



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102459202 B

(45) 授权公告日 2015. 11. 25

(21) 申请号 201080032435. 4

(22) 申请日 2010. 05. 18

(30) 优先权数据

61/179, 285 2009. 05. 18 US

61/179, 280 2009. 05. 18 US

61/179, 283 2009. 05. 18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 01. 18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/035309 2010. 05. 18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/135360 EN 2010. 11. 25

(73) 专利权人 无限药品股份有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 马克·L·本克

阿尔弗雷多·C·卡斯特罗

劳伦斯·K·陈 凯瑟琳·A·埃文斯

路易斯·格勒涅尔

迈克尔·J·格罗根 伊夫·勒布朗

刘涛 斯特凡·佩卢索

丹尼尔·A·斯奈德

托马斯·T·帝比茨

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 武晶晶 郑霞

(51) Int. Cl.

C07D 261/02(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1703407 A, 2005. 11. 30, 全文.

W0 2004044169 A2, 2004. 05. 27, 全文.

W0 2009011904 A1, 2009. 01. 22, 全文.

Luca Cecchi, 等. 1, 4-Diazabicyclo[2. 2. 2]octane (DABCO) as an Efficient Reagent for the Synthesis of Isoxazole Derivatives from Primary Nitro Compounds and Dipolarophiles: The Role of the Base. 《Eur. J. Org. Chem.》. 2006, 第 2006 卷 (第 21 期), 第 4853 页.

Melina Girardin, 等. Synthesis of 3-Aminoisoxazoles via the Addition-Elimination of Amines on 3-Bromoisoxazolines. 《Organic Letters》. 2009, 第 11 卷 (第 5 期), 第 1160 页.

Olga A. Ivanova, 等. Application of a Thermal β -Elimination Reaction to N-Alkoxy-3, 3-dinitroisoxazolidines: Synthesis of 3-Nitroisoxazolines. 《Synthesis》. 2006, 第 2006 卷 (第 4 期), 第 707 页.

Stephan Rover, 等. Synthesis and Biochemical Evaluation of N-(4-Phenylthiazol-2-yl) benzenesulfonamides as High-Affinity Inhibitors of Kynurenine 3-Hydroxylase. 《J. Med. Chem.》. 1997, 第 40 卷 (第 26 期), 第 4379 页.

Viviane F. Caetano, 等. Preparation

(续)

审查员 赵冬梅

权利要求书25页 说明书229页

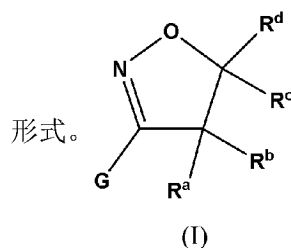
(54) 发明名称

作为脂肪酸酰胺水解酶的抑制剂的异噁唑啉

(57) 摘要

本发明提供式 (I) 的异噁唑啉 FAAH 抑制剂或其药学上可接受的形式, 其中各 G、R^a、R^b、R^c 和 R^d 如本文中所定义。本发明还提供含有式 (I) 的化合物或其药学上可接受的形式以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。本发明还提供治疗 FAAH

介导的病症的方法, 包括向有需要的个体施用治疗有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的

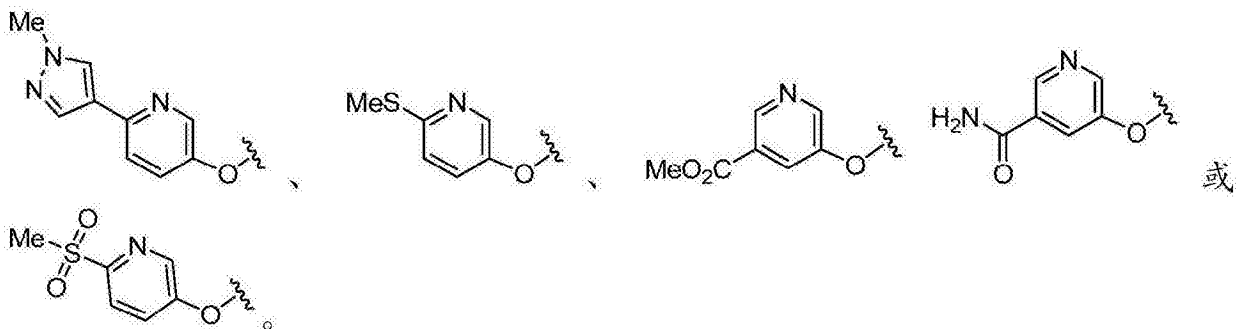
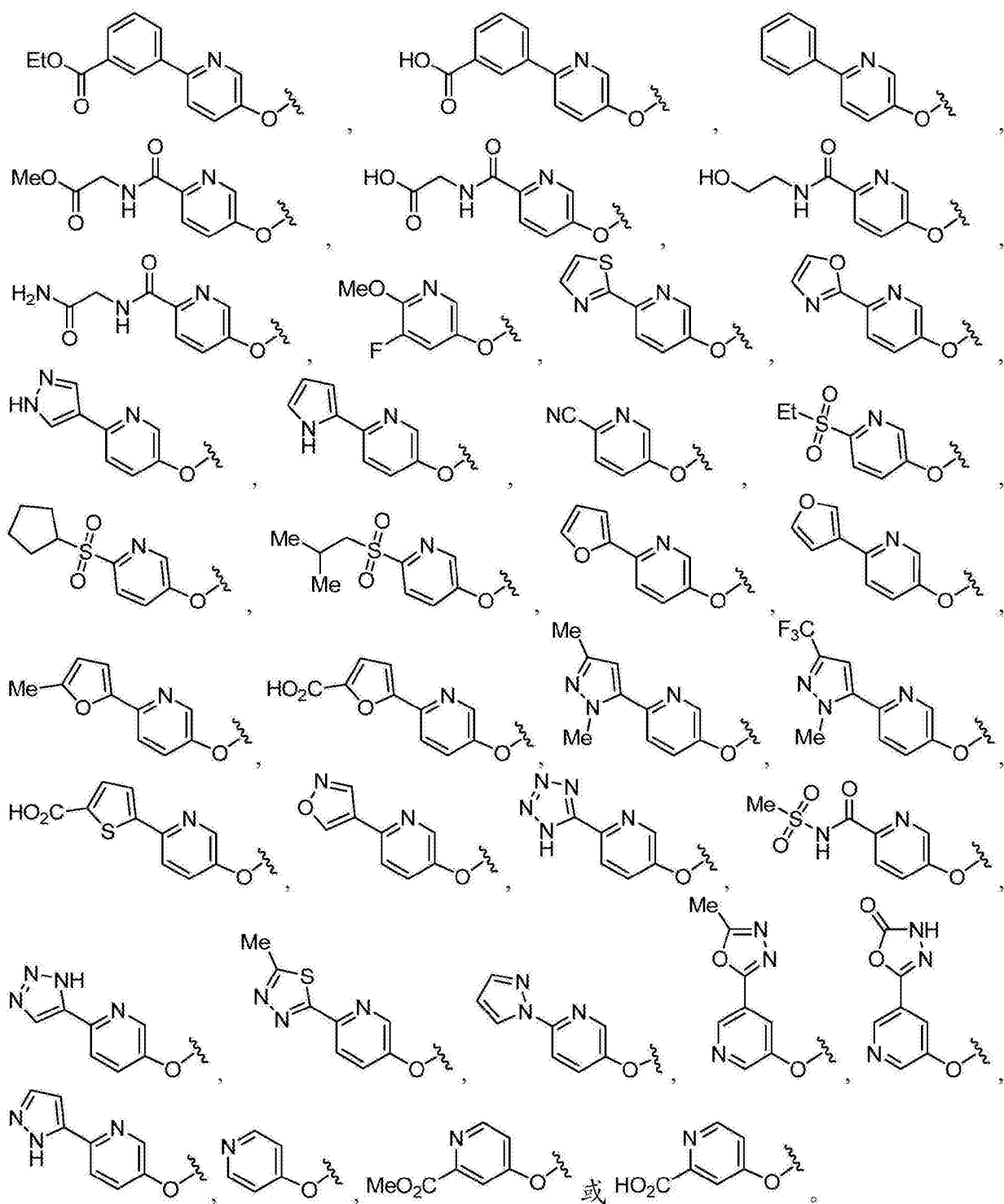


[转续页]

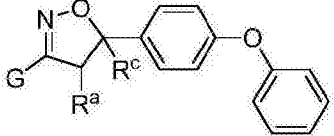
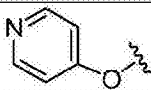
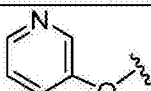
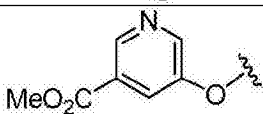
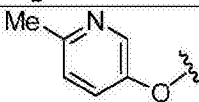
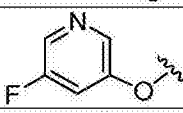
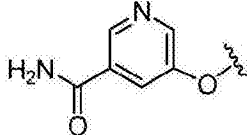
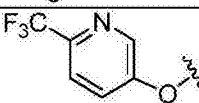
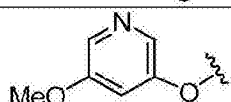
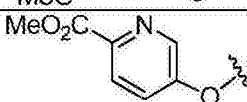
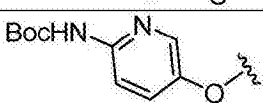
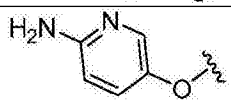
[接上页]

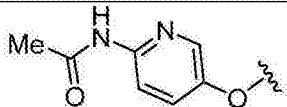
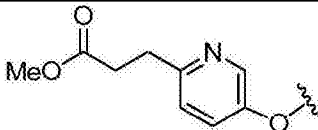
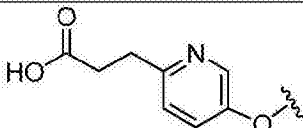
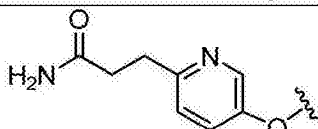
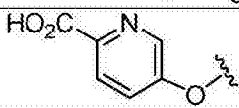
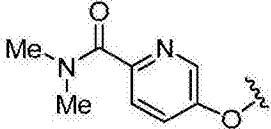
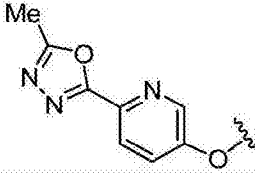
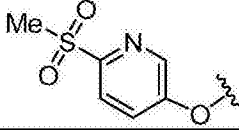
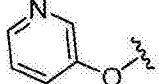
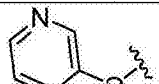
(56) 对比文件

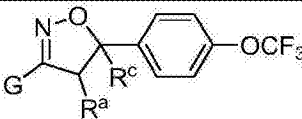
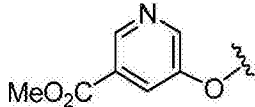
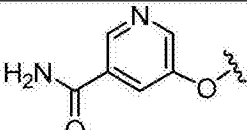
method. 《Tetrahedron Letters》. 2003, 第 44 卷
of β -hydroxyesters from isoxazolines. A (第 45 期), 第 8218 页 .
selective NiObpy-catalyzed electrochemical

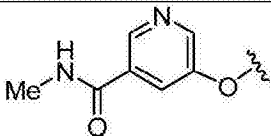
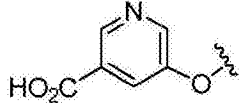
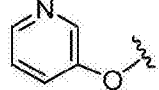
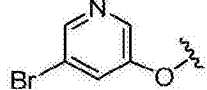
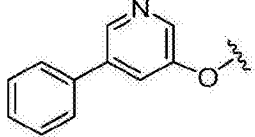
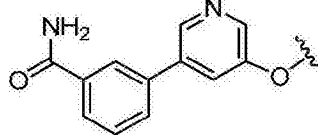
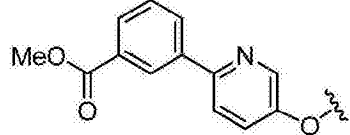
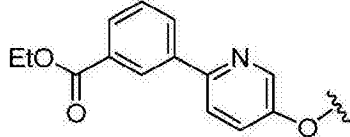
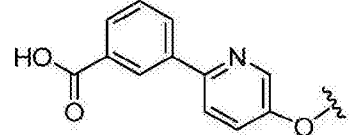
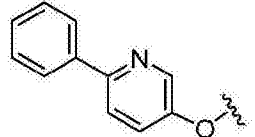
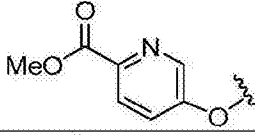
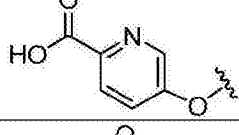
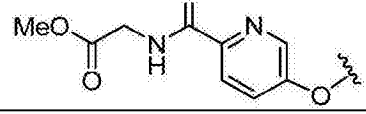


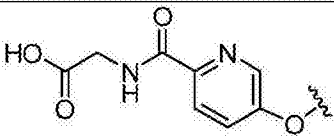
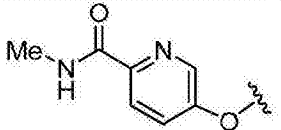
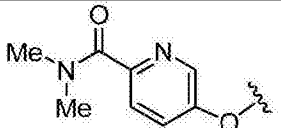
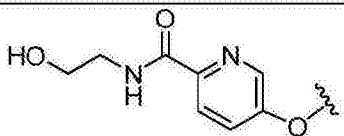
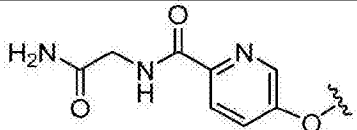
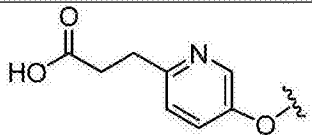
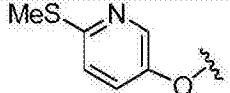
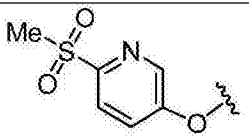
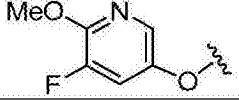
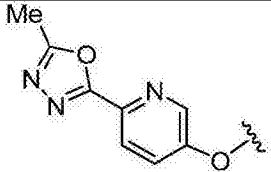
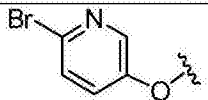
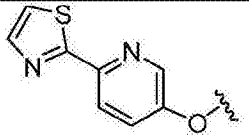
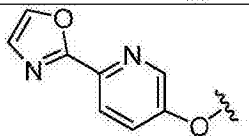
3. 如权利要求 1 所述的化合物,其中,所述化合物是下式的化合物,或其药学上可接受的盐:

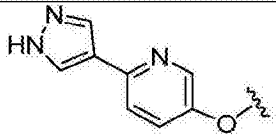
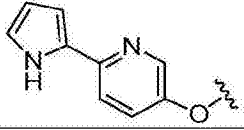
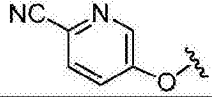
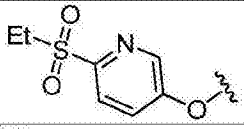
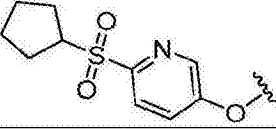
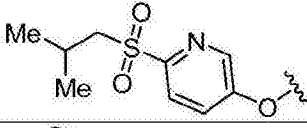
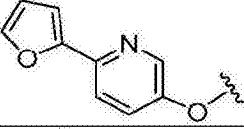
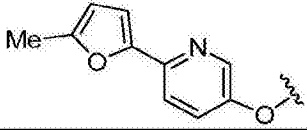
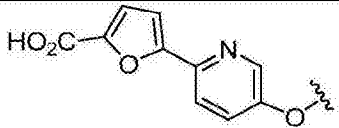
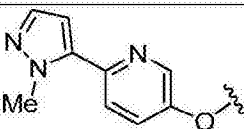
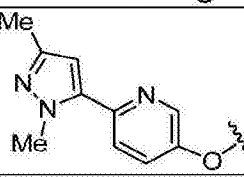
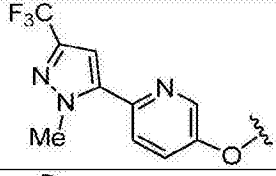
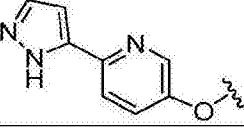
			
化合物	G	R ^a	R ^c
I-36		-H	-H
I-37		-H	-H
I-39		-H	-H
I-40		-H	-H
I-43		-H	-H
I-47		-H	-H
I-56		-H	-H
I-65		-H	-H
I-67		-H	-H
I-92		-H	-H
I-93		-H	-H

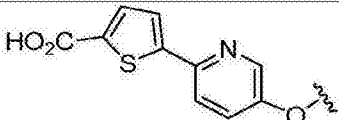
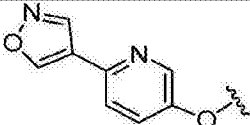
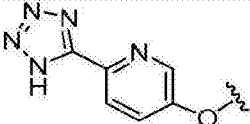
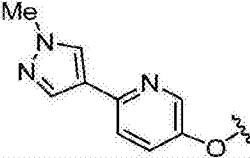
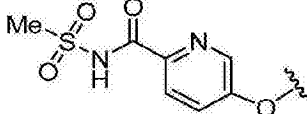
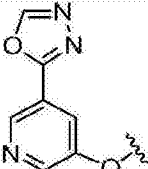
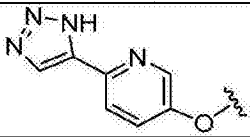
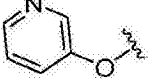
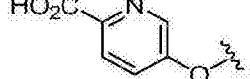
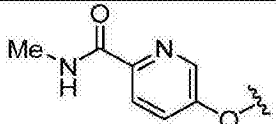
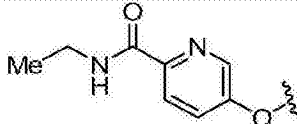
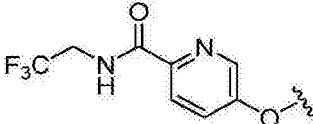
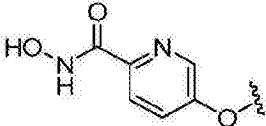
I-94		-H	-H
I-98		-H	-H
I-99		-H	-H
I-100		-H	-H
I-110		-H	-H
I-111		-H	-H
I-155		-H	-H
I-197		-H	-H
I-91 (反式)		-CH ₃	-H
I-89		-H	-CH ₃

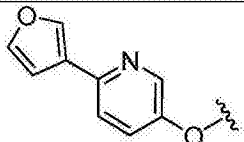
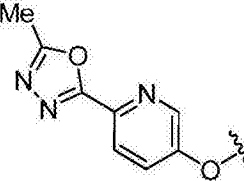
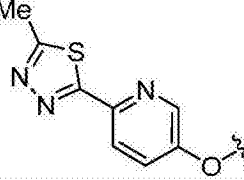
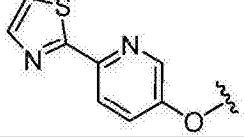
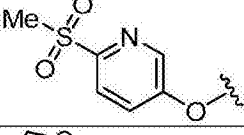
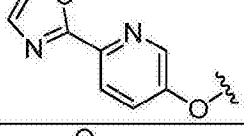
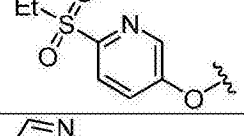
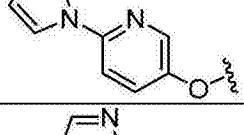
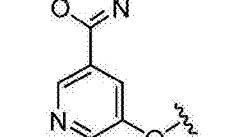
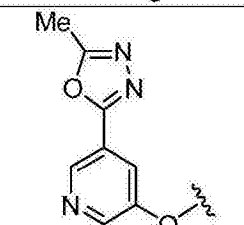
			
化合物	G	R ^a	R ^c
I-46		-H	-H
I-53		-H	-H

I-54		-H	-H
I-55		-H	-H
I-70		-H	-H
I-71		-H	-H
I-72		-H	-H
I-73		-H	-H
I-83		-H	-H
I-84		-H	-H
I-85		-H	-H
I-86		-H	-H
I-96		-H	-H
I-97		-H	-H
I-105		-H	-H

I-106		-H	-H
I-107		-H	-H
I-108		-H	-H
I-109		-H	-H
I-118		-H	-H
I-128		-H	-H
I-134		-H	-H
I-135		-H	-H
I-136		-H	-H
I-157		-H	-H
I-161		-H	-H
I-162		-H	-H
I-163		-H	-H

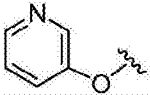
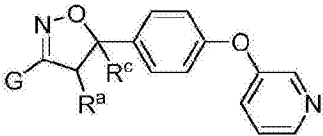
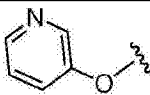
I-165		-H	-H
I-173		-H	-H
I-178		-H	-H
I-182		-H	-H
I-183		-H	-H
I-184		-H	-H
I-186		-H	-H
I-187		-H	-H
I-188		-H	-H
I-189		-H	-H
I-190		-H	-H
I-191		-H	-H
I-192		-H	-H

I-193		-H	-H
I-194		-H	-H
I-195		-H	-H
I-218		-H	-H
I-220		-H	-H
I-230		-H	-H
I-236		-H	-H
I-88		-H	-CH ₃
I-113		-H	-CH ₃
I-114		-H	-CH ₃
I-115		-H	-CH ₃
I-116		-H	-CH ₃
I-117		-H	-CH ₃

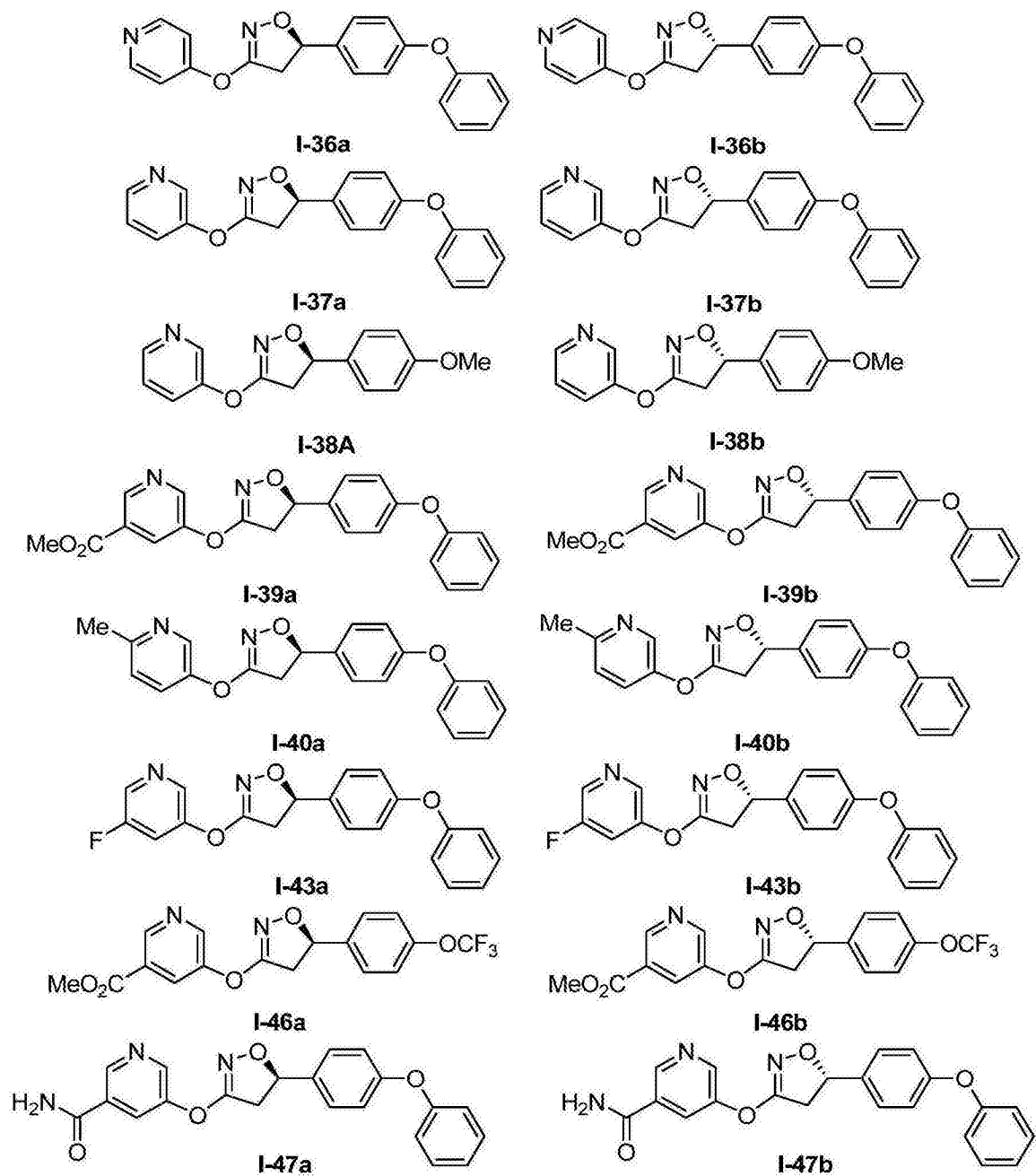
I-154		-H	-CH ₃
I-156		-H	-CH ₃
I-158		-H	-CH ₃
I-164		-H	-CH ₃
I-167		-H	-CH ₃
I-185		-H	-CH ₃
I-196		-H	-CH ₃
I-198		-H	-CH ₃
I-228		-H	-CH ₃
I-229		-H	-CH ₃

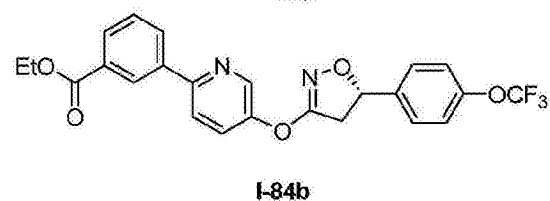
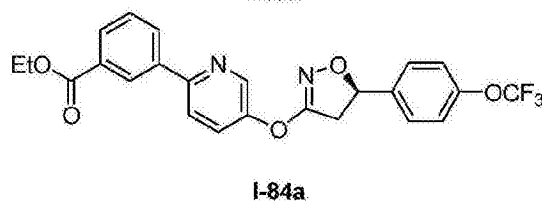
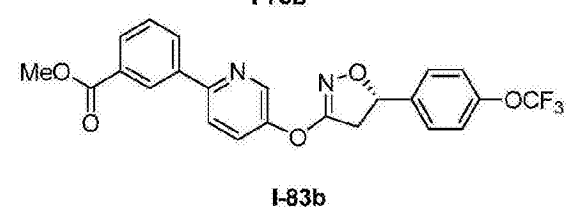
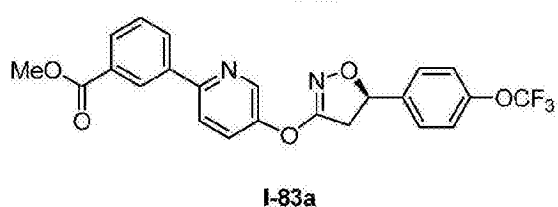
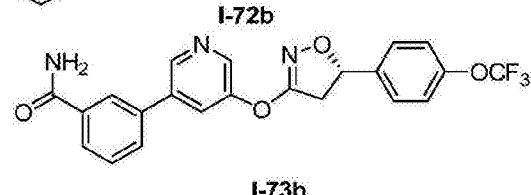
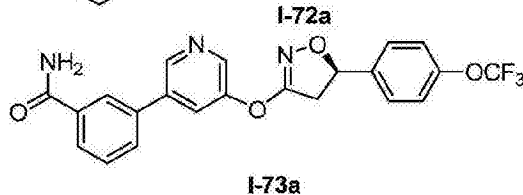
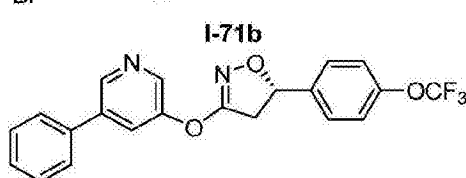
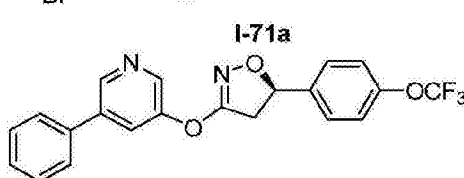
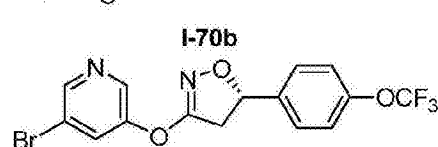
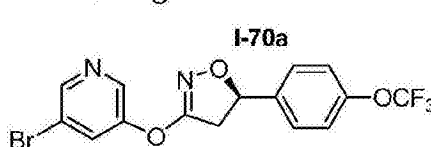
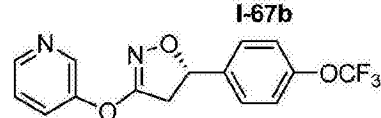
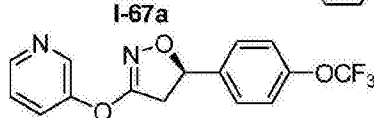
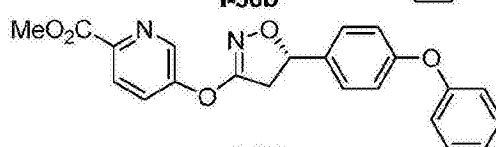
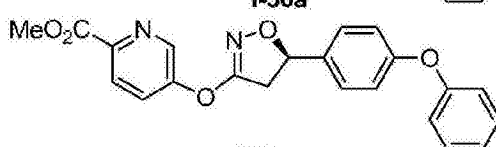
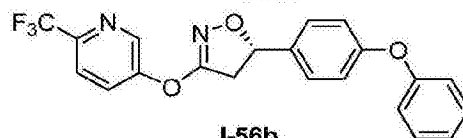
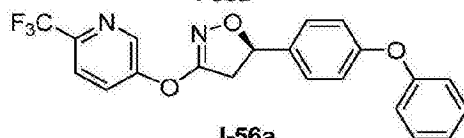
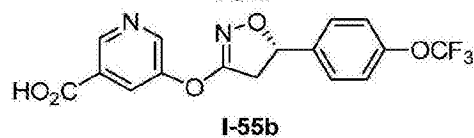
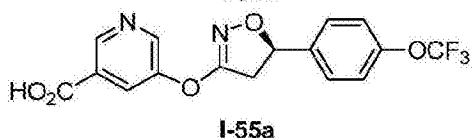
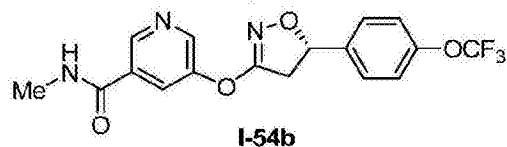
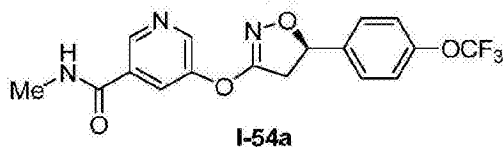
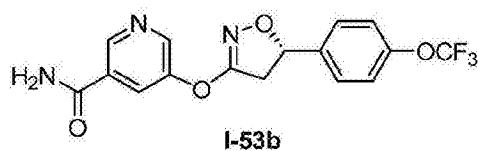
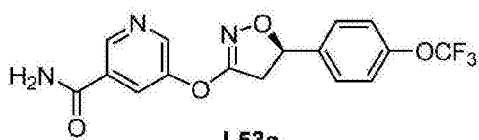
I-231		-H	-CH ₃
I-240		-H	-CH ₃
I-241		-H	-CH ₃
I-242		-H	-CH ₃
I-261		-H	-CH ₃

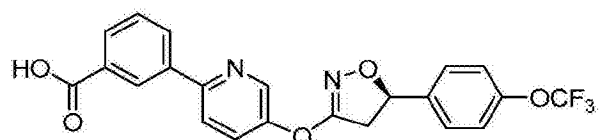
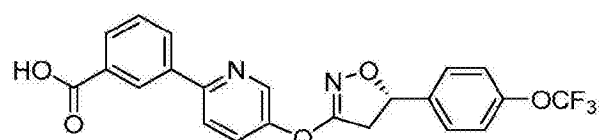
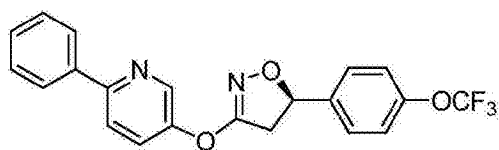
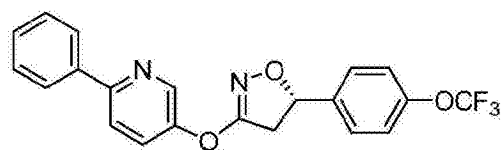
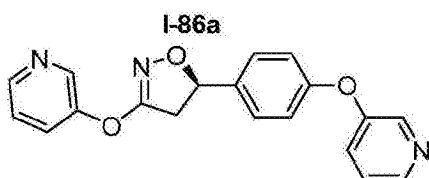
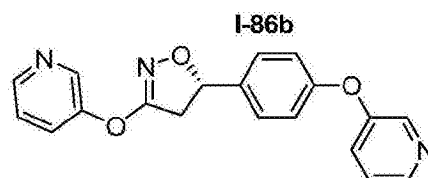
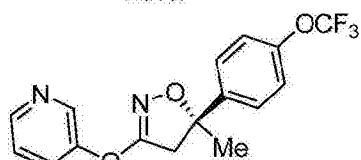
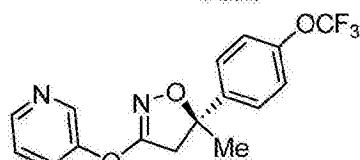
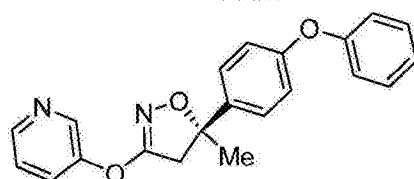
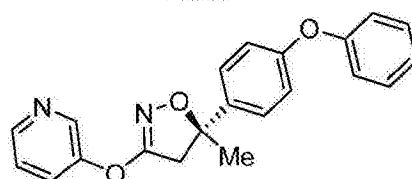
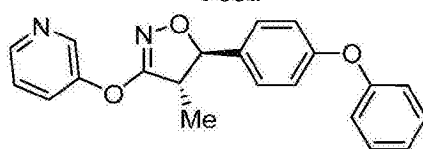
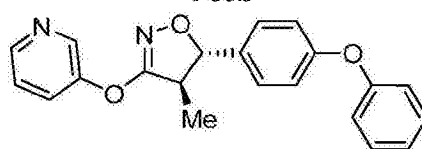
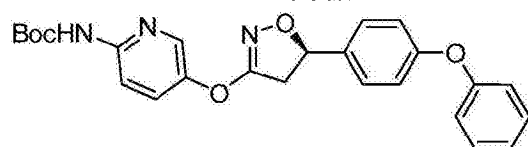
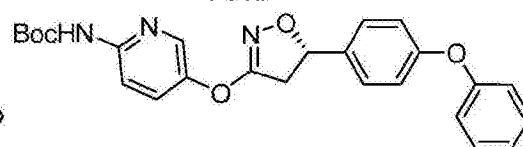
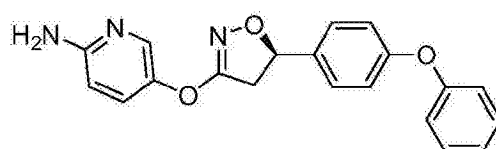
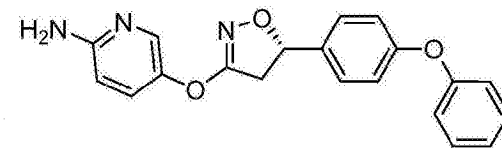
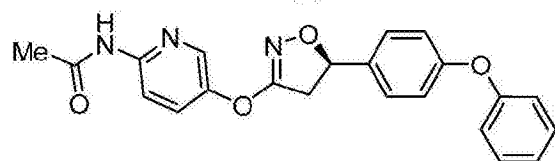
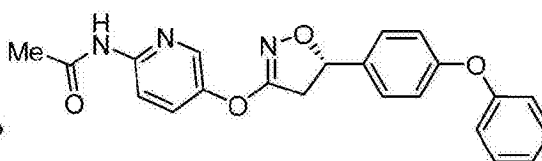
化合物	G	R ^a	R ^c	R ¹⁶ = 未取代的烷基、炔基
I-143		-H	-H	
I-144		-H	-H	
I-145		-H	-H	
I-140		-H	-H	
I-141		-H	-H	
I-137		-H	-H	正丁基
I-138		-H	-H	正丁基
I-139		-H	-H	正丁基

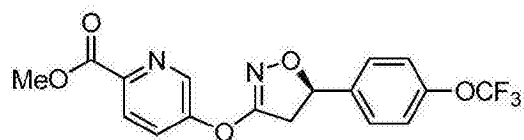
I-38		-H	-H	-CH ₃
				
化合物	G	R ^a	R ^c	
I-87		-H	-H	

4. 如权利要求 1 所述的化合物,其中所述化合物是:

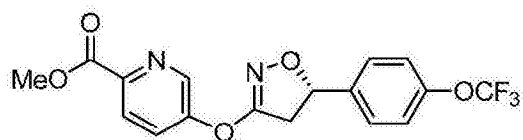




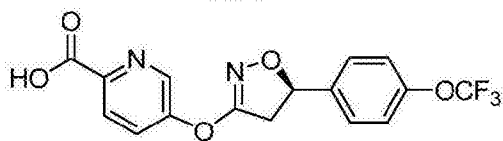
**I-85a****I-85b****I-86a****I-86b****I-87a****I-87b****I-88a****I-88b****I-89a****I-89b****I-91a****I-91b****I-92a****I-92b****I-93a****I-93b****I-94a****I-94b**



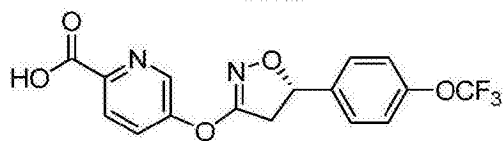
I-96a



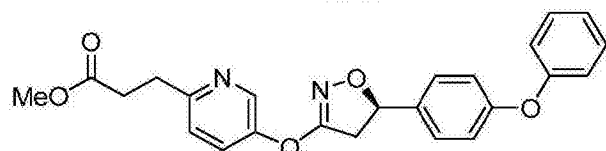
I-96b



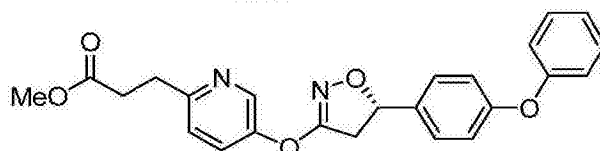
I-97a



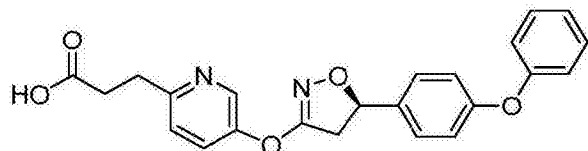
I-97b



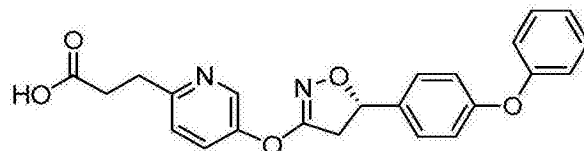
I-98a



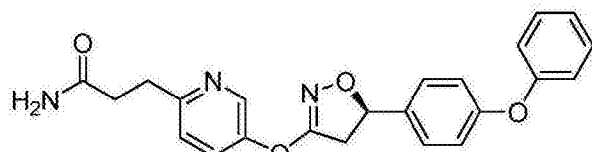
I-98b



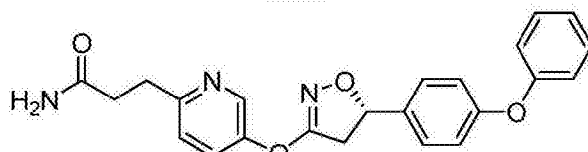
I-99a



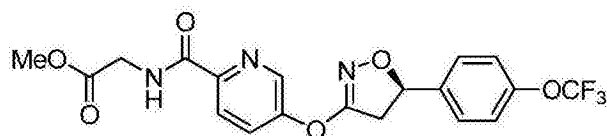
I-99b



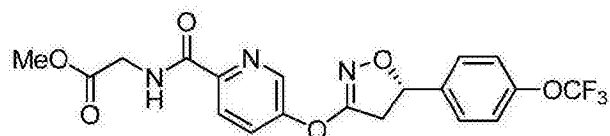
I-100a



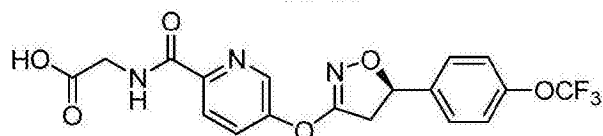
I-100b



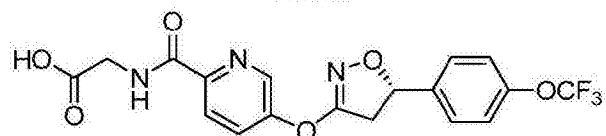
I-105a



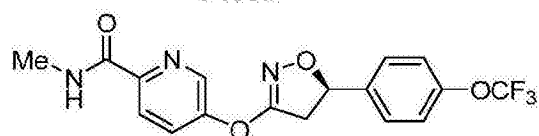
I-105b



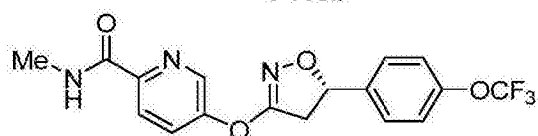
I-106a



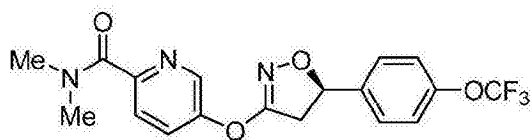
I-106b



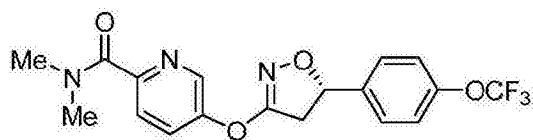
I-107a



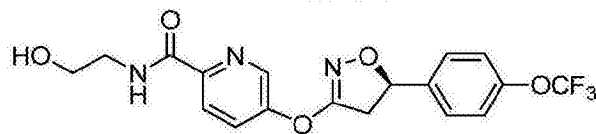
I-107b



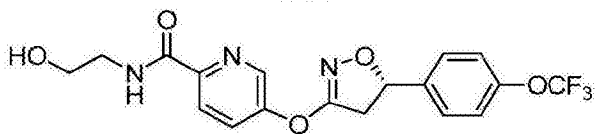
I-108a



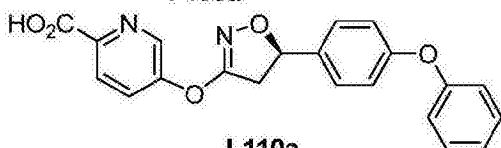
I-108b



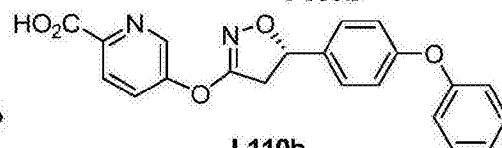
I-109a



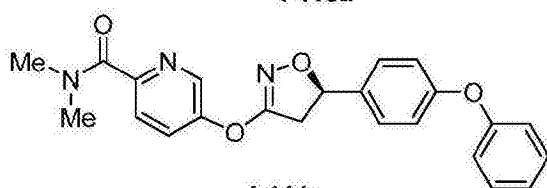
I-109b



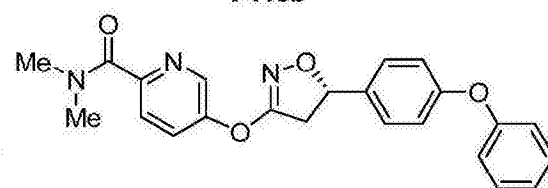
I-110a



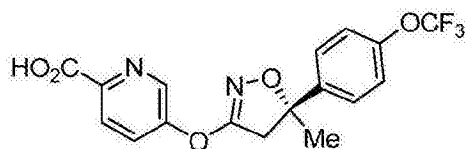
I-110b



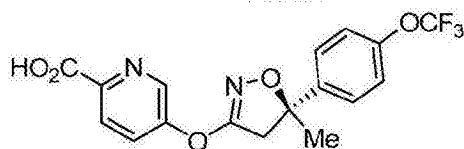
I-111a



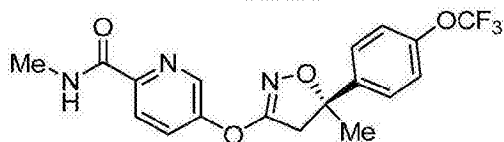
I-111b



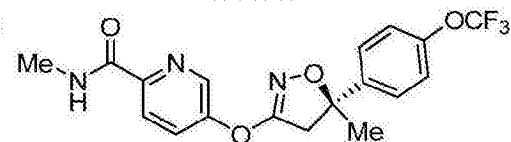
I-113a



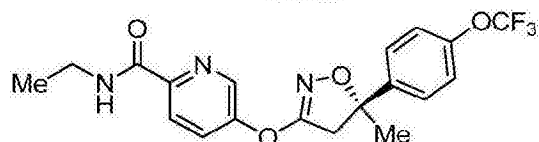
I-113b



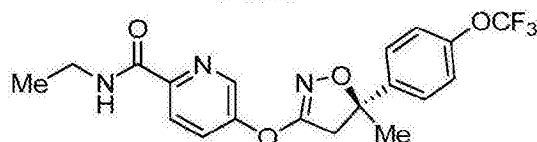
I-114a



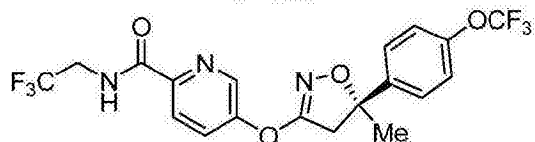
I-114b



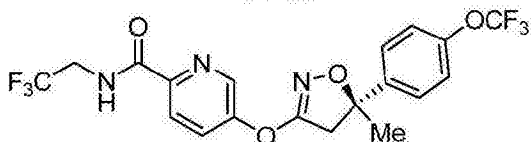
I-115a



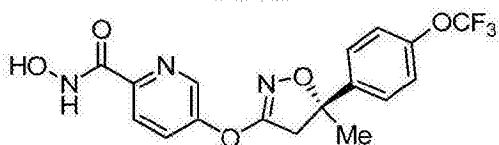
I-115b



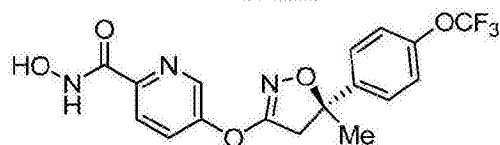
I-116a



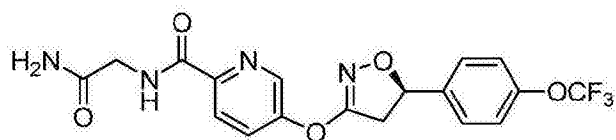
I-116b



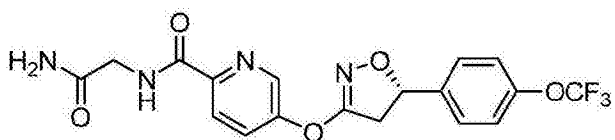
I-117a



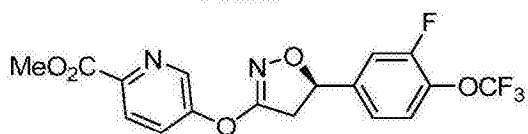
I-117b



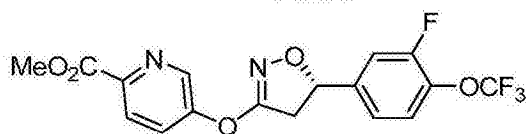
I-118a



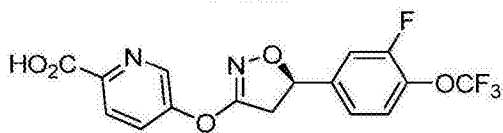
I-118b



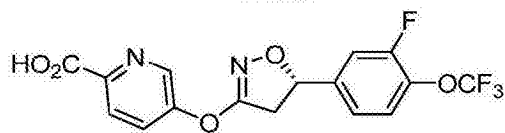
I-122a



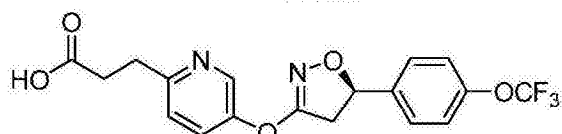
I-122b



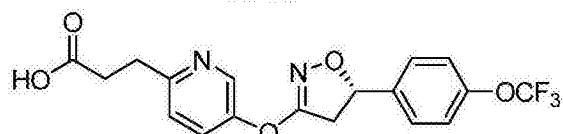
I-123a



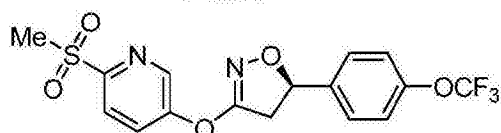
I-123b



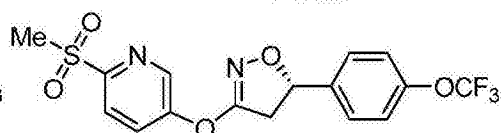
I-128a



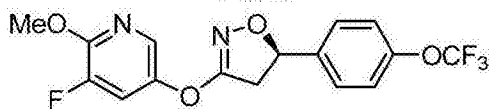
I-128b



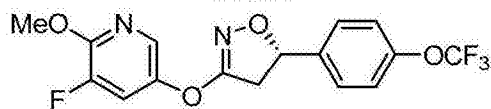
I-135a



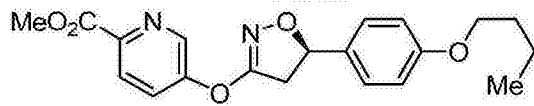
I-135b



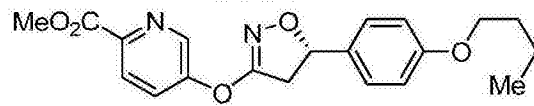
I-136a



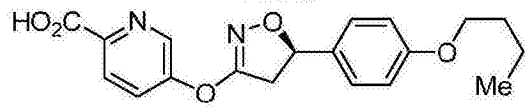
I-136b



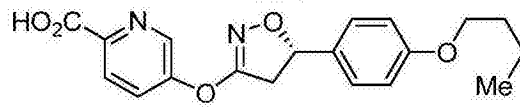
I-137a



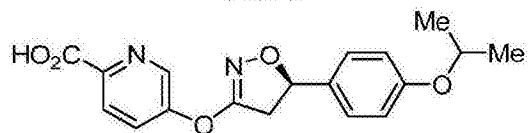
I-137b



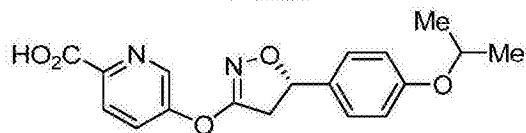
I-138a



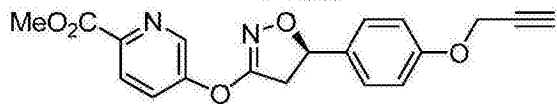
I-138b



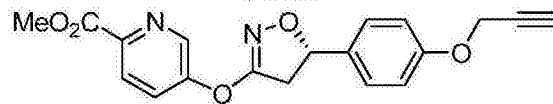
I-140a



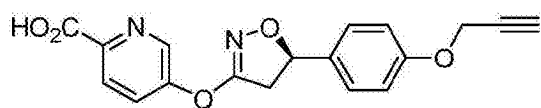
I-140b



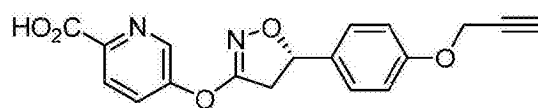
I-144a



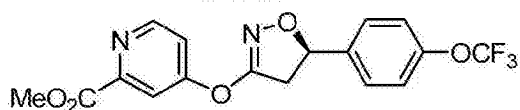
I-144b



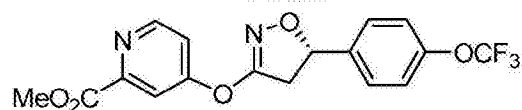
I-145a



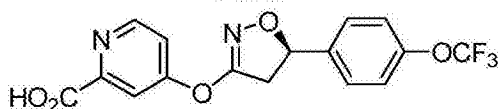
I-145b



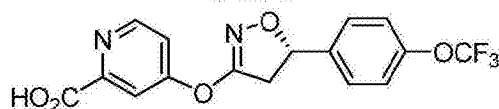
I-151a



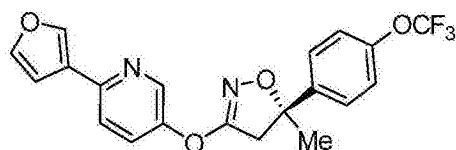
I-151b



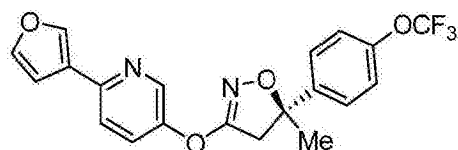
I-152a



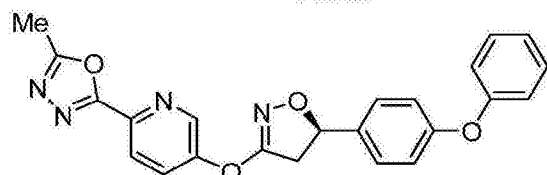
I-152b



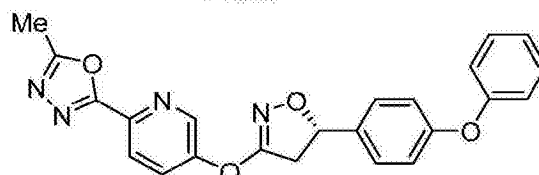
I-154a



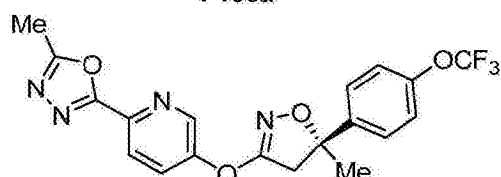
I-154b



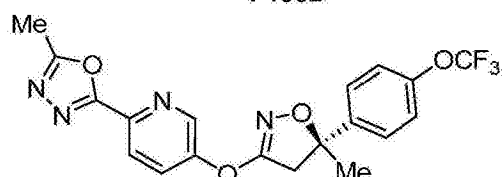
I-155a



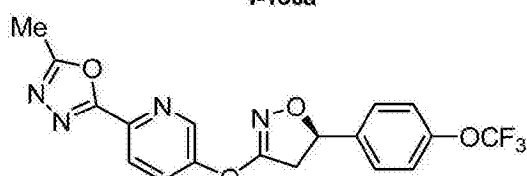
I-155b



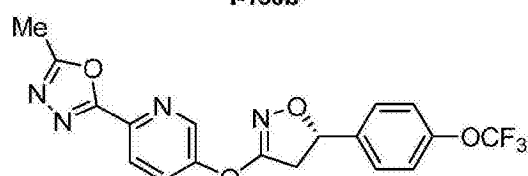
I-156a



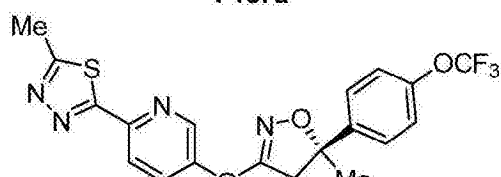
I-156b



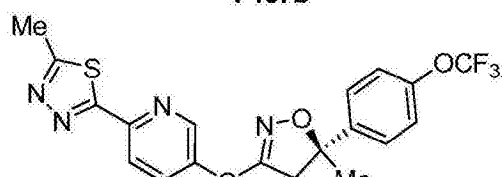
I-157a



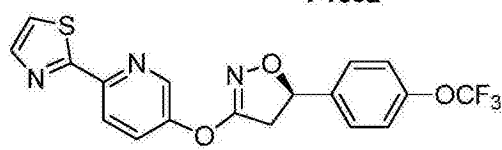
I-157b



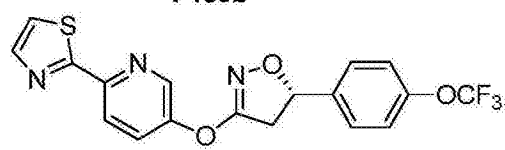
I-158a



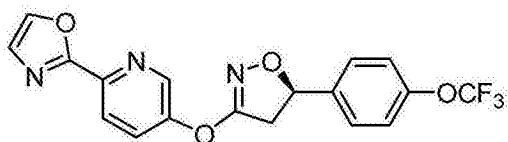
I-158b



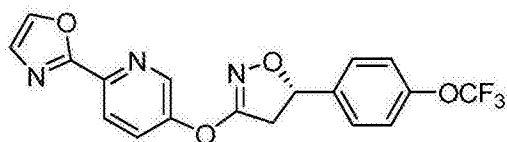
I-162a



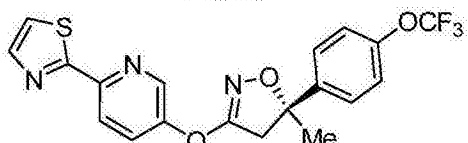
I-162b



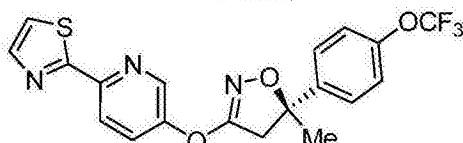
I-163a



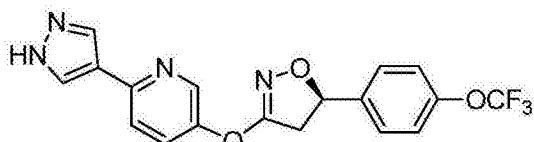
I-163b



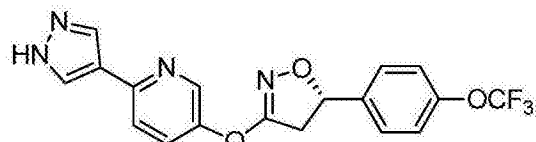
I-164a



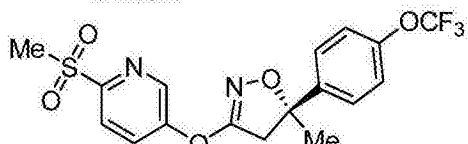
I-164b



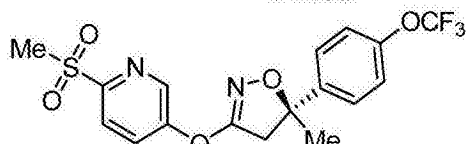
I-165a



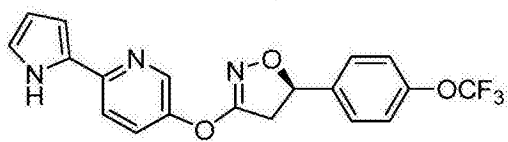
I-165b



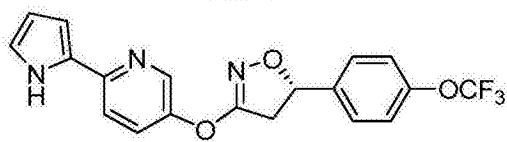
I-167a



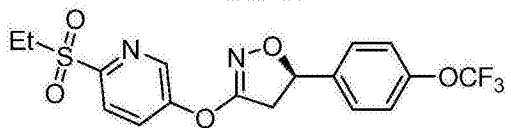
I-167b



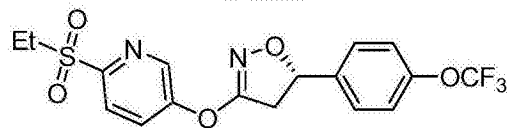
I-173a



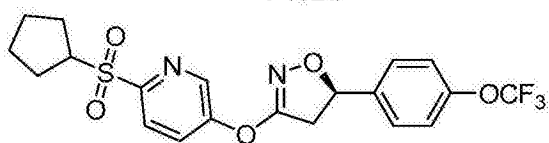
I-173b



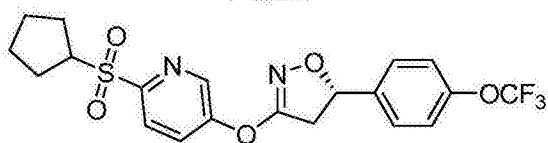
I-182a



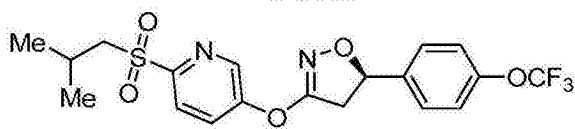
I-182b



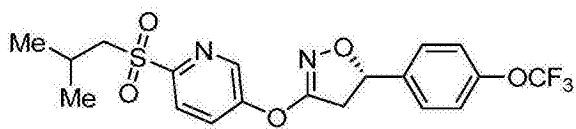
I-183a



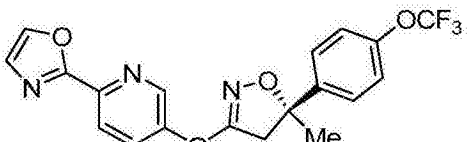
I-183b



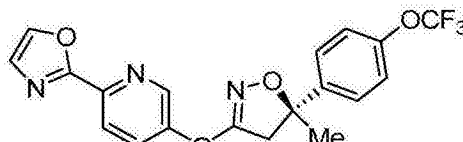
I-184a



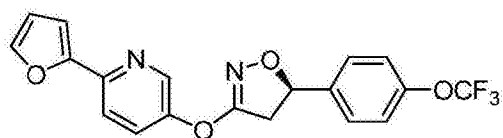
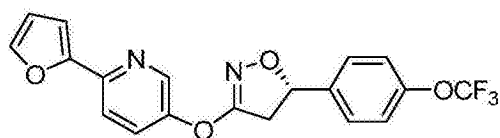
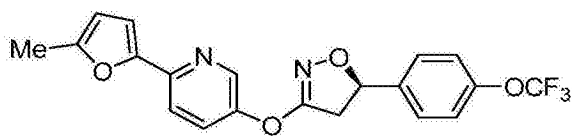
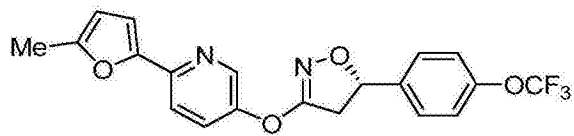
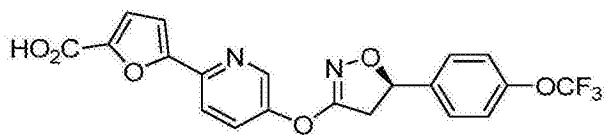
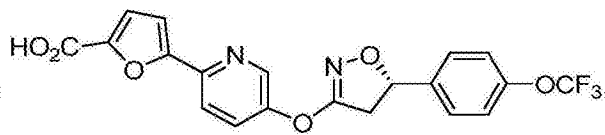
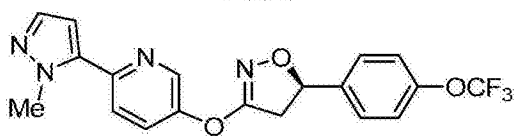
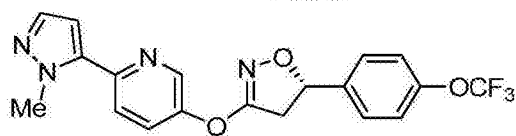
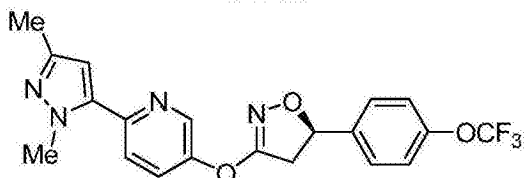
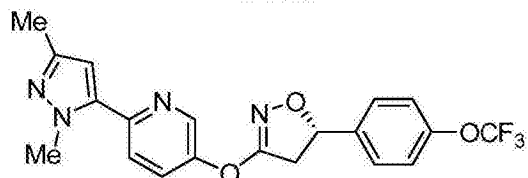
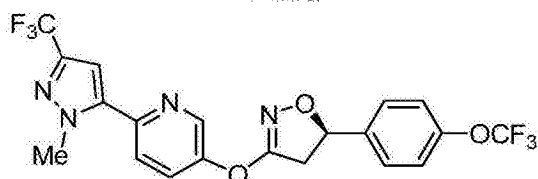
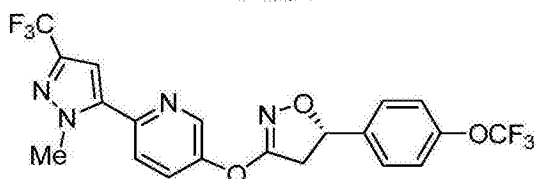
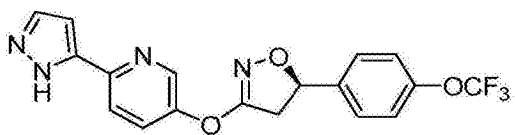
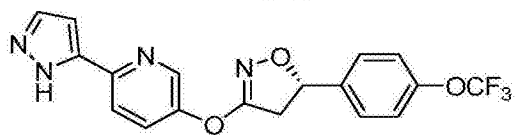
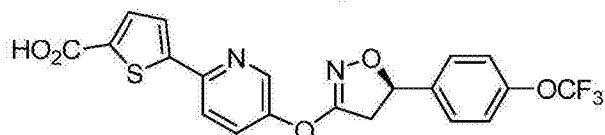
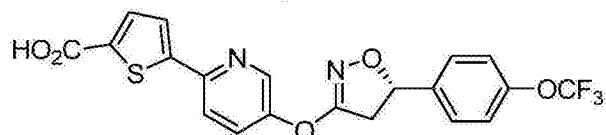
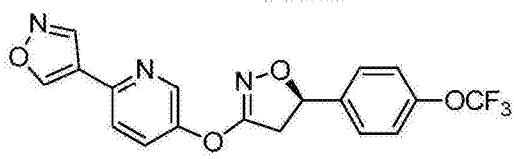
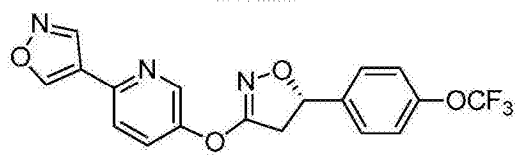
I-184b

