

[0710] [4-(三氟甲氧基)苯基]丙基}乙烯-1-磺酰胺(SMD714):将3-[4-(三氟甲氧基)苯基]丙-1-胺(74.1mg, 0.385mmol, 1.00eq)溶解于DCM(10mL)中并冷却至0℃。用三甲胺(2.00当量)处理反应混合物。向其中加入98.0% 2-氯乙磺酰氯(1.0当量)。将反应混合物在冷却下搅拌2h。然后在0℃下加入三甲胺(2当量)。将反应搅拌2h。蒸发反应混合物得到粗产物,将其在12g Silicycle柱上以0-30%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱,得到产物(34.8mg, 0.113mmol),收率为29%。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} 1.79-1.94 (m, 2H) 2.63-2.73 (m, 2H) 3.04 (q, J=6.84Hz, 2H) 4.68 (t, J=5.93Hz, 1H) 5.94 (d, J=9.80Hz, 1H) 6.23 (d, J=16.58Hz, 1H) 6.51 (dd, J=16.48, 9.89Hz, 1H) 7.08-7.16 (m, 2H) 7.16-7.24 (m, 2H); ¹³C NMR (75MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} 31.45, 31.99, 42.33, 121.10, 122.20, 126.89, 129.66, 135.76, 139.63, 147.62; ¹⁹F NMR (282MHz, 甲醇-d₄) δ_{ppm} -57.93 (s, 1F); LCMS (ESI⁺) m/z 310.30 (M+H⁺)。



[0712] 方案4: SMDC967、SMDC689和SMDC723的合成。

[0713] 1-(乙烯磺酰基)哌嗪盐酸盐: 将N-Boc哌嗪 (10.0g, 53.7mmol, 1.0eq) 溶解于 CH_2Cl_2 (400mL, 0.13M) 并加入 Et_3N (20mL, 214mmol, 4.0eq)。将混合物在冰浴中冷却至 0°C 并加入2-氯乙烷磺酰氯 (7.86mL, 75.2mmol, 1.4eq)。在加入完成后, 使反应混合物升温至室温并搅拌16小时。将反应用 H_2O 稀释并用 CH_2Cl_2 萃取 (x3)。合并的有机层用饱和NaCl水溶液洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。粗物质在二氧化硅上纯化 (0-70%梯度的EtOAc的己烷溶液)。 ^1H NMR (400MHz, MeOD): δ 6.64 (dd, 1H, $J=10.0, 16.5\text{Hz}$), 6.19 (d, 1H, $J=16.5\text{Hz}$), 6.13 (d, 1H, $J=10.0\text{Hz}$), 3.52 (4H, t, $J=4.78\text{Hz}$), 3.10 (4H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 1.46 (s, 9H)。

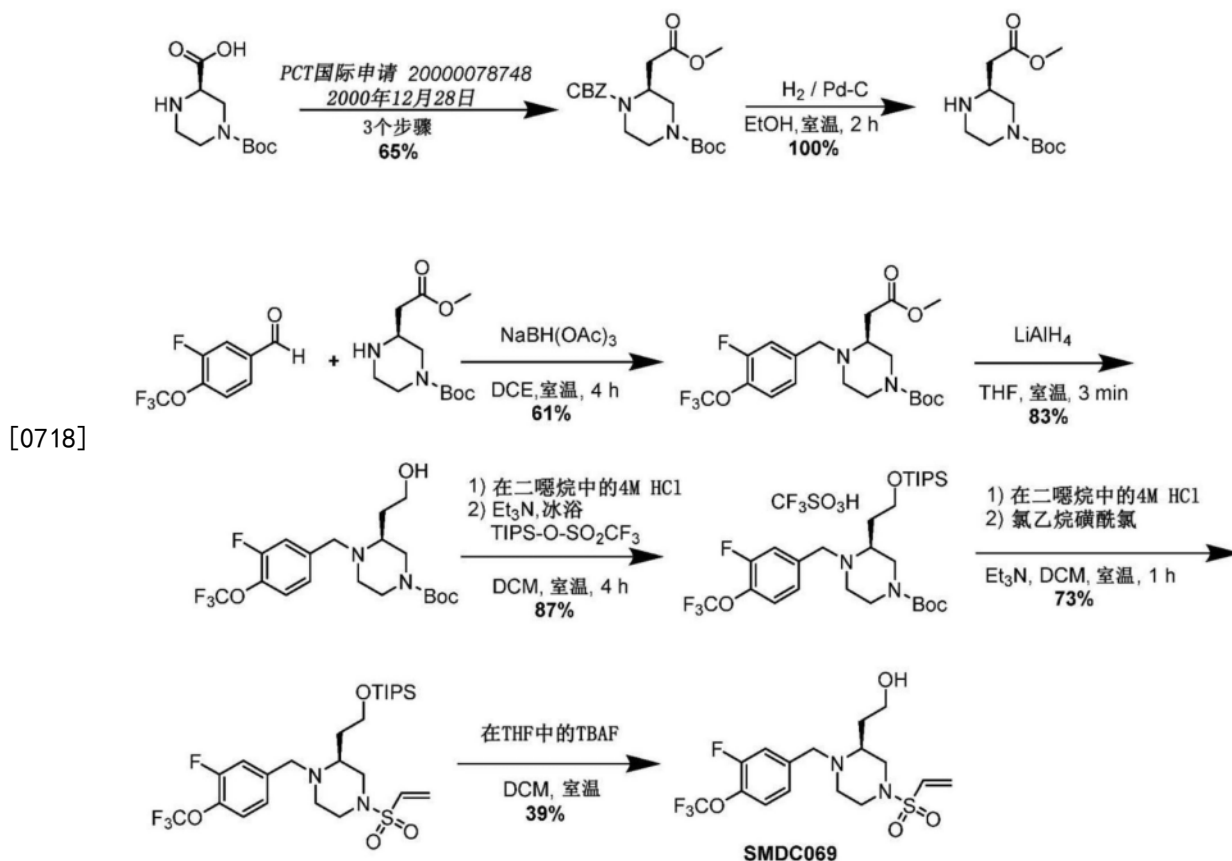
[0714] 将该物质溶解于THF (~200mL) 中, 并加入在二噁烷中的4M HCl (134mL, 537mmol, 10eq), 使反应在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物真空浓缩并在低压下干燥, 得到9.11g (收率为80%, 经2步)的1-(乙烯磺酰基)哌嗪盐酸盐 (1), 为灰白色粉末, 其无需进一步纯化即可使用。 ^1H NMR (400MHz, MeOD): δ 6.72 (dd, 1H, $J=10.0, 16.5\text{Hz}$), 6.27 (d, 1H, $J=16.5\text{Hz}$), 6.21 (d, 1H, $J=10.0\text{Hz}$), 3.44-3.40 (m, 4H), 3.36-3.30 (m, 4H); MS (ES): m/z 177.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0715] 1-(乙烯磺酰基)-4-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]哌嗪 (SMDC967): 将1-(乙烯磺酰基)哌嗪盐酸盐 (122mg, 0.6mmol, 1.0当量) 悬浮于带隔垫的20dram小瓶中的普通未干燥试剂级乙腈 (3mL) 中, 加入碳酸钾 (159mg, 1.1mmol, 2.0当量), 然后加入4-(三氟甲氧基)苄基溴 (97 μL , 0.6mmol, 1.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌2小时, 通过硅藻土过滤, 浓缩, 溶解于少量二氯甲烷中并在12g Silicycle柱上以0-100%乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱。产物通过HPLC 30-80%甲醇 (0.05%甲酸两者) 水溶液经12min (总共18min) 进一步纯化, 得到产物 (49mg, 0.1mmol, 24%收率), 为透明油状物。 ^1H NMR (300MHz, 氯仿- d) δ ppm 2.39-2.72 (m, 4H) 3.10-3.27 (m, 4H) 3.55 (s, 2H) 6.06 (d, $J=9.98\text{Hz}$, 1H) 6.25 (d, $J=16.58\text{Hz}$, 1H)

6.44 (dd, $J=16.58, 9.80\text{Hz}$, 1H) 7.17 (m, $J=8.29\text{Hz}$, 2H) 7.34 (m, $J=8.29\text{Hz}$, 2H), ^{19}F NMR (282MHz, 氯仿-d) $\delta_{\text{ppm}}-57.87$ (s, 1F) ^{13}C NMR (75MHz, 氯仿-d) $\delta_{\text{ppm}} 45.62$ (s, 1C) 52.21 (s, 1C) 61.68 (s, 1C) 76.58 (s, 1C) 77.43 (s, 1C) 120.89 (s, 1C) 128.92 (s, 1C) 130.18 (s, 1C) 132.13 (s, 1C) 136.38 (s, 1C); LCMS (ESI⁺) m/z 351.1 (M+H⁺)。

[0716] 1-(乙烯磺酰基)-4-[[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]哌嗪 (SMDC689) (2): 将3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲醛 (78mg, 0.392mmol, 1.0eq.) 和1-(乙烯磺酰基)哌嗪盐酸盐 (100mg, 0.47mmol, 1.2eq) 溶解于二氯乙烷中 (2.5mL, 0.16M)。加入NaBH(OAc)₃, 并使反应在室温下搅拌过夜。在通过LC/MS确认产物形成后, 用2M NaOH淬灭反应, 然后用CH₂Cl₂萃取 (x3)。然后将合并的有机层用饱和NaCl水溶液洗涤, 经MgSO₄干燥并真空浓缩。将粗残留物溶解于MeOH中并通过HPLC纯化, 得到66.1mg (收率为45.6%) 的期望产物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta 7.40-7.37$ (m, 2H), 7.32 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.44 (dd, 1H, $J=9.8, 16.5\text{Hz}$), 6.29 (d, 1H, $J=16.5\text{Hz}$), 6.15 (d, 1H, $J=9.8\text{Hz}$), 4.15 (s, 1H), 3.57 (bs, 4H), 3.22 (bs, 4H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl₃): $\delta 42.84, 51.23, 59.64, 120.37$ (q, $J=249, 518$), 120.25 (d, $J=20\text{Hz}$), 124.56, 127.57 (d, $J=2\text{Hz}$), 128.69 (d, 7Hz), 130.98, 131.55, 138.16 (d, 12Hz), 154.56 (d, $J=255\text{Hz}$); DEPT-135 (100MHz, CDCl₃): $\delta 42.74$ (CH₂), 51.14 (CH₂), 59.56 (CH₂), 120.15 (d, $J=19\text{Hz}$, CH), 124.47 (CH), 127.46 (d, $J=4\text{Hz}$, CH), 130.88 (CH₂), 131.46 (CH); MS (ES) m/z 369.3 [M+H]⁺。

[0717] 1-(3-(三氟甲氧基)苄基)-4-(乙烯基磺酰基)哌嗪 (SMDC723): 向在二氯乙烷 (4.0mL) 中的1-(乙烯磺酰基)哌嗪盐酸盐 (100mg, 0.47mmol) 加入3-(三氟甲氧基)苯甲醛 (70 μL , 0.56mmol), 然后加入NaBH(OAc)₃ (350mg, 1.61mmol)。将反应容器加盖, 用氩气吹扫, 并在rt下搅拌1.5h。然后将反应溶液用CH₂Cl₂ (20mL) 稀释并用1M NaOH水溶液 (15mL) 洗涤。然后将水层用CH₂Cl₂ (20mL) 萃取3x。然后将合并的有机物用盐水洗涤并经MgSO₄干燥。将粗产物吸附在硅藻土上并在C18柱上以0-50%水 (0.1TFA): 乙腈纯化, 得到1-(3-(三氟甲氧基)苄基)-4-(乙烯基磺酰基)哌嗪 (33.5mg, 20%)。 ^1H NMR (400MHz; MeOD): $\delta 7.64-7.60$ (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.45 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.71 (dd, $J=16.6, 10.0\text{Hz}$, 1H), 6.28 (d, $J=16.6\text{Hz}$, 1H), 6.22 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.44 (bs, 4H), 3.33 (bs, 4H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl₃): $\delta 42.76, 51.22, 60.24, 120.38$ (q, $J=171, 343\text{Hz}$), 123.00, 123.51, 129.43, 129.76, 131.03, 131.25, 131.48, 149.84; DEPT-135 (100MHz, CDCl₃): $\delta 42.67$ (CH₂), 51.13 (CH₂), 60.14 (CH₂), 122.89 (CH), 123.41 (CH), 129.32 (CH), 130.90 (CH₂), 131.15 (CH), 131.41 (CH); MS (ES) m/z 351.0 [M+H]⁺。



[0719] 方案5: SMDC069的合成。

[0720] (3S)-3-(2-甲氧基-2-氧亚基乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯: 将1-苄基4-叔丁基(2S)-2-(2-甲氧基-2-氧亚基乙基)哌嗪-1,4-二甲酸盐(1.23g, 3.13mmol, 1eq)溶解于乙醇(116ml)中并加入10%碳载钯(465mg)。烧瓶装有气球适配器, 抽真空并用氢气吹扫3次。然后将反应混合物在氢气下搅拌2小时, 然后通过硅藻土过滤并浓缩, 得到用于下一步骤的烟灰色油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.93-10.19 (brs, 1H) 4.05-4.28 (m, 1H) 3.93-4.06 (m, 1H) 3.72 (s, 2H) 3.69-3.78 (m, 1H) 3.53-3.63 (m, 1H) 3.19-3.54 (m, 1H) 3.07-3.18 (m, 1H) 2.95-3.06 (m, 1H) 2.69-2.85 (m, 1H) 1.43 (s, 5H)。

[0721] (3S)-4-[[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-3-(2-甲氧基-2-氧亚基乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯: 将(3S)-3-(2-甲氧基-2-氧亚基乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(509mg, 1.97mmol, 1eq)与3-氟-(三氟甲氧基)苯甲醛(0.341ml, 1.97mmol, 1eq)在DCE(15mL)中反应。半小时后, 将三乙酰氧基硼氢化钠(1.4当量)加入到上述反应混合物中。通过LCMS和TLC监测反应混合物。第二天, 12h后, 再加入100mg三乙酰氧基硼氢化钠以推动反应混合物完成。12h后, 反应混合物用饱和10%饱和碳酸氢钠溶液(100mL)溶液处理。然后有机层用二氯甲烷(2 $\times$ 80mL)萃取, 合并的层用水(2 $\times$ 100mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 减压浓缩得到残留物, 将其在25g Silicycle柱上以0-100%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液纯化, 得到产物(546mg, 1.21mmol), 收率为61%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.08-7.22 (m, 1H), 6.94-7.07 (m, 1H), 3.61 (br.s, 2H), 3.49-3.79 (m, 4H), 2.92-3.48 (m, 3H), 2.34-2.58 (m, 2H), 2.13-2.34 (m, 1H), 1.37 (s, 6H), 1.25-1.47 (m, 6H), 1.25-1.47 (m, 6H); ¹³CNMR (100MHz, 氯仿-d) δ ppm 172.06 (s, 1C), 155.56 (s, 1C), 154.59 (s, 1C), 153.05 (s, 1C), 139.86 (s, 1C), 134.97 (s, 1C), 124.04 (s, 1C), 123.21 (s, 1C), 121.57 (s, 1C), 118.99 (s, 1C), 116.66 (s, 1C), 79.54 (s, 1C), 57.11

(s, 1C), 55.31 (s, 1C), 51.45 (s, 1C), 47.50 (s, 1C), 46.83 (s, 1C), 42.39 (s, 1C), 29.93 (s, 1C), 28.03 (s, 1C); ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} -59.04 (d, J=4.09Hz, 3F), -129.27--129.16 (m, 1F); LCMS (ESI⁺) m/z 451.16 (M+H⁺)

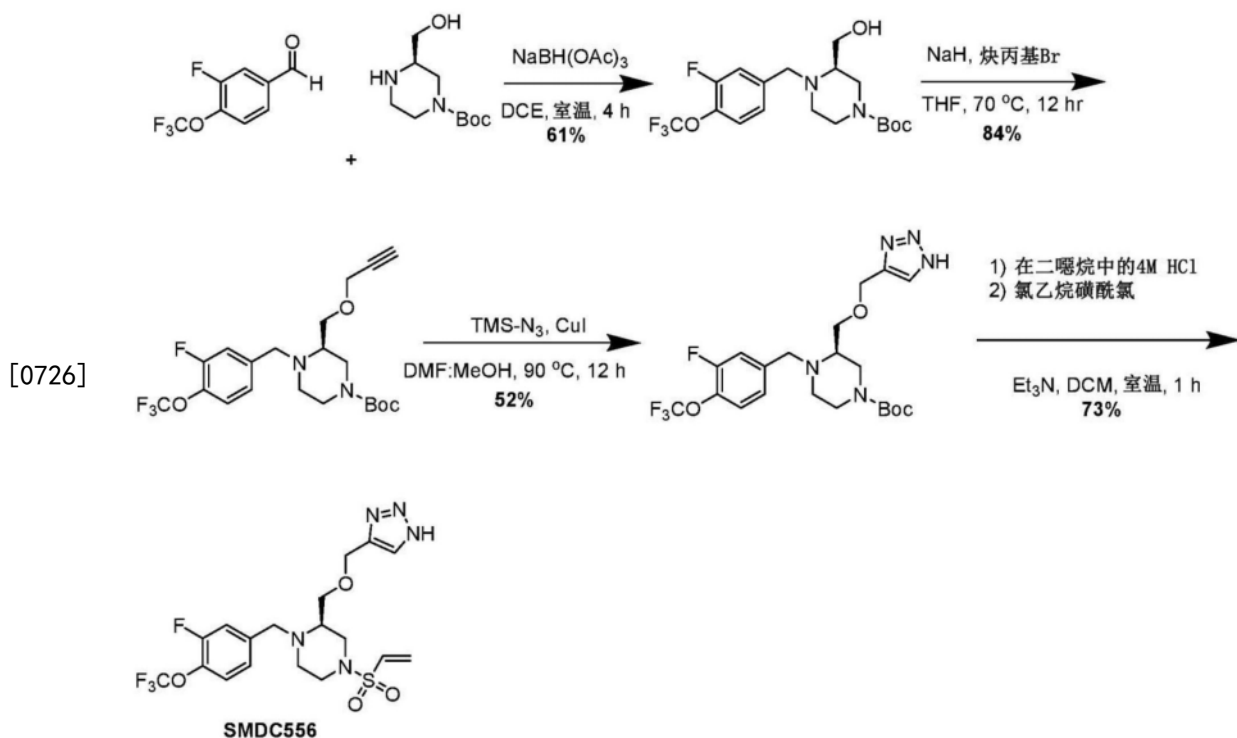
[0722] (3S)-4-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-3-(2-羟乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯: 将氢化铝锂(54mg, 1.42mmol, 1.33eq) 在无水氩气下于无水四氢呋喃(15ml)中搅拌。在室温下, 通过注射器向其中加入(3S)-4-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-3-(2-甲氧基-2-氧乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(480mg, 1.07mmol, 1.00eq) 在10ml四氢呋喃中的溶液, 保持3分钟。通过TLC监测反应完成。如果不完全, 可以加入少量LiAlH₄。然后将反应在快速搅拌下在冰浴中冷却, 小心加入1.5ml水, 然后加入5ml 2M NaOH, 然后再加入3ml水, 以淬灭反应。所得混合物通过硅藻土过滤, 然后用乙醚萃取两次。合并的有机物用盐水和硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残留物溶解于极少二氯甲烷中并在25g Silicycle柱上以20-100%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到产物(371mg, 0.880mmol, 83%收率)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} 7.12-7.22 (m, 1H) 7.02-7.08 (m, 1H) 3.77-3.95 (m, 1H) 3.59-3.77 (m, 2H) 3.34 (br. s., 3H) 2.53-2.71 (m, 1H) 2.10-2.24 (m, 1H) 1.75-1.89 (m, 1H) 1.62-1.75 (m, 1H) 1.39 (s, 6H); ^{13}C NMR (100MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} 155.58 (s, 1C) 154.85 (s, 1C) 153.07 (s, 1C) 140.01 (s, 1C) 139.95 (s, 1C) 135.13 (s, 1C) 135.10 (s, 1C) 135.08 (s, 1C) 134.99 (s, 1C) 134.98 (s, 1C) 134.96 (s, 1C) 124.23 (s, 1C) 124.20 (s, 1C) 123.29 (s, 1C) 121.60 (s, 1C) 119.02 (s, 1C) 117.03 (s, 1C) 116.84 (s, 1C) 116.45 (s, 1C) 79.87 (s, 1C) 79.73 (s, 1C) 77.32 (s, 1C) 76.69 (s, 1C) 59.81 (s, 1C) 56.99 (s, 1C) 56.61 (s, 1C) 48.57 (s, 1C) 47.73 (s, 1C) 45.95 (s, 1C) 43.13 (s, 1C) 41.84 (s, 1C) 29.42 (s, 1C) 28.15 (s, 1C); ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} -58.97 (d, J=4.09Hz, 1F) -129.19--128.97 (m, 1F); LCMS (ESI⁺) m/z 423.11 (M+H⁺)。

[0723] (2S)-1-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-2-(2-{[三(丙-2-基)甲硅烷基]氧基}乙基)哌嗪: 将三氟甲磺酸盐: (3S)-4-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-3-(2-羟乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(443mg, 1.05mmol, 1.00eq) 溶解于无水二氯甲烷(3ml)中并用4M HCl的无水1,4-二噁烷(6ml)溶液处理。将混合物在无水氩气下搅拌2小时, 然后蒸发得到胶状固体, 立即将其重新溶解并在无水二氯甲烷(30ml)中搅拌。向其中加入三乙胺(439 μ l, 3.15mmol, 3.00eq) 并将混合物在冰浴中冷却。加入三异丙基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(353 μ l, 1.31mmol, 1.25当量) 并使反应混合物升温至室温并通过TLC检查完成。完成后(4小时), 通过加入饱和碳酸氢钠淬灭反应, 在水和乙酸乙酯之间分配, 水层用乙酸乙酯萃取两次, 合并的有机物用盐水、硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残留物重新溶解于少量二氯甲烷中, 然后在0-10%梯度的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱, 得到产物(435mg, 0.909mmol, 87%收率)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} 7.16-7.26 (m, 1H) 7.09 (d, J=8.52Hz, 1H) 6.24 (s, 1H) 3.96 (d, J=14.12Hz, 1H) 3.71-3.83 (m, 1H) 3.30 (d, J=14.37Hz, 1H) 3.19-3.27 (m, 1H) 3.06-3.16 (m, 1H) 2.94-3.06 (m, 1H) 2.85 (br. s., 1H) 2.74-2.81 (m, 1H) 2.38 (br. s., 1H) 1.85-1.97 (m, 1H) 1.72-1.85 (m, 1H) 0.94-1.13 (m, 23H); ^{13}C NMR (100MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} 155.77 (s, 1C) 153.26 (s, 1C) 139.80 (s, 1C) 139.74 (s, 1C) 135.32 (s, 1C) 135.31 (s, 1C) 135.20 (s, 1C) 135.18 (s, 1C) 124.77 (s, 1C) 124.27 (s, 1C) 124.08 (s, 1C) 124.05 (s, 1C) 123.48 (s, 1C) 121.70 (s, 1C) 121.59 (s, 1C) 119.12 (s, 1C) 118.42 (s, 1C) 116.89 (s, 1C) 116.70 (s, 1C) 116.55 (s, 1C) 115.25 (s, 1C) 59.76 (s, 1C) 56.39 (s, 1C) 55.81 (s, 1C) 48.22 (s, 1C) 48.08 (s, 1C) 44.11 (s,

1C) 31.19 (s, 1C) 17.85 (s, 1C) 11.76 (s, 1C); ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δppm -58.99 (d, J=4.09Hz, 3F) -78.53 (s, 1F) -129.24--128.60 (m, 1F); LCMS (ESI⁺) m/z 479.26 (M+H⁺)。

[0724] (2S)-4-(乙烯磺酰基)-1-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-2-(2-{[三(丙-2-基)甲硅烷基]氧基}乙基)哌嗪:将(2S)-1-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-2-(2-{[三(丙-2-基)甲硅烷基]氧基}乙基)哌嗪;三氟甲磺酸盐(217mg, 0.345mmol, 1.00eq)溶解于DCM中并冷却至0℃。用三甲胺(2.00当量)处理反应混合物。向其中加入98.0% 2-氯乙磺酰氯(1.0当量)。将反应混合物在冷却下搅拌2h。然后在0℃下加入三甲胺(2当量)。将反应搅拌2h。蒸发反应混合物得到粗产物, 将其在12g Silicycle柱上以乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱, 得到产物(143mg, 0.252mmol, 73%收率)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 7.18-7.25 (m, 1H) 7.09 (dd, J=8.52, 0.73Hz, 1H) 6.43 (dd, J=9.98, 6.57Hz, 1H) 6.23 (d, J=16.56Hz, 1H) 6.05 (d, J=9.98Hz, 1H) 3.77-3.85 (m, 1H) 3.75 (s, 1H) 3.46 (d, J=14.37Hz, 1H) 3.20 (d, J=4.63Hz, 1H) 3.03-3.11 (m, 1H) 2.90-2.95 (m, 1H) 2.72-2.80 (m, 1H) 2.36-2.44 (m, 1H) 1.80-1.89 (m, 1H) 0.96-1.12 (m, 10H); ^{13}C NMR (100MHz, 氯仿-d) δppm 155.77 (s, 1C) 153.26 (s, 1C) 140.25 (s, 1C) 140.19 (s, 1C) 135.15 (dq, J=12.47, 1.71Hz, 1C) 132.09 (s, 1C) 128.80 (s, 1C) 124.01 (d, J=3.67Hz, 1C) 123.41 (s, 1C) 121.71 (s, 1C) 120.41 (q, J=258.00Hz, 1C) 116.86 (s, 1C) 60.14 (s, 1C) 56.63 (s, 1C) 56.61 (s, 1C) 55.57 (s, 1C) 48.81 (s, 1C) 47.88 (s, 1C) 45.30 (s, 1C) 29.04 (s, 1C) 17.94 (s, 1C) 11.81 (s, 1C); ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δppm -58.90 (d, J=5.45Hz, 3F) -129.07--129.00 (m, 1F)。

[0725] 2-[(2S)-4-(乙烯磺酰基)-1-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}哌嗪-2-基]乙醇(SMDC069):将(2S)-4-(乙烯磺酰基)-1-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-2-(2-{[三(丙-2-基)甲硅烷基]氧基}乙基)哌嗪(143mg, 0.252mmol, 1.00eq)溶解于无水二氯甲烷(4ml)中并在无水氩气下搅拌。加入四丁基氟化铵的THF(7ml)溶液, 并经常通过TLC监测反应进程以防止形成环状产物。原料一消失, 立即通过加入50%饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应。混合物用乙酸乙酯和水稀释, 水层萃取两次。将合并的有机层用盐水干燥, 然后经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到残留物, 将其重新溶解于二氯甲烷中并在4g Silicycle柱上纯化。进一步纯化通过C18上的HPLC实现, 以30-80%梯度的甲醇的水溶液进行12min, 总共18, 各0.05%甲酸。由于该化合物的UV吸光度在200-300nm UV范围内较低, 因此采用灵敏收集方法得到产物(41mg, 0.098mmol), 收率为39%。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 7.18-7.27 (m, 2H) 7.10 (d, J=8.28Hz, 1H) 6.44 (dd, J=16.68, 9.86Hz, 1H) 6.25 (d, J=16.56Hz, 1H) 6.08 (d, J=9.98Hz, 1H) 3.92 (d, J=13.88Hz, 1H) 3.77-3.88 (m, 1H) 3.73 (ddd, J=10.84, 7.18, 5.60Hz, 1H) 3.47 (d, J=13.88Hz, 1H) 3.23-3.29 (m, 1H) 3.04-3.23 (m, 3H) 2.88-2.95 (m, 1H) 2.79-2.88 (m, 1H) 2.64 (s, 1H) 2.42 (ddd, J=12.30, 5.97, 3.65Hz, 1H) 1.82-2.03 (m, 2H); ^{13}C NMR (100MHz, 氯仿-d) δppm 155.74 (s, 1C) 153.23 (s, 1C) 139.58 (d, J=5.87Hz, 1C) 135.31 (d, J=10.27Hz, 1C) 131.95 (s, 1C) 129.31 (s, 1C) 129.12 (s, 1C) 124.26 (d, J=3.67Hz, 1C) 123.51 (s, 1C) 121.67 (s, 1C) 120.39 (q, J=258.00Hz, 1C) 117.08 (s, 1C) 116.89 (s, 1C) 116.52 (s, 1C) 60.02 (s, 1C) 56.55 (d, J=1.47Hz, 1C) 56.42 (s, 1C) 48.32 (s, 1C) 47.70 (s, 1C) 44.67 (s, 1C) 28.72 (s, 1C); LCMS (ESI⁺) m/z 413.04 (M+H⁺)。



[0727] 方案6:SMDC556的合成。

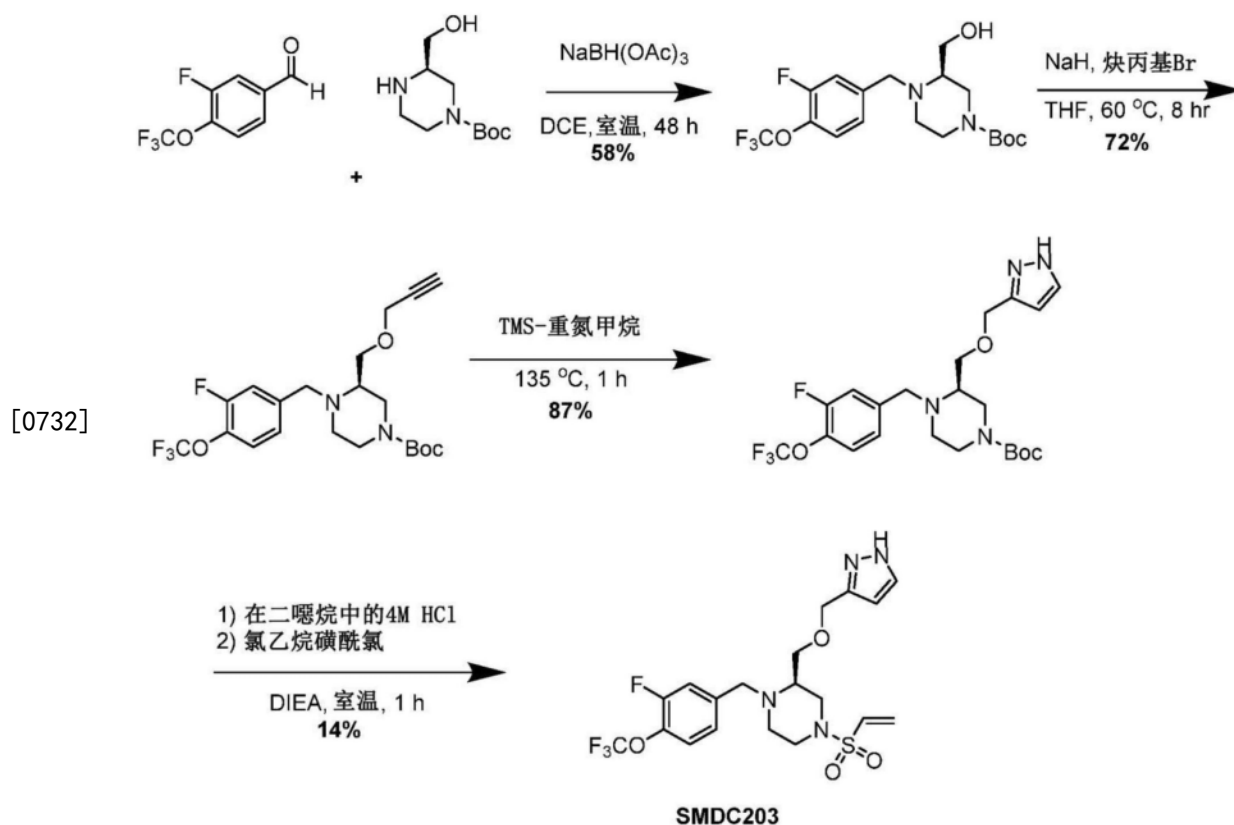
[0728] (R)-4-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:向3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲醛(2.19g,10.2mmol,1.0eq.)在DCE(60mL)中的溶液加入(R)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯2(2.19g,9.65mmol,1.0eq.)。半小时后,将三乙酰氧基硼氢化钠(3.02g,14.3mmol,1.4eq.)加入上述反应混合物中。通过LCMS和TLC监测反应混合物。第二天,12h后,再加入500mg三乙酰氧基硼氢化钠以推动反应混合物完成。12h后,反应混合物用10%饱和碳酸氢钠溶液(100mL)溶液处理。然后有机层用二氯甲烷(2×80mL)萃取,合并的层用水(2×100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并减压浓缩。将粗制液体上样至120g硅胶柱上。粗品通过梯度100%己烷至100%乙酸乙酯纯化。收率为68.4%。¹H NMR(400MHz;甲醇-d₄)δ:7.32-7.40(m,2H),7.26(d,J=8.0Hz,1H),4.86(s,1H),4.06-4.14(m,1H),3.73-3.81(m,2H),3.53-3.68(m,2H),3.46(d,J=14.2Hz,1H),3.14-3.29(m,2H),2.64-2.72(m,1H),2.45-2.52(m,1H),2.16-2.25(m,1H),1.46(s,9H);¹³C NMR(100MHz;甲醇-d₄)δ:157.3,156.9,154.8,142.9,136.7,136.5,126.5,125.0,123.6,121.0,118.8,81.6,62.8,61.9,58.5,51.3,50.0,29.0,21.2,14.8;¹⁹F NMR(376MHz;甲醇-d₄)δ:-60.59(s,1F),-131.71(s,1F);MS m/z=431,作为Na⁺盐。

[0729] (R)-4-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)-3-((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:在N₂下于0℃,将60.0%氢化钠(482mg,12.0mmol,4.20当量)加入(3R)-4-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基]甲基}-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯c(1.16g,2.80mmol,1.00当量)在四氢呋喃(6.00mL)中的溶液。将反应混合物在氮气下搅拌60min。然后在0℃下将80.0%炔丙基溴的甲苯溶液(9.40mL,6.0mmol,2.1当量)加入反应混合物。将反应混合物在70℃下再搅拌12h。将反应混合物冷却至室温并用冰水处理。将反应混合物倒入分液漏斗中,用乙酸乙酯(3×50mL)萃取,经MgSO₄干燥并减压浓缩。然后将粗混合物上样至40g二氧化硅柱上并用100%己烷至100%乙酸乙酯梯度纯化。收率为80%。¹H NMR(400MHz;氯仿-d)

δ : 7.28-7.51 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.12 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.95-4.19 (m, 3H), 3.89-3.91 (m, 1H), 3.52-3.78 (m, 3H), 3.41-3.52 (m, 2H), 3.21-3.37 (m, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.57-2.73 (m, 2H), 2.43 (t, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 2.13-2.34 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.64 (br d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 1.43-1.50 (m, 9H); ^{13}C NMR (100MHz; 氯仿-d) δ : 155.7, 154.8, 153.2, 140.4, 124.4, 123.4, 121.8, 117.3, 117.1, 79.8, 79.3, 77.3, 77.2, 77.0, 76.7, 74.8, 68.4, 60.7, 60.4, 58.5, 57.6, 28.4, 14.2; ^{19}F NMR (376MHz; 氯仿-d) δ : -58.86 (s, 1F), -129.16 (s, 1F); MS $m/z=447.4$ 。

[0730] (R)-3-(((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)甲基)-4-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯: 在0℃下, 将(3R)-4-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基]甲基}-3-[(丙-2-炔-1-基氧基)甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯d (0.239g, 0.60mmol, 1.0eq.) 和碘化铜(I) (0.005g, 0.05当量) 加入N,N-二甲基甲酰胺 (5.69ml, 73.8mmol) 和甲醇 (0.46ml) 的混合物中。然后逐滴加入TMS叠氮化物 (0.1ml, 0.6mmol, 1.5当量), 并将混合物在90℃下加热18小时。一旦没有剩余原料, 反应混合物通过硅藻土塞。减压浓缩反应物质, 将粗混合物上样至12g硅胶柱上, 用50%己烷至50%乙酸乙酯洗脱, 得到产物 (0.20g, 76%收率)。 ^1H NMR (400MHz; 氯仿-d) δ : 7.48-7.78 (m, 1H), 7.21 (br d, $J=9.5\text{Hz}$, 2H), 6.99-7.12 (m, 1H), 4.52-4.82 (m, 2H), 3.84-4.02 (m, 1H), 3.47 (br s, 8H), 2.52-2.86 (m, 2H), 2.07-2.36 (m, 1H), 1.46 (s, 10H); ^{13}C NMR (100MHz; 氯仿-d) δ : 156.0, 155.3, 153.5, 140.2, 140.2, 135.6, 124.7, 124.7, 123.7, 122.0, 119.5, 117.6, 117.4, 80.5, 77.6, 58.9, 58.9, 57.9, 53.7, 49.4, 30.0, 28.7; ^{19}F NMR (376MHz; 氯仿-d) δ : -58.84 (s, 1F), -58.86 (s, 1F), -129.07 (s, 1F); MS $m/z=490.17$ 。

[0731] (R)-2-(((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)甲基)-1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)-4-(乙烯基磺酰基)哌嗪(f) (SMDC556): 在冷却下, (R)-3-(((1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)甲基)-4-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯e (0.1g, 0.2mmol, 1.0当量) 用在1,4-二噁烷中的4M盐酸 (1.502ml, 6.0mmol, 30.0当量) 处理。将反应混合物搅拌1h, 然后进行LC-MS检查。减压蒸发粗反应混合物。向其中加入N,N-二异丙基乙胺 (0.073ml, 0.4mmol, 2.0当量), 然后在0℃下加入2-氯乙磺酰氯 (0.021ml, 0.2mmol, 1.0当量)。将反应搅拌2小时(冷却)。然后加入(冷却)N,N-二异丙基乙胺 (0.070ml, 0.4mmol, 2.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。粗品通过二氧化硅柱纯化, 然后使用100%水至100%甲醇通过反相HPLC纯化, 得到产物 (0.01g, 10%收率)。 ^1H NMR (400MHz; 氯仿-d) δ : 7.72 (s, 1H), 7.16-7.25 (m, 2H), 6.99-7.11 (m, 1H), 6.36-6.53 (m, 1H), 6.20-6.33 (m, 1H), 5.93-6.15 (m, 1H), 4.57-4.79 (m, 2H), 3.84-3.95 (m, 1H), 3.64-3.80 (m, 2H), 3.45-3.61 (m, 1H), 3.06-3.31 (m, 4H), 2.86-2.98 (m, 1H), 2.70-2.82 (m, 1H), 2.30-2.51 (m, 1H); ^{13}C NMR (100MHz; 氯仿-d) δ : 155.8, 153.3, 139.8, 131.9, 131.4, 129.2, 124.2, 123.5, 117.1, 116.9, 77.8, 67.3, 64.1, 58.2, 57.3, 48.4, 47.6, 45.4; ^{19}F NMR (376MHz; 氯仿-d) δ : -58.84 (s, 1F), -58.85 (s, 1F), -58.86 (s, 1F), -128.75 (s, 1F), -128.76 (s, 1F); MS $m/z=480.4$ 。



[0733] 方案7:SMD203的合成。

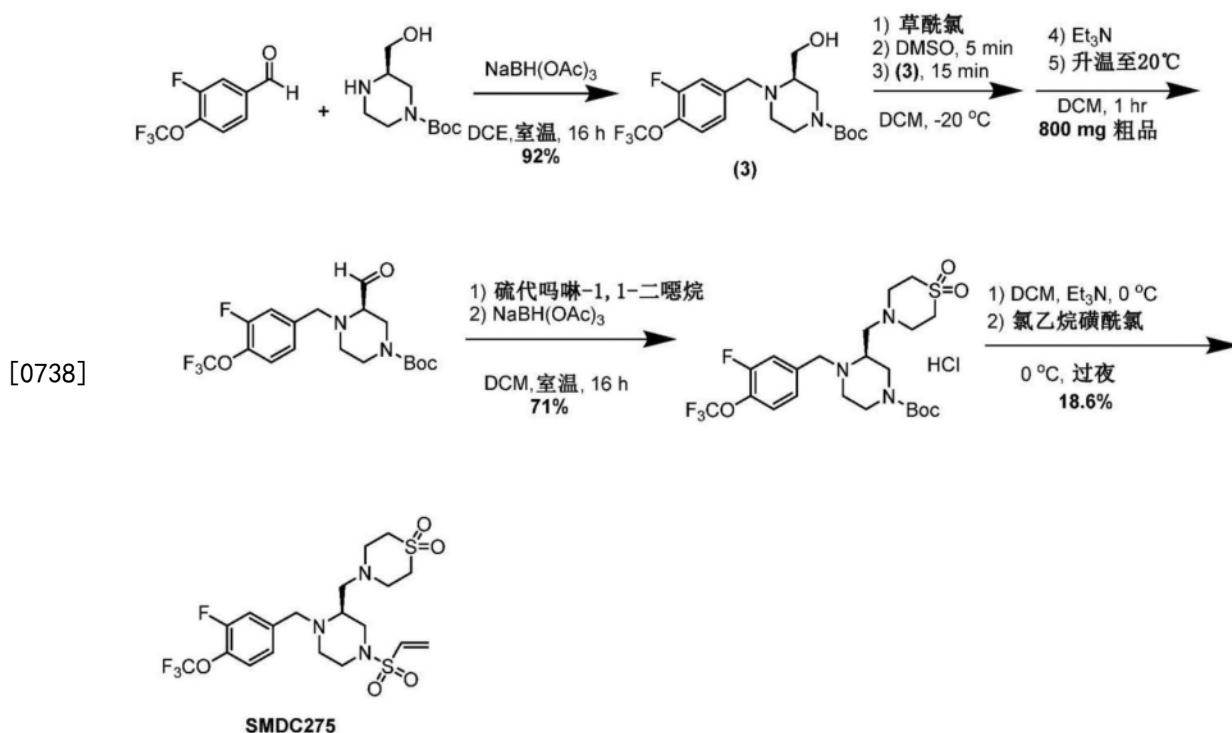
[0734] (R)-4-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:向3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲醛1 (2.19g, 10.2mmol, 1.0当量) 在DCE (60mL) 中的溶液加入(R)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯2 (2.19g, 9.65mmol, 和1.00当量)。半小时后,将三乙酰氧基硼氢化钠(3.02g, 14.3mmol, 1.4当量) 加入上述反应混合物中。通过LCMS和TLC监测反应混合物。第二天(12h后),再加入500mg三乙酰氧基硼氢化钠以推动反应混合物完成。12h后,反应混合物用饱和10%饱和碳酸氢钠溶液(100mL) 溶液处理。然后有机层用二氯甲烷(2×80mL) 萃取,合并的层用水(2×100mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥并减压浓缩。将粗制液体上样至120g硅胶柱上。粗品通过梯度100%己烷至100%乙酸乙酯纯化。收率为68.4%。¹H NMR (400MHz; 甲醇-d₄) δ: 7.32-7.40 (m, 2H), 7.26 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.06-4.14 (m, 1H), 3.73-3.81 (m, 2H), 3.53-3.68 (m, 2H), 3.46 (d, J=14.2Hz, 1H), 3.14-3.29 (m, 2H), 2.64-2.72 (m, 1H), 2.45-2.52 (m, 1H), 2.16-2.25 (m, 1H), 1.46 (s, 9H); ¹³C NMR (100MHz; 甲醇-d₄) δ: 157.3, 156.9, 154.8, 142.9, 136.7, 136.5, 126.5, 125.0, 123.6, 121.0, 118.8, 81.6, 62.8, 61.9, 58.5, 51.3, 50.0, 29.0, 21.2, 14.8; ¹⁹F NMR (376MHz; 甲醇-d₄) δ: -60.59 (s, 1F), -131.71 (s, 1F); MS m/z=431, 作为Na⁺盐。

[0735] (R)-4-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)-3-((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯:在N₂下于0℃,将60.0%氢化钠(482mg, 12.0mmol, 4.20当量) 加入(3R)-4-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯3 (1.16g, 2.80mmol, 1.00当量) 在四氢呋喃(6.00mL) 中的溶液。将反应混合物在氮气下搅拌60min。然后在0℃下将80.0%炔丙基溴的甲苯溶液(9.40mL, 6.0mmol, 2.1当量) 加入反应混合物。将反应混合物在70℃下搅拌12h。将反应混合物冷却至室温并用冰水处理。将反应混合物倒入分液漏斗中,

用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取, 经MgSO₄干燥并减压浓缩。然后将粗混合物上样至40g二氧化硅柱上并用100%己烷至100%乙酸乙酯梯度纯化。收率为80%。¹H NMR (400MHz; 氯仿-d) δ: 7.28-7.51 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.12 (br d, J=8.4Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.95-4.19 (m, 3H), 3.89-3.91 (m, 1H), 3.52-3.78 (m, 3H), 3.41-3.52 (m, 2H), 3.21-3.37 (m, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.57-2.73 (m, 2H), 2.43 (t, J=2.1Hz, 1H), 2.13-2.34 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.64 (br d, J=15.9Hz, 1H), 1.43-1.50 (m, 9H); ¹³C NMR (100MHz; 氯仿-d) δ: 155.7, 154.8, 153.2, 140.4, 124.4, 123.4, 121.8, 117.3, 117.1, 79.8, 79.3, 77.3, 77.2, 77.0, 76.7, 74.8, 68.4, 60.7, 60.4, 58.5, 57.6, 28.4, 14.2; ¹⁹F NMR (376MHz; 氯仿-d) δ: -58.86 (s, 1F), -129.16 (s, 1F); MS m/z=447.4。

[0736] (R)-3-(((1H-吡唑-4-基)甲氧基)甲基)-4-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯: 向密封管中加入 (R)-4-[[3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基]甲基]-3-[(丙-2-炔-1-基氧基)甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.61g, 1.40mmol, 1.00当量) 和在己烷中的 (三甲基甲硅烷基)重氮甲烷 (2.00ml, 4.00mmol, 2.90当量)。将反应混合物在密封管中在135℃下加热1h。LCMS指示反应完成。将粗反应混合物减压干燥, 然后上样至40g硅胶柱上。该柱通过在90%二氯甲烷中的10%甲醇纯化。收率为84%。¹H NMR (400MHz; 甲醇-d₄) δ: 7.61 (br s, 1H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.31 (br s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.52 (br s, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.02-4.19 (m, 1H), 3.96 (br d, J=14.1Hz, 1H), 3.59-3.73 (m, 2H), 3.33-3.57 (m, 3H), 3.07-3.29 (m, 2H), 2.52-2.74 (m, 2H), 2.22 (br s, 1H), 1.44 (s, 9H); ¹³C NMR (100MHz; 甲醇-d₄) δ: 157.7, 155.2, 143.3, 137.1, 126.9, 125.4, 124.0, 121.4, 119.0, 106.4, 82.1, 61.1, 59.1, 55.6, 50.0, 29.4; ¹⁹F NMR (376MHz; 甲醇-d₄) δ: -60.61 (s, 1F), -131.79 (s, 1F); MS m/z=511, 作为Na⁺盐。

[0737] (R)-2-(((1H-吡唑-4-基)甲氧基)甲基)-1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)-4-(乙烯基磺酰基)哌嗪 (SMDC203): 将 (R)-3-(((1H-吡唑-4-基)甲氧基)甲基)-4-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.36g, 0.80mmol, 1.0当量) 溶解于二氯甲烷 (3mL) 并冷却至0℃。用盐酸 (0.939ml, 3.8mmol, 10当量) 处理反应混合物。将反应混合物搅拌1h, 然后进行LCMS检查。反应完成, 并将反应混合物减压浓缩。胶状液体用乙醚 (3×5mL) 研磨。然后将反应混合物冷却至0℃。用三甲胺 (0.71mL, 4.09mmol, 2.00当量) 处理反应混合物。向混合物中加入98.0% 2-氯乙磺酰氯 (0.062ml, 0.8mmol, 1.0当量)。将反应混合物在冷却下搅拌2h。然后在0℃下加入三甲胺 (0.71mL, 4.09mmol, 2当量)。将反应搅拌2h。蒸发反应混合物并装入柱中。粗品通过100%DCM至100%甲醇纯化。最后通过反相HPLC使用100%水至100%甲醇纯化。¹H NMR (400MHz; 甲醇-d₄) δ: 7.58 (s, 1H), 7.24-7.40 (m, 2H), 7.19 (br d, J=8.4Hz, 1H), 6.51-6.72 (m, 1H), 6.26-6.40 (m, 1H), 6.07-6.23 (m, 1H), 4.43-4.64 (m, 2H), 3.96 (d, J=14.2Hz, 1H), 3.56-3.85 (m, 2H), 3.33-3.55 (m, 2H), 3.16 (br dd, J=6.3, 3.3Hz, 1H), 2.90-3.11 (m, 2H), 2.69-2.87 (m, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.38 (br dd, J=7.7, 4.2Hz, 1H); ¹³C NMR (100MHz; 氯仿-d) δ: 158.0, 155.5, 143.5, 134.6, 130.8, 127.2, 125.7, 119.4, 106.8, 70.0, 67.6, 61.0, 59.0, 58.3, 51.3, 49.1, 47.5, 43.6, 18.5, 13.8; ¹⁹F NMR (376MHz; 甲醇-d₄) δ: -60.62 (s, 1F), -131.74 (s, 1F); MS m/z=479.13 (二聚体)。



[0739] 方案8:SMDC275的合成。

[0740] (3R)-4-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:将(3R)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.5g, 11.56mmol, 1.0eq)、二氯乙烷(20mL, 0.58M)和3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲醛(2.4mL, 17.34mmol, 1.5eq)加入100mL圆底烧瓶并使其在室温下搅拌5分钟。加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (7.4g, 34.68mmol, 3.0eq),使反应再搅拌16小时,然后通过加入1M NaOH 水溶液小心淬灭并用 CH_2Cl_2 萃取(x3)。合并的有机物经 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓缩。将所得残留物在二氧化硅上纯化(己烷/ EtOAc , 0-45%梯度),得到4.34g (92%收率)(3R)-4-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.26 (m, 2H), 7.10 (d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 3.99 (d, 1H, $J=13.8\text{Hz}$), 3.80 (dd, 1H, $J=5.9, 11.5\text{Hz}$), 3.64 (dd, 2H, $J=4.1, 11.5\text{Hz}$), 3.50 (bs, 1H), 3.46 (d, 2H, $J=13.9\text{Hz}$), 3.27 (bs, 1H), 2.74 (bs, 1H), 2.62 (bs, 1H), 2.39 (bs, 1H), 2.30-2.24 (m, 1H), 1.45 (s, 9H); MS (ES): m/z 409.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

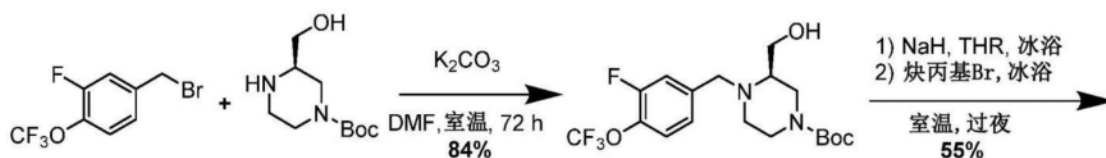
[0741] (3R)-4-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-3-甲酰基哌嗪-1-甲酸叔丁酯:将含草酰氯(0.24mL, 2.7mmol, 1.1eq)的 CH_2Cl_2 (30mL, 无水)溶液冷却至 -20°C ,之后加入DMSO(0.35mL, 4.9mmol, 2.0eq)的 CH_2Cl_2 (6.0mL, 无水)溶液,并且使混合物搅拌5min。然后在 -20°C 下加入3(1.0g, 2.4mmol, 1.0eq)的 CH_2Cl_2 (6.0mL, 无水)溶液,并且使反应搅拌15min。缓慢加入 Et_3N (1.7mL, 12mmol, 5.0eq),并且使反应升温至 20°C 并搅拌1小时。将反应用 CH_2Cl_2 稀释,然后依次用 H_2O 、2M HCl 和饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。有机层经 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓缩,得到~800mg粗物质,为澄清的微红色油状物,其无需任何进一步纯化即可使用。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 9.69 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.11 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 3.92 (d, 1H, $J=14.0\text{Hz}$), 3.71 (bs, 1H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.43 (bs, 2H), 3.12 (bs, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H), 1.45 (s, 9H); MS (ES): m/z 407.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0742] 4-{[(2R)-1-{[3-氟代-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}哌嗪-2-基]甲基}-1 λ 6-硫代

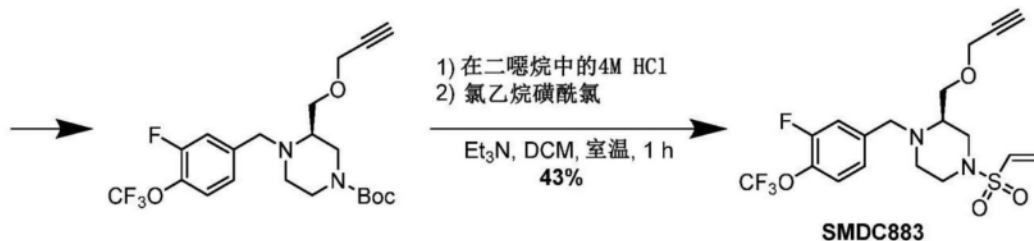
吗啉-1,1-二酮盐酸盐:在室温下,将硫代吗啉1,1-二氧化物(173mg,1.28mmol,1.3eq)加入(3R)-4-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-3-甲酰基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(400mg,984 μ mol,1.0eq)在CH₂Cl₂(8mL)中的溶液。将反应混合物搅拌5皿并加入NaBH(OAc)₃(834mg,3.94mmol,4.0eq)。将反应混合物在室温下再搅拌16小时,然后用H₂O淬灭并用CH₂Cl₂萃取(x3)。将合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液洗涤,然后用饱和NaCl水溶液洗涤。然后将有机层经MgSO₄干燥,过滤,真空浓缩,并在二氧化硅上纯化(ISCO,24g,己烷/EtOAc,0-80%梯度),得到365mg氨基甲酸酯(71%收率),为澄清的无色油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.26-7.22(m,2H),7.09(d,1H,J=7.6Hz),3.93(d,1H,J=13.2Hz),3.46-3.38(m,5H),3.03-2.99(m,8H),2.69-2.50(m,4H),2.30(bs,1H),1.45(s,9H);MS(ES):m/z 526.4[M+H]⁺

[0743] 将在二噁烷中的4M HCl(6.1mL,24.3mmol,35eq)加入上述物质(365mg,0.694mmol,1.0eq)在THF(6mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后真空浓缩,得到404mg(93%收率)粗物质,其不经进一步纯化用于下一步骤;MS(ES):m/z 426.4[M+H]⁺。