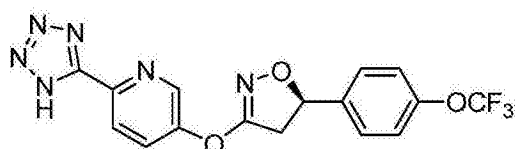
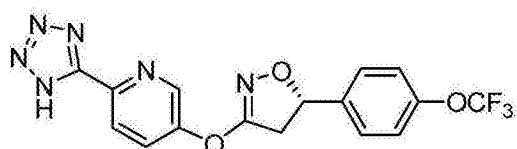
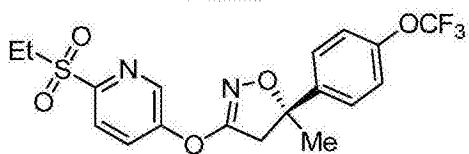
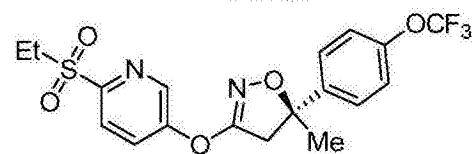
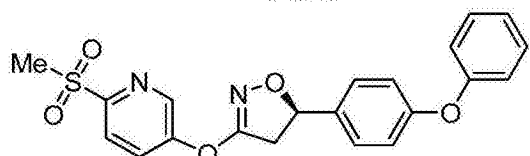
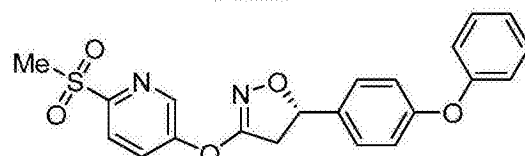
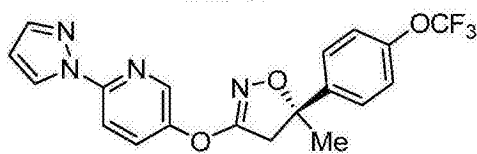
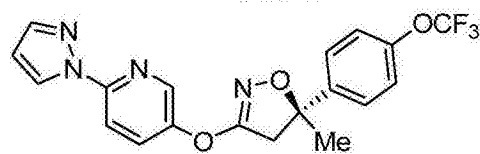
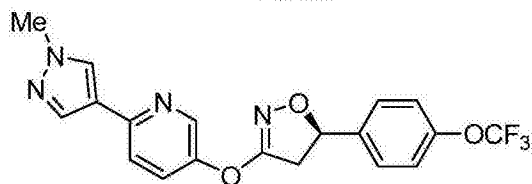
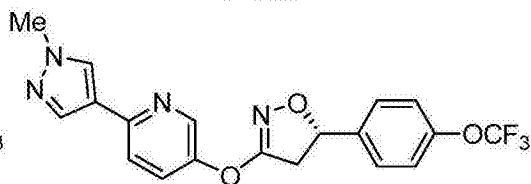
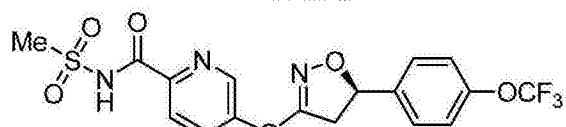
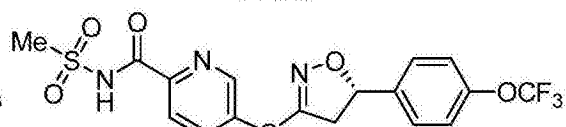
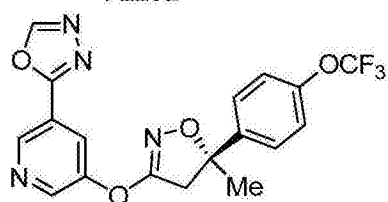
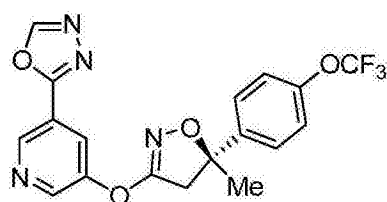
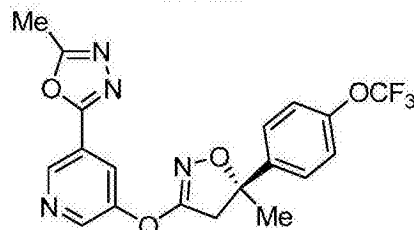
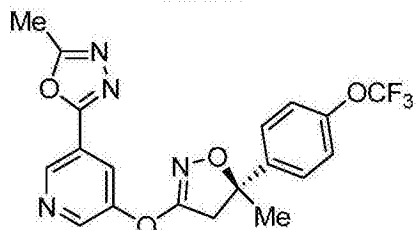


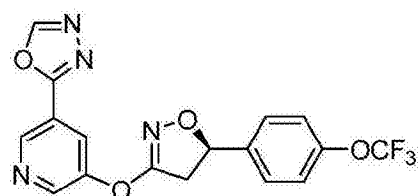
I-185a



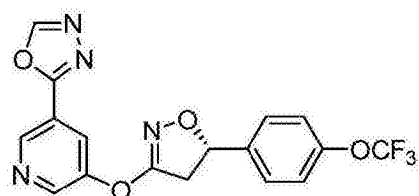
I-185b

**I-186a****I-186b****I-187a****I-187b****I-188a****I-188b****I-189a****I-189b****I-190a****I-190b****I-191a****I-191b****I-192a****I-192b****I-193a****I-193b****I-194a****I-194b**

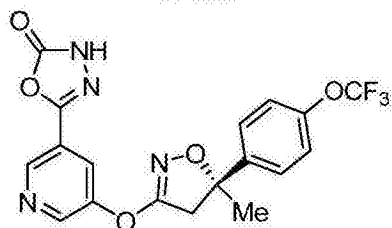
**I-195a****I-195b****I-196a****I-196b****I-197a****I-197b****I-198a****I-198b****I-218a****I-218b****I-220a****I-220b****I-228a****I-228b****I-229a****I-229b**



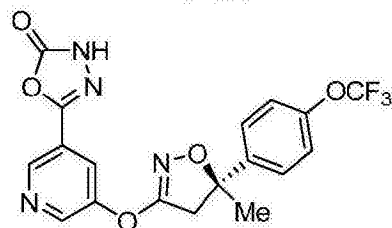
I-230a



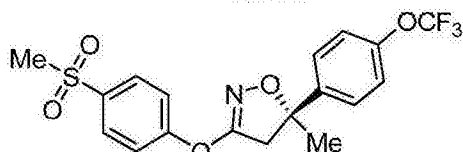
I-230b



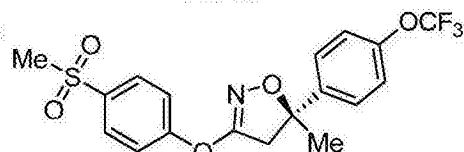
I-231a



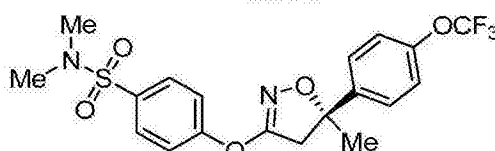
I-231b



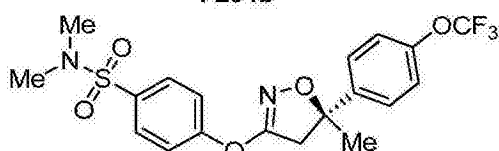
I-234a



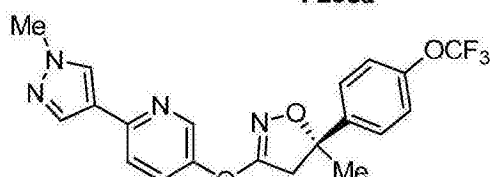
I-234b



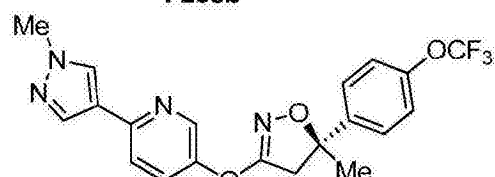
I-235a



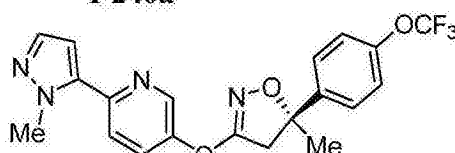
I-235b



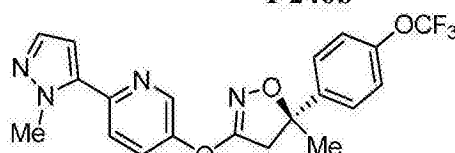
I-240a



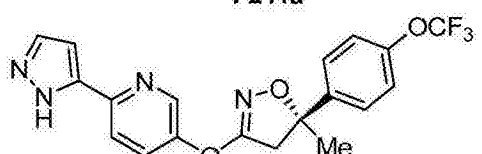
I-240b



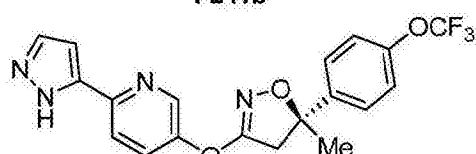
I-241a



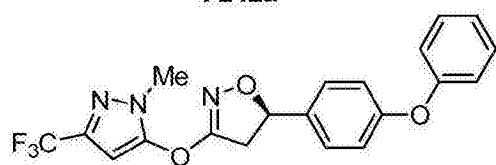
I-241b



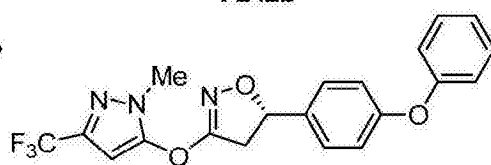
I-242a



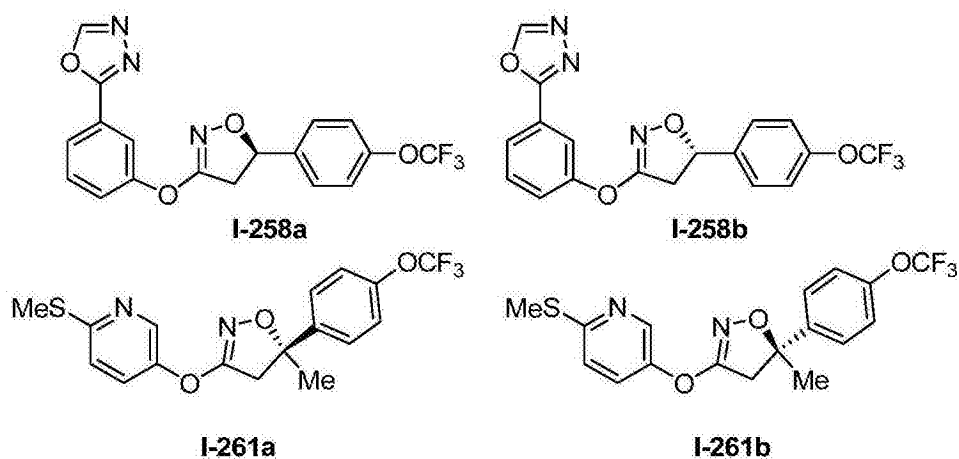
I-242b



I-257a

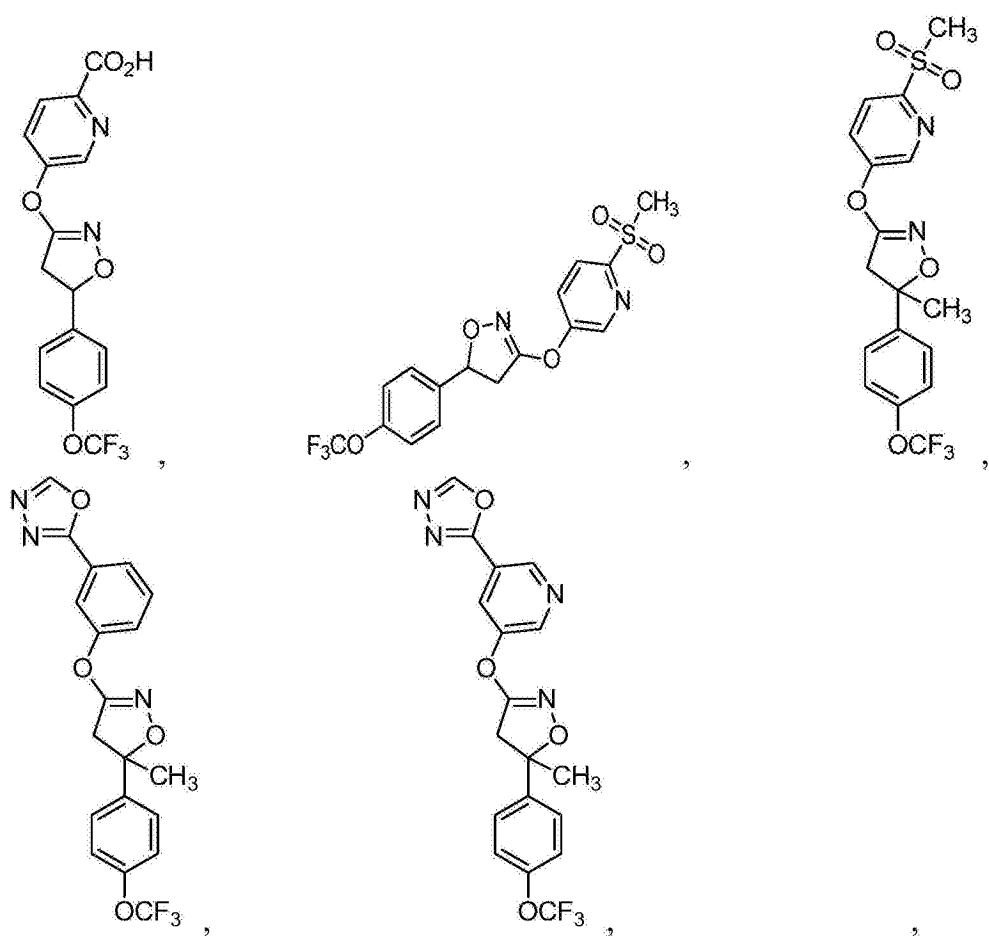


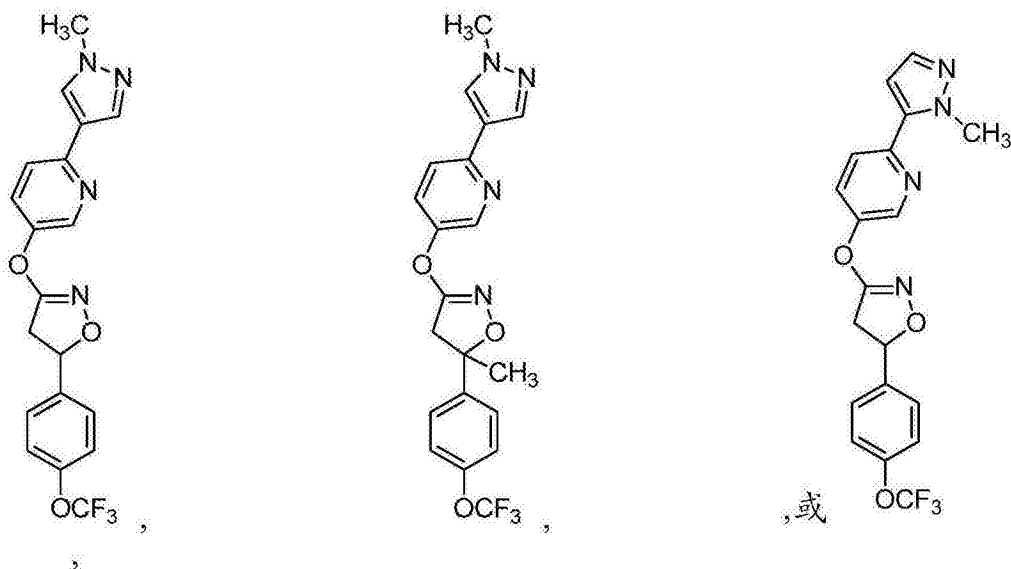
I-257b



或其药学上可接受的盐。

5. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物是:



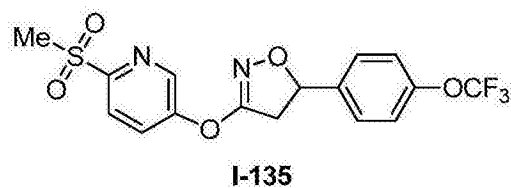


或其药学上可接受的盐。

6. 如权利要求 3-5 中任一项所述的化合物, 其中所述化合物是对映异构体纯的。

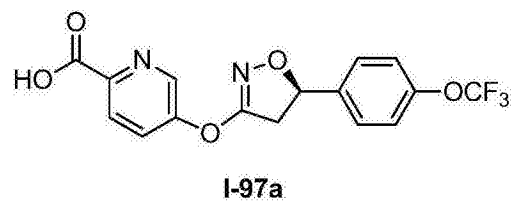
7. 如权利要求 6 所述的化合物, 其中化合物是 (R)-对映异构体。

8. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物是



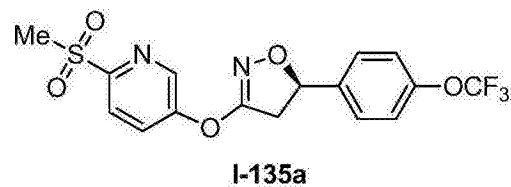
或其药学上可接受的盐。

9. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物是



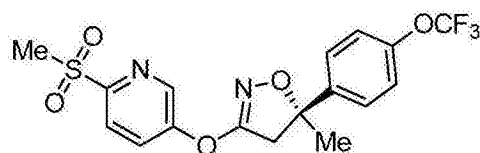
或其药学上可接受的盐。

10. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物是



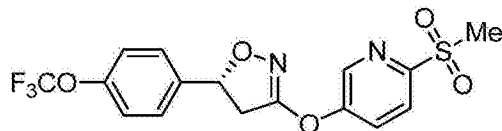
或其药学上可接受的盐。

11. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物是

**I-167a**

或其药学上可接受的盐。

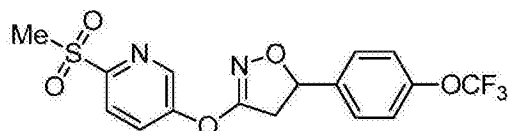
12. 如权利要求 1 所述的化合物,其中所述化合物是

**I-135b**

或其药学上可接受的盐。

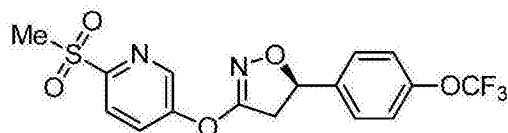
13. 一种药物组合物,含有如权利要求 1-12 所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

14. 如权利要求 13 所述的药物组合物,其中所述化合物是

**I-135**

或其药学上可接受的盐。

15. 如权利要求 13 所述的药物组合物,其中所述化合物是

**I-135a**

或其药学上可接受的盐。

16. 如权利要求 1-12 所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗 FAAH 介导的病症的药物中的应用,其中所述 FAAH 介导的病症是疼痛病症、炎症性病症、免疫紊乱、中枢神经系统的紊乱、代谢紊乱、心脏疾病或青光眼。

17. 如权利要求 16 所述的应用,其中所述疼痛病症选自:医学过程相关的疼痛、关节疼痛、头痛和牙痛。

18. 如权利要求 16 所述的应用,其中所述疼痛病症选自:神经性疼痛、中枢性疼痛、传入障碍性疼痛、慢性疼痛、术后疼痛、术前疼痛、痛觉受体的刺激、急性疼痛、非炎症性疼痛、炎症性疼痛、癌症相关的疼痛、创伤疼痛、烧伤疼痛、搔痒引起的疼痛、疼痛性膀胱综合征、经前烦躁紊乱相关的疼痛、经前综合征相关的疼痛、慢性疲劳综合征相关的疼痛、早产相关的疼痛、药瘾戒除综合征相关的疼痛、关节炎疼痛、腰骶疼痛、肌肉骨骼痛、偏头痛、肌肉痛、下背痛、颈痛、牙齿/颌面疼痛和内脏疼痛。

19. 如权利要求 16 所述的应用,其中所述炎症性病症或免疫紊乱是胃肠紊乱或皮肤病症。

20. 如权利要求 16 所述的应用, 其中所述中枢神经系统的紊乱选自如下: 神经毒性和 / 或神经损伤、中风、多发性硬化症、脊髓损伤、癫痫、精神障碍、睡眠障碍、运动障碍、恶心和 / 或呕吐、肌萎缩侧索硬化症、阿尔茨海默氏症和药瘾。

21. 如权利要求 16 所述的应用, 其中所述代谢紊乱选自如下: 消耗性病症、与肥胖有关的病症和其并发症。

22. 如权利要求 16 所述的应用, 其中所述心脏疾病选自如下: 高血压、循环系统休克、心肌缺血再灌注损伤和动脉粥样硬化。

作为脂肪酸酰胺水解酶的抑制剂的异噁唑啉

[0001] 相关申请的交叉参考

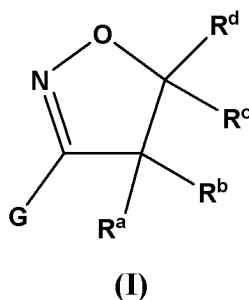
[0002] 本申请主张 2009 年 5 月 18 日提交的美国临时专利申请序列号 61/179,280、61/179,283 和 61/179,285 的优先权,在此将它们的全部内容以引用的方式并入本文中。

[0003] 背景

[0004] 脂肪酸酰胺水解酶 (FAAH, 也称为油酸酰胺水解酶和花生四烯酸乙醇胺酰胺水解酶) 是一种用于水解包括花生四烯酸乙醇胺、油酰乙醇胺和棕榈酰乙醇胺在内的几种重要的内源性神经调节脂肪酸酰胺 (FAA) 的整合膜蛋白,并且与其调控密切关联。由于这些 FAA 与大麻素和辣椒素受体相互作用,因此它们经常被称为“内源性大麻素”或“内源性辣椒素”。在这一领域的最初兴趣集中在研发 FAAH 抑制剂以增大 FAA 的作用并减轻疼痛。进一步研究发现,FAAH 抑制剂通过 FAA 与独特的细胞外和细胞内受体的相互作用可用于治疗各种病症,包括但不限于炎症、代谢紊乱 (例如,与肥胖有关的病症和消耗性病症如恶病质和厌食)、中枢神经系统的紊乱 (例如,与神经毒性和 / 或神经损伤相关的紊乱、中风、多发性硬化症、脊髓损伤、运动障碍如基底神经节紊乱、肌萎缩侧索硬化症、阿尔茨海默氏症、癫痫、精神障碍如焦虑、抑郁、学习障碍和精神分裂症、睡眠障碍如失眠、恶心和 / 或呕吐以及吸毒)、心脏疾病 (例如,高血压、循环系统休克、心肌缺血再灌注损伤和动脉粥样硬化) 和青光眼 (Pacher 等人,“The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy”Pharmacological Reviews(2006)58:389-462;Pillarisetti 等人,“Pain and Beyond:Fatty Acid Amides and Fatty Acid Amide Hydrolase in Cardiovascular and Metabolic Diseases”Drug Discovery Today(2009)597:1-14)。综述

[0005] 本发明提供式 (I) 的异噁唑啉 FAAH 抑制剂化合物:

[0006]



[0007] 或其药学上可接受的形式,

[0008] 其中:

[0009] (i) 每个 R^a 、 R^b 和 R^c 独立地选自 H、 C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 全卤代烷基, R^d 是基团 -L-Z, 和 Z 选自 C_{6-14} 芳基;

[0010] (ii) 每个 R^a 、 R^b 和 R^c 独立地选自 -H、 C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 全卤代烷基, R^d 是基团 -L-Z, 和 Z 选自 3-14 元杂环基和 5-14 元杂芳基;

[0011] (iii) R^a 和 R^d 连接形成 C_{3-10} 碳环基或 3-14 元杂环基稠环, 和 R^b 和 R^c 独立地选自 -H、 C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 全卤代烷基;或

[0012] (iv) R^c 和 R^d 连接形成 C_{3-10} 碳环基或 3-14 元杂环基螺稠环, 和 R^a 和 R^b 独立地选

自 -H、C₁₋₁₀烷基和 C₁₋₁₀全卤代烷基；

[0013] L 是共价键或二价 C₁₋₆烃基，其中 L 的 1 个、2 个或 3 个亚甲基单元任选且独立地用一个或多个氧、硫或氮原子代替；

[0014] G 选自 -CN、-NO₂、-S(=O)R^e、-SO₂R^e、-SO₂NR^fR^e、-PO₂R^e、-PO₂OR^e、-PO₂NR^fR^e、-(C=O)R^e、-(C=O)OR^e、-(C=O)NR^fR^e、-Br、-I、-F、-Cl、-OR^e、-ONR^fR^e、-ONR^f(C=O)R^e、-ONR^fSO₂R^e、-ONR^fPO₂R^e、-ONR^fPO₂OR^e、-SR^e、-OSO₂R^e、-NR^fSO₂R^e、-OPO₂R^e、-OPO₂OR^e、-NR^fPO₂R^e、-NR^fPO₂OR^e、-OPO₂NR^fR^e、-O(C=O)R^e、-O(C=O)OR^e、-NR^fR^e、-NR^f(C=O)R^e、-NR^f(C=O)OR^e、-O(C=O)NR^fR^e、-NR^f(C=NR^f)NR^fR^e、-O(C=NR^f)NR^fR^e、-NR^f(C=NR^f)OR^e、-[N(R^f)₂R^e]⁺X⁻，其中 X 是抗衡离子；

[0015] 每个 R^e选自 C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₄芳基、3-14 元杂环基和 5-14 元杂芳基；与氮原子连接的每个 R^f独立地选自 -H、C₁₋₁₀烷基或氨基保护基；或 R^e和 R^f连接形成 3-14 元杂环基环或 5-14 元杂芳基环。

[0016] 本发明还提供含有式 (I) 的化合物或其药学上可接受的形式以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0017] 本发明还提供治疗个体中 FAAH 介导的病症的方法，包括向有需要的个体施用治疗有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的形式。

[0018] 在下文的详细说明和实施例中阐明了本发明的其他实施方案的细节。本发明的其他特征、目的和优点将从详细说明和权利要求书中显而易见。

[0019] 定义

[0020] 下文将更详细地描述特定官能团和化学术语的定义。化学元素根据元素周期表，CAS 版，Handbook of Chemistry and Physics，第 75 版内页鉴别，并且特定官能团一般是按本文所述定义的。此外，有机化学的一般原理以及特定官能部分和反应性描述于以下文献中：Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999；Smith 和 March March's Advanced Organic Chemistry, 第 5 版, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001；Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989；和 Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 第 3 版, Cambridge University Press, Cambridge, 1987。

[0021] 本发明的某些化合物可包含一个或多个不对称中心，因此可以以例如对映异构体和 / 或非对映异构体等各种异构体形式存在。因此，本文提供的化合物可以是单种对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式，或可以是立体异构体混合物的形式，包括外消旋混合物和一种或多种立体异构体富集的混合物。在某些实施方案中，本发明的化合物是对映体纯化合物。在某些其他实施方案中，提供立体异构体的混合物。

[0022] 此外，除非另作说明，否则如本文所述的某些化合物可以具有一个或多个双键，其可以作为顺式或反式或者 E 或 Z 异构体存在。本发明还涵盖作为基本上没有其他异构体的单种异构体的化合物，以及作为各种异构体混合物（例如，E 或 Z 异构体的外消旋混合物或者一种 E 或 Z 异构体富集的混合物）的化合物。

[0023] 术语“对映异构体富集的”、“对映异构体纯的”和“非外消旋的”在本文中互换使用，是指这样的组合物，其中一种对映异构体的重量百分比大于该对映异构体在外消旋组成的对照混合物中的重量百分比（例如，按重量大于 1 : 1）。例如，(S)-对映异构体的

对映异构体富集的制剂,是指相对于 (R)-对映异构体, (S)-对映异构体大于 50 重量%的化合物制剂,更优选至少 75 重量%,再更优选至少 80 重量%。在一些实施方案中,富集可以远大于 80 重量%,从而提供“基本上对映异构体富集的”、“基本上对映异构体纯的”或“基本上非外消旋的”制剂,这种制剂是指相对于另一种对映异构体,一种对映异构体至少占组合物的 85 重量%,更优选至少 90 重量%,再更优选至少 95 重量%的制剂。在优选的实施方案中,就单位质量的治疗用途而言,对映异构体富集的组成比这种组成的外消旋混合物具有更高的功效。可以通过包括手性高压液相色谱 (HPLC) 以及手性盐的形成和结晶在内的本领域技术人员已知的任何方法从混合物分离对映异构体;或者可以通过不对称合成制备优选的对映异构体。参见,例如, Jacques 等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H. 等人, *Tetrahedron* 33 :2725 (1977); Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 和 Wilen, S. H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

[0024] 当列出数值的范围时,意在包括在该范围内的每个值和子范围。例如,“C₁₋₆烷基”意图包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅和 C₅₋₆烷基。

[0025] 本文中所使用的,“直接键”或“共价键”是指连接两个基团的单键。

[0026] 本文中所使用的,单独的或作为另一基团的一部分,“卤代”和“卤素”是指氟(氟代, -F)、氯(氯代, -Cl)、溴(溴代, -Br)、或碘(碘代, -I)。

[0027] 本文中所使用的,单独的或作为另一基团的一部分,“烷基”是指具有 1-10 个碳原子的直链或支链的饱和烃基的一价基团(“C₁₋₁₀烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有 1-9 个碳原子(“C₁₋₉烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有 1-8 个碳原子(“C₁₋₈烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有 1-7 个碳原子(“C₁₋₇烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有 1-6 个碳原子(“C₁₋₆烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有 1-5 个碳原子(“C₁₋₅烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有 1-4 个碳原子(“C₁₋₄烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有 1-3 个碳原子(“C₁₋₃烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有 1-2 个碳原子(“C₁₋₂烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有 1 个碳原子(“C₁烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有 2-6 个碳原子(“C₂₋₆烷基”)。C₁₋₆烷基的例子包括甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)和正己基(C₆)。烷基的额外例子包括正庚基(C₇)、正辛基(C₈)等。除非另有说明,每个烷基独立地是未取代的(“未取代的烷基”)或被如本文所述的 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个取代基所取代(“取代的烷基”)。在某些实施方案中,烷基是未取代的 C₁₋₁₀烷基(例如, -CH₃)。在某些实施方案中,烷基是取代的 C₁₋₁₀烷基。

[0028] 本文定义的“全卤代烷基”是指其中全部氢原子每一个独立地用卤素(例如,选自氟、溴、氯或碘)代替的具有 1-10 个碳原子的烷基(“C₁₋₁₀全卤代烷基”)。在一些实施方案中,烷基部分具有 1-8 个碳原子(“C₁₋₈全卤代烷基”)。在一些实施方案中,烷基部分具有 1-6 个碳原子(“C₁₋₆全卤代烷基”)。在一些实施方案中,烷基部分具有 1-4 个碳原子(“C₁₋₄全卤代烷基”)。在一些实施方案中,烷基部分具有 1-3 个碳原子(“C₁₋₃全卤代烷基”)。

基”)。在一些实施方案中,烷基部分具有 1-2 个碳原子 (“ C_{1-2} 全卤代烷基”)。在一些实施方案中,全部氢原子每一个用氟代替。在一些实施方案中,全部氢原子每一个用氯代替。全卤代烷基的例子包括 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CFCl_2$ 、 $-CF_2Cl$ 等。

[0029] 本文中所使用的,单独的或作为另一基团的一部分,“烯基”是指具有 2-10 个碳原子和一个或多个碳碳双键的直链或支链的烃基的一价基团 (“ C_{2-10} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有 2-9 个碳原子 (“ C_{2-9} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有 2-8 个碳原子 (“ C_{2-8} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有 2-7 个碳原子 (“ C_{2-7} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有 2-6 个碳原子 (“ C_{2-6} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有 2-5 个碳原子 (“ C_{2-5} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有 2-4 个碳原子 (“ C_{2-4} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有 2-3 个碳原子 (“ C_{2-3} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有 2 个碳原子 (“ C_2 烯基”)。一个或多个碳碳双键可以在内部 (如在 2-丁烯基中) 或在端部 (如在 1-丁烯基中)。 C_{2-4} 烯基的例子包括乙烯基 (C_2)、1-丙烯基 (C_3)、2-丙烯基 (C_3)、1-丁烯基 (C_4)、2-丁烯基 (C_4)、丁二烯基 (C_4) 等。 C_{2-6} 烯基的例子包括前述 C_{2-4} 烯基以及戊烯基 (C_5)、戊二烯基 (C_5)、己烯基 (C_6) 等。烯基的额外例子包括庚烯基 (C_7)、辛烯基 (C_8)、辛三烯基 (C_8) 等。除非另有说明,每个烯基独立地是未取代的 (“未取代的烯基”) 或被如本文所述的 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个取代基所取代 (“取代的烯基”)。在某些实施方案中,烯基是未取代的 C_{2-10} 烯基。在某些实施方案中,烯基是取代的 C_{2-10} 烯基。

[0030] 本文中所使用的,单独的或作为另一基团的一部分,“炔基”是指是指具有 2-10 个碳原子和一个或多个碳碳三键的直链或支链的烃基的一价基团 (“ C_{2-10} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有 2-9 个碳原子 (“ C_{2-9} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有 2-8 个碳原子 (“ C_{2-8} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有 2-7 个碳原子 (“ C_{2-7} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有 2-6 个碳原子 (“ C_{2-6} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有 2-5 个碳原子 (“ C_{2-5} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有 2-4 个碳原子 (“ C_{2-4} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有 2-3 个碳原子 (“ C_{2-3} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有 2 个碳原子 (“ C_2 炔基”)。一个或多个碳碳三键可以在内部 (如在 2-丁炔基中) 或在端部 (如在 1-丁炔基中)。 C_{2-4} 炔基的例子包括但不限于乙炔基 (C_2)、1-丙炔基 (C_3)、2-丙炔基 (C_3)、1-丁炔基 (C_4)、2-丁炔基 (C_4) 等。 C_{2-6} 炔基的例子包括前述 C_{2-4} 炔基以及戊炔基 (C_5)、己炔基 (C_6) 等。炔基的额外例子包括庚炔基 (C_7)、辛炔基 (C_8) 等。除非另有说明,每个炔基独立地是未取代的 (“未取代的炔基”) 或被如本文所述的 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个取代基所取代 (“取代的炔基”)。在某些实施方案中,炔基是未取代的 C_{2-10} 炔基。在某些实施方案中,炔基是取代的 C_{2-10} 炔基。

[0031] “二价 C_{1-6} 烃基”是二价 C_{1-6} 烷基、二价 C_{1-6} 烯基或二价 C_{1-6} 炔基,其中烃链的 1 个、2 个或 3 个亚甲基单元 ($-CH_2-$) 任选且独立地用一个或多个氧、硫或氮原子代替。在某些实施方案中,二价 C_{1-6} 烃基是二价 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中,二价 C_{1-6} 烃基是未取代的二价 C_{1-6} 烃基 (例如,未取代的二价 C_{1-6} 烷基)。

[0032] 本文中所使用的,单独的或作为另一基团的一部分,“烷氧基”是指用氧原子取代的本文定义的烷基,其中连接点是氧原子。在某些实施方案中,烷基具有 1-10 个碳原子 (“ C_{1-10} 烷氧基”)。在一些实施方案中,烷基具有 1-8 个碳原子 (“ C_{1-8} 烷氧基”)。在一些实施方案中,烷基具有 1-6 个碳原子 (“ C_{1-6} 烷氧基”)。在一些实施方案中,烷基具有 1-4

个碳原子 (“C₄烷氧基”)。C₄烷氧基的例子包括甲氧基 (C₁)、乙氧基 (C₂)、丙氧基 (C₃)、异丙氧基 (C₃)、丁氧基 (C₄)、叔丁氧基 (C₅) 等。C₆烷氧基的例子包括前述 C₄烷氧基以及戊氧基 (C₅)、异戊氧基 (C₅)、新戊氧基 (C₅)、己氧基 (C₆) 等。烷氧基的额外例子包括庚氧基 (C₇)、辛氧基 (C₈) 等。除非另有说明,每个烷氧基的烷基部分独立地是未取代的 (“未取代的烷氧基”)或被如本文所述的 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个取代基所取代 (“取代的烷氧基”)。在某些实施方案中,烷氧基是未取代的 C₁₀烷氧基 (例如, -OCH₃)。在某些实施方案中,烷氧基是取代的 C₁₀烷氧基 (例如,本文定义的全卤代烷氧基)。

[0033] “全卤代烷氧基”是指其中全部氢原子每一个独立地用选自氟、氯、溴和碘的卤原子代替的烷氧基。在某些实施方案中,烷基部分具有 1-10 个碳原子 (“C₁₀全卤代烷氧基”)。在一些实施方案中,烷基部分具有 1-8 个碳原子 (“C₈全卤代烷氧基”)。在一些实施方案中,烷基部分具有 1-6 个碳原子 (“C₆全卤代烷氧基”)。在一些实施方案中,烷基部分具有 1-4 个碳原子 (“C₄全卤代烷氧基”)。在一些实施方案中,烷基部分具有 1-3 个碳原子 (“C₃全卤代烷氧基”)。在一些实施方案中,烷基部分具有 1-2 个碳原子 (“C₂全卤代烷氧基”)。在一些实施方案中,全部氢原子每一个用氟代替。在一些实施方案中,全部氢原子每一个用氯代替。全卤代烷氧基的例子包括但不限于 -OCF₃、-OCF₂CF₃、-OCF₂CF₂CF₃、-OCCl₃、-OCFCl₂、-OCF₂Cl 等。

[0034] 本文中所使用的,单独的或作为另一基团的一部分,“碳环基”是指具有 3-10 个环碳原子的非芳香族环状烃基并且在非芳香族环系中具有 0 个杂原子的基团 (“C₁₀碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有 3-8 个环碳原子 (“C₈碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有 3-6 个环碳原子 (“C₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有 3-6 个环碳原子 (“C₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有 5-10 个环碳原子 (“C₁₀碳环基”)。C₆碳环基的例子包括但不限于环丙基 (C₃)、环丁基 (C₄)、环戊基 (C₅)、环戊烯基 (C₅)、环己基 (C₆)、环己烯基 (C₆)、环己二烯基 (C₆) 等。C₈碳环基的例子包括前述 C₆碳环基以及环庚基 (C₇)、环庚二烯基 (C₇)、环庚三烯基 (C₇)、环辛基 (C₈)、双环 [2.2.1] 庚烷、双环 [2.2.2] 辛烷等。C₁₀碳环基的例子包括前述 C₈碳环基以及八氢 -1H- 茚基、十氢萘基、螺 [4.5] 癸烷基等。如前面例子示出的,在某些实施方案中,碳环基是单环的 (“单环碳环基”)或多环的 (例如,含有稠合、桥接或螺环系,如双环系 (“双环碳环基”)或三环系 (“三环碳环基”)),并且可以是饱和的,或者可以含有一个或多个碳碳双键或三键。“碳环基”还包括其中如上面所定义的碳环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合并且其中连接点在碳环基环上的环系。除非另有说明,每个碳环基独立地是未取代的 (“未取代的碳环基”)或被如本文所述的 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个取代基所取代 (“取代的碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基是未取代的 C₁₀碳环基。在某些实施方案中,碳环基是取代的 C₁₀碳环基。

[0035] 在一些实施方案中,“碳环基”是具有 3-10 个环碳原子的单环、饱和的碳环基 (“C₁₀环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有 3-8 个环碳原子 (“C₈环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有 3-6 个环碳原子 (“C₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有 5-6 个环碳原子 (“C₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有 5-10 个环碳原子 (“C₁₀环烷基”)。C₆环烷基的例子包括环戊基 (C₅) 和环己基 (C₆)。C₈环烷基的例子包括前述 C₆环烷基以及环丙基 (C₃) 和环丁基 (C₄)。C₁₀环烷基的例子包括前述 C₈环

烷基以及环庚基 (C_7) 和环辛基 (C_8)。除非另有说明,每个环烷基独立地是未取代的(“未取代的环烷基”)或被如本文所述的 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个取代基所取代(“取代的环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基是未取代的 C_{3-10} 环烷基。在某些实施方案中,环烷基是取代的 C_{3-10} 环烷基。

[0036] 本文中所使用的,单独的或作为另一基团的一部分,“杂环基”是指具有环碳原子和 1-4 个环杂原子的 3-14 元非芳香族环系的基团(“3-14 元杂环基”),其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫。在含有一个或多个氮原子的杂环基中,如果价态允许,连接点可以是碳或氮原子。杂环基可以是单环的(“单环杂环基”)或多环的(例如,稠合、桥接或螺环系,如双环系(“双环杂环基”)或三环系(“三环杂环基”)),并且可以是饱和的或者可以含有一个或多个碳碳双键或三键。杂环基多环环系可以在一个环或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂环基”还包括其中如上面所定义的杂环基环与一个或多个碳环基稠合并且其中连接点在碳环基或杂环基环上的环系或者其中如上面所定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合并且其中连接点在杂环基环上的环系。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和 1-4 个环杂原子的 5-10 元非芳香族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10 元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和 1-4 个环杂原子的 5-8 元非芳香族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8 元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和 1-4 个环杂原子的 5-6 元非芳香族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6 元杂环基”)。在一些实施方案中,5-6 元杂环基具有选自氮、氧和硫的 1-3 个环杂原子。在一些实施方案中,5-6 元杂环基具有选自氮、氧和硫的 1-2 个环杂原子。在一些实施方案中,5-6 元杂环基具有选自氮、氧和硫的 1 个环杂原子。示例性含有 1 个杂原子的 3- 元杂环基包括但不限于吡丙啶基、环氧乙烷基、thiorenlyl。示例性含有 1 个杂原子的 4- 元杂环基包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基和硫杂环丁基。示例性含有 1 个杂原子的 5- 元杂环基包括但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5- 二酮。示例性含有 2 个杂原子的 5- 元杂环基包括但不限于二氧戊环基、氧硫杂戊环基和二硫杂戊环基。示例性含有 3 个杂原子的 5- 元杂环基包括但不限于三唑啉基、氧杂二唑啉基和硫杂二唑啉基。示例性含有 1 个杂原子的 6- 元杂环基包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡喃基和噻烷基。示例性含有 2 个杂原子的 6- 元杂环基包括但不限于哌嗪基、吗啉基、二噻烷基、二噁烷基。示例性含有 2 个杂原子的 6- 元杂环基包括但不限于三嗪基。示例性含有 1 个杂原子的 7- 元杂环基包括但不限于二氮杂卓基、氧氮杂卓基和硫氮杂卓基。示例性含有 1 个杂原子的 8- 元杂环基包括但不限于 azocanyl、oxecanyl 和 thiocanyl。示例性双环杂环基包括但不限于吲哚啉基、异吲哚啉基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、四氢苯并噻吩基、四氢苯并呋喃基、四氢吲哚基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、八氢色烯基、八氢异色烯基、十氢萘啶基、十氢-1,8- 萘啶基、八氢吡咯并 [3,2-b] 吡咯、吲哚啉基、邻苯二甲酰亚氨基、萘二甲酰亚氨基、色满基、色烯基、1H- 苯并 [e] [1,4] diazepinyl、1,4,5,7- 四氢吡喃并 [3,4-b] 吡咯基、5,6- 二氢-4H- 呋喃并 [3,2-b] 吡咯基、6,7- 二氢-5H- 呋喃并 [3,2-b] 吡喃基、5,7- 二氢-4H- 噻吩并 [2,3-c] 吡喃基、2,3- 二氢-1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶基、2,3- 二氢呋喃并 [2,3-b] 吡啶基、4,5,6,7- 四氢-1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶基、4,5,6,7- 四氢呋喃并 [3,2-c] 吡啶基、4,5,6,7- 四氢噻吩并 [3,2-b] 吡啶基、1,2,3,4- 四氢-1,6- 萘啶基等。

除非另有说明,每个杂环基独立地是未取代的(“未取代的杂环基”)或被如本文所述的 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个取代基所取代(“取代的杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基是未取代的 3-14 元杂环基。在某些实施方案中,杂环基是取代的 3-14 元杂环基。

[0037] 本文中所使用的,单独的或作为另一基团的一部分,“芳基”是指在芳香族环系中具有 6-14 个环碳原子和 0 个杂原子的单环或多环(例如,双环或三环)芳香族环系(例如,在环中分享 6、10 或 14 个 π 电子)的基团(“ C_{6-14} 芳基”)。在一些实施方案中,芳基具有 6 个环碳原子(“ C_6 芳基”;例如,苯基)。在一些实施方案中,芳基具有 10 个环碳原子(“ C_{10} 芳基”;例如,萘基,如 1-萘基和 2-萘基)。在一些实施方案中,芳基具有 14 个环碳原子(“ C_{14} 芳基”;例如,蒽基)。“芳基”还包括其中如上面所定义的芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合的环系,其中连接基团或连接点在芳基环上。除非另有说明,每个芳基独立地是未取代的(“未取代的芳基”)或被如本文所述的 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个取代基所取代(“取代的芳基”)。在某些实施方案中,芳基是未取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中,芳基是取代的 C_{6-14} 芳基。

[0038] “芳烷基”是“烷基”的子集,并且是指被本文定义的芳基所取代的本文定义的烷基,其中连接点在烷基部分上。

[0039] 本文中所使用的,单独的或作为另一基团的一部分,“杂芳基”是指在芳香族环系中具有环碳原子和 1-4 个环杂原子的 5-14 元单环或多环(例如,双环或三环)芳香族环系(例如,在环中分享 6、10 或 14 个 π 电子)的基团(“5-14 元杂芳基”),其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,如果价态允许,连接点可以是碳或氮原子。杂芳基多环环系可以在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂芳基”还包括其中如上面所定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合并且其中连接点在芳基上或杂芳基环上的环系或者其中如上面所定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合并且其中连接点在杂芳基环上的环系。对于其中一个环不含有杂原子的多环杂芳基(例如,吡啶基、喹啉基、咪唑基等),连接点可以在任一环上,即,或者在带有杂原子的环(例如,2-吡啶基)上或者在不含有杂原子的环(例如,5-吡啶基)上。在一些实施方案中,杂芳基是在芳香族环系中具有环碳原子和 1-4 个环杂原子的 5-10 元芳香族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10 元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是在芳香族环系中具有环碳原子和 1-4 个环杂原子的 5-8 元芳香族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8 元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是在芳香族环系中具有环碳原子和 1-4 个环杂原子的 5-6 元芳香族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6 元杂芳基”)。在一些实施方案中,5-6 元杂芳基具有选自氮、氧和硫的 1-3 个环杂原子。在一些实施方案中,5-6 元杂芳基具有选自氮、氧和硫的 1 个环杂原子。示例性含有 1 个杂原子的 5-元杂芳基包括但不限于吡咯基、呋喃基和噻吩基。示例性含有 2 个杂原子的 5-元杂芳基包括但不限于咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。示例性含有 3 个杂原子的 5-元杂芳基包括但不限于三唑基、噁二唑基、噻二唑基。示例性含有 4 个杂原子的 5-元杂芳基包括但不限于四唑基。示例性含有 1 个杂原子的 6-元杂芳基包括但不限于吡啶基。示例性含有 2 个杂原子的 6-元杂芳基包括但不限于哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性含有 3 或 4 个杂原子的 6-元杂芳基分别包括但不限于三嗪基和四嗪基。示例性含有 1 个杂原子的 7 元杂芳

基包括但不限于 azepinyl、oxepinyl 和 thiepinyl。示例性 5,6- 双环杂芳基包括但不限于 吡啶基、异吡啶基、吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡啶嗪基和嘌呤基。示例性 6,6- 双环杂芳基包括但不限于 萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。示例性三环杂芳基包括但不限于 菲啶基、二苯并呋喃基、咪唑基、吡啶基、吩噻嗪基、吩噁嗪基和吩嗪基。除非另有说明,每个杂芳基独立地是未取代的(“未取代的杂芳基”)或被如本文所述的 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个取代基所取代(“取代的杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基是未取代的 5-14 元杂芳基。在某些实施方案中,杂芳基是取代的 5-14 元杂芳基。

[0040] “杂芳烷基”是“烷基”的子集,并且是指被本文定义的杂芳基所取代的本文定义的烷基,其中连接点在烷基部分上。

[0041] 本文中所使用的,术语“部分不饱和的”是指包括至少一个双键或三键的环部分。术语“部分不饱和的”意欲涵盖具有多个不饱和位点的环,但不试图包括如本文所定义的芳香族基团(例如,芳基或杂芳基部分)。

[0042] 本文定义的烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基是任选取代的(例如,“取代的”或“未取代的”烷基、“取代的”或“未取代的”烯基、“取代的”或“未取代的”炔基、“取代的”或“未取代的”碳环基、“取代的”或“未取代的”杂环基、“取代的”或“未取代的”芳基或“取代的”或“未取代的”杂芳基)。一般来说,无论之前存在还是不存在术语“任选”,术语“取代的”意思都指在基团(例如,碳或氮原子等)上的至少一个氢用可允许的取代基代替,例如,经取代生成稳定的化合物的取代基,例如,不会自发地发生变化(如通过重排、环化、消除或其他反应)的化合物。除非另有说明,“取代的”基团具有在基团的一个或多个可取代位置处具有取代基,并且当任何指定结构中的多于一个的位置被取代时,每一位置处的取代基相同或不同。

[0043] 示例性碳原子取代基包括但不限于卤素(即,氟(-F)、溴(-Br)、氯(-Cl)和碘(-I))、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(S)SR^{aa}、-P(=O)₂R^{aa}、-OP(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)₂N(R^{bb})₂、-OP(=O)₂N(R^{bb})₂、-P(=O)(NR^{bb})₂、-OP(=O)(NR^{bb})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂、-P(R^{cc})₂、-P(R^{cc})₃、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₄碳环基、3-14 元杂环基、C₆₋₁₄芳基和 5-14 元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd}基团所取代;

[0044] 或碳原子上的两个偕氢被基团 = O、= S、= NN(R^{bb})₂、= NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、= NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、= NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}、= NR^{bb}、= NOR^{cc}代替;

[0045] 每个 R^{aa}独立地选自 C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、

3-14 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd} 基团所取代;

[0046] 每个 R^{bb} 独立地选自氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 或与氮原子连接的两个 R^{cc} 基团连接形成 3-14 元杂环基或 5-14 元杂芳基环, 其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd} 基团所取代;

[0047] 每个 R^{cc} 独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 或与氮原子连接的两个 R^{cc} 基团连接形成 3-14 元杂环基或 5-14 元杂芳基环, 其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd} 基团所取代;

[0048] 每个 R^{dd} 独立地选自卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃X、-N(OR^{ee})R^{ff}、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO₂H、-CO₂R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO₂R^{ee}、-C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O)R^{ee}、-NR^{ff}CO₂R^{ee}、-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}SO₂R^{ee}、-SO₂N(R^{ff})₂、-SO₂R^{ee}、-SO₂OR^{ee}、-OSO₂R^{ee}、-S(=O)R^{ee}、-Si(R^{ee})₃、-OSi(R^{ee})₃、-C(=S)N(R^{ff})₂、-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)₂R^{ee}、-P(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(OR^{ee})₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基, 其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{gg} 基团所取代, 或两个偕 R^{dd} 取代基可以共同形成 =O 或 =S;

[0049] 每个 R^{ee} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3-10 元杂环基和 3-10 元杂芳基, 其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{gg} 基团所取代;

[0050] 每个 R^{ff} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基, 或与氮原子连接的两个 R^{ff} 基团连接形成 3-14 元杂环基或 5-14 元杂芳基环, 其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{gg} 基团所取代; 和

[0051] 每个 R^{gg} 独立地是卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-ON(C₁₋₆ 烷基)₂、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-N(C₁₋₆ 烷基)₃X、-NH(C₁₋₆ 烷基)₂X、-NH₂(C₁₋₆ 烷基)X、-NH₃X、-N(OC₁₋₆ 烷基)(C₁₋₆ 烷基)、-N(OH)(C₁₋₆ 烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-SS(C₁₋₆ 烷基)、-C(=O)(C₁₋₆ 烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆ 烷基)、-OC(=O)(C₁₋₆ 烷基)、-OCO₂(C₁₋₆ 烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-OC(=O)NH(C₁₋₆ 烷基)、-NHC(=O)(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)C(=O)(C₁₋₆ 烷基)、-NHCO₂(C₁₋₆ 烷基)、-NHC(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-NHC(=O)NH(C₁₋₆ 烷基)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C₁₋₆ 烷基)、-OC(=NH)(C₁₋₆ 烷基)、-OC(=NH)OC₁₋₆ 烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(=NH)NH(C₁₋₆ 烷基)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-OC(NH)NH(C₁₋₆ 烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NHSO₂(C₁₋₆ 烷基)、-SO₂N(C₁₋₆

烷基)₂、-SO₂NH(C₁₋₆烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁₋₆烷基、-SO₂OC₁₋₆烷基、-OSO₂C₁₋₆烷基、-SOC₁₋₆烷基、-Si(C₁₋₆烷基)₃、-OSi(C₁₋₆烷基)₃、C(=S)N(C₁₋₆烷基)₂、C(=S)NH(C₁₋₆烷基)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C₁₋₆烷基)、-C(=S)SC₁₋₆烷基、-SC(=S)SC₁₋₆烷基、-P(=O)₂(C₁₋₆烷基)、-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₀芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基；或两个偕R^{gg}取代基可以共同形成=O或=S；

[0052] 其中X是抗衡离子。

[0053] 本文中所使用的，“抗衡离子”是与带正电荷的季胺相连以保持电中性的带负电荷的基团。示例性抗衡离子包括卤离子（例如，F⁻、Cl⁻、Br⁻、I⁻）、NO₃⁻、ClO₄⁻、OH⁻、H₂PO₄⁻、HSO₄⁻、磺酸根离子（例如，甲烷磺酸根、三氟甲烷磺酸根、对甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟脑磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸根、5-磺酸根、乙烷-1-磺酸根、2-磺酸根等）和羧酸根离子（例如，醋酸根、乙酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、乙醇酸根等）。

[0054] 如果价态允许，氮原子可以被取代或未被取代，并且包括伯、仲、叔和季氮原子。示例性氮原子取代基包括但不限于氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基，或与氮原子连接的两个R^{cc}基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地用0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团所取代，和其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}是如上面所定义的。

[0055] 在某些实施方案中，氮原子上存在的取代基是氨基保护基。氨基保护基包括但不限于-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、C₁₋₁₀烷基（例如，芳烷基）、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基和杂芳基独立地用0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团所取代，和其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}是如上面所定义的。氨基保护基是本领域众所周知的，并且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, 第3版, John Wiley&Sons, 1999中详细记载的那些，在此并入该文献作为参考。

[0056] 例如，氨基保护基如酰胺基团（例如，-C(=O)R^{aa}）包括但不限于甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯基乙酰胺、3-苯基丙酰胺、甲基吡啶酰胺、3-吡啶基甲酰胺、N-苯甲酰基苯丙氨酰基衍生物、苯甲酰胺、对苯基苯甲酰胺、邻硝基苯基乙酰胺、邻硝基苯氧基乙酰胺、乙酰乙酰胺、(N'-二硫代苄氧基羰基氨基)乙酰胺、3-(邻羟基苯基)丙酰胺、3-(邻硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻苯基偶氮苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻硝基肉桂酰胺、N-乙酰基蛋氨酸衍生物、邻硝基苯甲酰胺和邻(苯甲酰基氧基甲基)苯甲酰胺。

[0057] 氨基保护基如氨基甲酸酯基团（例如，-C(=O)OR^{aa}）包括但不限于氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、氨基甲酸9-苄基甲酯(Fmoc)、氨基甲酸9-(2-磺酸基)苄基甲酯、氨基

甲酸 9-(2,7-二溴)苄基甲酯、氨基甲酸 2,7-二-叔丁基-[9-(10,10-二氧代-10,10,10-四氢噻吨基)]甲酯 (DBD-Tmoc)、氨基甲酸 4-甲氧基苯甲酰基甲酯 (Phenoc)、氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (Troc)、氨基甲酸 2-三甲基甲硅烷基乙酯 (Teoc)、氨基甲酸 2-苯基乙酯 (hZ)、氨基甲酸 1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙酯 (Adpoc)、氨基甲酸 1,1-二甲基-2-卤乙酯、氨基甲酸 1,1-二甲基-2,2-二溴乙酯 (DB-t-BOC)、氨基甲酸 1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙酯 (TCBOC)、氨基甲酸 1-甲基-1-(4-联苯基)乙酯 (Bpoc)、氨基甲酸 1-(3,5-二-叔丁基苯基)-1-甲基乙酯 (t-Bumeoc)、氨基甲酸 2-(2'-和 4'-吡啶基)乙酯 (Pyoc)、氨基甲酸 2-(N,N-二环己基甲酰氨基)乙酯、氨基甲酸叔丁酯 (BOC)、氨基甲酸 1-金刚烷酯 (Adoc)、氨基甲酸乙烯酯 (Voc)、氨基甲酸烯丙酯 (Alloc)、氨基甲酸 1-异丙基烯丙酯 (Ipaoc)、氨基甲酸肉桂酯 (Coc)、氨基甲酸 4-硝基肉桂酯 (Noc)、氨基甲酸 8-喹啉酯、氨基甲酸 N-羟基哌啶酯、二硫代氨基甲酸烷基酯、氨基甲酸苄酯 (Cbz)、氨基甲酸对甲氧基苄酯 (Moz)、氨基甲酸对硝基苄酯、氨基甲酸对溴苄酯、氨基甲酸对氯苄酯、氨基甲酸 2,4-二氯苄酯、氨基甲酸 4-甲基亚磺酰基苄酯 (MsZ)、氨基甲酸 9-蒎基甲酯、氨基甲酸二苯基甲酯、氨基甲酸 2-甲硫基乙酯、氨基甲酸 2-甲基磺酰基乙酯、氨基甲酸 2-(对甲苯磺酰基)乙酯、氨基甲酸 [2-(1,3-二噻烷基)]甲酯 (Dmoc)、氨基甲酸 4-甲基噻吩酯 (Mtpc)、氨基甲酸 2,4-二甲基噻吩酯 (Bmpc)、氨基甲酸 2-膦酰基乙酯 (Peoc)、氨基甲酸 2-三苯基膦酰基异丙酯 (Ppoc)、氨基甲酸 1,1-二甲基-2-氰基乙酯、氨基甲酸间氯-对酰氧基苄酯、氨基甲酸对(二羟基氧硼基)苄酯、氨基甲酸 5-苯并异噁唑基甲酯、氨基甲酸 2-(三氟甲基)-6-色酮基甲酯 (Tcroc)、氨基甲酸间硝基苄酯、氨基甲酸 3,5-二甲氧基苄酯、氨基甲酸邻硝基苄酯、氨基甲酸 3,4-二甲氧基-6-硝基苄酯、氨基甲酸苯基(邻硝基苯基)甲酯、氨基甲酸叔戊酯、硫代氨基甲酸 S-苄酯、氨基甲酸对氰基苄酯、氨基甲酸环丁酯、氨基甲酸环己酯、氨基甲酸环戊酯、氨基甲酸环丙基甲酯、氨基甲酸对癸氧基苄酯、氨基甲酸 2,2-二甲氧基羰基乙烯酯、氨基甲酸邻(N,N-二甲基甲酰氨基)苄酯、氨基甲酸 1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰氨基)丙酯、氨基甲酸 1,1-二甲基丙炔酯、氨基甲酸二(2-吡啶基)甲酯、氨基甲酸 2-呋喃基甲酯、氨基甲酸 2-碘乙酯、氨基甲酸异冰片酯、氨基甲酸异丁酯、氨基甲酸异烟碱酯、氨基甲酸对(p'-甲氧基苯基偶氮)苄酯、氨基甲酸 1-甲基环丁酯、氨基甲酸 1-甲基环己酯、氨基甲酸 1-甲基-1-环丙基甲酯、氨基甲酸 1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙酯、氨基甲酸 1-甲基-1-(对苯基偶氮苯基)乙酯、氨基甲酸 1-甲基-1-苯乙酯、氨基甲酸 1-甲基-1-(4-吡啶基)乙酯、氨基甲酸苯酯、氨基甲酸对(苯基偶氮)苄酯、氨基甲酸 2,4,6-三-叔丁基苯酯、氨基甲酸 4-(三甲基铵)苄酯和氨基甲酸 2,4,6-三甲基苄酯。

[0058] 氨基保护基如磺酰胺基团(例如, $-S(=O)_2R^{aa}$)包括但不限于对甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMDs)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺(Pmc)、甲磺酰胺(Ms)、 β -三甲基甲硅烷基乙磺酰胺(SES)、9-蒎磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基)苯磺酰胺(DNMBS)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺和苯乙酰基磺酰胺。

[0059] 其他氨基保护基包括但不限于吩噻嗪基-(10)-羰基衍生物、N'-对甲苯磺酰基氨基羰基衍生物、N'-苯基氨基硫代羰基衍生物、N-苯甲酰基苯丙氨酰基衍生物、N-乙酰

基蛋氨酸衍生物、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫杂琥珀酰亚胺(Dts)、N-2,3-二苯基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物(STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲胺、N-烯丙基胺、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基)胺、季铵盐、N-苄胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲胺、N-5-二苯并环庚胺、N-三苯基甲胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]胺(MMTr)、N-9-苯基苄基胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲胺、N-二茂铁基甲基氨基(Fcm)、N-2-吡啶甲基氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲硫基亚甲胺、N-亚苄胺、N-对甲氧基亚苄胺、N-二苯基亚甲胺、N-[(2-吡啶基)三甲苯基]亚甲胺、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)胺、N,N'-亚异丙基二胺、N-对硝基亚苄基胺、N-亚水杨基胺、N-5-氯亚水杨基胺、N-(5-氯-2-羟基苯基)苯基亚甲胺、N-亚环己基胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸衍生物、N-[苯基(五烷基铬或钨)羰基]胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝基胺、N-亚硝胺、胺N-氧化物、二苯基膦酰胺(Dpp)、二甲基硫代膦酰胺(Mpt)、二苯基硫代膦酰胺(Ppt)、氨基磷酸二烷酯、氨基磷酸二苄酯、氨基磷酸二苯酯、苯亚磺酰胺、邻硝基苯亚磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯亚磺酰胺、五氯苯亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺、三苯基甲基亚磺酰胺、3-硝基吡啶亚磺酰胺(Npys)。

[0060] 本文中所使用的,“离去基团”是本领域可理解的术语,是指在异裂过程中带着一对电子离开的分子片段,其中所述分子片段是阴离子或中性分子。参见,例如,Smith, March Advanced Organic Chemistry 第6版(501-502)。

[0061] 这些和其他示例性取代基更详细地记载在具体实施方式、实验例和权利要求书中。本发明不意图以任何方式限制于上面的示例性取代基列表。

[0062] 本文中所使用的,“其药学上可接受的形式”包括如下文和本文中所定义的本发明化合物的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、互变异构体、异构体和/或多晶型物。

[0063] 本文中所使用的,术语“药学上可接受的盐”是指在合理医学判断的范围内,适于与人类和较低等动物组织接触使用而无不当毒性、刺激、过敏反应等且与合理的效益/风险比相符的盐。药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如, S. M. Berge 等人在 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 中详细描述了药学上可接受的盐。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自适当无机和有机酸和碱的盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的例子是氨基与诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸等无机酸或与诸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸等有机酸所形成的盐,或通过使用诸如离子交换法等本领域中使用的其他方法形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸

盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。衍生自适当碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_1_4\text{烷基})_4$ 盐。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。适当时,其他药学上可接受的盐包括使用诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根等抗衡离子形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。

[0064] 在某些实施方案中,其药学上可接受的形式是异构体。本文中所使用的,术语“异构体”包括任何和所有几何异构体和立体异构体。例如,“异构体”包括顺-和反-异构体、E-和Z-异构体、R-和S-对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、其外消旋混合物以及其他混合物,这些都在本发明范围内。

[0065] 在某些实施方案中,其药学上可接受的形式是互变异构体。本文中所使用的,术语“互变异构体”包括两种或两种以上可相互转化的化合物,其是由氢原子的至少一种形式迁移和至少一种价态改变(例如,单键变为双键、三键变为单键,或者双键变为单键、单键变为三键)所产生的。互变异构体的确切比率视包括温度、溶剂和 pH 值在内的若干因素而定。互变异构作用(即,提供互变异构对的反应)可由酸或碱催化。示例性互变异构作用包括酮到烯醇、酰胺到酰亚胺、内酰胺到内酰亚胺、烯胺到亚胺和烯胺到(不同)烯胺的互变异构作用。

[0066] 在某些实施方案中,其药学上可接受的形式是水合物或溶剂化物。本文中所使用的,术语“水合物”是指与一个或多个水分子非共价连接的化合物。同样,“溶剂化物”是指与一个或多个有机溶剂非共价连接的化合物。

[0067] 在某些实施方案中,其药学上可接受的形式是前药。本文中所使用的,术语“前药”是指需要在体内转化以便释放母体化合物的母体化合物的衍生物。在某些情况下,前药具有优于母体化合物的改进的物理和/或递送特性。前药通常设计成能增强与母体化合物相关的基于药物学和/或药代动力学的特性。前药的益处可能在于其物理特性,如对于胃肠外施用,在生理 pH 值下相比母体化合物增强的水溶性;或其可增强消化道的吸收;或其可增强药物长期存储的稳定性。

[0068] 在某些实施方案中,其药学上可接受的形式是多晶型物。本文中所使用的,“多晶型物”是指具有多于一种的结晶结构的化合物,例如,其是由固态化合物的分子堆积和/或分子构象的差异所产生的。

[0069] 序列识别号

[0070] SEQ. ID. NO. :智人 FAAH 氨基酸序列:

[0071] MVQYELWAALPGASGVALACCFVAAVAALRWSGRRTARGAVVRARQR

[0072] QRAGLENMDRAAQRFRLLQNPDLSEALLALPLPQLVQKLHSRELAPEAVL

[0073] FTYVGKAWENVKGTNCVTSYLADCETQLSQAPRQGLLYGVPVSLKECFT

[0074] YKGQDSTLGLSLNEGVPACDSVVVHVLKLQGAVPFVHTNVPQSMFSYD

[0075] CSNPLFGQTVNPWKSSKSPGGSSGEGALIGSGGSPLGLGTDIGGSIRFPSSF

[0076] CGICGLKPTGNRLSKSGLKGCYVYQEAVRLSVGPMARDVESLALCLRALL

[0077] CEDMFRLDPTVPPLPFREEVYTSSQPLRVGYETDNYTMPSPAMRRRAVLE

[0078] TKQSLEAAGHTLVPLPSNIPHALETSTGGFLSDGGHTFLQNFKGDFVDPC

[0079] LGDLVSILKLPQWLKGLLAFLVKPLLPRLSAFLSNMKSRSAGKLWELQHEI

[0080] EVYRKTVIAQWRALDLDVVLTPMLAPALDLNAPGRATGAVSYTMLYNCL

[0081] DFPAGVVPVTTVTAEDEAQMEHYRGYFGDIWDKMLQKGMKKSIVGLPVA

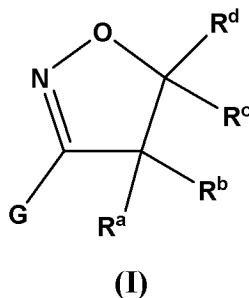
[0082] VQCVALPWQEELCLRPMREVERLMTPEKQSS

[0083] 详细说明

[0084] I. 化合物

[0085] 本发明提供异噁唑啉 FAAH 抑制剂式 (I) 的化合物：

[0086]



[0087] 或其药学上可接受的形式，

[0088] 其中：

[0089] (i) 每个 R^a 、 R^b 和 R^c 独立地选自 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 全卤代烷基， R^d 是基团 $-L-Z$ ，和 Z 选自 C_{6-14} 芳基；

[0090] (ii) 每个 R^a 、 R^b 和 R^c 独立地选自 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 全卤代烷基， R^d 是基团 $-L-Z$ ，和 Z 选自 3-14 元杂环基和 5-14 元杂芳基；

[0091] (iii) R^a 和 R^d 连接形成 C_{3-10} 碳环基或 3-14 元杂环基稠环，和 R^b 和 R^c 独立地选自 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 全卤代烷基；或

[0092] (iv) R^c 和 R^d 连接形成 C_{3-10} 碳环基或 3-14 元杂环基螺稠环，和 R^a 和 R^b 独立地选自 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 全卤代烷基；

[0093] L 是共价键或二价 C_{1-6} 烃基，其中 L 的 1 个、2 个或 3 个亚甲基单元任选且独立地用一个或多个氧、硫或氮原子代替；

[0094] G 选自 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(=O)R^e$ 、 $-SO_2R^e$ 、 $-SO_2NR^fR^e$ 、 $-PO_2R^e$ 、 $-PO_2OR^e$ 、 $-PO_2NR^fR^e$ 、 $-(C=O)R^e$ 、 $-(C=O)OR^e$ 、 $-(C=O)NR^fR^e$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^e$ 、 $-ONR^fR^e$ 、 $-ONR^f(C=O)R^e$ 、 $-ONR^fSO_2R^e$ 、 $-ONR^fPO_2R^e$ 、 $-ONR^fPO_2OR^e$ 、 $-SR^e$ 、 $-OSO_2R^e$ 、 $-NR^fSO_2R^e$ 、 $-OPO_2R^e$ 、 $-OPO_2OR^e$ 、 $-NR^fPO_2R^e$ 、 $-NR^fPO_2OR^e$ 、 $-OPO_2NR^fR^e$ 、 $-O(C=O)R^e$ 、 $-O(C=O)OR^e$ 、 $-NR^fP^e$ 、 $-NR^f(C=O)R^e$ 、 $-NR^f(C=O)OR^e$ 、 $-O(C=O)NR^fP^e$ 、 $-NR^f(C=NR^f)NR^fP^e$ 、 $-O(C=NR^f)NR^fP^e$ 、 $-NR^f(C=NR^f)OR^e$ 、 $-[N(R^f)_2R^e]^+X^-$ ，其中 X 是抗衡离子；和

[0095] 每个 R^e 选自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-14} 芳基、3-14 元杂环基和 5-14 元杂芳基；与氮原子连接的每个 R^f 独立地选自 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基或氨基保护基；或 R^e 和 R^f 连接形成 3-14 元杂环基环或 5-14 元杂芳基环。

[0096] 基团 G

[0097] 如上面所定义的， G 选自 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(=O)R^e$ 、 $-SO_2R^e$ 、 $-SO_2NR^fR^e$ 、 $-PO_2R^e$ 、 $-PO_2OR^e$ 、 $-PO_2NR^fR^e$ 、 $-(C=O)R^e$ 、 $-(C=O)OR^e$ 、 $-(C=O)NR^fR^e$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^e$ 、 $-ONR^fR^e$ 、 $-ONR^f(C=O)R^e$ 、 $-ONR^fSO_2R^e$ 、 $-ONR^fPO_2R^e$ 、 $-ONR^fPO_2OR^e$ 、 $-SR^e$ 、 $-OSO_2R^e$ 、 $-NR^fSO_2R^e$ 、 $-OPO_2R^e$ 、 $-OPO_2OR^e$ 、 $-NR^fPO_2R^e$ 、 $-NR^fPO_2OR^e$ 、 $-OPO_2NR^fR^e$ 、 $-O(C=O)R^e$ 、 $-O(C=O)OR^e$ 、 $-NR^fR^e$ 、 $-NR^f(C=O)R^e$ 、 $-NR^f(C=O)OR^e$ 、 $-O(C=O)NR^fP^e$ 、 $-NR^f(C=NR^f)NR^fP^e$ 、 $-O(C=NR^f)NR^fP^e$ 、 $-NR^f(C=NR^f)OR^e$ 、 $-[N(R^f)_2R^e]^+X^-$ ，其中 X 是抗衡离子；和

$= O)NR^fR^e$ 、 $-NR^f(C=NR^f)NR^fR^e$ 、 $-O(C=NR^f)NR^fR^e$ 、 $-NR^f(C=NR^f)OR^e$ 、 $-[N(R^f)_2R^e]^+X$ ，其中 X 是抗衡离子；和

[0098] 其中 R^e 选自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-14} 芳基、3-14 元杂环基和 5-14 元杂芳基；与氮原子连接的每个 R^f 独立地选自 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基或氨基保护基；或 R^e 和 R^f 连接形成 3-14 元杂环基环或 5-14 元杂芳基环。

[0099] 在某些实施方案中，G 不是离去基团，例如，G 选自 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(=O)R^e$ 、 $-SO_2R^e$ 、 $-SO_2NR^fR^e$ 、 $-PO_2R^e$ 、 $-PO_2OR^e$ 、 $-PO_2NR^fR^e$ 、 $-(C=O)R^e$ 、 $-(C=O)OR^e$ 和 $-(C=O)NR^fR^e$ 。

[0100] 在某些实施方案中，G 选自 $-CN$ 和 $-NO_2$ 。在某些实施方案中，G 是 $-CN$ 。在某些实施方案中，G 是 $-NO_2$ 。

[0101] 在某些实施方案中，G 选自 $-S(=O)R^e$ 、 $-SO_2R^e$ 和 $-SO_2NR^fR^e$ 。在某些实施方案中，G 是 $-S(=O)R^e$ 。在某些实施方案中，G 是 $-SO_2R^e$ 。在某些实施方案中，G 是 $-SO_2NR^fR^e$ 。

[0102] 在某些实施方案中，G 选自 $-PO_2R^e$ 、 $-PO_2OR^e$ 和 $-PO_2NR^fR^e$ 。在某些实施方案中，G 是 $-PO_2R^e$ 。在某些实施方案中，G 是 $-PO_2OR^e$ 。在某些实施方案中，G 是 $-PO_2NR^fR^e$ 。

[0103] 在某些实施方案中，G 选自 $-(C=O)R^e$ 、 $-(C=O)OR^e$ 和 $-(C=O)NR^fR^e$ 。在某些实施方案中，G 是 $-(C=O)R^e$ 。在某些实施方案中，G 是 $-(C=O)OR^e$ 。在某些实施方案中，G 是 $-(C=O)NR^fR^e$ 。

[0104] 然而，在某些实施方案中，G 是离去基团，例如，G 选自 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OR^e$ 、 $-ONR^fR^e$ 、 $-ONR^f(C=O)R^e$ 、 $-ONR^fSO_2R^e$ 、 $-ONR^fPO_2R^e$ 、 $-ONR^fPO_2OR^e$ 、 $-SR^e$ 、 $-OSO_2R^e$ 、 $-NR^fSO_2R^e$ 、 $-OPO_2R^e$ 、 $-OPO_2OR^e$ 、 $-NR^fPO_2R^e$ 、 $-NR^fPO_2OR^e$ 、 $-OPO_2NR^fR^e$ 、 $-O(C=O)R^e$ 、 $-O(C=O)OR^e$ 、 $-NR^fR^e$ 、 $-NR^f(C=O)R^e$ 、 $-NR^f(C=O)OR^e$ 、 $-O(C=O)NR^fR^e$ 、 $-NR^f(C=NR^f)NR^fR^e$ 、 $-O(C=NR^f)NR^fR^e$ 、 $-NR^f(C=NR^f)OR^e$ 和 $-[N(R^f)_2R^e]^+X$ ，其中 X 是抗衡离子。

[0105] 在某些实施方案中，G 是卤素；即，选自 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 和 $-I$ 。在某些实施方案中，G 是 $-F$ 。在某些实施方案中，G 是 $-Br$ 。在某些实施方案中，G 是 $-I$ 。在某些实施方案中，G 是 $-Cl$ 。然而，在某些实施方案中，G 不是卤素。例如，在某些实施方案中，G 不是 $-Br$ 。在某些实施方案中，G 不是 $-I$ 。在某些实施方案中，G 不是 $-F$ 。在某些实施方案中，G 不是 $-Cl$ 。

[0106] 在某些实施方案中，G 选自 $-OR^e$ 、 $-ONR^fR^e$ 、 $-ONR^f(C=O)R^e$ 、 $-ONR^fSO_2R^e$ 、 $-ONR^fPO_2R^e$ 、 $-ONR^fPO_2OR^e$ 、 $-OSO_2R^e$ 、 $-OPO_2R^e$ 、 $-OPO_2OR^e$ 、 $-OPO_2NR^fR^e$ 、 $-O(C=O)R^e$ 、 $-O(C=O)OR^e$ 、 $-O(C=O)NR^fR^e$ 和 $-O(C=NR^f)NR^fR^e$ 。在某些实施方案中，G 选自 $-OR^e$ 、 $-O(C=O)R^e$ 、 $-O(C=O)OR^e$ 、 $-O(C=O)NR^fR^e$ 和 $-O(C=NR^f)NR^fR^e$ 。在某些实施方案中，G 选自 $-ONR^fR^e$ 、 $-ONR^f(C=O)R^e$ 、 $-ONR^fSO_2R^e$ 、 $-ONR^fPO_2R^e$ 、 $-ONR^fPO_2OR^e$ 、 $-OPO_2NR^fR^e$ 、 $-O(C=O)NR^fR^e$ 和 $-O(C=NR^f)NR^fR^e$ 。在某些实施方案中，G 是 $-OR^e$ 。在某些实施方案中，G 是 $-ONR^fR^e$ 。在某些实施方案中，G 是 $-ONR^f(C=O)R^e$ 。在某些实施方案中，G 是 $-ONR^fSO_2R^e$ 。在某些实施方案中，G 是 $-ONR^fPO_2R^e$ 。在某些实施方案中，G 是 $-ONR^fPO_2OR^e$ 。在某些实施方案中，G 是 $-OPO_2NR^fR^e$ 。在某些实施方案中，G 是 $-O(C=O)R^e$ 。在某些实施方案中，G 是 $-O(C=O)OR^e$ 。在某些实施方案中，G 是 $-O(C=O)NR^fR^e$ 。在某些实施方案中，G 是 $-O(C=NR^f)NR^fR^e$ 。

[0107] 在某些实施方案中，G 选自 $-OR^e$ 和 $-SR^e$ 。在某些实施方案中，G 选自 $-OR^e$ 。在某些实施方案中，G 是 $-SR^e$ 。

[0108] 在某些实施方案中，G 选自 $-NR^fSO_2R^e$ 、 $-NR^fPO_2R^e$ 、 $-NR^fPO_2OR^e$ 、 $-NR^fR^e$ 、 $-NR^f(C=O)$

R^e 、 $-NR^f(C=O)OR^e$ 、 $-NR^f(C=NR^f)NR^fR^e$ 、 $-NR^f(C=NR^f)OR^e$ 和 $-[N(R^f)_2R^e]^+X$ ，其中X是抗衡离子。在某些实施方案中，G选自 $-NR^fSO_2R^e$ 、 $-NR^fPO_2R^e$ 、 $-NR^fPO_2OR^e$ 、 $-NR^fR^e$ 、 $-NR^f(C=O)R^e$ 和 $-NR^f(C=O)OR^e$ 。在某些实施方案中，G选自 $-NR^fSO_2R^e$ 、 $-NR^fR^e$ 、 $-NR^f(C=O)R^e$ 和 $-NR^f(C=O)OR^e$ 。在某些实施方案中，G是 $-NR^fSO_2R^e$ 。在某些实施方案中，G是 $-NR^fPO_2R^e$ 。在某些实施方案中，G是 $-NR^fPO_2OR^e$ 。在某些实施方案中，G是 $-NR^fR^e$ 。在某些实施方案中，G是 $-NR^f(C=O)R^e$ 。在某些实施方案中，G是 $-NR^f(C=O)OR^e$ 。在某些实施方案中，G是 $-NR^f(C=NR^f)NR^fR^e$ 。在某些实施方案中，G是 $-NR^f(C=NR^f)OR^e$ 。在某些实施方案中，G是 $-[N(R^f)_2R^e]^+X$ ，其中X是抗衡离子。

[0109] 下面和本文提供G的额外实施方案，包含在基团 R^e 和 R^f 的说明中并在表格和实施例中举例说明。

[0110] 基团G的 R^e

[0111] 如上面一般性定义的，在某些实施方案中，其中G选自 $-S(=O)R^e$ 、 $-SO_2R^e$ 、 $-SO_2NR^fR^e$ 、 $-PO_2R^e$ 、 $-PO_2OR^e$ 、 $-PO_2NR^fR^e$ 、 $-(C=O)R^e$ 、 $-(C=O)OR^e$ 、 $-(C=O)NR^fR^e$ 、 $-OR^e$ 、 $-ONR^fR^e$ 、 $-ONR^f(C=O)R^e$ 、 $-ONR^fSO_2R^e$ 、 $-ONR^fPO_2R^e$ 、 $-ONR^fPO_2OR^e$ 、 $-SR^e$ 、 $-OSO_2R^e$ 、 $-NR^fSO_2R^e$ 、 $-OPO_2R^e$ 、 $-OPO_2OR^e$ 、 $-NR^fPO_2R^e$ 、 $-NR^fPO_2OR^e$ 、 $-OPO_2NR^fR^e$ 、 $-O(C=O)R^e$ 、 $-O(C=O)OR^e$ 、 $-NR^fR^e$ 、 $-NR^f(C=O)R^e$ 、 $-NR^f(C=O)OR^e$ 、 $-O(C=O)NR^fR^e$ 、 $-NR^f(C=NR^f)NR^fR^e$ 、 $-O(C=NR^f)NR^fR^e$ 、 $-NR^f(C=NR^f)OR^e$ 和 $-[N(R^f)_2R^e]^+X$ ，其中X是抗衡离子， R^e 选自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-14} 芳基、3-14元杂环基和5-14元杂芳基。

[0112] 在某些实施方案中， R^e 选自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-14} 芳基、3-14元杂环基和5-14元杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、碳环基、芳基、杂环基和杂芳基用0、1、2、3、4或5个 R^h 基团所取代，如下面和本文中定义的。

[0113] 在某些实施方案中， R^e 是 C_{1-10} 烷基。在某些实施方案中， R^e 是 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中， R^e 是用0、1、2、3、4或5个 R^h 基团取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中， R^e 是用0、1、2、3、4或5个 R^h 基团取代的 C_{1-5} 烷基。在某些实施方案中， R^e 是用0、1、2、3或4个 R^h 基团取代的 C_{1-4} 烷基。在某些实施方案中， R^e 是用0、1、2或3个 R^h 基团取代的 C_{1-3} 烷基。在某些实施方案中， R^e 是用0、1或2个 R^h 基团取代的 C_{1-2} 烷基。示例性烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基和己基，其中这些基团用0、1、2、3、4或5个 R^h 基团取代。

[0114] 在某些实施方案中， R^e 是 C_{1-6} 全卤代烷基。在某些实施方案中， R^e 是 C_{1-5} 全卤代烷基。在某些实施方案中， R^e 是 C_{1-4} 全卤代烷基。在某些实施方案中， R^e 是 C_{1-3} 全卤代烷基。在某些实施方案中， R^e 是 C_{1-2} 全卤代烷基。示例性 R^e 全卤代烷基包括但不限于 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CFCl_2$ 和 $-CF_2Cl$ 。

[0115] 在某些实施方案中， R^e 是 C_{2-10} 烯基。在某些实施方案中， R^e 是 C_{2-6} 烯基。在某些实施方案中， R^e 是用0、1、2、3、4或5个 R^h 基团取代的 C_{2-6} 烯基。在某些实施方案中， R^e 是用0、1、2、3、4或5个 R^h 基团取代的 C_{2-5} 烯基。在某些实施方案中， R^e 是用0、1、2或3个 R^h 基团取代的 C_{2-4} 烯基。示例性烯基包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、丁二烯基、戊烯基、戊二烯基和己烯基，其中这些基团用0、1、2、3、4或5个 R^h 基团取代。

[0116] 在某些实施方案中， R^e 是 C_{2-10} 炔基。在某些实施方案中， R^e 是 C_{2-6} 炔基。在某些

实施方案中, R^e 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代的 C_{26} 炔基。在某些实施方案中, R^e 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代的 C_{25} 炔基。在某些实施方案中, R^e 是用 0、1、2、3 或 4 个 R^h 基团取代的 C_{24} 炔基。在某些实施方案中, R^e 是用 0、1、2 或 3 个 R^h 基团取代的 C_{23} 炔基。示例性 R^e 炔基包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、戊炔基和己炔基, 其中这些基团用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代。

[0117] 然而, 在某些实施方案中, 当 G 是 $-OR^e$ 时, R^e 不是 C_{16} 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、芳烷基)。在某些实施方案中, 当 G 是 $-OR^e$ 时, R^e 不是 C_{26} 烯基 (例如, 烯丙基)。

[0118] 在某些实施方案中, 当 G 是 $-S$ 时, R^e 不是 C_{16} 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、芳烷基)。

[0119] 在某些实施方案中, 当 G 是 $-NR^eR^f$ 且 R^f 是 $-H$ 或 C_{13} 烷基 (例如, 甲基、乙基、芳烷基) 时, R^e 不是 C_{16} 烷基。

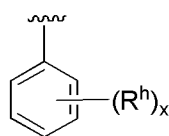
[0120] 在某些实施方案中, R^e 是 C_{614} 芳基。在某些实施方案中, R^e 是 C_{610} 芳基。在某些实施方案中, R^e 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代的 C_{610} 芳基。在某些实施方案中, R^e 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代的 C_6 芳基 (例如, 苯基)。在某些实施方案中, R^e 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代的 C_{10} 芳基 (例如, 萘基)。

[0121] 在某些实施方案中, R^e 是苯基。在某些实施方案中, R^e 是用 0、1、2、3 或 4 个 R^h 基团取代的苯基。在某些实施方案中, R^e 是用 0、1、2 或 3 个 R^h 基团取代的苯基。在某些实施方案中, R^e 是用 0、1 或 2 个 R^h 基团取代的苯基。在某些实施方案中, R^e 是用 0 或 1 个 R^h 基团取代的苯基。在某些实施方案中, R^e 是二取代的苯基 (即, 用 2 个 R^h 基团取代)。在某些实施方案中, R^e 是单取代的苯基 (即, 用 1 个 R^h 基团取代)。在某些实施方案中, R^e 是未取代的苯基 (即, 用 0 个 R^h 基团取代)。

[0122] 在某些实施方案中, R^e 是用至少一个邻 R^h 基团取代的苯基。在某些实施方案中, R^e 是用至少一个间 R^h 基团取代的苯基。在某些实施方案中, R^e 是用至少一个对 R^h 基团取代的苯基。

[0123] 在某些实施方案中, R^e 是下式的苯基:

[0124]

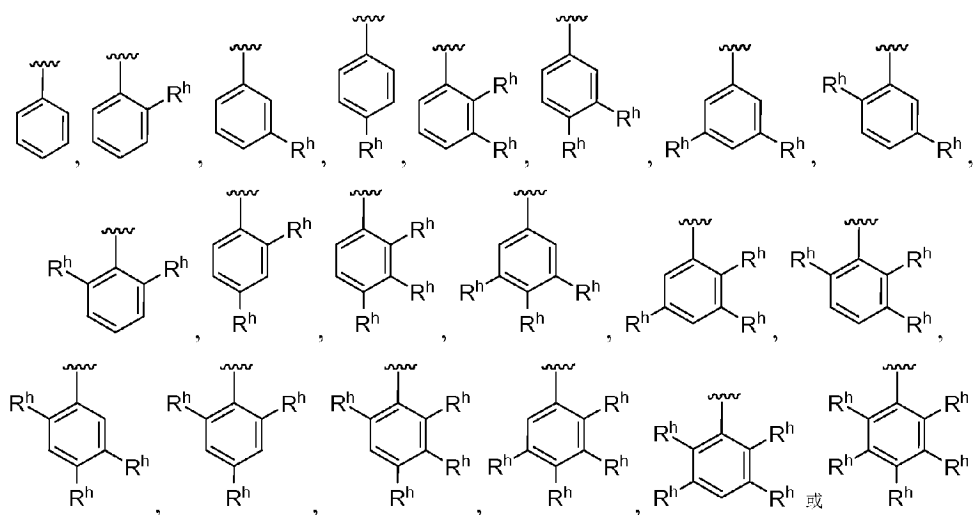


(i-a)

[0125] 其中 x 是 0、1、2、3、4 或 5, 和 R^h 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, x 是 0、1、2、3 或 4。在某些实施方案中, x 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, x 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, x 是 0 或 1。在某些实施方案中, x 是 3。在某些实施方案中, R^e 是二取代的苯基 (即, 其中 x 是 2)。在某些实施方案中, R^e 是单取代的苯基 (即, 其中 x 是 1)。在某些实施方案中, R^e 是未取代的苯基 (即, 其中 x 是 0)。

[0126] 例如, 在某些实施方案中, R^e 是下式中任一个的取代或未取代的苯基:

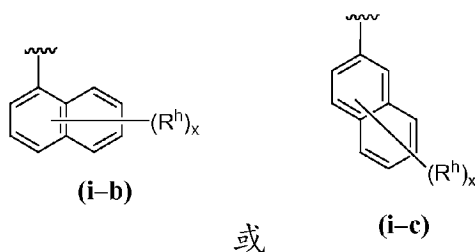
[0127]



[0128] 其中 R^h 是如下面和本文中定义的。

[0129] 在某些实施方案中, R^e 是萘基。在某些实施方案中, R^e 是下式中任一个的萘基:

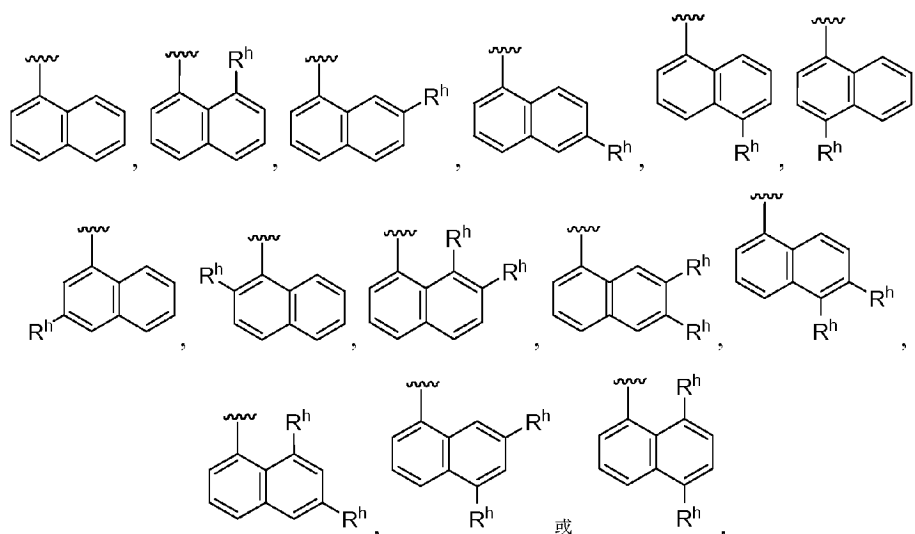
[0130]



[0131] 其中 x 是 0、1、2、3、4 或 5, 和 R^h 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, x 是 0、1、2、3 或 4。在某些实施方案中, x 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, x 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, x 是 0 或 1。在某些实施方案中, R^e 是三取代的萘基 (即, 其中 x 是 3)。在某些实施方案中, R^e 是二取代的萘基 (即, 其中 x 是 2)。在某些实施方案中, R^e 是单取代的萘基 (即, 其中 x 是 1)。在某些实施方案中, R^e 是未取代的萘基 (即, 其中 x 是 0)。

[0132] 例如, 在某些实施方案中, R^e 是下式中任一个的取代或未取代的 1-萘基:

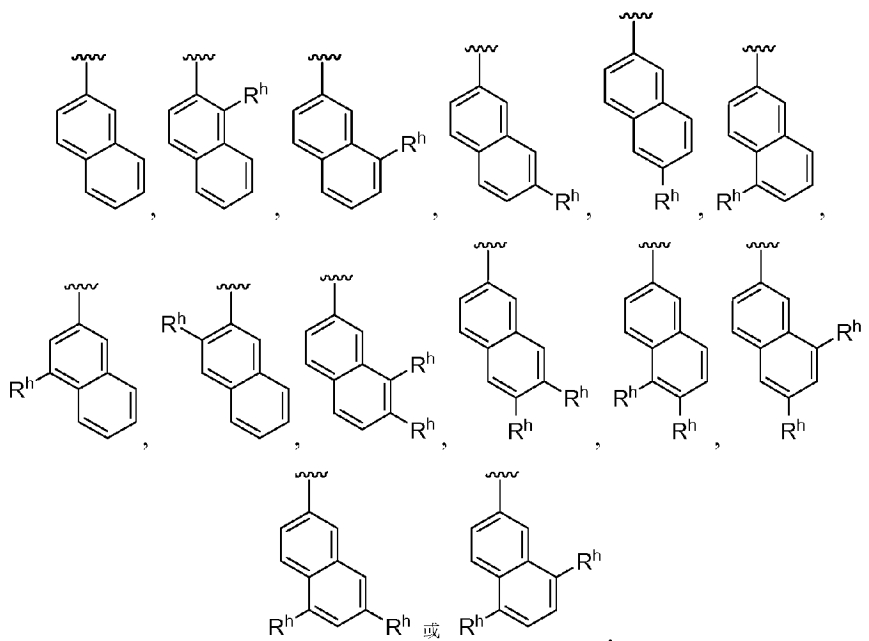
[0133]



[0134] 其中 R^h 是如下面和本文中定义的。

[0135] 在某些实施方案中, R^e 是下式中任一个的取代或未取代的 2-萘基:

[0136]



[0137] 其中 R^h 是如下面和本文中定义的。

[0138] 然而,在某些实施方案中,当 G 是 $-OR^e$ 时, R^e 不是 C_{10} 芳基 (例如,1-萘基、2-萘基)。

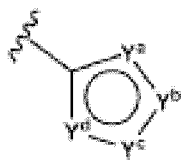
[0139] 在某些实施方案中, R^e 是 5-14 元杂芳基。在某些实施方案中, R^e 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代的 5-10 元杂芳基。在某些实施方案中, R^e 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代的 5-8 元杂芳基。在某些实施方案中, R^e 是用 0、1、2、3 或 4 个 R^h 基团取代的 5-6 元杂芳基。在某些实施方案中, R^e 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代的 9-10 元杂芳基。

[0140] 示例性 R^e 杂芳基包括但不限于吡咯基、呋喃基和噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基 (例如,2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、哒嗪基 (例如,3-哒嗪基、4-哒嗪基)、嘧啶基 (例如,2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基)、吡嗪基、三嗪基、四嗪基、azepinyl、oxepinyl、thiepinyl、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吲哚嗪基、嘌呤基、萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基、喹啉基、菲啶基、二苯并呋喃基、呋唑基、吡啶基、吩噻嗪基、吩噻嗪基和吩噻嗪基,其中这些基团用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代。

[0141] 在某些实施方案中, R^e 是 5-元杂芳基。在某些实施方案中, R^e 是用 0、1、2 或 3 个 R^h 基团取代的 5-元杂芳基。在某些实施方案中, R^e 是选自吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基和四唑基的 5-元杂芳基,其中这些基团用 0、1、2 或 3 个 R^h 基团取代。

[0142] 例如,在某些实施方案中, R^e 是下式的 5-元杂芳基:

[0143]



(i-d)

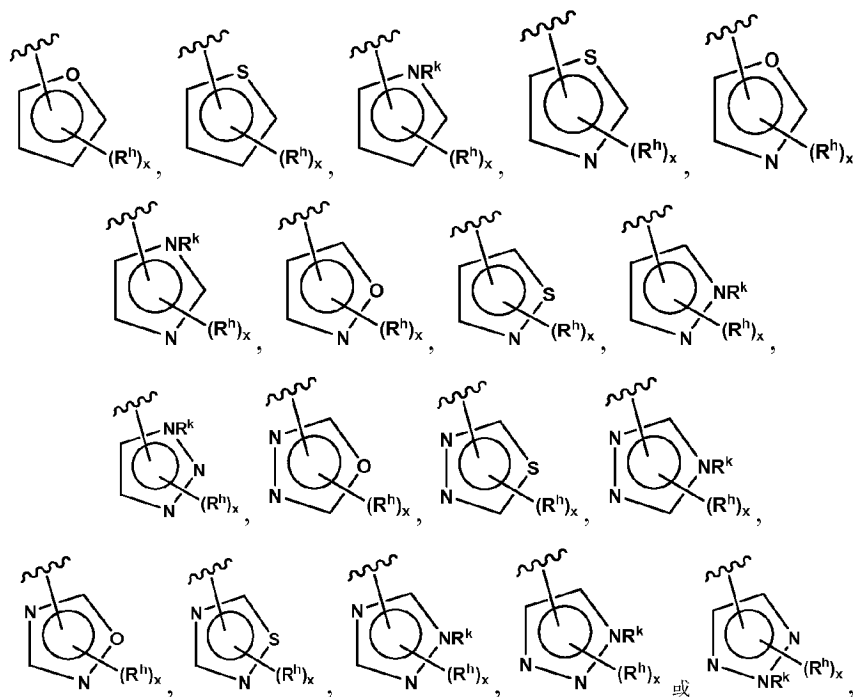
[0144] 其中 Y^a 、 Y^b 、 Y^c 和 Y^d 独立地选自 CH、 CR^h 、O、S、N 或 NR^k ，条件是 Y^a 、 Y^b 、 Y^c 和 Y^d 中的至少一个是 O、S、N 或 NR^k ，和其中 R^h 和 R^k 是下面和本文中定义的。

[0145] 在上式 (i-d) 的某些实施方案中， Y^a 是 O、S、N 或 NR^k ，且 Y^b 、 Y^c 和 Y^d 独立地选自 CH、 CR^h 、 NR^k 或 N。在上式 (i-d) 的某些实施方案中， Y^a 是 O、S、N 或 NR^k ，且 Y^b 、 Y^c 和 Y^d 独立地选自 CH 或 CR^h 。在上式 (i-d) 的某些实施方案中， Y^a 是 O、S 或 NR^k ， Y^c 是 N，且 Y^b 和 Y^d 独立地选自 CH 或 CR^h 。

[0146] 在上式 (i-d) 的某些实施方案中， Y^b 是 O、S 或 NR^k ，且 Y^a 、 Y^c 和 Y^d 独立地选自 CH、 CR^h 或 N。在上式 (i-d) 的某些实施方案中， Y^b 是 O、S 或 NR^k ，且 Y^a 、 Y^c 和 Y^d 独立地选自 CH 或 CR^h 。在上式 (i-d) 的某些实施方案中， Y^b 是 O、S 或 NR^k ， Y^d 是 N，且 Y^a 和 Y^c 独立地选自 CH 或 CR^h 。

[0147] 在某些实施方案中， R^e 是下式中任一个的取代或未取代的 5-元杂芳基：

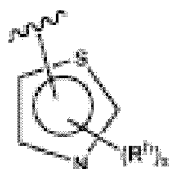
[0148]



[0149] 其中 x 是 0、1 或 2，和其中 R^h 和 R^k 是下面和本文中定义的。在某些实施方案中， R^e 是未取代的 5-元杂芳基（即，其中 x 是 0）。在某些实施方案中， R^e 是取代的 5-元杂芳基（例如，其中 x 是 1 或 2）。在某些实施方案中， R^e 是单取代的 5-元杂芳基（即，其中 x 是 1）。在某些实施方案中， R^e 是二取代的 5-元杂芳基（即，其中 x 是 2）。在某些实施方案中， x 是 0、1 或 2。在某些实施方案中， x 是 0 或 1。

[0150] 然而，在某些实施方案中，当 G 是 $-OR^{e+}$ 时， R^e 不是例如下式的噻唑基：

[0151]

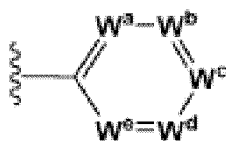


[0152] 其中 x 是 0、1 或 2, 和其中 R^h 和 R^k 是下面和本文中定义的。

[0153] 在某些实施方案中, R^e 是 6- 元杂芳基。在某些实施方案中, R^e 是用 0、1、2、3 或 4 个 R^h 基团取代的 6- 元杂芳基。在某些实施方案中, R^e 是选自吡啶基 (例如, 2- 吡啶基、3- 吡啶基、4- 吡啶基)、哒嗪基 (例如, 3- 哒嗪基、4- 哒嗪基)、嘧啶基 (例如, 2- 嘧啶基、4- 嘧啶基、5- 嘧啶基)、吡嗪基、三嗪基和四嗪基的 6- 元杂芳基, 其中这些基团用 0、1、2、3 或 4 个 R^h 基团取代。

[0154] 例如, 在某些实施方案中, R^e 是下式的 6- 元杂芳基:

[0155]

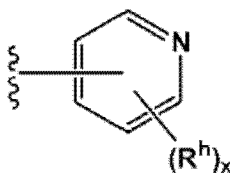


(i-e)

[0156] 其中 W^a 、 W^b 、 W^c 、 W^d 和 W^e 独立地选自 CH、 CR^h 或 N, 条件是 W^a 、 W^b 、 W^c 、 W^d 和 W^e 中的至少一个是 N, 和其中 R^h 是如下面和本文中定义的。

[0157] 在某些实施方案中, R^e 是吡啶基。在某些实施方案中, R^e 是用 0、1、2、3 或 4 个 R^h 基团取代的吡啶基。例如, 在某些实施方案中, R^e 是下式的吡啶基:

[0158]

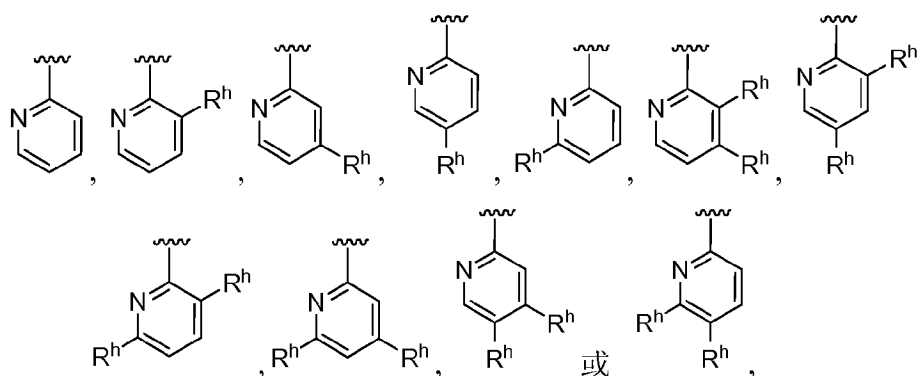


[0159] 其中 x 是 0、1、2、3 或 4, 和 R^h 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, R^e 是未取代的吡啶基 (即, 其中 x 是 0)。在某些实施方案中, R^e 是取代的吡啶基 (例如, 其中 x 是 1、2、3 或 4)。在某些实施方案中, R^e 是单取代的吡啶基 (即, 其中 x 是 1)。在某些实施方案中, R^e 是二取代的吡啶基 (即, 其中 x 是 2)。在某些实施方案中, R^e 是三取代的吡啶基 (即, 其中 x 是 3)。在某些实施方案中, x 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, x 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, x 是 0 或 1。

[0160] 在某些实施方案中, R^e 是例如式 (i-e) 的 2- 吡啶基, 其中 W^a 是 N 且 W^b 、 W^c 、 W^d 和 W^e 独立地是 CH 或 CR^h 。在某些实施方案中, R^e 是例如式 (i-e) 的 3- 吡啶基, 其中 W^b 是 N, 且 W^a 、 W^c 、 W^d 和 W^e 独立地是 CH 或 CR^h 。在某些实施方案中, R^e 是例如式 (i-e) 的 4- 吡啶基, 其中 W^c 是 N, 且 W^a 、 W^b 、 W^d 和 W^e 独立地是 CH 或 CR^h 。

[0161] 在某些实施方案中, R^e 是下式中任一个的取代或未取代的 2- 吡啶基:

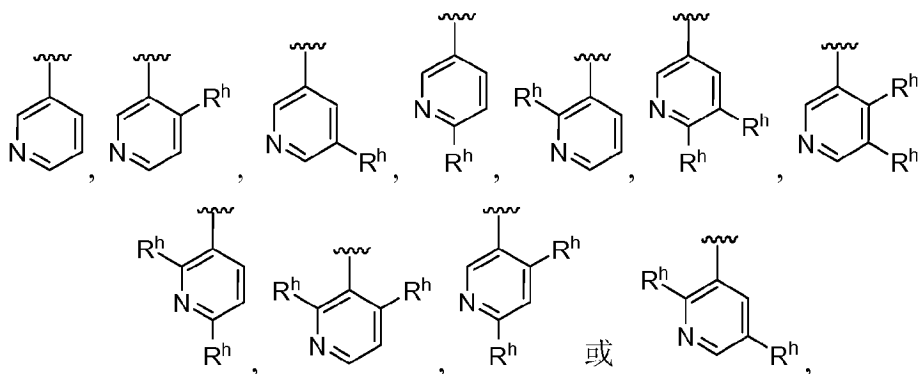
[0162]



[0163] 其中 R^h 是如下面和本文中定义的。

[0164] 在某些实施方案中, R^e 是下式中任一个的取代或未取代的 3-吡啶基:

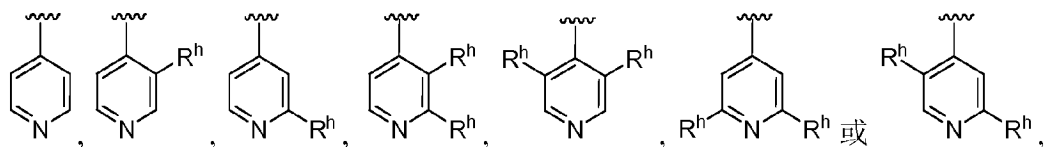
[0165]



[0166] 其中 R^h 是如下面和本文中定义的。

[0167] 在某些实施方案中, R^e 是下式中任一个的取代或未取代的 4-吡啶基:

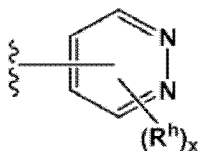
[0168]



[0169] 其中 R^h 是如下面和本文中定义的。

[0170] 在某些实施方案中, R^e 是哒嗪基。在某些实施方案中, R^e 是用 0、1、2 或 3 个 R^h 基团取代的哒嗪基。例如,在某些实施方案中, R^e 是下式的哒嗪基:

[0171]



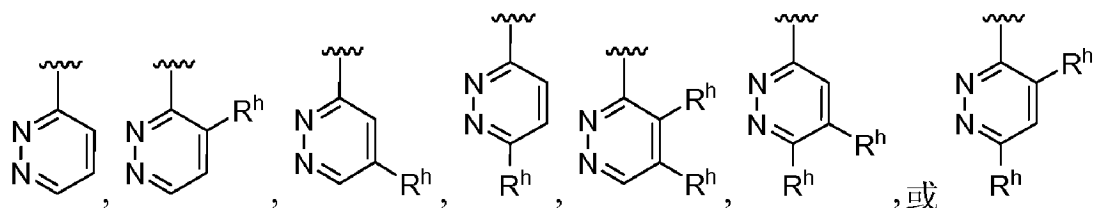
[0172] 其中 x 是 0、1、2 或 3, 和 R^h 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, R^e 是未取代的哒嗪基 (即, 其中 x 是 0)。在某些实施方案中, R^e 是取代的哒嗪基 (例如, 其中 x 是 1、2 或 3)。在某些实施方案中, R^e 是单取代的哒嗪基 (即, 其中 x 是 1)。在某些实施方案中, R^e 是二取代的哒嗪基 (即, 其中 x 是 2)。在某些实施方案中, R^e 是三取代的哒嗪基 (即, 其中 x 是 3)。在某些实施方案中, x 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, x 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, x 是 0 或 1。

[0173] 在某些实施方案中, R^e 是例如式 (i-e) 的 3-哒嗪基, 其中 W^a 和 W^b 是 N, 且 W^c 、 W^d 和

W^e独立地是 CH 或 CR^h。在某些实施方案中, R^e是例如式 (i-e) 的 4- 哒嗪基, 其中 W^b和 W^c是 N, 且 W^a、W^d和 W^e独立地是 CH 或 CR^h。

[0174] 在某些实施方案中, R^e是下式中任一个的取代或未取代的 3- 哒嗪基:

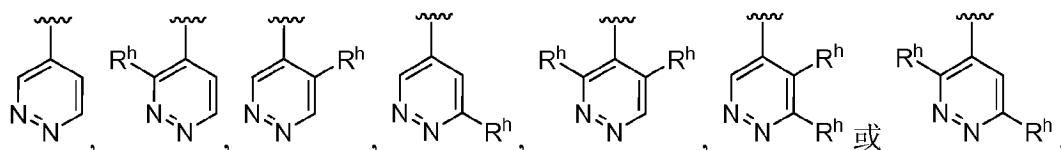
[0175]



[0176] 其中 R^h是如下面和本文中定义的。

[0177] 在某些实施方案中, R^e是下式中任一个的取代或未取代的 4- 哒嗪基:

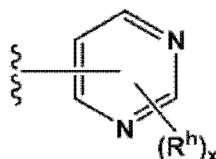
[0178]



[0179] 其中 R^h是如下面和本文中定义的。

[0180] 在某些实施方案中, R^e是嘧啶基。在某些实施方案中, R^e是用 0、1、2 或 3 个 R^h基团取代的嘧啶基。例如, 在某些实施方案中, R^e是下式的嘧啶基:

[0181]

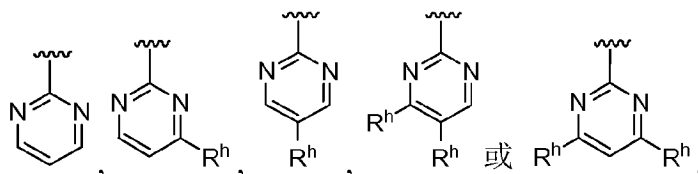


[0182] 其中 x 是 0、1、2 或 3, 和 R^h是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, R^e是未取代的嘧啶基 (即, 其中 x 是 0)。在某些实施方案中, R^e是取代的嘧啶基 (例如, 其中 x 是 1、2 或 3)。在某些实施方案中, R^e是单取代的嘧啶基 (即, 其中 x 是 1)。在某些实施方案中, R^e是二取代的哒嗪基 (即, 其中 x 是 2)。在某些实施方案中, R^e是三取代的嘧啶基 (即, 其中 x 是 3)。在某些实施方案中, x 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, x 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, x 是 0 或 1。

[0183] 在某些实施方案中, R^e是例如式 (i-e) 的 2- 嘧啶基, 其中 W^a和 W^e是 N, 且 W^b、W^c和 W^d独立地是 CH 或 CR^h。在某些实施方案中, R^e是例如式 (i-e) 的 4- 嘧啶基, 其中 W^a和 W^c是 N, 且 W^b、W^d和 W^e独立地是 CH 或 CR^h。在某些实施方案中, R^e是例如式 (i-e) 的 5- 嘧啶基, 其中 W^b和 W^d是 N, 且 W^a、W^c和 W^e独立地是 CH 或 CR^h。

[0184] 在某些实施方案中, R^e是下式中任一个的取代或未取代的 2- 嘧啶基:

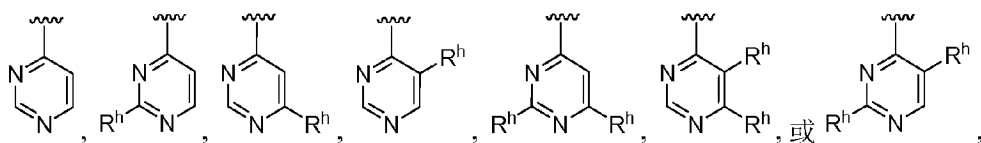
[0185]



[0186] 其中 R^h是如下面和本文中定义的。

[0187] 在某些实施方案中, R^e 是下式中任一个的取代或未取代的 4- 嘧啶基:

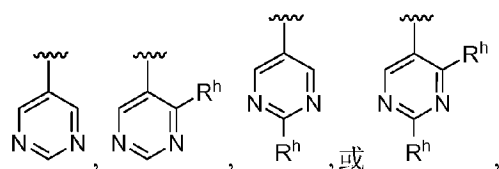
[0188]



[0189] 其中 R^h 是如下面和本文中定义的。

[0190] 在某些实施方案中, R^e 是下式中任一个的取代或未取代的 5- 嘧啶基:

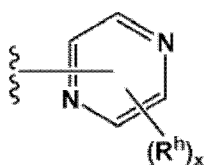
[0191]



[0192] 其中 R^h 是如下面和本文中定义的。

[0193] 在某些实施方案中, R^e 是吡嗪基。在某些实施方案中, R^e 是用 0、1、2 或 3 个 R^h 基团取代的吡嗪基。例如, 在某些实施方案中, R^e 是下式的吡嗪基:

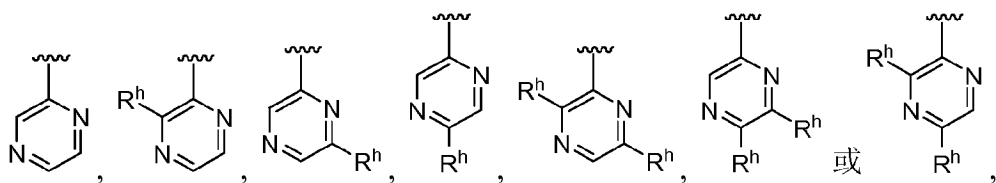
[0194]



[0195] 其中 x 是 0、1、2 或 3, 和 R^h 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, R^e 是未取代的吡嗪基 (即, 其中 x 是 0)。在某些实施方案中, R^e 是取代的吡嗪基 (例如, 其中 x 是 1、2 或 3)。在某些实施方案中, R^e 是单取代的吡嗪基 (即, 其中 x 是 1)。在某些实施方案中, R^e 是二取代的吡嗪基 (即, 其中 x 是 2)。在某些实施方案中, R^e 是三取代的吡嗪基 (即, 其中 x 是 3)。在某些实施方案中, x 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, x 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, x 是 0 或 1。

[0196] 在某些实施方案中, R^e 是下式中任一个的取代或未取代的吡嗪基:

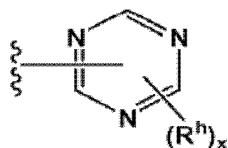
[0197]



[0198] 其中 R^h 是如下面和本文中定义的。

[0199] 在某些实施方案中, R^e 是三嗪基。在某些实施方案中, R^e 是用 0、1 或 2 个 R^h 基团取代的三嗪基。例如, 在某些实施方案中, R^e 是下式的三嗪基:

[0200]

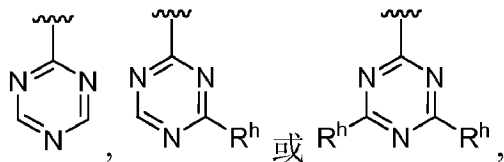


[0201] 其中 x 是 0、1 或 2, 和 R^h 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, R^e 是未取

代的吡嗪基（即，其中 x 是 0）。在某些实施方案中， R^e 是取代的吡嗪基（例如，其中 x 是 1 或 2）。在某些实施方案中， R^e 是单取代的吡嗪基（即，其中 x 是 1）。在某些实施方案中， R^e 是二取代的吡嗪基（即，其中 x 是 2）。在某些实施方案中， x 是 0、1 或 2。在某些实施方案中， x 是 0 或 1。

[0202] 在某些实施方案中， R^e 是下式中任一个的取代或未取代的三嗪基：

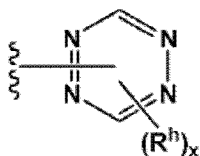
[0203]



[0204] 其中 R^h 是如下面和本文中定义的。

[0205] 在某些实施方案中， R^e 是四嗪基。在某些实施方案中， R^e 是用 0 或 1 个 R^h 基团取代的四嗪基。例如，在某些实施方案中， R^e 是下式的四嗪基：

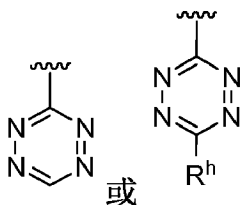
[0206]



[0207] 其中 x 是 0 或 1，和 R^h 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中， R^e 是未取代的吡嗪基（即，其中 x 是 0）。在某些实施方案中， R^e 是取代的吡嗪基（例如，其中 x 是 1）。在某些实施方案中， x 是 0 或 1。

[0208] 在某些实施方案中， R^e 是下式中任一个的取代或未取代的四嗪基：

[0209]

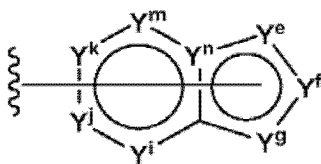


[0210] 其中 R^h 是如下面和本文中定义的。

[0211] 在某些实施方案中， R^e 是 9-元杂芳基（例如，5,6-双环杂芳基）。在某些实施方案中， R^e 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代的 5,6-双环杂芳基。在某些实施方案中， R^e 是选自吡啶基、异吡啶基、吡嗪基、苯并三唑基、苯并噁吩基、异苯并噁吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、吡啶基和嘌呤基的 5,6-双环杂芳基，其中这些基团用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代。

[0212] 例如，在某些实施方案中， R^e 是下式的 5,6-双环杂芳基：

[0213]

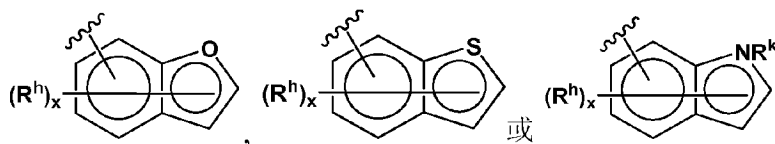


(i-f)

[0214] 其中 Y^e 、 Y^f 、 Y^g 、 Y^i 、 Y^j 、 Y^k 和 Y^m 独立地是 C、CH、 CR^h 、O、S、N 或 NR^k ，且 Y^n 是 C 或 N，条件是 Y^e 、 Y^f 、 Y^g 的至少一个选自 O、S、N 或 NR^k ，其中 R^h 和 R^k 是如下面和本文中定义的。

[0215] 在某些实施方案中， R^e 是式 (i-f) 的 5,6-双环杂芳基，其中 Y^e 选自 O、S 或 NR^k ， Y^n 是 C，和 Y^f 、 Y^g 、 Y^i 、 Y^j 、 Y^k 和 Y^m 独立地是 C、CH 或 CR^h 。例如，在某些实施方案中， R^e 是下式的 5,6-双环杂芳基：

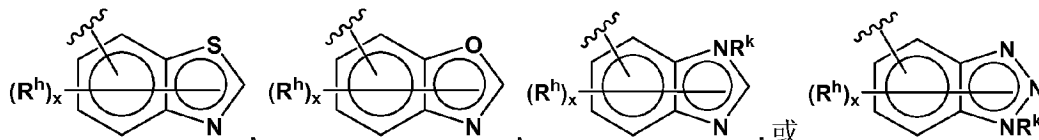
[0216]



[0217] 其中 x 是 0、1、2、3、4 或 5，和 R^h 和 R^k 是下面和本文中定义的。在某些实施方案中， R^e 是未取代的 5,6-双环杂芳基（即，其中 x 是 0）。在某些实施方案中， R^e 是取代的 5,6-双环杂芳基（例如，其中 x 是 1、2、3、4 或 5）。在某些实施方案中， R^e 是单取代的 5,6-双环杂芳基（即，其中 x 是 1）。在某些实施方案中， R^e 是二取代的 5,6-双环杂芳基（即，其中 x 是 2）。在某些实施方案中， R^e 是三取代的 5,6-双环杂芳基（即，其中 x 是 3）。在某些实施方案中， x 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中， x 是 0、1 或 2。在某些实施方案中， x 是 0 或 1。

[0218] 在某些实施方案中， R^e 是 5,6-双环杂芳基，其中 Y^e 选自 O、S 或 NR^k ； Y^g 是 N； Y^n 是 C； Y^f 是 C、CH 或 CR^h 或 N，和 Y^i 、 Y^j 、 Y^k 和 Y^m 独立地是 C、CH 或 CR^h 。例如，在某些实施方案中， R^e 是下式的 5,6-双环杂芳基：

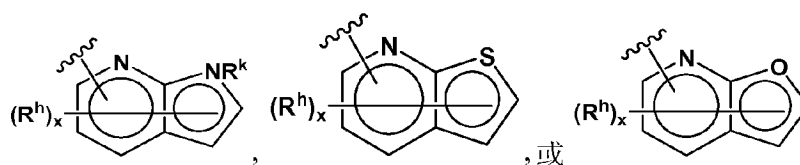
[0219]



[0220] 其中 x 是 0、1、2、3、4 或 5，和 R^h 和 R^k 是下面和本文中定义的。在某些实施方案中， R^e 是未取代的 5,6-双环杂芳基（即，其中 x 是 0）。在某些实施方案中， R^e 是取代的 5,6-双环杂芳基（例如，其中 x 是 1、2、3、4 或 5）。在某些实施方案中， R^e 是单取代的 5,6-双环杂芳基（即，其中 x 是 1）。在某些实施方案中， R^e 是二取代的 5,6-双环杂芳基（即，其中 x 是 2）。在某些实施方案中， R^e 是三取代的 5,6-双环杂芳基（即，其中 x 是 3）。在某些实施方案中， x 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中， x 是 0、1 或 2。在某些实施方案中， x 是 0 或 1。

[0221] 在某些实施方案中， R^e 是 5,6-双环杂芳基，其中 Y^e 是 NR^k 、S 或 O； Y^m 是 N； Y^n 是 C；和 Y^f 、 Y^g 、 Y^i 、 Y^j 和 Y^k 独立地是 C、CH 或 CR^h 。例如，在某些实施方案中， R^e 是 5,6-双环杂芳基下式的：

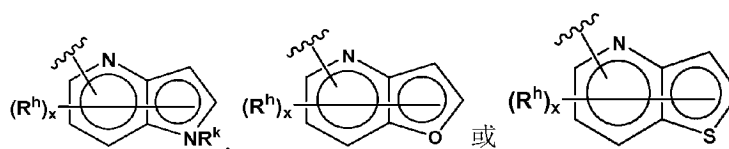
[0222]



[0223] 其中 x 是 0、1、2、3、4 或 5, 和 R^h 和 R^k 是下面和本文中定义的。在某些实施方案中, R^e 是未取代的 5,6- 双环杂芳基 (即, 其中 x 是 0)。在某些实施方案中, R^e 是取代的 5,6- 双环杂芳基 (例如, 其中 x 是 1、2、3、4 或 5)。在某些实施方案中, R^e 是单取代的 5,6- 双环杂芳基 (即, 其中 x 是 1)。在某些实施方案中, R^e 是二取代的 5,6- 双环杂芳基 (即, 其中 x 是 2)。在某些实施方案中, R^e 是三取代的 5,6- 双环杂芳基 (即, 其中 x 是 3)。在某些实施方案中, x 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, x 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, x 是 0 或 1。

[0224] 在某些实施方案中, R^e 是 5,6- 双环杂芳基其中 Y^g 是 O、S 或 NR^k ; Y^m 是 N; Y^n 是 C; 和 Y^e 、 Y^f 、 Y^i 、 Y^j 和 Y^k 独立地是 C、CH 或 CR^h 。例如, 在某些实施方案中, R^e 是下式的 5,6- 双环杂芳基:

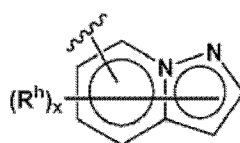
[0225]



[0226] 其中 x 是 0、1、2、3、4 或 5, 和 R^h 和 R^k 是下面和本文中定义的。在某些实施方案中, R^e 是未取代的 5,6- 双环杂芳基 (即, 其中 x 是 0)。在某些实施方案中, R^e 是取代的 5,6- 双环杂芳基 (例如, 其中 x 是 1、2、3、4 或 5)。在某些实施方案中, R^e 是单取代的 5,6- 双环杂芳基 (即, 其中 x 是 1)。在某些实施方案中, R^e 是二取代的 5,6- 双环杂芳基 (即, 其中 x 是 2)。在某些实施方案中, R^e 是三取代的 5,6- 双环杂芳基 (即, 其中 x 是 3)。在某些实施方案中, x 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, x 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, x 是 0 或 1。

[0227] 在某些实施方案中, R^e 是 5,6- 双环杂芳基, 其中 Y^e 选自 N; Y^n 是 N; 和 Y^f 、 Y^i 、 Y^j 、 Y^k 和 Y^m 独立地是 C、CH 或 CR^h 。例如, 在某些实施方案中, R^e 是下式的 5,6- 双环杂芳基:

[0228]

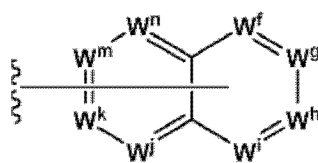


[0229] 其中 x 是 0、1、2、3、4 或 5, 和 R^h 和 R^k 是下面和本文中定义的。在某些实施方案中, R^e 是未取代的 5,6- 双环杂芳基 (即, 其中 x 是 0)。在某些实施方案中, R^e 是取代的 5,6- 双环杂芳基 (例如, 其中 x 是 1、2、3、4 或 5)。在某些实施方案中, R^e 是单取代的 5,6- 双环杂芳基 (即, 其中 x 是 1)。在某些实施方案中, R^e 是二取代的 5,6- 双环杂芳基 (即, 其中 x 是 2)。在某些实施方案中, R^e 是三取代的 5,6- 双环杂芳基 (即, 其中 x 是 3)。在某些实施方案中, x 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, x 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, x 是 0 或 1。

[0230] 在某些实施方案中, R^e 是 10- 元杂芳基 (例如, 6,6- 双环杂芳基)。在某些实施方案中, R^e 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代的 6,6- 双环杂芳基。在某些实施方案中, R^e 是选自萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基的 6,6- 双环杂芳基, 其中这些基团用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代。

[0231] 例如,在某些实施方案中, R^e 是下式的 6,6- 双环杂芳基:

[0232]

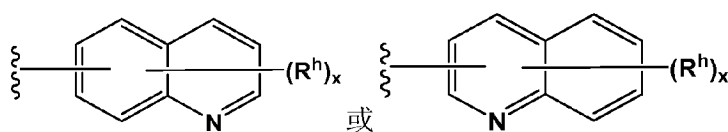


(i-g)

[0233] 其中 W^f 、 W^g 、 W^h 、 W^i 、 W^j 、 W^k 、 W^m 和 W^n 独立地选自 C、CH、 CR^h 或 N, 条件是 W^f 、 W^g 、 W^h 、 W^i 、 W^j 、 W^k 、 W^m 和 W^n 的至少一个是 N, 和其中 R^h 是如下面和本文中定义的。

[0234] 在某些实施方案中, R^e 是例如式 (i-g) 的喹啉基, 其中 W^i 是 N 且 W^g 、 W^h 、 W^f 、 W^j 、 W^k 、 W^m 和 W^n 独立地是 C、CH 或 CR^h 。例如,在某些实施方案中, R^e 是下式的喹啉基:

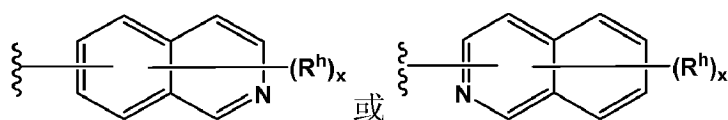
[0235]



[0236] 其中 x 是 0、1、2、3、4 或 5, 和 R^h 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, R^e 是未取代的喹啉基 (即, 其中 x 是 0)。在某些实施方案中, R^e 是取代的喹啉基 (例如, 其中 x 是 1、2、3、4 或 5)。在某些实施方案中, R^e 是单取代的喹啉基 (即, 其中 x 是 1)。在某些实施方案中, R^e 是二取代的喹啉基 (即, 其中 x 是 2)。在某些实施方案中, R^e 是三取代的喹啉基 (即, 其中 x 是 3)。在某些实施方案中, x 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, x 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, x 是 0 或 1。

[0237] 在某些实施方案中, R^e 是例如式 (i-g) 的异喹啉基, 其中 W^h 是 N, 且 W^f 、 W^g 、 W^i 、 W^j 、 W^k 、 W^m 和 W^n 独立地是 C、CH 或 CR^h 。例如,在某些实施方案中, R^e 是下式的异喹啉基:

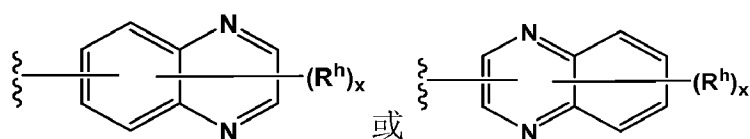
[0238]



[0239] 其中 x 是 0、1、2、3、4 或 5, 和 R^h 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, R^e 是未取代的异喹啉基 (即, 其中 x 是 0)。在某些实施方案中, R^e 是取代的异喹啉基 (例如, 其中 x 是 1、2、3、4 或 5)。在某些实施方案中, R^e 是单取代的异喹啉基 (即, 其中 x 是 1)。在某些实施方案中, R^e 是二取代的异喹啉基 (即, 其中 x 是 2)。在某些实施方案中, R^e 是三取代的异喹啉基 (即, 其中 x 是 3)。在某些实施方案中, x 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, x 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, x 是 0 或 1。

[0240] 在某些实施方案中, R^e 是例如式 (i-g) 的喹喔啉基, 其中 W^f 和 W^i 是 N, 且 W^g 、 W^h 、 W^j 、 W^k 、 W^m 和 W^n 独立地是 C、CH 或 CR^h 。例如,在某些实施方案中, R^e 是下式的喹喔啉基:

[0241]



[0242] 其中 x 是 0、1、2、3、4 或 5, 和 R^h 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, R^e

是未取代的喹啉基（即，其中 x 是 0）。在某些实施方案中， R^e 是取代的喹啉基（例如，其中 x 是 1、2、3、4 或 5）。在某些实施方案中， R^e 是单取代的喹啉基（即，其中 x 是 1）。在某些实施方案中， R^e 是二取代的喹啉基（即，其中 x 是 2）。在某些实施方案中， R^e 是三取代的喹啉基（即，其中 x 是 3）。在某些实施方案中， x 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中， x 是 0、1 或 2。在某些实施方案中， x 是 0 或 1。

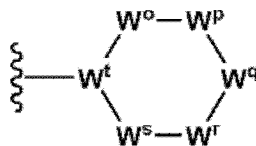
[0243] 在某些实施方案中， R^e 是 3-14 元杂环基。在某些实施方案中， R^e 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代的 3-14 元杂环基。在某些实施方案中， R^e 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代的 5-10 元杂环基。在某些实施方案中， R^e 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代的 5-8 元杂环基。在某些实施方案中， R^e 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代的 5-6 元杂环基。在某些实施方案中， R^e 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代的 9-10 元杂环基。

[0244] 示例性杂环基 R^e 基团包括但不限于吡丙啉基、环氧乙烷基、thiorenlyl、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基、吡咯基-2,5-二酮、二氧戊环基、氧硫杂戊环基、二硫杂戊环基、三唑啉基、氧杂二唑啉基、硫杂二唑啉基、哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基、噻烷基、哌嗪基、吗啉基、二噻烷基、二噁烷基、三嗪基、二氮杂卓基、氧氮杂卓基、硫氮杂卓基、azocanyl、oxecanyl、thiocanyl、吡啶基、异吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、四氢苯并噻吩基、四氢苯并呋喃基、四氢吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、八氢色烯基、八氢异色烯基、十氢萘基、十氢-1,8-萘基、八氢吡咯并 [3,2-b] 吡咯、吡啶基、邻苯二甲酰亚氨基、萘二甲酰亚氨基、色满基、色烯基、1H-苯并 [e] [1,4] diazepinyl、1,4,5,7-四氢-吡喃并 [3,4-b] 吡咯基、5,6-二氢-4H-呋喃并 [3,2-b] 吡咯基、6,7-二氢-5H-呋喃并 [3,2-b] 吡喃基、5,7-二氢-4H-噻吩并 [2,3-c] 吡喃基、2,3-二氢-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶基、2,3-二氢呋喃并 [2,3-b] 吡啶基、4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶基、4,5,6,7-四氢呋喃并 [3,2-c] 吡啶基、和 4,5,6,7-四氢噻吩并 [3,2-b] 吡啶基、1,2,3,4-四氢-1,6-萘基，其中这些基团用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代。