[0744] 4-{[(2S)-4-(乙烯磺酰基)-1-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}哌嗪-2-基]甲基}-1 λ 6-硫代吗啉-1,1-二酮(SMDC275):将4-{[(2R)-1-{[3-氟代-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}哌嗪-2-基]甲基}-1 λ 6-硫代吗啉-1,1-二酮盐酸盐(295mg,0.694mmol,1.0eq)和Et₃N(380 μ L,2.78mmol,4.0eq)溶解于CH₂Cl₂(5mL,0.14M)中并冷却至0℃。加入2-氯乙烷-1-磺酰氯(109 μ L,1.04mmol,1.5eq)并将反应在0℃搅拌2小时。LC/MS分析显示剩余原料,因此加入另外的2-氯乙烷-1-磺酰氯(36 μ L,0.347mmol,0.5eq),并将反应搅拌过夜。将反应混合物用H₂O淬灭并用CH₂Cl₂萃取(x3)。合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液洗涤,然后经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将粗物质溶解于MeOH中并通过HPLC(H₂O(0.1%TFA):乙腈,20-95%梯度)纯化,得到66.6mg(18.6%收率)的最终产物。¹H NMR(400MHz,MeOD): δ 7.53(s,1H)7.52(d,1H,J=8.8),7.40(d,1H,J=8.8Hz),6.71(dd,1H,J=10.0,16.4Hz)6.26(d,1H,J=16.8Hz),6.21(d,1H,J=10.0Hz),4.48(d,1H,J=13.6Hz),4.20(d,1H,J=13.6Hz),3.5-3.39(m,4H),3.12(bs,11H),2.93(dd,1H,J=7.2,14.0Hz);¹³C NMR(150MHz,MeOD): δ 43.52,45.91,48.48,51.47,52.46,53.02,56.50,57.97,120.13(d,J=19.5Hz),121.84(q,J=256,512Hz),125.55,127.95,130.60,133.57,155.81(d,J=252Hz);DEPT-135(150MHz,MeOD): δ 43.23(CH₂),45.62(CH₂),48.48(CH₂),51.18(CH₂),52.17(CH₂),52.74(CH₂),56.21(CH₂),57.69(CH),119.84(d,J=18Hz,CH),125.26(CH),127.65(CH),130.32(CH₂),133.28(CH);MS(ES):m/z 516.3[M+H]⁺。



[0745]

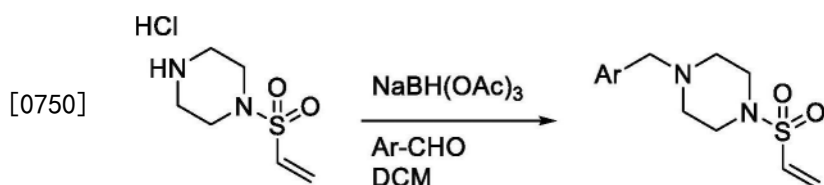


[0746] 方案9: SMDC883的合成。

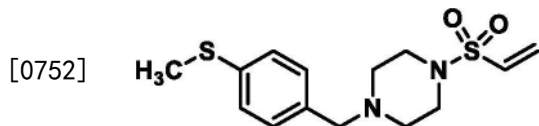
[0747] (3R)-4-[[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:向(3R)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(250mg, 1.2mmol, 1.0eq)在二甲基甲酰胺(5ml)中的搅拌溶液加入碳酸钾(200mg, 1.44mmol, 1.25eq), 然后加入3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基溴(200μl, 1.18mmol, 1.02eq)。将反应混合物搅拌72小时, 在水和乙酸乙酯之间分配。水层再次用乙酸乙酯萃取, 有机物用盐水和硫酸钠干燥, 倾析, 浓缩得到残留物, 将其在12g Silicycle柱上以乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱, 得到产物(395mg, 0.969mmol), 收率为84%。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δppm 1.42 (s, 9H) 2.13-2.30 (m, 1H) 2.45-2.62 (m, 1H) 2.62-2.74 (m, 1H) 2.74-3.09 (m, 1H) 3.16-3.56 (m, 4H) 3.63 (dd, J=11.40, 4.05Hz, 2H) 3.72 (d, J=5.84Hz, 1H) 3.97 (d, J=13.94Hz, 1H) 7.02-7.13 (m, 1H) 7.14-7.26 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282MHz, 甲醇-d₄) δppm -128.93 (s, 1F) -58.92-58.94 (d, 3F); ¹³C NMR (75MHz, 氯仿-d) δppm 13.99 (s, 1C) 20.84 (s, 1C) 28.20 (s, 1C) 44.22 (s, 1C) 48.79 (s, 1C) 57.00 (s, 1C) 59.24 (s, 1C) 59.89 (s, 1C) 60.28 (s, 1C) 79.93 (s, 1C) 115.20 (s, 1C) 116.85 (s, 1C) 117.10 (s, 1C) 118.63 (s, 1C) 122.05 (s, 1C) 123.40 (s, 1C) 124.21 (s, 1C) 124.26 (s, 1C) 125.48 (s, 1C) 135.06 (s, 1C) 135.09 (s, 1C) 135.23 (s, 1C) 135.26 (s, 1C) 139.81 (s, 1C) 139.89 (s, 1C) 152.73 (s, 1C) 154.99 (s, 1C) 156.07 (s, 1C) 171.12 (s, 1C) 210.98 (s, 1C); LCMS (ESI⁺) m/z 409.0 (M+H⁺)。

[0748] (3R)-4-[[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-3-[(丙-2-炔-1-基氧基)甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯:将60%的氢化钠(19mg, 0.5mmol, 1.5当量)溶解在无水四氢呋喃(5ml)中, 并在无水氩气下的冰浴中搅拌冷却。滴加(3R)-4-[[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(132mg, 0.3mmol, 1.0当量)溶解于3ml THF中的溶液, 并在冰浴中继续搅拌30min。加入80%炔丙基溴(0.167ml, 1.9mmol, 6.0当量), 将反应混合物升温至室温并搅拌过夜。早上, 通过加入饱和氯化铵淬灭反应, 然后用氢氧化钠水溶液碱化。加入水, 混合物用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机物用盐水然后经硫酸钠干燥, 过滤然后浓缩。将残留物溶解于二氯甲烷中并在12g Silicycle柱上以乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱, 得到产物(78.7mg, 0.176mmol, 55%收率)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δppm 1.37-1.55 (m, 9H) 2.22 (br. s., 1H) 2.43 (br. s., 1H) 2.67 (br. s., 2H) 3.07-3.38 (m, 2H) 3.38-3.54 (m, 2H) 3.58 (dd, J=9.61, 5.27Hz, 2H) 3.65-3.78 (m, 1H) 3.87-4.06 (m, 1H) 4.14 (br. s., 2H) 7.12 (d, J=8.48Hz, 1H) 7.15-7.31 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282MHz, 氯仿-d) δppm -129.20 (s, 1F) -58.88 (d, J=4.12Hz, 3F); LCMS (ESI⁺) m/z 447.1 (M+H⁺)。

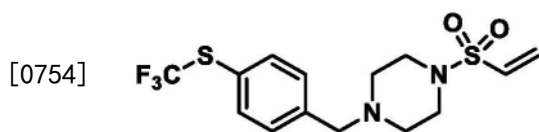
[0749] (2R)-4-(乙烯磺酰基)-1-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-2-[(丙-2-炔-1-基氧基)甲基]哌嗪(SMDC883):将(3R)-4-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-3-[(丙-2-炔-1-基氧基)甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(47.4mg,0.107mmol)溶解于DCM(10mL)并冷却至0℃。用三甲胺(2.00当量)处理反应混合物。向其中加入98.0%2-氯乙磺酰氯(1.0当量)。将反应混合物在冷却下搅拌2h。然后在0℃下加入三甲胺(2当量)。将反应搅拌2h。蒸发反应混合物得到粗产物,将其在12g Silicycle柱上以乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱,并通过HPLC在C18 40-90%甲醇水溶液(全部为0.05%甲酸)上进一步纯化,经12min(总共18),得到产物(20.0mg,0.046mmol,43%收率)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δppm 7.19-7.27(m,2H) 7.10(d,J=8.10Hz,1H) 6.44(dd,J=16.58,9.80Hz,1H) 6.26(d,J=16.58Hz,1H) 6.08(d,J=9.80Hz,1H) 4.07-4.24(m,2H) 4.00(d,J=14.32Hz,1H) 3.79(dd,J=9.89,4.43Hz,1H) 3.68(dd,J=9.89,5.18Hz,1H) 3.49(d,J=14.13Hz,1H) 3.35(dd,J=11.21,2.35Hz,1H) 3.15-3.27(m,1H) 2.98-3.14(m,2H) 2.72-2.91(m,2H) 2.45(t,J=2.35Hz,1H) 2.35-2.44(m,1H) 19F NMR(282MHz,氯仿-d) δppm -58.84--58.85(d,J=4.12Hz,3F) (s,1F) -128.84-128.90(m,1F) LCMS(ESI+) m/z 437.1 (M+H)⁺。



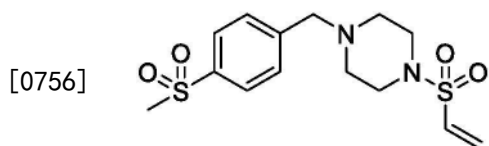
[0751] 对于化合物SMDC689和SMDC723,以类似于方案4中描述的方式,通过还原胺化合成以下类似物。



[0753] 1-(4-(甲硫基)苄基)-4-(乙烯基磺酰基)哌嗪(SMDC739):¹H NMR(400MHz,CDC1₃): δ7.30(d,J=2.1Hz,4H),6.45(dd,J=9.6,16.4Hz,1H),6.30(d,J=16.6Hz,1H),6.16(d,J=9.7Hz,1H),4.17(s,2H),3.51(br mult,8H),2.51(s,3H);MS(ES):m/z 313.0[M+H]⁺。



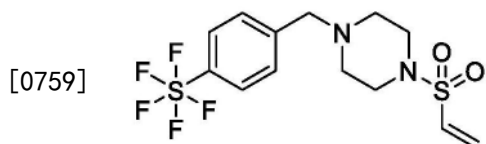
[0755] 1-(4-((三氟甲基)硫代)苄基)-4-(乙烯基磺酰基)哌嗪(SMDC807):¹H NMR(400MHz,CDC1₃): δ7.76(d,J=8.4Hz,2H),7.51(d,J=8.1Hz,2H),6.45(dd,J=9.8,16.4Hz,1H),6.31(d,J=16.5Hz,1H),6.17(d,J=9.8Hz,1H),4.23(s,2H),3.55(br mult,4H),3.25(br mult,4H);MS(ES):m/z 367.0[M+H]⁺。



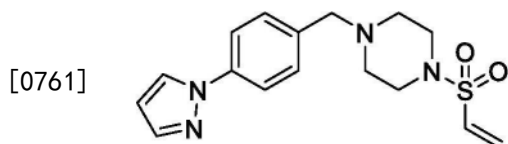
[0757] 1-(4-(甲基磺酰基)苄基)-4-(乙烯基磺酰基)哌嗪(SMDC863):

[0758] ¹H NMR(400MHz,D₂O): δ8.11(d,2H,J=6.2Hz),7.83(d,2H,J=5.8Hz),6.78-6.68

(m, 1H), 6.42-6.29 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.49 (s, 8H), 3.32 (s, 3H); MS (ES): m/z 345.0 $[M+H]^+$ 。



[0760] 1-(4-(五氟-16-硫烷基)苄基)-4-(乙烯基磺酰基)哌嗪 (SMDC808)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 6.46 (dd, 1H, $J=9.7$, 16.5), 6.32 (d, 2H, $J=16.5$ Hz), 6.18 (d, 1H, $J=9.8$ Hz), 4.27 (s, 2H), 3.57 (br mult, 4H), 3.28 (br mult, 4H); MS (ES): m/z 393.0 $[M+H]^+$ 。



[0762] 1-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-4-(乙烯基磺酰基)哌嗪 (SMDC866)。 1H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.33 (d, 1H, $J=2.5$ Hz), 7.93 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 7.66 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 6.73 (dd, 1H, $J=10.0$, 16.4Hz), 6.58 (dd, 1H, $J=1.9$, 2.4Hz), 6.29 (d, 1H, $J=16.5$ Hz), 6.23 (d, 1H, $J=10.0$), 4.46 (s, 2H), 3.45 (br mult, 8H); MS (ES): m/z 333.1 $[M+H]^+$ 。

[0763] 实施例3:

[0764] Taspase1 (Tasp1) 是独特的苏氨酸天冬氨酰蛋白酶, 表达为无活性的420个残基酶原, 在结构上与天冬酰胺酶-2同源。酶原自激活, 经历自身蛋白水解并形成两个亚基 (α/β) 作为异二聚体缔合 (谢 (Hsieh), 2003)。Tasp1被归类为Ntn蛋白酶; 顺式激活后, β 亚基的N-末端残基是催化苏氨酸 (Thr234)。Tasp1的主要底物包括表观遗传调控蛋白MLL家族和细胞周期调控核蛋白TFIIA家族 (周 (Zhou), 2006; 尼祖玛 (Niizuma), 2015)。

[0765] 作为MLL和TFIIA两者的调节剂, Tasp1与多种致癌和发育疾病有关 (Wunch, 2016; 斯托伯 (Stauber), 2016)。特别是, Tasp1对MLL-1的处理将蛋白质分成两个片段: (1) 320kDa N-末端结构域, 和 (2) 180kDa C-末端结构域, 它们分别与染色质结合和组蛋白赖氨酸甲基化有关。重要的是, N-末端MLL片段易于形成融合蛋白, 这些融合蛋白影响致癌蛋白 (包括HOX和细胞周期蛋白家族) 的异常表达 (多兰斯 (Dorrance), 2006; 武田 (Takeda), 2006)。类似地, Tasp1切割TFIIA α - β , 与TFIIA γ 形成异三聚体, 并且对头颈部、肝脏造血干细胞和哺乳动物生殖细胞系的发育至关重要 (欧亚马 (Oyama), 2013; 斯托伯 (Stauber), 2016)。最近的报告还表明, Tasp1处理REV3L, 即DNA聚合酶的催化亚基 ζ , 涉及DNA损伤修复 (王 (Wang), 2020)。在这种情况下, Tasp1稳定REV3L以防止泛素化和降解, 可能通过缺乏校对功能的聚合酶实现不受调控的DNA损伤修复。

[0766] Tasp1在许多液体和实体恶性肿瘤中过表达, 被称为“非癌基因成瘾”蛋白酶 (谢 (Hsieh), 2003; 陈 (Chen), 2010)。Tasp1缺失使胶质母细胞瘤和黑色素瘤细胞对化疗诱导的细胞凋亡敏感, 在体外破坏人癌细胞系的增殖, 并减少几种侵袭性肿瘤类型的肿瘤异种移植模式的生长 (武田 (Takeda), 2006; 斯克里德利 (Scrideli), 2008; 陈 (Chen), 2010)。此外, Tasp1缺失强抑制HER2驱动的乳腺肿瘤和EGFR驱动的肺癌的发展, 包括耐药性EGFR-T790M突变肿瘤 (董 (Dong), 2014)。其他证据表明Tasp1在体外和体内HepG2肝细胞癌转移模型中通过MLL的蛋白水解在侵袭和转移中的关键作用 (尼霍夫 (Niehof), 2008)。Tasp1的高表达

水平与胆囊癌患者的不良预后相关,FAM49B通过MLL-PI3K/AKT信号传导通路上调(张(Zhang),2020)。最近的另一项研究表明,Tasp1通过调节TFIIA的核定位和转录活性在头颈部鳞状细胞癌中发挥重要作用,导致CDK抑制剂表达水平降低(格里布科(Gribko),2017)。因此,生长因子驱动的耐药癌症代表了Tasp1抑制剂的有前景的临床适应症。先前开发Tasp1抑制剂的尝试取得了有限的成功。设计用于靶向底物结合口袋的早期肽抑制剂包括亲电子弹头(李(Lee),2009)或假设的琥珀酰亚胺中间体(范登鲍姆(van den Boom)2014)。然而,这些基于肽的抑制剂对荧光标记的底物表现出适度的体外效力:重组Tasp1的测定产生微摩尔范围内的 IC_{50} 值。此外,未对这些肽进行细胞活性测定形式的进一步生化评价。还报道了小分子Tasp1抑制剂。一项研究(克瑙尔(Knauer),2011)使用计算机方法将低分子量化合物与活化的Tasp1的晶体结构对接(汗(Khan),2005)。使用基于细胞的荧光Tasp1切割测定评价聚集成“深孔”和“氯化物孔”化合物的两个所得基团,但仅鉴定出两个片段,当加入细胞培养基中时,在50 μ M下显示Tasp1抑制。第二项研究(陈(Chen),2012)同样使用基于细胞的蛋白水解测定来评价NCI多样性集文库。验证性和特异性体外筛选后来确定了一种砷酸盐化合物,其作为非竞争性变构抑制剂, IC_{50} 为7.5 μ M。该化合物还在乳腺癌和脑肿瘤异种移植模型中显示出疗效。重要的是,上述这些实施例均未进一步评价它们各自的先导化合物的作用模式,以提高它们的疗效,或确定假设的结合口袋内的确切结合姿势。

[0767] 鉴于此,我们侧重于基于结构的方法来开发和验证新型Tasp1抑制剂。虽然在我们组中进行的初始高通量筛选(HTS)中没有出现易于处理的命中,但人们对Tasp1作为新型肿瘤药物发现靶标的潜力保持了浓厚的兴趣。因此,我们采用了另一种命中发现方法,使用二硫化物捕获系链筛选(厄兰森(Erlanson),2004;库特曼(Kathman),2016)来靶向和共价修饰表面暴露的半胱氨酸。最近,系链筛选也被用于成功发现靶向K-Ras G12C(奥斯特伦(Ostrem)2013;詹太尔(Gentile)2017;纳迪(Nnadi)2018)、Caspases(哈代(Hardy),2004;高(Gao)2012)、PTP1B(基迪(Keedy)2018)、BRD4(奥尔普(Old),2020)、NADH脱氢酶(海卡尔(Heikal),2018)和14-3-3(西贝斯玛(Sijbesma),2019)的先导化合物。

[0768] 由于非催化性半胱氨酸残基(Cys293)位于底物结合口袋中,并且与催化性Thr234非常接近(图5A-5C),所以二硫化物捕获是特别适合靶向Tasp1的筛选方法。重要的是,Cys293是独特的内源性残基,它在Tasp1激活时暴露在表面。任何针对Cys293的化合物均应该对Tasp1相对于其他2型天冬酰胺酶具有高度选择性。例如,尽管Tasp1在结构上与人天冬酰胺酶样蛋白1(hASRGL1)同源,两者在各自的 β 结构域中均含有保守的N-末端催化苏氨酸,但仅Tasp1在活性位点含有天然半胱氨酸。从概念上,系链筛选示出了不寻常的靶向半胱氨酸的方法:这与其他策略形成对比,这些策略从非共价抑制剂开始,然后添加共价以提高选择性和增强效力,如激酶的情况(最近在哈伦贝克(Hallenbeck),2017;王(Wang),2017;阿卜杜勒代姆(Abdeldayem),2020中综述)。我们最初的系链筛选伴随扩展蛋白质晶体学努力,以推动基于结构的设计优化策略,然后进行生物学评价。这种方法产生了第一个也是唯一已知的强效Taspase1抑制剂,其生化 IC_{50} 值小于100nM和单位数 μ M基于细胞的效力。

[0769] 结果

[0770] 系链筛选命中和弹头化合物的演变

[0771] 在625 μ M巯基乙醇(BME)存在下,使用包含1280种含硫醇化合物的文库(伯灵盖姆(Burlingame),2011;特纳(Turner),2014;图10A-10C)对活性野生型全长分裂Tasp1构建体

进行基于LC-MS的初级二硫键捕获系链筛选(此后,分裂Tasp1 WT;图11)。这导致21种化合物的标记率>60% (3σ , 1.6%命中率), 另外43种化合物的标记率>46% (2σ , 3.4%命中率)。在总共64个命中中, 26个硫醇在1mM BME存在下表现出强标记。此外, 相对于分裂的Tasp1 C293A构建体, 19种化合物表现出分裂Tasp1 WT的标记百分比高超过20倍。这两个数据集的重叠产生16种独特的化合物, 在Taspase1抑制测定中, 所有这些化合物的 IC_{50} 值均小于100 μ M。大多数最有效的化合物在反应性硫醇和取代的苄基酰胺(例如, SMDC633) 或苄基乙酰胺(例如, SMDC673) 之间含有三碳接头。

[0772] 1,4-二取代苄基乙酰胺系列随后被选择用于进一步的构效关系(SAR) 研究, 因为它对分裂Tasp1 WT具有高效力(重新合成后SMDC673的 $IC_{50}=11.3\mu$ M), 缺乏对分裂Tasp1 C293A构建体的抑制, 以及对多个接头长度的相对耐受性(图5A-5C)。SMDC673结构的演变(图5A) 包括反转酰胺基团的方向(SMDC208, WT $IC_{50}=30.3\mu$ M) 并添加乙烯基磺酰胺弹头(SMDC 993714, WT $IC_{50}=16.0\mu$ M)。重要的是, 所有三种化合物在反应性官能团和取代的苯环之间保持相同的相对接头长度。

[0773] 在通过用哌嗪替换柔性接头来刚性化支架后观察到抑制活性显著改善(SMDC967, WT $IC_{50}=0.114\mu$ M, 表1a以及图4和图23)。重要的是, 所有四种化合物均表现出可忽略不计的LC-MS结合和对分裂Tasp1C293A构建体的酶抑制, 表明对活性位点的结合选择性。如通过LC-MS剂量效应(DR_{50}) 值所测量的, SMDC967对分裂Tasp1 WT相对于分裂Tasp1 C293A以及活化的Caspase-6具有显著的结合选择性(图12A-12C)。值得注意的是, 将苯环上的三氟甲氧基从4位切换到3位(SMDC723) 显著降低了结合亲和力($DR_{50}>120\mu$ M) 和抑制活性($IC_{50}=40\mu$ M) (图23)。为了确定Thr234侧链的哪些因子对配体结合很重要, 我们检查了分裂Tasp1的T234S、T234A和T234V构建体(图12A-12C)。所得的 DR_{50} 结合曲线表明, 去除苏氨酸羟基(T234A) 和/或将其替换为甲基(T234V) 大大降低SMDC967的结合亲和力, 分别降低50倍和285倍。去除苏氨酸甲基(T234S) 对结合亲和力没有显著影响, 降低14倍。这些结果表明, 去除潜在的氢键配偶体和催化T234位点的空间拥挤对化合物结合均有不利影响, 而增加T234口袋周围的空间更能耐受。

[0774] 表1a. 选定化合物的生化和细胞活性数据

[0775]

SMDC ID	WT IC ₅₀ (nM)		LC-MS DR ₅₀ (nM)	K _i (μM)	k _{inact} (s ⁻¹)	DFPR EC ₅₀ (μM)
	无 GSH	6.6 mM GSH				
SMDC967	168 ± 54 (22)	n/a	384 ± 238 (9)	30 (1)	0.004 (1)	26.5 (1)
SMDC 689	51 ± 47 (74)	661 ± 152 (14)	128 ± 20 (6)	45.8 ± 13.4 (5)	0.031 ± 0.003 (5)	8.3 ± 3.4 (4)
SMDC 883	26 ± 8 (6)	340 ± 30 (2)	132 ± 73 (5)	87 (1)	0.045 (1)	6.5 ± 1.6 (2)
SMDC 069	25 ± 16 (8)	273 ± 68 (3)	61 ± 9 (3)	33 (1)	0.112 (1)	2.1 ± 1.7 (7)
SMDC 203	32 ± 18 (4)	237 ± 40 (3)	254 ± 62 (4)	45 (1)	0.061 (1)	2.3 ± 0.6 (6)
SMDC 275	38 ± 16 (5)	420 ± 80 (3)	60 ± 28 (3)	n/a	n/a	6.8 (1)
* SMDC 723	40 × 10 ³ (1)	n/a	(75 ± 9) × 10 ³ (3)	n/a	n/a	> 40 (1)
* 阴性对照						

[0776] 新结构和Tasp1 cp1+SMDC967浸泡晶体结构

[0777] 为了更准确地定义这些相互作用,我们开始了晶体学运动。先前的研究表明,Tasp1激活形式的α结构域的N-末端和C-末端残基均过于动态,无法形成足以用于晶体学的晶格(汗(Khan),2005)。检查全长无活性单链晶体结构(2A8I.pdb)显示残基1-40和206-229之间缺乏电子密度。Tong组随后能够结晶截短的分裂Tasp1构建体,该构建体缺失残基206-233(分裂Tasp1 delta206,2A8J.pdb)。然而,在delta206结构中仍未观察到残基184-205(汗(Khan),2005)。在该研究中,我们设计了两种截断来去除构象动态的α结构域N-末端和C-末端尾部(图11A-11C)。两种构建体均包含α结构域的残基41-183和β结构域的完整序列(残基234-420)。第一个构建体(Tasp1 cp1,6UGK.pdb)采用循环排列策略,其中两个结构域颠倒,催化活性Thr234作为单链序列中的第一个残基。这两个结构域通过截短的β结构域C-末端(Glu416)和α结构域N-末端(Gly41)之间的GSGS序列连接。为清楚起见,我们将使用分裂Tasp1残基数作为循环置换变体。第二个构造(分裂Tasp1 delta183)采用传统的双链分裂Tasp1序列。如同人天冬酰胺酶-1的循环置换形式(李(Li),2012;李(Li),2016),二聚体apo的叠加分裂Tasp1 delta206,分裂Tasp1 delta183,并且Tasp1 cp1结构未产生显著的骨架RMSD值(< 0.5 Å),表明结构同源性高。

[0778] 在结合和酶抑制研究的同时,我们使用浸泡法在SMDC967(6VKU.pdb;图5B和5C)存在下使Tasp1cp1构建体结晶。对活性位点的检查表明,SMDC967的磺酰基与催化Thr234的骨架酰胺以及Asn100的侧链酰胺之间存在密切接触和潜在的氢键。该观察结果解释了T234突变的结合选择性数据。保留极性侧链(T234S)可能有助于维持SMDC967的磺酰基和Tasp1之间的结合相互作用,而增加残基的疏水性(T234A或T234V)可能破坏这种相互作用。此外,哌嗪的构象使得苯环与Tyr61发生π堆积相互作用,而4-三氟甲氧基被埋在包含Ile393-Ser194和Ser376-Met377-Cys378的疏水口袋中,并被包括Tyr52-Ala58的环封端。有意思的是,尽管抑制剂具有选择性并特异性结合Tasp1的活性位点,但我们观察到抑制剂和蛋白质之间存在部分共价性。当比较二聚体结构的两个单体单元时,这一点很明显:在同一晶胞

中,在单体A中观察到Cys293硫醇和乙烯基磺酰胺弹头之间存在共价键,但在单体B中没有。apo Tasp1的叠加含有结合抑制剂的cp1结构显示出含有Cys293的环的显著构象差异(图5C)。在单体A中,环“向上”移动,实现在Cys293硫醇基团和乙烯基磺酰胺弹头之间形成共价键。相反,在单体B中,环保持与观察到的apo结构相同的相对“向下”构象,防止Cys293和SMDC967之间的紧密接触。这意味着在非共价相互作用将抑制剂定位在结合口袋内之后形成共价键。

[0779] 弹头化合物的演变:添加肩部

[0780] 基于结合、酶学和晶体学结果,我们进行了进一步的SAR研究以改善SMDC967支架的生物物理和生化特性(图6A、图23和表1a)。用二取代的3-氟-4-三氟甲氧基苯基(SMDC689, $IC_{50}=0.051\mu M$)取代单取代的4-三氟甲氧基苯环,抑制活性提高超过2倍(图6A),结合选择性增强抗分裂Tasp1 C293A和分裂Casp6(图13A-13D)。检查与Tasp1 cp1 (6VKY.pdb,图14A-14C和图15A-15D)或分裂Tasp1 delta183(图16A-16C)的共晶结构SMDC689表明相似的姿势和与活性位点内残基的密切相互作用与SMDC967观察到的类似。值得注意的是,SMDC689的另外3-氟基团与Tyr61、Ala48和Cys378密切接触,有助于填补SMDC967结构中存在的疏水口袋中的空位(图15A-15D)。

[0781] 随着苯环的优化,我们的结构导向设计策略转向哌嗪环。努力产生一系列化合物(SMDC069、SMDC883、SMDC 203和SMDC 275),其抑制活性比SMDC689(图6A、图23和表1a)增加2倍至3倍(所有 IC_{50} 值为 $\sim 0.020\mu M$)。这些“肩部”官能团的添加实现探索化合物与活性位点的“顶层”之间的相互作用,该活性位点由涵盖Phe98-Thr99-Asn100的环定义(图6B和6C,图18A-图18C和图17A-17C)。在SMDC069的情况下,肩部乙醇基团显示出与Tyr61侧链和Phe98主链的潜在氢键相互作用(图6B和6C)。肩部炔丙基变体,SMDC883在与Tasp1 cp1 (6VKW.pdb,图18A-18C)的共晶结构中也表现出类似的网络。这些相互作用在SMDC556与分裂Tasp1 delta183的共晶结构中进一步稳定(图17A-17C)。特别是,肩部三唑基团与Pro97、Phe98、Thr99和Gly104的骨架羰基形成潜在的氢键。然而,肩部区域的三唑部分证明太不稳定,并被二唑(SMDC203)替换。值得一提的是SMDC883是SMDC556和SMDC203的中间体,可作为“点击”化学(科尔布(Kolb),2001)探针用于进一步的离体研究。用硫代吗啉-1,1-二噁烷基团(SMDC 275)刚性化肩部仅略微提高了抑制活性,但在系链测定中显示出相对于其他肩部哌嗪类似物增强的结合亲和力(图23、表1a、图6A-6C和图13A-13D)。

[0782] 细胞功效(和+异种移植?)