[0245] 在某些实施方案中， R^e 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代的 6-元杂环基。在某些实施方案中， R^e 是选自哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基、噻烷基、哌嗪基、吗啉基、二噻烷基、二噁烷基和三嗪基的 6-元杂环基，其中这些基团用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代。

[0246] 例如，在某些实施方案中， R^e 是下式的 6-元杂环基：

[0247]

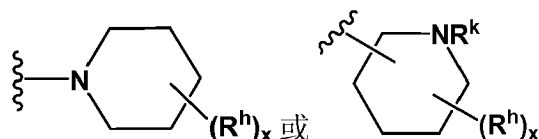


(i-h)

[0248] 其中 W^o 、 W^p 、 W^q 、 W^r 和 W^s 独立地选自 CH_2 、 CHR^h 、 $C(R^h)_2$ 、 NR^k 、O 或 S，且 W^t 是 N、CH、 CR^h ，条件是 W^o 、 W^p 、 W^q 、 W^r 和 W^s 中的至少一个选自 N、 NR^k 、O 或 S，和其中 R^h 和 R^k 是下面和本文中定义的。

[0249] 在某些实施方案中， R^e 是哌啶基。在某些实施方案中， R^e 是例如下式的用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代的哌啶基：

[0250]

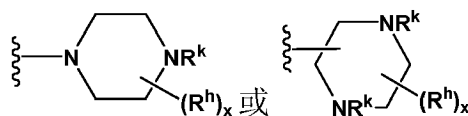


[0251] 其中 x 是 0、1、2、3、4 或 5, 和 R^h 和 R^k 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, R^e 是未取代的哌啶基 (即, 其中 x 是 0)。在某些实施方案中, R^e 是取代的哌啶基 (例如, 其中 x 是 1、2、3、4 或 5)。在某些实施方案中, R^e 是单取代的哌啶基 (即, 其中 x 是 1)。在某些实施方案中, R^e 是二取代的哌啶基 (即, 其中 x 是 2)。在某些实施方案中, R^e 是三取代的哌啶基 (即, 其中 x 是 3)。在某些实施方案中, x 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, x 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, x 是 0 或 1。

[0252] 在某些实施方案中, R^e 是例如式 (i-h) 的 1-哌啶基, 其中 W^t 是 N, 且 W^o 、 W^p 、 W^q 、 W^r 和 W^s 独立地选自 CH_2 、 CHR^h 、 $C(R^h)_2$ 。在某些实施方案中, R^e 是例如式 (i-h) 的 2-哌啶基, 其中 W^o 是 NR^k ; W^p 、 W^q 、 W^r 和 W^s 独立地是 CHR^h 、 $C(R^h)_2$ 或 CH_2 ; 和 W^t 是 CH 或 CR^h 。在某些实施方案中, R^e 是例如式 (i-h) 的 3-哌啶基, 其中 W^p 是 NR^k ; W^o 、 W^q 、 W^r 和 W^s 独立地是 CHR^h 、 $C(R^h)_2$ 或 CH_2 ; 和 W^t 是 CH 或 CR^h 。在某些实施方案中, R^e 是例如式 (i-h) 的 4-哌啶基, 其中 W^q 是 NR^k ; W^o 、 W^p 、 W^r 和 W^s 独立地是 CHR^h 、 $C(R^h)_2$ 或 CH_2 ; 和 W^t 是 CH 或 CR^h 。

[0253] 在某些实施方案中, R^e 是哌嗪基。在某些实施方案中, R^e 是例如下式的用 0、1、2、3 或 4 个 R^h 基团取代的哌嗪基:

[0254]

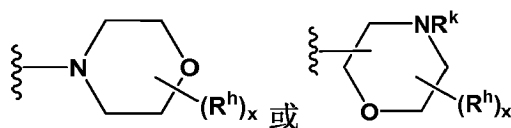


[0255] 其中 x 是 0、1、2、3、4 或 5, 和 R^h 和 R^k 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, R^e 是未取代的哌嗪基 (即, 其中 x 是 0)。在某些实施方案中, R^e 是取代的哌嗪基 (例如, 其中 x 是 1、2、3、4 或 5)。在某些实施方案中, R^e 是单取代的哌嗪基 (即, 其中 x 是 1)。在某些实施方案中, R^e 是二取代的哌嗪基 (即, 其中 x 是 2)。在某些实施方案中, R^e 是三取代的哌嗪基 (即, 其中 x 是 3)。在某些实施方案中, x 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, x 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, x 是 0 或 1。

[0256] 在某些实施方案中, R^e 是例如式 (i-h) 的 1-哌嗪基, 其中 W^t 是 N, W^q 是 NR^k , 且 W^o 、 W^p 、 W^r 和 W^s 独立地选自 CH_2 、 CHR^h 、 $C(R^h)_2$ 。在某些实施方案中, R^e 是例如式 (i-h) 的 2-哌嗪基, 其中 W^o 和 W^r 独立地是 NR^k , 且 W^p 、 W^q 、 W^s 和 W^t 独立地是 CHR^h 、 $C(R^h)_2$ 或 CH_2 ; 和 W^t 是 CH 或 CR^h 。

[0257] 在某些实施方案中, R^e 是吗啉基。在某些实施方案中, R^e 是例如下式的用 0、1、2、3 或 4 个 R^h 基团取代的吗啉基:

[0258]



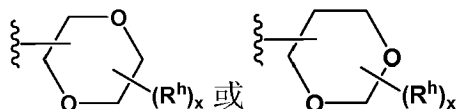
[0259] 其中 x 是 0、1、2、3、4 或 5, 和 R^h 和 R^k 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, R^e 是未取代的吗啉基 (即, 其中 x 是 0)。在某些实施方案中, R^e 是取代的吗啉基 (例如, 其中 x 是 1、2、3、4 或 5)。在某些实施方案中, R^e 是单取代的吗啉基 (即, 其中 x 是 1)。

在某些实施方案中, R^e 是二取代的吗啉基 (即, 其中 x 是 2)。在某些实施方案中, R^e 是三取代的吗啉基 (即, 其中 x 是 3)。在某些实施方案中, x 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, x 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, x 是 0 或 1。

[0260] 在某些实施方案中, R^e 是式 (i-h) 的吗啉基, 其中 W^t 是 N, W^q 是 O, 且 W^o 、 W^p 、 W^r 和 W^s 独立地选自 CH^2 、 CHR^h 、 $C(R^h)_2$ 。

[0261] 在某些实施方案中, R^e 是二噁烷基。在某些实施方案中, R^e 是例如下式的用 0、1、2、3 或 4 个 R^h 基团取代的二噁烷基:

[0262]



[0263] 其中 x 是 0、1、2、3、4 或 5, 和 R^h 和 R^k 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, R^e 是未取代的二噁烷基 (即, 其中 x 是 0)。在某些实施方案中, R^e 是取代的二噁烷基 (例如, 其中 x 是 1、2、3、4 或 5)。在某些实施方案中, R^e 是单取代的二噁烷基 (即, 其中 x 是 1)。在某些实施方案中, R^e 是二取代的二噁烷基 (即, 其中 x 是 2)。在某些实施方案中, R^e 是三取代的二噁烷基 (即, 其中 x 是 3)。在某些实施方案中, x 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, x 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, x 是 0 或 1。

[0264] 在某些实施方案中, R^e 是例如式 (i-h) 的二噁烷基, 其中 W^o 和 W^r 是 O, 且 W^p 、 W^q 、 W^r 和 W^s 独立地是 CHR^h 、 $C(R^h)_2$ 或 CH_2 ; 和 W^t 是 CH 或 CR^h 。

[0265] 式 (i-h) 包括的其他 6-元杂环基 R^e 基团包括单糖, 例如, 选自核糖、阿拉伯糖、木糖、来苏糖、阿洛糖、阿卓糖、葡萄糖、甘露糖、古洛糖、艾杜糖、半乳糖和塔洛糖的吡喃糖苷。

[0266] 在某些实施方案中, R^e 是 C_{3-10} 碳环基。在某些实施方案中, R^e 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代的 C_{3-10} 碳环基。在某些实施方案中, R^e 是用 0、1、2、3 或 4 个 R^h 基团取代的 C_{5-6} 碳环基。在某些实施方案中, R^e 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代的 C_{9-10} 碳环基。

[0267] 示例性 R^e 是 C_{3-10} 碳环基, 包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基和环庚二烯基, 其中这些基团用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代。

[0268] 基团 G 的 R^f

[0269] 如上面一般性定义的, 在某些实施方案中, 其中 G 选自 $-SO_2NR^fR^e$ 、 $-PO_2NR^fR^e$ 、 $-(C=O)NR^fR^e$ 、 $-ONR^fR^e$ 、 $-ONR^f(C=O)R^e$ 、 $-ONR^fSO_2R^e$ 、 $-ONR^fPO_2R^e$ 、 $-ONR^fPO_2OR^e$ 、 $-NR^fSO_2R^e$ 、 $-NR^fPO_2R^e$ 、 $-NR^fPO_2OR^e$ 、 $-OPO_2NR^fR^e$ 、 $-NR^fR^e$ 、 $-NR^f(C=O)R^e$ 、 $-NR^f(C=O)OR^e$ 、 $-O(C=O)NR^fR^e$ 、 $-NR^f(C=NR^f)NR^fR^e$ 、 $-O(C=NR^f)NR^fR^e$ 、 $-NR^f(C=NR^f)OR^e$ 和 $-[N(R^f)_2R^e]^+X^-$, 其中 X 是抗衡离子, 与氮原子连接的每个 R^f 独立地选自 $-H$ 或 C_{1-10} 烷基或氨基保护基, 或 R^e 和 R^f 连接形成 3-14 元杂环基环或 5-14 元杂芳基环。

[0270] 在某些实施方案中, R^f 是 H 或 C_{1-10} 烷基。

[0271] 在某些实施方案中, R^f 是 H。

[0272] 在某些实施方案中, R^f 是 C_{1-10} 烷基。在某些实施方案中, R^f 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代的 C_{1-10} 烷基。示例性 R^f 烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、烯丙基, 和苄基。在某些实施方案中, R^f 是未取代的甲基, 即 $-CH_3$ 。在某些实施方案中, R^f 是未取代的乙基,

即 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

[0273] 在某些实施方案中, R^f 是氨基保护基。例如, 在某些实施方案中, R^f 选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^i$ 、 $-\text{N}(\text{R}^k)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^i$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^k)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^i$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^i$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^k)\text{R}^i$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^k)\text{OR}^i$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^k)\text{N}(\text{R}^k)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^k)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^i$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^i$ 、 $-\text{SOR}^i$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^k)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^i$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^i$ 、 C_{1-10} 烷基 (例如, 芳烷基)、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基和杂芳基独立地用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^m 基团取代, 其中 R^i 、 R^k 、 R^m 是如下面和本文中定义的。

[0274] 然而, 在某些实施方案中, 当 G 是 $-\text{NR}^e\text{R}^f$ 且 R^f 是 $-\text{H}$ 或 C_{1-3} 烷基时, R^e 不是 C_{1-6} 烷基或噻唑基。

[0275] 此外, 在某些实施方案中, 当 G 是 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^f$ 时, R^e 和 R^f 不都是 $-\text{CH}_3$ 。

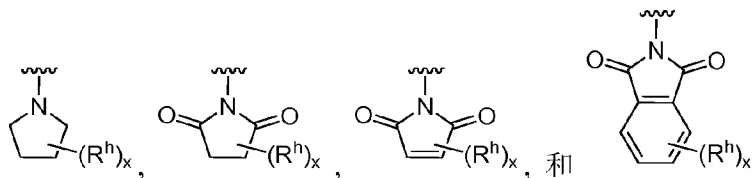
[0276] 可选择地, 在某些实施方案中, R^e 和 R^f 连接形成 3-14 元杂环基环或 5-14 元杂芳基环; 例如, 当 G 是 $-\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^e$ 、 $-\text{PO}_2\text{NR}^f\text{R}^e$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^e$ 、 $-\text{ONR}^f\text{R}^e$ 、 $-\text{OPO}_2\text{NR}^f\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^f\text{R}^e$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^f(\text{C}=\text{NR}^f)\text{NR}^f\text{R}^e$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{NR}^f)\text{NR}^f\text{R}^e$ 和 $-\text{[N(R}^f)_2\text{R}^e]^+\text{X}^-$ 时, 其中 X^- 是抗衡离子。在某些实施方案中, 其中 R^e 和 R^f 连接形成 3-14 元杂环基环或 5-14 元杂芳基环, 杂环基环或杂芳基环用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代, 如下面和本文中定义的。

[0277] 在某些实施方案中, R^e 和 R^f 连接形成 3-14 元杂环基环。在某些实施方案中, R^e 和 R^f 连接形成用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代的 3-14 元杂环基环。在某些实施方案中, R^e 和 R^f 连接形成用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代的 5-10 元杂环基环。在某些实施方案中, R^e 和 R^f 连接形成用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代的 5-8 元杂环基环。在某些实施方案中, R^e 和 R^f 连接形成用 0、1、2 或 3 个 R^h 基团取代的 5-6 元杂环基环。在某些实施方案中, R^e 和 R^f 连接形成用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代的 9-10 元杂环基环。

[0278] 在某些实施方案中, R^e 和 R^f 连接形成杂环基, 所述杂环基选自吡丙啉基、氮杂环丁基、吡咯烷基、二氢吡咯基、吡咯基-2,5-二酮、三唑啉基、氧杂二唑啉基、硫杂二唑啉基、哌啶基、二氢吡啶基、噻烷基、哌嗪基、吗啉基、三嗪基、二氮杂卓基、氧氮杂卓基、硫氮杂卓基、azocanyl、吡啶基、异吡啶基、四氢苯并-噻吩基、四氢吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、吡啶基和邻苯二甲酰亚氨基, 其中这些基团用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代。

[0279] 例如, 在某些实施方案中, R^e 和 R^f 连接形成选自以下基团的 5-元杂环基环:

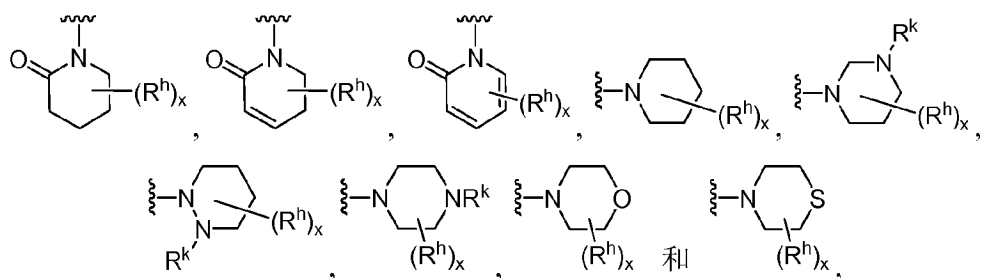
[0280]



[0281] 其中 x 是 0、1、2 或 3, 其中 R^h 和 R^k 是如下面和本文中定义的。

[0282] 在某些实施方案中, R^e 和 R^f 连接形成选自以下基团的 6-元杂环基环:

[0283]



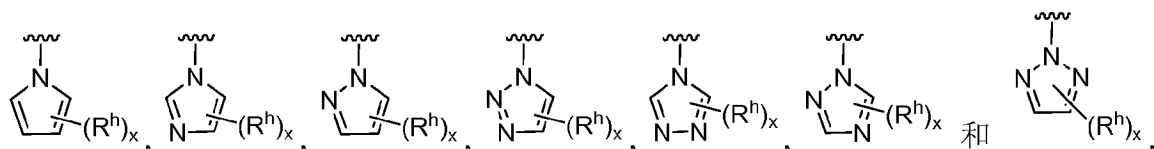
[0284] 其中 x 是 0、1、2 或 3, 其中 R^h 和 R^k 是如下面和本文中定义的。

[0285] 然而, 在某些实施方案中, 当 G 是 $-NR^eR^f$ 时, R^e 和 R^f 不连接形成吡咯烷基、哌啶基或二氮杂卓基环。

[0286] 在某些实施方案中, R^e 和 R^f 连接形成 5-14 元杂芳基环。在某些实施方案中, R^e 和 R^f 连接形成用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代的 5-14 元杂芳基环。在某些实施方案中, R^e 和 R^f 连接形成用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代的 5-10 元杂芳基环。在某些实施方案中, R^e 和 R^f 连接形成用 0、1、2、3 或 4 个 R^h 基团取代的 5-8 元杂芳基环。在某些实施方案中, R^e 和 R^f 连接形成用 0、1、2、3 或 4 个 R^h 基团取代的 5-6 元杂芳基环。在某些实施方案中, R^e 和 R^f 连接形成用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^h 基团取代的 9-10 元杂芳基环。

[0287] 在某些实施方案中, R^e 和 R^f 连接形成选自以下基团的 5- 元杂芳基环：

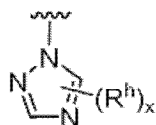
[0288]



[0289] 其中 x 是 0、1 或 2, 和 R^h 和 R^k 是如下面和本文中定义的。

[0290] 然而, 在某些实施方案中, 当 G 是 $-NR^f$ 时, R^e 和 R^f 不连接形成例如下式的 1, 2, 4- 三唑基环：

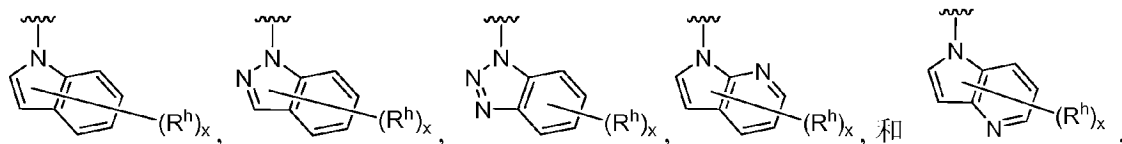
[0291]



[0292] 其中 x 是 0 或 1, 和 R^h 是如下面和本文中定义的。

[0293] 在某些实施方案中, R^e 和 R^f 连接形成选自以下基团的 9- 元杂芳基环 (“5, 6- 双环杂芳基”)：

[0294]



[0295] 其中 x 是 0、1、2 或 3, 和 R^h 和 R^k 是如下面和本文中定义的。

[0296] 基团 G 取代基

[0297] R^h 的实施方案

[0298] 如上面和本文中定义的, 每个 R^h 独立地选自卤素 (氟 ($-F$)、溴 ($-Br$)、氯 ($-Cl$) 和碘 ($-I$))、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^i$ 、 $-ON(R^k)_2$ 、 $-N(R^k)_2$ 、 $-N(R^k)_3X$ 、 $-N(OR^j)$

R^k 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^i$ 、 $-\text{SSR}^j$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^i$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^i$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^i$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^i$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^k)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^k)_2$ 、 $-\text{NR}^k\text{C}(=\text{O})\text{R}^i$ 、 $-\text{NR}^k\text{CO}_2\text{R}^i$ 、 $-\text{NR}^k\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^k)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^k)\text{R}^i$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^k)\text{OR}^i$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^k)\text{R}^i$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^k)\text{OR}^i$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^k)\text{N}(\text{R}^k)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^k)\text{N}(\text{R}^k)_2$ 、 $-\text{NR}^k\text{C}(=\text{NR}^k)\text{N}(\text{R}^k)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^k\text{SO}_2\text{R}^i$ 、 $-\text{NR}^k\text{SO}_2\text{R}^i$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^k)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^i$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^i$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^i$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^i$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^i$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^i)_3$ 、 $-\text{OS}(\text{R}^i)_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^k)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^i$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^i$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^i$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^i$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^i$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^i)_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^i)_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^j)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^k)_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^k)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^k)_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^k)_2$ 、 $-\text{NR}^k\text{P}(=\text{O})(\text{OR})_2$ 、 $-\text{NR}^k\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^k)_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^j)_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^j)_3$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^j)_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^j)_3$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^j)_2$ 、 $-\text{BR}^i(\text{OR}^j)$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-14} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地用0、1、2、3、4或5个 R^m 基团取代；

[0299] 每个 R^i 独立地选自 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地用0、1、2、3、4或5个 R^m 基团取代；

[0300] 每个 R^k 独立地选自氢、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^i$ 、 $-\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^i$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^i$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^i$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^j)\text{OR}^i$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^j)\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^j$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^j$ 、 $-\text{SOR}^i$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^j$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^j$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^i$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^j)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^j)_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基，或与氮原子连接的两个 R^j 基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地用0、1、2、3、4或5个 R^m 基团取代；

[0301] 每个 R^j 独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基，或与氮原子连接的两个 R^j 基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地用0、1、2、3、4或5个 R^m 基团取代；

[0302] 每个 R^m 独立地选自氟($-\text{F}$)、溴($-\text{Br}$)、氯($-\text{Cl}$)、和碘($-\text{I}$)、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^o$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^n)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^n)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^n)_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^o)\text{R}^n$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^o$ 、 $-\text{SSR}^o$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^o$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^o$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^o$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^o$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^n)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^n)_2$ 、 $-\text{NR}^n\text{C}(=\text{O})\text{R}^o$ 、 $-\text{NR}^n\text{CO}_2\text{R}^o$ 、 $-\text{NR}^n\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^n)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^n)\text{OR}^o$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^n)\text{R}^o$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^n)\text{OR}^o$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^n)\text{N}(\text{R}^n)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^n)\text{N}(\text{R}^n)_2$ 、 $-\text{NR}^n\text{C}(=\text{NR}^n)\text{N}(\text{R}^n)_2$ 、 $-\text{NR}^n\text{SO}_2\text{R}^o$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^n)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^o$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^o$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^o$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^o$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^o)_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^o)_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^n)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^o$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^o$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^o$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^o$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^o)_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^o)_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^o)_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14元杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地用0、1、2、3、4或5个 R^p 基团取代，或两个偕 R^m 取代基可以共同形成 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$ ；

[0303] 每个 R^o 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3-10元杂环基和3-10元杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地用0、1、2、3、4或5个 R^p 基团取代；

[0304] 每个 R^n 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基，或与氮原子连接的两个 R^n 基团连接形成3-14

元杂环基或 5-14 元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^p 基团取代;和

[0305] 每个 R^p 独立地是氟 (-F)、溴 (-Br)、氯 (-Cl)、和碘 (-I)、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁₋₆烷基、-ON(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₃X、-NH(C₁₋₆烷基)₂X、-NH₂(C₁₋₆烷基)X、-NH₃X、-N(OC₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基)、-N(OH)(C₁₋₆烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC₁₋₆烷基、-SS(C₁₋₆烷基)、-C(=O)(C₁₋₆烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆烷基)、-OC(=O)(C₁₋₆烷基)、-OCO₂(C₁₋₆烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)(C₁₋₆烷基)、-NHCO₂(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)OC₁₋₆烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=NH)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(NH)NH(C₁₋₆烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NHSO₂(C₁₋₆烷基)、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-SO₂NH(C₁₋₆烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁₋₆烷基、-SO₂OC₁₋₆烷基、-OSO₂C₁₋₆烷基、-SOC₁₋₆烷基、-Si(C₁₋₆烷基)₃、-OSi(C₁₋₆烷基)₃、-C(=S)N(C₁₋₆烷基)₂、C(=S)NH(C₁₋₆烷基)、C(=S)NH₂、-C(O)S(C₁₋₆烷基)、C(=S)SC₁₋₆烷基、-SC(=S)SC₁₋₆烷基、-P(=O)₂(C₁₋₆烷基)、-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₄芳基、3-14 元杂环基、5-14 元杂芳基;或两个偕 R^p 取代基可以共同形成 =O 或 =S;

[0306] 其中 X 是抗衡离子。

[0307] 在某些实施方案中, R^h 选自氟 (-F)、溴 (-Br)、氯 (-Cl)、和碘 (-I)、-CN、-NO₂、-OH、-ORⁱ、-SRⁱ、-SO₂H、-SO₃H、-N(R^k)₂、-N(R^k)₃⁺X、-C(=O)Rⁱ、-CO₂H、-CHO、-CO₂Rⁱ、-OC(O)Rⁱ、-OCO₂Rⁱ、-C(=O)N(R^k)₂、-OC(=O)N(R^k)₂、-NR^kC(=O)Rⁱ、-NR^kCO₂Rⁱ、-NR^kC(=O)N(R^k)₂、-C(=NR^k)Rⁱ、-C(=NR^k)ORⁱ、-OC(=NR^k)Rⁱ、-OC(=NR^k)ORⁱ、-C(=NR^k)N(R^k)₂、-OC(=NR^k)N(R^k)₂、-NR^kC(=NR^k)N(R^k)₂、-C(O)NR^kSO₂Rⁱ、-NR^kSO₂Rⁱ、-SO₂N(R^k)₂、-SO₂Rⁱ、-SO₂ORⁱ、-OSO₂Rⁱ、-S(O)Rⁱ、-OS(O)Rⁱ、-C(=S)N(R^k)₂、-C(=O)SRⁱ、-C(=S)SRⁱ、-SC(S)SRⁱ、-P(=O)₂Rⁱ、-OP(=O)₂Rⁱ、-P(=O)(Rⁱ)₂、-OP(=O)(Rⁱ)₂、-OP(=O)(OR^j)₂、-P(=O)₂N(R^k)₂、-OP(=O)₂N(R^k)₂、-P(=O)(NR^k)₂、-OP(=O)(NR^k)₂、-NR^kP(=O)(OR^j)₂、-NR^kP(=O)(NR^k)₂、-B(OR^j)₂、-BRⁱ(OR^j)、C₁₋₁₀烷基、-C₁₋₁₀全卤代烷基、C₃₋₁₄碳环基、3-14 元杂环基、C₆₋₁₄芳基和 5-14 元杂芳基,其中每个烷基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^m 基团取代;和其中 X 是抗衡离子。

[0308] 在某些实施方案中, R^h 选自氟 (-F)、溴 (-Br)、氯 (-Cl)、和碘 (-I)、-CN、-NO₂、-OH、-ORⁱ、-SRⁱ、-N(R^k)₂、-N(R^k)₃⁺X、-C(=O)Rⁱ、-CO₂Rⁱ、-CO₂H、-OC(=O)Rⁱ、-OCO₂Rⁱ、-C(=O)N(R^k)₂、-OC(=O)N(R^k)₂、-NR^kC(=O)Rⁱ、-NR^kCO₂Rⁱ、-NR^kC(=O)N(R^k)₂、-C(=O)NR^kSO₂Rⁱ、-NR^kSO₂Rⁱ、-SO₂N(R^k)₂、-SO₂Rⁱ、C₁₋₁₀烷基、C₆芳基和 5-6 元杂芳基,其中每个烷基、芳基和杂芳基独立地用 0、1、2、3 或 4 个 R^m 基团取代;和其中 X 是抗衡离子。

[0309] 在某些实施方案中, R^h 是 -ORⁱ, 例如, 选自 -OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CF₃、-OiPr 和 -OnBu。

[0310] 在某些实施方案中, R^h 是 -SRⁱ, 例如, 选自 -SCH₃。

[0311] 在某些实施方案中, R^h 是 -N(R^k)₂ 或 -N(R^k)₃⁺X, 例如, 选自 -NH₂ 和 -NH₃⁺X。

- [0312] 在某些实施方案中, R^h 是 $-C(=O)R^i$, 例如, 选自 $-C(=O)CH_3$ 。
- [0313] 在某些实施方案中, R^h 是 $-CO_2R^i$, 例如, 选自 $-CO_2CH_3$ 。
- [0314] 在某些实施方案中, R^h 是 $-C(=O)N(R^k)_2$, 例如, 选自
- [0315] $-C(=O)NHOH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)NHCH_2CF_3$ 、 $-C(=O)NH(CH_2)_{16}NH_3^+X$ 、 $-C(=O)NHCH_2C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NHCH_2C(=O)OH$ 和 $-C(=O)NHCH_2CH_2OH$ 。
- [0316] 在某些实施方案中, R^h 是 $-OC(=O)R^i$, 例如, 选自 $-OC(=O)CH_3$ 。
- [0317] 在某些实施方案中, R^h 是 $-OCO_2R^i$, 例如, 选自 $-OCO_2CH_3$ 。
- [0318] 在某些实施方案中, R^h 是 $-OC(=O)N(R^k)_2$, 例如, 选自 $-OC(=O)NH_2$ 。
- [0319] 在某些实施方案中, R^h 是 $-NR^kC(=O)R^i$, 例如, 选自 $-NHC(=O)CH_3$ 。
- [0320] 在某些实施方案中, R^h 是 $-NR^kCO_2R^i$, 例如, 选自 $-NHC(=O)OCH_3$ 和 $-NHC(=O)OtBu$ 。
- [0321] 在某些实施方案中, R^h 是 $-NR^kC(=O)N(R^k)_2$, 例如, 选自 $-NHC(=O)NH_2$ 。
- [0322] 在某些实施方案中, R^h 是 $-C(=O)NR^kSO_2R^i$, 例如, 选自 $-C(=O)NHSO_2CH_3$ 、 $-C(=O)NHSO_2CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)NHSO_2C_5H_9$ 和 $-C(=O)NHSO_2iBu$ 。
- [0323] 在某些实施方案中, R^h 是 $-NR^kSO_2R^i$, 例如, 选自 $-NHSO_2CH_3$ 。
- [0324] 在某些实施方案中, R^h 是 $-SO_2N(R^k)_2$, 例如, 选自 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 。
- [0325] 在某些实施方案中, R^h 是 $-SO_2R^i$, 例如, 选自 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_2CH_3$ 、 $-SO_2C_5H_9$ 和 $-SO_2iBu$ 。
- [0326] 在某些实施方案中, R^h 是 C_{1-10} 烷基, 例如, 选自 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-iPr$ 、 $-nBu$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CO_2Me$ 、 $-CH_2CH_2CO_2H$ 和 $-CH_2CH_2CO_2NH_2$ 。
- [0327] 在某些实施方案中, R^h 选自 $-C(=O)R^i$ 、 $-CO_2H$ 和 $-SO_2R^i$ 。在某些实施方案中, R^h 是 $-C(=O)R^i$ 。在某些实施方案中, R^h 是 $-SO_2R^i$ 。在某些实施方案中, R^h 是 $-CO_2H$ 或 $-SO_2CH_3$ 。在某些实施方案中, R^h 是 $-CO_2H$ 。在某些实施方案中, R^h 是 $-SO_2CH_3$ 。
- [0328] 在某些实施方案中, 每个 R^h 独立地选自氟 ($-F$)、溴 ($-Br$)、氯 ($-Cl$)、碘 ($-I$)、 $-NH_2$ 、 $-NH_3^+X$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_2CH_3$ 、 $-SO_2C_5H_9$ 、 $-SO_2iBu$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NHSO_2CH_3$ 、 $-C(=O)NHSO_2CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)NHSO_2C_5H_9$ 、 $-C(=O)NHSO_2iBu$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-OC(=O)CH_3$ 、 $-OCO_2CH_3$ 、 $-C(=O)NHOH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)NHCH_2CF_3$ 、 $-C(=O)NH(CH_2)_{16}NH_3^+X$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-NHC(=O)OCH_3$ 、 $-NHC(=O)OtBu$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-iPr$ 、 $-nBu$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OiPr$ 、 $-OnBu$ 、 $-CH_2CH_2CO_2Me$ 、 $-CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2CO_2NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_2C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NHCH_2C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NHCH_2CH_2OH$ 、用 0、1 或 2 个 R^m 基团取代的 C_6 芳基和用 0、1 或 2 个 R^m 基团取代的 5-6 元杂芳基; 和其中 X 是抗衡离子。
- [0329] 在某些实施方案中, R^h 是用 0、1 或 2 个 R^m 基团取代的 C_6 芳基 (例如, 苯基)。在某些实施方案中, R^h 是用 1 个 R^m 基团取代的 C_6 芳基 (例如, 苯基), 和 R^m 是 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_2CH_3$ 和 $-C(=O)NH_2$ 。
- [0330] 在某些实施方案中, R^h 是用 0、1 或 2 个 R^m 基团取代的 5-6 元杂芳基。在某些实施方案中, R^h 是用 0、1 或 2 个 R^m 基团取代的 5 元杂芳基。示例性 5 元杂芳基 R^h 基团包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑

基、噁二唑基、噻二唑基和四唑基,其中这些基团用 0 或 1 个 R^m 基团取代。在某些实施方案中, R^h 是选自吡唑基和噁二唑基的 5 元杂芳基,其中这些基团用 0 或 1 个 R^m 基团取代。

[0331] R^i 的实施方案

[0332] 在某些实施方案中,每个 R^i 独立地选自 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基,其中每个烷基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基是未取代的。

[0333] 在某些实施方案中, R^i 是未取代的 C_{1-10} 烷基。在某些实施方案中, R^i 是 C_{1-10} 全卤代烷基。在某些实施方案中, R^i 是未取代的 C_{2-10} 烯基。在某些实施方案中, R^i 是未取代的 C_{2-10} 炔基。在某些实施方案中, R^i 是未取代的 C_{3-10} 碳环基。在某些实施方案中, R^i 是未取代的 3-14 元杂环基。在某些实施方案中, R^i 是未取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中, R^i 是未取代的 5-14 元杂芳基。

[0334] R^m 的实施方案

[0335] 在某些实施方案中,每个 R^m 独立地选自氟 (-F)、溴 (-Br)、氯 (-Cl)、和碘 (-I)、-CN、-NO₂、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^o、-ON(Rⁿ)₂、-N(Rⁿ)₂、-N(Rⁿ)₃⁺X⁻、-N(OR^o)Rⁿ、-SH、-SR^o、-SSR^o、-C(=O)R^o、-CO₂H、-CO₂R^o、-OC(=O)R^o、-OCO₂R^o、-C(=O)N(Rⁿ)₂、-OC(=O)N(Rⁿ)₂、-NRⁿC(=O)R^o、-NRⁿC(=O)N(Rⁿ)₂、-C(=NRⁿ)OR^o、-OC(=NRⁿ)R^o、-OC(=NRⁿ)OR^o、-C(=NRⁿ)N(Rⁿ)₂、-OC(=NRⁿ)N(Rⁿ)₂、-NRⁿC(=NRⁿ)N(Rⁿ)₂、-NRⁿSO₂R^o、-SO₂N(Rⁿ)₂、-SO₂R^o、-SO₂OR^o、-OSO₂R^o、-S(=O)R^o、-C(=S)N(Rⁿ)₂、-C(=O)SR^o、-C(=S)SR^o、-SC(=S)SR^o、-P(=O)₂R^o、-P(=O)(R^o)₂、-OP(=O)(R^o)₂、-OP(=O)(OR^o)₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{3-10} 碳环基、3-14 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^p 基团取代。

[0336] 在某些实施方案中,每个 R^m 独立地选自氟 (-F)、溴 (-Br)、氯 (-Cl)、和碘 (-I)、-CN、-NO₂、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^o、-ON(Rⁿ)₂、-N(Rⁿ)₂、-N(Rⁿ)₃⁺X⁻、-N(OR^o)Rⁿ、-SH、-SR^o、-SSR^o、-C(=O)R^o、-CO₂H、-CO₂R^o、-OC(=O)R^o、-OCO₂R^o、-C(=O)N(Rⁿ)₂、-OC(=O)N(Rⁿ)₂、-NRⁿC(=O)R^o、-NRⁿC(=O)N(Rⁿ)₂、-C(=NRⁿ)OR^o、-OC(=NRⁿ)R^o、-OC(=NRⁿ)OR^o、-C(=NRⁿ)N(Rⁿ)₂、-OC(=NRⁿ)N(Rⁿ)₂、-NRⁿC(=NRⁿ)N(Rⁿ)₂、-NRⁿSO₂R^o、-SO₂N(Rⁿ)₂、-SO₂R^o、-SO₂OR^o、-OSO₂R^o、-S(=O)R^o、-C(=S)N(Rⁿ)₂、-C(=O)SR^o、-C(=S)SR^o、-SC(=S)SR^o、-P(=O)₂R^o、-P(=O)(R^o)₂、-OP(=O)(R^o)₂、-OP(=O)(OR^o)₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{3-10} 碳环基、3-14 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基。

[0337] 在某些实施方案中, R^m 选自氟 (-F)、溴 (-Br)、氯 (-Cl)、和碘 (-I)、-NH₂、-NH₃⁺X⁻、-CN、-NO₂、-SO₂CH₃、-SO₂CH₂CH₃、-SO₂C₅H₉、-SO₂iBu、-SO₂NH₂、-SO₂N(CH₃)₂、-C(=O)NHSO₂CH₃、-C(=O)NHSO₂CH₂CH₃、-C(=O)NHSO₂C₅H₉、-C(=O)NHSO₂iBu、-C(=O)CH₃、-CO₂H、-CO₂CH₃、-OC(=O)CH₃、-OCO₂CH₃、-C(=O)NHOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)NHCH₂CH₃、-C(=O)NHCH₂CF₃、-C(=O)NH(CH₂)₁₋₆NH₃⁺X⁻、-OC(O)NH₂、-NHC(=O)CH₃、-NHC(=O)OCH₃、-NHC(=O)OtBu、-NHC(=O)NH₂、-NHSO₂CH₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-iPr、-nBu、-CF₃、-OH、-OC₂H₅、-OCF₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CF₃、-OiPr、-OnBu、-CH₂CH₂CO₂Me、-CH₂CH₂CO₂H、-CH₂CH₂CO₂NH₂、-C(=O)NHCH₂C(=O)OCH₃、-C(=O)NHCH₂C(=O)OH 和 -C(=O)NHCH₂CH₂OH。

[0338] R^k 的实施方案

[0339] 如上面和本文中定义的,每个 R^k 独立地选自 -H、-OH、-ORⁱ、-N(R^k)₂、-C(=O)

R^i 、 $-C(=O)N(R^k)_2$ 、 $-CO_2R^i$ 、 $-SO_2R^i$ 、 $-C(=NR^k)R^i$ 、 $-C(=NR^k)OR^i$ 、 $-C(=NR^k)N(R^k)_2$ 、 $-SO_2N(R^k)_2$ 、 $-SO_2R^i$ 、 $-SO_2OR^i$ 、 $-SOR^i$ 、 $-C(=S)N(R^k)_2$ 、 $-C(=O)SR^i$ 、 $-C(=S)Sri$ 、 C_{1-10} 烷基（例如，芳烷基）、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基和杂芳基独立地用0、1、2、3、4或5个 R^m 基团取代，其中 R^i 、 R^k 、 R^m 是如上面和本文中定义的。

[0340] 在某些实施方案中，每个 R^k 独立地选自 $-H$ 、 $-C(=O)R^i$ 、 $-C(=O)OR^i$ 、 $-SO_2R^i$ 或 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中，每个 R^k 独立地选自 $-H$ 或 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中，每个 R^k 独立地选自 $-H$ 和 $-CH_3$ 。在某些实施方案中，每个 R^k 独立地选自 $-H$ 。在某些实施方案中，每个 R^k 独立地选自 $-CH_3$ 。

[0341] 基团 R^a 、 R^b 和 R^c

[0342] 如上面一般性定义的，其中 R^d 是基团 $-L-Z$ ，每个 R^a 、 R^b 和 R^c 独立地选自 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 全卤代烷基。

[0343] 在某些实施方案中，每个 R^a 、 R^b 和 R^c 独立地选自 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 全卤代烷基。在某些实施方案中，每个 R^a 、 R^b 和 R^c 独立地选自 $-H$ 、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 全卤代烷基。在某些实施方案中，每个 R^a 、 R^b 和 R^c 独立地选自 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 和 $-CF_3$ 。在某些实施方案中，每个 R^a 、 R^b 和 R^c 独立地选自 $-H$ 、 $-CH_3$ 和 $-CF_3$ 。

[0344] 在某些实施方案中， R^a 和 R^b 是 H ，且 R^c 选自 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 全卤代烷基。在某些实施方案中， R^a 和 R^b 是 H ，且 R^c 选自 $-CH_3$ 和 $-CF_3$ 。在某些实施方案中， R^a 和 R^b 是 H ，且 R^c 是 $-CH_3$ 。在某些实施方案中， R^a 和 R^b 是 H ，且 R^c 是 $-CF_3$ 。

[0345] 在某些实施方案中， R^b 和 R^c 是 H ，且 R^a 选自 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 全卤代烷基。在某些实施方案中， R^b 和 R^c 是 H ，且 R^a 选自 $-CH_3$ 和 $-CF_3$ 。在某些实施方案中， R^b 和 R^c 是 H ，且 R^a 是 $-CH_3$ 。在某些实施方案中， R^b 和 R^c 是 H ，且 R^a 是 $-CF_3$ 。

[0346] 在某些实施方案中，每个 R^a 、 R^b 和 R^c 独立地选自 H 、 $-CH_3$ 和 $-CF_3$ 。在某些实施方案中，每个 R^a 、 R^b 和 R^c 独立地选自 H 或 $-CH_3$ 。在某些实施方案中，每个 R^a 、 R^b 和 R^c 是 H 。

[0347] 基团 R^d

[0348] 如上面一般性定义的，在某些实施方案中， R^d 是基团 $-L-Z$ ，

[0349] 其中 L 是共价键或二价 C_{1-6} 烃基，其中 L 的1个、2个或3个亚甲基单元任选且独立地用一个或多个氧、硫或氮原子代替，和

[0350] Z 选自 C_{6-10} 芳基、3-14元杂环基或5-14元杂芳基。

[0351] R^d 的基团 L

[0352] 如上面一般性定义的， L 是共价键或二价 C_{1-6} 烃基，其中 L 的1个、2个或3个亚甲基单元任选且独立地用一个或多个氧、硫或氮原子代替。

[0353] 在某些实施方案中， L 是共价键。

[0354] 在某些实施方案中， L 是二价 C_{1-6} 烃基，其中 L 的1个、2个或3个亚甲基单元任选且独立地用一个或多个氧（ $-O-$ ）、硫（ $-S-$ ）或氮（例如， $-NR^1-$ ）原子代替。

[0355] 在某些实施方案中， L 是二价 C_{1-6} 烃基，其中 L 的1个、2个或3个亚甲基单元任选且独立地用一个或多个氧（ $-O-$ ）原子代替。

[0356] 在某些实施方案中， L 是二价 C_{1-6} 烃基，其中 L 的1个、2个或3个亚甲基单元任选且独立地用一个或多个硫（ $-S-$ ）原子代替。

[0357] 在某些实施方案中, L 是二价 C_{1-6} 烷基, 其中 L 的 1 个、2 个或 3 个亚甲基单元任选且独立地用一个或多个氮 ($-NR^1-$) 原子代替。然而, 在某些实施方案中, 当 L 是包括 1 个、2 个或 3 个氮原子的二价 C_{1-6} 烷基时, L 是未取代的二价 C_{1-6} 烷基, 且 L 不是基团 $-CH_2NR^1$, 其中 R^1 是 H、 C_{1-6} 烷基或氨基保护基。

[0358] 在某些实施方案中, L 是二价 C_{1-6} 烷基, 其中 L 的 1 个亚甲基单元任选且独立地用氧、硫或氮原子代替。在某些实施方案中, L 是二价 C_{1-6} 烷基, 其中 L 的 1 个亚甲基单元任选且独立地用氧原子代替。在某些实施方案中, L 是二价 C_{1-6} 烷基, 其中 L 的 1 个亚甲基单元任选且独立地用硫原子代替。在某些实施方案中, L 是二价 C_{1-6} 烷基, 其中 L 的 1 个亚甲基单元任选且独立地用氮原子代替。

[0359] 在 L 的某些实施方案中, 二价 C_{1-6} 烷基是未取代的二价 C_{1-6} 烷基。在 L 的某些实施方案中, 二价 C_{1-6} 烷基含有 1 个氧、硫或氮原子。在某些实施方案中, 二价 C_{1-6} 烷基是未取代的二价 C_{1-6} 烷基 (例如, 未取代的二价 C_{1-6} 烷基)。

[0360] 例如, 在某些实施方案中, L 是未取代的二价 C_{1-6} 烷基, 其中 L 的 1 个亚甲基单元用氧、硫或氮原子代替。在某些实施方案中, L 是未取代的二价 C_{1-6} 烷基, 其中 L 的 1 个亚甲基单元用氧原子代替。在某些实施方案中, L 是未取代的二价 C_{1-6} 烷基, 其中 L 的 1 个亚甲基单元用硫原子代替。在某些实施方案中, L 是未取代的二价 C_{1-6} 烷基, 其中 L 的 1 个亚甲基单元用氮原子代替。然而, 在某些实施方案中, 当 L 是未取代的二价 C_{1-6} 烷基时, L 不是基团 $-CH_2NR^1$, 其中 R^1 是 H、 C_{1-6} 烷基或氨基保护基。

[0361] 在某些实施方案中, L 是二价 C_{1-6} 烷基, 其中 L 的 1 个亚甲基单元用氧、硫或氮原子代替, 例如, L 选自氧 ($-O-$)、硫 ($-S-$) 或氮 (例如, $-NR^1-$)。在某些实施方案中, L 是氧 ($-O-$)。在某些实施方案中, L 是硫 ($-S-$)。在某些实施方案中, L 是氮 (例如, $-NR^1-$)。

[0362] 在某些实施方案中, L 选自 $-(C(R^{10})_2)_m-$ 、 $-(C(R^{11})_2)_m-O-(C(R^{12})_2)_n-$ 、 $-(C(R^{11})_2)_m-S-(C(R^{12})_2)_n-$ 或 $-(C(R^{11})_2)_m-NR^1-(C(R^{12})_2)_n-$, 其中 m 和 n 独立地是 0、1、2、3、4、5 或 6, 和每个 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自 H、卤素或 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, 每个 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 是 $-H$ 。

[0363] 在某些实施方案中, L 是 $-(C(R^{10})_2)_m-$ 。在某些实施方案中, L 选自 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 和 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 。

[0364] 在某些实施方案中, L 是 $-(C(R^{11})_2)_m-O-(C(R^{12})_2)_n-$ 。在某些实施方案中, L 选自 $-O-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2-$ 和 $-CH_2CH_2OCH_2-$ 。

[0365] 在某些实施方案中, L 是 $-(C(R^{11})_2)_m-S-(C(R^{12})_2)_n-$ 。在某些实施方案中, L 选自 $-S-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-SCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2S-$ 、 $-SCH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2S-$ 、 $-CH_2SCH_2CH_2-$ 和 $-CH_2CH_2SCH_2-$ 。

[0366] 在某些实施方案中, L 是 $-(C(R^{11})_2)_m-NR^1-(C(R^{12})_2)_n-$ 。在某些实施方案中, L 选自 $-NR^1-$ 、 $-CH_2NR^1-$ 、 $-NR^1CH_2-$ 、 $-NR^1CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NR^1-$ 、 $-NR^1CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NR^1-$ 、 $-CH_2NR^1CH_2CH_2-$ 和 $-CH_2CH_2NR^1CH_2-$, 其中 R^1 选自 H、 C_{1-6} 烷基或氨基保护基。

[0367] 在某些实施方案中, R^1 选自 H 或 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^1 是氢。在某些实施方案中, R^1 是 $-CH_3$ 。

[0368] 其中 R^d 的基团 Z 是芳基的实施方案

[0369] 如上面一般性定义的, 在某些实施方案中, Z 是 C_{6-14} 芳基。

[0370] 在某些实施方案中, Z 是 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中, Z 是 C_{6-14} 芳基。在某些实

实施方案中, Z 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{15} 基团取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中, Z 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{15} 基团取代的 C_6 芳基 (例如, 苯基)。在某些实施方案中, Z 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{15} 基团取代的 C_{10} 芳基 (例如, 萘基)。

[0371] 在某些实施方案中, Z 是苯基。在某些实施方案中, Z 是用 0、1、2、3 或 4 个 R^{15} 基团取代的苯基。在某些实施方案中, Z 是用 0、1、2 或 3 个 R^{15} 基团取代的苯基。在某些实施方案中, Z 是用 0、1 或 2 个 R^{15} 基团取代的苯基。在某些实施方案中, Z 是用 0 或 1 个 R^{15} 基团取代的苯基。在某些实施方案中, Z 是二取代的苯基 (即, 用 2 个 R^{15} 基团取代)。在某些实施方案中, Z 是单取代的苯基 (即, 用 1 个 R^{15} 基团取代)。在某些实施方案中, Z 是未取代的苯基 (即, 用 0 个 R^{15} 基团取代)。

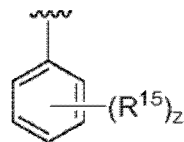
[0372] 在某些实施方案中, Z 是用至少一个邻 R^{15} 基团取代的苯基。在某些实施方案中, Z 是用至少一个间 R^{15} 基团取代的苯基。在某些实施方案中, Z 是用至少一个对 R^{15} 基团取代的苯基。

[0373] 在某些实施方案中, Z 是用 1 个邻 R^{15} 基团取代的单取代的苯基。在某些实施方案中, Z 是用 1 个间 R^{15} 基团取代的单取代的苯基。在某些实施方案中, Z 是用 1 个对 R^{15} 基团取代的单取代的苯基。

[0374] 在某些实施方案中, Z 是用邻 R^{15} 基团和间 R^{15} 基团取代的二取代的苯基。在某些实施方案中, Z 是用邻 R^{15} 基团和对 R^{15} 基团取代的二取代的苯基。在某些实施方案中, Z 是用间 R^{15} 基团和对 R^{15} 基团取代的二取代的苯基。在某些实施方案中, Z 是用 2 个间 R^{15} 基团取代的二取代的苯基。

[0375] 在某些实施方案中, Z 是下式的苯基:

[0376]

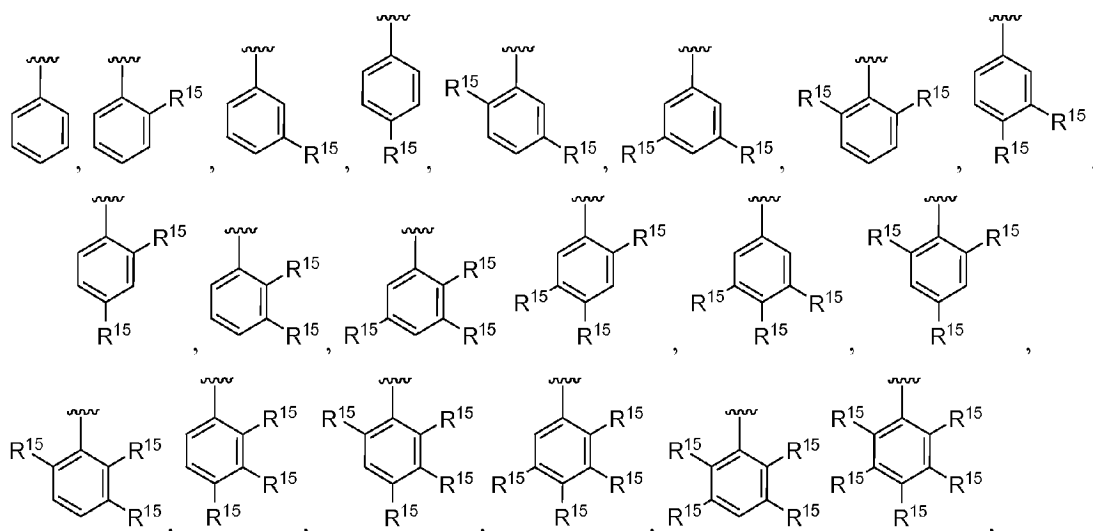


(ii-a)

[0377] 其中 z 是 0、1、2、3、4 或 5, 和 R^{15} 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, z 是 0、1、2、3 或 4。在某些实施方案中, z 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, z 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, z 是 0 或 1。在某些实施方案中, z 是 3。在某些实施方案中, Z 是二取代的苯基 (即, 其中 z 是 2)。在某些实施方案中, Z 是单取代的苯基 (即, 其中 z 是 1)。在某些实施方案中, Z 是未取代的苯基 (即, 其中 z 是 0)。

[0378] 例如, 在某些实施方案中, Z 是下式中任一个的取代或未取代的苯基:

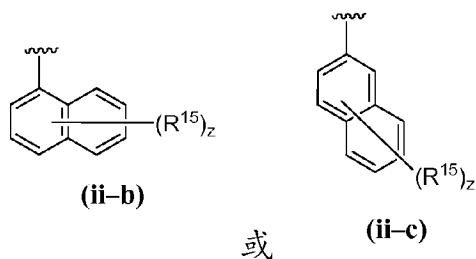
[0379]



[0380] 其中 R^{15} 是如下面和本文中定义的。

[0381] 在某些实施方案中, Z 是萘基。在某些实施方案中, Z 是下式中任一个的萘基:

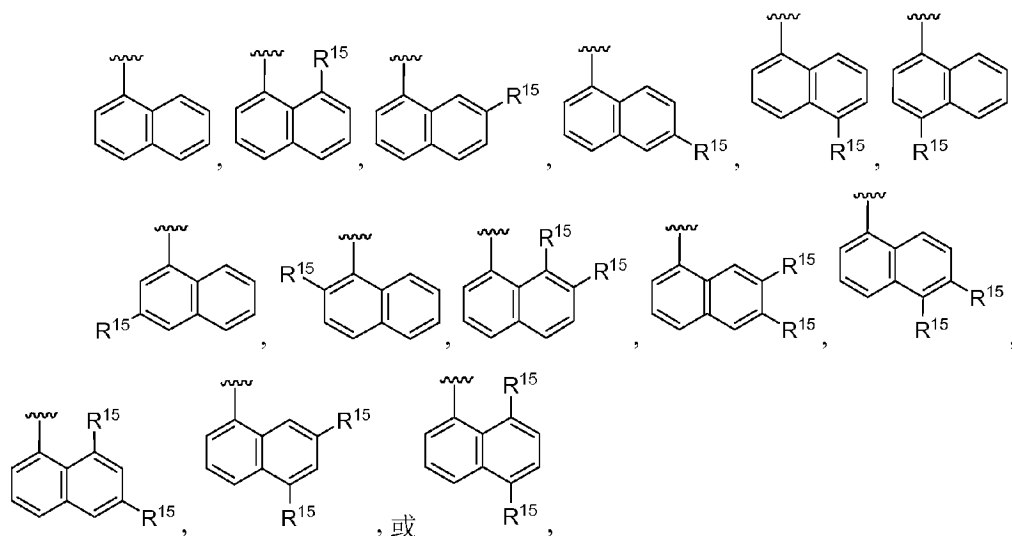
[0382]



[0383] 其中 z 是 0、1、2、3、4 或 5, 和 R^{15} 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, z 是 0、1、2、3 或 4。在某些实施方案中, z 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, z 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, z 是 0 或 1。在某些实施方案中, Z 是三取代的萘基 (即, 其中 z 是 3)。在某些实施方案中, Z 是二取代的萘基 (即, 其中 z 是 2)。在某些实施方案中, Z 是单取代的萘基 (即, 其中 z 是 1)。在某些实施方案中, Z 是未取代的萘基 (即, 其中 z 是 0)。

[0384] 例如, 在某些实施方案中, Z 是下式中任一个的取代或未取代的 1-萘基:

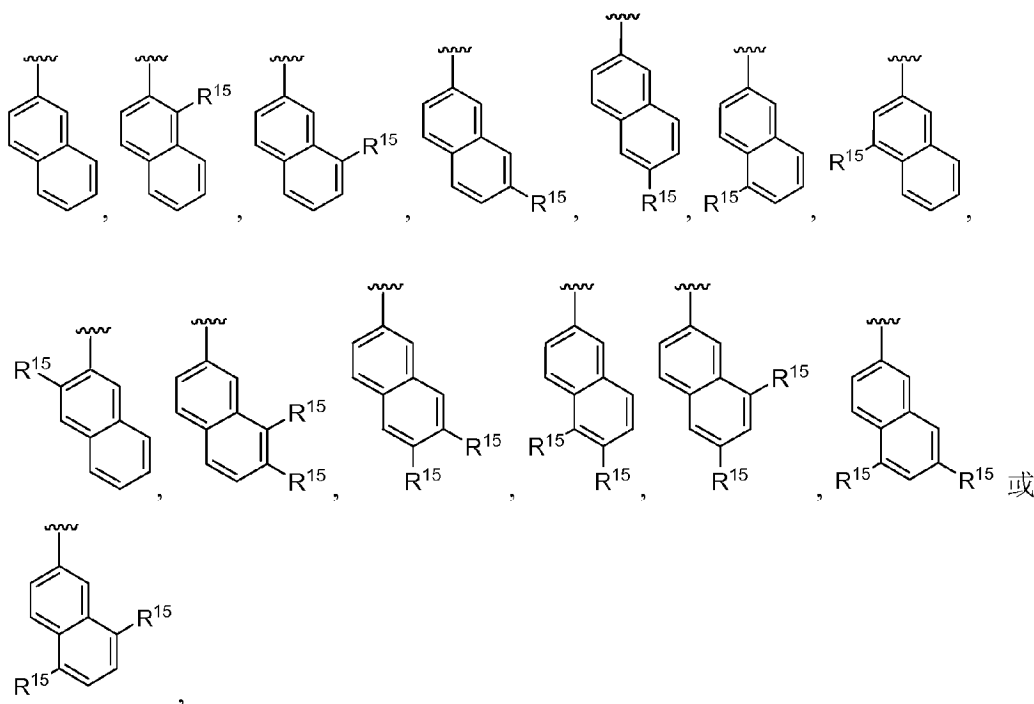
[0385]



[0386] 其中 R^{15} 是如下面和本文中定义的。

[0387] 在某些实施方案中, Z 是下式中任一个的取代或未取代的 2-萘基:

[0388]



[0389] 其中 R^{15} 是如下面和本文中定义的。

[0390] 其中 R^d 的基团 Z 是杂环基或杂芳基的实施方案

[0391] 如上面一般性定义的, 在某些实施方案中, Z 选自 3-14 元杂环基和 5-14 元杂芳基。

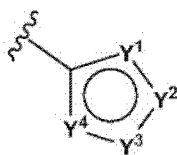
[0392] 在某些实施方案中, Z 是 5-14 元杂芳基。在某些实施方案中, Z 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{15} 基团取代的 5-10 元杂芳基。在某些实施方案中, Z 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{15} 基团取代的 5-8 元杂芳基。在某些实施方案中, Z 是用 0、1、2、3 或 4 个 R^{15} 基团取代的 5-6 元杂芳基。在某些实施方案中, Z 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{15} 基团取代的 9-10 元杂芳基。

[0393] 示例性 Z 杂芳基包括但不限于吡咯基、呋喃基和噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基 (例如, 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、哒嗪基 (例如, 3-哒嗪基、4-哒嗪基)、嘧啶基 (例如, 2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基)、吡嗪基、三嗪基、四嗪基、azepinyl、oxepinyl、thiepinyl、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吲哚嗪基、嘌呤基、茶啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基、喹唑啉基、菲啶基、二苯并呋喃基、呋唑基、吡啶基、吩噻嗪基、吩噁嗪基和吩嗪基, 其中这些基团用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{15} 基团取代。

[0394] 在某些实施方案中, Z 是用 0、1、2 或 3 个 R^{15} 基团取代的 5-元杂芳基。在某些实施方案中, Z 是选自吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基和四唑基的 5-元杂芳基, 其中这些基团用 0、1、2 或 3 个 R^{15} 基团取代。

[0395] 例如, 在某些实施方案中, Z 是下式的 5-元杂芳基:

[0396]



(ii-d)

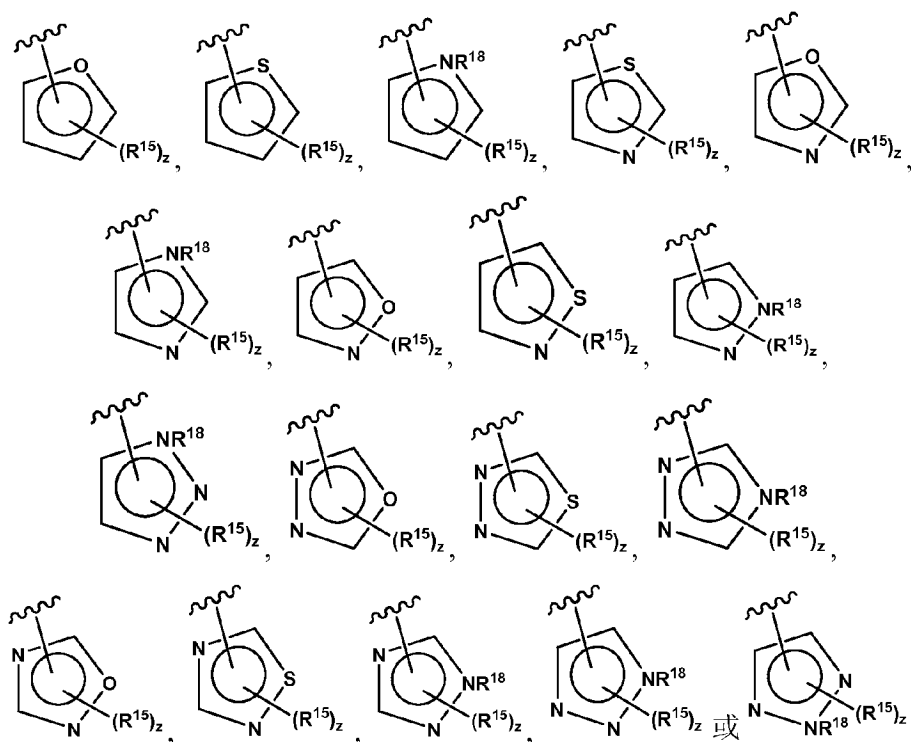
[0397] 其中 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 独立地选自 CH、 CR^{15} 、O、S、N 或 NR^{18} ，条件是 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 中的至少一个选自 O、S、N 或 NR^{18} ，和其中 R^{15} 和 R^{18} 是下面和本文中定义的。

[0398] 在上式 (ii-d) 的某些实施方案中， Y^1 是 O、S 或 NR^{18} ，且 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 独立地选自 CH、 CR^{15} 或 N。在上式 (ii-d) 的某些实施方案中， Y^1 是 O、S 或 NR^{18} ，且 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 独立地选自 CH 或 CR^{15} 。在上式 (ii-d) 的某些实施方案中， Y^1 是 O、S 或 NR^{18} ， Y^3 是 N，且 Y^2 和 Y^4 独立地选自 CH 或 CR^{15} 。在上式 (ii-d) 的某些实施方案中， Y^1 是 S， Y^3 是 N，且 Y^2 和 Y^4 是 CH 或 CR^{15} 。在上式 (ii-d) 的某些实施方案中， Y^1 是 S， Y^3 是 N， Y^2 是 CR^{15} ，且 Y^4 是 CH。在上式 (ii-d) 的某些实施方案中， Y^1 是 S，且 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 是 CH 或 CR^{15} 。

[0399] 在上式 (ii-d) 的某些实施方案中， Y^2 是 O、S 或 NR^{18} ，且 Y^1 、 Y^3 和 Y^4 独立地选自 CH、 CR^{15} 或 N。在上式 (ii-d) 的某些实施方案中， Y^2 是 O、S 或 NR^{18} ，且 Y^1 、 Y^3 和 Y^4 独立地选自 CH 或 CR^{15} 。在上式 (ii-d) 的某些实施方案中， Y^2 是 O、S 或 NR^{18} ， Y^4 是 N，且 Y^1 和 Y^3 独立地选自 CH 或 CR^{15} 。

[0400] 在某些实施方案中，Z 是下式中任一个的 5-元杂芳基：

[0401]

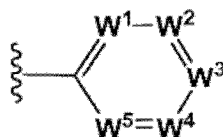


[0402] 其中 z 是 0、1 或 2，和 R^{15} 和 R^{18} 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中，Z 是未取代的 5-元杂芳基（即，其中 z 是 0）。在某些实施方案中，Z 是取代的 5-元杂芳基（例如，其中 z 是 1 或 2）。在某些实施方案中，Z 是单取代的 5-元杂芳基（即，其中 z 是 1）。在某些实施方案中，Z 是二取代的 5-元杂芳基（即，其中 z 是 2）。在某些实施方案中， z 是 0、1 或 2。在某些实施方案中， z 是 0 或 1。

[0403] 在某些实施方案中, Z 是用 0、1、2、3 或 4 个 R^h 基团取代的 6- 元杂芳基。在某些实施方案中, Z 是选自吡啶基 (例如, 2- 吡啶基、3- 吡啶基、4- 吡啶基)、哒嗪基 (例如, 3- 哒嗪基、4- 哒嗪基)、嘧啶基 (例如, 2- 嘧啶基、4- 嘧啶基、5- 嘧啶基)、吡嗪基、三嗪基和四嗪基的 6- 元杂芳基, 其中这些基团用 0、1、2、3 或 4 个 R^{15} 基团取代。

[0404] 例如, 在某些实施方案中, Z 是下式的 6- 元杂芳基:

[0405]

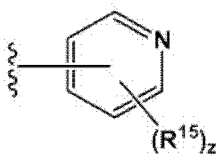


(ii-e)

[0406] 其中 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 和 W^5 独立地选自 CH、 CR^{15} 或 N, 条件是 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 和 W^5 中的至少一个是 N, 和其中 R^{15} 是如下面和本文中定义的。

[0407] 在某些实施方案中, Z 是吡啶基。在某些实施方案中, Z 是用 0、1、2、3 或 4 个 R^{15} 基团取代的吡啶基。例如, 在某些实施方案中, Z 是下式的吡啶基:

[0408]