[0783] 随着支架的改进达到接近20nM的 IC_{50} 下限,我们继续进行这些化合物的离体细胞功效和细胞毒性研究。使用先前建立的双荧光蛋白水解报告基因(DFPR)测定(陈(Chen)/谢(Hsieh),2012),我们检查了所选强效抑制剂在转染的HEK-293T细胞中针对Taspase-1的功效(图22A-22C和图23,和表1a)。简言之,报告底物包含含有两个Taspase-1切割位点的人MLL蛋白的300个残基片段。切割后,包含GFP-2xNES序列的N-末端区域将定位在胞质溶胶中,从而产生绿色荧光信号。包含3xNLS-dsRed2序列的C-末端区域将保留在细胞核中并显示红色荧光信号。Taspase-1活性的抑制导致位于细胞核中的主要是黄色荧光信号。浓度高达40 μM 的阴性对照化合物(SMDC723)显示分离的红色和绿色信号表明没有抑制活性。相反,SMDC967的 EC_{50} 为26.5 μM ,SMDC689增强了3倍($EC_{50}=8.3\mu M$)。在哌嗪环上添加肩基可进一步增强离体抑制活性(SMDC883的 $EC_{50}=6.5\mu M$,至SMDC069和SMDC203分别为2.1 μM 和2.3 μM),反

映了体外结合和活性测定观察到的趋势。

[0784] 针对四种肺癌(PC9、H1975、H522和HSAEC 1-KT)、一种三阴性乳腺癌(MDA-MB-231)和一种前列腺(PC3)细胞系评价选定化合物(SMDC689、SMDC 069、SMDC 203和SMDC 275)的活力(表2a,图23)。所有化合物的 IC_{50} 通常在2至17 μ M之间,而这些实验的阴性对照(SMDC723)对所有研究的细胞系的 IC_{50} 值 $>20\mu$ M。尽管SMDC069的 IC_{50} 和 EC_{50} 值相似($\sim 2-6\mu$ M),但SMDC203的值差异较大($IC_{50}=2.3\mu$ M; $EC_{50}=9.6-15.5\mu$ M)。

[0785] 表2a. 癌细胞系细胞毒性数据

SMDC ID	IC_{50} (μ M)						
	PC9 (肺)	H1975 (肺)	H522 (肺)	HSAEC 1-KT (肺)	MDA-MB-231 (乳腺)	PC3 (前列腺)	
SMDC 689	11 $\pm$ 1 (2)	17.6 $\pm$ 8.3 (3)	20 $\pm$ 10 (2)	13 (1)	16.5 $\pm$ 1.5 (2)	15 (1)	
SMDC 069	3.9 $\pm$ 2.6 (4)	3.6 $\pm$ 2.2 (4)	2 (1)	3.2 (1)	6.0 $\pm$ 4.1 (4)	3.4 (1)	
SMDC 203	10.3 $\pm$ 0.3 (2)	9.6 $\pm$ 1.5 (2)	n/a	n/a	15.5 $\pm$ 2.5 (2)	15 (1)	
SMDC 275	3.5 (1)	2.6 (1)	n/a	n/a	4.3 (1)	n/a	
*10147 23	25.8 $\pm$ 2.7 (3)	27.8 $\pm$ 5.6 (4)	24.4 $\pm$ 1.7 (2)	$\sim$ 32 (1)	37.0 $\pm$ 0.0 (2)	$\sim$ 28 (1)	
* 阴性对照							

[0787] 实施例4: 方法

[0788] Taspase-1表达和纯化

[0789] 生化和生物物理结构(全长分裂Tasp1)

[0790] 分裂Taspase-1野生型构建体(1-233/234-420): 将DNA序列连接到pETDuet-1载体(安诺伦(Novagen)/EMD密理博(Millipore)), 在多克隆位点-1(MCS-1)中的残基1-233(α 结构域)和MCS-2中的残基234-420(β 结构域)。 α 结构域还包含TEV可切割的N-末端His₆-标签。载体被热休克转化到大肠杆菌Rosetta2(DE3)感受态细胞(安诺伦(Novagen)/EMD密理博(Millipore))并在补充有羧苄青霉素的LB/琼脂板上生长。

[0791] 定点诱变: 所有定点诱变反应均使用QuikChange Lightning试剂盒(安捷伦(Agilent))在上述模板DNA上进行。优化的正向引物(C293A, TGT $\rightarrow$ GCG; T234A, ACG $\rightarrow$ GCG; T234S, ACG $\rightarrow$ TCG; T234V, ACG $\rightarrow$ GTG), 以及它们各自的反向互补物使用安捷伦的QuikChange引物涉及网站设计并购自IDT。

[0792] 表达和纯化: 用于生化和生物物理测定的所有全长分裂Tasp1构建体均在含有羧苄青霉素的2xYT培养基中表达。收集细菌颗粒并在-80 $^{\circ}$ C下冷冻, 然后通过超声处理进行裂解。裂解缓冲液由50mM Tris(pH8)、500mM NaCl、5%甘油、5mM BME和30mM咪唑组成。在上样到附接至 Δ KTAPure FPLC(GE保健生命科学(GE Healthcare Lifesciences))的HisTrap FF柱(菊花链式2x 5mL, GE保健生命科学(GE Healthcare Lifesciences))之前, 溶液经透

化。使用30mM至200mM咪唑的阶梯函数洗脱蛋白。收集主要级分并在存在1mg/mL TEV蛋白酶的情况下使用6-8kD MWC0透析管(Spectra/Por-1, 仕必纯(Spectrum Labs))透析过夜。透析缓冲液由20mM Tris(pH 8)、500mM NaCl、5% (v/v) 甘油、0.5mM TCEP组成。样品再次通过HisTrap FF柱去除His₆-标签和TEV蛋白酶。在进样Superdex 200 16/60或Superdex 200 10/300Increase柱(GE保健生命科学(GE Healthcare Lifesciences))之前,将来自上样步骤的流出物用30kD MWC0 Amicon离心过滤单元(密理博(Millipore))浓缩至2mL。使用1.5CV的新鲜透析缓冲液洗脱蛋白。在等分和快速冷冻之前,将主要级分合并并浓缩至~0.5-1mL最终体积。所有蛋白样品均储存在-80℃下直至备用以供分析。使用NanoDrop 2000c(赛默飞世尔(Thermo Scientific)),使用 $\epsilon_{280}=26930\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 评价所有全长Tasp1构建体(野生型、C293A和T234X)的蛋白质浓度。

[0793] 晶体学构建体(分裂截短的Tasp1和循环排列的Tasp1)

[0794] 分裂Taspase1 delta183构建体(41-183/234-420):将编码残基41-183的DNA与不可切割的N-末端His₆-标签(MCS-1)和残基234-420(MCS-2)连接到pCDFDuet载体(安诺伦(Novagen)/EMD密理博(Millipore))。然后将载体转化到大肠杆菌BL21(DE3)Star感受态细胞中。分裂Tasp1 delta183的表达和纯化如先前报道(汗(Khan), 2005)。用0.3mM IPTG在20℃下诱导表达18小时,并用Ni-NTA Superflow(Qiagen)和凝胶过滤(Sephacryl S-300)色谱(在含有450mM NaCl、20mM Tris-HCl(pH 7.5)和5mM DTT)纯化。分裂Tasp1delta183蛋白原液补充有5% (v/v) 甘油并浓缩至5mg/ml,然后在液氮中快速冷冻。

[0795] 循环排列的Taspase1 (CP-1:CID 11900):在C-末端具有六组氨酸标签的截短Tasp1 cp-1_2-339(a.a.234-416-GSGS-41-183)人Taspase1构建体被表达和纯化,如先前报道(纳加拉特南(Nagaratnam), 2020)。

[0796] 动态光散射(DLS)

[0797] 使用以下两种缓冲液中的一种,在DynaPro Plate Reader II(怀亚特(Wyatt))上对所有小分子抑制剂进行DLS分析:(1,晶体学条件)100mM MES pH 7.5,250mM KF,0.005% (v/v)吐温20,5% (v/v) DMSO;(2,生物物理和生化条件)100mM NH₄OAc pH 8.3,0.005% (v/v)吐温20,5% (v/v) DMSO。DLS数据以剂量依赖性方式采集。仅在分析缓冲液中的小分子样品以2倍的步骤连续稀释,从1mM高浓度(40μL总体积;11个步骤,重复)开始,并上样至384孔透明底板(Corning#3540),2个外柱包含空白缓冲溶液。在数据采集过程中,样品在读板器中于25℃下温育,其中包括每孔10次读数和每次读数2秒的采集时间。使用Dynamics 7.1.7.16获取和分析数据,输出报告估计的粒子半径大小。实验误差由10个读数/孔产生的平方和参数估计。估计粒径>1nm的样品被认为含有聚集体。本研究中包括的所有化合物,除了SMDC556外,在两种缓冲液条件下,在浓度高达125μM时,估计粒径>1nm(数据未显示)。

[0798] LC-MS系链和剂量-效应测定

[0799] 使用1280个成员的二硫化物化合物文库(伯灵盖姆(Burlingame), 2011;特纳(Turner), 2014)进行高内涵初级筛选的一般方法如前所述(哈伦贝克(Hallenbeck), 2018)。所有LC-MS系链和剂量效应测定均在配备(1)Micromass LCT Premier或(2)Xevo G2-XS Q-ToF质谱仪的Waters Acquity UPLC上收集。Waters UPLC Protein BEH-C4柱(300 Å, 1.7μm, 2.1mm x 50mm)用于在将样品应用于质谱仪之前脱盐。对于初级系链测定,将100mM NH₄OAc(pH 8.3)和625μM BME中的500nM蛋白样品上样至384孔板上。对于后续的剂

量-效应系链测定,将含有1mM BME或谷胱甘肽的100mM NH_4OAc (pH 8.3) 缓冲液中的200-300nM蛋白样品上样至384孔板上。使用配备384针工具的Biomek FX自动化工作站(贝克曼库尔特(Beckman Coulter))以50nL的增量同时将50mM化合物储备液应用到含有蛋白溶液的单个孔中。对于单剂量高含量筛选,化合物的最终浓度为100 μM 。在8点剂量效应测定的情况下,50mM化合物储备液以3倍增量连续稀释,固定后的最终高浓度为125 μM 。将混合样品在室温下温育至少1hr,然后将板装入LC-MS,并在数据采集期间在10 $^{\circ}\text{C}$ 下温育。所有数据采集、处理和分析均使用MassLynx 4.1(沃特斯(Waters))进行。原始m/z光谱在MassLynx程序套件中使用MaxEnt-1反卷积算法(费里奇(Ferrige),1991)进行处理。

[0800] 结晶、数据采集和结构测定

[0801] 分裂Taspase1 delta183。使用悬滴蒸汽扩散法,在20 $^{\circ}\text{C}$ 下使用含有20-26% (v/v) MPD和0.1M MES (pH6.5)的储备溶液获得分裂Tasp1 delta183晶体。接种导致更快的生长和更一致的优质晶体。为了获得与抑制剂结合的分裂Tasp1 delta183结构,将晶体用5至25mM抑制剂浸泡5至20小时。分裂Tasp1 delta183晶体用40% (w/v) MPD进行冷冻保护,然后在液氮中快速冷冻以进行100K的衍射分析和数据采集。在高级光子源(APS)光束线24-ID-C处采集X射线衍射数据并使用XDS程序处理和缩放衍射图像(卡布施(Kabsch),2010)。使用Taspase1 (PDB 2A8J)作为初始模型,结构通过使用Phaser的分子置换解析(麦考伊(McCoy)等人,2007)。使用PHENIX(亚当斯(Adams)等人,2002)或Refmac(莫尔舒多夫(Murshudov),1997)进行进一步的结构细化,并且原子模型用Coot程序(埃姆斯利(Emsley),2004)重建。晶体学信息在图20中总结。

[0802] 循环排列的Taspase1 (CP-1:CID 11900):CP-1 (Tasp1 cp-1_2-339)人Taspase1在~9-10mg/ml的结晶条件从PACT筛选条件(B11:0.2M氯化钙,0.1M MES pH 6,20% (w/v) PEG 6000)在16 $^{\circ}\text{C}$ 下使用悬滴蒸汽扩散法鉴定。在晶体托盘设置之前,用2.5mM化合物在4 $^{\circ}\text{C}$ 下温育1小时获得配体结合的共晶体。20%乙二醇的冷冻保护用于所有CP-1晶体。在APS光束线21-ID-F处采集X射线衍射数据,并如上所述处理和缩放衍射图像。晶体学数据采集和结构细化统计图21中总结。

[0803] 参考文献

[0804] 1.尼祖玛H、程EH、谢JJ(Niizuma H,Cheng EH,Hsieh JJ).Taspase 1:一种具有许多生物学惊喜的蛋白酶(Taspase 1:Aprotease with many biological surprises).分子细胞肿瘤学(Mol Cell Oncol).2015年1月23日(2015Jan 23);2(4):e999513.2015年10月-12月(2015Oct-Dec).PMID:27308523.

[0805] 2.陈DY 1、刘H、武田S等人(Chen DY1,Liu H,Takeda S,et al.)Taspase1用作协调癌细胞增殖和凋亡的非癌基因成癌蛋白酶(Taspase1 Functions as a non-Oncogene Addiction Protease that Coordinates Cancer Cell Proliferation and Apoptosis.)癌症研究(Cancer Res.),70,5358-5367,2010.

[0806] 3.谢等人(Hsieh et al.),Taspase1:切割MLL所需的苏氨酸天冬氨酸酶和适当的HOX基因表达(Taspase1:A Threonine Aspartase Required for Cleavage of MLL and Proper HOX gene expression).细胞(Cell),115,293-303,2003.

[0807] 4.汗等人(Khan et al.),Taspase1的晶体结构,一种调节MLL功能的关键蛋白酶(Crystal Structure of Human Taspase1,a Crucial Protease Regulating the

Function of MLL).结构(Structure),13,1443-1452,2005.

[0808] 5.武田等人(Takeda et al.),MLL家族蛋白的蛋白水解对于Taspase1协调的细胞周期进程至关重要(Proteolysis of MLL family proteins is essential for Taspase1-orchestrated cell cycle progression).基因与发育(Genes and Development),20,2397-2409,2006.

[0809] 6.周等人(Zhou et al).,未切割的TFIIA是Taspase1的底物并具有转录活性(Uncleaved TFIIA Is aSubstrate for Taspase1 and Active in Transcription).分子和细胞生物学(Molecular and Cellular Biology),26,2728-2735,2006.

[0810] 7.陈DY 1、李Y、范廷BA等人(Chen DY1, Lee Y, Van Tine BA, et al.)蛋白酶Taspase1的药理学抑制剂可有效抑制乳腺和脑肿瘤生长(A Pharmacologic Inhibitor of the Protease Taspase1 Effectively Inhibits Breast and Brain Tumor Growth.)癌症研究(Cancer Res.),72,736-746,2012.

[0811] 8.武田S1、刘H、小川S等人(Takeda S1, Liu H, Sasagawa S, et al.)在肝细胞癌中通过MLL-ETS2复合物的HGF-MET信号(HGF-MET signals via the MLL-ETS2 complex in hepatocellular carcinoma);临床研究杂志(J Clin Invest);123(7):3154-3165,2013.

[0812] 9.奥斯特伦JM、彼得斯U、索斯ML、威尔斯JA、肖卡特KM(Ostrem JM, Peters U, Sos ML, Wells JA, Shokat, KM).K-Ras(G12C)抑制剂变构控制GTP亲和力和效应相互作用(K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions);自然(Nature);503(7477)548-551,2013.

[0813] 10.利托P、所罗门M、李LS、汉森R、罗森N(Lito P, Soloman M, Li LS, Hansen R, Rosen N).等位基因特异性抑制剂通过诱捕机制使突变的KRAS G12C失活(Allele-specific inhibitors inactivate mutant KRAS G12C by a trapping mechanism);科学(Science);351(6273):604-608,2016.

[0814] 11.哈伦贝克KK、特纳DM、伦斯洛AR、阿金MR(Hallenbeck KK, Turner DM, Renslo AR, Arkin MR).结构指导药物发现中的共价策略(Covalent Strategies in Structure-Guided Drug Discovery).药物化学研究现状(Curr Top Med Chem),2016, epub.

[0815] 阿卜杜勒代姆,A.、拉乌夫,Y.S.、康斯坦丁内斯库,S.N.、莫里格尔,R.和冈宁,P.T.(Abdeldayem, A., Raouf, Y.S., Constantinescu, S.N., Moriggl, R. & Gunning, P.T).共价激酶抑制剂的进展(Advances in covalent kinase inhibitors).化学学会综述(Chem.Soc.Rev). (2020) doi:10.1039/C9CS00720B.

[0816] 亚当斯,PD等人(Adams, P.D. et al).PHENIX:构建用于自动晶体结构测定的新软件(PHENIX: building new software for automated crystallographic structure determination).晶体学报D 58(Acta Cryst D 58),1948-1954(2002).

[0817] 伯灵盖姆,M.A.、汤姆,C.T.M.B.和伦斯洛,A.R(Burlingame, M.A., Tom, C.T.M.B. & Renslo, A.R).用于二硫化物交换筛选的二硫化物片段的简单一锅法合成(Simple One-Pot Synthesis of Disulfide Fragments for Use in Disulfide-Exchange Screening).ACS组合科学(ACS Comb.Sci).13,205-208(2011).

[0818] 陈,D.Y.等人(Chen, D.Y. et al).蛋白酶Taspase1的药理学抑制剂可有效抑制乳腺和脑肿瘤的生长(Apharmacologic inhibitor of the protease Taspase1

effectively inhibits breast and brain tumor growth). 癌症研究 (Cancer Res). 72, 736-746 (2012).

[0819] 陈,D.Y.等人 (Chen,D.Y.et al).Taspase1作为一种非癌基因成瘾蛋白酶发挥作用,其可协调癌细胞增殖和凋亡(Taspase1 functions as a non-oncogene addiction protease that coordinates cancer cell proliferation and apoptosis). 癌症研究 (Cancer Res). 70,5358-5367 (2010).

[0820] 董,Y.等人 (Dong,Y.et al).Taspase1切割MLL1以激活细胞周期蛋白E用于HER2/neu乳腺肿瘤发生(Taspase1 cleaves MLL1 to activate cyclin E for HER2/neu breast tumorigenesis). Cell Res. 24,1354-1366 (2014).

[0821] 多兰斯A.M等人 (Dorrance,A.M.et al).M11部分串联重复通过特定的表观遗传改变在体内诱导异常Hox表达(M11 partial tandem duplication induces aberrant Hox expression in vivo via specific epigenetic alterations). 临床研究杂志 (J.Clin.Invest.116),2707-2716 (2006).

[0822] 埃姆斯利,P.和考坦,K (Emsley,P.&Cowtan,K).Coot:分子图形的模型构建工具(Coot:model-building tools for molecular graphics). 晶体学报D 60 (Acta Cryst D 60),2126-2132 (2004).

[0823] 厄兰森,D.A.、威尔斯,J.A.和布雷斯特,A.C (Erlanson,D.A.,Wells,J.A.& Braisted,A.C).系链:基于片段的药物发现(Tethering:fragment-based drug discovery). 生物物理学和生物分子结构年度综述 (Annu Rev Biophys Biomol Struct) 33,199-223 (2004).

[0824] 费里奇,A.G.等人 (Ferrige,A.G.et al).解析具有最大熵的电喷雾光谱 (Disentangling electrospray spectra with maximum entropy). 快速通信质谱 (Rapid Commun.Mass Spectrom). 6,707-711 (1992).

[0825] 高J.和威尔斯,J.A. (Gao,J.&Wells,J.A).鉴定Caspase-5的特异性系链抑制剂 (Identification of Specific Tethered Inhibitors for Caspase-5). 化学生物学与药物设计 (Chem Biol Drug Des) 79,209-215 (2012).

[0826] 詹太尔D.R.等人 (Gentile,D.R.et al).Ras结合子在GTP和GDP状态中引入修饰的Switch-II口袋(Ras Binder Induces a Modified Switch-II Pocket in GTP and GDP States). 细胞化学生物学 (Cell Chemical Biology) 24,1455-1466.e14 (2017).

[0827] 格里布科,A.等人 (Gribko,A.et al).头颈癌中疾病相关的信号传导通路:Taspase1的蛋白水解活性微调TFIIA功能 (Disease-relevant signalling-pathways in head and neck cancer:Taspase1's proteolytic activity fine-tunes TFIIA function). 科学报告 (Sci Rep) 7,14937 (2017).

[0828] 哈伦贝克,K.K.等人 (Hallenbeck,K.K.et al).一种筛选二硫化物系链片段的液相色谱/质谱方法 (ALiquid Chromatography/Mass Spectrometry Method for Screening Disulfide Tethering Fragments). 生物分子筛选杂志 (SLAS Discov) 23,183-192 (2018).

[0829] 哈伦贝克,K.K.、特纳,D.M.、伦斯洛,A.R.和阿金,M.R (Hallenbeck,K.K.,Turner,D.M.,Renslo,A.R.&Arkin,M.R).通过结构引导的药物发现靶向非催化半胱氨酸残基 (Targeting Non-Catalytic Cysteine Residues Through Structure-Guided Drug

Discovery). 医药化学当前论题 (Curr Top Med Chem) 17,4-15 (2017) .

[0830] 哈代,J.A.、林,J.、阮,J.T.、奥布莱恩,T.和威尔斯,J.A. (Hardy,J.A.,Lam,J.,Nguyen,J.T.,O'Brien,T.&Wells,J.A) .半胱天冬酶中变构位点的发现 (Discovery of an allosteric site in the caspases). 美国国家科学院院刊 (PNAS) 101,12461-12466 (2004) .

[0831] 海卡尔,A.等人 (Heikal,A. et al) .“系链”基于片段的药物发现用于识别基本呼吸膜蛋白II型NADH脱氢酶的抑制剂 (‘Tethering’ fragment-based drug discovery to identify inhibitors of the essential respiratory membrane protein type II NADH dehydrogenase). 生物有机与药物化学通讯 (Bioorg.Med.Chem.Lett) .28,2239-2243 (2018) .

[0832] 洪,V.、普雷索尔斯基,S.I.、马,C.和芬恩,M.G. (Hong,V.,Presolski,S.I.,Ma,C.&Finn,M.G) .铜催化叠氮化物-炔烃环加成的生物偶联分析与优化 (Analysis and Optimization of Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition for Bioconjugation). 应用化学国际版 (Angew.Chem.Int.Ed) .48,9879-9883 (2009) .

[0833] 洪,V.、斯坦梅茨,N.F.、曼彻斯特,M.和芬恩,M.G. (Hong,V.,Steinmetz,N.F.,Manchester,M.&Finn,M.G) .通过铜催化的炔烃-叠氮化物点击化学标记活细胞 (Labeling Live Cells by Copper-Catalyzed Alkyne-Azide Click Chemistry). 生物共轭化学 (Bioconjugate Chem) .21,1912-1916 (2010) .

[0834] 谢,J.J.-D.、程,E.H.-Y.和科斯迈尔,S.J (Hsieh,J.J.-D.,Cheng,E.H.-Y.& Korsmeyer,S.J) .Taspase1:切割MLL和适当HOX基因表达所需的苏氨酸天冬氨酸酶 (Taspase1:a threonine aspartase required for cleavage of MLL and proper HOX gene expression). 细胞 (Cell) 115,293-303 (2003) .

[0835] 卡布施,W (Kabsch,W) .集成、缩放、空间基团分配和后细化 (Integration, scaling,space-group assignment and post-refinement). 晶体学报D (Acta Cryst D) 66,133-144 (2010) .

[0836] 库特曼,S.G.和斯塔休克A.V (Kathman,S.G.&Statsyuk,A.V) .用于共价探针发现的片段的共价系链 (Covalent Tethering of Fragments For Covalent Probe Discovery). 医学通讯 (Medchemcomm) 7,576-585 (2016) .

[0837] 基迪,DA等人 (Keedy,D.A. et al) .通过多温晶体学、片段筛选和共价系链在PTP1B中扩展的变构网络 (An expanded allosteric network in PTP1B by multitemperature crystallography,fragment screening,and covalent tethering). e生命 (eLife) 7, e36307 (2018) .

[0838] 汗,J.A.、邓恩,B.M.和佟,L (Khan,J.A.,Dunn,B.M.&Tong,L) .调节MLL功能的关键蛋白酶人Taspase1的晶体结构 (Crystal structure of human Taspase1,a crucial protease regulating the function of MLL). 结构 (Structure) 13,1443-1452 (2005) .

[0839] 克瑙尔,S.K.等人 (Knauer,S.K. et al) .监测Taspase1功能以鉴定药物遗传学抑制剂的生物测定 (Bioassays to monitor Taspase1 function for the identification of pharmacogenetic inhibitors). 公共科学图书馆期刊 (PLoS ONE) 6,e18253 (2011) .

[0840] 科尔布,H.C.、芬恩,M.G.和夏普莱斯,K.B. (Kolb,H.C.,Finn,M.G.&Sharpless,

K.B). 点击化学:几个良好反应的不同化学功能(Click Chemistry:Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions.Angew). 伊朗化学与化学工程杂志国际英文版(Chem.Int.Ed.Engl). 40,2004-2021(2001).

[0841] 李,J.T.等人(Lee,J.T.et al).Taspase1抑制剂的设计、合成和评价(Design, syntheses,and evaluation of Taspase1 inhibitors).生物有机与药物化学通讯(Bioorg.Med.Chem.Lett).19,5086-5090(2009).

[0842] 李,W.等人(Li,W.et al).hASRGL1同源二聚体的分子内切割分两个阶段发生(Intramolecular Cleavage of the hASRGL1 Homodimer Occurs in Two Stages).生物化学(Biochemistry)55,960-969(2016).

[0843] 李,W.等人(Li,W.et al).通过循环排列解偶联N-末端亲核试剂水解酶hASRGL1中的分子内加工和底物水解(Uncoupling Intramolecular Processing and Substrate Hydrolysis in the N-Terminal Nucleophile Hydrolase hASRGL1 by Circular Permutation).ACS化学生物学(ACS Chem.Biol).7,1840-1847(2012).

[0844] 麦考伊,A.J.等人(McCoy,A.J.et al).Phaser晶体学软件(Phaser crystallographic software).应用晶体学杂志(J Appl Crystallogr)40,658-674(2007).

[0845] 莫尔舒多夫,G.N.、瓦金,A.A.和多德森,E.J.(Murshudov,G.N.,Vagin,A.A.& Dodson,E.J).用最大似然法细化大分子结构(Refinement of Macromolecular Structures by the Maximum-Likelihood Method).晶体学报D结构生物学(Acta Crystallogr.D Biol.Crystallogr).53,240-255(1997).

[0846] 纳加拉特南,N.等人(Nagaratnam,N.et al).通过XFEL的粘性射流增强体内生长的 μ NS晶体的X射线衍射(Enhanced X-ray diffraction of in vivo-grown μ NS crystals by viscous jets at XFELs).晶体学报F部分(Acta Crystallographica Section F)76,278-289(2020).