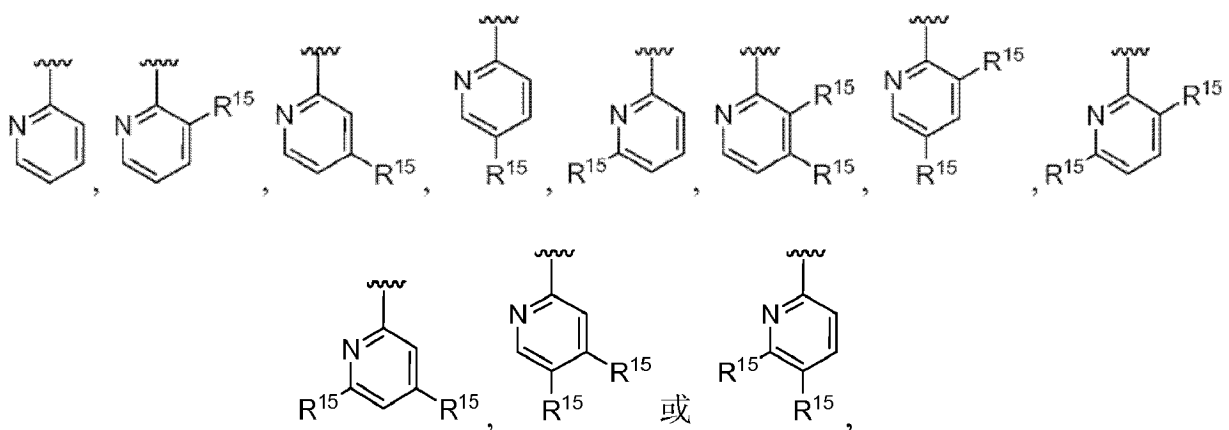


[0409] 其中 z 是 0、1、2、3 或 4, 和 R^{15} 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, Z 是未取代的吡啶基 (即, 其中 z 是 0)。在某些实施方案中, Z 是取代的吡啶基 (例如, 其中 z 是 1、2、3 或 4)。在某些实施方案中, Z 是单取代的吡啶基 (即, 其中 z 是 1)。在某些实施方案中, Z 是二取代的吡啶基 (即, 其中 z 是 2)。在某些实施方案中, Z 是三取代的吡啶基 (即, 其中 z 是 3)。在某些实施方案中, z 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, z 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, z 是 0 或 1。

[0410] 在某些实施方案中, Z 是例如式 (ii-e) 的 2- 吡啶基, 其中 W^1 是 N, 且 W^2 、 W^3 、 W^4 和 W^5 独立地是 CH 或 CR^{15} 。在某些实施方案中, Z 是例如式 (ii-e) 的 3- 吡啶基, 其中 W^2 是 N, 且 W^1 、 W^3 、 W^4 和 W^5 独立地是 CH 或 CR^{15} 。在某些实施方案中, Z 是例如式 (ii-e) 的 4- 吡啶基, 其中 W^3 是 N, 且 W^1 、 W^2 、 W^4 和 W^5 独立地是 CH 或 CR^{15} 。

[0411] 在某些实施方案中, R^e 是下式中任一个的取代或未取代的 2- 吡啶基:

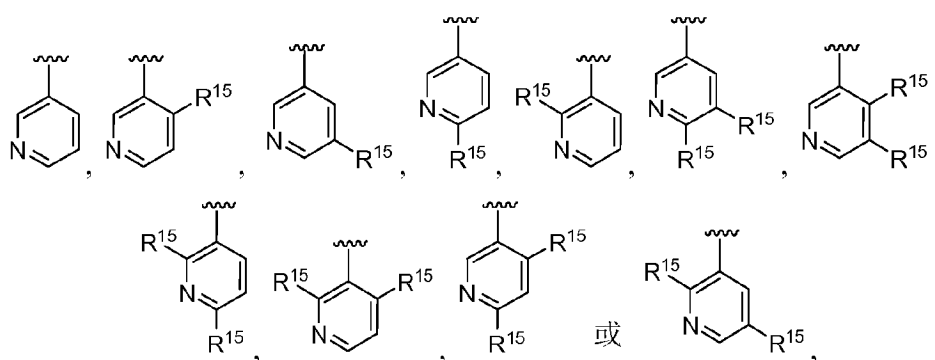
[0412]



[0413] 其中 R¹⁵是如下面和本文中定义的。

[0414] 在某些实施方案中, Z 是下式中任一个的取代或未取代的 3-吡啶基:

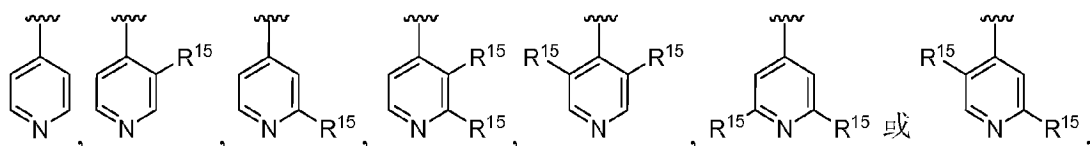
[0415]



[0416] 其中 R¹⁵是如下面和本文中定义的。

[0417] 在某些实施方案中, Z 是下式的取代或未取代的 4-吡啶基:

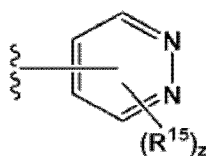
[0418]



[0419] 其中 R¹⁵是如下面和本文中定义的。

[0420] 在某些实施方案中, Z 是哒嗪基。在某些实施方案中, Z 是用 0、1、2 或 3 个 R¹⁵基团取代的哒嗪基。例如,在某些实施方案中, Z 是下式的哒嗪基:

[0421]

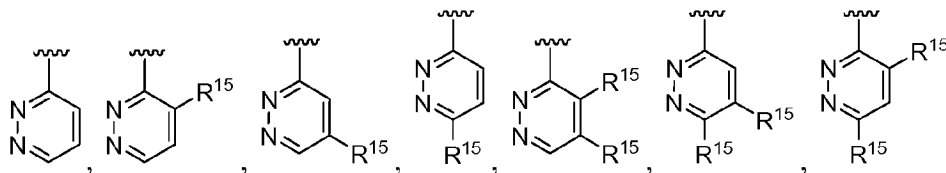


[0422] 其中 z 是 0、1、2 或 3, 和 R¹⁵是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, Z 是未取代的哒嗪基 (即, 其中 z 是 0)。在某些实施方案中, Z 是取代的哒嗪基 (例如, 其中 z 是 1、2 或 3)。在某些实施方案中, Z 是单取代的哒嗪基 (即, 其中 z 是 1)。在某些实施方案中, Z 是二取代的哒嗪基 (即, 其中 z 是 2)。在某些实施方案中, Z 是三取代的哒嗪基 (即, 其中 z 是 3)。在某些实施方案中, z 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, z 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, z 是 0 或 1。

[0423] 在某些实施方案中, Z 是例如式 (ii-e) 的 3- 哒嗪基, 其中 W^1 和 W^2 是 N, 且 W^3 、 W^4 和 W^5 独立地是 CH 或 CR^{15} 。在某些实施方案中, Z 是例如式 (ii-e) 的 4- 哒嗪基, 其中 W^2 和 W^3 是 N, 且 W^1 、 W^4 和 W^5 独立地是 CH 或 CR^{15} 。

[0424] 在某些实施方案中, Z 是下式中任一个的取代或未取代的 3- 哒嗪基:

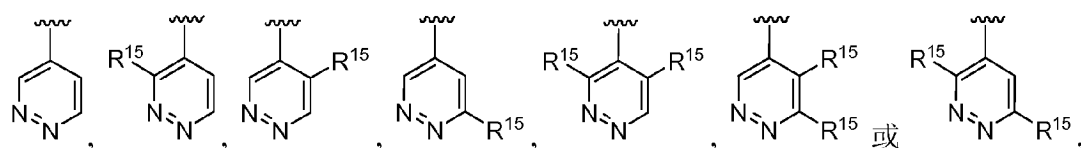
[0425]



[0426] 其中 R^{15} 是如下面和本文中定义的。

[0427] 在某些实施方案中, Z 是下式中任一个的取代或未取代的 4- 哒嗪基:

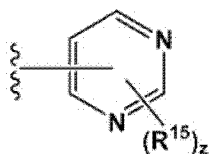
[0428]



[0429] 其中 R^{15} 是如下面和本文中定义的。

[0430] 在某些实施方案中, Z 是嘧啶基。在某些实施方案中, Z 是用 0、1、2 或 3 个 R^{15} 基团取代的嘧啶基。例如, 在某些实施方案中, Z 是下式的嘧啶基:

[0431]

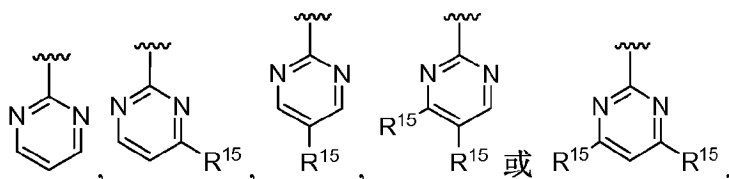


[0432] 其中 z 是 0、1、2 或 3, 和 R^{15} 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, Z 是未取代的嘧啶基 (即, 其中 z 是 0)。在某些实施方案中, Z 是取代的嘧啶基 (例如, 其中 z 是 1、2 或 3)。在某些实施方案中, Z 是单取代的嘧啶基 (即, 其中 z 是 1)。在某些实施方案中, Z 是二取代的哒嗪基 (即, 其中 z 是 2)。在某些实施方案中, Z 是三取代的嘧啶基 (即, 其中 z 是 3)。在某些实施方案中, z 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, z 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, z 是 0 或 1。

[0433] 在某些实施方案中, Z 是例如式 (ii-e) 的 2- 嘧啶基, 其中 W^1 和 W^5 是 N, 且 W^2 、 W^3 和 W^4 独立地是 CH 或 CR^{15} 。在某些实施方案中, Z 是例如式 (ii-e) 的 4- 嘧啶基, 其中 W^1 和 W^3 是 N, 且 W^2 、 W^4 和 W^5 独立地是 CH 或 CR^{15} 。在某些实施方案中, Z 是例如式 (ii-e) 的 5- 嘧啶基, 其中 W^2 和 W^4 是 N, 且 W^1 、 W^3 和 W^5 独立地是 CH 或 CR^{15} 。

[0434] 在某些实施方案中, Z 是下式中任一个的 2- 嘧啶基:

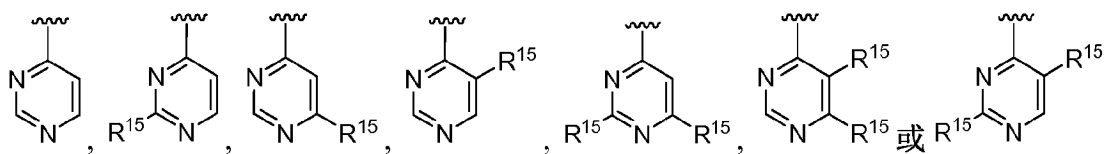
[0435]



[0436] 其中 R^{15} 是如下面和本文中定义的。

[0437] 在某些实施方案中, Z 是下式中任一个的 4- 嘧啶基:

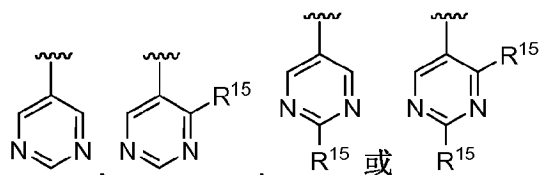
[0438]



[0439] 其中 R^{15} 是如下面和本文中定义的。

[0440] 在某些实施方案中, Z 是下式中任一个的 5- 嘧啶基:

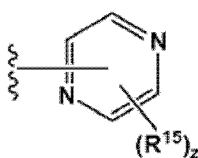
[0441]



[0442] 其中 R^{15} 是如下面和本文中定义的。

[0443] 在某些实施方案中, Z 是吡嗪基。在某些实施方案中, Z 是用 0、1、2 或 3 个 R^{15} 基团取代的吡嗪基。例如, 在某些实施方案中, Z 是下式的吡嗪基:

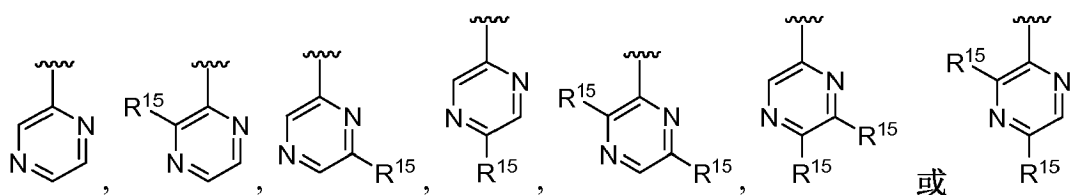
[0444]



[0445] 其中 z 是 0、1、2 或 3, 和 R^{15} 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, Z 是未取代的吡嗪基 (即, 其中 z 是 0)。在某些实施方案中, Z 是取代的吡嗪基 (例如, 其中 z 是 1、2 或 3)。在某些实施方案中, Z 是单取代的吡嗪基 (即, 其中 z 是 1)。在某些实施方案中, Z 是二取代的吡嗪基 (即, 其中 z 是 2)。在某些实施方案中, Z 是三取代的吡嗪基 (即, 其中 z 是 3)。在某些实施方案中, z 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, z 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, z 是 0 或 1。

[0446] 在某些实施方案中, Z 是下式中任一个的吡嗪基:

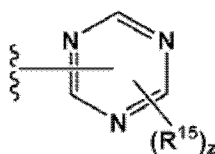
[0447]



[0448] 其中 R^{15} 是如下面和本文中定义的。

[0449] 在某些实施方案中, Z 是三嗪基。在某些实施方案中, Z 是用 0、1 或 2 个 R^{15} 基团取代的三嗪基。例如, 在某些实施方案中, Z 是下式的三嗪基:

[0450]

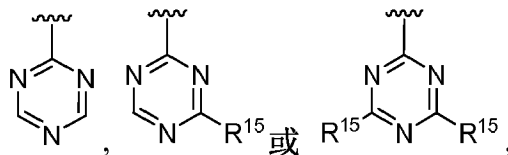


[0451] 其中 z 是 0、1 或 2, 和 R^{15} 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, Z 是未

取代的吡嗪基（即，其中 z 是 0）。在某些实施方案中， Z 是取代的吡嗪基（例如，其中 z 是 1 或 2）。在某些实施方案中， Z 是单取代的吡嗪基（即，其中 z 是 1）。在某些实施方案中， Z 是二取代的吡嗪基（即，其中 z 是 2）。在某些实施方案中， z 是 0、1 或 2。在某些实施方案中， z 是 0 或 1。

[0452] 在某些实施方案中， Z 是下式中任一个的取代或未取代的三嗪基：

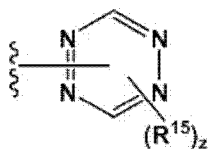
[0453]



[0454] 其中 R^{15} 是如下面和本文中定义的。

[0455] 在某些实施方案中， Z 是四嗪基。在某些实施方案中， Z 是用 0 或 1 个 R^{15} 基团取代的四嗪基。例如，在某些实施方案中， Z 是下式的四嗪基：

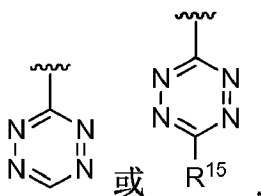
[0456]



[0457] 其中 z 是 0 或 1，和 R^{15} 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中， Z 是未取代的吡嗪基（即，其中 z 是 0）。在某些实施方案中， Z 是取代的吡嗪基（例如，其中 z 是 1）。在某些实施方案中， z 是 0 或 1。

[0458] 在某些实施方案中， Z 是下式中任一个的四嗪基：

[0459]

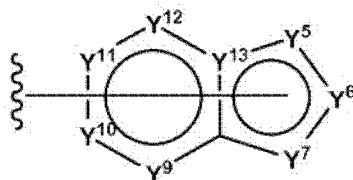


[0460] 其中 R^{15} 是下面和本文中定义的。

[0461] 在某些实施方案中， Z 是 9-元杂芳基（例如，5,6-双环杂芳基）。在某些实施方案中， Z 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{15} 基团取代的 5,6-双环杂芳基。在某些实施方案中， Z 是选自吡啶基、异吡啶基、吡嗪基、苯并三唑基、苯并噁吩基、异苯并噁吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡啶嗪基和嘌呤基的 5,6-双环杂芳基，其中这些基团用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{15} 基团取代。

[0462] 例如，在某些实施方案中， Z 是下式的 5,6-双环杂芳基：

[0463]

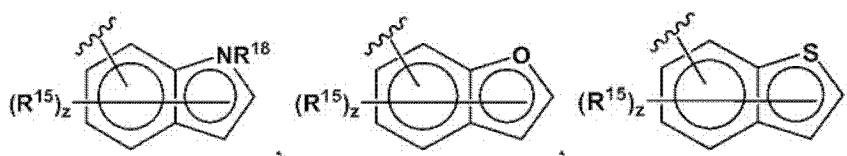


(ii-f)

[0464] 其中 Y^5 、 Y^6 、 Y^7 、 Y^9 、 Y^{10} 、 Y^{11} 和 Y^{12} 独立地是 C、CH、 CR^{15} 、O、S、N 或 NR^{18} ，和 Y^{13} 是 C 或 N，条件是 Y^5 、 Y^6 、 Y^7 中的至少一个选自 O、S、N 或 NR^{18} ，和其中 R^{15} 和 R^{18} 是如本文中定义的。

[0465] 在某些实施方案中，Z 是式 (ii-f) 的 5,6-双环杂芳基，其中 Y^5 选自 O、S 或 NR^{18} ， Y^{13} 是 C，和 Y^6 、 Y^7 、 Y^9 、 Y^{10} 、 Y^{11} 和 Y^{12} 独立地是 C、CH 或 CR^{15} 。例如，在某些实施方案中，Z 是下式的 5,6-双环杂芳基：

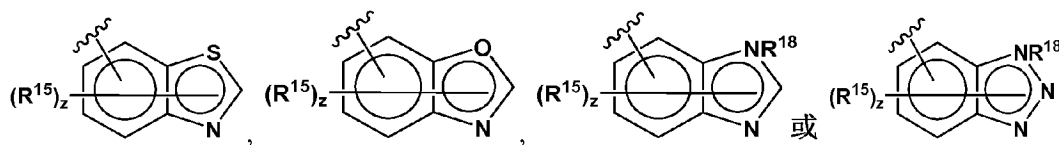
[0466]



[0467] 其中 z 是 0、1、2、3、4 或 5，和 R^{15} 和 R^{18} 是下面和本文中定义的。在某些实施方案中，Z 是未取代的 5,6-双环杂芳基（即，其中 z 是 0）。在某些实施方案中，Z 是取代的 5,6-双环杂芳基（例如，其中 z 是 1、2、3、4 或 5）。在某些实施方案中，Z 是单取代的 5,6-双环杂芳基（即，其中 z 是 1）。在某些实施方案中，Z 是二取代的 5,6-双环杂芳基（即，其中 z 是 2）。在某些实施方案中，Z 是三取代的 5,6-双环杂芳基（即，其中 z 是 3）。在某些实施方案中， z 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中， z 是 0、1 或 2。在某些实施方案中， z 是 0 或 1。

[0468] 在某些实施方案中，Z 是 5,6-双环杂芳基，其中 Y^5 选自 O、S 或 NR^{18} ； Y^7 是 N； Y^{13} 是 C； Y^6 是 C、CH 或 CR^{15} 或 N，和 Y^9 、 Y^{10} 、 Y^{11} 和 Y^{12} 独立地是 C、CH 或 CR^{15} 。例如，在某些实施方案中，Z 是下式的 5,6-双环杂芳基：

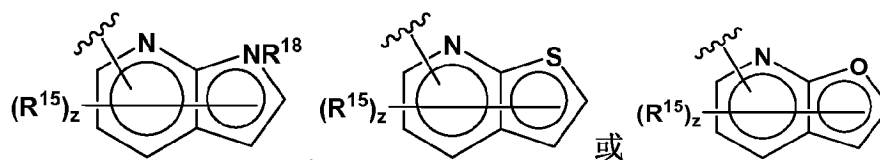
[0469]



[0470] 其中 z 是 0、1、2、3、4 或 5，和 R^{15} 和 R^{18} 是下面和本文中定义的。在某些实施方案中，Z 是未取代的 5,6-双环杂芳基（即，其中 z 是 0）。在某些实施方案中，Z 是取代的 5,6-双环杂芳基（例如，其中 z 是 1、2、3、4 或 5）。在某些实施方案中，Z 是单取代的 5,6-双环杂芳基（即，其中 z 是 1）。在某些实施方案中，Z 是二取代的 5,6-双环杂芳基（即，其中 z 是 2）。在某些实施方案中，Z 是三取代的 5,6-双环杂芳基（即，其中 z 是 3）。在某些实施方案中， z 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中， z 是 0、1 或 2。在某些实施方案中， z 是 0 或 1。

[0471] 在某些实施方案中，Z 是 5,6-双环杂芳基，其中 Y^5 是 NR^k 、S 或 O； Y^{12} 是 N； Y^{13} 是 C；和 Y^6 、 Y^7 、 Y^9 、 Y^{10} 和 Y^{11} 独立地是 C、CH 或 CR^{15} 。例如，在某些实施方案中，Z 是下式的 5,6-双环杂芳基：

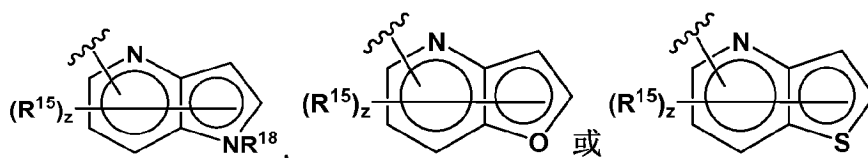
[0472]



[0473] 其中 z 是 0、1、2、3、4 或 5, 和 R^{15} 和 R^{18} 是下面和本文中定义的。在某些实施方案中, Z 是未取代的 5,6- 双环杂芳基 (即, 其中 z 是 0)。在某些实施方案中, Z 是取代的 5,6- 双环杂芳基 (例如, 其中 z 是 1、2、3、4 或 5)。在某些实施方案中, Z 是单取代的 5,6- 双环杂芳基 (即, 其中 z 是 1)。在某些实施方案中, Z 是二取代的 5,6- 双环杂芳基 (即, 其中 z 是 2)。在某些实施方案中, Z 是三取代的 5,6- 双环杂芳基 (即, 其中 z 是 3)。在某些实施方案中, z 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, z 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, z 是 0 或 1。

[0474] 在某些实施方案中, Z 是 5,6- 双环杂芳基, 其中 Y^7 是 O、S 或 NR^k ; Y^{12} 是 N; Y^{13} 是 C; 和 Y^5 、 Y^6 、 Y^9 、 Y^{10} 和 Y^{11} 独立地是 C、CH 或 CR^{15} 。例如, 在某些实施方案中, Z 是下式的 5,6- 双环杂芳基:

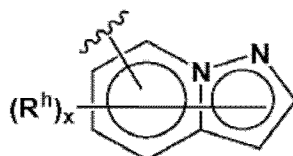
[0475]



[0476] 其中 z 是 0、1、2、3、4 或 5, 和 R^{15} 和 R^{18} 是下面和本文中定义的。在某些实施方案中, Z 是未取代的 5,6- 双环杂芳基 (即, 其中 z 是 0)。在某些实施方案中, Z 是取代的 5,6- 双环杂芳基 (例如, 其中 z 是 1、2、3、4 或 5)。在某些实施方案中, Z 是单取代的 5,6- 双环杂芳基 (即, 其中 z 是 1)。在某些实施方案中, Z 是二取代的 5,6- 双环杂芳基 (即, 其中 z 是 2)。在某些实施方案中, Z 是三取代的 5,6- 双环杂芳基 (即, 其中 z 是 3)。在某些实施方案中, z 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, z 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, z 是 0 或 1。

[0477] 在某些实施方案中, Z 是 5,6- 双环杂芳基, 其中 Y^5 选自 O、S 或 NR^{18} ; Y^{13} 是 N; 和 Y^6 、 Y^7 、 Y^8 、 Y^9 和 Y^{10} 独立地是 C、CH 或 CR^{15} 。例如, 在某些实施方案中, Z 是下式的 5,6- 双环杂芳基:

[0478]



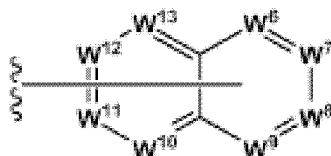
[0479] 其中 z 是 0、1、2、3、4 或 5, 和 R^{15} 和 R^{18} 是下面和本文中定义的。在某些实施方案中, Z 是未取代的 5,6- 双环杂芳基 (即, 其中 z 是 0)。在某些实施方案中, Z 是取代的 5,6- 双环杂芳基 (例如, 其中 z 是 1、2、3、4 或 5)。在某些实施方案中, Z 是单取代的 5,6- 双环杂芳基 (即, 其中 z 是 1)。在某些实施方案中, Z 是二取代的 5,6- 双环杂芳基 (即, 其中 z 是 2)。在某些实施方案中, Z 是三取代的 5,6- 双环杂芳基 (即, 其中 z 是 3)。在某些实施方案中, z 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, z 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, z 是 0

或 1。

[0480] 在某些实施方案中, Z 是 10- 元杂芳基 (例如, 6,6- 双环杂芳基)。在某些实施方案中, Z 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{15} 基团取代的 6,6- 双环杂芳基。在某些实施方案中, Z 是选自萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基的 6,6- 双环杂芳基, 其中这些基团用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{15} 基团取代。

[0481] 例如, 在某些实施方案中, Z 是 6,6- 双环杂芳基下式的:

[0482]

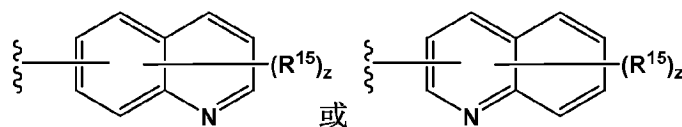


(ii-g)

[0483] 其中 W^6 、 W^7 、 W^8 、 W^9 、 W^{10} 、 W^{11} 、 W^{12} 和 W^{13} 独立地选自 C、CH、 CR^{15} 或 N, 条件是 W^6 、 W^7 、 W^8 、 W^9 、 W^{10} 、 W^{11} 、 W^{12} 和 W^{13} 中的至少一个是 N, 和其中 R^{15} 是如下面和本文中定义的。

[0484] 在某些实施方案中, Z 是例如式 (ii-g) 的喹啉基, 其中 W^9 是 N, 且 W^6 、 W^7 、 W^8 、 W^{10} 、 W^{11} 、 W^{12} 和 W^{13} 独立地是 C、CH 或 CR^{15} 。例如, 在某些实施方案中, Z 是下式的喹啉基:

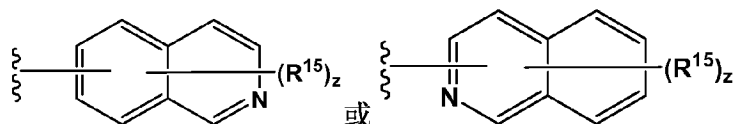
[0485]



[0486] 其中 z 是 0、1、2、3、4 或 5, 和 R^{15} 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, Z 是未取代的喹啉基 (即, 其中 z 是 0)。在某些实施方案中, Z 是取代的喹啉基 (例如, 其中 z 是 1、2、3、4 或 5)。在某些实施方案中, Z 是单取代的喹啉基 (即, 其中 z 是 1)。在某些实施方案中, Z 是二取代的喹啉基 (即, 其中 z 是 2)。在某些实施方案中, Z 是三取代的喹啉基 (即, 其中 z 是 3)。在某些实施方案中, z 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, z 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, z 是 0 或 1。

[0487] 在某些实施方案中, Z 是例如式 (ii-g) 的异喹啉基, 其中 W^8 是 N, 且 W^6 、 W^7 、 W^9 、 W^{10} 、 W^{11} 、 W^{12} 和 W^{13} 独立地是 C、CH 或 CR^{15} 。例如, 在某些实施方案中, Z 是下式的异喹啉基:

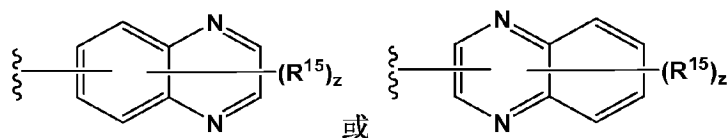
[0488]



[0489] 其中 z 是 0、1、2、3、4 或 5, 和 R^{15} 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, Z 是未取代的异喹啉基 (即, 其中 z 是 0)。在某些实施方案中, Z 是取代的异喹啉基 (例如, 其中 z 是 1、2、3、4 或 5)。在某些实施方案中, Z 是单取代的异喹啉基 (即, 其中 z 是 1)。在某些实施方案中, Z 是二取代的异喹啉基 (即, 其中 z 是 2)。在某些实施方案中, Z 是三取代的异喹啉基 (即, 其中 z 是 3)。在某些实施方案中, z 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, z 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, z 是 0 或 1。

[0490] 在某些实施方案中, Z 是例如式 (ii-g) 的喹喔啉基, 其中 W^6 和 W^9 是 N, 和 W^7 、 W^8 、 W^{10} 、 W^{11} 、 W^{12} 和 W^{13} 独立地是 C、CH 或 CR^{15} 。例如, 在某些实施方案中, Z 是下式的喹喔啉基:

[0491]



[0492] 其中 z 是 0、1、2、3、4 或 5, 和 R^{15} 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, Z 是未取代的喹喔啉基 (即, 其中 z 是 0)。在某些实施方案中, Z 是取代的喹喔啉基 (例如, 其中 z 是 1、2、3、4 或 5)。在某些实施方案中, Z 是单取代的喹喔啉基 (即, 其中 z 是 1)。在某些实施方案中, Z 是二取代的喹喔啉基 (即, 其中 z 是 2)。在某些实施方案中, Z 是三取代的喹喔啉基 (即, 其中 z 是 3)。在某些实施方案中, z 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, z 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, z 是 0 或 1。

[0493] 在某些实施方案中, Z 是 3-14 元杂环基。在某些实施方案中, Z 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{15} 基团取代的 3-14 元杂环基。在某些实施方案中, Z 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{15} 基团取代的 5-10 元杂环基。在某些实施方案中, Z 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{15} 基团取代的 5-8 元杂环基。在某些实施方案中, Z 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{15} 基团取代的 5-6 元杂环基。在某些实施方案中, Z 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{15} 基团取代的 9-10 元杂环基。

[0494] 示例性杂环基 Z 基团包括但不限于吡丙啉基、环氧乙烷基, thiorenyl、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基、吡咯基-2,5-二酮, 二氧戊环基、氧硫杂戊环基、二硫杂戊环基、三唑啉基、氧杂三唑啉基、硫杂三唑啉基、哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、噻烷基、哌嗪基、吗啉基、二噻烷基、二噁烷基、三嗪基、二氮杂卓基、氧氮杂卓基、硫氮杂卓基、azocanyl、oxecanyl、thiocanyl、吡啶基、异吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、四氢苯并噻吩基、四氢苯并呋喃基、四氢吡啶基、四氢异噻吩基、四氢异噻吩基、十氢噻吩基、十氢异噻吩基、八氢色烯基、八氢异色烯基、十氢萘基、十氢-1,8-萘基、八氢吡咯并 [3,2-b] 吡咯、吡啶基、邻苯二甲酰亚氨基、萘二甲酰亚氨基、色满基、色烯基、1H-苯并 [e] [1,4] diazepinyl、1,4,5,7-四氢-吡喃并 [3,4-b] 吡咯基、5,6-二氢-4H-呋喃并 [3,2-b] 吡咯基、6,7-二氢-5H-呋喃并 [3,2-b] 吡喃基、5,7-二氢-4H-噻吩并 [2,3-c] 吡喃基、2,3-二氢-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶基、2,3-二氢呋喃并 [2,3-b] 吡啶基、4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶基、4,5,6,7-四氢呋喃并 [3,2-c] 吡啶基、和 4,5,6,7-四氢噻吩并 [3,2-b] 吡啶基、1,2,3,4-四氢-1,6-萘基, 其中这些基团用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{15} 基团取代。

[0495] 在某些实施方案中, Z 是 6-元杂环基。在某些实施方案中, Z 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{15} 基团取代的 6-元杂环基。在某些实施方案中, Z 是选自哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、噻烷基、哌嗪基、吗啉基、二噻烷基、二噁烷基和三嗪基的 6-元杂环基, 其中这些基团用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{15} 基团取代。

[0496] 例如, 在某些实施方案中, Z 是下式的 6-元杂环基:

[0497]

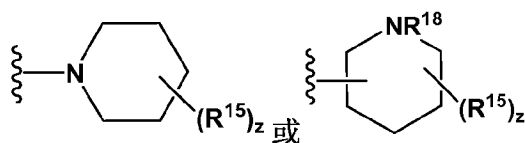


(ii-h)

[0498] 其中 W^{14} 、 W^{15} 、 W^{16} 、 W^{17} 、 W^{18} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 、 NR^{18} 、O 或 S, 和 W^{19} 是 N、CH 或 CR^{15} , 条件是 W^{14} 、 W^{15} 、 W^{16} 、 W^{17} 、 W^{18} 和 W^{19} 中的至少一个是 N、 NR^{18} 、O 或 S, 和其中 R^{15} 和 R^{18} 是下面和本文中定义的。

[0499] 在某些实施方案中, Z 是哌啶基。在某些实施方案中, Z 是例如下式的用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{15} 基团取代的哌啶基:

[0500]

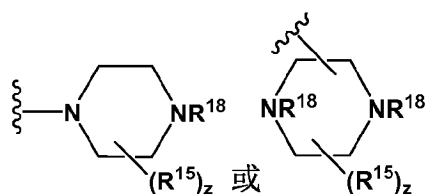


[0501] 其中 z 是 0、1、2、3、4 或 5, 和 R^{15} 和 R^{18} 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, Z 是未取代的哌啶基 (即, 其中 z 是 0)。在某些实施方案中, Z 是取代的哌啶基 (例如, 其中 z 是 1、2、3、4 或 5)。在某些实施方案中, Z 是单取代的哌啶基 (即, 其中 z 是 1)。在某些实施方案中, Z 是二取代的哌啶基 (即, 其中 z 是 2)。在某些实施方案中, Z 是三取代的哌啶基 (即, 其中 z 是 3)。在某些实施方案中, z 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, z 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, z 是 0 或 1。

[0502] 在某些实施方案中, Z 是例如式 (ii-h) 的 1-哌啶基, 其中 W^{19} 是 N, 且 W^{14} 、 W^{15} 、 W^{16} 、 W^{17} 和 W^{18} 独立地选自 CH_2 、 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 。在某些实施方案中, Z 是例如式 (ii-h) 的 2-哌啶基, 其中 W^{14} 是 NR^{18} ; W^{15} 、 W^{16} 、 W^{17} 和 W^{18} 独立地是 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 或 CH_2 ; 和 W^{19} 是 CH 或 CR^{15} 。在某些实施方案中, Z 是例如式 (ii-h) 的 3-哌啶基, 其中 W^{15} 是 NR^{18} ; W^{14} 、 W^{16} 、 W^{17} 和 W^{18} 独立地是 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 或 CH_2 ; 和 W^{19} 是 CH 或 CR^{15} 。在某些实施方案中, Z 是例如式 (ii-h) 的 4-哌啶基, 其中 W^{16} 是 NR^{18} ; W^{14} 、 W^{15} 、 W^{17} 和 W^{18} 独立地是 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 或 CH_2 ; 和 W^{19} 是 CH 或 CR^{15} 。

[0503] 在某些实施方案中, Z 是哌嗪基。在某些实施方案中, Z 是例如下式的用 0、1、2、3 或 4 个 R^{15} 基团取代的哌嗪基:

[0504]

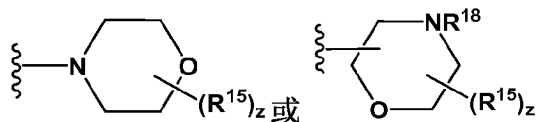


[0505] 其中 x 是 0、1、2、3、4 或 5, 和 R^{15} 和 R^{18} 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, Z 是未取代的哌嗪基 (即, 其中 z 是 0)。在某些实施方案中, Z 是取代的哌嗪基 (例如, 其中 z 是 1、2、3、4 或 5)。在某些实施方案中, Z 是单取代的哌嗪基 (即, 其中 z 是 1)。在某些实施方案中, Z 是二取代的哌嗪基 (即, 其中 z 是 2)。在某些实施方案中, Z 是三取代的哌嗪基 (即, 其中 z 是 3)。在某些实施方案中, z 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, z 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, z 是 0 或 1。

[0506] 在某些实施方案中, Z 是例如式 (ii-h) 的哌嗪基, 其中 W^{19} 是 N, W^{16} 是 NR^{18} , 且 W^{14} 、 W^{15} 、 W^{16} 、 W^{17} 和 W^{18} 独立地是 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 或 CH_2 。在某些实施方案中, Z 是哌嗪基, 其中 W^{19} 是 CH 或 CR^{15} , W^{14} 和 W^{17} 独立地是 NR^{18} , 且 W^{15} 、 W^{16} 和 W^{18} 独立地是 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 或 CH_2 。

[0507] 在某些实施方案中, Z 是例如下式的用 0、1、2、3 或 4 个 R^{15} 基团取代的吗啉基:

[0508]

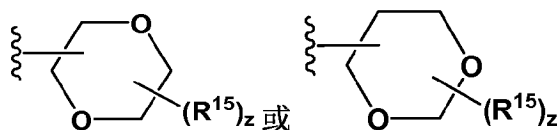


[0509] 其中 z 是 0、1、2、3、4 或 5, 和 R^{15} 和 R^{18} 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, Z 是未取代的吗啉基 (即, 其中 z 是 0)。在某些实施方案中, Z 是取代的吗啉基 (例如, 其中 z 是 1、2、3、4 或 5)。在某些实施方案中, Z 是单取代的吗啉基 (即, 其中 z 是 1)。在某些实施方案中, Z 是二取代的吗啉基 (即, 其中 z 是 2)。在某些实施方案中, Z 是三取代的吗啉基 (即, 其中 z 是 3)。在某些实施方案中, z 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, z 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, z 是 0 或 1。

[0510] 在某些实施方案中, Z 是例如式 (ii-h) 的吗啉基, 其中 W^{19} 是 N, W^{16} 是 O, 且 W^{14} 、 W^{15} 、 W^{16} 和 W^{17} 独立地选自 CH_2 、 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 。在某些实施方案中, Z 是吗啉基, 其中 W^{19} 是 CH 或 CR^{15} , W^{14} 和 W^{17} 独立地选自 O 和 NR^{18} , 且 W^{15} 、 W^{16} 和 W^{18} 独立地是 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 或 CH_2 。

[0511] 在某些实施方案中, Z 是二噁烷基。在某些实施方案中, Z 是例如下式的用 0、1、2、3 或 4 个 R^{15} 基团取代的二噁烷基:

[0512]



[0513] 其中 z 是 0、1、2、3、4 或 5, 和 R^{15} 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, Z 是未取代的二噁烷基 (即, 其中 z 是 0)。在某些实施方案中, Z 是取代的二噁烷基 (例如, 其中 z 是 1、2、3、4 或 5)。在某些实施方案中, Z 是单取代的二噁烷基 (即, 其中 z 是 1)。在某些实施方案中, Z 是二取代的二噁烷基 (即, 其中 z 是 2)。在某些实施方案中, Z 是三取代的二噁烷基 (即, 其中 z 是 3)。在某些实施方案中, z 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, z 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, z 是 0 或 1。

[0514] 在某些实施方案中, Z 是例如式 (ii-h) 的二噁烷基, 其中 W^{14} 和 W^{17} 是 O, 且 W^{15} 、 W^{16} 和 W^{18} 独立地是 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 或 CH_2 ; 和 W^{19} 是 CH 或 CR^{15} 。在某些实施方案中, Z 是二噁烷基, 其中 W^{19} 是 CH 或 CR^{16} , W^{14} 和 W^{16} 独立地选自 O, 和 W^{15} 、 W^{17} 和 W^{18} 独立地是 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 或 CH_2 。在某些实施方案中, Z 是二噁烷基, 其中 W^{19} 是 CH 或 CR^{15} , W^{15} 和 W^{17} 独立地选自 O, 且 W^{14} 、 W^{16} 和 W^{18} 独立地是 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 或 CH_2 。

[0515] 在某些实施方案中, Z 是 C_{3-10} 碳环基。在某些实施方案中, Z 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{15} 基团取代的 C_{3-10} 碳环基。在某些实施方案中, Z 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{15} 基团取代的 C_{5-6} 碳环基。在某些实施方案中, Z 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{15} 基团取代的 C_{9-10} 碳环基。

[0516] 其中 R^a 和 R^d 连接 (稠合) 的实施方案

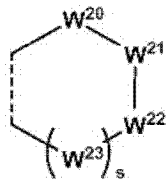
[0517] 如上面一般性定义的, 在某些实施方案中, R^a 和 R^d 连接形成 C_{3-10} 碳环基或 3-14 元

杂环基稠环,和 R^b 和 R^c 独立地选自 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 全卤代烷基。

[0518] 在某些实施方案中,每个 R^b 和 R^c 独立地选自 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 全卤代烷基。在某些实施方案中,每个 R^b 和 R^c 独立地选自 $-H$ 、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 全卤代烷基。在某些实施方案中,每个 R^b 和 R^c 独立地选自 $-H$ 、 C_{1-1} 烷基和 C_{1-1} 全卤代烷基。在某些实施方案中,每个 R^b 和 R^c 独立地选自 $-H$ 、 $-CH_3$ 和 $-CF_3$ 。在某些实施方案中,每个 R^b 和 R^c 独立地选自 $-H$ 和 $-CH_3$ 。在某些实施方案中,每个 R^b 和 R^c 独立地选自 $-H$ 和 $-CF_3$ 。在某些实施方案中, R^b 和 R^c 都是 $-H$ 。

[0519] 在某些实施方案中, R^a 和 R^d 连接形成 C_5-7 碳环基或 5-7 元杂环基稠环。在某些实施方案中, R^a 和 R^d 连接形成下式的 C_5-7 碳环基或 5-7 元杂环基稠环:

[0520]



(ii-j)

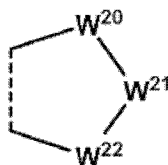
[0521] 其中 W^{20} 、 W^{21} 、 W^{22} 和 W^{23} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 或 NR^{18} , R^{15} 和 R^{18} 是如下面和本文中定义的, s 是 0、1 或 2, 虚线代表环稠合。

[0522] 在某些实施方案中, R^a 和 R^d 连接形成 C_5-7 碳环基稠环。例如,在式 (ii-j) 的某些实施方案中, W^{20} 、 W^{21} 、 W^{22} 和 W^{23} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$ 。示例性 R^a 和 R^d 可以连接形成的 C_5-7 碳环基包括但不限于环戊基、环己基和环庚基,其中这些基团用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{15} 基团取代。

[0523] 在某些实施方案中, R^a 和 R^d 连接形成 5-7 元杂环基稠环。例如,在式 (ii-j) 的某些实施方案中, W^{20} 是 NR^{18} ,且 W^{21} 、 W^{22} 和 W^{23} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$ 。在式 (ii-j) 的某些实施方案中, W^{21} 是 NR^{18} ,且 W^{20} 、 W^{22} 和 W^{23} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$ 。在式 (ii-j) 的某些实施方案中, W^{22} 是 NR^{18} ,且 W^{20} 、 W^{21} 和 W^{23} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$ 。示例性 R^a 和 R^d 可以连接形成的 5-7 元杂环基包括但不限于吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基和二氮杂卓基,其中这些基团用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{15} 基团取代。

[0524] 在某些实施方案中,其中 s 是 0, R^a 和 R^d 连接形成下式的 C_5 碳环基或 5- 元杂环基稠环:

[0525]



[0526]

(ii-k)

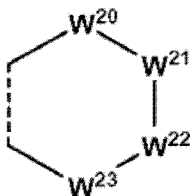
[0527] 其中 W^{20} 、 W^{21} 和 W^{22} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 或 NR^{18} , R^{15} 和 R^{18} 是如下面和本文中定义的, 虚线代表环稠合。

[0528] 在式 (ii-k) 的某些实施方案中, R^a 和 R^d 例如连接形成 C_5 碳环基稠环 (即, 环戊基), 其中 W^{20} 、 W^{21} 和 W^{22} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 。

[0529] 在式 (ii-k) 的某些实施方案中, R^a 和 R^d 例如连接形成 5- 元杂环基稠环 (例如, 吡咯烷基), 其中 W^{21} 是 NR^{18} , 且 W^{20} 、 W^{22} 和 W^{23} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$ 。在式 (ii-k) 的某些实施方案中, R^a 和 R^d 例如连接形成 5- 元杂环基稠环 (例如, 吡咯烷基), 其中 W^{20} 是 NR^{18} , 且 W^{21} 、 W^{22} 和 W^{23} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$ 。

[0530] 在某些实施方案中, 其中 s 是 1, R^a 和 R^d 连接形成下式的 C_6 碳环基或 6- 元杂环基稠环:

[0531]



(ii-m)

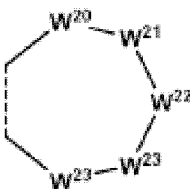
[0532] 其中 W^{20} 、 W^{21} 、 W^{22} 和 W^{23} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 或 NR^{18} , R^{15} 和 R^{18} 是如下面和本文中定义的, 虚线代表环稠合。

[0533] 在式 (ii-m) 的某些实施方案中, R^a 和 R^d 例如连接形成 C_6 碳环基稠环 (即, 环己基), 其中 W^{20} 、 W^{21} 、 W^{22} 和 W^{23} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 。

[0534] 在式 (ii-m) 的某些实施方案中, R^a 和 R^d 例如连接形成 6- 元杂环基稠环 (例如, 哌啶基), 其中 W^{21} 是 NR , 且 W^{20} 、 W^{22} 和 W^{23} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$ 。在式 (ii-m) 的某些实施方案中, R^a 和 R^d 连接形成 6- 元杂环基稠环 (例如, 哌啶基), 例如, 其中 W^{20} 是 NR^{18} , 且 W^{21} 、 W^{22} 和 W^{23} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$ 。

[0535] 在某些实施方案中, 其中 s 是 2, R^a 和 R^d 连接形成下式的 C_7 碳环基或 7- 元杂环基环:

[0536]



(ii-n)

[0537] 其中 W^{20} 、 W^{21} 、 W^{22} 和 W^{23} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 或 NR^{18} , R^{15} 和 R^{18} 是如下面和本文中定义的, 虚线代表环稠合。

[0538] 在式 (ii-n) 的某些实施方案中, R^a 和 R^d 例如连接形成 C_7 碳环基 (即, 环庚基), 其中 W^{20} 、 W^{21} 、 W^{22} 和 W^{23} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 。

[0539] 在式 (ii-n) 的某些实施方案中, R^a 和 R^d 例如连接形成 7- 元杂环基环 (例如, 二氮杂卓基), 其中 W^{21} 是 NR^{18} , 且 W^{20} 、 W^{22} 和 W^{23} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$ 。在式 (ii-n) 的某些实施方案中, R^a 和 R^d 例如连接形成 7- 元杂环基环 (例如, 二氮杂卓基), 其中 W^{22} 是 NR^{18} , 且 W^{20} 、 W^{21} 和 W^{23} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$ 。

[0540] 其中 R^c 和 R^d 连接 (螺 - 稠合) 的实施方案

[0541] 如上面一般性定义的, 在某些实施方案中, R^c 和 R^d 连接形成 C_{3-10} 碳环基或 3-14 元

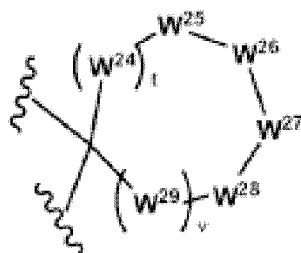
杂环基螺稠环,和 R^a 和 R^b 独立地选自 $-H$ 、 C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 全卤代烷基。

[0542] 在某些实施方案中,每个 R^a 和 R^b 独立地选自 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 全卤代烷基。在某些实施方案中,每个 R^a 和 R^b 独立地选自 $-H$ 、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 全卤代烷基。在某些实施方案中,每个 R^a 和 R^b 独立地选自 $-H$ 、 $-CH_3$ 和 $-CF_3$ 。在某些实施方案中,每个 R^a 和 R^b 独立地选自 $-H$ 和 $-CH_3$ 。在某些实施方案中,每个 R^a 和 R^b 独立地选自 $-H$ 和 $-CF_3$ 。在某些实施方案中, R^a 和 R^b 都是 $-H$ 。

[0543] 在某些实施方案中, R^c 和 R^d 连接形成 C_{5-7} 碳环基、5-7 元杂环基、5,6- 双环碳环基、6,6- 双环碳环基、5,6- 双环杂环基或 6,6- 双环杂环基螺稠环。

[0544] 例如,在某些实施方案中, R^c 和 R^d 连接形成下式的 C_{5-7} 碳环基、5-7 元杂环基、5,6- 双环碳环基或 5,6- 双环杂环基螺稠环:

[0545]



(iii-a)

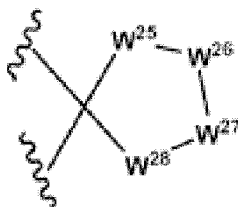
[0546] 其中 W^{24} 、 W^{25} 、 W^{26} 、 W^{27} 、 W^{28} 和 W^{29} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 或 NR^{18} ,任选地其中 W^{25} 和 W^{26} 用稠合的 C_6 芳基环或稠合的 6- 元杂芳基环取代; t 和 v 独立地是 0 或 1;和 R^{15} 和 R^{18} 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, t 是 0 和 v 是 0。在某些实施方案中, t 是 0 和 v 是 1。在某些实施方案中, t 是 1 和 v 是 0。在某些实施方案中, t 是 1 和 v 是 1。

[0547] 在某些实施方案中, R^c 和 R^d 连接形成 C_{5-7} 碳环基螺稠环。例如,在式 (iii-a) 的某些实施方案中, W^{24} 、 W^{25} 、 W^{26} 、 W^{27} 、 W^{28} 和 W^{29} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$ 。示例性 R^c 和 R^d 可以连接形成的 C_{5-7} 碳环基包括但不限于环戊基、环己基和环庚基,其中这些基团用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{15} 基团取代。

[0548] 在某些实施方案中, R^c 和 R^d 连接形成 5-7 元杂环基螺稠环。例如,在式 (iii-a) 的某些实施方案中, W^{25} 是 NR^{18} ,且 W^{26} 、 W^{27} 、 W^{28} 和 W^{29} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 。在式 (iii-a) 的某些实施方案中, W^{26} 是 NR^{18} ,且 W^{24} 、 W^{25} 、 W^{27} 、 W^{28} 和 W^{29} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 。在式 (iii-a) 的某些实施方案中, W^{27} 是 NR^{18} ,且 W^{24} 、 W^{25} 、 W^{26} 、 W^{28} 和 W^{29} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 。示例性 R^c 和 R^d 可以连接形成的 5-7 元杂环基包括但不限于吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基和二氮杂卓基,其中这些基团用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{15} 基团取代。

[0549] 在某些实施方案中,其中 t 是 0 和 v 是 0, R^c 和 R^d 连接形成下式的 C_5 碳环基或 5- 元杂环基螺稠环:

[0550]



(iii-b)

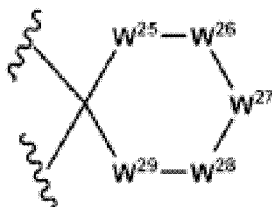
[0551] 其中 W^{25} 、 W^{26} 、 W^{27} 和 W^{28} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 或 NR^{18} ，和 R^{15} 和 R^{18} 是如下面和本文中定义的。

[0552] 在某些实施方案中, R^c 和 R^d 连接形成例如式 (iii-b) 的 C_5 碳环基螺稠环 (例如, 环戊基), 其中 W^{25} 是 NR^{18} , 且 W^{26} 、 W^{27} 和 W^{28} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$ 。

[0553] 在某些实施方案中, R^c和 R^d连接形成例如式 (iii-b) 的 5-元杂环基螺稠环, 其中 W²⁶是 NR¹⁸, 且 W²⁵、W²⁷和 W²⁸独立地是 CH₂、CHR¹⁵或 C(R¹⁵)₂。

[0554] 在某些实施方案中,其中 t 是 0 和 v 是 1, R^c 和 R^d 连接形成下式的 C₆ 碳环基或 6-元杂环基螺稠环:

[0555]



[0556]

(iii-c)

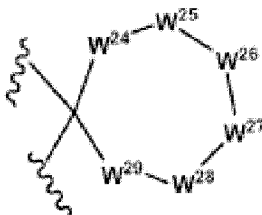
[0557] 其中 W^{25} 、 W^{26} 、 W^{27} 、 W^{28} 和 W^{29} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 或 NR^{18} , 和 R^{15} 和 R^{18} 是如下面和本文中定义的。

[0558] 在某些实施方案中, R^c 和 R^d 连接形成例如式 (iii-c) 的 C_6 碳环基螺稠环 (例如, 环己基), 其中 W^{25} 、 W^{26} 、 W^{27} 、 W^{28} 和 W^{29} 独立地是 CH_3 、 CHR^{15} 或 $C(R^{16})_2$ 。

[0559] 在某些实施方案中, R^c和 R^d连接形成例如式 (iii-c) 的 5- 元杂环基螺稠环, 其中 W²⁶是 NR¹⁸, 且 W²⁵、W²⁷、W²⁸和 W²⁹独立地是 CH₂、CHR¹⁵或 C(R¹⁵)₂。在某些实施方案中, R^c和 R^d连接形成式 (iii-c) 的 5- 元杂环基螺稠环, 其中 W²⁷是 NR¹⁸, 且 W²⁵、W²⁶、W²⁸和 W²⁹独立地是 CH₂、CHR¹⁵或 C(R¹⁵)₂。

[0560] 在某些实施方案中,其中 t 是 1 和 v 是 1, R^c和 R^d连接形成下式的 C₇碳环基或 7-元杂环基螺稠环:

[0561]



(iii-d)

[0562] 其中 W^{24} 、 W^{25} 、 W^{26} 、 W^{27} 、 W^{28} 和 W^{29} 独立地是 CH_3 、 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 或 NR^{18} , 和 R^{15} 和 R^{18} 是

如下面和本文中定义的。

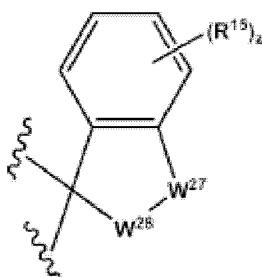
[0563] 在某些实施方案中, R^c 和 R^d 连接形成例如式 (iii-d) 的 C_7 碳环基螺稠环 (例如, 环庚基), 其中 W^{24} 、 W^{25} 、 W^{26} 、 W^{27} 、 W^{28} 和 W^{29} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$ 。

[0564] 在某些实施方案中, R^c 和 R^d 连接形成例如式 (iii-d) 的 7-元杂环基螺稠环, 其中 W^{25} 是 NR^{18} , 且 W^{24} 、 W^{26} 、 W^{27} 、 W^{28} 和 W^{29} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$ 。在某些实施方案中, R^c 和 R^d 连接形成 7-元杂环基螺稠环, 其中 W^{26} 是 NR^{18} , 且 W^{24} 、 W^{25} 、 W^{27} 、 W^{28} 和 W^{29} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$ 。在某些实施方案中, R^c 和 R^d 连接形成 7-元杂环基螺稠环, 其中 W^{27} 是 NR^{18} , 且 W^{24} 、 W^{25} 、 W^{26} 、 W^{28} 和 W^{29} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$ 。

[0565] 在某些实施方案中, R^c 和 R^d 连接形成 5,6-双环碳环基螺稠环或 5,6-双环杂环基螺稠环。例如, 在式 (iii-a) 的某些实施方案中, t 和 v 均是 0, W^{25} 和 W^{26} 用稠合的 C_6 芳基环或稠合的 6-元杂芳基环取代, W^{27} 是 CH_2 、 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 和 NR^{18} , 且 W^{28} 是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$ 。在式 (iii-a) 的某些实施方案中, R^c 和 R^d 连接形成 5,6-双环碳环基螺稠环, 例如, 其中 t 和 v 均是 0, W^{25} 和 W^{26} 用稠合的 C_6 芳基环或稠合的 6-元杂芳基环取代, 且 W^{27} 和 W^{28} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$ 。在某些实施方案中, W^{25} 和 W^{26} 用稠合的 C_6 芳基环取代。

[0566] 例如, 在某些实施方案中, 其中 t 和 v 均是 0 且 W^{25} 和 W^{26} 用稠合的 C_6 芳基环取代, R^c 和 R^d 连接形成下式的 5,6-双环碳环基螺稠环:

[0567]



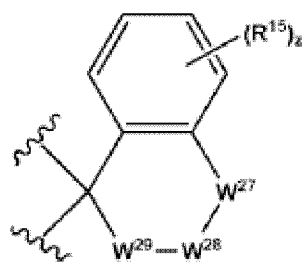
(iii-d)

[0568] 其中 W^{27} 和 W^{28} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 和 $C(R^{15})_2$, z 是 0、1、2、3 或 4; 和 R^{15} 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, W^{27} 和 W^{28} 均是 CH_2 基团。在某些实施方案中, z 是 0、1、2、3 或 4。在某些实施方案中, z 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, z 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, z 是 2。在某些实施方案中, z 是 1。在某些实施方案中, z 是 0。

[0569] 在某些实施方案中, R^c 和 R^d 连接形成 6,6-双环碳环基螺稠环或 6,6-双环杂环基螺稠环。例如, 在式 (iii-a) 的某些实施方案中, t 是 0 和 v 是 1, W^{25} 和 W^{26} 用稠合的 C_6 芳基环或稠合的 6-元杂芳基环取代, W^{27} 和 W^{28} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 和 NR^{18} , 且 W^{29} 是 CH_2 、 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 。在式 (iii-a) 的某些实施方案中, R^c 和 R^d 连接形成 6,6-双环碳环基螺稠环, 例如, 其中 t 是 0 和 v 是 1, W^{25} 和 W^{26} 用稠合的 C_6 芳基环或稠合的 6-元杂芳基环取代, 且 W^{27} 、 W^{28} 和 W^{29} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$ 。在某些实施方案中, W^{25} 和 W^{26} 用稠合的 C_6 芳基环取代。

[0570] 例如, 在某些实施方案中, 其中 t 是 0 和 v 是 1 且 W^{25} 和 W^{26} 用稠合的 C_6 芳基环取代, R^c 和 R^d 连接形成下式的 6,6-双环碳环基螺稠环:

[0571]

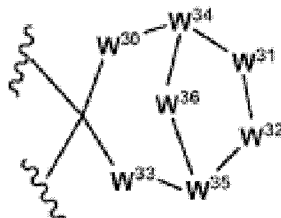


(iii-e)

[0572] 其中 W^{27} 、 W^{28} 和 W^{29} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 和 $C(R^{15})_2$, z 是 0、1、2、3 或 4, 和 R^{15} 是如下面和本文中定义的。在某些实施方案中, W^{27} 、 W^{28} 和 W^{29} 每一个是 CH_2 基团。在某些实施方案中, z 是 0、1、2、3 或 4。在某些实施方案中, z 是 0、1、2 或 3。在某些实施方案中, z 是 0、1 或 2。在某些实施方案中, z 是 2。在某些实施方案中, z 是 1。在某些实施方案中, z 是 0。

[0573] 在另一个方面, R^c 和 R^d 连接形成下式的桥接的碳环基或桥接的杂环基螺稠环:

[0574]



(iii-f)

[0575] 其中 W^{30} 、 W^{31} 、 W^{32} 、 W^{33} 和 W^{36} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 、 $C(R^{15})_2$ 或 NR^{18} ; 和 W^{34} 和 W^{35} 独立地是 CH 或 CR^{15} , 和 R^{15} 和 R^{18} 是如下面和本文中定义的。

[0576] 在式 (iii-f) 的某些实施方案中, W^{30} 、 W^{31} 、 W^{32} 、 W^{33} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$; W^{36} 是 NR^{18} ; 且 W^{34} 和 W^{35} 独立地是 CH 或 CR^{15} 。在式 (iii-f) 的某些实施方案中, W^{30} 、 W^{31} 、 W^{32} 、 W^{33} 和 W^{36} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$; 且 W^{34} 和 W^{35} 独立地是 CH 或 CR^{15} 。在式 (iii-f) 的某些实施方案中, W^{34} 和 W^{35} 是 CH 。

[0577] R^{15} 基团

[0578] 本文中所使用的, 每个 R^{15} 独立地选自卤素 (即, 氟 (-F)、溴 (-Br)、氯 (-Cl) 和碘 (-I))、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-ON(R^{18})_2$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-N(R^{18})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{17})R^{18}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-SSR^{17}$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、 $-CO_2R^{16}$ 、 $-OC(=O)R^{16}$ 、 $-OCO_2R^{16}$ 、 $-C(=O)N(R^{18})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{18})_2$ 、 $-NR^{18}C(=O)R^{16}$ 、 $-NR^{18}CO_2R^{16}$ 、 $-NR^{18}C(=O)N(R^{18})_2$ 、 $-C(=NR^{18})R^{16}$ 、 $-C(=NR^{18})OR^{16}$ 、 $-OC(=NR^{18})R^{16}$ 、 $-OC(=NR^{18})OR^{16}$ 、 $-C(=NR^{18})N(R^{18})_2$ 、 $-OC(=NR^{18})N(R^{18})_2$ 、 $NR^{18}C(=NR^{18})N(R^{18})_2$ 、 $-C(=O)NR^{18}SO_2R^{16}$ 、 $-NR^{18}SO_2R^{16}$ 、 $-SO_2N(R^{18})_2$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、 $-SO_2OR^{16}$ 、 $-OSO_2R^{16}$ 、 $-S(=O)R^{16}$ 、 $-OS(=O)R^{16}$ 、 $-Si(R^{16})_3$ 、 $-OSi(R^{16})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{18})_2$ 、 $-C(=O)SR^{16}$ 、 $-C(=S)SR^{16}$ 、 $-SC(S)SR^{16}$ 、 $-P(=O)_2R^{16}$ 、 $-OP(=O)_2R^{16}$ 、 $-P(=O)(R^{16})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{16})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{17})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{18})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{18})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{18})_2$ 、 $-OP(=O)(NR^{18})_2$ 、 $-NR^{18}P(=O)(OR^{17})_2$ 、 $-NR^{18}P(=O)(NR^{18})_2$ 、 $-P(R^{17})_2$ 、 $-P(R^{17})_3$ 、 $-OP(R^{17})_2$ 、 $-OP(R^{17})_3$ 、 $-B(OR^{17})_2$ 、 $-BR^{16}(OR^{17})$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-14} 碳环基、3-14 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{19} 基团取代; 或两个相邻 R^{15} 基团用基团 $-O(C(R^{15})_2)_1-2O-$ 代

替,其中每个 R^2 独立地是 H、 C_{1-6} 烷基或卤素;

[0579] 每个 R^{16} 独立地选自 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{19} 基团取代;

[0580] 每个 R^{18} 独立地选自氢、 $-OH$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{16}$ 、 $-C(=O)N(R^{17})_2$ 、 $-CO_2R^{16}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、 $-C(=NR^{17})OR^{16}$ 、 $-C(=NR^{17})N(R^{17})_2$ 、 $-SO_2N(R^{17})_2$ 、 $-SO_2R^{17}$ 、 $-SO_2OR^{17}$ 、 $-SOR^{16}$ 、 $-C(=S)N(R^{17})_2$ 、 $-C(=O)SR^{17}$ 、 $-C(=S)SR^{17}$ 、 $-P(=O)_2R^{16}$ 、 $-P(=O)(R^{16})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{17})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{17})_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基,或与氮原子连接的两个 R^{17} 基团连接形成 3-14 元杂环基或 5-14 元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{19} 基团取代;

[0581] 每个 R^{17} 独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基,或与氮原子连接的两个 R^{17} 基团连接形成 3-14 元杂环基或 5-14 元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{19} 基团取代;

[0582] 每个 R^{19} 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-ON(R^{21})_2$ 、 $-N(R^{21})_2$ 、 $-N(R^{21})_3X$ 、 $-N(OR^{20})R^{21}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-SSR^{20}$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{20}$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OCO_2R^{20}$ 、 $-C(=O)N(R^{21})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{21})_2$ 、 $-NR^{21}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{21}CO_2R^{20}$ 、 $-NR^{21}C(=O)N(R^{21})_2$ 、 $-C(=NR^{21})OR^{20}$ 、 $-OC(=NR^{21})R^{20}$ 、 $-OC(=NR^{21})OR^{20}$ 、 $-C(=NR^{21})N(R^{21})_2$ 、 $-OC(=NR^{21})N(R^{21})_2$ 、 $-NR^{21}C(=NR^{21})N(R^{21})_2$ 、 $-NR^{21}SO_2R^{20}$ 、 $-SO_2N(R^{21})_2$ 、 $-SO_2R^{20}$ 、 $-SO_2OR^{20}$ 、 $-OSO_2R^{20}$ 、 $-S(=O)R^{20}$ 、 $-Si(R^{20})_3$ 、 $-OSi(R^{20})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{21})_2$ 、 $-C(=O)SR^{20}$ 、 $-C(=S)SR^{20}$ 、 $-SC(=S)SR^{20}$ 、 $-P(=O)_2R^{20}$ 、 $-P(=O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{20})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{22} 基团取代,或两个偕 R^{19} 取代基可以共同形成 $=O$ 或 $=S$;

[0583] 每个 R^{20} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3-10 元杂环基和 3-10 元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{22} 基团取代;

[0584] 每个 R^{21} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基,或与氮原子连接的两个 R^{21} 基团连接形成 3-14 元杂环基或 5-14 元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{22} 基团取代;和

[0585] 每个 R^{22} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1-6$ 烷基、 $-ON(C_1-6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-6$ 烷基) $_3X$ 、 $-NH(C_1-6$ 烷基) $_2X$ 、 $-NH_2(C_1-6$ 烷基) X 、 $-NH_3X$ 、 $-N(OC_1-6$ 烷基)(C_1-6 烷基)、 $-N(OH)(C_1-6$ 烷基)、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_1-6$ 烷基、 $-SS(C_1-6$ 烷基)、 $-C(=O)(C_1-6$ 烷基)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-6$ 烷基)、 $-OC(=O)(C_1-6$ 烷基)、 $-OCO_2(C_1-6$ 烷基)、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_1-6$ 烷基) $_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_1-6$ 烷基)、 $-NHC(=O)(C_1-6$ 烷基)、 $-N(C_1-6$ 烷基) $C(=O)(C_1-6$ 烷基)、 $-NHCO_2(C_1-6$ 烷基)、 $-NHC(=O)N(C_1-6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_1-6$ 烷基)、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_1-6$ 烷基)、 $-OC(=NH)(C_1-6$ 烷基)、 $-OC(=NH)OC_1-6$ 烷基、 $-C(=NH)N(C_1-6$