[0847] 尼霍夫,M.和博拉克,J.(Niehof,M.&Borlak,J).EPS15R、TASP1和PRPF3是肝细胞癌中HNF4 α 剪接变体靶向的新型疾病候选基因(EPS15R,TASP1,and PRPF3 are novel disease candidate genes targeted by HNF4 α splice variants in hepatocellular carcinomas).胃肠病学(Gastroenterology)134,1191-1202(2008).

[0848] 尼祖玛,H.、程,E.H.和谢,J.J.(Niizuma,H.,Cheng,E.H.&Hsieh,J.J).Taspase 1:一种具有许多生物学惊喜的蛋白酶(Taspase 1:A protease with many biological surprises).分子细胞肿瘤学(Mol Cell Oncol)2,e999513(2015).

[0849] 纳迪,C.I.等人(Nnadi,C.I.et al).新型K-Ras G12C Switch-II共价结合剂使Ras不稳定并加速核苷酸交换(Novel K-Ras G12C Switch-II Covalent Binders Destabilize Ras and Accelerate Nucleotide Exchange).化学信息与建模杂志(J.Chem.Inf.Model).58,464-471(2018).

[0850] 奥尔普,M.D.等人(Old,M.D.et al).BRD4的共价片段筛选鉴定与乙酰赖氨酸结合位点正交的可配位点(Covalent-Fragment Screening of BRD4 Identifies a Ligandable Site Orthogonal to the Acetyl-Lysine Binding Sites).ACS化学生物学(ACS Chem.Biol).15,1036-1049(2020).

- [0851] 奥斯特伦,J.M.、彼得斯,U.、索斯,ML、威尔斯,J.A.和肖卡特,K.M. (Ostrem,J.M., Peters,U., Sos,M.L., Wells,J.A.&Shokat,K.M) .K-Ras (G12C) 抑制剂变构控制GTP亲和力和效应相互作用(K-Ras (G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions) .自然(Nature) 503,548-551 (2013) .
- [0852] 欧亚马,T.等人(Oyama,T.et al) .Taspase1对TFIIA的切割激活TRF2指定的哺乳动物雄性生殖细胞程序(Cleavage of TFIIA by Taspase1 activates TRF2-specified mammalian male germ cell programs) .发育细胞(Dev.Cell) 27,188-200 (2013) .
- [0853] 普雷索尔斯基,S.I.、洪,V.P.和芬恩,M.G. (Presolski,S.I.,Hong,V.P.&Finn,M.G) .用于生物共轭的铜催化叠氮化物-炔烃点击化学(Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Click Chemistry for Bioconjugation) .当代化学生物学指南(Current Protocols in Chemical Biology) 3,153-162 (2011) .
- [0854] 斯克里德利,C.A.等人(Scrideli,C.A.et al) .原发性胶质母细胞瘤和非肿瘤性脑组织的基因表达谱分析:通过寡核苷酸微阵列和实时定量PCR鉴定潜在靶基因(Gene expression profile analysis of primary glioblastomas and non-neoplastic brain tissue:identification of potential target genes by oligonucleotide microarray and real-time quantitative PCR) .神经病学杂志(J Neurooncol) 88,281-291 (2008) .
- [0855] 西贝斯玛,E.等人(Sijbesma,E.et al) .用于发现蛋白质-蛋白质相互作用稳定剂的定点片段筛选(Site-Directed Fragment-Based Screening for the Discovery of Protein-Protein Interaction Stabilizers) .美国石油化学家协会杂志(J.Am.Chem.Soc) .141,3524-3531 (2019) .
- [0856] 斯托伯,R.H.、哈尔布洛克,A.、克瑙尔,S.K.和温施,D(Stauber,R.H.,Hahlbrock,A.,Knauer,S.K.&Wünsch,D) .切割用于生长:苏氨酸天冬氨酸酶1--一种与发育和疾病相关的蛋白酶(Cleaving for growth:threonine aspartase 1--a protease relevant for development and disease) .美国实验生物学联合会会志(FASEB J) .30,1012-1022 (2016) .
- [0857] 武田,S.等人(Takeda,S.et al) .MLL家族蛋白的蛋白水解对于taspase1协调的细胞周期进程至关重要(Proteolysis of MLL family proteins is essential for taspase1-orchestrated cell cycle progression) .基因和发育(Genes Dev) .20,2397-2409 (2006) .
- [0858] 特纳,D.M.、汤姆,C.T.M.B.和伦斯洛,A.R. (Turner,D.M.,Tom,C.T.M.B.&Renslo,A.R) .使用CuAAC点击反应的简单基于板的平行合成二硫化物片段(Simple Plate-Based, Parallel Synthesis of Disulfide Fragments using the CuAAC Click Reaction) .ACS组合科学(ACS Comb.Sci) .16,661-664 (2014) .
- [0859] 范登鲍姆,J.等人(van den Boom,J.et al) .肽基琥珀酰亚胺肽作为taspase 1抑制剂(Peptidyl succinimidyl peptides as taspase 1inhibitors) .化学与生物化学(Chembiochem) 15,2233-2237 (2014) .
- [0860] 王,F.等人(Wang,F.et al) .位点特异性蛋白水解切割可防止人REV3L (DNA聚合酶 ζ 的催化亚基) 的泛素化和降解(Site-specific proteolytic cleavage prevents ubiquitination and degradation of human REV3L,the catalytic subunit of DNA

polymerase ζ).核酸研究 (Nucleic Acids Res) 48,3619-3637 (2020) .

[0861] 王L.等人 (Wang,L.et al) .共价结合设计策略:发现有效靶向抗癌剂的前瞻性方法 (Covalent binding design strategy:A prospective method for discovery of potent targeted anticancer agents) .欧洲药物化学杂志 (Eur J Med Chem) 142,493-505 (2017) .

[0862] 温施,D.等人 (Wünsch,D.et al) .Taspase1:转化癌症相关的“被误解的”蛋白酶 (Taspase1:a ‘misunderstood’ protease with translational cancer relevance) .癌基因 (Oncogene) 35,3351-3364 (2016) .

[0863] 张,Y.、吉,T.、马,S.和吴,W (Zhang,Y.,Ji,T.,Ma,S.&Wu,W) .MLL1通过在TLR4启动子区域富集H3K4me3激活TRIF/NF- κ B信号传导通路而促进类风湿性关节炎中成纤维细胞样滑膜细胞的迁移和侵袭 (MLL1 promotes migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis by activating the TRIF/NF- κ B signaling pathway via H3K4me3 enrichment in the TLR4 promoter region) .国际免疫药理学 (Int.Immunopharmacol) .82,106220 (2020) .

[0864] 周H.等人 (Zhou,H.et al) .未切割的TFIIA是Taspase 1的底物并在转录中具有活性 (Uncleaved TFIIA Is a Substrate for Taspase 1 and Active in Transcription) .分子细胞生物学 (Mol Cell Biol) 26,2728-2735 (2006) 。

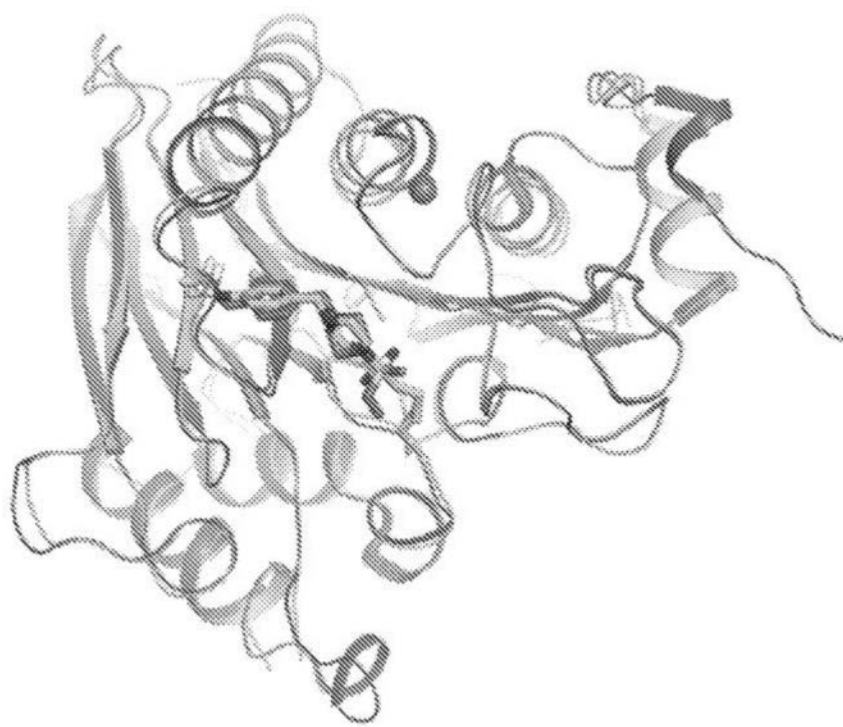


图1A

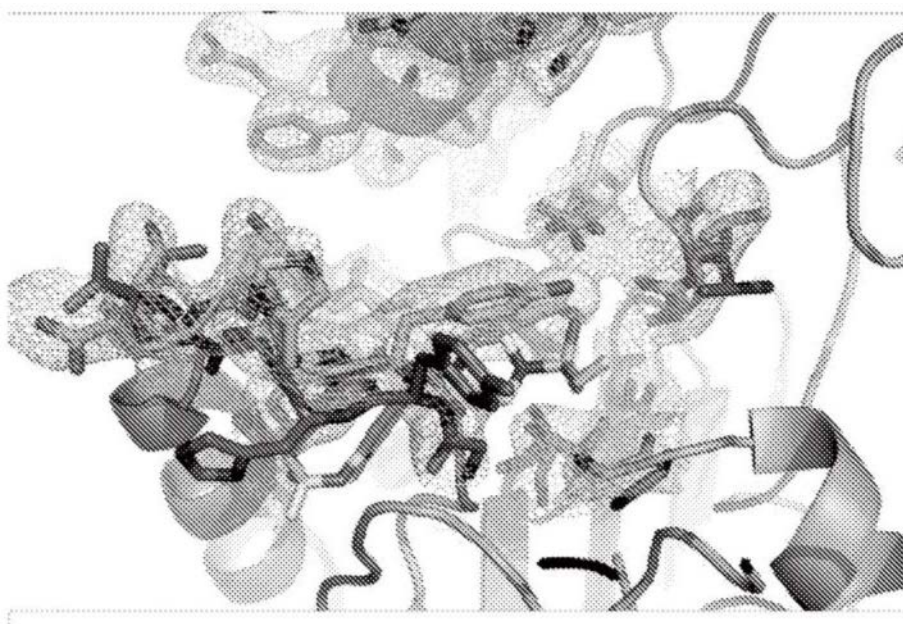


图1B

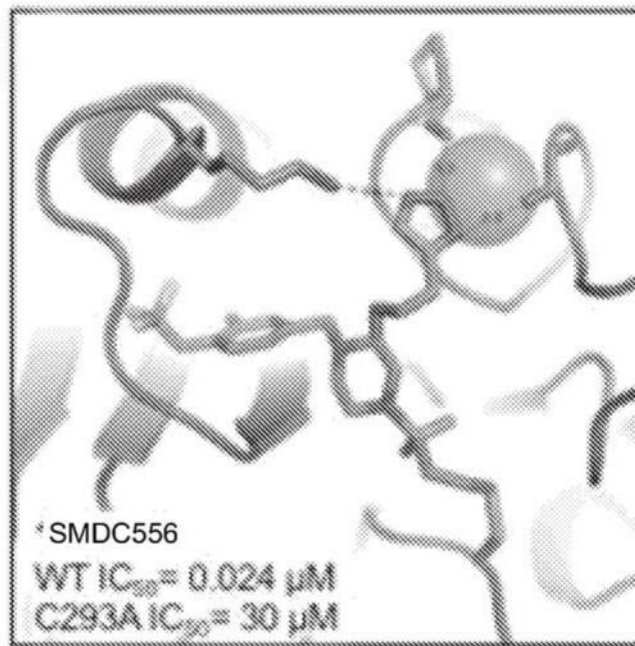


图2

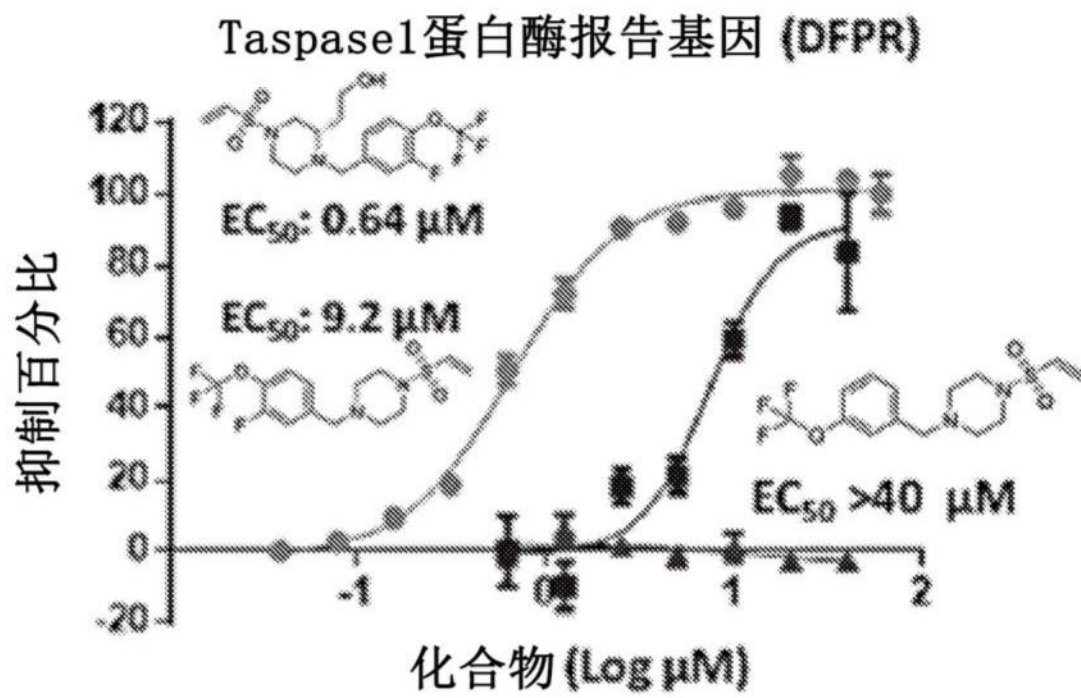


图3A

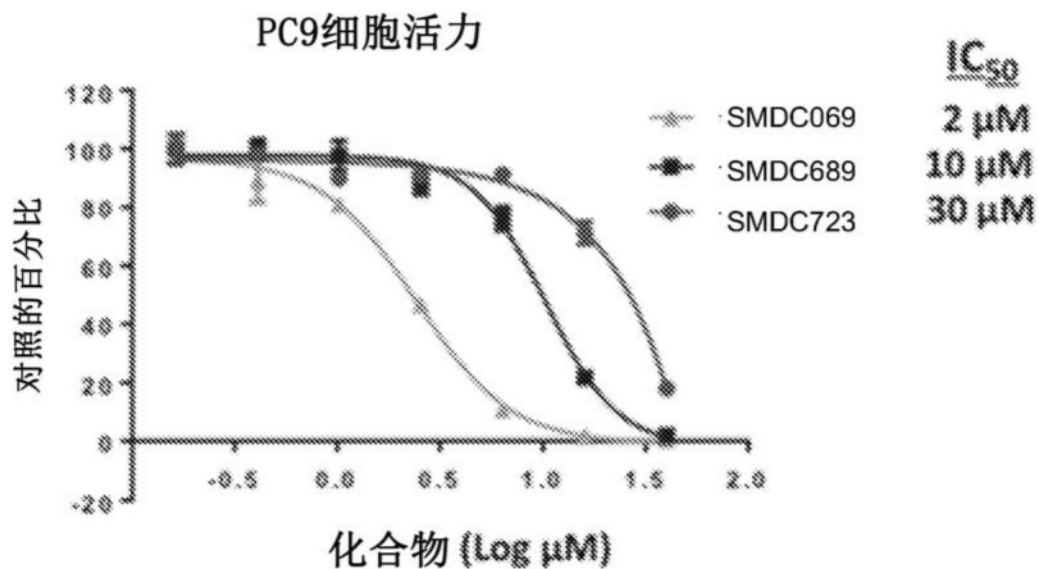


图3B

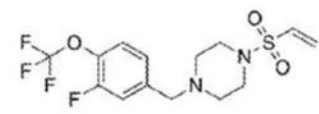
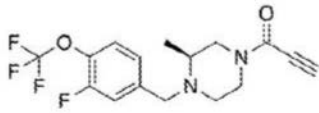
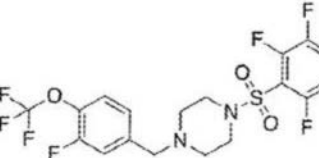
SMDC		结构	Taspase1 IC ₅₀ (FAM)	添加6.6 mM GSH	C293A IC ₅₀	DFPR IC ₅₀
基准	SMDC689		0.04	0.72	390	11
	SMDC009		4.1	42	67	>20
新弹头	SMDC959		2.9	15	>200	

图4A

SMDC	结构	Taspase1 IC50 (FAM)	添加6.6 mM GSH	C293A IC50	DFPR IC50	Ki
SMDC666		0.19	1.2	69	9.5	3
SMDC069		0.016		160	6.2	33
SMDC038		0.14	1.2	>200	1.9	
SMDC128		0.055	0.63	83		
SMDC556		0.024		30	3.9	69
SMDC203		0.021	0.26	>200		
SMDC483		0.036	1.4	>500	30	11