烷基)₂、-C(=NH)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(NH)NH(C₁₋₆烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NHSO₂(C₁₋₆烷基)、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-SO₂NH(C₁₋₆烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁₋₆烷基、-SO₂OC₁₋₆烷基、-OSO₂C₁₋₆烷基、-SOC₁₋₆烷基、-Si(C₁₋₆烷基)₃、-OSi(C₁₋₆烷基)₃、-C(=S)N(C₁₋₆烷基)₂、C(=S)NH(C₁₋₆烷基)、C(=S)NH₂、-C(O)S(C₁₋₆烷基)、C(=S)SC₁₋₆烷基、-SC(=S)SC₁₋₆烷基、-P(=O)₂(C₁₋₆烷基)、-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₄芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基；或两个偕R²²取代基可以共同形成=O或=S；其中X是抗衡离子。

[0586] 在某些实施方案中，每个R¹⁵独立地选自氟(-F)、溴(-Br)、氯(-Cl)、和碘(-I)、-OR¹⁶、-C(=O)N(R¹⁸)₂、-SO₂N(R¹⁸)₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、芳基和杂芳基独立地用0、1、2、3、4或5个R¹⁹基团取代。

[0587] 在某些实施方案中，R¹⁵独立地选自氟(-F)、溴(-Br)、氯(-Cl)、和碘(-I)、-OR¹⁶、和C₁₋₁₀全卤代烷基。在某些实施方案中，R¹⁵独立地选自氟(-F)、溴(-Br)、氯(-Cl)和碘(-I)和-OR¹⁶。在某些实施方案中，R¹⁵独立地选自氟(-F)、溴(-Br)、氯(-Cl)和碘(-I)和C₁₋₁₀全卤代烷基。

[0588] 在某些实施方案中，R¹⁵选自-OR¹⁶和C₁₋₁₀全卤代烷基。

[0589] 在某些实施方案中，R¹⁵是-OR¹⁶。在某些实施方案中，R¹⁶选自C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₆₋₁₀芳基和5-6元杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、芳基和杂芳基独立地用0、1、2、3、4或5个R¹⁹基团取代。

[0590] 在某些实施方案中，R¹⁵是-OR¹⁶和R¹⁶选自C₁₋₁₀烷基。在某些实施方案中，R¹⁵是-OR¹⁶和R¹⁶选自C₁₋₆烷基。在某些实施方案中，R¹⁵是-OR¹⁶和R¹⁶选自C₁₋₄烷基。在某些实施方案中，R¹⁵是-OR¹⁶和R¹⁶选自C₁₋₂烷基。在某些实施方案中，R¹⁵是-OR¹⁶，和R¹⁶是-CH₃、-Et、-iPr、-nBu、-正戊基。在某些实施方案中，R¹⁵是-OR¹⁶和R¹⁶是-CH₃。

[0591] 在某些实施方案中，R¹⁵是-OR¹⁶和R¹⁶选自C₁₋₁₀全卤代烷基。在某些实施方案中，R¹⁵是-OR¹⁶和R¹⁶选自C₁₋₆全卤代烷基。在某些实施方案中，R¹⁵是-OR¹⁶和R¹⁶选自C₁₋₄全卤代烷基。在某些实施方案中，R¹⁵是-OR¹⁶和R¹⁶选自C₁₋₂全卤代烷基。在某些实施方案中，R¹⁵是-OR¹⁶和R¹⁶是-CF₃、-CF₂CF₃、-CF₂CF₂CF₃、-CCl₃、-CFCl₂或-CF₂Cl。在某些实施方案中，R¹⁵是-OR¹⁶和R¹⁶是-CF₃。

[0592] 在某些实施方案中，R¹⁵是-OR¹⁶和R¹⁶选自C₂₋₁₀烯基。在某些实施方案中，R¹⁵是-OR¹⁶和R¹⁶选自C₂₋₆烯基。在某些实施方案中，R¹⁵是-OR¹⁶和R¹⁶选自C₂₋₄烯基。在某些实施方案中，R¹⁵是-OR¹⁶和R¹⁶选自-CH₂CHCH₂(即，烯丙基)。

[0593] 在某些实施方案中，R¹⁵是-OR¹⁶和R¹⁶选自C₂₋₁₀炔基。在某些实施方案中，R¹⁵是-OR¹⁶和R¹⁶选自C₂₋₆炔基。在某些实施方案中，R¹⁵是-OR¹⁶和R¹⁶选自C₂₋₄炔基。在某些实施方案中，R¹⁵是-OR¹⁶和R¹⁶选自-CH₂CCH(即，炔丙基)。

[0594] 在某些实施方案中，R¹⁵是-OR¹⁶和R¹⁶选自用0、1、2、3或4个R¹⁹基团取代的C₆芳基(例如，苯基)。在某些实施方案中，R¹⁵是-OR¹⁶和R¹⁶是用0、1或2个R¹⁹基团取代的苯基。在某些实施方案中，R¹⁵是-OR¹⁶和R¹⁶是用1个R¹⁹基团取代的苯基。在某些实施方案中，R¹⁵是-OR¹⁶和R¹⁶是用0个R¹⁹基团取代的苯基(即，-C₆H₅)。

[0595] 在某些实施方案中, R^{15} 是 $-OR^{16}$ 和 R^{16} 选自 0、1、2、3 或 4 个 R^{19} 基团取代的 5-6 元杂芳基。在某些实施方案中, R^{15} 是 $-OR^{16}$ 和 R^{16} 选自 0、1、2、3 或 4 个 R^{19} 基团取代的 6 元杂芳基。在某些实施方案中, R^{15} 是 $-OR^{16}$ 和 R^{16} 选自 0、1、2、3 或 4 个 R^{19} 基团取代的吡啶基 (例如, 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)。在某些实施方案中, R^{15} 是 $-OR^{16}$ 和 R^{16} 选自 0、1、2 或 3 个 R^{19} 基团取代的嘧啶基 (例如, 2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基)。

[0596] 在某些实施方案中, R^{15} 是 $-C(=O)N(R^{18})_2$ 。

[0597] 在某些实施方案中, R^{15} 是 $-SO_2N(R^{18})_2$ 。

[0598] 在某些实施方案中, R^{15} 是 C_{1-10} 全卤代烷基。在某些实施方案中, R^{15} 是 C_{1-6} 全卤代烷基。在某些实施方案中, R^{15} 是 C_{1-4} 全卤代烷基。在某些实施方案中, R^{15} 选自 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CFCl_2$ 和 $-CF_2Cl$ 。在某些实施方案中, R^{15} 选自 $-CF_3$ 。

[0599] 在某些实施方案中, R^{15} 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{19} 基团取代的 C_{1-10} 烷基。在某些实施方案中, R^{15} 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{19} 基团取代的 C_{1-6} 烷基。 R^{15} 用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{19} 基团取代的是 C_{1-4} 烷基。在某些实施方案中, R^{15} 烷基是未取代的 (0 个 R^{19} 基团)。在某些实施方案中, R^{15} 是 $-CH_3$ 、 $-Et$ 、 $-iPr$ 、 $-nBu$ 、 $-$ 正戊基。

[0600] 在某些实施方案中, R^{15} 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{19} 基团取代的 C_{2-10} 烯基。在某些实施方案中, R^{15} 是用 0、1、2、3 或 4 个 R^{19} 基团取代的 C_{2-6} 烯基。在某些实施方案中, R^{15} 是用 0、1、2 或 3 个 R^{19} 基团取代的 C_{2-4} 烯基。在某些实施方案中, R^{15} 烯基是未取代的 (0 个 R^{19} 基团)。在某些实施方案中, R^{15} 是 $-CH_2CHCH_2$ (即, 烯丙基)。

[0601] 在某些实施方案中, R^{15} 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{19} 基团取代的 C_{2-10} 炔基。在某些实施方案中, R^{15} 是用 0、1、2 或 3 个 R^{19} 基团取代的 C_{2-6} 炔基。在某些实施方案中, R^{15} 是用 0、1 或 2 个 R^{19} 基团取代的 C_{2-4} 炔基。在某些实施方案中, R^{15} 炔基是未取代的 (0 个 R^{19} 基团)。在某些实施方案中, R^{15} 是 $-CH_2CCH$ (即, 炔丙基)。

[0602] 在某些实施方案中, R^{15} 是 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中, R^{15} 选自 0、1、2、3 或 4 个 R^{19} 基团取代的 C_6 芳基 (例如, 苯基)。在某些实施方案中, R^{15} 是未取代的苯基。在某些实施方案中, R^{15} 是单取代的苯基 (即, 用 1 个 R^{19} 基团取代)。

[0603] 在某些实施方案中, R^{15} 是用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{19} 基团取代的 5-14 元杂芳基。在某些实施方案中, R^{15} 是用 0、1、2、3 或 4 个 R^{19} 基团取代的 5-6 元杂芳基。在某些实施方案中, R^{15} 是用 0、1、2、3 或 4 个 R^{19} 基团取代的 6- 元杂芳基。在某些实施方案中, R^{15} 是用 0、1、2、3 或 4 个 R^{19} 基团取代的吡啶基 (例如, 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)。在某些实施方案中, R^{15} 是用 0、1、2 或 3 个 R^{19} 基团取代的嘧啶基 (例如, 2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基)。在某些实施方案中, R^{15} 杂芳基是未取代的 (0 个 R^{19} 基团)。

[0604] R^{18} 基团

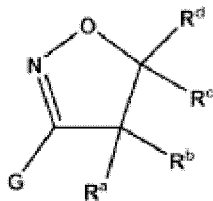
[0605] 在某些实施方案中, 每个 R^{18} 独立地选自 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(=O)R^{16}$ 、 $-C(=O)N(R^{17})_2$ 、 $-CO_2R^{16}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、 $-C(=NR^{17})R^{16}$ 、 $-C(=NR^{17})OR^{16}$ 、 $-C(=NR^{17})N(R^{17})_2$ 、 $-SO_2N(R^{17})_2$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、 $-SO_2OR^{16}$ 、 $-SOR^{16}$ 、 $-C(=S)N(R^{17})_2$ 、 $-C(=O)SR^{16}$ 、 $-C(=S)SR^{16}$ 、 C_{1-10} 烷基 (例如, 芳烷基)、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基和杂芳基独立地用 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{19} 基团取代, 其中 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{19} 是如上面和本文中定义的。

[0606] 在某些实施方案中,每个 R^{17} 独立地选自 $-H$ 、 $-C(=O)R^{16}$ 、 $-C(=O)OR^{16}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 或 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中,每个 R^{17} 独立地选自 $-H$ 或 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中,每个 R^{17} 独立地选自 $-H$ 和 $-CH_3$ 。在某些实施方案中,每个 R^{17} 独立地选自 $-H$ 。在某些实施方案中,每个 R^{17} 独立地选自 $-CH_3$ 。

[0607] 式 (I) 化合物的其他实施方案

[0608] 如上面一般性定义的,本发明提供式 (I) 的化合物:

[0609]

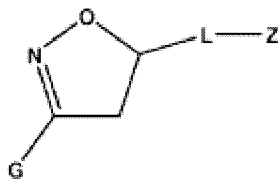


(I)

[0610] 或其药学上可接受的形式,其中 G 、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 是如本文中定义的。

[0611] 在一个方面,其中 R^a 、 R^b 、 R^c 每一个是 H , 和 R^d 是基团 Z , 本发明提供式 (II) 的化合物:

[0612]

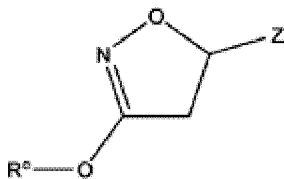


(II)

[0613] 或其药学上可接受的形式,其中 G 和 Z 是如本文中定义的。在某些实施方案中, L 是共价键。在某些实施方案中, G 是 $-OR^e$ 。在某些实施方案中, G 是 $-Br$ 。然而,在某些实施方案中, G 不是卤素 (例如, $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$)。

[0614] 例如,在某些实施方案中,其中 L 是共价键, R^a 、 R^b 、 R^c 每一个是 H , 和 G 是基团 $-OR^e$; 本发明提供式 (II-a) 的化合物:

[0615]

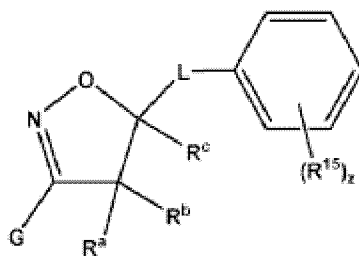


(II-a)

[0616] 或其药学上可接受的形式,其中 R^e 和 Z 是如本文中定义的。

[0617] 在某些实施方案中,其中 Z 是苯基环,本发明提供式 (II-b) 的化合物:

[0618]

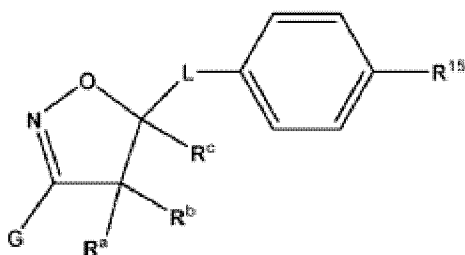


(II-b)

[0619] 或其药学上可接受的形式,其中 G、L、R^a、R^b、R^c、R¹⁵和 z 是如本文中定义的。例如,在某些实施方案中,z 是 1 和 R¹⁵在邻位。在某些实施方案中,z 是 1 和 R¹⁵在间位。在某些实施方案中,z 是 1 和 R¹⁵在对位。在某些实施方案中,z 是 2 和 R¹⁵在间位和对位。在某些实施方案中,L 是共价键。在某些实施方案中,G 是 -OR^e。在某些实施方案中,G 是 -Br。然而,在某些实施方案中,G 不是卤素(例如,-Br、-Cl、-I)。在某些实施方案中,R¹⁵选自 -OR¹⁶和 C₁₋₁₀全卤代烷基。

[0620] 例如,在某些实施方案中,z 是 1 和 R¹⁵在对位,提供式 (II-c) 的化合物:

[0621]

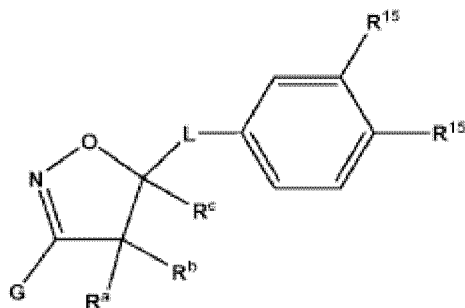


(II-b)

[0622] 或其药学上可接受的形式,其中 G、L、R^a、R^b、R^c、R¹⁵和 z 是如本文中定义的。在某些实施方案中,L 是共价键。在某些实施方案中,G 是 -OR^e。在某些实施方案中,G 是 -Br。然而,在某些实施方案中,G 不是卤素(例如,-Br、-Cl、-I)。在某些实施方案中,R¹⁵选自 -OR¹⁶和 C₁₋₁₀全卤代烷基。

[0623] 例如,在某些实施方案中,z 是 2,且一个 R¹⁵在间位和上个 R¹⁵在对位,提供式 (II-c) 的化合物:

[0624]



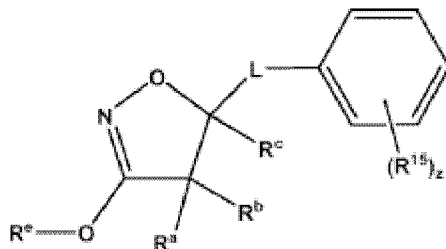
(II-c)

[0625] 或其药学上可接受的形式,其中 G、L、R^a、R^b、R^c、R¹⁵和 z 是如本文中定义的。在某些实施方案中,L 是共价键。在某些实施方案中,G 是 -OR^e。在某些实施方案中,G 是 -Br。然

而,在某些实施方案中,G不是卤素(例如,-Br、-Cl、-I)。在某些实施方案中, R^{15} 选自 $-OR^{16}$ 和 C_{1-10} 全卤代烷基。

[0626] 例如,在某些实施方案中,其中Z是苯基环,和G是基团 $-OR^e$;本发明提供式(II-d)的化合物:

[0627]

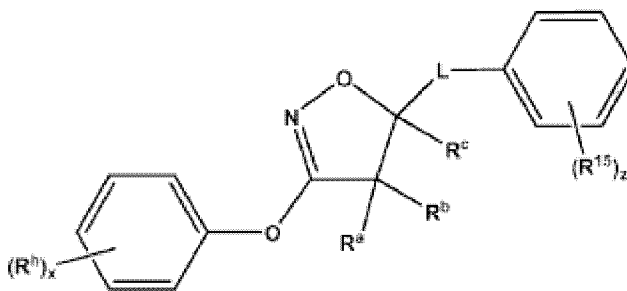


(II-d)

[0628] 或其药学上可接受的形式,其中L、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{15} 、 R^e 和Z是如本文中定义的。例如,在某些实施方案中,Z是1和 R^{15} 在邻位。在某些实施方案中,Z是1和 R^{15} 在间位。在某些实施方案中,Z是1和 R^{15} 在对位。在某些实施方案中,L是共价键。在某些实施方案中, R^{15} 选自 $-OR^{16}$ 和 C_{1-10} 全卤代烷基。

[0629] 在某些实施方案中,其中Z是苯基环,G是基团 $-OR^e$,且 R^e 是苯基环,本发明提供式(II-e)的化合物:

[0630]

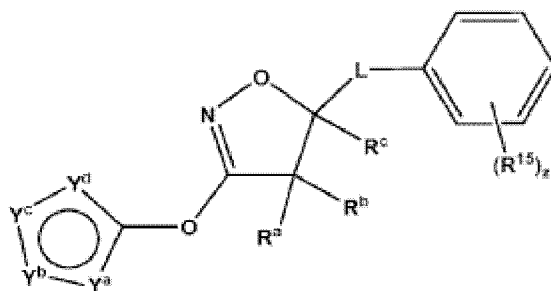


(II-e)

[0631] 或其药学上可接受的形式,其中L、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{15} 、 R^b 、x和Z是如本文中定义的。例如,在某些实施方案中,Z是1和 R^{15} 在邻位。在某些实施方案中,Z是1和 R^{15} 在间位。在某些实施方案中,Z是1和 R^{15} 在对位。在某些实施方案中,L是共价键。在某些实施方案中, R^{15} 选自 $-OR^{16}$ 和 C_{1-10} 全卤代烷基。

[0632] 在某些实施方案中,其中Z是苯基环,G是基团 $-OR^e$,且 R^e 是5-元杂芳基环,本发明提供式(II-f)的化合物:

[0633]

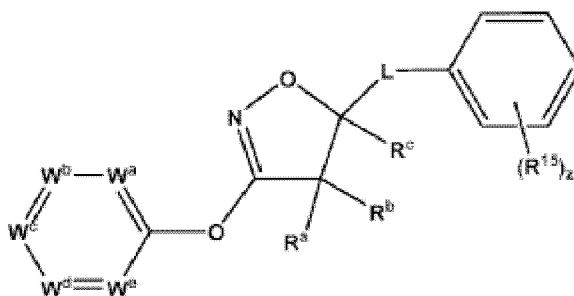


(II-f)

[0634] 或其药学上可接受的形式,其中 Y^a 、 Y^b 、 Y^c 、 Y^d 、 L 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{15} 和 z 是如本文中定义的。例如,在某些实施方案中, z 是 1 和 R^{15} 在邻位。在某些实施方案中, z 是 1 和 R^{15} 在间位。在某些实施方案中, z 是 1 和 R^{15} 在对位。在某些实施方案中, L 是共价键。在某些实施方案中, R^{15} 选自 $-OR^{16}$ 和 C_{1-10} 全卤代烷基。

[0635] 在某些实施方案中,其中 Z 是苯基环, G 是基团 $-OR^e$,且 R^e 是 6-元杂芳基环,本发明提供式 (II-g) 的化合物:

[0636]

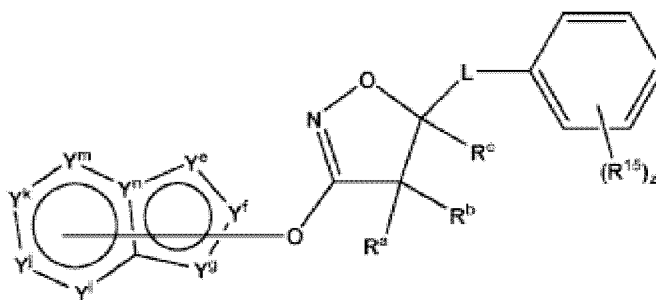


(II-g)

[0637] 或其药学上可接受的形式,其中 W^a 、 W^b 、 W^c 、 W^d 、 W^e 、 L 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{15} 和 z 是如本文中定义的。例如,在某些实施方案中, z 是 1 和 R^{15} 在邻位。在某些实施方案中, z 是 1 和 R^{15} 在间位。在某些实施方案中, z 是 1 和 R^{15} 在对位。在某些实施方案中, R^{15} 选自 $-OR^{16}$ 和 C_{1-10} 全卤代烷基。在某些实施方案中, L 是共价键。在某些实施方案中, W^b 是 N ,且 W^a 、 W^c 、 W^d 和 W^e 选自 CH 或 CR^h 。在某些实施方案中,在某些实施方案中, W^b 是 N , W^c 是 CR^h ,且 W^a 、 W^c 、 W^d 和 W^e 每一个是 CH 。在某些实施方案中, W^b 和 W^d 是 N ,且 W^a 、 W^c 、 W^d 和 W^e 选自 CH 或 CR^h 。

[0638] 在某些实施方案中,其中 Z 是苯基环, G 是基团 $-OR^e$,且 R^e 是 9-元杂芳基环,本发明提供式 (II-h) 的化合物:

[0639]

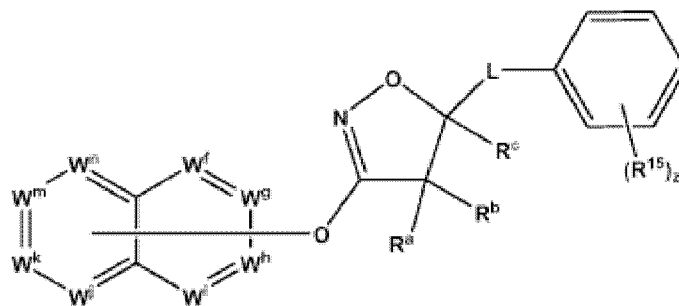


(II-h)

[0640] 或其药学上可接受的形式,其中 Y^e 、 Y^f 、 Y^g 、 Y^i 、 Y^j 、 Y^k 、 Y^m 、 Y^n 、 L 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{15} 和 z 是如本文中定义的。例如,在某些实施方案中, z 是 1 和 R^{15} 在邻位。在某些实施方案中, z 是 1 和 R^{15} 在间位。在某些实施方案中, z 是 1 和 R^{15} 在对位。在某些实施方案中, R^{15} 选自 $-OR^{16}$ 和 C_{1-10} 全卤代烷基。在某些实施方案中, L 是共价键。

[0641] 在某些实施方案中,其中 Z 是苯基环, G 是基团 $-OR^e$,且 R^e 是 10- 元杂芳基环,本发明提供式 (II-i) 的化合物:

[0642]

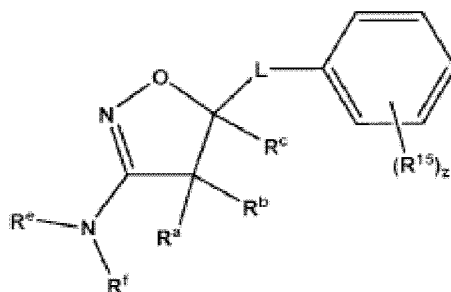


(II-i)

[0643] 或其药学上可接受的形式,其中 W^f 、 W^g 、 W^h 、 W^i 、 W^j 、 W^k 、 W^m 、 W^n 、 L 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{15} 和 z 是如本文中定义的。例如,在某些实施方案中, z 是 1 和 R^{15} 在邻位。在某些实施方案中, z 是 1 和 R^{15} 在间位。在某些实施方案中, z 是 1 和 R^{15} 在对位。在某些实施方案中, R^{15} 选自 $-OR^{16}$ 和 C_{1-10} 全卤代烷基。在某些实施方案中, L 是共价键。

[0644] 在某些实施方案中,其中 Z 是苯基环和 G 是基团 $-NR^eR^f$,本发明提供式 (II-j) 的化合物:

[0645]

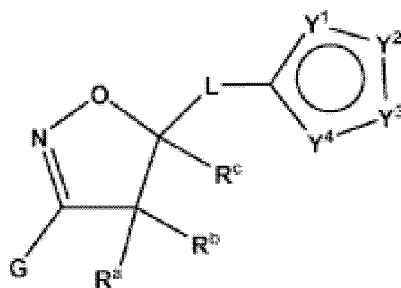


(II-j)

[0646] 或其药学上可接受的形式,其中 L 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R^f 、 R^{15} 和 z 是如本文中定义的。例如,在某些实施方案中, z 是 1 和 R^{15} 在邻位。在某些实施方案中, z 是 1 和 R^{15} 在间位。在某些实施方案中, z 是 1 和 R^{15} 在对位。在某些实施方案中, R^{15} 选自 $-OR^{16}$ 和 C_{1-10} 全卤代烷基。在某些实施方案中, L 是共价键。在某些实施方案中, R^e 和 R^f 连接形成 3-10 元杂环基环。在某些实施方案中, R^e 和 R^f 连接形成 5-14 元杂芳基环。

[0647] 在式 (II) 的某些实施方案中,其中 Z 是 5- 元杂芳基环,本发明提供式 (III-a) 的化合物:

[0648]

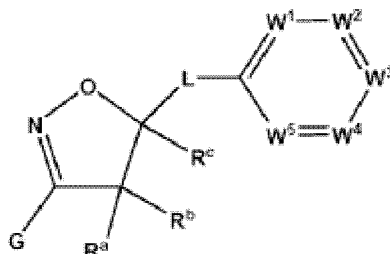


(III-a)

[0649] 或其药学上可接受的形式,其中 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 G 、 L 、 R^a 、 R^b 和 R^c 是如本文中定义的。在某些实施方案中, L 是共价键。在某些实施方案中, G 是 $-OR^e$ 。在某些实施方案中, G 是 $-Br$ 。然而,在某些实施方案中, G 不是卤素(例如、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$)。在某些实施方案中, Y^1 是 S , Y^2 是 CR^{15} , Y^3 是 N ,和 Y^4 是 CH 或 CR^{15} ,其中 R^{15} 是如上面和本文中定义的。在某些实施方案中, Y^4 是 CH 。在某些实施方案中, Y^2 上的取代基是 C_6 芳基(例如,苯基)。

[0650] 在某些实施方案中,其中 Z 是 6-元杂芳基环,本发明提供式 (III-b) 的化合物:

[0651]

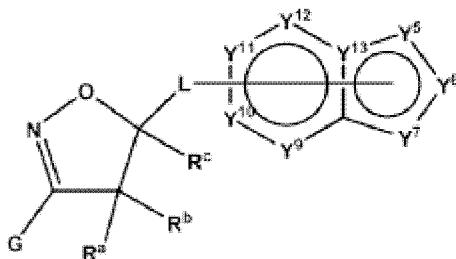


(III-b)

[0652] 或其药学上可接受的形式,其中 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 G 、 L 、 R^a 、 R^b 和 R^c 是如本文中定义的。在某些实施方案中, L 是共价键。在某些实施方案中, G 是 $-OR^e$ 。在某些实施方案中, G 是 $-Br$ 。然而,在某些实施方案中, G 不是卤素(例如、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$)。在某些实施方案中,6-元杂芳基环是吡啶基(例如,2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)或嘧啶基(例如,2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基)。

[0653] 在某些实施方案中,其中 Z 是 9-元杂芳基环,本发明提供式 (III-c) 的化合物:

[0654]

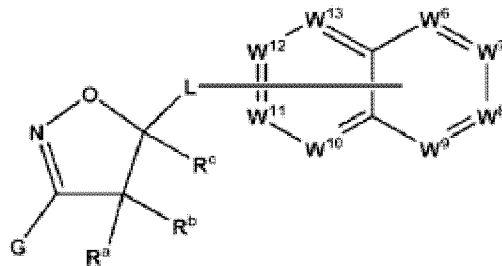


(III-d)

[0655] 或其药学上可接受的形式,其中 Y^5 、 Y^6 、 Y^7 、 Y^9 、 Y^{10} 、 Y^{11} 、 Y^{12} 、 Y^{13} 、 G 、 L 、 R^a 、 R^b 和 R^c 是如本文中定义的。在某些实施方案中, L 是共价键。在某些实施方案中, G 是 $-OR^e$ 。在某些实施方案中, G 是 $-Br$ 。然而,在某些实施方案中, G 不是卤素(例如、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$)。

[0656] 在某些实施方案中,其中 Z 是 10-元杂芳基环,本发明提供式 (III-e) 的化合物:

[0657]

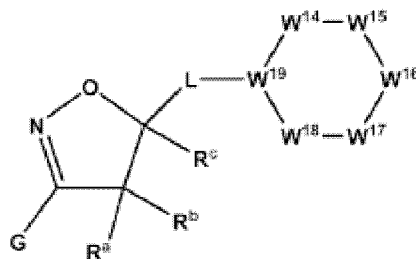


(III-e)

[0658] 或其药学上可接受的形式,其中 W^6 、 W^7 、 W^8 、 W^9 、 W^{10} 、 W^{11} 、 W^{12} 、 W^{13} 、 G 、 L 、 R^a 、 R^b 和 R^c 是如本文中定义的。在某些实施方案中, L 是共价键。在某些实施方案中, G 是 $-OR^e$ 。在某些实施方案中, G 是 $-Br$ 。然而,在某些实施方案中, G 不是卤素 (例如, $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$)。

[0659] 在某些实施方案中,其中 Z 是 6-元杂环基,本发明提供式 (III-f) 的化合物:

[0660]

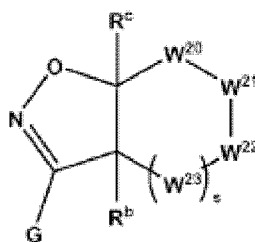


(III-f)

[0661] 或其药学上可接受的形式,其中 W^{14} 、 W^{15} 、 W^{16} 、 W^{17} 、 W^{18} 、 W^{19} 、 G 、 L 、 R^a 、 R^b 和 R^c 是如本文中定义的。在某些实施方案中, L 是共价键。在某些实施方案中, G 是 $-OR^e$ 。在某些实施方案中, G 是 $-Br$ 。然而,在某些实施方案中, G 不是卤素 (例如, $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$)。

[0662] 在另一个方面,其中 R^a 和 R^d 连接形成 C_{3-10} 碳环基或 3-14 元杂环基,本发明提供式 (IV) 的化合物:

[0663]

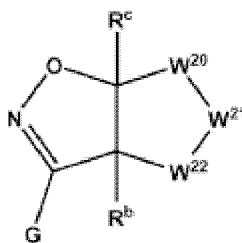


(IV)

[0664] 或其药学上可接受的形式,其中 s 是 0、1 或 2,和 W^{20} 、 W^{21} 、 W^{22} 、 W^{23} 、 G 、 R^c 、 R^d 、 R^{15} 和 R^{18} 是如上面和本文中定义的。在某些实施方案中, G 是 $-OR^e$ 。在某些实施方案中, G 是 $-Br$ 。然而,在某些实施方案中, G 不是卤素 (例如, $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$)。

[0665] 在某些实施方案中,其中 s 是 0,本发明提供式 (IV-a) 的化合物:

[0666]

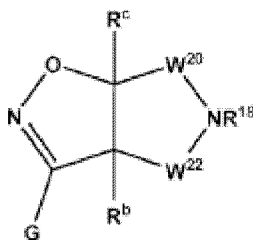


(IV-a)

[0667] 或其药学上可接受的形式,其中 G 、 R^b 、 R^c 、 W^{20} 、 W^{21} 和 W^{22} 是如上面和本文中定义的。在某些实施方案中, G 是 $-OR^e$ 。在某些实施方案中, G 是 $-Br$ 。然而,在某些实施方案中, G 不是卤素 (例如、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$)。

[0668] 在某些实施方案中,其中 s 是 0, W^{21} 是 NR^{18} , 和 W^{20} 、 W^{22} 和 W^{23} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$, 本发明提供式 (IV-b) 的化合物:

[0669]



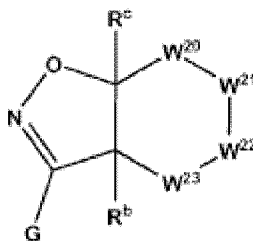
[0670]

(IV-b)

[0671] 或其药学上可接受的形式,其中 G 、 R^b 、 R^c 、 R^{18} 和 R^{15} 是如上面和本文中定义的。在某些实施方案中, G 是 $-OR^e$ 。在某些实施方案中, G 是 $-Br$ 。然而,在某些实施方案中, G 不是卤素 (例如、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$)。

[0672] 在某些实施方案中,其中 s 是 1, 本发明提供式 (IV-c) 的化合物:

[0673]

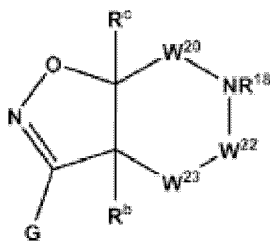


(IV-c)

[0674] 或其药学上可接受的形式,其中 G 、 R^b 、 R^c 、 W^{20} 、 W^{21} 、 W^{22} 和 W^{23} 是如上面和本文中定义的。在某些实施方案中, G 是 $-OR^e$ 。在某些实施方案中, G 是 $-Br$ 。然而,在某些实施方案中, G 不是卤素 (例如、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$)。

[0675] 在某些实施方案中,其中 s 是 1, W^{21} 是 NR^{18} , 和 W^{20} 、 W^{22} 和 W^{23} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$, 本发明提供式 (IV-d) 的化合物:

[0676]

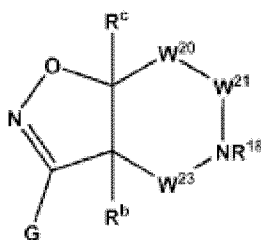


(IV-d)

[0677] 或其药学上可接受的形式,其中 G、 R^b 、 R^c 、 R^{18} 和 R^{15} 是如上面和本文中定义的。在某些实施方案中, G 是 $-OR^e$ 。在某些实施方案中, G 是 $-Br$ 。然而,在某些实施方案中, G 不是卤素 (例如、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$)。

[0678] 在某些实施方案中,其中 s 是 1, W^{22} 是 NR^{18} ,和 W^{20} 、 W^{21} 和 W^{23} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$,本发明提供式 (IV-e) 的化合物:

[0679]

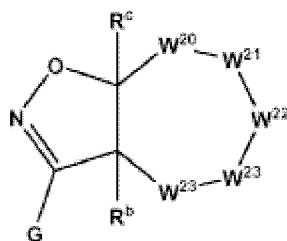


(IV-e)

[0680] 或其药学上可接受的形式,其中 G、 R^b 、 R^c 、 R^{18} 和 R^{15} 是如上面和本文中定义的。在某些实施方案中, G 是 $-OR^e$ 。在某些实施方案中, G 是 $-Br$ 。然而,在某些实施方案中, G 不是卤素 (例如、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$)。

[0681] 在某些实施方案中,其中 s 是 2,本发明提供式 (IV-f) 的化合物:

[0682]

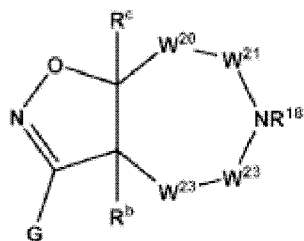


(IV-f)

[0683] 或其药学上可接受的形式,其中 G、 R^b 、 R^c 、 W^{20} 、 W^{21} 、 W^{22} 和 W^{23} 是如上面和本文中定义的。在某些实施方案中, G 是 $-OR^e$ 。在某些实施方案中, G 是 $-Br$ 。然而,在某些实施方案中, G 不是卤素 (例如、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$)。

[0684] 在某些实施方案中,其中 s 是 2, W^{22} 是 NR^{18} ,且 W^{20} 、 W^{21} 和 W^{23} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$,本发明提供式 (IV-g) 的化合物:

[0685]

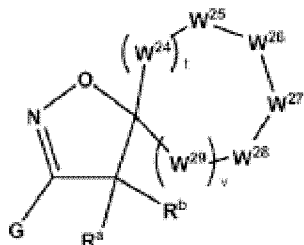


(IV-g)

[0686] 或其药学上可接受的形式,其中 G、R^b、R^c、R¹⁸和 R¹⁵是如上面和本文中定义的。在某些实施方案中, G 是 -OR^e。在某些实施方案中, G 是 -Br。然而,在某些实施方案中, G 不是卤素(例如, -Br、-Cl、-I)。

[0687] 在另一个方面,其中 R^c和 R^d连接形成 C₃₋₁₀碳环基或 3-14 元杂环基环,本发明提供式 (V) 的化合物:

[0688]

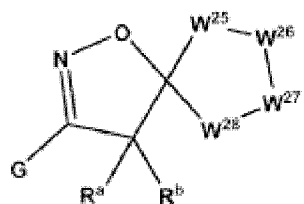


(V)

[0689] 或其药学上可接受的形式,其中 W²⁴、W²⁶、W²⁷、W²⁸和 W³⁰独立地是 CH₂、CHR¹⁵、C(R¹⁵)₂或 NR¹⁸,任选地其中 W²⁵和 W²⁶用稠合的 C₆芳基环或稠合的 6-元杂芳基环取代;t 和 v 独立地是 0 或 1;其中 G、R^a、R^b、R¹⁵和 R¹⁸是如上面和本文中定义的。在某些实施方案中, G 是 -OR^e。在某些实施方案中, G 是 -Br。然而,在某些实施方案中, G 不是卤素(例如, -Br、-Cl、-I)。在某些实施方案中, t 是 0 和 v 是 0。在某些实施方案中, t 是 0 和 v 是 1。在某些实施方案中, t 是 1 和 v 是 0。在某些实施方案中, t 是 1 和 v 是 1。

[0690] 在某些实施方案中,其中 t 是 0 和 v 是 0,本发明提供的化合物式 (V-a):

[0691]

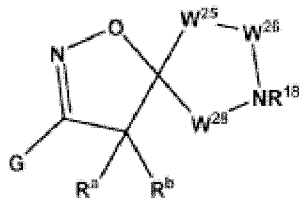


(V-a)

[0692] 或其药学上可接受的形式,其中 G、R^a、R^b、W²⁵、W²⁶、W²⁷和 W²⁸是如上面和本文中定义的。在某些实施方案中, G 是 -OR^e。在某些实施方案中, G 是 -Br。然而,在某些实施方案中, G 不是卤素(例如, -Br、-Cl、-I)。在某些实施方案中, W²⁷是 NR¹⁸,且 W²⁵、W²⁶和 W²⁸独立地是 CH₂、CHR¹⁵或 C(R¹⁵)₂。在某些实施方案中, W²⁵、W²⁶、W²⁷和 W²⁸独立地是 CH₂、CHR¹⁵或 C(R¹⁵)₂。

[0693] 在某些实施方案中,其中 t 是 0, v 是 0, W²⁷是 NR¹⁸,且 W²⁵、W²⁶和 W²⁸独立地是 CH₂、CHR¹⁵或 C(R¹⁵)₂,本发明提供式 (V-b) 的化合物:

[0694]

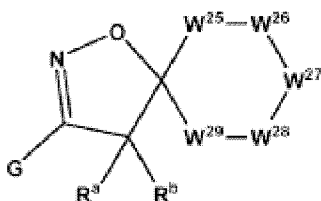


(V-b)

[0695] 或其药学上可接受的形式,其中 G、 R^a 、 R^b 、 R^{15} 和 R^{18} 是如上面和本文中定义的。在某些实施方案中, G 是 $-OR^e$ 。在某些实施方案中, G 是 $-Br$ 。然而,在某些实施方案中, G 不是卤素 (例如、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$)。

[0696] 在某些实施方案中,其中 t 是 0 和 v 是 1,本发明提供的化合物式 (V-c) :

[0697]

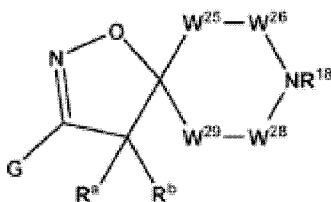


(V-c)

[0698] 或其药学上可接受的形式,其中 G、 R^a 、 R^b 、 W^{25} 、 W^{26} 、 W^{27} 、 W^{28} 和 W^{29} 是如上面和本文中定义的。在某些实施方案中, G 是 $-OR^e$ 。在某些实施方案中, G 是 $-Br$ 。然而,在某些实施方案中, G 不是卤素 (例如、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$)。在某些实施方案中, W^{26} 是 NR^{18} ,且 W^{25} 、 W^{27} 、 W^{28} 和 W^{29} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$ 。在某些实施方案中, W^{27} 是 NR^{18} ,且 W^{25} 、 W^{26} 、 W^{28} 和 W^{29} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$ 。在某些实施方案中, W^{25} 、 W^{26} 、 W^{27} 、 W^{28} 和 W^{29} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$ 。

[0699] 在某些实施方案中,其中 t 是 0, v 是 1, W^{27} 是 NR^{18} ,且 W^{25} 、 W^{26} 、 W^{28} 和 W^{29} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$,本发明提供式 (V-d) 的化合物 :

[0700]

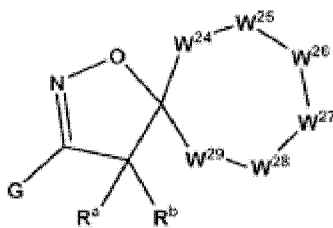


(V-d)

[0701] 或其药学上可接受的形式,其中 G、 R^a 、 R^b 、 R^{15} 和 R^{18} 是如上面和本文中定义的。在某些实施方案中, G 是 $-OR^e$ 。在某些实施方案中, G 是 $-Br$ 。然而,在某些实施方案中, G 不是卤素 (例如、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$)。

[0702] 在某些实施方案中,其中 t 是 1 和 v 是 1,本发明提供式 (V-e) 的化合物 :

[0703]

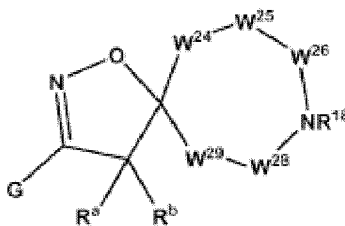


(V-e)

[0704] 或其药学上可接受的形式,其中 G、 R^a 、 R^b 、 W^{24} 、 W^{25} 、 W^{26} 、 W^{27} 、 W^{28} 和 W^{29} 是如上面和本文中定义的。在某些实施方案中, G 是 $-OR^e$ 。在某些实施方案中, G 是 $-Br$ 。然而,在某些实施方案中, G 不是卤素 (例如、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$)。在某些实施方案中, W^{25} 是 NR^{18} , 且 W^{24} 、 W^{26} 、 W^{27} 、 W^{28} 和 W^{29} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$ 。在某些实施方案中, W^{26} 是 NR^{18} , 且 W^{24} 、 W^{25} 、 W^{27} 、 W^{28} 和 W^{29} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$ 。在某些实施方案中, W^{27} 是 NR^{18} , 且 W^{24} 、 W^{25} 、 W^{26} 、 W^{28} 和 W^{29} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$ 。在某些实施方案中, W^{24} 、 W^{25} 、 W^{26} 、 W^{27} 、 W^{28} 和 W^{29} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$ 。

[0705] 在某些实施方案中, 其中 t 是 1, v 是 1, W^{27} 是 NR^{18} , 且 W^{24} 、 W^{25} 、 W^{26} 、 W^{28} 和 W^{29} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 或 $C(R^{15})_2$, 本发明提供式 (V-f) 的化合物:

[0706]

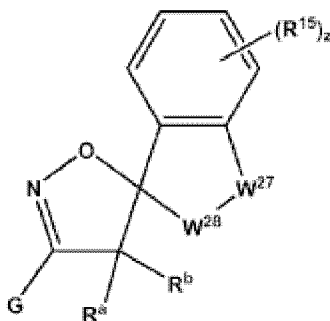


(V-f)

[0707] 或其药学上可接受的形式,其中 G、 R^a 、 R^b 、 R^{15} 和 R^{18} 是如上面和本文中定义的。在某些实施方案中, G 是 $-OR^e$ 。在某些实施方案中, G 是 $-Br$ 。然而,在某些实施方案中, G 不是卤素 (例如、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$)。

[0708] 在某些实施方案中, 其中 t 是 0, v 是 0, W^{27} 和 W^{28} 独立地是 CH_2 、 CHR^{15} 和 $C(R^{15})_2$, 且 W^{25} 和 W^{26} 用耦合的 C_6 芳基环取代, R^c 和 R^d 连接形成式 (V-g) 的 5,6-双环碳环基螺稠环:

[0709]



(V-g)

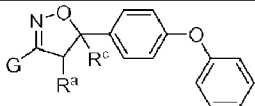
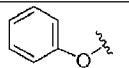
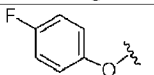
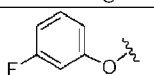
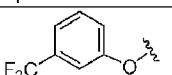
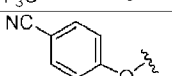
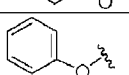
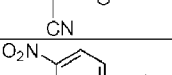
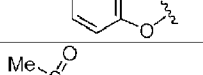
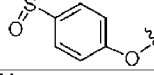
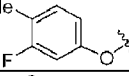
[0710] 或其药学上可接受的形式,其中 G、 R^a 、 R^b 和 R^{15} 是如上面和本文中定义的。在某些实施方案中, R^a 和 R^b 是 $-H$ 。在某些实施方案中, z 是 1。在某些实施方案中, G 是 $-OR^e$ 。在

某些实施方案中,G 是 -Br。然而,在某些实施方案中,G 不是卤素(例如,-Br、-Cl、-I)。在某些实施方案中, R^{15} 选自 $-OR^{16}$ 和 C_{1-10} 全卤代烷基。

[0711] 示例性本发明的化合物

[0712] 式 (I) 和 (II) 及其亚类的示例性化合物示于下表 1a-1m,并也更详细地记载于本文提供的实施例 1-253 中。使用实施例 351 中详细记载的方法分析作为人类 FAAH 的抑制剂的化合物。

[0713] 在某些实施方案中,所述化合物是表 1a 中提供的任一种化合物或其药学上可接受的形式:

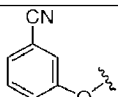
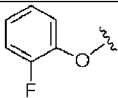
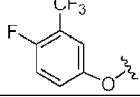
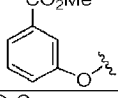
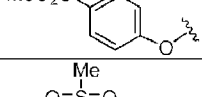
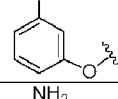
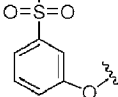
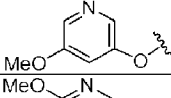
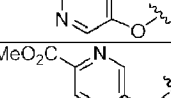
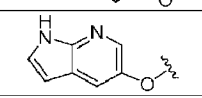
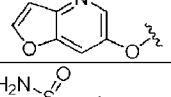
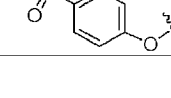
表 1a.			
			
化合物	G	R^a	R^c
I-10	-Br	-H	-H
I-17	-Cl	-H	-H
I-23		-H	-H
I-24		-H	-H
I-25		-H	-H
I-26		-H	-H
I-27		-H	-H
I-28		-H	-H
I-29		-H	-H
I-30		-H	-H
I-31		-H	-H
I-32		-H	-H

[0714]

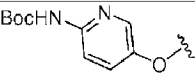
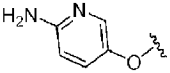
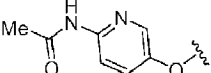
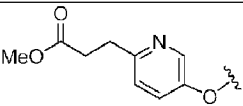
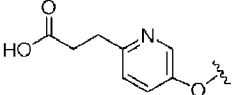
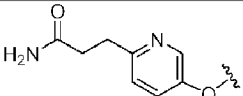
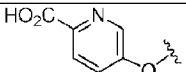
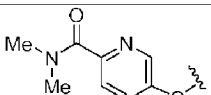
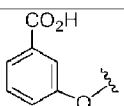
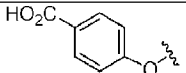
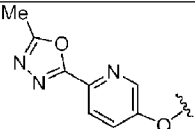
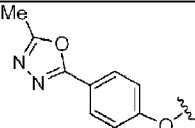
[0715]

表 1a.			
I-33		-H	-H
I-34		-H	-H
I-35		-H	-H
I-36		-H	-H
I-37		-H	-H
I-39		-H	-H
I-40		-H	-H
I-41		-H	-H
I-42		-H	-H
I-43		-H	-H
I-44		-H	-H
I-45	-OMe	-H	-H
I-47		-H	-H
I-56		-H	-H
I-57		-H	-H

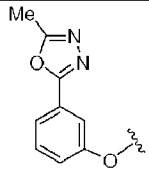
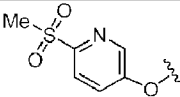
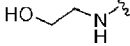
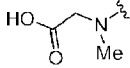
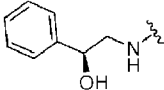
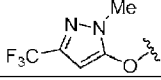
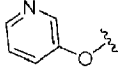
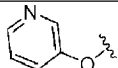
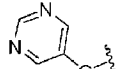
[0716]

表 1a.			
I-58		-H	-H
I-59		-H	-H
I-60		-H	-H
I-61		-H	-H
I-62		-H	-H
I-63		-H	-H
I-64		-H	-H
I-65		-H	-H
I-66		-H	-H
I-67		-H	-H
I-68		-H	-H
I-69		-H	-H
I-90		-H	-H

[0717]

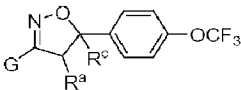
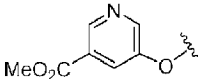
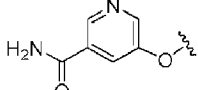
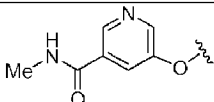
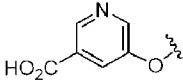
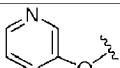
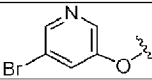
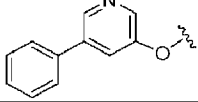
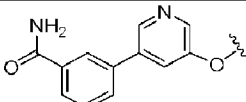
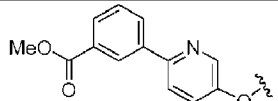
表 1a.			
I-92		-H	-H
I-93		-H	-H
I-94		-H	-H
I-98		-H	-H
I-99		-H	-H
I-100		-H	-H
I-110		-H	-H
I-111		-H	-H
I-146		-H	-H
I-147		-H	-H
I-155		-H	-H
I-159		-H	-H

[0718]

表1a.			
I-160		-H	-H
I-197		-H	-H
I-243		-H	-H
I-244		-H	-H
I-245		-H	-H
I-256		-H	-H
I-257		-H	-H
I-260		-H	-H
I-78 (顺式)	-Br	-CH ₃	-H
I-82 (反式)	-Br	-CH ₃	-H
I-91 (反式)		-CH ₃	-H
I-76	-Br	-H	-CH ₃
I-89		-H	-CH ₃
I-130	-Br	-H	-CF ₃
I-131		-H	-CF ₃
I-95	-Br	-H	-CH ₂ CH ₃

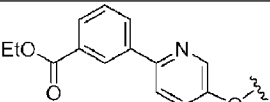
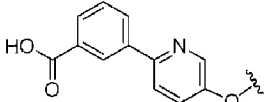
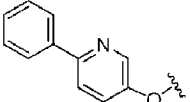
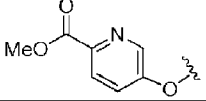
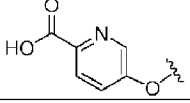
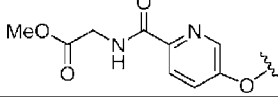
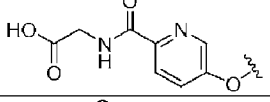
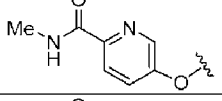
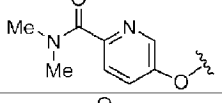
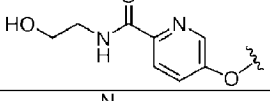
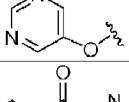
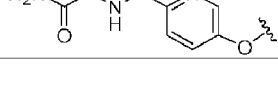
[0719] 在某些实施方案中,所述化合物是表 1b 中提供的任一种化合物或其药学上可接受的形式:

表1b.

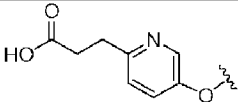
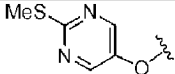
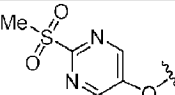
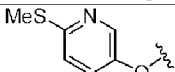
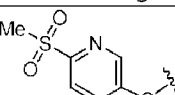
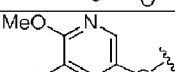
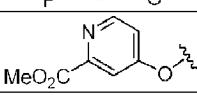
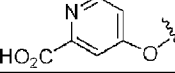
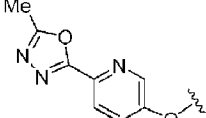
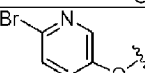
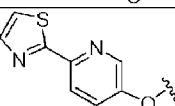
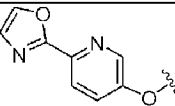
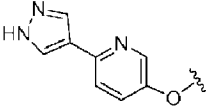
			
化合物	G	R ^a	R ^c
I-14	-Br	-H	-H
I-46		-H	-H
I-53		-H	-H
I-54		-H	-H
I-55		-H	-H
I-70		-H	-H
I-71		-H	-H
I-72		-H	-H
I-73		-H	-H
I-83		-H	-H

[0720]

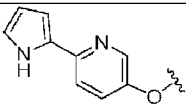
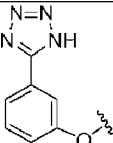
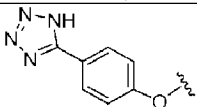
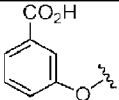
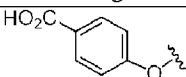
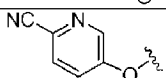
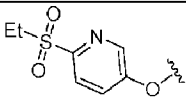
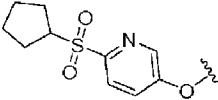
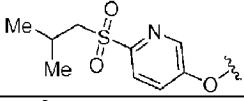
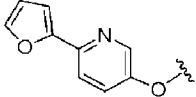
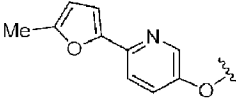
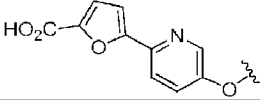
[0721]

表 1b.			
I-84		-H	-H
I-85		-H	-H
I-86		-H	-H
I-96		-H	-H
I-97		-H	-H
I-105		-H	-H
I-106		-H	-H
I-107		-H	-H
I-108		-H	-H
I-109		-H	-H
I-112		-H	-H
I-118		-H	-H

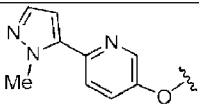
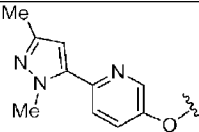
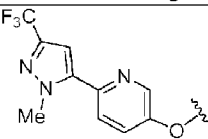
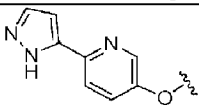
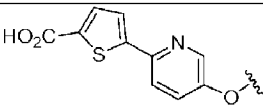
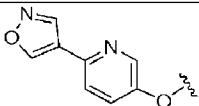
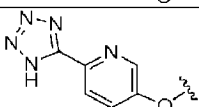
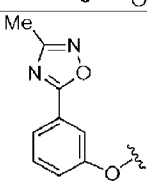
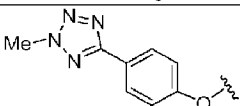
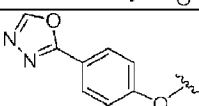
[0722]

表1b.			
I-128		-H	-H
I-132		-H	-H
I-133		-H	-H
I-134		-H	-H
I-135		-H	-H
I-136		-H	-H
I-151		-H	-H
I-152		-H	-H
I-157		-H	-H
I-161		-H	-H
I-162		-H	-H
I-163		-H	-H
I-165		-H	-H

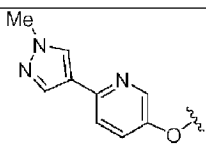
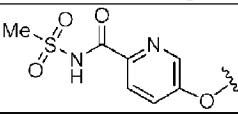
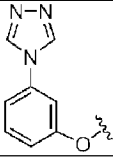
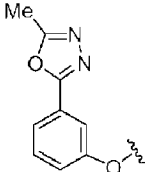
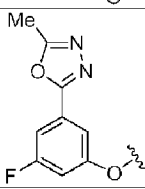
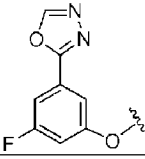
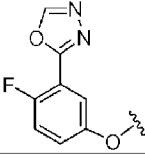
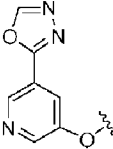
[0723]

表 1b.			
I-173		-H	-H
I-174		-H	-H
I-175		-H	-H
I-176		-H	-H
I-177		-H	-H
I-178		-H	-H
I-182		-H	-H
I-183		-H	-H
I-184		-H	-H
I-186		-H	-H
I-187		-H	-H
I-188		-H	-H

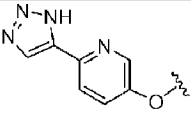
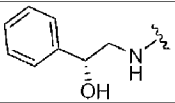
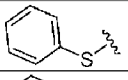
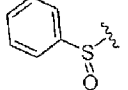
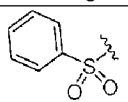
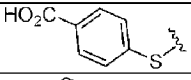
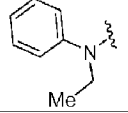
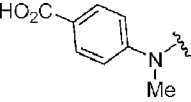
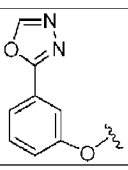
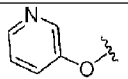
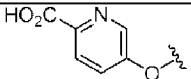
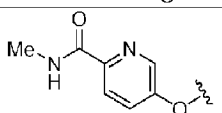
[0724]

表 1b.			
I-189		-H	-H
I-190		-H	-H
I-191		-H	-H
I-192		-H	-H
I-193		-H	-H
I-194		-H	-H
I-195		-H	-H
I-199		-H	-H
I-200		-H	-H
I-201		-H	-H

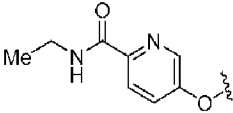
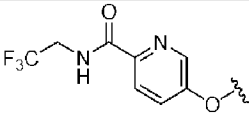
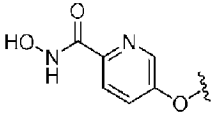
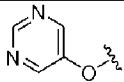
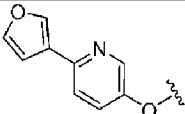
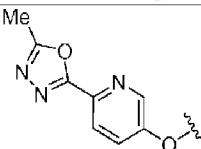
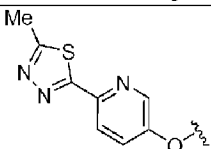
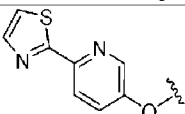
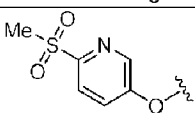
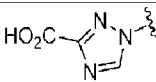
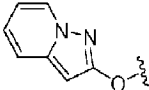
[0725]

表 1b.			
I-218		-H	-H
I-220		-H	-H
I-221		-H	-H
I-223		-H	-H
I-224		-H	-H
I-225		-H	-H
I-226		-H	-H
I-230		-H	-H

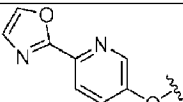
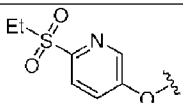
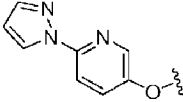
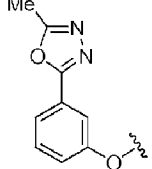
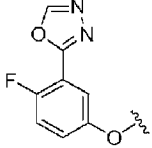
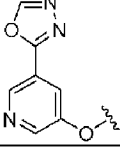
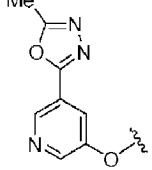
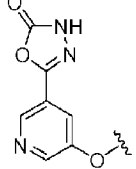
[0726]

表1b.			
I-236		-H	-H
I-246		-H	-H
I-248		-H	-H
I-249		-H	-H
I-250		-H	-H
I-251		-H	-H
I-253		-H	-H
I-255		-H	-H
I-258		-H	-H
I-75	-Br	-H	-CH ₃
I-88		-H	-CH ₃
I-113		-H	-CH ₃
I-114		-H	-CH ₃

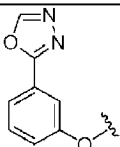
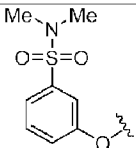
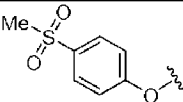
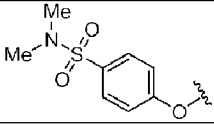
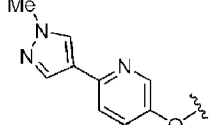
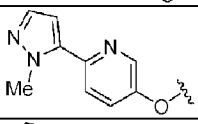
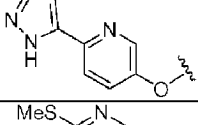
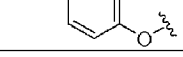
[0727]

表 1b.			
I-115		-H	-CH ₃
I-116		-H	-CH ₃
I-117		-H	-CH ₃
I-129		-H	-CH ₃
I-154		-H	-CH ₃
I-156		-H	-CH ₃
I-158		-H	-CH ₃
I-164		-H	-CH ₃
I-167		-H	-CH ₃
I-171		-H	-CH ₃
I-172		-H	-CH ₃

[0728]

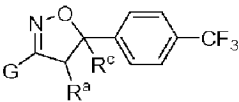
表 1b.			
I-185		-H	-CH ₃
I-196		-H	-CH ₃
I-198		-H	-CH ₃
I-222		-H	-CH ₃
I-227		-H	-CH ₃
I-228		-H	-CH ₃
I-229		-H	-CH ₃
I-231		-H	-CH ₃

[0729]

表 1b.			
I-232		-H	-CH ₃
I-233		-H	-CH ₃
I-234		-H	-CH ₃
I-235		-H	-CH ₃
I-240		-H	-CH ₃
I-241		-H	-CH ₃
I-242		-H	-CH ₃
I-261		-H	-CH ₃

[0730] 在某些实施方案中,所述化合物是表 1c 中提供的任一种化合物或其药学上可接受的形式:

[0731]

表 1c.


[0732]

表 1c.			
化合物	G	R ^a	R ^c
I-168		-H	-H
I-169		-H	-H
I-170		-H	-H
I-216		-H	-H
I-217		-H	-H
I-218		-H	-H
I-238		-H	-H
I-259		-H	-H

[0733] 在某些实施方案中,所述化合物是表 1d 中提供的任一种化合物或其药学上可接受的形式:

[0734]

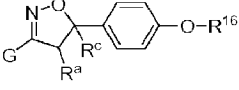
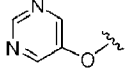
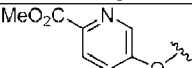
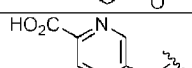
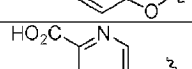
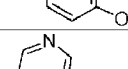
表 1d.				
化合物	G	R ^a	R ^c	R ¹⁵ = 卤素
I-120	-Br	-H	-H	-F

[0735]

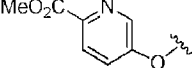
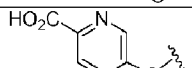
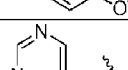
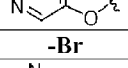
表 1d.				
I-121		-H	-H	-F
I-122		-H	-H	-F
I-123		-H	-H	-F
I-124	-Br	-H	-H	-Cl
I-125		-H	-H	-Cl

[0736] 在某些实施方案中,所述化合物是表 1e 中提供的任一种化合物或其药学上可接受的形式:

[0737]

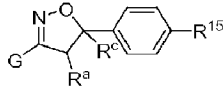
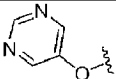
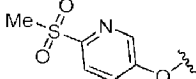
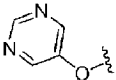
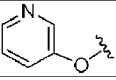
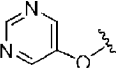
表 1e.				
				
化合物	G	R ^a	R ^c	R ¹⁶ = 未取代的烷基, 炔基
I-142	-Br	-H	-H	
I-143		-H	-H	
I-144		-H	-H	
I-145		-H	-H	
I-140		-H	-H	
I-141		-H	-H	
I-15	-Br	-H	-H	

[0738]

表 1e.				
I-137		-H	-H	正丁基
I-138		-H	-H	正丁基
I-139		-H	-H	正丁基
I-6	-Br	-H	-H	-CH ₃
I-38		-H	-H	-CH ₃
I-77 (trans)	-Br	-CH ₃	-H	-CH ₃

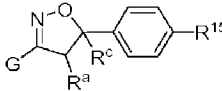
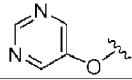
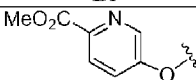
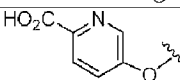
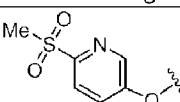
[0739] 在某些实施方案中,所述化合物是表 1f 中提供的任一种化合物或其药学上可接受的形式:

[0740]

表 1f.				
				
化合物	G	R ^a	R ^c	R ¹⁵ = 烷基, 芳基
I-20	-Br	-H	-H	正丁基
I-180		-H	-H	正丁基
I-181		-H	-H	正丁基
I-179	-Br	-H	-H	正戊基
I-102	-Br	-H	-CH ₃	-C ₆ H ₅
I-104		-H	-CH ₃	-C ₆ H ₅
I-9	-Br	-H	-H	-C ₆ H ₅
I-101		-H	-H	-C ₆ H ₅
I-103		-H	-H	-C ₆ H ₅

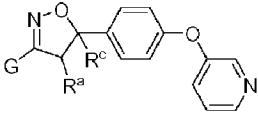
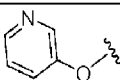
[0741] 在某些实施方案中,所述化合物是表 1g 中提供的任一种化合物或其药学上可接受的形式:

[0742]

表 1g.		
		
化合物	G	R ¹⁵ = 卤素
I-3	-Br	-Cl
I-153		-Cl
I-148	-Br	-Br
I-149		-Br
I-150		-Br
I-237		-Br
I-2	-Br	-F

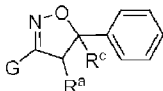
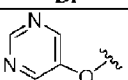
[0743] 在某些实施方案中,所述化合物是表 1h 中提供的任一种化合物或其药学上可接受的形式:

[0744]

表 1h.			
			
化合物	G	R ^a	R ^c
I-12	-Br	-H	-H
I-87		-H	-H

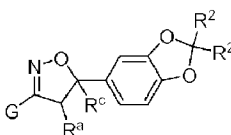
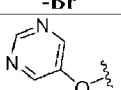
[0745] 在某些实施方案中,所述化合物是表 1i 中提供的任一种化合物或其药学上可接受的形式:

[0746]

表 1i.			
			
化合物	G	R ^a	R ^c
I-1	-Br	-H	-H
I-166		-H	-H

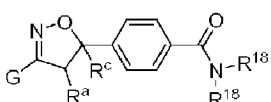
[0747] 在某些实施方案中,所述化合物是表 1j 中提供的任一种化合物或其药学上可接受的形式:

[0748]

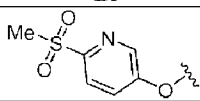
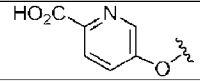
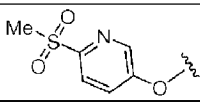
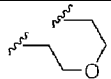
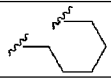
表 1j.				
				
化合物	G	R ^a	R ^c	R ² = H, 卤素
I-126	-Br	-H	-H	-F, -F
I-127		-H	-H	-F, -F
I-16	-Br	-H	-H	-H

[0749] 在某些实施方案中,所述化合物是表 1k 中提供的任一种化合物或其药学上可接受的形式:

[0750]

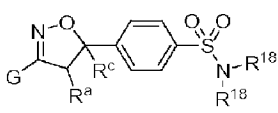
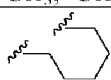
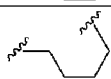
表 1k.				
				
化合物	G	R ^a	R ^c	R ¹⁸

[0751]

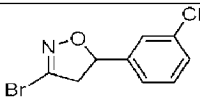
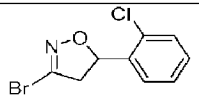
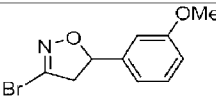
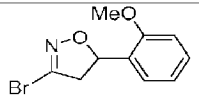
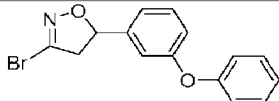
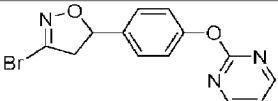
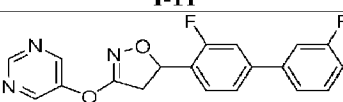
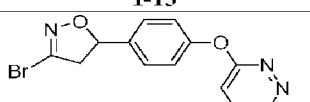
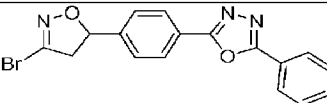
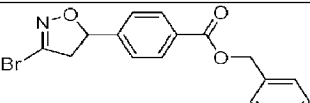
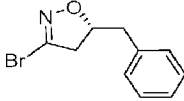
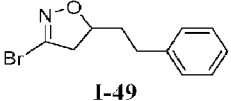
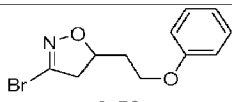
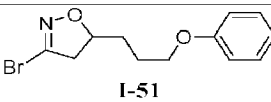
表 1k.				
I-22	-Br	-H	-H	H, -CH ₂ Ph
I-214		-H	-H	H, -CH ₂ Ph
I-215		-H	-H	H, -CH ₂ Ph
I-203	-Br	-H	-H	-CH ₃ , -CH ₃
I-212		-H	-H	-CH ₃ , -CH ₃
I-202	-Br	-H	-H	
I-204	-Br	-H	-H	-H, -CH ₃
I-208	-Br			
I-209	-Br	-H	-H	

[0752] 在某些实施方案中,所述化合物是表 11 中提供的任一种化合物或其药学上可接受的形式:

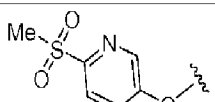
[0753]

表 1l.				
				
化合物	G	R ^a	R ^c	R ¹⁸
I-205	-Br	-H	-H	
I-207	-Br	-H	-H	-H, -CH ₃
I-206	-Br	-H	-H	-CH ₃ , -CH ₃
I-210	-Br	-H	-H	
I-211	-Br	-H	-H	

[0754]

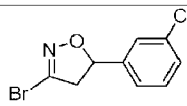
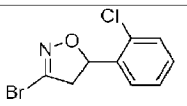
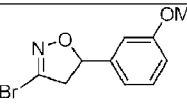
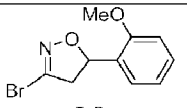
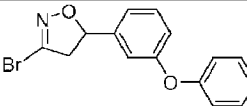
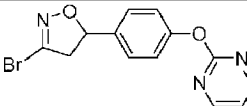
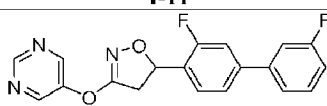
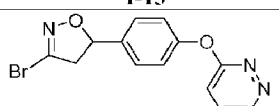
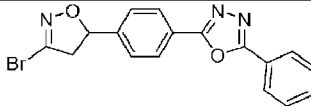
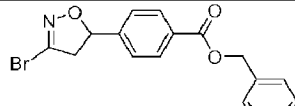
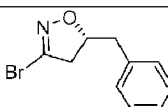
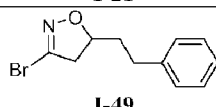
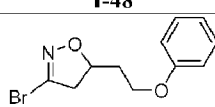
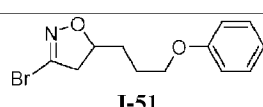
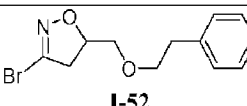
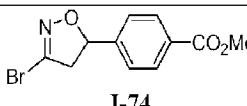
表 1m.	
 1-4	 1-5
 1-7	 1-8
 1-11	 1-13
 1-119	 1-18
 1-19	 1-21
 1-48	 1-49
 1-50	 1-51

[0755]

表 1l.				
1-213		-H	-H	-CH₃, -CH₃

[0756] 在某些实施方案中,所述化合物是表 1m 中提供的任一种化合物或其药学上可接受的形式:

[0757]

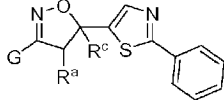
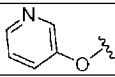
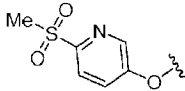
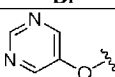
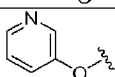
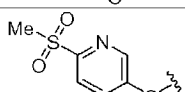
表 1m.	
 I-4	 I-5
 I-7	 I-8
 I-11	 I-13
 I-119	 I-18
 I-19	 I-21
 I-48	 I-49
 I-50	 I-51
表 1m.	
 I-52	 I-74

[0758]

[0759] 式(I)、(II)、(III)及其亚类的其他示例性化合物示于下表 2a-2e 中,并也更详细地记载于本文提供的实施例 254-284 中。使用实施例 351 中详细记载的方法分析作为人类 FAAH 的抑制剂的化合物。

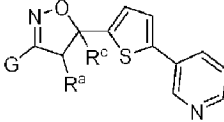
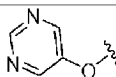
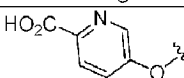
[0760] 在某些实施方案中,所述化合物是表 2a 中提供的任一种化合物或其药学上可接受的形式:

[0761]

表 2a.					
					
化合物	G	R ^a	R ^c	R ¹⁵	R ¹⁹
II-6	-Br	-H	-H	-H	-H
II-21		-H	-H	-H	-H
II-28		-H	-H	-H	-H
II-18	-Br	-H	-CH ₃	-H	-H
II-22		-H	-CH ₃	-H	-H
II-23		-H	-CH ₃	-H	-H
II-29		-H	-CH ₃	-H	-H
II-19 (顺式)	-Br	-CH ₃	-H	-H	-H
II-20 (反式)	-Br	-CH ₃	-H	-H	-H
II-17	-Br	-H	-H	-H	-Cl

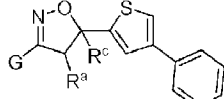
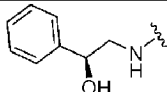
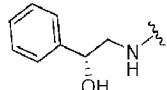
[0762] 在某些实施方案中,所述化合物是表 2b 中提供的任一种化合物或其药学上可接受的形式:

[0763]

表 2b.			
			
化合物	G	R ^a	R ^c
II-25	-Br	-H	-H
II-26		-H	-H
II-27		-H	-H

[0764] 在某些实施方案中,所述化合物是表 2c 中提供的任一种化合物或其药学上可接受的形式:

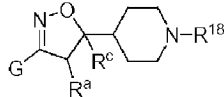
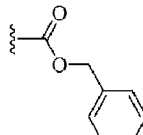
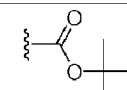
[0765]

表 2c.			
			
化合物	G	R ^a	R ^c
II-8	-Br	-H	-H
II-31		-H	-H
II-30		-H	-H

[0766] 在某些实施方案中,所述化合物是表 2d 中提供的任一种化合物或其药学上可接

受的形式：

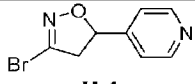
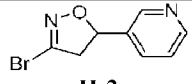
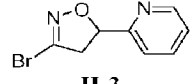
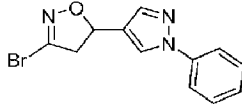
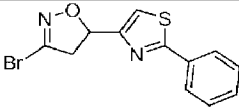
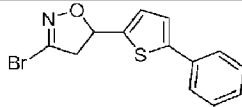
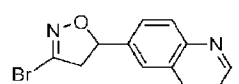
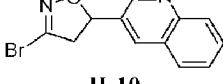
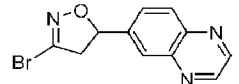
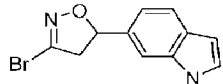
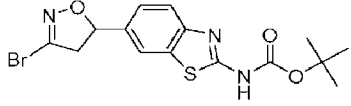
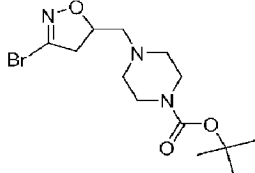
[0767]

表 2d.				
				
化合物	G	R ¹⁸		R ^a
II-15	-Br			-H
II-16	-Br			-H

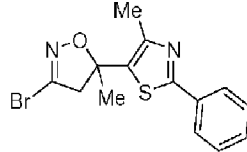
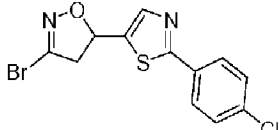
[0768]

[0769] 在某些实施方案中,所述化合物是表 2e 中提供的任一种化合物或其药学上可接受的形式：

[0770]

表 2e.	
 II-1	 II-2
 II-3	 II-4
 II-5	 II-7
 II-9	 II-10
 II-11	 II-12
 II-13	 II-14

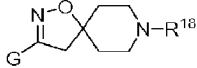
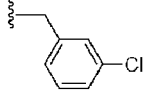
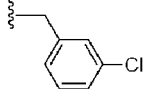
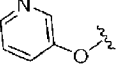
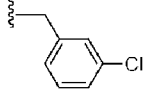
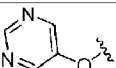
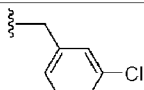
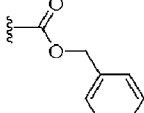
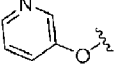
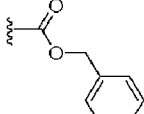
[0771]

表 2e.	
 II-24	 II-17

[0772] 式 (I)、(IV) 和 (V) 及其亚类的其他示例性化合物示于下表表 3a-3d 中,并也更详

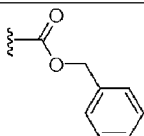
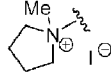
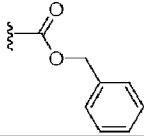
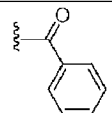
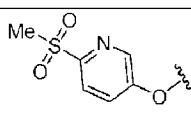
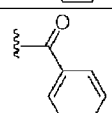
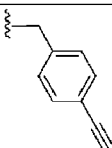
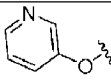
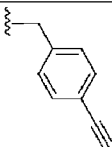
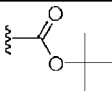
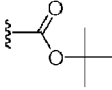
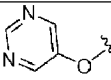
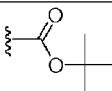
细地记载于本文提供的实施例 285-350 中。使用实施例 351 中详细记载的方法分析作为人类 FAAH 的抑制剂的化合物。

[0773] 在某些实施方案中,所述化合物是表 3a 中提供的任一种化合物或其药学上可接受的形式:

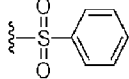
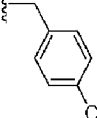
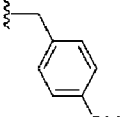
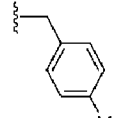
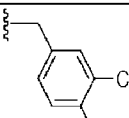
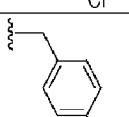
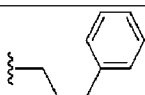
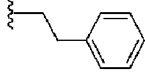
表 3a.		
		
化合物	G	R ¹⁸
III-27	-Br	
III-48	-Cl	
III-51		
III-52		
III-18	-Br	
III-46		

[0774]

[0775]

表 3a.		
III-59		
III-60		
III-16	-Br	
III-58		
III-49	-Br	
III-50		
III-9	-Br	
III-47	-Cl	
III-53		
III-14	-Br	-H
III-15	-Br	

[0776]

表 3a.		
III-17	-Br	
III-19	-Br	
III-20	-Br	
III-21	-Br	
III-22	-Br	
III-23	-Br	
III-24	-Br	
III-25	-Br	
III-26	-Br	
III-28	-Br	
III-29	-Br	
III-30	-Br	

[0777]

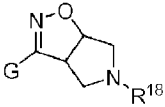
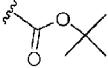
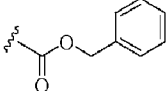
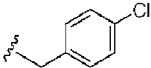
表 3a.		
III-31	-Br	
III-32	-Br	
III-33	-Br	
III-34	-Br	
III-35	-Br	
III-36	-Br	
III-37	-Br	
III-38	-Br	
III-39	-Br	
III-40	-Br	
III-41	-Br	

[0778]

表 3a.		
III-54		
III-55		
III-56		
III-57		

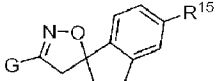
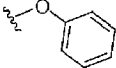
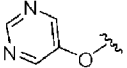
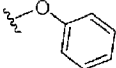
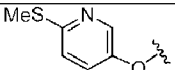
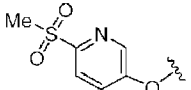
[0779] 在某些实施方案中,所述化合物是表 3b 中提供的任一种化合物或其药学上可接受的形式:

[0780]

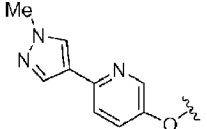
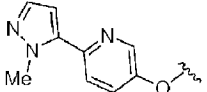
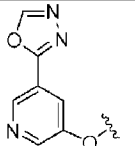
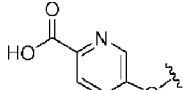
表 3b.		
 (顺式环耦合)		
化合物	G	R ¹⁸
III-43	-Br	
III-44	-Br	
III-45	-Br	

[0781] 在某些实施方案中,所述化合物是表 3c 中提供的任一种化合物或其药学上可接受的形式:

[0782]

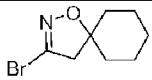
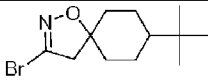
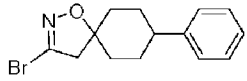
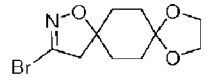
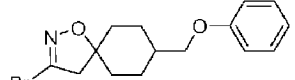
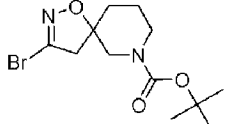
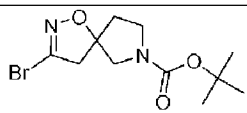
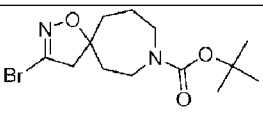
表 3c.		
		
化合物	G	R ¹⁵
III-63	-Br	
III-64		
III-66	-Br	-OCF ₃
III-67		-OCF ₃
III-68		-OCF ₃

[0783]

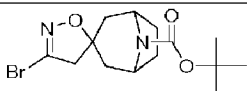
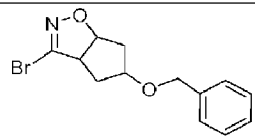
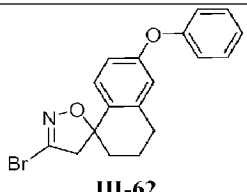
表 3c.		
III-70		-OCF ₃
III-71		-OCF ₃
III-73		-OCF ₃
III-74		-OCF ₃

[0784] 在某些实施方案中,所述化合物是表 3d 中提供的任一种化合物或其药学上可接受的形式:

[0785]

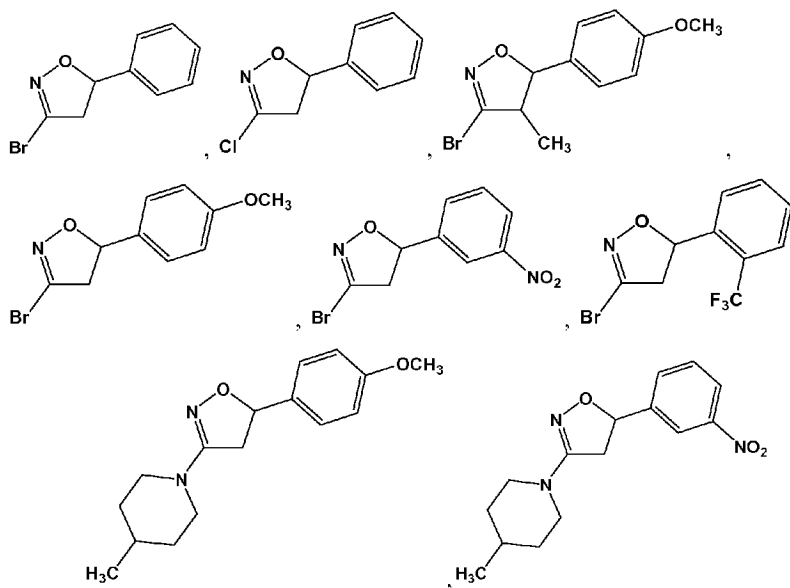
表 3d.	
 III-1	 III-2
 III-3	 III-4
 III-8	 III-10
 III-11	 III-12

[0786]

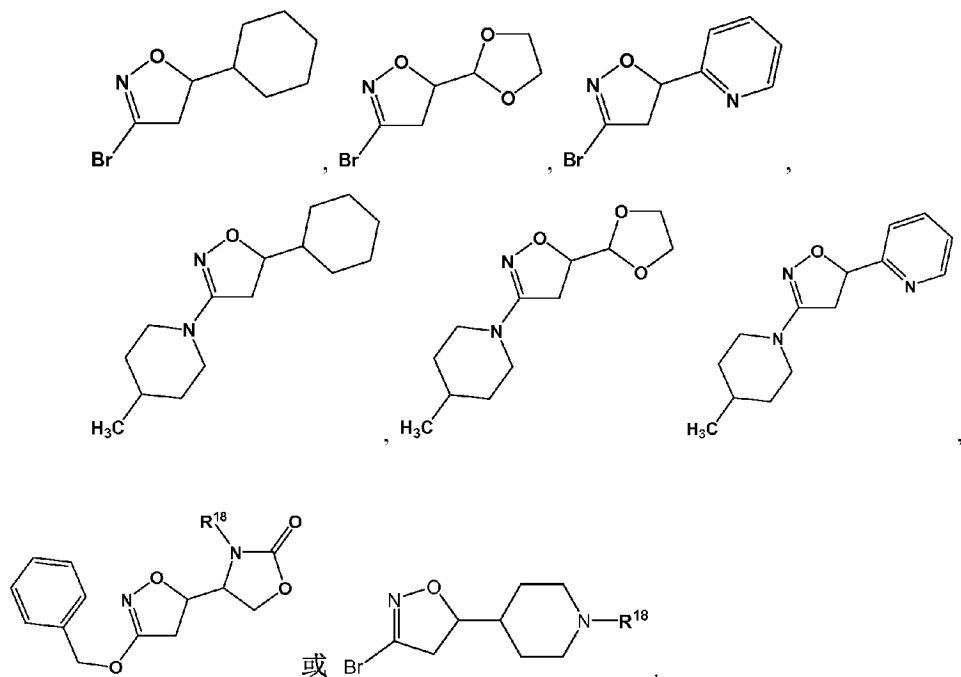
表 3d.	
 III-13	 III-42 (顺式环稠合)
 III-62	

[0787] 然而,在式 (I) 和 (II) 或其亚类的某些实施方案中,以下化合物中的任一种被具体排除在外:

[0788]

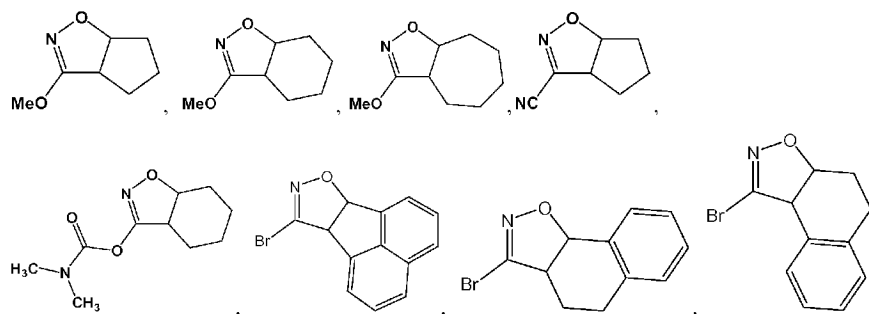


[0789]

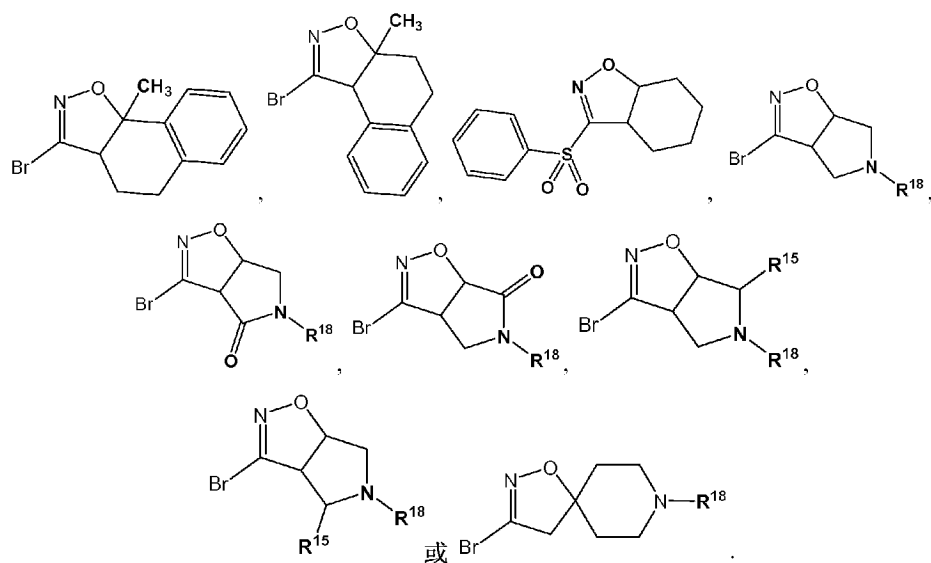


[0792] 在式 (I)、(IV) 和 (V) 或其亚类的某些实施方案中, 以下化合物中的任一种被具体排除在外, 其中 R¹⁸ 是如本文中定义的且 R¹⁵ 是 -OCH₃、-CN、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CO₂CH₂CH₃:

[0793]



[0794]



[0795] II. 药物组合物

[0796] 在某些实施方案中, 本发明提供含有式 (I) 的化合物或其药学上可接受的形式以

及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0797] 药学上可接受的赋形剂包括适于所需的特定剂型的任一种和所有溶剂、稀释剂或其他液体媒剂、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘结剂、润滑剂等。例如, Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 16 版, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) 和 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 21 版 (Lippincott Williams & Wilkins, 2005) 中揭示了有关药物组合物的配方和 / 或制备的一般说明。

[0798] 本文所述的药物组合物可以通过药物学领域中已知的任何方法制备。一般来说, 所述制备方法包括以下步骤: 使活性成分与载体和 / 或一种或多种其他辅助成分混合, 然后, 必要时和 / 或视需要, 使产物成形和 / 或包装成所需的单剂量单位或多剂量单位。

[0799] 药物组合物可以以成批、单一单位剂量和 / 或多个单一单位剂量的形式制备、包装和 / 或销售。本文中所使用的, “单位剂量” 是含有预定量的活性成分的药物组合物的离散量。活性成分的量一般等于将对个体施用的活性成分的剂量和 / 或所述剂量适宜的一部分, 例如所述剂量的一半或三分之一。

[0800] 本发明的药物组合物中的活性成分、药学上可接受的载体和 / 或任何其他成分的相对量随着所治疗的个体的身份、体格和 / 或病症以及另外将施用所述组合物的途径而变化。举例来说, 组合物可以含有 0.1% -100% (w/w) 的活性成分。

[0801] 用于制造所提供的药物组合物的药学上可接受的赋形剂包括惰性稀释剂、分散剂和 / 或造粒剂、表面活性剂和 / 或乳化剂、崩解剂、粘结剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和 / 或油。组合物中还可存在诸如可可脂和栓剂蜡、着色剂、涂布剂、甜味剂、调味剂和芳香剂等赋形剂。

[0802] 示例性稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉、糖粉等及其组合。

[0803] 示例性造粒剂和 / 或分散剂包括马铃薯淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、羟基乙酸淀粉钠、粘土、海藻酸、瓜尔胶、柑橘渣、琼脂、膨润土、纤维素和木制品、天然海绵、阳离子交换树脂、碳酸钙、硅酸盐、碳酸钠、交联聚(乙烯吡咯烷酮)(交联聚维酮)、羧甲基淀粉钠(羟基乙酸淀粉钠)、羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠(croscarmellose)、甲基纤维素、预胶化淀粉(淀粉 1500)、微晶淀粉、水不溶性淀粉、羧甲基纤维素钙、硅酸镁铝(维格姆(Veegum))、月桂基硫酸钠、季铵化合物等及其组合。

[0804] 示例性表面活性剂和 / 或乳化剂包括天然乳化剂(例如, 阿拉伯胶、琼脂、海藻酸、海藻酸钠、黄芪胶、角叉菜(chondrux)、胆固醇、黄原胶、果胶、明胶、蛋黄、酪蛋白、羊毛脂、胆固醇、蜡和卵磷脂)、胶状粘土(例如, 膨润土[硅酸铝]和维格姆[硅酸镁铝])、长链氨基酸衍生物、高分子量醇(例如, 硬脂醇、鲸蜡醇、油醇、单硬脂酸三醋精、乙二醇二硬脂酸酯、单硬脂酸甘油酯、丙二醇单硬脂酸酯、聚乙烯醇)、卡波姆(carbomer)(例如, 聚羧乙烯、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物和羧基乙烯基聚合物)、角叉菜胶、纤维素衍生物(例如, 羧甲基纤维素钠、粉末状纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素)、山梨糖醇酐脂肪酸酯(例如, 聚氧化乙烯山梨糖醇酐单月桂酸酯[Tween 20]、聚氧化乙烯山梨糖醇酐[Tween 60]、聚氧化乙烯山梨糖醇酐单油酸酯[Tween 80]、山梨糖醇酐单棕榈

酸酯 [Span 40]、山梨糖醇酐单硬脂酸酯 [Span 60]、山梨糖醇酐三硬脂酸酯 [Span 65]、单油酸甘油酯、山梨糖醇酐单油酸酯 [Span 80]、聚氧化乙烯酯（例如，聚氧化乙烯单硬脂酸酯 [Myri 45]、聚氧化乙烯氢化蓖麻油、聚乙氧基化蓖麻油、聚甲醛硬脂酸酯和索洛托 (Solutol)）、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯（例如，克林莫佛 (Cremophor)）、聚氧化乙烯醚（例如，聚氧化乙烯月桂基醚 [Brij 30]）、聚（乙烯吡咯烷酮）、二乙二醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、油酸钠、油酸钾、油酸乙酯、油酸、月桂酸乙酯、月桂基硫酸钠、Pluronic F68、Poloxamer 188、西曲溴铵、西吡氯铵、苯扎氯铵、多库酯钠等和 / 或其组合。

[0805] 示例性粘结剂包括淀粉（例如，玉米淀粉和淀粉糊浆）、明胶、糖（例如，蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露糖醇等）、天然和合成胶（例如，阿拉伯胶、海藻酸钠、爱尔兰藓提取物、panwar 胶、印度胶、isapol 皮的粘液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、乙酸钠、聚（乙烯吡咯烷酮）、硅酸镁铝 (Veegum) 和落叶松聚阿拉伯半乳聚糖）、海藻酸盐、聚环氧乙烷、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡、水、醇等和 / 或其组合。

[0806] 示例性防腐剂包括抗氧化剂、螯合剂、抗菌防腐剂、抗真菌防腐剂、醇防腐剂、酸性防腐剂和其他防腐剂。

[0807] 示例性抗氧化剂包括 α 生育酚、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基茴香醚、丁基羟基甲苯、单硫代甘油、焦亚硫酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠和亚硫酸钠。

[0808] 示例性螯合剂包括乙二胺四乙酸 (EDTA) 及其盐和水合物（例如，乙二胺四乙酸钠、乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸三钠、乙二胺四乙酸二钠钙、乙二胺四乙酸二钾等）、柠檬酸及其盐和水合物（例如，单水合柠檬酸）、富马酸及其盐和水合物、苹果酸及其盐和水合物、磷酸及其盐和水合物、以及酒石酸及其盐和水合物。示例性抗菌防腐剂包括苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲醇、布罗泊尔、西曲溴铵、西吡氯铵、氯己定、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶、咪唑烷脒、苯酚、苯氧基乙醇、苯乙醇、硝酸苯汞、丙二醇和硫柳汞。

[0809] 示例性抗真菌防腐剂包括对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯甲酸钾、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠和山梨酸。

[0810] 示例性醇防腐剂包括乙醇、聚乙二醇、苯酚、酚系化合物、双酚、氯丁醇、羟基苯甲酸酯和苯乙醇。

[0811] 示例性酸性防腐剂包括维生素 A、维生素 C、维生素 E、 β -胡萝卜素、柠檬酸、乙酸、脱氢乙酸、抗坏血酸、山梨酸和植酸。

[0812] 其他防腐剂包括生育酚、生育酚乙酸酯、甲磺酸迪特奥希姆 (deteroximemesylate)、西曲溴铵、丁基羟基茴香醚 (BHA)、丁基羟基甲苯 (BHT)、乙二胺、月桂基硫酸钠 (SLS)、月桂基乙醚硫酸钠 (SLES)、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钾、焦亚硫酸钾、Glydant Plus、酚耐 (Phenonip)、对羟基苯甲酸甲酯、Germall 115、Germaben II、尼奥龙 (Neolone)、卡松 (Kathon) 和优斯 (Euxyl)。在某些实施方案中，防腐剂为抗氧化剂。在其他实施方案中，防腐剂为螯合剂。

[0813] 示例性缓冲剂包括柠檬酸盐缓冲液、乙酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液、氯化铵、碳酸

钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡乳醛酸钙、葡庚糖酸钙、葡糖酸钙、D- 葡糖酸、甘油磷酸钙、乳酸钙、丙酸、乙酰丙酸钙、戊酸、磷酸二钙、磷酸、磷酸三钙、碱式磷酸钙、乙酸钾、氯化钾、葡糖酸钾、钾混合物、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、磷酸钾混合物、乙酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸钠混合物、氨丁三醇、氢氧化镁、氢氧化铝、海藻酸、无热原质水、等渗生理盐水、林格氏溶液、乙醇等及其组合。

[0814] 示例性润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、二氧化硅、滑石、麦芽、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、月桂基硫酸镁、月桂基硫酸钠等及其组合。

[0815] 示例性油包括杏仁油、杏核果油、鳄梨油、巴巴苏仁油、香柠檬油、黑加仑籽油、琉璃苣油、杜松油、春黄菊油、芥花籽油、黄蒿油、巴西棕榈油、蓖麻油、肉桂油、可可脂、椰子油、鱼肝油、咖啡油、玉米油、棉籽油、鸕鹚油、桉树油、月见草油、鱼油、亚麻籽油、香叶醇、葫芦油、葡萄籽油、榛子油、海索油、豆蔻酸异丙酯、荷荷巴油、夏威夷核油、杂薰衣草油、熏衣草油、柠檬油、山苍子油、澳洲坚果油、锦葵油、芒果籽油、白芒花籽油、貂油、肉豆蔻油、橄榄油、橙油、罗非鱼油、棕榈油、棕榈仁油、桃仁油、花生油、罂粟籽油、南瓜籽油、菜籽油、米糠油、迷迭香油、红花油、檀香油、茶花油、香薄荷油、沙棘油、芝麻油、牛油脂、硅油、大豆油、向日葵油、茶树油、菊油、山茶花油、香根油、核桃油和小麦胚芽油。示例性油包括但不限于硬脂酸丁酯、辛酸三甘油酯、癸酸三甘油酯、环甲基硅氧烷、癸二酸二乙酯、二甲聚硅氧烷 360、豆蔻酸异丙酯、矿物油、辛基十二烷醇、油醇、硅油及其组合。

[0816] 用于口服和胃肠外施用的液体剂型包括药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酞剂。除了活性成分之外，液体剂型还可以含有本领域中常用的惰性稀释剂，例如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂（例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3- 丁二醇、二甲基甲酰胺、油（例如，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨糖醇酐脂肪酸酯和其混合物。除了惰性稀释剂之外，口服组合物还可以含有佐剂，例如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。在胃肠外施用的某些实施方案中，将本发明的连结物与增溶剂混合，所述增溶剂例如是克林莫佛、醇类、油类、改性油类、二醇类、聚山梨醇酯、环糊精、聚合物及其组合。

[0817] 可以根据已知技术使用适当的分散剂或润湿剂和悬浮剂来调配可注射制剂，例如无菌可注射水性或油性悬浮液。无菌可注射制剂可以是在无毒胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液，例如在 1,3- 丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒剂和溶剂是水、林格氏溶液、U. S. P. 和等渗氯化钠溶液。此外，通常将无菌非挥发性油用作溶剂或悬浮介质。为此，包括合成甘油一酯或甘油二酯在内的任何温和的非挥发性油都可以使用。另外，脂肪酸（诸如油酸）也可用于制备可注射物。

[0818] 例如，可以通过细菌截留过滤器的过滤，或者通过以能够在使用前溶解或分散于无菌水或其他无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式加入灭菌剂，来将可注射制剂灭菌。

[0819] 为延长药物作用，通常需要减缓从皮下或肌肉内注射的药物的吸收。这可以通过使用水溶性弱的结晶或非晶形物质的液体悬浮液来实现。药物的吸收速率则视其溶出速率而定，而其溶解速率又可视晶体尺寸和晶形而定。或者，通过将药物溶解或悬浮于油媒剂中

来实现胃肠外施用的药物形式的延缓吸收。

[0820] 经直肠或阴道施用的组合物通常为栓剂，其可通过将本发明的连结物与在环境温度下为固体但在体温下为液体且因此在直肠或阴道腔中熔化并释放活性成分的适当无刺激性赋形剂或载体（诸如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡）混合来制备。

[0821] 口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在所述固体剂型中，将活性成分与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体（诸如柠檬酸钠或磷酸二钙）和 / 或以下物质混合：a) 填充剂或增量剂，诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸；b) 粘结剂，诸如羧甲基纤维素、海藻酸酯、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；c) 保温剂，诸如甘油；d) 崩解剂，诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠；e) 阻溶剂，诸如石蜡；f) 吸收加速剂，诸如季铵化合物；g) 润湿剂，诸如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；h) 吸附剂，诸如高岭土和膨润土；和 i) 润滑剂，诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠；和其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂型可含有缓冲剂。

[0822] 使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂，也可将相似类型的固体组合物用作软和硬填充明胶胶囊中的填充物。可以制备具有包衣和外壳（诸如肠衣和药物制剂领域中众所周知的其他包衣）的片剂、糖锭、胶囊、丸剂和颗粒剂固体剂型。它们可任选地含有乳浊剂并且可以具有仅仅或优先在肠道的某部分中任选以延缓方式释放活性成分的组成。可以使用的包埋组合物的例子包括聚合物物质和蜡。使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂，也可将相似类型的固体组合物用作软和硬填充明胶胶囊中的填充物。

[0823] 活性成分可以为与一种或多种如上文所述的赋形剂一起微封装的形式。可以制备具有包衣和外壳（诸如肠衣、控释包衣和药物制剂领域中众所周知的其他包衣）的片剂、糖锭、胶囊、丸剂和颗粒剂固体剂型。在所述固体剂型中，可将活性成分与诸如蔗糖、乳糖或淀粉等至少一种惰性稀释剂混合。在正常生产时，所述剂型可以含有除惰性稀释剂外的其他物质，例如，压片润滑剂和其他压片助剂，诸如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂型可以含有缓冲剂。它们可任选地含有乳浊剂并且可以具有仅仅或优先在肠道的某部分中任选以延缓方式释放活性成分的组成。可以使用的包埋组合物的例子包括聚合物物质和蜡。

[0824] 本发明化合物的局部和 / 或透皮施用剂型可以包括油膏、糊剂、乳膏、洗液、凝胶、散剂、溶液、喷雾剂、吸入剂和 / 或贴片。一般来说，在无菌条件下，将活性成分与药学上可接受的载体和 / 或需要时任何所需防腐剂和 / 或缓冲剂混合。此外，本发明涵盖使用透皮贴片，其通常具有使活性成分受控递送到身体的额外优势。例如，可以通过将活性成分溶解和 / 或分散于适当介质中来制备所述剂型。可选择地或此外，可以通过提供速率控制膜和 / 或通过将活性成分分散于聚合物基质和 / 或凝胶中来控制速率。

[0825] 用于皮内递送本文所述的药物组合物的适当装置包括短针装置，诸如美国专利 4,886,499；5,190,521；5,328,483；5,527,288；4,270,537；5,015,235；5,141,496；和 5,417,662 中所述的那些装置。可以通过限制针进入皮肤的有效穿透长度的装置来施用皮内组合物，诸如 PCT 公开 W0 99/34850 中所述的那些装置和其功能等效物。喷射注射装置是适合的，其经由液体喷射注射器和 / 或经由刺入角质层并产生到达真皮的射流的针将液体

疫苗递送到真皮。喷射注射装置例如描述于美国专利 5,480,381 ;5,599,302 ;5,334,144 ;5,993,412 ;5,649,912 ;5,569,189 ;5,704,911 ;5,383,851 ;5,893,397 ;5,466,220 ;5,339,163 ;5,312,335 ;5,503,627 ;5,064,413 ;5,520,639 ;4,596,556 ;4,790,824 ;4,941,880 ;4,940,460 ;和 PCT 公开 WO 97/37705 和 WO 97/13537 中。使用压缩气体将粉末形式的疫苗加速穿过皮肤外层到达真皮的药粉 / 颗粒递送装置是适当的。可选择地或此外,常规注射器可以用在皮内施用的经典曼托法中。

[0826] 适于局部施用的制剂包括液体和 / 或半液体制剂,诸如擦剂、洗液、水包油和 / 或油包水乳液 (诸如乳膏、油膏和 / 或糊剂) 和 / 或溶液和 / 或悬浮液。可局部施用的制剂例如可以含有约 1% -10% (w/w) 的活性成分,但是活性成分的浓度可高至活性成分在溶剂中的溶解极限。局部施用的制剂还可以含有一种或多种本文所述的其他成分。

[0827] 本发明的药物组合物可以适于经由口腔肺部施用的制剂形式制备、包装和 / 或销售。所述制剂可以含有干燥颗粒,其含有活性成分且具有约 0.5-7 纳米或约 1-6 纳米的直径。所述组合物便利地为适于使用包括干粉储器的装置 (可将推进剂流导向所述干粉储器以使粉末分散) 和 / 或使用自推进溶剂 / 粉末分配容器 (例如,在密封容器中含有溶解和 / 或悬浮于低沸点推进剂中的活性成分的装置) 施用的干粉形式。所述粉末含有颗粒,其中至少 98 重量%的颗粒具有大于 0.5 纳米的直径且至少 95 数量%的颗粒具有小于 7 纳米的直径。或者,至少 95 重量%的颗粒具有大于 1 纳米的直径且至少 90 数量%的颗粒具有小于 6 纳米的直径。干粉组合物可以含有诸如糖等固体细粉稀释剂且其通常是以单位剂型提供。

[0828] 低沸点推进剂一般包括在大气压力下沸点低于 65° F 的液体推进剂。一般来说,推进剂可以占组合物的 50-99.9% (w/w),活性成分可以占组合物的 0.1-20% (w/w)。推进剂还可以含有其他成分,如液体非离子型和 / 或固体阴离子型表面活性剂,和 / 或固体稀释剂 (其可具有与含有活性成分的颗粒相同数量级的粒度)。

[0829] 配制用于经肺递送的本发明的药物组合物可以提供溶液和 / 或悬浮液的液滴形式的活性成分。所述制剂可以含有活性成分的任选无菌的水性和 / 或稀醇溶液和 / 或悬浮液形式制备、包装和 / 或销售,并且可便利地使用任何喷雾和 / 或雾化装置施用。所述制剂还可以含有一种或多种其他成分,包括调味剂 (诸如糖精钠)、挥发性油、缓冲剂、表面活性剂和 / 或防腐剂 (如羟基苯甲酸甲酯)。这种施用途所提提供的液滴可以具有约 0.1-200 纳米的平均直径。

[0830] 本文描述的作为可用于经肺递送的制剂可用于鼻内递送本发明的药物组合物。适于鼻内施用的另一种制剂是含有活性成分且具有约 0.2-500 微米的平均颗粒的粗粉。通过从保持在鼻孔附近的粉末容器迅速吸入通过鼻道,来施用所述制剂。

[0831] 适于经鼻施用的制剂例如可以含有约少至 0.1% (w/w) 且高至 100% (w/w) 的活性成分,并且可以含有一种或多种本文所述的其他成分。本发明的药物组合物可以适于经口腔施用的制剂形式制备、包装和 / 或销售。所述制剂例如可以是使用常规方法制得的片剂和 / 或锭剂的形式,并且例如可以含有 0.1-20% (w/w) 的活性成分,余量包含口服可溶解和 / 或可降解的组合物以及任选一种或多种本文所述的其他成分。另外,适于经口腔施用的制剂可以包括含有活性成分的粉末和 / 或烟雾化和 / 或雾化溶液和 / 或悬浮液。当所述粉末状、烟雾化和 / 或雾化制剂分散时,其可以具有在约 0.1-200 纳米的平均颗粒和 / 或液

滴尺寸,且还可以含有一种或多种本文所述的其他成分。

[0832] 本发明的药物组合物可以适于经眼施用的制剂形式制备、包装和 / 或销售。所述制剂例如可以是滴眼液的形式,其例如含有 0.1/1.0% (w/w) 的活性成分在水性或油性液体载体中的溶液和 / 或悬浮液。所述滴液还可以含有缓冲剂、盐和 / 或一种或多种本文所述的其他成分。其他有用的可经眼施用的制剂包括含有微晶形式和 / 或脂质体制剂形式的活性成分的制剂。预期滴耳液和 / 或滴眼液将在本发明的范围内。

[0833] 尽管本文所提供的药物组合物的描述主要涉及适于施用人类的药物组合物,但本领域技术人员将了解,所述组合物一般适于施用所有种类的动物。改变适于施用人类的药物组合物以便使所述组合物适于施用各种动物已得到充分了解,且一般兽药药理学家可以利用常规实验设计和 / 或执行这种改变。有关药物组合物的配制和 / 或制造的总则可以参见例如 Remington :The Science and Practice of Pharmacy 第 21 版, Lippincott Williams & Wilkins, 2005。

[0834] 本发明还进一步包括药包和 / 或试剂盒。提供的药包和 / 或试剂盒可以包括提供的组合物和容器 (例如,小瓶、安瓿、瓶子、注射器和 / 或分配包,或其他合适的容器)。在一些实施方案中,提供的试剂盒可任选地进一步包括第二容器,其包括用于使准备施用个体的组合物稀释或悬浮的合适水性载体。在一些实施方案中,提供的配制容器和溶剂容器的内容物组合而形成至少一个单位剂型。

[0835] 在一些实施方案中,本发明提供的组合物可以与个体可控的止痛 (PCA) 设备一起使用,其中如果要求疼痛控制,则个体可以施用例如阿片类止痛药。

[0836] 任选地,单一容器可以包括含有提供的组合物和 / 或适宜的悬浮或稀释用水性载体的一个或多个室。在一些实施方案中,单一容器可以适于修改,使得该容器可以接受物理改变,以便允许各室和 / 或各室的部件组合。例如,箔或塑料袋可以包括由穿孔密封条分隔的两个或更多个室,密封条可以破裂,从而一旦产生使密封条破裂的信号时,允许两个单独室的内容物组合。因此,药包或试剂盒可以包括这种多室容器,含有提供的组合物和适宜的溶剂和 / 或适宜的悬浮用水性载体。

[0837] 任选地,在本发明的这种试剂盒中还提供使用说明。这种说明一般可以提供例如有关剂量和施用的指示。在其他实施方案中,说明还可以提供有关对特定容器和 / 或施用系统的专门指示的更多细节。此外,说明可以提供与其他治疗一起使用和 / 或组合使用的专用指示。在一个非限制性例子中,本发明的制剂可以与阿片类止痛药施用结合使用,这可以任选地包括使用个体可控的止痛 (PCA) 设备,因此,提供的制剂的使用说明可以包括组合使用 PCA 施用设备的使用说明。

[0838] III. 使用 and 治疗方法

[0839] 本发明提供治疗 FAAH 介导的病症的方法,包括向有需要的个体施用治疗有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的形式。

[0840] 本发明还提供抑制个体中 FAAH 的方法,包括向有需要的个体治疗施用有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的形式。

[0841] 本发明还提供一种体外或离体抑制 FAAH 通路的激活的方法,包括使 FAAH 蛋白与其量足以降低 FAAH 通路激活的式 (I) 化合物接触。

[0842] 本发明还提供式 (I) 的化合物用于治疗个体中 FAAH 介导的病症的用途。

[0843] 本发明还提供式 (I) 的化合物用于制造药物的用途。在某些实施方案中,所述药物用于治疗 FAAH 介导的病症。

[0844] 预期被施用的“个体”包括但不限于人类(即,任何年龄段的男性或女性,例如,小儿科个体(例如,婴儿、儿童、青少年)或成人个体(例如,年轻人、中老年人或老人等))和/或其他灵长类动物(例如,猕猴、恒河猴);哺乳动物,包括商业上相关的哺乳动物,如牛、猪、马、绵羊、猫和/或狗;和/或鸟类,包括商业上相关的鸟类,如鸡、鸭、鹅和/或火鸡。

[0845] 本文中所使用的,除非另有说明,术语“治疗”指在个体患有特定疾病、紊乱或病症时发生的作用,是指降低疾病、紊乱或病症的严重程度,或者延迟或减缓疾病、紊乱或病症的进展。

[0846] 本文中所使用的,除非另有说明,术语“预防”指在个体开始患有特定疾病、紊乱或病症之前发生的作用,是指抑制或降低疾病、紊乱或病症的严重程度。

[0847] 本文中所使用的,除非另有说明,术语“控制”包括在已经患有特定疾病、紊乱或病症的个体中防止疾病、紊乱或病症的复发,和/或延长已经患有特定疾病、紊乱或病症的个体保持减轻的时间。该术语包括调控疾病、紊乱或病症的阈值、发展和/或时间,或者改变个体响应疾病、紊乱或病症的方式。

[0848] 本文中所使用的,除非另有说明,化合物的“治疗有效量”是其量在疾病、紊乱或病症的治疗或控制中足以提供治疗益处,或足以延迟或最小化与疾病、紊乱或病症相关的一种或多种症状。治疗有效量的化合物指单独或与其他治疗联合施用的治疗剂的量在疾病、紊乱或病症的治疗或控制中提供治疗益处。术语“治疗有效量”可以包括改进整个治疗、降低或避免疾病或病症的症状或病因的量,或增强另一种治疗剂的治疗功效的量。

[0849] 本文中所使用的,除非另有说明,化合物的“预防有效量”是足以防止疾病、紊乱或病症与疾病、紊乱或病症相关的一种或多种症状或者防止其复发的量。预防有效量的化合物指单独或与其他试剂联合施用的治疗剂的量在疾病、紊乱或病症的预防中提供预防益处。术语“预防有效量”可以包括改进整个预防或增强另一种预防剂的预防功效的量。

[0850] 本文中所使用的,“抑制”和“抑制剂”等指相对于载体,化合物降低、减慢、停止或防止细胞内特定的生物过程的活性(例如,FAAH 活性)的能力。

[0851] 本文中所使用的,“FAAH 介导的病症”是指通过抑制 FAAH 活性可治疗的疾病、紊乱或病症。“疾病”、“紊乱”或“病症”在本文可互换使用。FAAH 介导的病症包括但不限于疼痛病症、炎症性病症、免疫紊乱、中枢神经系统的紊乱、代谢紊乱、心脏疾病和青光眼。

[0852] 在某些实施方案中,FAAH 介导的病症是疼痛病症。本文中所使用的,“疼痛病症”包括但不限于神经性疼痛(例如,周围神经性疼痛)、中枢性疼痛、传入障碍性疼痛、慢性疼痛(例如,慢性疼痛性疼痛和其他形式的慢性疼痛,如术后疼痛,例如,臀、膝或其他移植手术后发生的疼痛)、术前疼痛、痛觉受体的刺激(疼痛性疼痛)、急性疼痛(例如,幻觉和暂时性急性疼痛)、非炎症性疼痛、炎症性疼痛、癌症相关的疼痛、创伤疼痛、烧伤疼痛、术后疼痛、医学过程相关的疼痛,搔痒引起的疼痛、疼痛性膀胱综合征、经前烦躁紊乱相关的疼痛和/或经前综合征、慢性疲劳综合征相关的疼痛、早产相关的疼痛、药瘾戒除综合征相关的疼痛、关节疼痛、关节炎疼痛(例如,结晶性关节炎相关的疼痛、骨关节炎、银屑病性关节炎、痛风性关节炎、反应性关节炎、类风湿性关节炎或 Reiter 关节炎)、腰骶疼痛、肌肉骨骼痛、头痛、偏头痛、肌肉痛、下背痛、颈痛、牙痛、牙齿/颌面疼痛、内脏疼痛等。

[0853] 本文预期的一种或多种疼痛病症可以包括上述和本文所述的各种类型疼痛的混合（例如，疼痛性疼痛、炎症性疼痛、神经性疼痛等）。在一些实施方案中，特定疼痛占主要地位。在其他实施方案中，疼痛病症包括两种以上类型的疼痛，没有一种占主要地位。临床医生能够确定实现针对疼痛病症的特定个体的治疗有效量的剂量。

[0854] 在某些实施方案中，疼痛病症是神经性疼痛。术语“神经性疼痛”是指由神经损伤所引起的疼痛。神经性疼痛与疼痛性疼痛不同，疼痛性疼痛是由涉及肌肉或结缔组织中的小皮肤神经或小神经的急性组织损伤所引起的疼痛。神经性疼痛通常为长期的或慢性的，且通常在最初急性组织损伤后发展数天或数月。神经性疼痛可能涉及持久的自发疼痛以及痛觉异常（其为对通常不引起疼痛的刺激的反应）。神经性疼痛还可以以痛觉过敏（其中存在对诸如针扎等通常微小的疼痛刺激物的加剧的反应）为特征。神经性疼痛病症可能在神经损伤后发展并且所产生的疼痛可能甚至在起初的损伤治愈后仍持续数月或数年。神经元损伤可在周围神经、背根、脊髓或脑部某些区域中发生。神经性疼痛病症包括但不限于：糖尿病性神经病（例如，糖尿病性周围神经病）、坐骨神经痛、非特异性下背痛、多发性硬化症疼痛、腕管综合征、纤维肌痛、HIV 相关神经病、神经痛（例如，带状疱疹后神经痛和三叉神经痛）、由身体外伤引起的疼痛（例如，截肢、手术、侵入式医学过程、毒素、烧伤、感染）、癌症或化疗引起的疼痛（例如，化疗引起的疼痛，如化疗引起的周围神经病变）、以及炎症性病症引起的疼痛（例如，慢性炎症性病症）。神经性疼痛可由诸如神经瘤、神经卡压、神经挤压、神经牵拉或不完全神经横切、单神经病或多发性神经病等周围神经紊乱引起。神经性疼痛还可由诸如背根神经节压迫；脊髓炎症；脊髓的挫伤、肿瘤或半切；脑干、丘脑或皮层的肿瘤；或脑干、丘脑或皮层的外伤等紊乱引起。

[0855] 神经性疼痛的症状是不同的并且通常描述为自发的刺痛和刀割痛，或正在进行的烧灼痛。此外，还存在与诸如“麻木不适”等通常不引起疼痛的感觉相关的疼痛（感觉异常和感觉障碍）、对触摸的敏感性增加（感觉过敏）、伤害性刺激后的疼痛感觉（动态、静态或热痛觉异常）、对伤害性刺激的敏感性增加（热、冷、机械性痛觉过敏）、去除刺激后持续疼痛感觉（痛觉过敏）或选择性感觉通路不存在或缺乏（痛觉减退）。

[0856] 在某些实施方案中，疼痛病症是非炎症性疼痛。非炎症性疼痛的类型包括但不限于周围神经性疼痛（例如，由周围神经系统损伤或功能失常引起的疼痛）、中枢性疼痛（例如，由中枢神经系统损伤或功能失常引起的疼痛）、传入障碍性疼痛（例如，因传递到中枢神经系统中的感觉丧失引起的疼痛）、慢性疼痛性疼痛（例如，某些类型的癌症疼痛）、痛觉受体的伤害性刺激（例如，响应组织损害或即将发生的组织损害而感知的疼痛）、幻觉痛（例如，所感知的不再存在的身体的一部分的疼痛，如已经切除的肢体）、精神病患者所感知的疼痛（例如，在不存在身体原因的情况下的疼痛）和游走性疼痛（例如，其中疼痛在身体里反复改变位置）。

[0857] 在某些实施方案中，疼痛病症是炎症性疼痛。在某些实施方案中，疼痛病症（例如，炎症性疼痛）与炎症性病症和 / 或免疫紊乱相关。

[0858] 在某些实施方案中，FAAH 介导的病症是炎症性病症。术语“炎症性病症”是指以疼痛（伤痛，由产生有害物质和神经刺激引起）、热（灼热，由血管舒张引起）、发红（潮红，由血管舒张和血流增加引起）、肿胀（肿瘤，由流体的过量流入或有限流出引起）和 / 或功能丧失（机能障碍，其可为部分或完全的、临时性或持久性的）的迹象为特征的那些疾病、紊

乱或病症。炎症呈现多种形式,包括但不限于急性、粘着性、萎缩性、卡他性、慢性、硬化性、弥漫性、播散性、渗出性、纤维性、纤维化、病灶性、肉芽肿性、增殖性、肥厚性、间质性、转移性、坏死性、闭塞性、实质性、整形性、增生性、增殖性、伪膜性、化脓性、硬化性、浆液纤维蛋白性、浆液性、单纯性、特异性、亚急性、化脓性、中毒性、外伤性和 / 或溃疡性炎症。

[0859] 示例性炎症性病症包括但不限于痤疮相关的炎症、贫血症(例如,再生障碍性贫血症,溶血性自体免疫性贫血症)、哮喘、动脉炎(例如,多动脉炎、颞动脉炎、动脉周围炎、Takayasu 动脉炎)、关节炎(例如,结晶性关节炎、骨关节炎、银屑病性关节炎、痛风性关节炎、反应性关节炎、类风湿性关节炎和 Reiter 关节炎)、强直性脊柱炎、淀粉样变、肌萎缩侧索硬化症、自体免疫疾病、过敏或过敏性反应、动脉粥样硬化、支气管炎、滑囊炎、慢性前列腺炎、结膜炎、Chagas 疾病、慢性阻塞性肺病、cervicomyositis、憩室炎、糖尿病(例如,I 型糖尿病、II 型糖尿病)、皮肤病症(例如,银屑病、湿疹、烧伤、皮炎、瘙痒症(发痒))、子宫内膜异位症、Guillain-Barre 综合征、感染、缺血性心脏疾病、Kawasaki 病、肾小球肾炎、牙龈炎、过敏、头痛(例如,偏头痛、头痛、紧张性头痛)、肠梗阻(例如,术后肠梗阻和在败血症中的肠梗阻)、特发性血小板减少性紫癜、间质性膀胱炎(疼痛性膀胱综合征)、胃肠紊乱(例如,选自消化性溃疡、区域肠炎、憩室炎、胃肠出血、嗜酸细胞性胃肠紊乱(例如,嗜酸细胞性粒细胞性食管炎、嗜酸细胞性胃炎、嗜酸细胞性胃肠炎、嗜酸细胞性结肠炎)、胃炎、腹泻、胃食管反流疾病(GORD,或它的同义词 GERD)、炎症性肠病(IBD)(例如,克罗恩病、溃疡性结肠炎、胶原性结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、缺血性结肠炎、改道性结肠炎、白塞氏综合征、不确定结肠炎)和炎症性肠易激综合征(IBS))、狼疮、多发性硬化症、硬皮病、重症肌无力、心肌缺血、肾病综合征、天疱疮、恶性贫血、胃溃疡、多发性肌炎、原发性胆汁性肝硬化、与脑部紊乱相关的神经炎症(例如,帕金森氏病、霍奇金氏病和阿尔茨海默氏症)、前列腺炎、脑放射损伤相关的慢性炎症、骨盆炎症性疾病、再灌注损伤、区域性肠炎、风湿热、系统性红斑狼疮、scleroderma、scleroderma、结节病、spondyloarthropathies、Sjogren 综合征、甲状腺炎、移植排斥反应、肌腱炎、外伤或损伤(例如,冻伤、化学刺激物、毒素、疤痕、烧伤、人身伤害)、血管炎、白癜风和 Wegener 肉芽肿病。在某些实施方案中,炎症性紊乱选自关节炎(例如,类风湿性关节炎)、炎症性肠病、炎症性肠综合征、哮喘、银屑病、子宫内膜异位症、间质性膀胱炎和 prostatitis。在某些实施方案中,炎症性病症是急性炎症性病症(例如,由感染引起的炎症)。在某些实施方案中,炎症性病症是慢性炎症性病症(例如,由哮喘、关节炎和炎症性肠病引起的病症)。所述化合物还可用于治疗与外伤和非炎症性肌痛相关的炎症。所述化合物还可用于治疗与癌症相关的炎症。

[0860] 在某些实施方案中,FAAH 介导的病症是免疫紊乱。诸如自体免疫紊乱等免疫紊乱包括但不限于关节炎(包括类风湿性关节炎、脊柱关节病、痛风性关节炎、关节变性疾病(如骨关节炎、系统性红斑狼疮)、Sjogren 综合征、强直性脊柱炎、未分化脊柱炎、白塞氏病、自身免疫性溶血性贫血症、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症、蛋白样变性、急性肩痛、银屑病性关节炎和幼年型关节炎)、哮喘、动脉粥样硬化、骨质疏松症、支气管炎、肌腱炎、滑囊炎、皮肤炎症性病症(例如,银屑病、湿疹、烧伤、皮炎、瘙痒症(发痒))、遗尿、嗜酸细胞性疾病、胃肠紊乱(例如,选自消化性溃疡、局限性肠炎、憩室炎、胃肠出血、嗜酸细胞性胃肠紊乱(例如,嗜酸细胞性食管炎、嗜酸细胞性胃炎、嗜酸细胞性肠胃炎、嗜酸细胞性大肠炎)、胃炎、腹泻、胃食管反流病(GORD,或其同义词 GERD)、炎症性肠病(IBD)(例

如,克罗恩病、溃疡性结肠炎、胶原性结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、缺血性结肠炎、改道性结肠炎、白塞氏综合征、不确定结肠炎)和炎症性肠易激综合征(IBS))和胃肠动力剂改善的紊乱(例如,肠梗阻、手术后肠梗阻和脓毒病期间肠梗阻;胃食管反流病(GORD,或其同义词GERD);嗜酸粒细胞性食管炎、胃轻瘫如糖尿病性胃轻瘫、食物不耐受和食物过敏以及其他功能性肠病症,如非溃疡性消化不良(NUD)和非心源性胸痛(NCCP,包括肋软骨炎))。

[0861] 在某些实施方案中,炎症性紊乱和/或免疫紊乱是胃肠紊乱。在一些实施方案中,胃肠紊乱选自胃肠紊乱(例如,选自消化性溃疡、局限性肠炎、憩室炎、胃肠出血、嗜酸细胞性胃肠紊乱(例如,嗜酸细胞性食道炎、嗜酸细胞性胃炎、嗜酸细胞性肠胃炎、嗜酸细胞性大肠炎)、胃炎、腹泻、胃食管反流病(GORD,或其同义词GERD)、炎症性肠病(IBD)(例如,克罗恩病、溃疡性结肠炎、胶原性结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、缺血性结肠炎、改道性结肠炎、白塞氏综合征、不确定结肠炎)和炎症性肠综合征(IBS))。在某些实施方案中,胃肠紊乱是炎症性肠病(IBD)。

[0862] 在某些实施方案中,炎症性病症和/或免疫紊乱是皮肤病症。在一些实施方案中,皮肤病症是瘙痒症(发痒)、银屑病、湿疹、烧伤或皮炎。在某些实施方案中,皮肤病症是银屑病。在某些实施方案中,皮肤病症是瘙痒症。

[0863] 在某些实施方案中,FAAH介导的病症是中枢神经系统的紊乱(CNS) (“CNS紊乱”)。示例性CNS紊乱包括但不限于神经毒性和/或神经损伤、中风、多发性硬化症、脊髓损伤、癫痫、精神障碍、睡眠障碍、运动障碍、恶心和/或呕吐、肌萎缩侧索硬化症、阿尔茨海默氏症和药瘾。

[0864] 在某些实施方案中,CNS紊乱是神经毒性和/或神经损伤,例如,作为急性神经损伤(例如,创伤性脑损伤(TBI)、中风、癫痫)或慢性神经退行性紊乱(例如,多发性硬化症、帕金森氏病、霍奇金氏病、肌萎缩侧索硬化症、阿尔茨海默氏症)的结果。在某些实施方案中,本发明的化合物提供神经保护作用,例如,针对急性神经损伤或慢性神经退行性紊乱。

[0865] 在某些实施方案中,CNS紊乱是中风(例如,缺血性中风)。

[0866] 在某些实施方案中,CNS紊乱是多发性硬化症。

[0867] 在某些实施方案中,CNS紊乱是脊髓损伤。

[0868] 在某些实施方案中,CNS紊乱是癫痫。

[0869] 在某些实施方案中,CNS紊乱是精神障碍,例如,抑郁、焦虑或焦虑相关的病症、学习障碍或精神分裂症。

[0870] 在某些实施方案中,CNS紊乱是抑郁。本文中所使用的,“抑郁”包括抑郁紊乱或病症,例如重度抑郁症(例如,单相抑郁)、心境恶劣障碍(例如,慢性、轻度抑郁)、双极性病症(例如,躁狂抑郁)、季节性情感紊乱和/或与药瘾相关的抑郁(例如,戒除)。抑郁可以是临床或亚临床抑郁。抑郁可以与经前综合征和/或经前烦躁紊乱相关。

[0871] 在某些实施方案中,CNS紊乱是焦虑。本文中所使用的,“焦虑”包括但不限于焦虑和焦虑相关的病症,例如临床焦虑、恐慌症、广场恐惧症、广泛性焦虑症、特定恐惧症、社交恐惧症、强迫症、急性应激障碍、外伤后应激障碍、具有焦虑特征的适应障碍、抑郁相关的焦虑紊乱、因常见医学病症引起的焦虑病症、物质诱发的焦虑紊乱、药瘾相关的焦虑(例如,戒除、依赖、恢复)和恶心和/或呕吐相关的焦虑。这种治疗还能诱导或促进个体(例如,患有焦虑的个体)的睡眠。

[0872] 在某些实施方案中，CNS 紊乱是学习障碍（例如，注意力不足紊乱（ADD））。

[0873] 在某些实施方案中，CNS 紊乱是精神分裂症。

[0874] 在某些实施方案中，CNS 紊乱是睡眠障碍。“睡眠障碍”包括但不限于失眠、嗜眠发作、睡眠呼吸暂停、不宁腿综合征（RLS）、睡眠相位后移综合征（DSPS）、周期性肢体活动障碍（PLMD）、低通气综合征、快速眼动行为障碍（RBD）、轮班睡眠障碍（SWSD）和睡眠问题（例如，异睡症），诸如噩梦、夜惊、梦呓、撞头、打鼾和口噤不语和 / 或磨牙（夜间磨牙）。

[0875] 在某些实施方案中，CNS 紊乱是运动障碍，例如，基底神经节紊乱，例如，帕金森氏病、左旋多巴引起的运动障碍、霍奇金氏病，Gilles de la Tourette 综合征、迟发性运动障碍和肌张力障碍。

[0876] 在某些实施方案中，CNS 紊乱是阿尔茨海默氏症。

[0877] 在某些实施方案中，CNS 紊乱是肌萎缩侧索硬化症（ALS）。

[0878] 在某些实施方案中，CNS 紊乱是恶心和 / 或呕吐。

[0879] 在某些实施方案中，CNS 紊乱是药瘾（例如，阿片类药物、尼古丁、可卡因、精神兴奋剂或酒精成瘾）。

[0880] 在其他实施方案中，FAAH 介导的病症是心脏疾病，例如，选自高血压、循环系统休克、心肌缺血再灌注损伤和动脉粥样硬化。

[0881] 在某些实施方案中，FAAH 介导的病症是代谢紊乱（例如，消耗性病症、与肥胖有关的病症或其并发症）。

[0882] 在某些实施方案中，代谢紊乱是消耗性病症。本文中使用的，“消耗性病症”包括但不限于厌食和各种性质的恶病质（例如，与癌症相关的重量损失、与其他一般医疗病症相关的重量损失、减肥失败相关的重量损失等）。