图4B

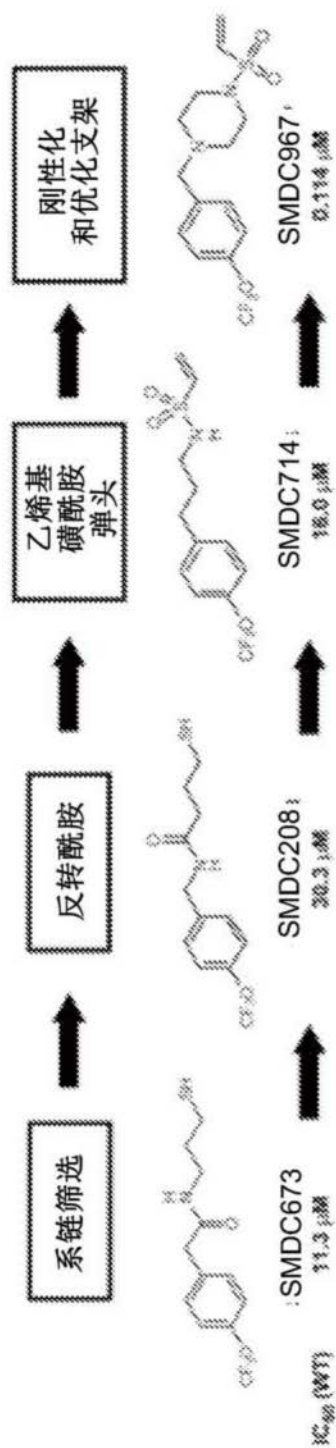


图5A

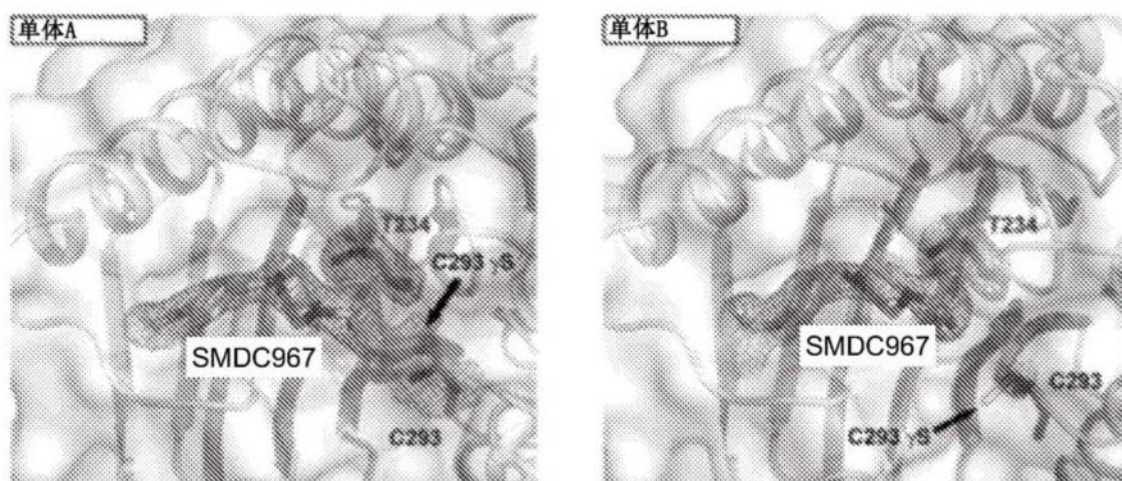


图5B

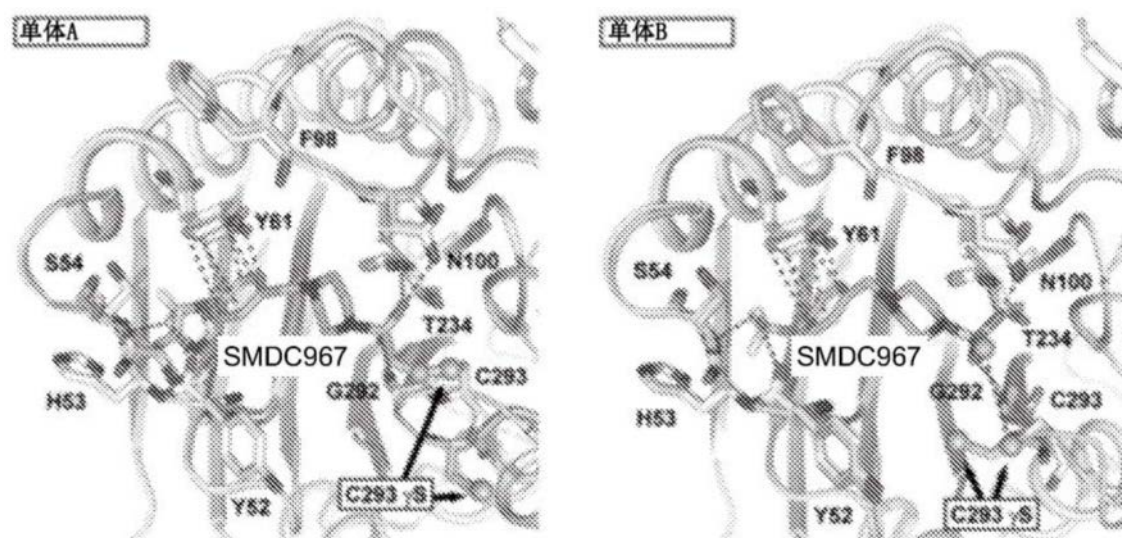


图5C

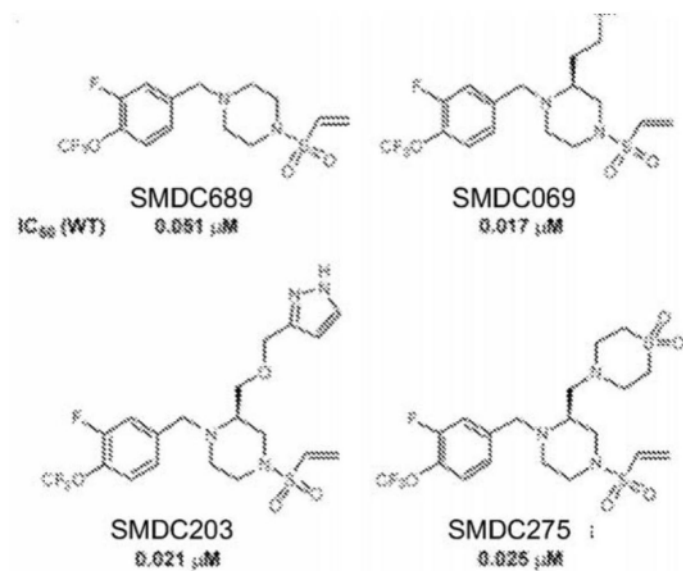


图6A

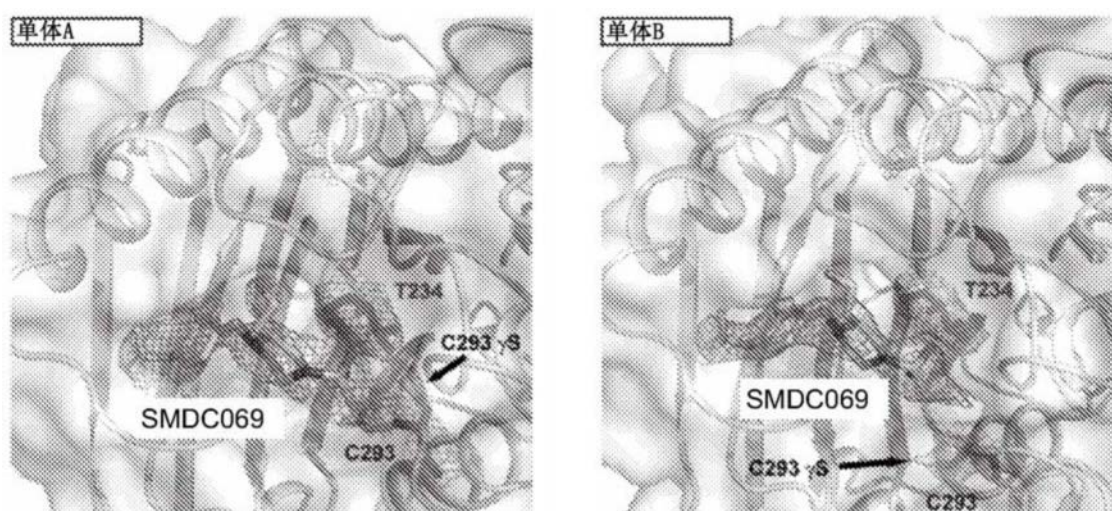


图6B

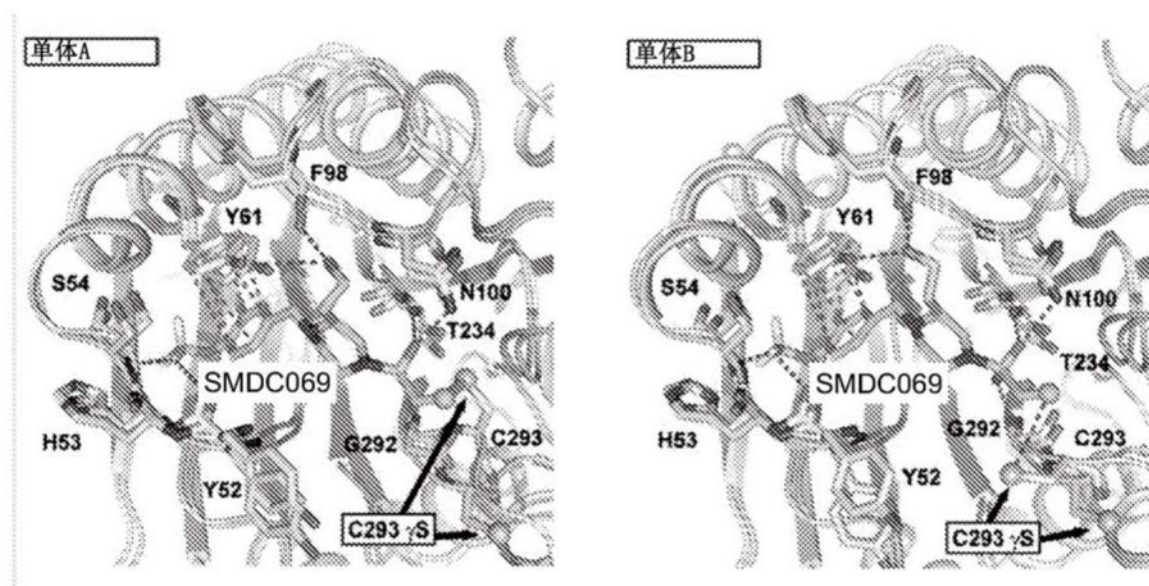


图6C

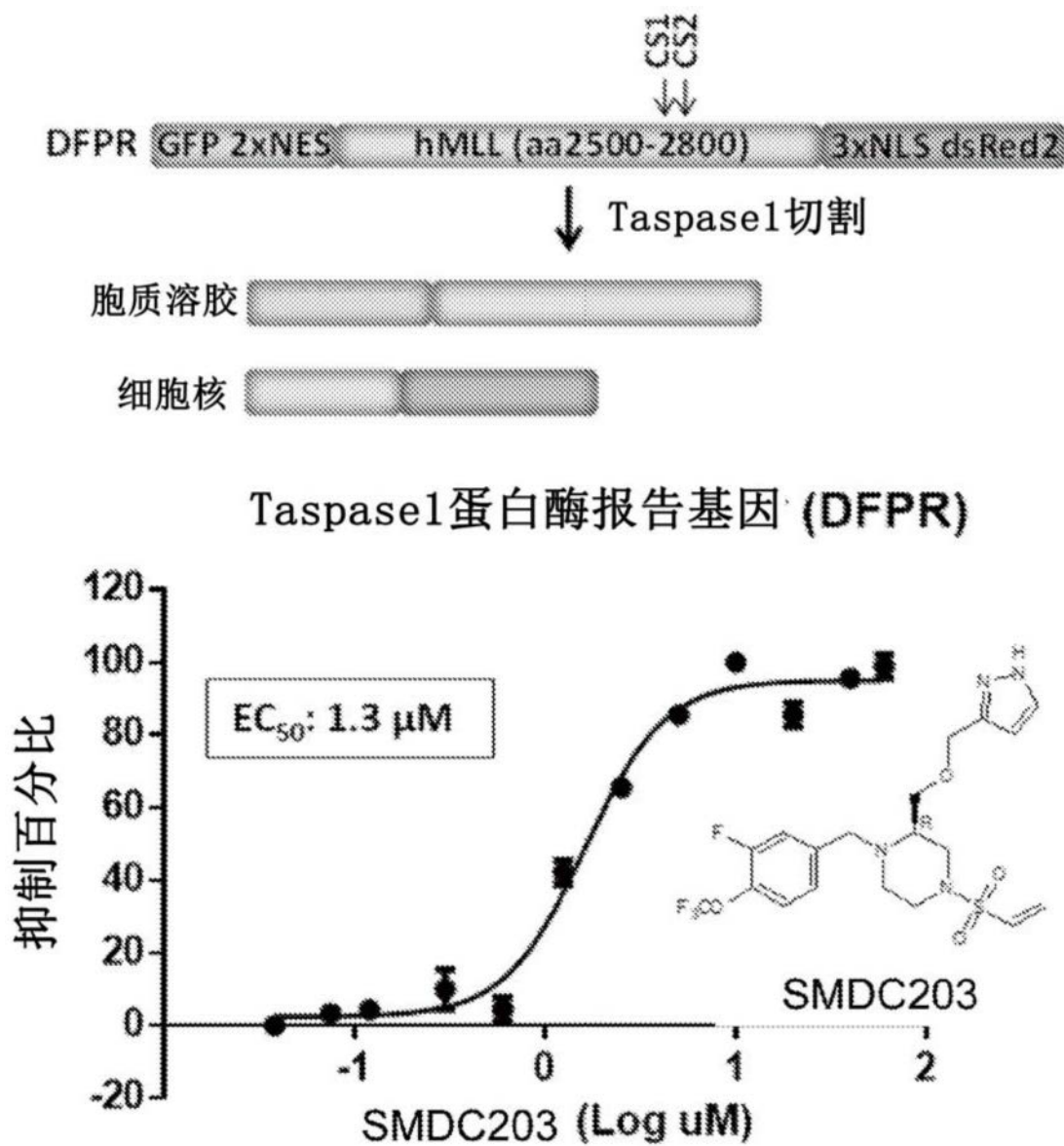


图7

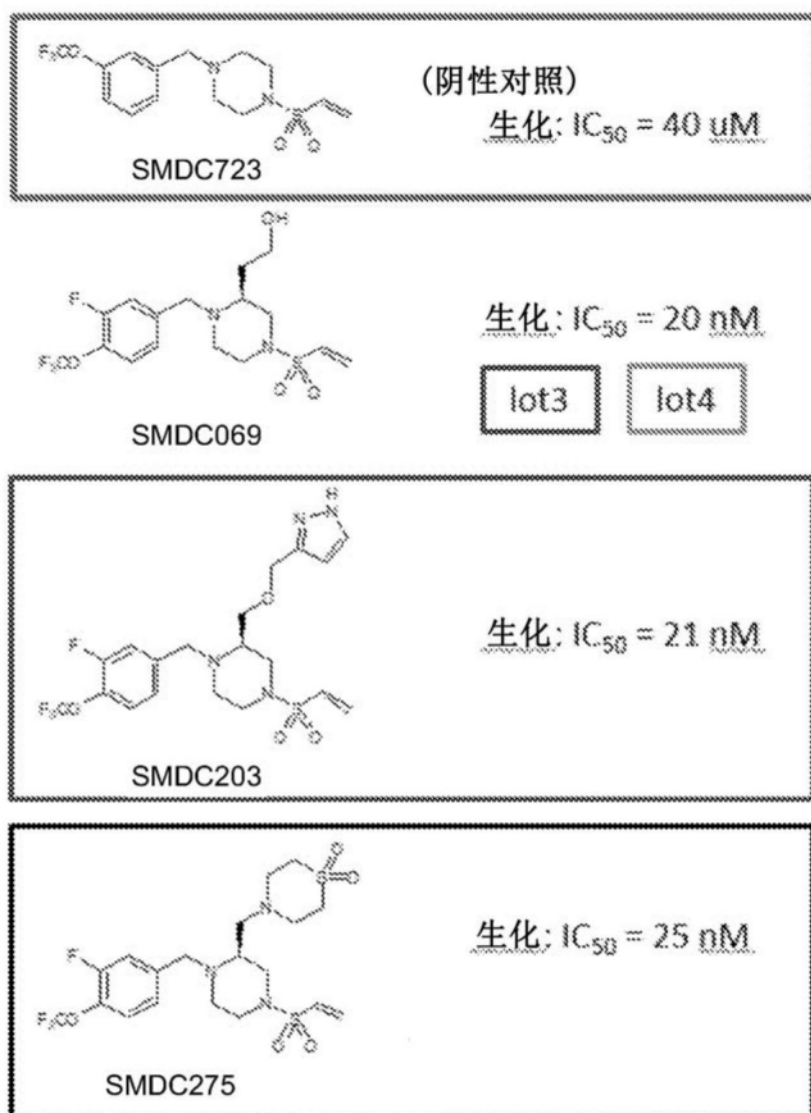


图9A

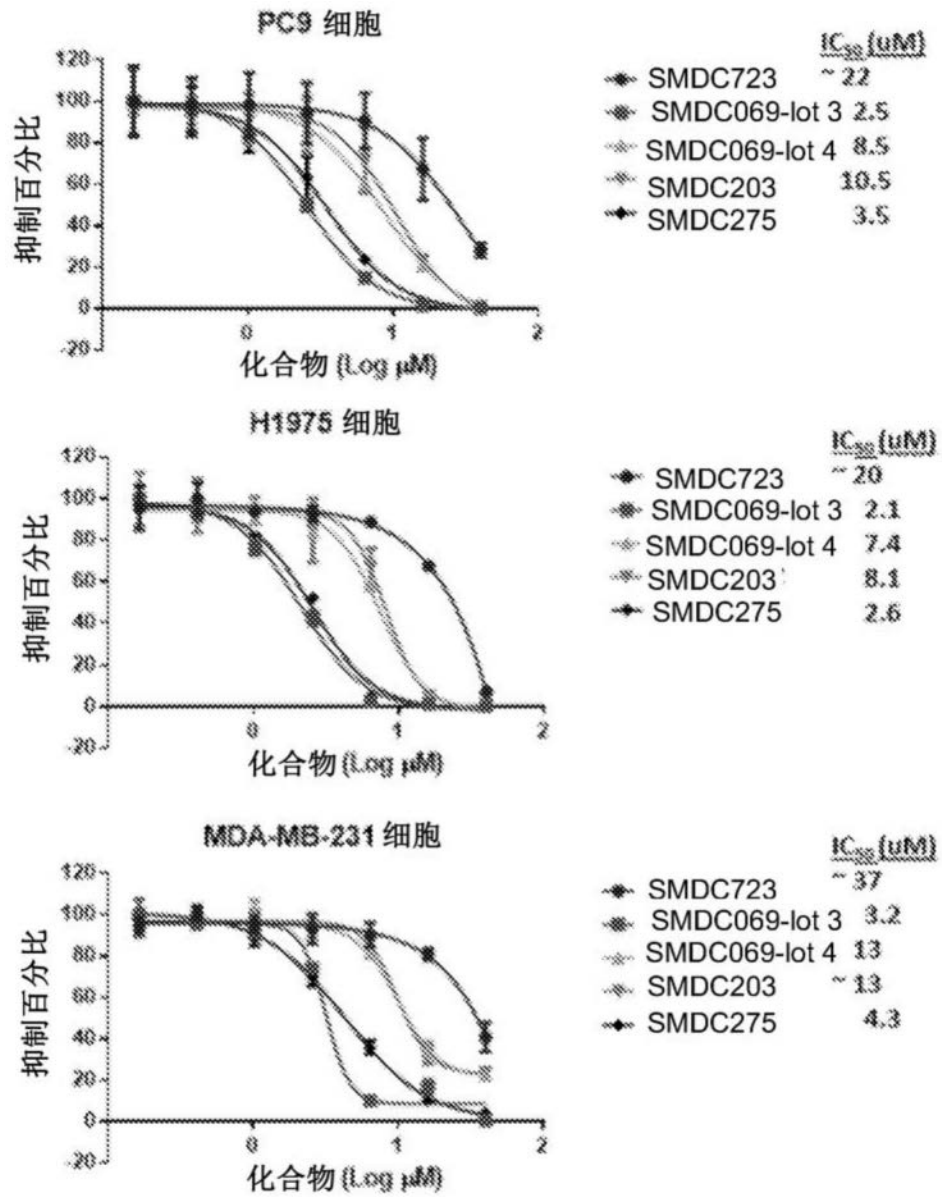


图9B

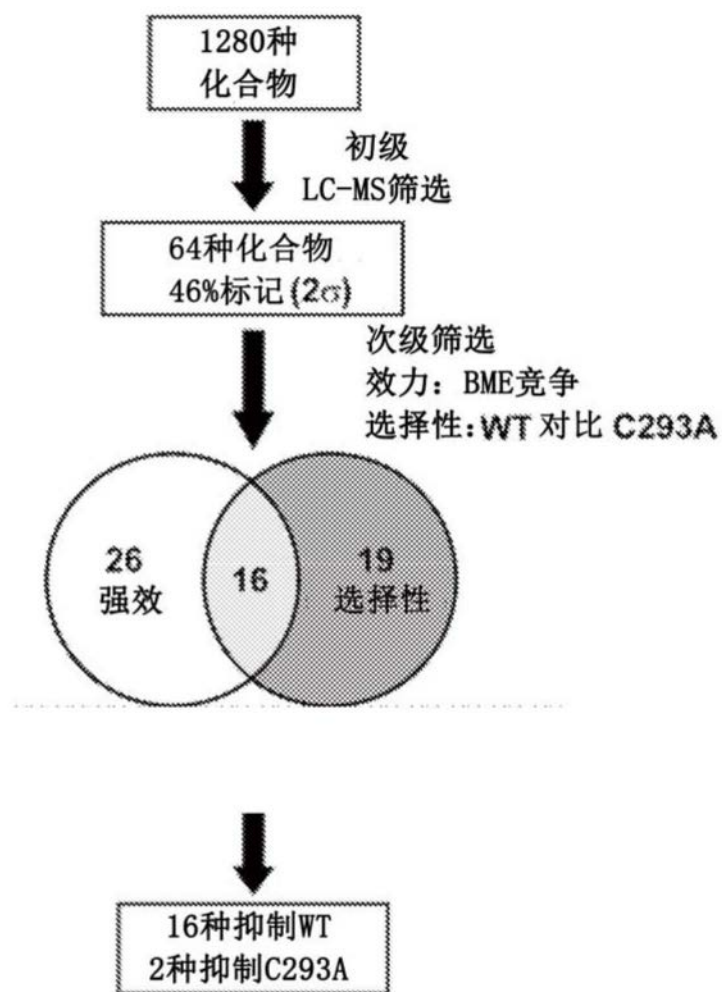


图10A

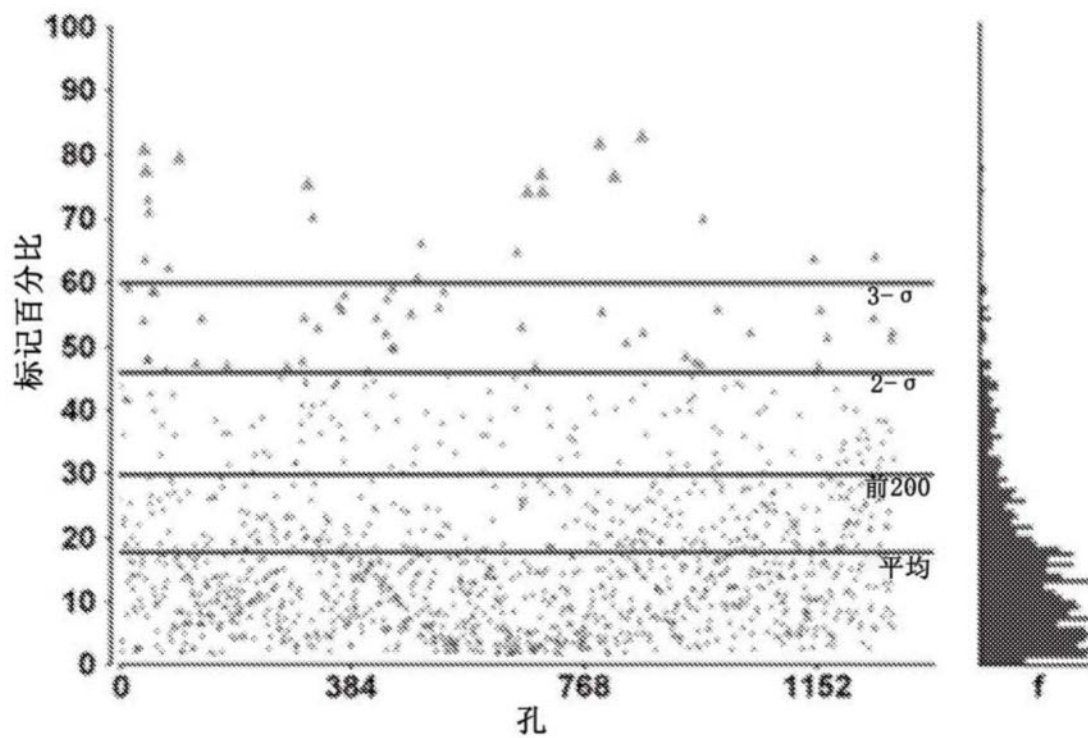


图10B

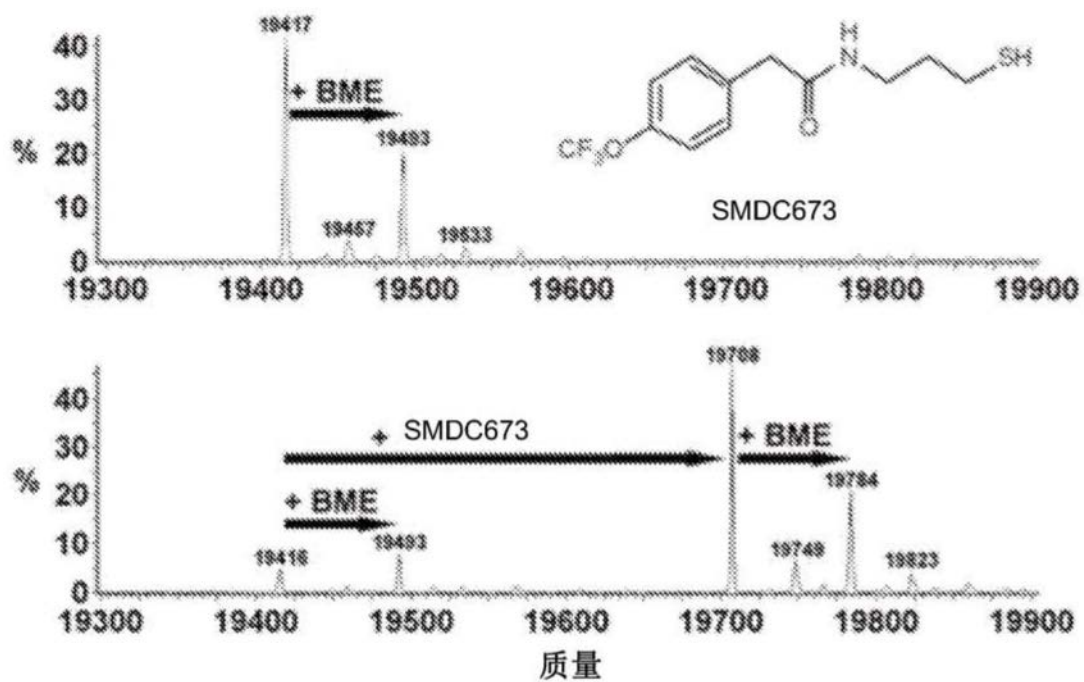


图10C

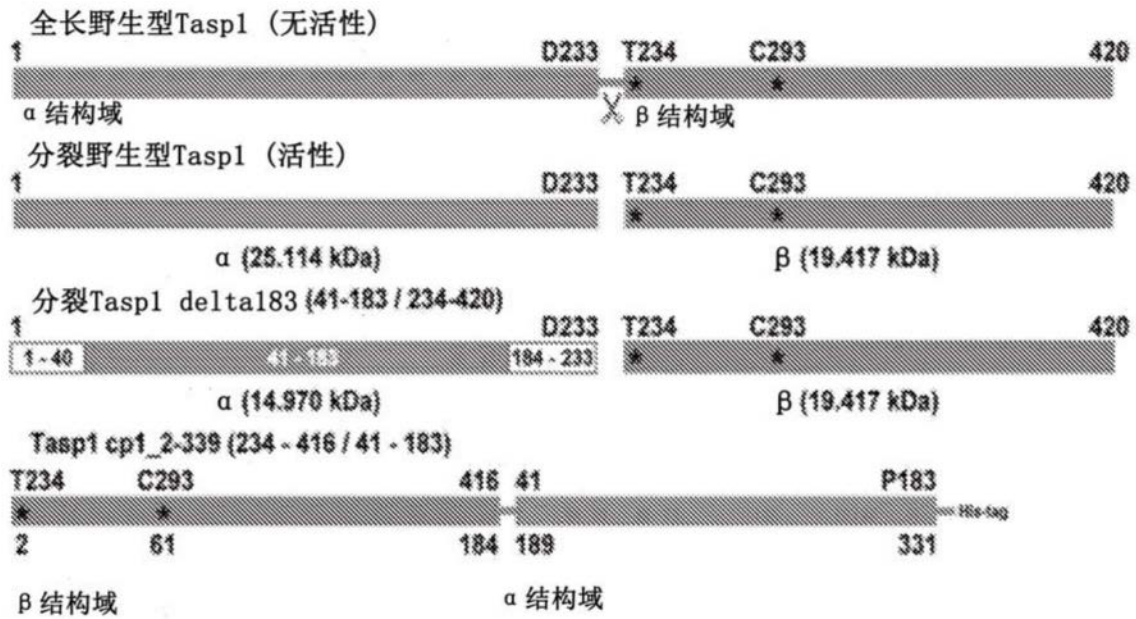


图11A

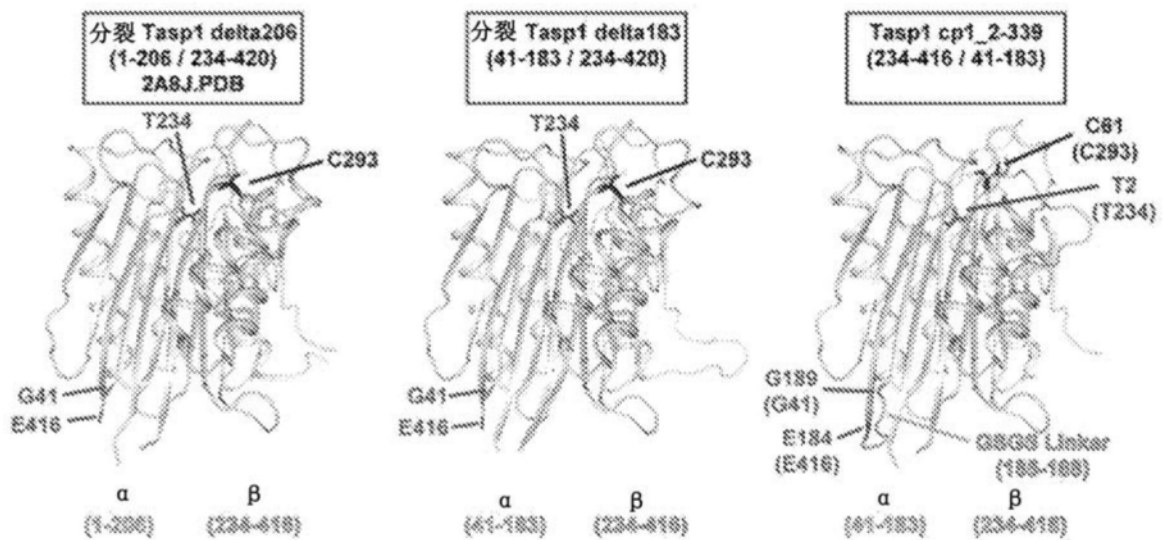


图11B

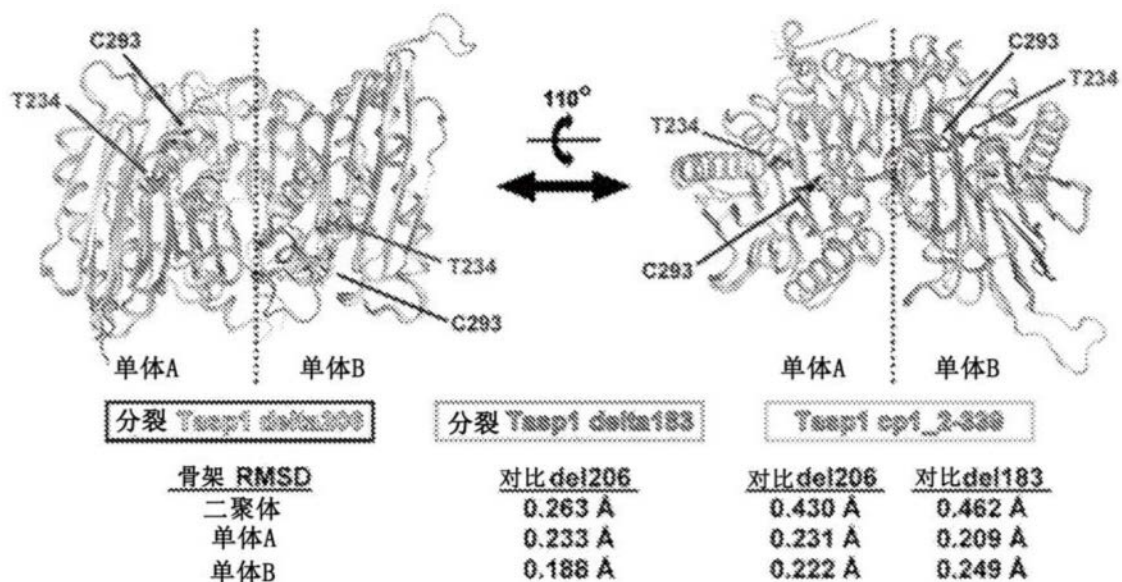


图11C

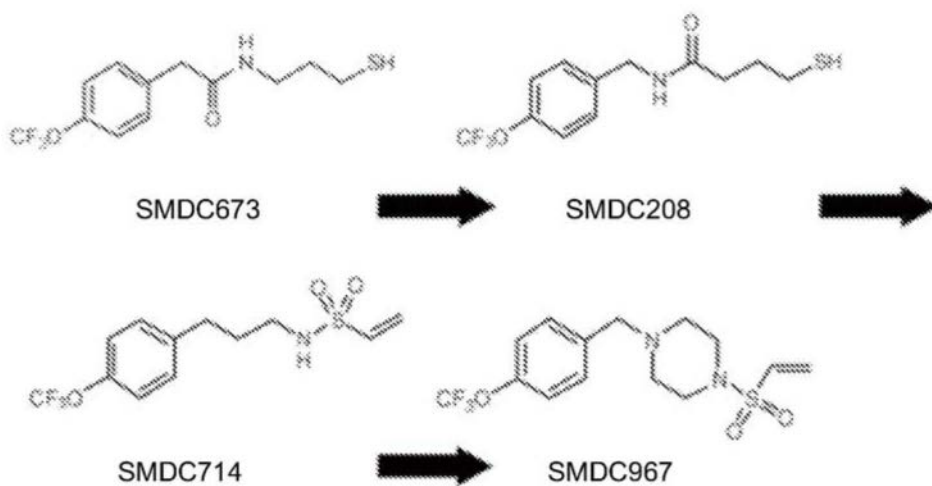


图12A

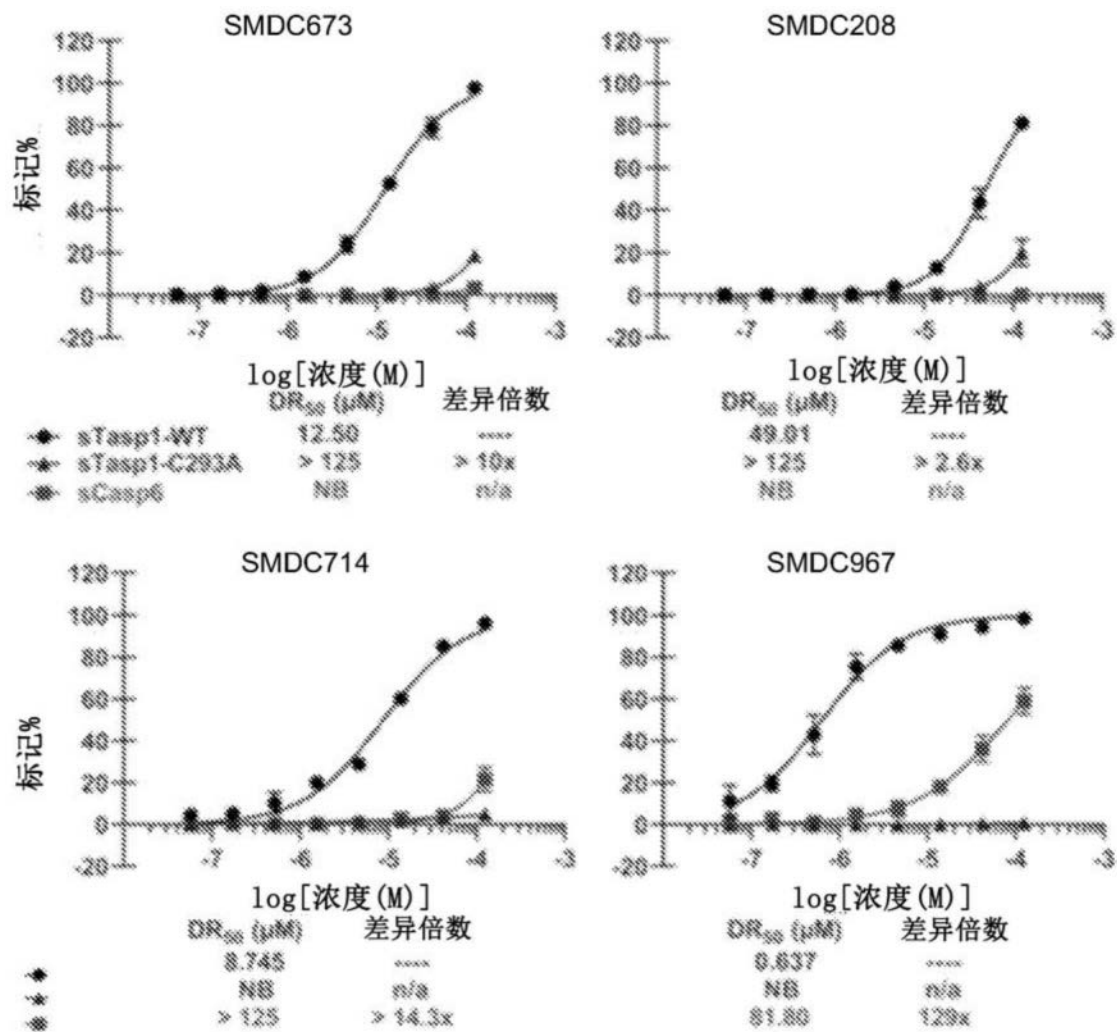


图12B

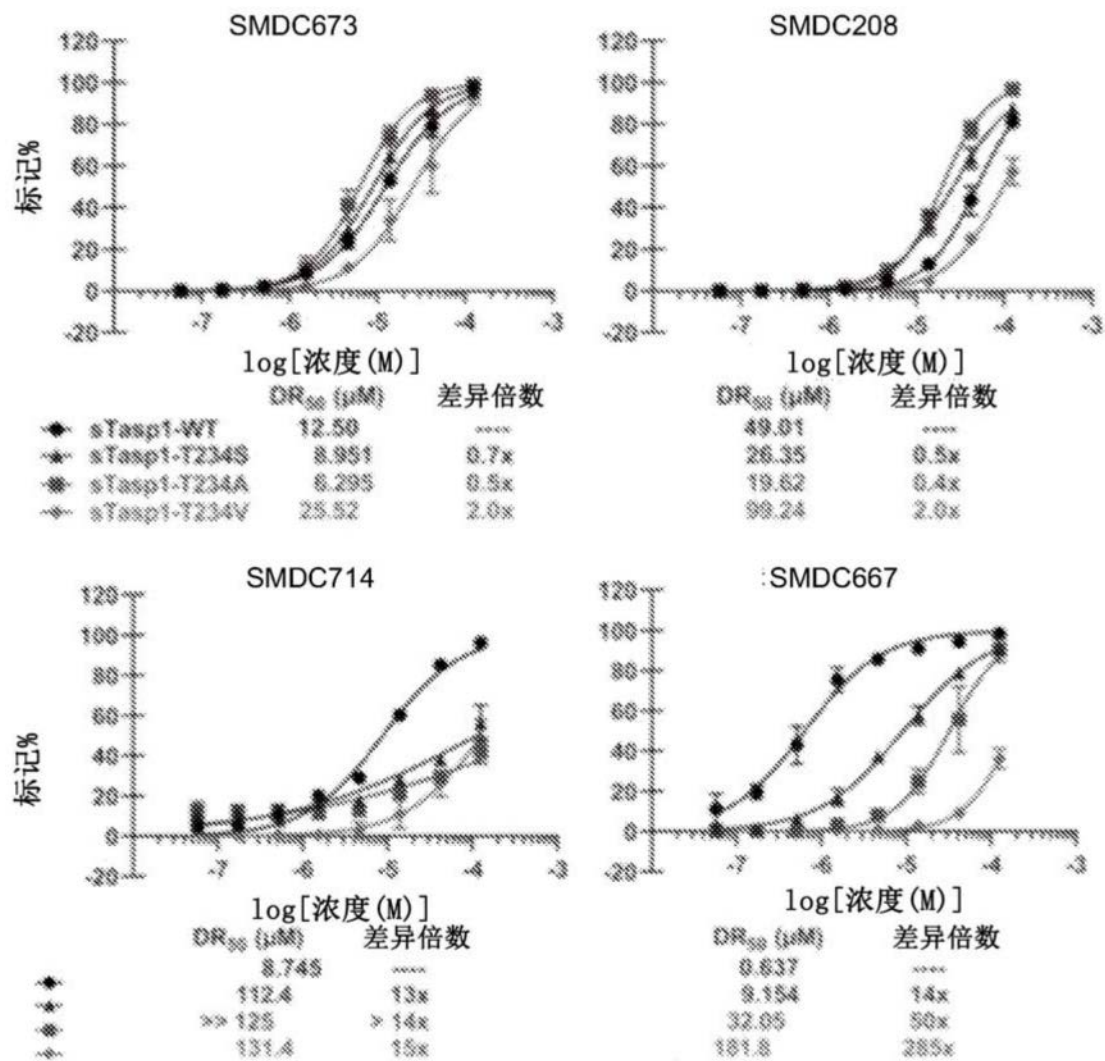


图12C

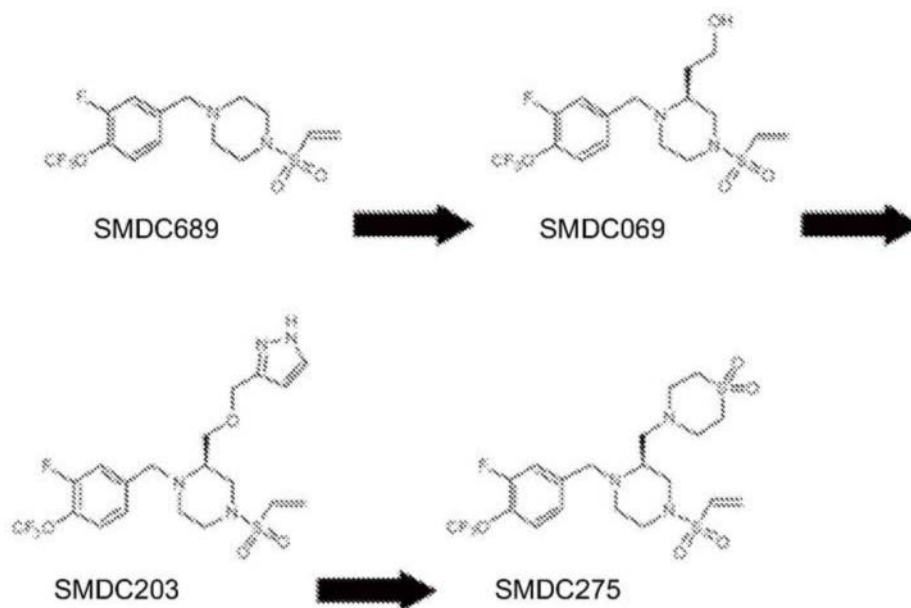


图13A

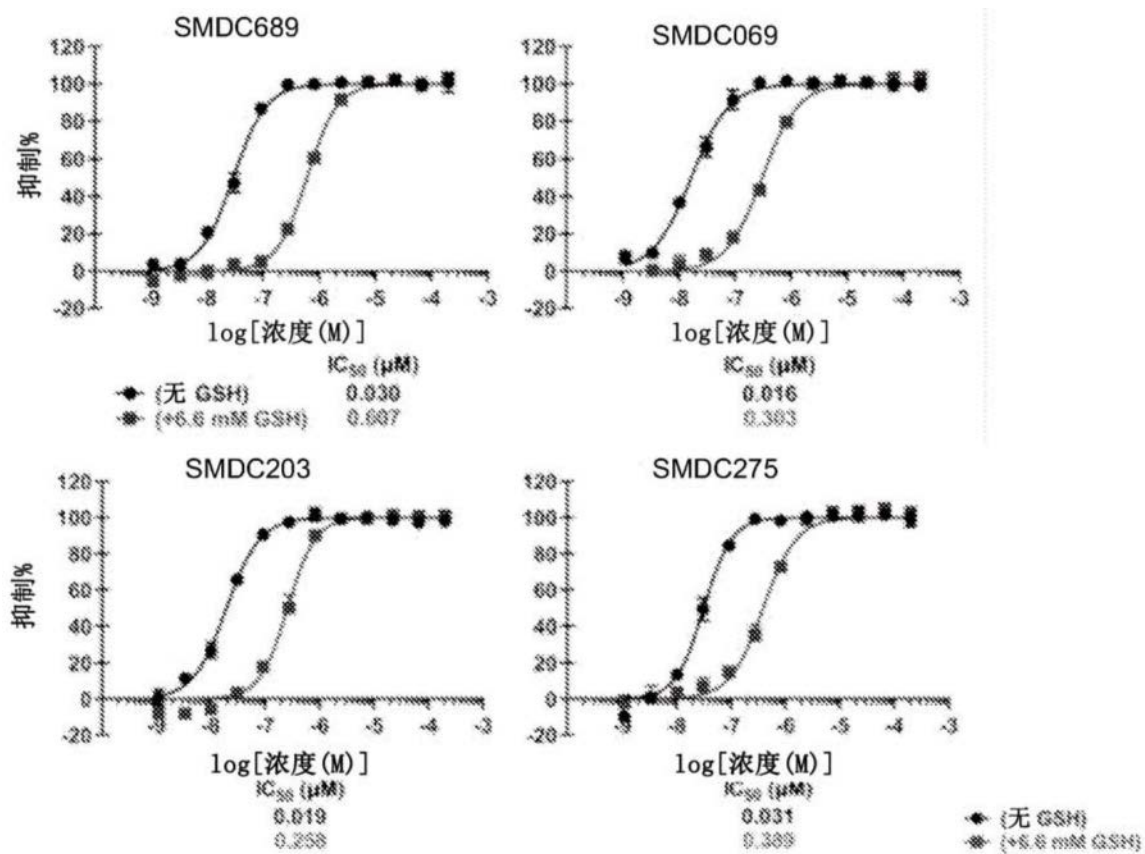


图13B

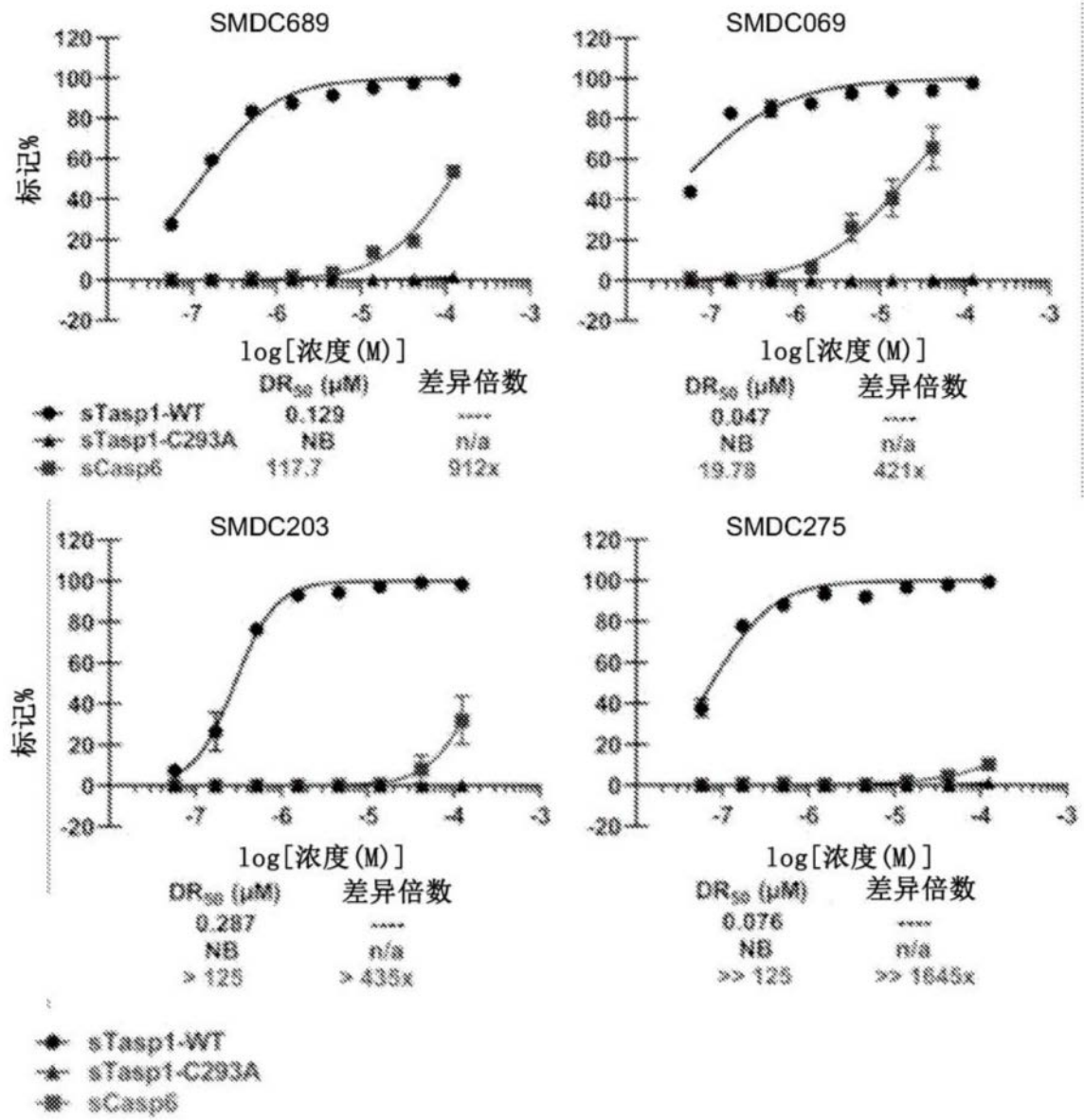


图13C

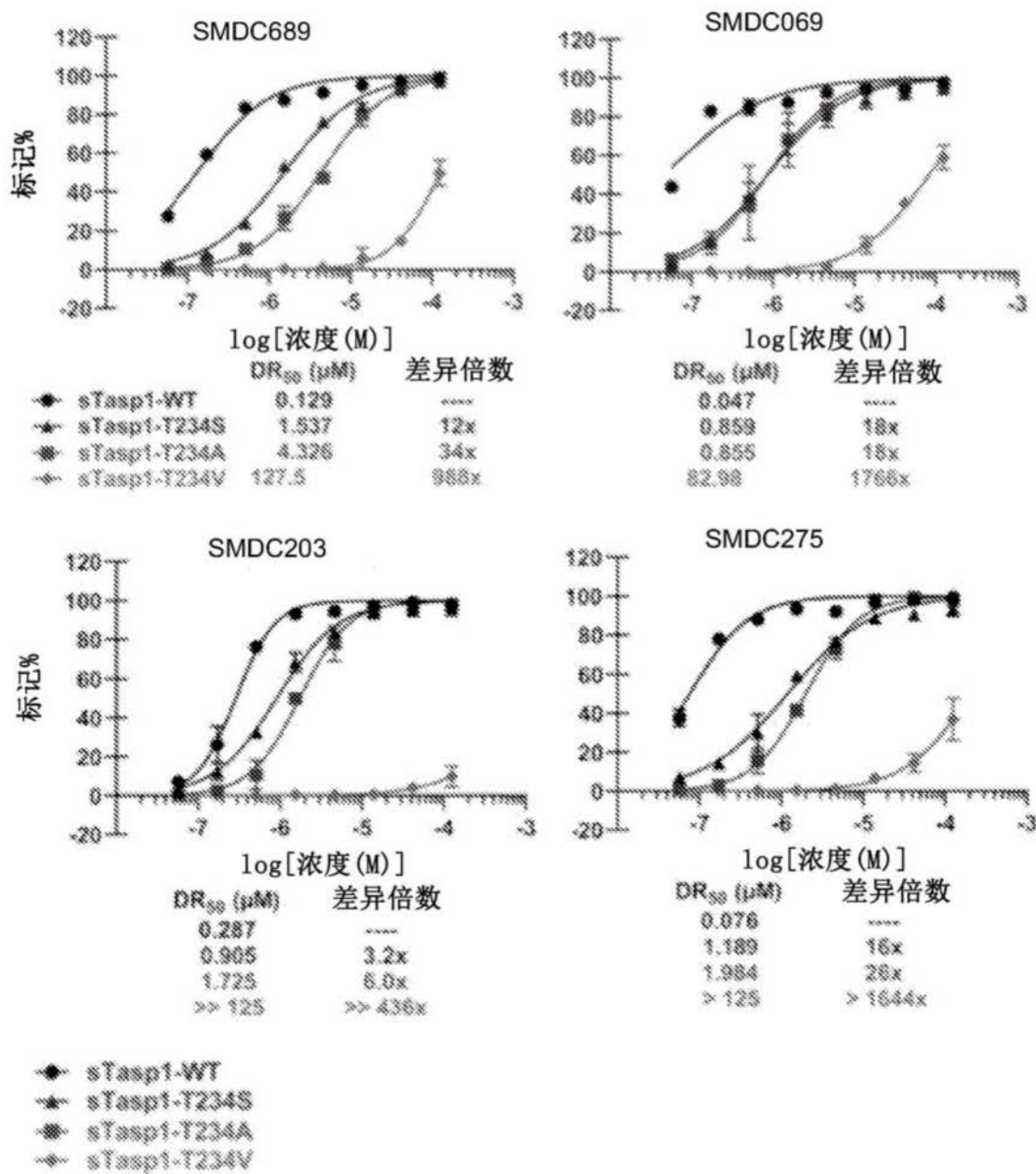


图13D

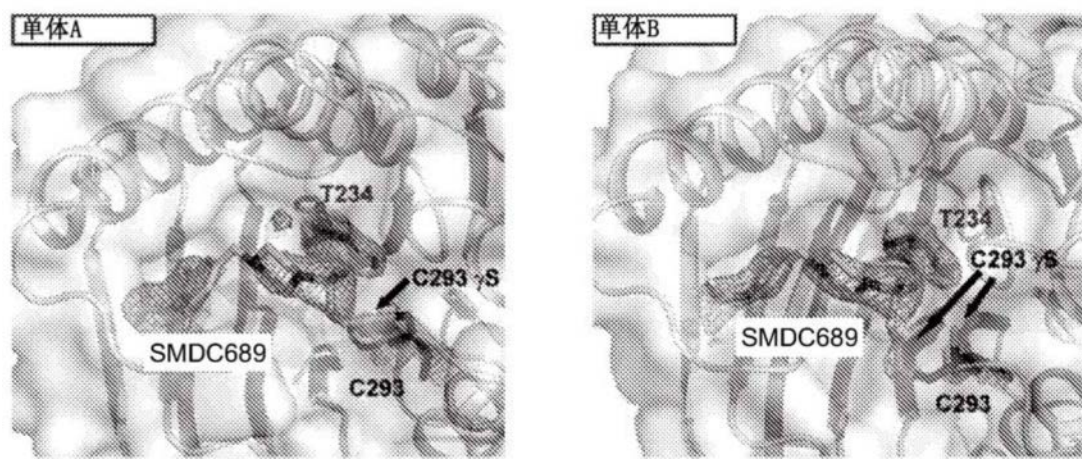


图14A

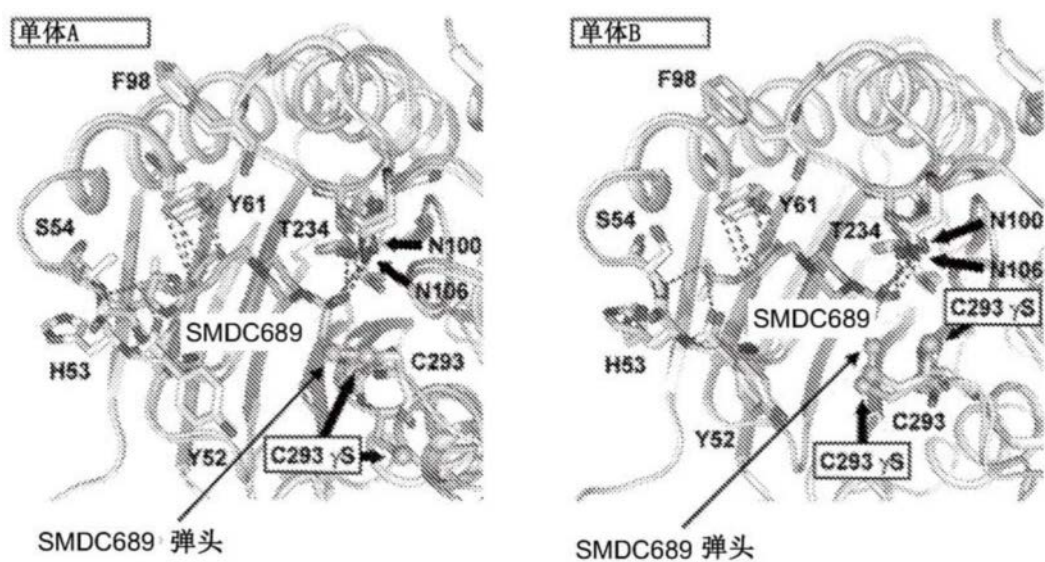


图14B

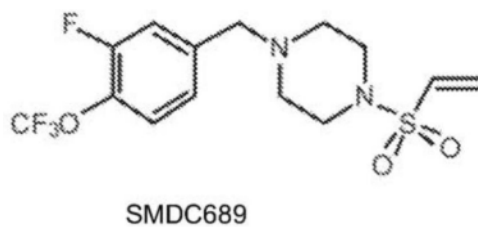


图14C

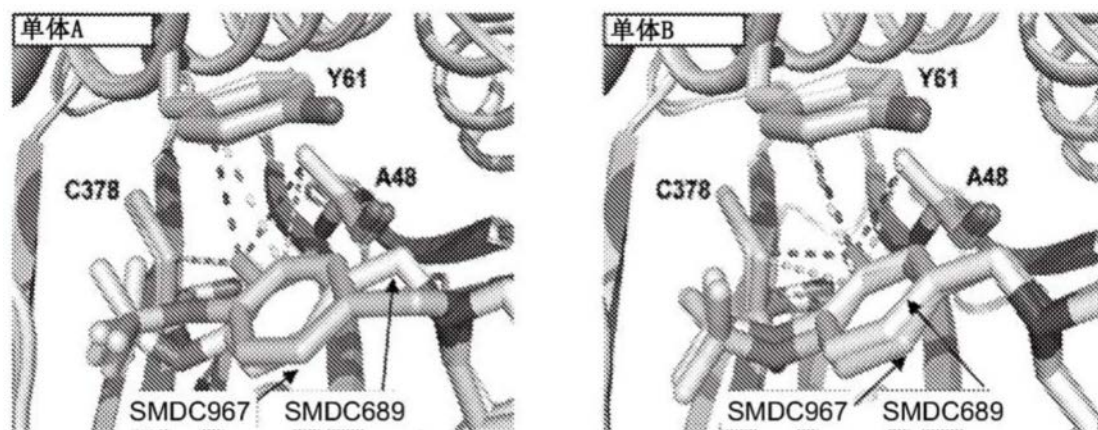


图15A

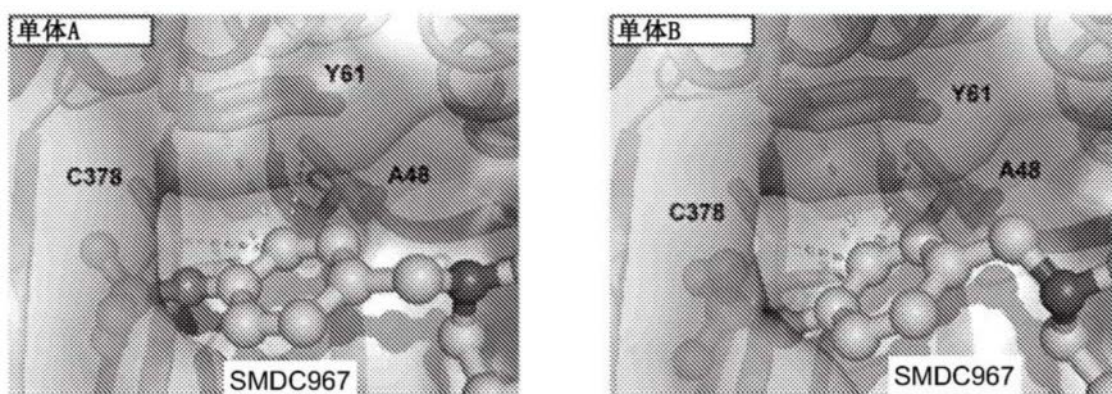


图15B

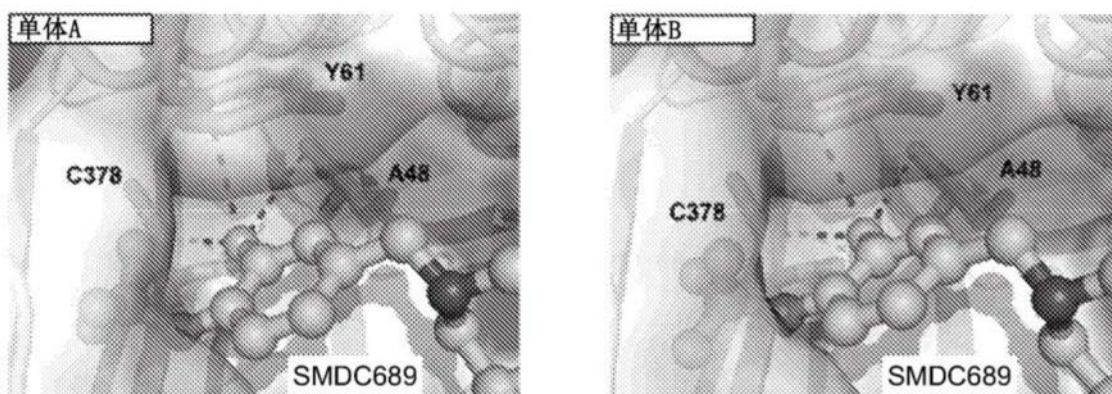
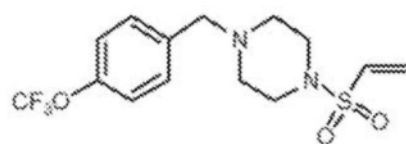
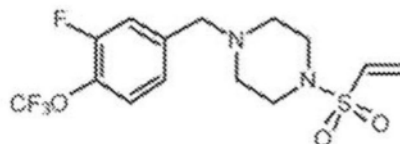


图15C



SMDC967



SMDC689

图15D

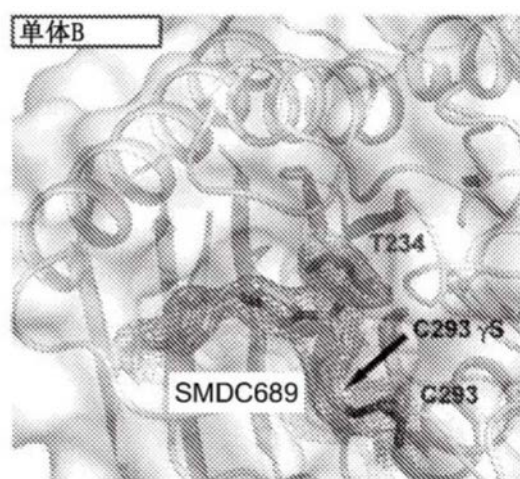
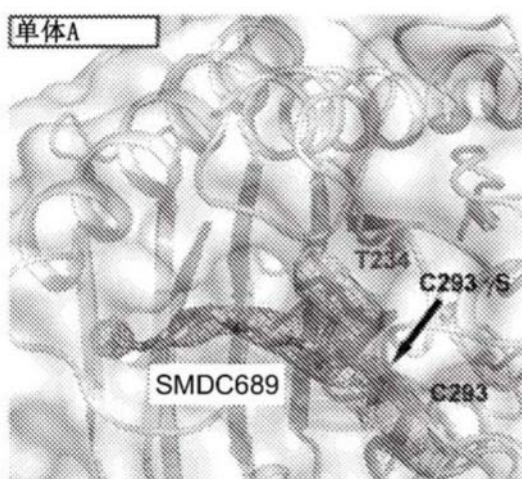


图16A

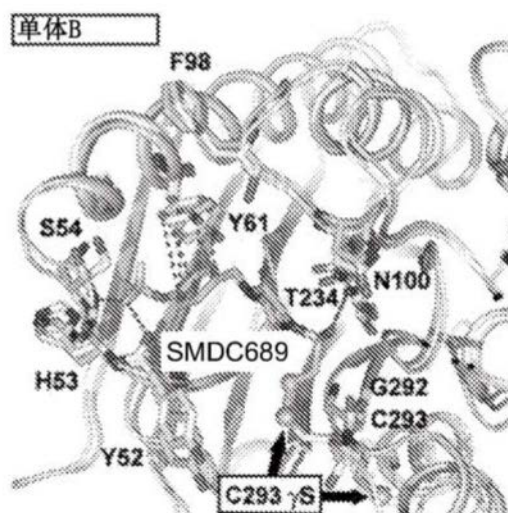
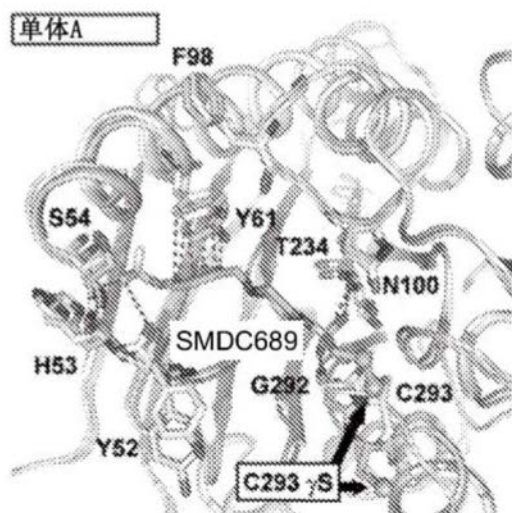
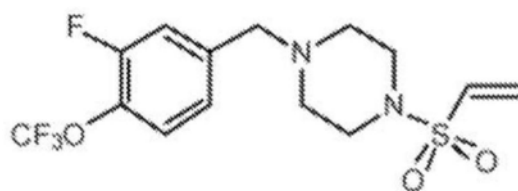


图16B



SMDC689

图16C

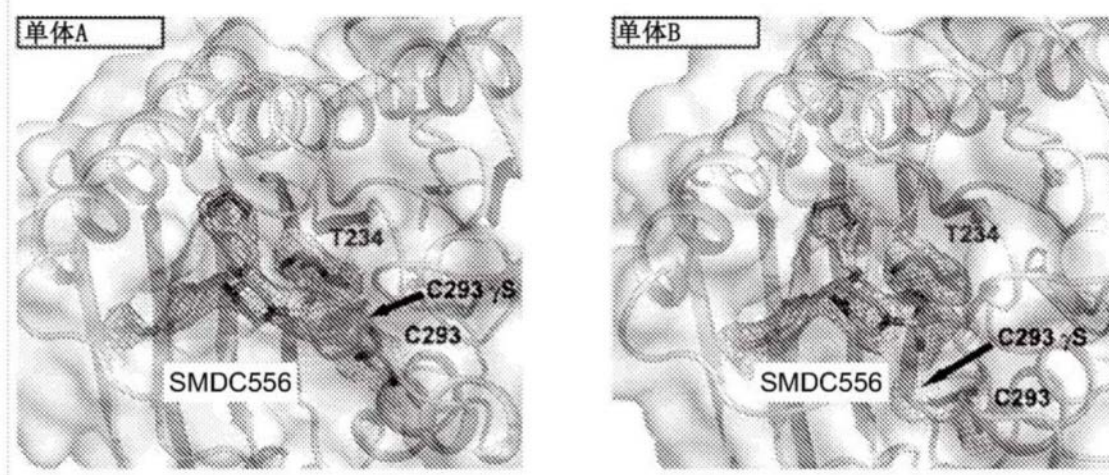


图17A

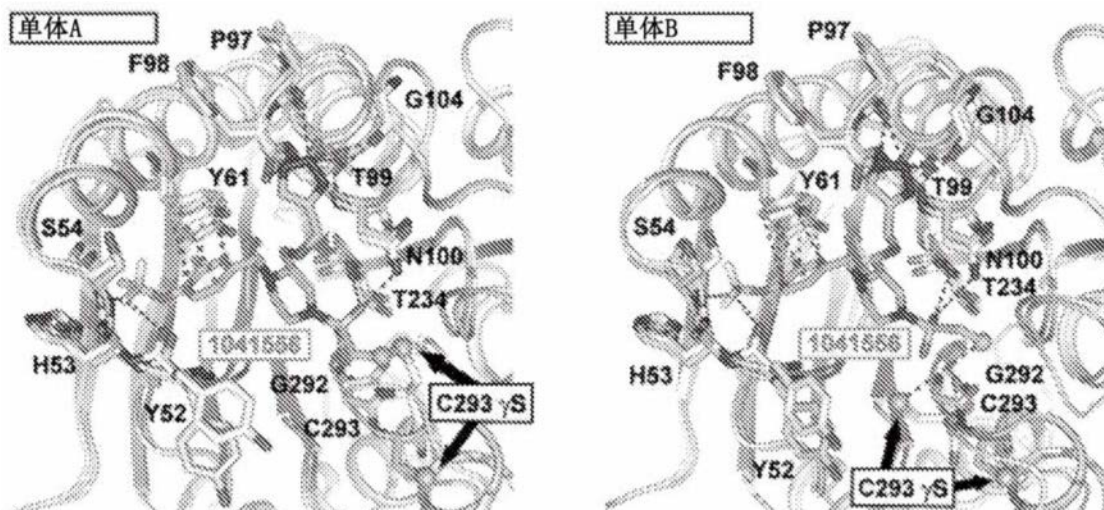
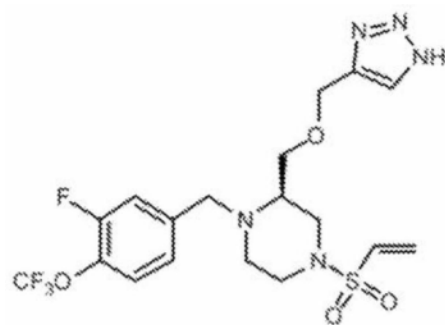


图17B



SMDC556

图17C

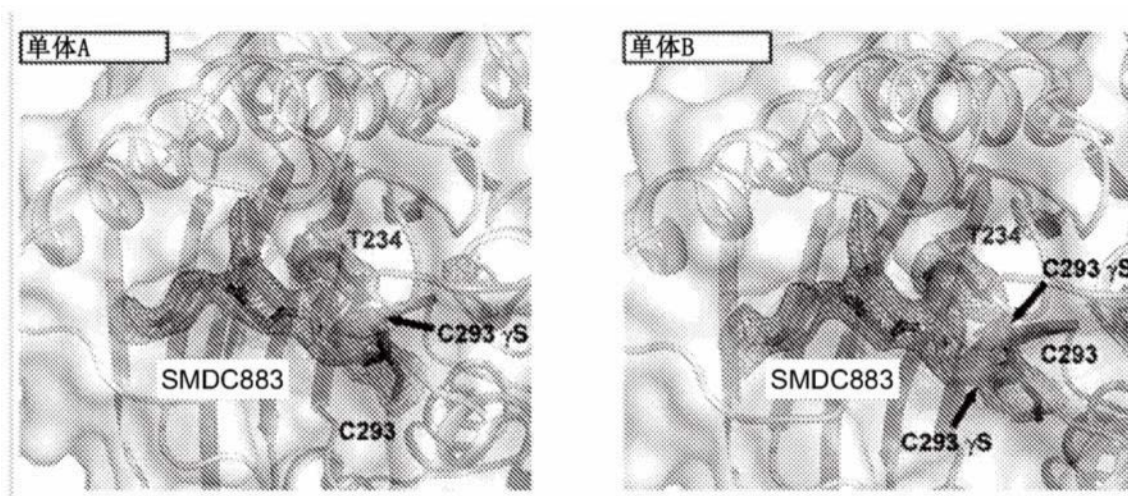


图18A

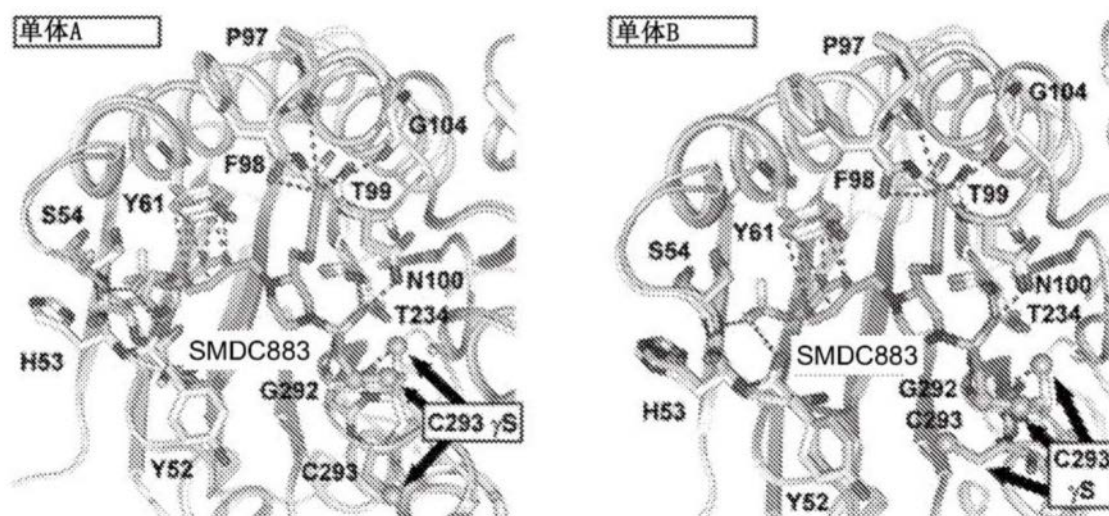


图18B

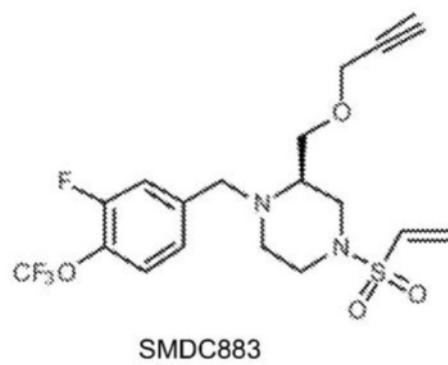
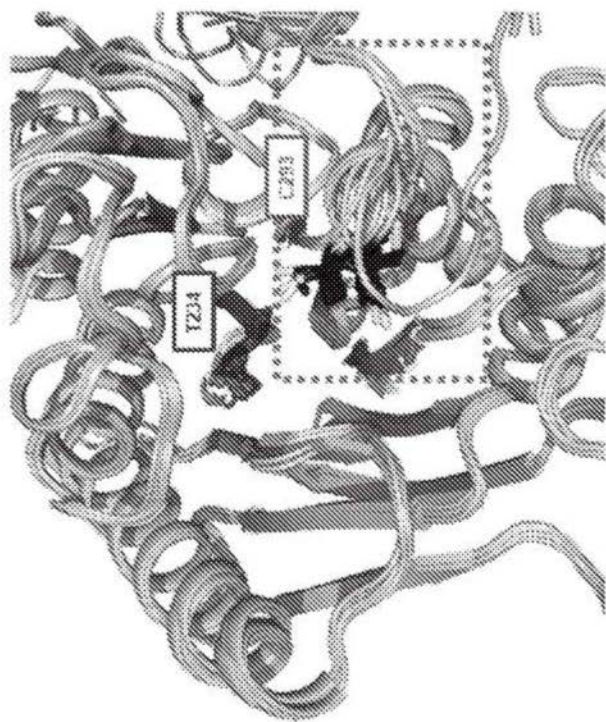


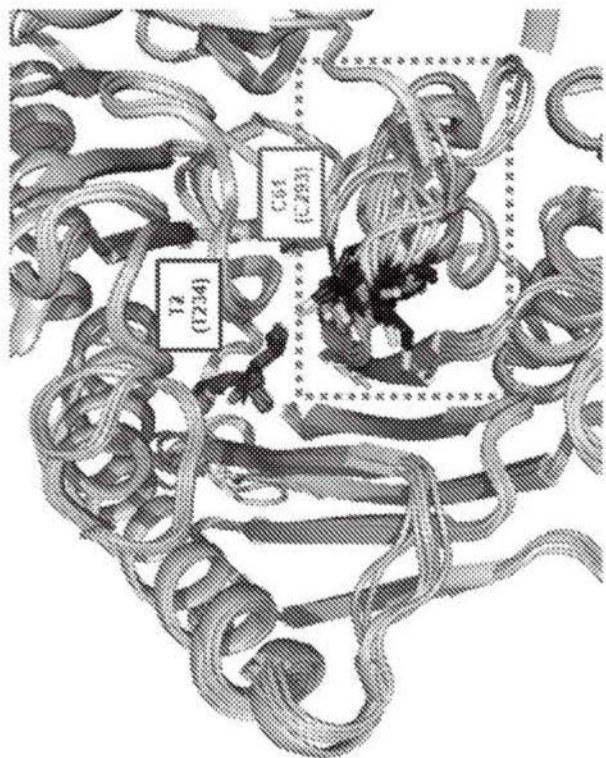
图18C

哥伦比亚分裂delta183
(Columbia split delta183)



(单体A)

铍VCID11900 (cp1)
(Beryllium VCID11900 (cp1))



(单体A)

图19

结构	Taspase1 游离酶	Taspase1- SMDC689 复合物
数据采集		
空间基团	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
细胞尺寸		
a,b,c (Å)	60.4, 96.2, 105.9	60.6, 94.1, 105.4
α,β,γ (°)	90, 90, 90	90, 90, 90
分辨率 (Å) ¹	46.4-1.8 (1.87-1.8)	47.1-2.3 (2.38-2.3)
R _{合并} (%)	3.1 (83.1)	2.2 (36.5)
I/ σ I	8.1 (0.6)	13.5 (1.6)
完整性 (%)	99.0 (97.3)	99.7 (98.8)
反射数	57334	54633
冗余	2.0 (2.0)	2.0 (2.0)
细化		
分辨率 (Å)	46.4-1.8 (1.87-1.8)	47.1-2.3 (2.38-2.3)
R _{工作} (%)	23.3 (45.2)	21.1 (44.2)
R _{游离} (%)	27.6 (48.2)	28.0 (45.9)
原子数	4609	4501
蛋白	4443	4360
配体/离子	4	62
水	162	79
B-因子 (Å ²)		
蛋白	55.8	74.6
配体	55.8	74.5
水	47.0	99.2
r.m.s.d.		
键长 (Å)	55.3	61.9
键角 (°)	0.015	0.012
	1.7	1.5

图20

结构	Taspase1 -SMDC069 复合物	Taspase1 -SMDC556 复合物
数据采集		
空间基团	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
细胞尺寸		
a,b,c (Å)	60.7, 95.5, 116.8	60.7, 93.9, 105.2
α,β,γ (°)	90, 90, 90	90, 90, 90
分辨率 (Å) ¹	73.9-2.59 (2.69-2.59)	52.6-2.49 (2.58-2.49)
R _{合并} (%)	3.0 (45.5)	3.0 (44.3)
I/σI	17.7 (1.8)	15.9 (1.8)
完整性 (%)	99.2 (96.7)	98.2 (90.0)
反射数	42844	41920
冗余	2.0 (2.0)	2.0 (1.9)
细化		
分辨率 (Å)	73.9-2.59 (2.69-2.59)	52.6-2.49 (2.58-2.49)
R _{工作} (%)	20.5 (36.2)	20.0 (35.1)
R _{游离} (%)	27.6 (40.3)	27.8 (45.3)
原子数	4457	4467
蛋白	4401	4401
配体/离子	56	66
水	0	0
B-因子 (Å ²)		
蛋白	70.6	72.4
配体	72.8	73.6
水	-	-
r.m.s.d.		
键长 (Å)	0.013	0.015
键角 (°)	1.3	1.2

图20 (续)

结构	cp1_2-339 (234-416 / 41-183), apo	SMDC 994967 cp1 复合物
PDB ID	6UGK	6VKU
数据采集		
空间基团	P6 ₅	P6 ₅
细胞尺寸		
a,b,c (Å)	60.3, 60.3, 319.01	60.28, 60.28, 318.13
α,β,γ (°)	90, 90, 120	90, 90, 120
分辨率 (Å) ¹	50-2.15 (2.21-2.15)	50-2.1 (2.14-2.1)
R _{合并} (%)	7.8 (52.0)	7.1 (56.5)
I/ σ I	15.24 (3.74)	19.36 (3.47)
完整性 (%)	99.9 (99.8)	99.9 (99.9)
反射数	35,513	38,039
冗余	5.8 (5.8)	7.59 (6.9)
细化		
分辨率 (Å)	2.15-40.4 (2.2-2.15)	2.10
R _{工作} (%)	15.9	15.3
R _{游离} (%)	19.7	19.8
原子数	4556	4804
蛋白	4367	4560
配体/离子	6	1
水	183	243
B-因子 (Å ²)	43.48	44.32
蛋白	43.18	42.6
配体	42.79	49.2
水	43.90	43.13
r.m.s.d.		
键长 (Å)	0.007	0.01
键角 (°)	0.827	1.19
¹ 括号中的数字是对于最高分辨率壳层		

图21

结构	SMDC 1014689 cp1 复合物	SMDC 1041883 cp1 复合物
PDB ID	6VKY	6VKW
数据采集		
空间基团	P6 ₅	P6 ₅
细胞尺寸		
<i>a, b, c</i> (Å)	60.33, 60.33, 316.67	60.43, 60.43, 317.71
α, β, γ (°)	90, 90, 120	90, 90, 120
分辨率(Å) ¹	50-2.45 (2.51-2.45)	49.706-2.15 (2.2-2.15)
<i>R</i> _{合并} (%)	6.9 (57.8)	7.4 (53)
<i>I</i> / σ <i>I</i>	20.95 (4.0)	15.24 (3.74)
完整性 (%)	99.9 (100.0)	99.9 (99.9)
反射数	23,935	
冗余	7.72 (7.69)	5.7 (4.9)
细化		
分辨率 (Å)	2.45	2.15
<i>R</i> _{工作} (%)	15.9	15.7
<i>R</i> _{游离} (%)	20.0	19.5
原子数	4463	4697
蛋白	4399	4539
配体/离子	1	2
水	63	156
B-因子(Å ²)	55.22	52.42
蛋白	55.36	52.63
配体	54.56	37.97
水	47.14	47.33
r.m.s.d.		
键长 (Å)	0.01	0.01
键角 (°)	1.26	1.19
¹ 括号中的数字是对于最高分辨率壳层		

图21 (续)

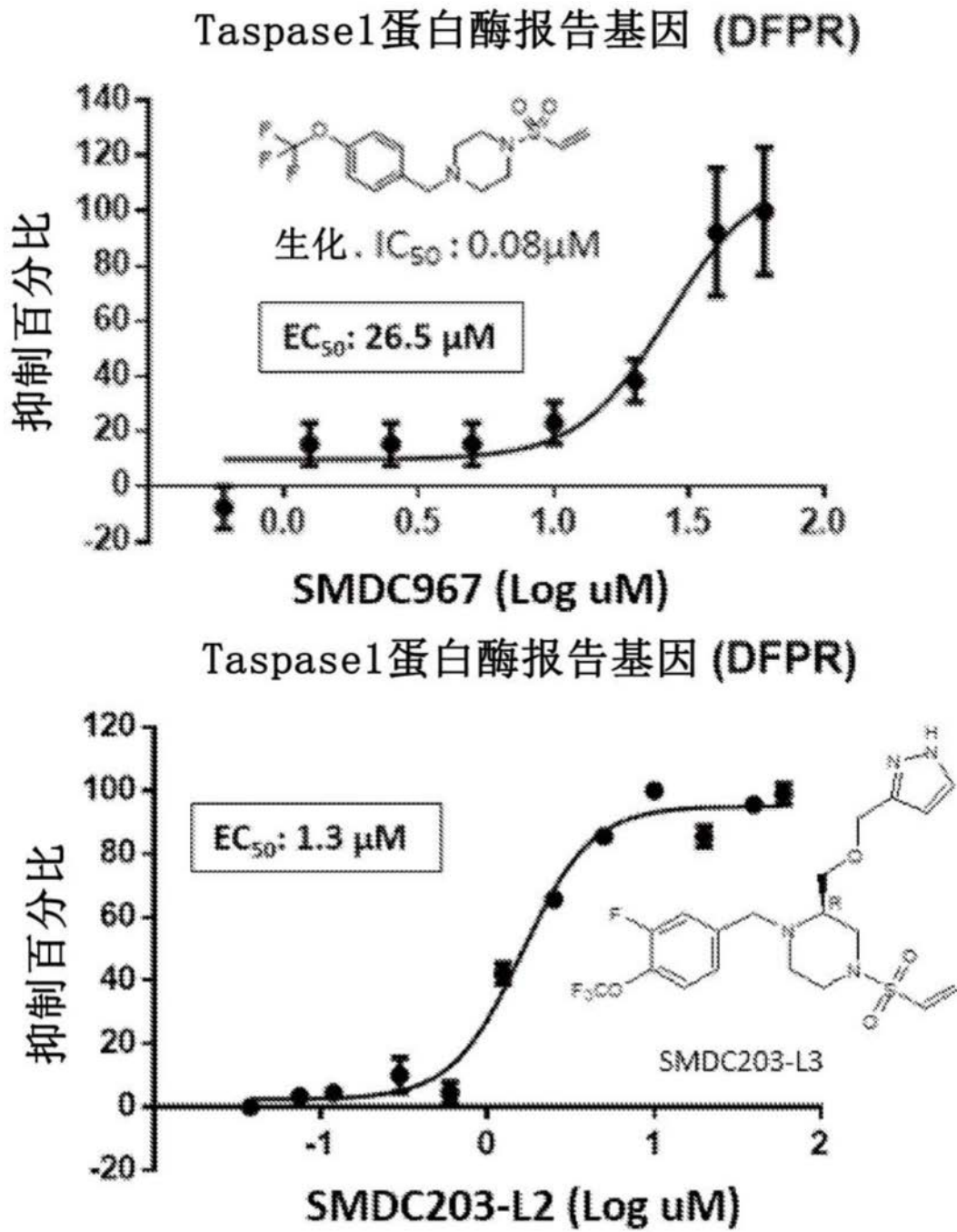


图22

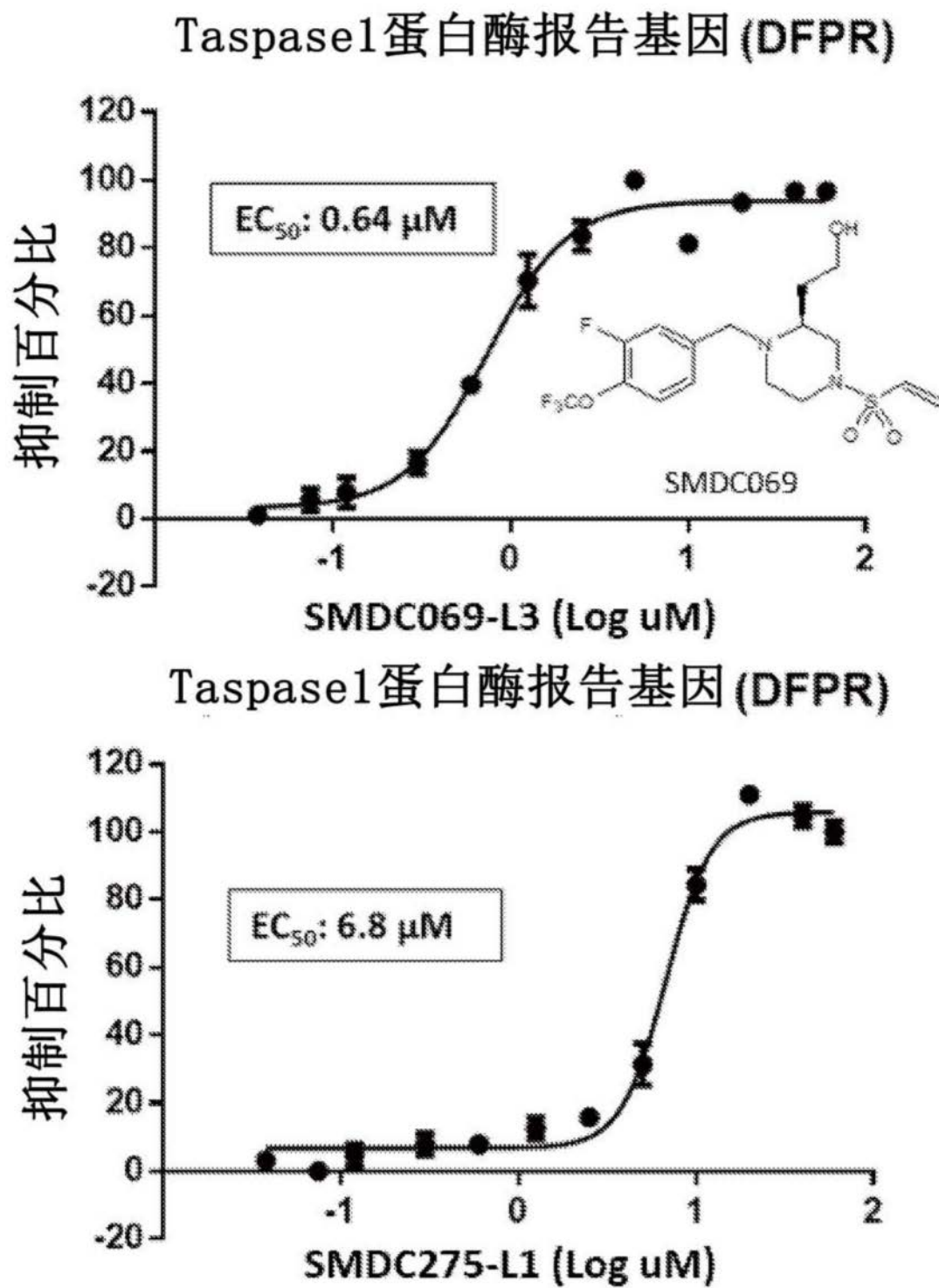


图22 (续)

SMDC ID		SMDC967	SMDC689	SMDC883	SMDC069	SMDC203	SMDC275	SMDC723*
WT IC ₅₀ (nM)	无 GSH	168 ± 54	51 ± 47	26 ± 8	25 ± 16	32 ± 18	38 ± 16	40000
	6.6 mM GSH	n/a	661 ± 152	340 ± 30	273 ± 68	237 ± 40	420 ± 80	n/a
LC-MS DR ₅₀ (nM)		384 ± 238	128 ± 20	132 ± 73	61 ± 9	254 ± 62	60 ± 28	(76 ± 9) × 10 ³
动力学	K _i (uM)	30	46 ± 13	87	33	45	n/a	n/a
	k _{inact} (s ⁻¹)	0.004	0.031 ± 0.003	0.045	0.112	0.061	n/a	n/a
DFPR EC ₅₀ (uM)		27	8 ± 3	7 ± 2	2 ± 1.7	2 ± 1	7	> 40
细胞系 毒性 (IC ₅₀ , uM)	PC9 [肺]	n/a	11 ± 1	n/a	4 ± 3	10 ± 0.3	3.5	26 ± 3
	H1975 [肺]	n/a	18 ± 8	n/a	4 ± 2	10 ± 2	3	28 ± 6
	H522 [肺]	n/a	20 ± 10	n/a	2	n/a	n/a	24 ± 2
	HSAEC 1-KT [肺]	n/a	13	n/a	3	n/a	n/a	~ 32
	MDA-MB-231 [乳腺]	n/a	17 ± 2	n/a	6 ± 4	16 ± 3	4	37 ± 0
	PC3 [前列腺]	n/a	15	n/a	4	15	n/a	~ 28
* 阴性对照		n/a = 未获取						

图23