[0883] 在某些实施方案中，代谢紊乱是与肥胖有关的病症或其并发症。本文中使用的，“与肥胖有关的病症”包括但不限于肥胖、不希望的体重增加（例如，药物诱导或戒烟造成的体重增加）和过度饮食紊乱（例如，暴饮暴食、贪食症、强迫进食或缺乏食欲控制，每种都可以任选地导致不希望的体重增加或肥胖）。本文中使用的，“肥胖”和“肥大”是指由世界卫生组织定义的 I 类肥胖、II 类肥胖、III 类肥胖和预肥胖（例如，“超重”）。

[0884] 预期减少脂肪存储将在个体中提供各种主要和 / 或次要的好处（例如，在诊断患有与肥胖有关的并发症的个体中），例如，增加胰岛素的响应（例如，在诊断患有 II 型糖尿病的个体中）；降低血压升高；降低胆固醇水平升高；和 / 或减少（或降低风险或恶化）缺血性心脏疾病、动脉血管疾病、心绞痛、心肌梗塞、中风、偏头痛、充血性心脏衰竭、深静脉血栓形成、肺栓塞、胆结石、胃食管反流性疾病、阻塞性睡眠呼吸暂停、肥胖低通气综合征、哮喘、痛风、流动性差、背部疼痛、勃起功能障碍、尿失禁、肝损伤（例如，脂肪肝疾病、肝硬化、酒精性肝硬化、内毒素介导的肝损伤）或慢性肾功能衰竭。因此，本发明的方法适于肥胖个体、糖尿病个体和酗酒个体。

[0885] 在一些实施方案中，治疗与肥胖有关的病症或其并发症涉及减轻个体的体重。在一些实施方案中，治疗与肥胖有关的病症或其并发症涉及个体的食欲控制。

[0886] 在其他实施方案中，FAAH 介导的病症是青光眼。

[0887] IV. 施用

[0888] 本文提供的化合物可以使用对治疗有效的任何量和任何施用途径施用。所需的确

切量将视个体的种类、年龄和一般情况、感染的严重程度、特定组合物、其施用模式、其活性模式等而随不同个体变化。

[0889] 出于便利施用和剂量均匀的目的,通常将本发明的化合物配制成单位剂型。然而,应该理解,本发明组合物的总每日剂量将由主治医师在合理医学判断的范围内确定。任何特定个体或生物体的特定治疗有效剂量水平将视多种因素而定,包括所治疗的疾病、紊乱或病症以及紊乱的严重程度;所使用的特定活性成分的活性;所使用的特定组合物;个体的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;施用时间;施用途径;和所使用的特定活性成分的排泄速率;治疗持续时间;与所使用的特定活性成分组合使用或同时使用的药物;和医学领域中众所周知的类似因素。

[0890] 本文提供的化合物和组合物可以通过任何途径施用,包括口服、静脉内、肌肉内、关节内、髓内、鞘内、皮下、心室内、透皮、皮内、直肠、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉剂、油膏、乳膏和/或滴液)、粘膜、鼻、口腔、肠、舌下;通过气管内滴注、支气管滴注和/或吸入;和/或以经口喷雾、鼻喷雾和/或气雾剂形式施用。具体说来,所预期的途径是全身静脉内注射、经由血液和/或淋巴供应区域性施用和/或对受影响部位直接施用。一般说来,最适当的施用途径将视多种因素而定,包括药剂的特性(例如,其在胃肠道环境中的稳定性)、个体的病症(例如,个体是否能耐受经口施用)等。

[0891] 实现治疗有效量所需的化合物的确切量将视个体的种类、年龄和一般情况、副作用或紊乱的严重程度、特定化合物的特性、施用模式等而在个体间变化。所需剂量可以每日递送三次、每日两次、每日一次、每两日一次、每三日一次、每周一次、每两周一次、每三周一次或每四周一次。在某些实施方案中,所需剂量可以使用多次施用(例如,两次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次、十一次、十二次、十三次、十四次或更多次施用)递送。

[0892] 在某些实施方案中,对于向 70kg 的成人一天施用一次或多次来说,化合物的治疗有效量每单位剂型可以含有约 0.0001mg-约 3000mg、约 0.0001mg-约 2000mg、约 0.0001mg-约 1000mg、约 0.001mg-约 1000mg、约 0.01mg-约 1000mg、约 0.1mg-约 1000mg、约 1mg-约 1000mg、约 1mg-约 100mg、约 10mg-约 1000mg 或约 100mg-约 1000mg 的本发明化合物。应该理解,如本文所述的剂量范围提供对成人施用本发明的药物组合物的指导。对例如儿童或青少年的施用量可由医师或本领域技术人员确定,并且可比对成人施用的量更少或与其相同。

[0893] 还应该理解,如本文所述的化合物或组合物可与一种或多种其他治疗活性剂组合施用。所述化合物或组合物可以与一种或多种其他治疗活性剂同时施用、在其之前施用或在其之后施用。一般来说,各药剂将以确定用于所述药剂的剂量和/或时程施用。还应该理解,组合中所利用的其他治疗活性剂可以单一组合物一起施用或以不同组合物分开施用。方案中使用的特定组合将考虑本发明化合物与其他治疗活性剂的相容性和/或欲实现的所需治疗作用。一般来说,预期组合中所利用的其他治疗活性剂将以不超过单独利用所述活性剂的量的量利用。在一些实施方案中,组合中所利用的量将小于单独利用的量。

[0894] 所述的化合物或药物组合物可以与改进其生物可用性、降低和/或改变其代谢、抑制其排泄和/或改良其在体内的分布的药剂组合施用。还应该理解,所使用的疗法可对相同紊乱实现所需作用(例如,所述的化合物可与抗炎药、抗焦虑剂和/或抗抑郁剂等组合

施用),和/或其可实现不同作用(例如,控制任何不利副作用)。

[0895] 示例性活性剂包括但不限于抗癌剂、抗生素、抗病毒剂、麻醉剂、抗凝剂、酶抑制剂、类固醇剂、类固醇或非类固醇抗炎药、抗组织胺、免疫抑制剂、抗肿瘤剂、抗原、疫苗、抗体、解充血药、镇静剂、阿片类药、疼痛缓解剂、止痛剂、退热剂、激素、前列腺素、促孕剂、抗青光眼剂、眼药、抗胆碱剂、抗抑郁剂、抗精神病药、催眠药、安定剂、抗惊厥药/抗癫痫药(例如,加巴喷丁、乐瑞卡、2-丙基戊酸钠(例如,丙戊酸钠)和其他神经稳定药)、肌松药、解痉剂、肌肉收缩剂、通道阻断剂、缩瞳剂、抗分泌剂、抗血栓剂、抗凝剂、抗胆碱剂、 β -肾上腺素能阻断剂、利尿剂、心血管活性剂、血管活性剂、血管扩张剂、抗高血压剂、血管生成剂、细胞-细胞外基质相互作用调节剂(例如,细胞生长抑制剂和抗粘附分子),或DNA、RNA、蛋白-蛋白相互作用、蛋白-受体相互作用抑制剂/插入剂等。活性剂包括有机小分子,诸如药物化合物(例如,如联邦法规(CFR)所提供的获美国食品和药品管理局批准的化合物)、肽、蛋白、碳水化合物、单糖、寡糖、多糖、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白、与蛋白连接的小分子、糖蛋白、类固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、激素、维生素和细胞。

[0896] 在某些实施方案中,其他治疗活性剂是疼痛缓解剂。示例性疼痛缓解剂包括但不限于止痛药,如非麻醉止痛药[例如,水杨酸盐如阿司匹林、布洛芬(MOTRIN[®]), ADVIL[®])、酮洛芬(ORUDIS[®])、萘普生(NAPROSYN[®])、乙酰氨基酚、吲哚美辛或麻醉性止痛药[例如,阿片类止痛药如曲马多、芬太尼、舒芬太尼、吗啡、氢吗啡酮、可待因、羟考酮和丁丙诺啡];非甾体抗炎药(NSAIDs)[例如,阿司匹林、乙酰氨基酚、COX-2抑制剂];类固醇或抗风湿药;偏头痛制剂,如 β -肾上腺素受体阻断剂、麦角衍生物;三环类抗抑郁药(例如,阿米替林、地昔帕明、丙咪嗪);反癫痫药(例如,clonaxepam、丙戊酸、苯巴比妥、苯妥英钠、tiagaine、加巴喷丁、卡马西平、妥泰、丙戊酸钠); α 2激动剂;选择性五羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、选择性去甲肾上腺素摄取抑制剂;苯二氮卓;美西律(MEXITIL);氟卡尼(TAMBOCOR);NMDA受体拮抗剂[例如,氯胺酮、右美沙芬、美沙酮];和局部用药物[例如,辣椒素(Zostrix)、EMLA霜、利多卡因、丙胺卡因]。

[0897] 在其他实施方案中,其他治疗活性剂是抗炎药。示例性抗炎药包括但不限于阿司匹林;布洛芬;酮洛芬;萘普生;依托度酸(LODINE[®]);COX-2抑制剂如塞来昔布(CELEBREX[®])、罗非昔布(VIOXX[®])、伐地考昔(BEXTRA[®])、帕瑞昔布、依托考昔(MK663)、德拉昔布、2-(4-乙氧基-苯基)-3-(4-甲磺酰基-苯基)-吡唑并[1,5-b]哒嗪、4-(2-氧代-3-苯基-2,3-二氢噁唑-4-基)苯磺酰胺、达布非龙、氟舒胺、4-(4-环己基-2-甲基-5-噁唑基)-2-氟苯磺酰胺)、美洛昔康、尼美舒利、1-甲基磺酰基-4-(1,1-二甲基-4-(4-氟苯基)环戊-2,4-二烯-3-基)苯、4-(1,5-二氢-6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)-(2)-苯并硫代吡喃基(4,3-c)吡唑-1-基)苯磺酰胺、4,4-二甲基-2-苯基-3-(4-甲基磺酰基)苯基)环丁烯酮、4-氨基-N-(4-(2-氟-5-三氟甲基)-噁唑-2-基)-苯磺酰胺、1-(7-叔丁基-2,3-二氢-3,3-二甲基-5-苯并呋喃基)-4-环丙基丁-1-酮或其生理上可接受的盐、酯或溶剂化物;舒林酸(CLINORIL[®]);双氯芬酸(VOLTAREN[®]);吡罗昔康(FELDENE[®]);二氟尼柳(DOLOBID[®])、萘丁关酮(RELAFEN[®])、奥沙普秦(DAYPRO[®])、吲哚美辛(INDOCIN[®]);或类固醇如

PEDIAPED[®]强的松钠磷酸盐口服溶液、注射用SOLU-MEDROL[®]甲基强的松琥珀酸钠、PRELONE[®]牌强的松糖浆。

[0898] 抗炎药的进一步例子包括以 EC-NAPROSYN[®] 延迟释放片、NAPROSYN[®]、ANAPROX[®] 和 ANAPROX[®] DS 片和 NAPROSYN[®] 悬浮液的形式从 Rcche Labs 获得的萘普生、CELEBREX[®] 牌塞来昔布片、VIOXX[®] 牌罗非昔布、CELESTONE[®] 牌倍他米松、CUPRAMINE[®] 牌青霉胺胶囊、DEPEN[®] 牌滴定青霉胺片、DEPO-MEDROL 牌甲基醋酸强的松注射混悬液、ARAV A[™] 来氟米特片、AZULFIDIINE EN-tabs[®] 牌柳氮磺胺吡啶延迟释放片、FELDENE[®] 牌吡罗昔康胶囊、CATAFLAM[®] 双氯芬酸钾片、VOLTAREN[®] 双氯灭痛钠延迟缓释片、VOLTAREN[®]-XR 双氯芬酸钠缓释片或 ENBREL[®] 依那西普产品。

[0899] V. 测定生物学活性的方法

[0900] 测定用于各种治疗用途的本文提供的化合物的活性的方法是本领域已知的。这些包括但不限于高通量筛选以识别与经分离的 FAAH 结合和 / 或调节经分离的 FAAH 活性的化合物, 以及体外和体内疗法模型。

[0901] 可用于筛选本文提供的化合物的分析可以检测抑制剂与 FAAH 的结合或通过水解诸如油酰乙醇胺或花生四烯酸乙醇胺等底物产生的反应产物 (例如, 脂肪酸酰胺或乙醇胺) 的释放。可对底物进行标记以便于检测所释放的反应产物。美国专利号 5, 559, 410 揭示了关于蛋白的高通量筛选方法, 美国专利号 5, 576, 220 和 5, 541, 061 揭示了关于配体 / 抗体结合的高通量筛选方法。

[0902] 关于抗疼痛作用的筛选 FAAH 抑制剂的方法是本领域已知的。例如, 可在小鼠热板测试和小鼠福尔马林测试中测试化合物, 并测量对热或化学组织损害的疼痛性反应 (例如, 参见美国专利号 6, 326, 156, 其中记载了筛选抗疼痛活性的方法; 还参见 Cravatt 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (2001) 98 :9371-9376)。

[0903] 两个经药理学验证的焦虑动物模型为高架 0 型迷宫试验和隔离诱导的超声发射测试。0 型迷宫由具有两个开放和两个封闭象限的高架环形平台组成, 且基于动物探究其环境的本能与其对开放空间的恐惧之间的矛盾 (参见, 例如, Bickerdike, M. J. 等人, Eur. J. Pharmacol, (1994) 271, 403-411; Shepherd, J. K. 等人, Psychopharmacology, (1994) 116, 56-64)。诸如苯二氮杂卓等临床上使用的抗焦虑药物使在开放隔室中所耗费的时间的分配量和进入开放隔室中的次数增加。

[0904] 关于抗焦虑化合物的第二个测试为超声发声模型, 其测量由窝中移出大鼠幼鼠而发出的应激诱导的发声的次数 (参见, 例如, Insel, T. R. 等人, Pharmacol. Biochem. Behav., 24, 1263-1267 (1986); Miczek, K. A. 等人, Psychopharmacology, 121, 38-56 (1995); Winslow, J. T. 等人, Biol. Psychiatry, 15, 745-757 (1991))。

[0905] 可在大鼠慢性轻度应激诱导的快感缺失模型中测试本文提供的化合物在治疗抑郁方面的作用。此模型基于以下观察: 慢性轻度应激引起对奖励 (例如, 消耗蔗糖) 的敏感性的逐渐降低且通过用抗抑郁剂长期治疗可以剂量依赖方式逆转此降低。参见, 例如, Willner, Paul, Psychopharmacology, 1997, 134, 319-329。

[0906] 关于抗抑郁剂活性的另一测试为强迫游泳测试 (Nature 266, 730-732, 1977)。在

此测试中,在置于水的容器中之前 30 或 60 分钟将药剂施用于动物,并对其保持静止的时间计时。小鼠的静止时间的缩短标志了抗抑郁剂活性。

[0907] 关于抗抑郁剂活性的相似测试是对小鼠实行的尾悬浮测试 (Psychopharmacology, 85, 367-370, 1985)。在此测试中,在借助尾巴悬浮之前 30 或 60 分钟将药剂施用于动物,并记录其静止的时间。小鼠的静止时间的缩短标志了抗抑郁剂活性。

[0908] 动物模型可用于研究测试化合物的抗惊厥剂活性 (参见,例如,美国专利号 6, 309, 406 和 6, 326, 156)。

[0909] 据报导,抑制 FAAH 可诱导测试动物的睡眠 (参见,例如,美国专利 No. 6, 096, 784)。研究睡眠诱导化合物的方法是本领域已知的 (参见,例如,美国专利 No. 6, 096, 784 和 6, 271, 015)。可将化合物施用测试动物 (例如,大鼠或小鼠) 或人类并且可以监测睡眠 (例如,闭眼、运动静止) 所耗费的后续时间 (例如,开始、持续时间)。也参见 WO 98/24396。

[0910] 用于筛选诱导僵直的 FAAH 抑制剂的方法也是本领域众所周知的 (参见,例如,Quistand 等人, Toxicology and Applied Pharmacology 173:48-55 (2001); Cravatt 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 98:9371-9376 (2001))。

[0911] 评定食欲行为的方法是本领域已知的 (参见,例如,美国专利 No. 6, 344, 474)。评定对食欲行为的影响的一种方法是对大鼠施用 FAAH 抑制剂并评定其对摄取蔗糖溶液的影响 (参见,例如, W. C. Lynch 等人, Physiol. Behav., 1993, 54, 877-880)。

[0912] 两个经药理学验证的神经性疼痛动物模型是大鼠脊髓神经结扎模型 (Chung 模型) 和化疗引起的神经性疼痛大鼠模型。在这些模型中建立神经病后,作为机械触感的量度,通过用 von Frey 细丝刺激测量爪子撤回阈值 (参见,例如, Kim SH 和 Chung JM, Pain (1992) 50, 355-63; Nozaki-Taguchi N 等人, Pain (2001) 93, 69-76)。临床上使用的神经性疼痛药物,如加巴喷丁 (Neurontin) 增大了用 von Frey 细丝刺激的爪子撤回阈值。

[0913] 两个经药理学验证的炎症性和机械疼痛动物模型是用产生关节退变的辅助剂治疗的大鼠关节压缩模型。用临床上使用的抗炎药如萘普生治疗增大了对关节压缩的行为反应的阈值 (参见,例如, Wilson AW 等人, Eur. J. Pain (2006) 10, 537-49; Ivanavicius SA, 等人, Pain (2007) 128, 272-282)。

[0914] 经药理学验证的癌症疼痛的动物模型是纤维肉瘤细胞的跟骨产生爪子痛觉过敏的小鼠模型。用临床上使用的止痛药如吗啡治疗增大了对机械感觉过敏的行为反应的阈值 (参见,例如, Khasabova 等人, J. Neuroscience (2008) 28, 11141-52)。

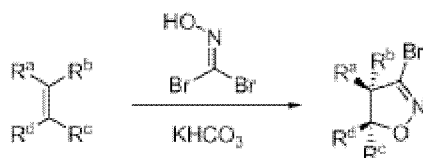
实施例

[0915] 上面一般性地描述了本发明,结合以下实施例可以更容易地理解,实施例仅用于说明本发明的某些方面和实施方案,并不意图限制本发明。

[0916] 一般合成方法

[0917] 方法 1

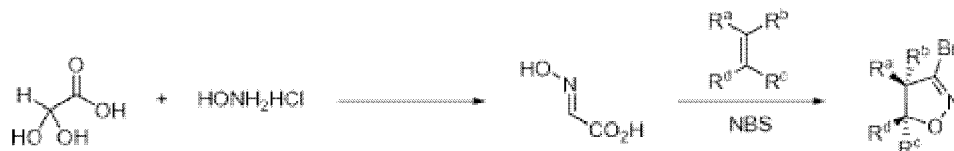
[0918]



[0919] 制备 3- 溴 - 异噁唑啉的一般条件 : 将烯烃 (1.2 当量) 和碳酸氢钾 (2.5 当量) 悬浮在乙酸乙酯 (0.40M, 相对于烯烃) 中。加入 N, N- 二溴甲醛肟 (1.0 当量), 反应在 23℃ 下搅拌 14-28h。在通过薄层色谱分析判断完成后, 反应在水和叔丁基甲基醚之间分配, 有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩。浓缩的反应混合物通过快速硅胶色谱法纯化 (乙酸乙酯 / 己烷), 得到目标 3- 溴 - 异噁唑啉。

[0920] 方法 2

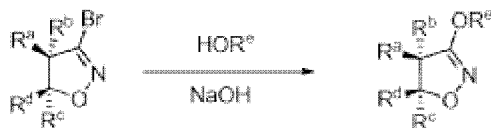
[0921]



[0922] 制备 3- 溴 - 异噁唑啉的一般条件 : 向烧瓶中加入乙醛酸单水合物 (1.0 当量) 和羟基胺盐酸盐 (1.1 当量)。混合物溶解在水中 (2.0M, 相对于乙醛酸单水合物), 在 23℃ 下搅拌 24h。混合物用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。有机层用硫酸钠干燥, 浓缩, 得到目标粗肟, 直接用在后面的环加成中。第一步得到的肟 (1.1 当量) 悬浮在二甲氧基乙烷 : 水 (v/v) 的 3 : 1 混合物中 (0.15M, 相对于肟), 冷却到 0℃。加入 N- 溴琥珀酰胺 (NBS) (2.0 当量), 反应在 23℃ 下搅拌 20min。然后将得到的混合物加到烯烃 (1.0 当量) 和碳酸氢钾 (2.5 当量) 在二甲氧基乙烷中的溶液中 (1.50M, 相对于烯烃), 反应在 23℃ 下搅拌 20h。在通过薄层色谱分析判断完成后, 反应在水和叔丁基甲基醚之间分配, 有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩。浓缩的反应混合物通过快速硅胶色谱法纯化 (乙酸乙酯 / 己烷), 得到目标 3- 溴 - 异噁唑啉。

[0923] 方法 3

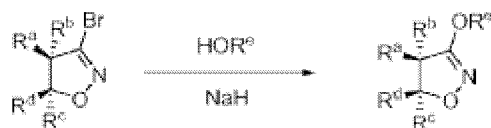
[0924]



[0925] 制备 3- 芳氧基 - 异噁唑啉或 3- 杂芳氧基 - 异噁唑啉的一般条件 : 向微波反应瓶中加入给定的 3- 溴 - 异噁唑啉 (1.0 当量) 和醇 (例如, 苯酚或羟基吡啶) (3.0 当量), 并溶解在 N- 甲基吡咯烷中 (0.50M, 相对于异噁唑啉)。加入粉碎的氢氧化钠 (2.0 当量), 密封混合物, 在微波反应中在 150℃ 下加热 30min。然后反应在水和叔丁基甲基醚之间分配, 有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩。浓缩的反应混合物通过快速硅胶色谱法纯化 (乙酸乙酯 / 己烷), 得到目标异噁唑啉。

[0926] 方法 4

[0927]

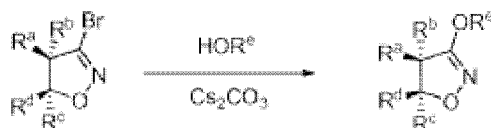


[0928] 制备 3- 芳氧基 - 异噁唑啉或 3- 杂芳氧基 - 异噁唑啉的一般条件 : 向烧瓶中加入给定的 3- 溴 - 异噁唑啉 (1.0 当量) 和醇 (例如, 苯酚或羟基吡啶) (2.0 当量), 溶解在 N, N- 二甲基甲酰胺 (0.4M, 相对于异噁唑啉) 中。加入氢化钠 (2.0 当量), 反应搅拌 10min,

直到停止放出所有气体。然后反应加热到 150℃ 保持 1-5h。在通过薄层色谱分析测定反应完成后,反应在水和乙酸乙酯之间分配,有机层用 1N NaOH 和盐水洗涤,然后用硫酸钠干燥,真空浓缩。浓缩的反应混合物通过快速硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/己烷),得到目标异噁唑啉。

[0929] 方法 5

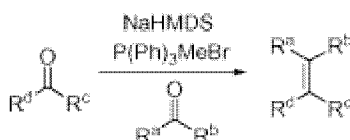
[0930]



[0931] 制备 3-芳氧基-异噁唑啉的一般条件:向烧瓶中加入给定的 3-溴-异噁唑啉(1.0 当量)和醇(例如,苯酚或羟基吡啶)(2.0 当量),溶解在 N,N-二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮中(0.15M,相对于异噁唑啉)。加入碳酸铯(1.2-3 当量),反应在油浴中加热到 120℃ 保持 1h。然后反应在水和叔丁基甲基醚之间分配,有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩。浓缩的反应混合物通过快速硅胶色谱法纯化(甲醇/二氯甲烷),得到目标异噁唑啉。

[0932] 方法 6

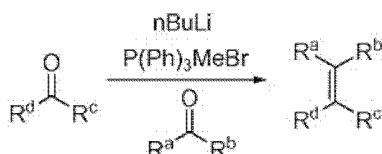
[0933]



[0934] 制备烯烃的一般条件:在氮气气氛中,将溶解在四氢呋喃中的 0.25M 甲基三苯基溴化磷(1.1 当量)冷却到 0℃,其后混合物通过滴加四氢呋喃中的六甲基二硅基氮烷钠(NaHMDS)(1.0M,1.2 当量)进行处理。在 0℃ 下搅拌额外的 30min 后,加入给定的醛或酮,反应缓慢升到 23℃,过夜。混合物用饱和的氯化铵猝灭,浓缩除去四氢呋喃。然后混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩。浓缩的反应混合物通过快速硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/己烷),得到目标烯烃。

[0935] 方法 7

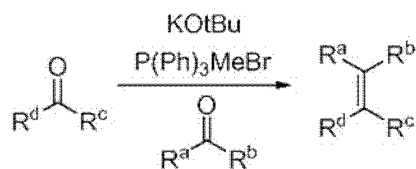
[0936]



[0937] 制备烯烃的一般条件:在氮气气氛中,将溶解在四氢呋喃中的 0.15M 甲基三苯基溴化磷(1.5 当量)冷却到 -78℃,其后通过滴加己烷中的正丁基锂(2.5M,1.5 当量)处理混合物。在 -78℃ 下搅拌额外的 1h 后,加入给定的醛或酮,反应缓慢升到 23℃,过夜。混合物用饱和的氯化铵猝灭,浓缩除去四氢呋喃。然后混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩。浓缩的反应混合物通过快速硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/己烷),得到目标烯烃。

[0938] 方法 8

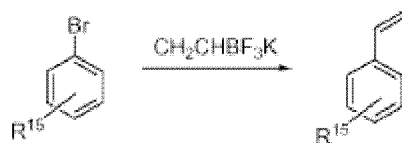
[0939]



[0940] 制备烯烃的一般条件：在氮气气氛中，将 0.12M 甲基三苯基溴化膦（2.5 当量）溶解在四氢呋喃中，其后分 6 次加入叔丁醇钾（4.0 当量）。在 23℃ 下搅拌额外的 1h 后，加入给定的醛或酮，反应加热到 55℃ 保持 2h。混合物用饱和的氯化铵猝灭，浓缩除去四氢呋喃。然后混合物用 1N HCl 酸化到 pH 5-6，用二氯甲烷萃取。有机层用盐水洗涤，然后用硫酸钠干燥，真空浓缩。浓缩的反应混合物通过快速硅胶色谱法纯化（乙酸乙酯 / 己烷），得到目标烯烃。

[0941] 方法 9

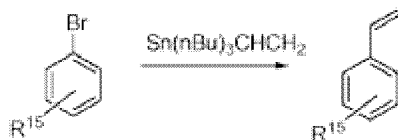
[0942]



[0943] 制备苯乙烯的一般条件：向氩气气氛中的干燥烧瓶中加入芳基溴（1.0 当量）、乙烯基三氟硼酸钾（1.2 当量）、1,1'-双（二苯基膦基）-二茂铁二氯化钡（II）二氯甲烷加合物（0.02 当量）和三乙胺（1.0 当量），混合物悬浮在异丙醇（0.25M，相对于芳基溴）中，在 80℃ 下加热 2-24h。然后混合物用水稀释，用乙醚萃取。有机层用盐水洗涤，然后用硫酸镁干燥，真空浓缩。浓缩的反应混合物通过快速硅胶色谱法纯化（乙酸乙酯 / 己烷），得到目标苯乙烯。

[0944] 方法 10

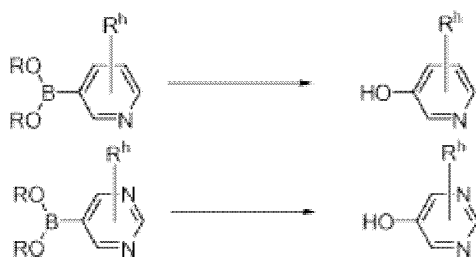
[0945]



[0946] 制备苯乙烯的一般条件：向氮气气氛中的干燥烧瓶中加入芳基溴（1.0 当量）、三丁基乙烯基锡（1.1 当量），溶解在甲苯中（0.3M，相对于溴化物）。得到的混合物用氮气冲洗 10min，其后加入四（三苯基膦）钯（0.1 当量），反应回流 1.5h。通过 TLC 分析测定反应完成后，冷却，并直接装到硅胶柱上，通过快速硅胶色谱法纯化（乙酸乙酯 / 己烷），得到目标苯乙烯。

[0947] 方法 11

[0948]



[0949] 吡啶基和嘧啶基硼酸水解成相应苯酚的一般条件：向烧瓶中加入给定的硼酸或其

酯 (1.0 当量), 溶解在四氢呋喃中 (1.1M, 10 体积)。将过硼酸钠 (1.0 当量) 溶解在水中 (1.1M, 相对于硼酸, 10 体积), 声波处理 10min。然后将过硼酸盐悬浮液加到 THF 溶液中, 使用四氢呋喃 (1.6 体积) 将剩余固体过硼酸盐淋洗到反应混合物中。反应在室温下搅拌 (反应温和地放热), 其后分 3 次加入氯化铵 (10 当量), 反应冷却回室温。40min 后, 反应真空浓缩, 直到除去全部的四氢呋喃。真空过滤收集得到的固体, 用过量水洗涤, 在真空烘箱中于 40℃ 下干燥 3 天, 得到目标苯酚, 80% 产率。

[0950] 手性 HPLC 法

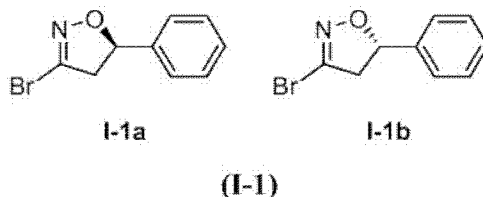
[0951] 化合物的对映异构体或非对映异构体的混合物可以使用已知的方法制备, 包括手性高效液相色谱法 (HPLC) 和手性超临界流体色谱法 (SFC)。用于分离本发明化合物的这类混合物的示例性手性柱包括但不限于 ChiralPak® AD-H、ChiralPak® OD-H、ChiralPak® AY、RegisPack™ 和 S, S WhelkO®-1 和 LUX™ Cellulose2 柱。这些柱中的一种或多种被用于分离本发明化合物的对映异构体混合物, 从而获得基本上对映异构体纯的化合物。

[0952] 式 I 的示例性化合物的合成

[0953] 下面说明示例性化合物的合成。使用实施例 351 中详细描述的方法分析作为人 FAAH 抑制剂的化合物。标明为“A”的活性是指 K_i 小于或等于 100nM 的化合物; “B”是指 K_i 为 100nM–1 μ M 的化合物; “C”是指 K_i 大于或等于 1 μ M 的化合物。

[0954] 实施例 1

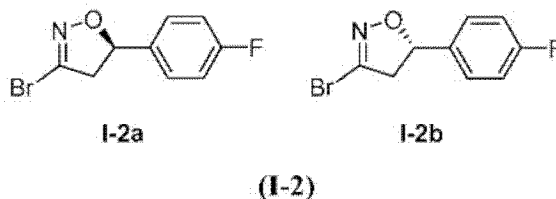
[0955]



[0956] 使用方法 2 从苯乙烯用 1 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-1a 和 I-1b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 225.0m/z。活性 :B

[0957] 实施例 2

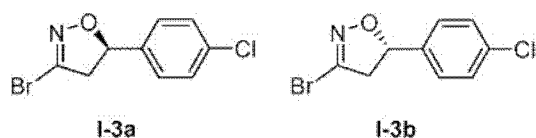
[0958]



[0959] 使用方法 2 从 4-氟苯乙烯用 1 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-2a 和 I-2b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。活性 :B

[0960] 实施例 3

[0961]



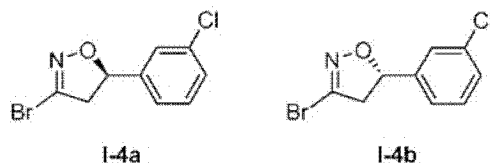
(I-3)

[0962] 使用方法 2 从 4-氯苯乙烯用 1 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-3a 和 I-3b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。

[M-H] = 259.0m/z。活性:A

[0963] 实施例 4

[0964]



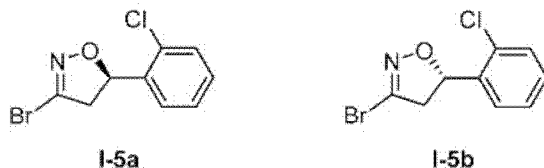
(I-4)

[0965] 使用方法 2 从 3-氯苯乙烯用 1 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-4a 和 I-4b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。

[M-H] = 258.9m/z。活性:B

[0966] 实施例 5

[0967]



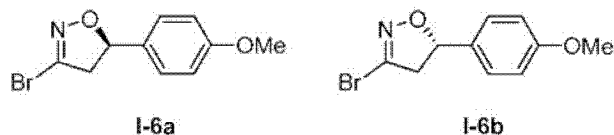
(I-5)

[0968] 使用方法 2 从 2-氯苯乙烯用 1 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-5a 和 I-5b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。

[M-H] = 258.9m/z。活性:B

[0969] 实施例 6

[0970]



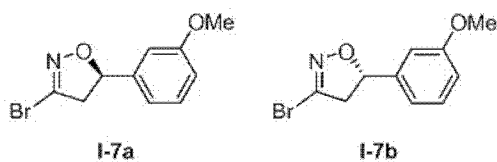
(I-6)

[0971] 使用方法 2 从 4-甲氧基苯乙烯用 1 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-6a 和 I-6b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。

[M-H] = 255.0m/z。活性:A

[0972] 实施例 7

[0973]



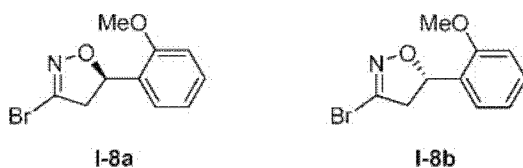
(I-7)

[0974] 使用方法 2 从 3-甲氧基苯乙烯用 1 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-7a 和 I-7b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。

[M-H] = 255.0m/z。活性:B

[0975] 实施例 8

[0976]



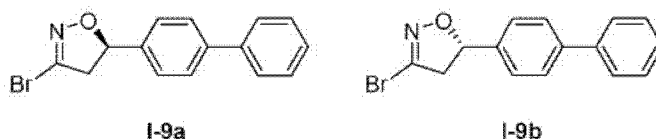
(I-8)

[0977] 使用方法 2 从 2-甲氧基苯乙烯用 1 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-8a 和 I-8b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。

[M-H] = 255.0m/z。活性:C

[0978] 实施例 9

[0979]

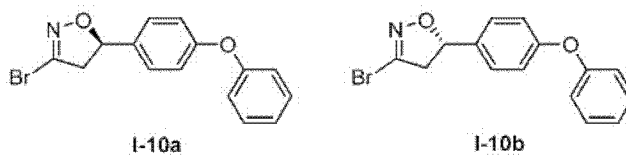


[0980] 使用方法 2 从 4-乙烯基联苯用 1 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-9a 和 I-9b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。

[M+H]⁺ = 301.6m/z。活性:A

[0981] 实施例 10

[0982]



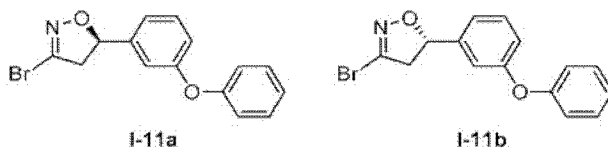
(I-10)

[0983] 使用方法 2 从 4-苯氧基苯乙烯用 1 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-10a 和 I-10b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。

[M-H] = 317.0m/z。活性:A

[0984] 实施例 11

[0985]

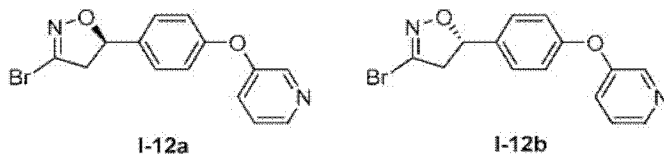


(I-11)

[0986] 使用方法 8 从 3- 苯氧基苯甲醛形成烯烃, 然后使用方法 2 的环加成, 2 步制备 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 I-11a 和 I-11b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 317.0m/z。活性 :A

[0987] 实施例 12

[0988]

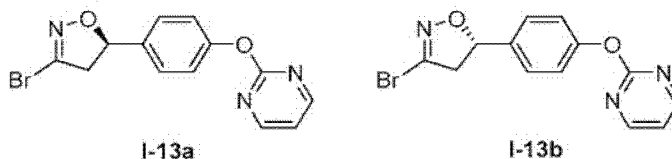


(I-12)

[0989] 使用方法 8 从 4-(吡啶 -3- 基氧基) 苯甲醛形成烯烃, 然后使用方法 2 的环加成, 2 步制备 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 I-12a 和 I-12b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 318.0m/z。活性 :A

[0990] 实施例 13

[0991]

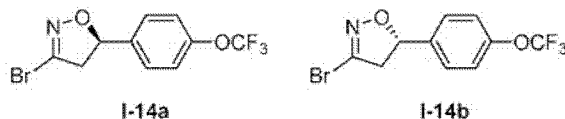


(I-13)

[0992] 使用方法 8 从 4-(嘧啶 -2- 基氧基) - 苯甲醛形成烯烃, 然后使用方法 2 的环加成, 2 步制备 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 I-13a 和 I-13b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 319.0m/z。活性 :A

[0993] 实施例 14

[0994]

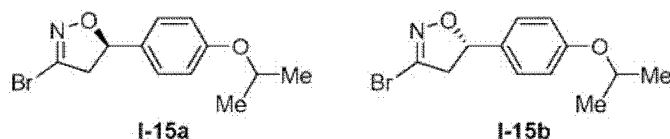


(I-14)

[0995] 使用方法 8 从 4- 三氟甲氧基苯甲醛形成烯烃, 然后使用方法 1 的环加成, 2 步制备 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 I-14a 和 I-14b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 309.6m/z。活性 :A

[0996] 实施例 15

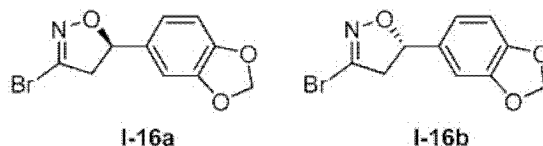
[0997]

**(I-15)**

[0998] 使用方法 8 从 4-异丙氧基苯甲醛形成烯烃,然后使用方法 2 的环加成,2 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-15a 和 I-15b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M-H] = 238.0m/z$ 。活性 :A

[0999] 实施例 16

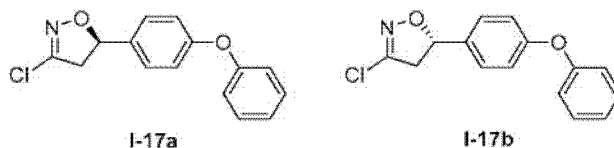
[1000]

**(I-16)**

[1001] 使用方法 7 从胡椒醛形成烯烃,然后使用方法 2 的环加成,2 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-16a 和 I-16b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M-H] = 269.0m/z$ 。活性 :A

[1002] 实施例 17

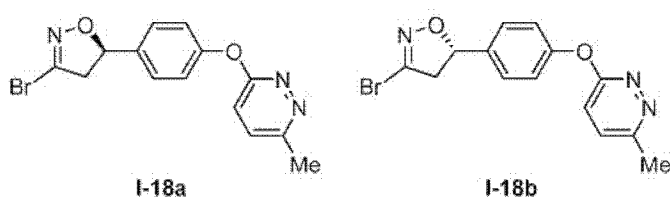
[1003]

**(I-17)**

[1004] 使用与实施例 10 相似的步骤制备 3-氯-4,5-二氢异噁唑 I-17a 和 I-17b,除了使用 N-氯琥珀酰胺代替 N-溴琥珀酰胺。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M-H] = 273.1m/z$ 。活性 :A

[1005] 实施例 18

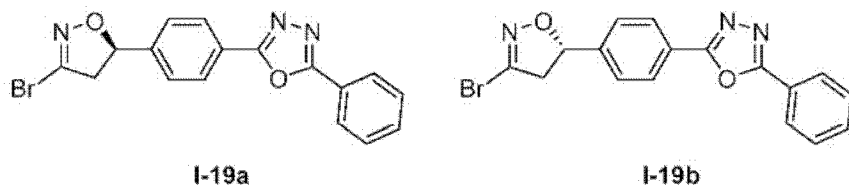
[1006]



[1007] 使用方法 9 从 3-(4-溴苯氧基)-6-甲基吡嗪形成烯烃,然后使用方法 2 的环加成,2 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-18a 和 I-18b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M-H] = 333.0m/z$ 。活性 :B

[1008] 实施例 19

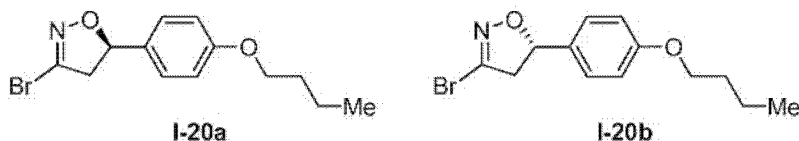
[1009]

**(I-19)**

[1010] 使用方法 9 从 2-(4-溴苯基)-5-苯基-1,3,4-噁二唑形成烯烃,然后使用方法 2 的环加成,2 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-19a 和 I-19b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M-H] = 369.0m/z$ 。活性:A

[1011] 实施例 20

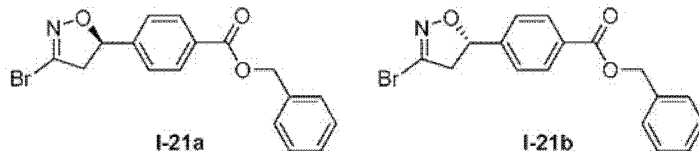
[1012]

**(I-20)**

[1013] 使用方法 8 从 4-丁氧基苯甲醛形成烯烃,然后使用方法 1 的环加成,2 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-20a 和 I-20b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M-H] = 297.0m/z$ 。活性:A

[1014] 实施例 21

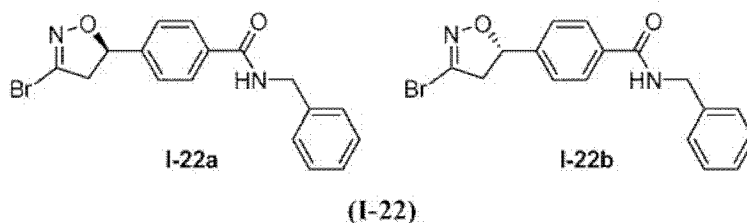
[1015]

**(I-21)**

[1016] 如下从 4-乙烯基苯甲酸和苄基醇之间的偶联开始 2 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-21a 和 I-21b:将 4-乙烯基苯甲酸(1.0 当量)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺中(0.20M, 相对于酸)。加入苄基醇(2.0 当量),然后加入 EDC(1.05 当量)和催化量的 DMAP(0.05 当量)。反应在 23℃下搅拌 14h,其后反应在水和叔丁基甲基醚之间分配,有机层用 0.5M 柠檬酸溶液洗涤(2×)和饱和的碳酸氢钠溶液洗涤(1×),用硫酸镁干燥,真空浓缩。浓缩的反应混合物通过快速硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/己烷),得到目标酯。然后,该化合物使用方法 1 转化成目标 3-溴-4,5-二氢异噁唑。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 359.8m/z$ 。活性:A

[1017] 实施例 22

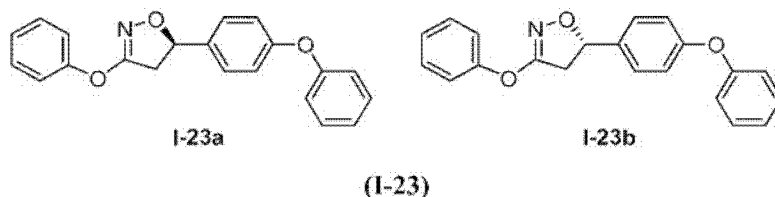
[1018]



[1019] 使用与实施例 21 相似的步骤制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-22a 和 I-22b,除了使用苄基胺代替苄基醇。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H]⁻ = 358.9m/z。活性 :B

[1020] 实施例 23

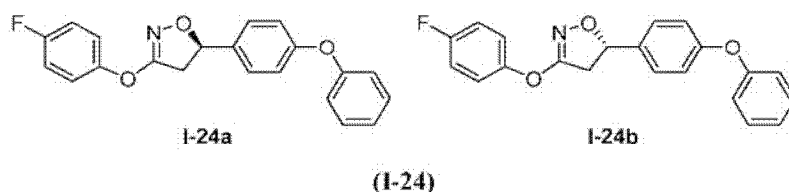
[1021]



[1022] 使用方法 3 从化合物 I-10 和苯酚用 1 步制备 3-苯氧基-4,5-二氢异噁唑 I-23a 和 I-23b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H]⁻ = 331.1m/z。活性 :C

[1023] 实施例 24

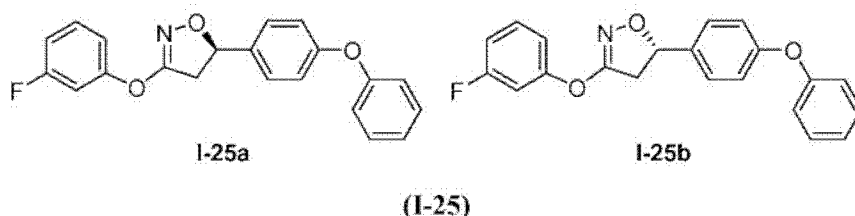
[1024]



[1025] 使用方法 4 从化合物 I-10 和 4-氟苯酚用 1 步制备 3-苯氧基-4,5-二氢异噁唑 I-24a 和 I-24b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 350.3m/z。活性 :C

[1026] 实施例 25

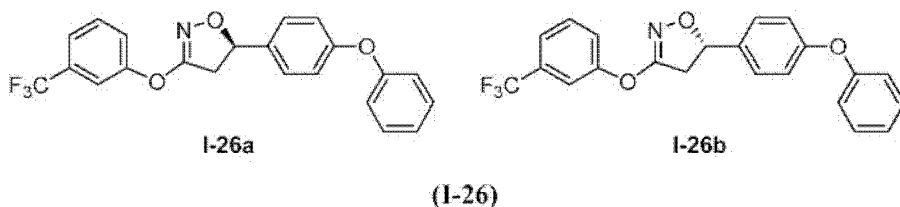
[1027]



[1028] 使用方法 4 从化合物 I-10 和 3-氟苯酚用 1 步制备 3-苯氧基-4,5-二氢异噁唑 I-25a 和 I-25b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 349.3m/z。活性 :B

[1029] 实施例 26

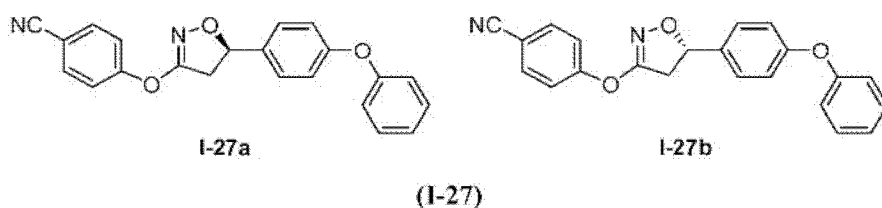
[1030]



[1031] 使用方法 4 从化合物 I-10 和 3- 三氟甲基苯酚用 1 步制备 3- 苯氧基 -4,5- 二氢异噁唑 I-26a 和 I-26b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 400.3m/z。活性 :C

[1032] 实施例 27

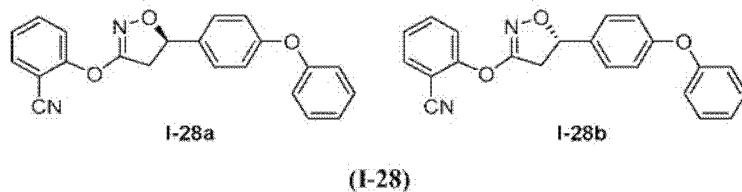
[1033]



[1034] 使用方法 3 从化合物 I-10 和 4- 氰基苯酚用 1 步制备 3- 苯氧基 -4,5- 二氢异噁唑 I-27a 和 I-27b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 356.1m/z。活性 :A

[1035] 实施例 28

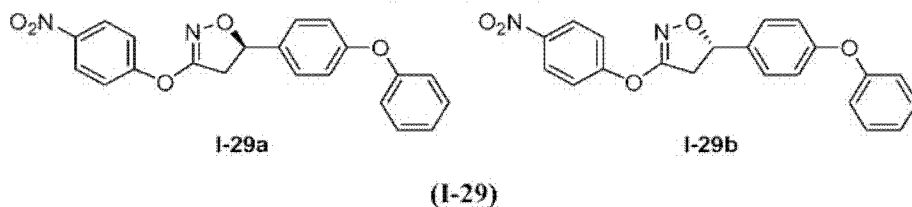
[1036]



[1037] 使用方法 4 从化合物 I-10 和 2- 氰基苯酚用 1 步制备 3- 苯氧基 -4,5- 二氢异噁唑 I-28a 和 I-28b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 357.3m/z。活性 :C

[1038] 实施例 29

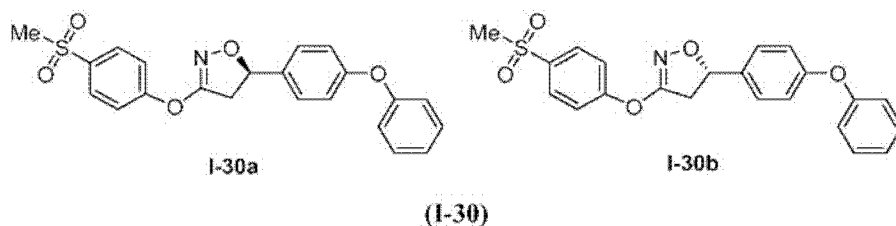
[1039]



[1040] 使用方法 4 从化合物 I-10 和 4- 硝基 1 苯酚用 1 步制备 3- 苯氧基 -4,5- 二氢异噁唑 I-29a 和 I-29b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 376.8m/z。活性 :B

[1041] 实施例 30

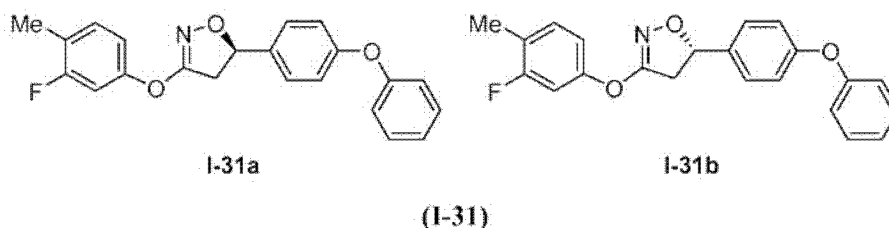
[1042]



[1043] 使用方法 4 从化合物 I-10 和 4-甲基磺酰基苯酚用 1 步制备 3-苯氧基-4,5-二氢异噁唑 I-30a 和 I-30b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 409.0m/z。活性 :A

[1044] 实施例 31

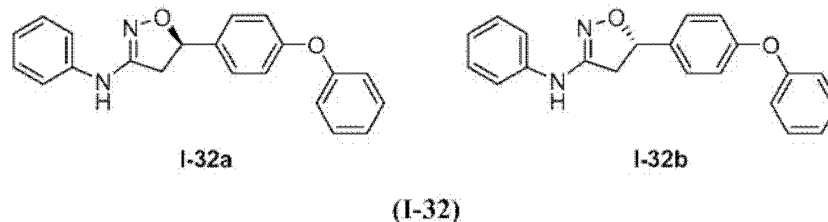
[1045]



[1046] 使用方法 4 从化合物 I-10 和 4-甲基-3-氟苯酚用 1 步制备 3-苯氧基-4,5-二氢异噁唑 I-31a 和 I-31b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 364.4m/z。活性 :C

[1047] 实施例 32

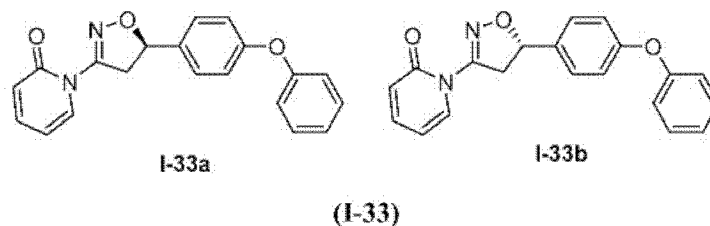
[1048]



[1049] 向微波反应瓶中加入外消旋化合物 I-10 (1.0 当量) 和苯胺 (4.0 当量)。密封混合物,在微波反应器中在 150℃ 下加热 2h。然后反应在水和叔丁基甲基醚之间分配,有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩。浓缩的反应混合物通过快速硅胶色谱法纯化 (乙酸乙酯 / 己烷),得到目标 3-氨基-4,5-二氢异噁唑 I-32a 和 I-32b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] 330.1m/z。活性 :C.

[1050] 实施例 33

[1051]



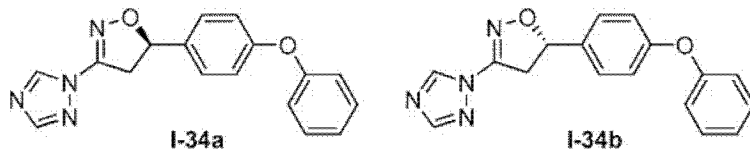
[1052] 使用方法 3 从外消旋化合物 I-10 和 2-羟基吡啶用 1 步制备 1-(4,5-二氢异噁

唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮 I-33a 和 I-33b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M-H] = 332.1m/z$ 。

[1053] 活性 :C

[1054] 实施例 34

[1055]

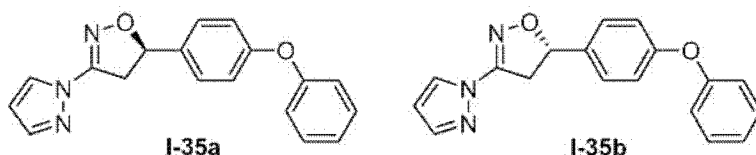


(I-34)

[1056] 向微波反应瓶中加入外消旋化合物 I-10 (1.0 当量) 和 1,2,4-三唑的钠盐 (2.0 当量)。各试剂溶解在 N-甲基吡咯烷中 (0.18M, 相对于化合物 I-10)。密封混合物,在微波反应器中在 100℃ 下加热 30min。加入过量水,棕色固体破裂,使用真空过滤分离,干燥,得到目标 3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-4,5-二氢异噁唑 I-34a 和 I-34b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M-H] = 306.1m/z$ 。活性 :C

[1057] 实施例 35

[1058]

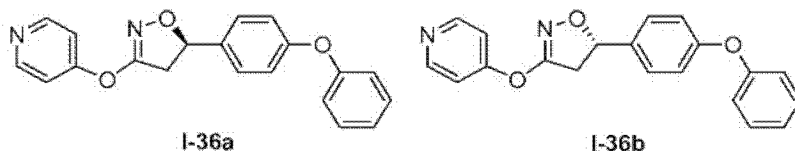


(I-35)

[1059] 将吡唑 (3.0 当量) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺中 (0.60M, 相对于吡唑), 加入 NaH (60% 分散体, 矿物油中, 3.0 当量), 反应在氮气中搅拌 5min。其后, 加入外消旋化合物 I-10。然后, 反应加热到 90℃ 保持 14h, 其后冷却并用甲醇猝灭 (0.30M, 相对于吡唑)。粗混合物通过棉花过滤并直接通过半制备性反相色谱法纯化, 得到目标 3-(1H-吡唑-1-基)-4,5-二氢异噁唑 I-35a 和 I-35b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 306.4m/z$ 。活性 :C

[1060] 实施例 36

[1061]

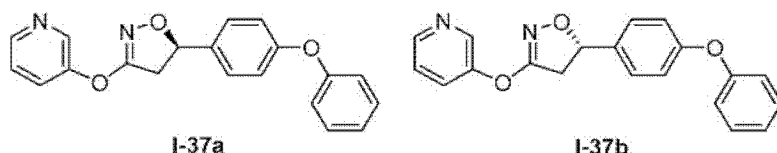


(I-36)

[1062] 使用方法 3 从化合物 I-10 和 4-羟基吡啶用 1 步制备 3-(吡啶-4-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-36a 和 I-36b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M-H] = 332.1m/z$ 。活性 :C

[1063] 实施例 37

[1064]

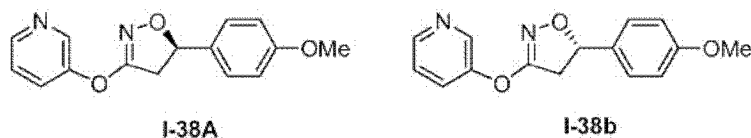


(I-37)

[1065] 使用方法 3 或方法 5 从外消旋化合物 I-10 和 3-羟基吡啶用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-37a 和 I-37b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M-H]^- = 332.1m/z$ 。活性 :A

[1066] 实施例 38

[1067]

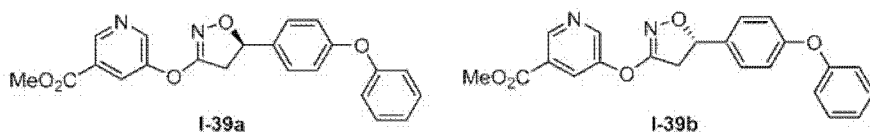


(I-38)

[1068] 使用方法 3 从外消旋化合物 I-6 和 3-羟基吡啶用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-38a 和 I-38b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M-H]^- = 270.1m/z$ 。活性 :B

[1069] 实施例 39

[1070]

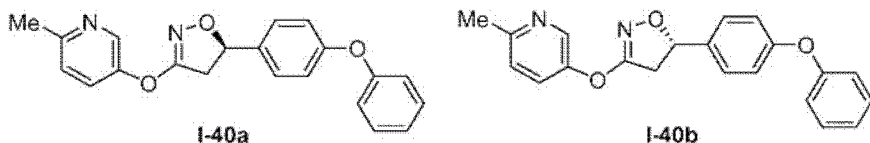


(I-39)

[1071] 使用方法 3 或方法 5 从外消旋化合物 I-10 和 5-羟基烟酸甲酯用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-39a 和 I-39b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 392.2m/z$ 。活性 :A

[1072] 实施例 40

[1073]

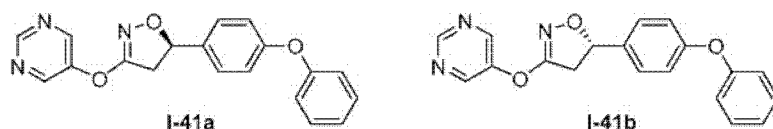


(I-40)

[1074] 使用方法 4 从外消旋化合物 I-10 和 5-羟基-2-甲基吡啶用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-40a 和 I-40b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 346.1m/z$ 。活性 :A

[1075] 实施例 41

[1076]

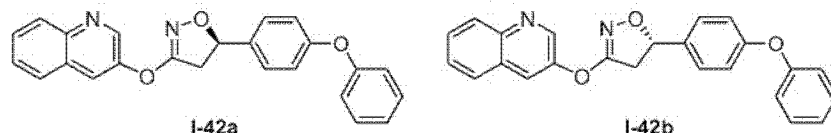


(I-41)

[1077] 使用方法 3 从外消旋化合物 I-10 和 5-羟基嘧啶用 1 步制备 3-(嘧啶-5-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-41a 和 I-41b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 333.1m/z。活性 :A

[1078] 实施例 42

[1079]

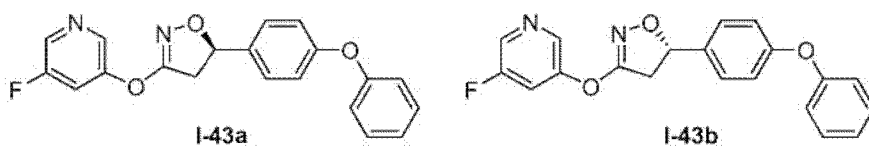


(I-42)

[1080] 使用方法 3 从外消旋化合物 I-10 和 3-羟基喹啉用 1 步制备 3-(喹啉-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-42a 和 I-42b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 382.1m/z。活性 :A

[1081] 实施例 43

[1082]

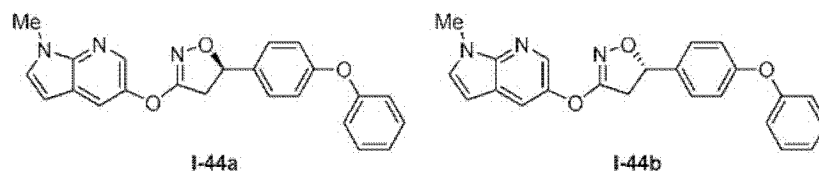


(I-43)

[1083] 使用方法 3 外消旋化合物 I-10 和 5-氟-3-羟基吡啶用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-43a 和 I-43b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 350.1m/z。活性 :A

[1084] 实施例 44

[1085]

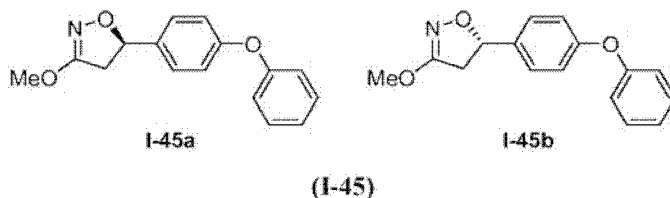


(I-44)

[1086] 使用方法 3 从外消旋化合物 I-10 和 1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-醇用 1 步制备 3-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-44a 和 I-44b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 385.1m/z。活性 :B

[1087] 实施例 45

[1088]



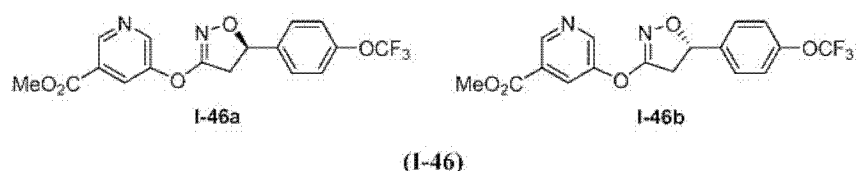
[1089] 向小瓶中加入外消旋化合物 I-10 (1.0 当量), 溶解在甲醇中 (0.05M, 相对于异噁唑)。加入碳酸钾 (5.0 当量), 密封反应, 加热到 50℃ 保持 24h。然后, 反应在水和乙酸乙酯之间分配, 有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩。浓缩的反应混合物通过快速硅胶色谱法纯化 (乙酸乙酯 / 己烷), 得到目标 3-甲氧基-4,5-二氢异噁唑 I-45a 和 I-45b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。

[M-H] = 269.1m/z。

[1090] 活性 :C

[1091] 实施例 46

[1092]

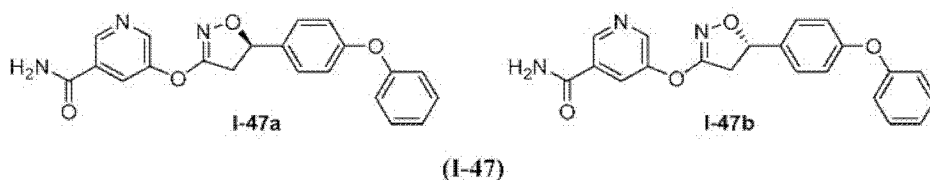


[1093] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-14 和 5-羟基烟酸甲酯用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-46a 和 I-46b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 384.0m/z。

[1094] 活性 :B

[1095] 实施例 47

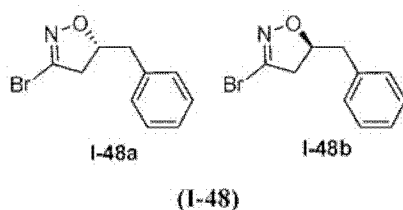
[1096]



[1097] 外消旋化合物 I-39 溶解在氨的甲醇溶液中 (7.0M, 甲醇中, 0.02M, 相对于异噁唑)。密封反应, 在 23℃ 下搅拌 24h, 其后在氮气流中除去溶剂和过量氨, 得到浅棕色固体, 在己烷中研磨, 得到目标酰胺 I-47a 和 I-47b, 白色固体。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 374.0m/z。活性 :B

[1098] 实施例 48

[1099]



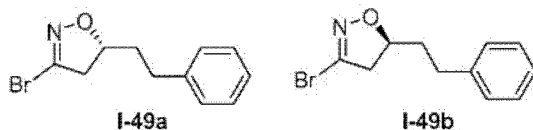
[1100] 使用方法 2 从 3-苯基-1-丙烯用 1 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-48a 和 I-48b。

这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。

[M-H] = 239.0m/z。活性 :C

[1101] 实施例 49

[1102]



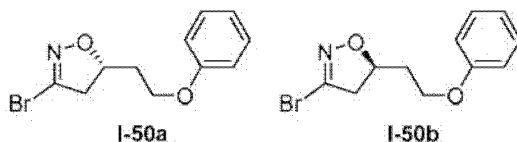
(I-49)

[1103] 使用方法 2 从 4-苯基-1-丁烯用 1 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-49a 和 I-49b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。

[M-H] = 253.0m/z。活性 :B

[1104] 实施例 50

[1105]

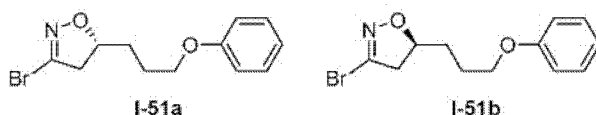


(I-50)

[1106] 将苯酚 (1.0 当量) 溶解在乙醇中 (0.5M, 相对于苯酚), 加入氢氧化钠 (1.0 当量), 然后加入 4-溴-1-丁烯。混合物加热回流 1h, 其后真空除去大部分溶剂。然后, 反应在水和叔丁基甲基醚之间分配, 有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到粗烯烃, 使用方法 2 用 1 步直接转化成目标 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-50a 和 I-50b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 269.0m/z。活性 :B

[1107] 实施例 51

[1108]

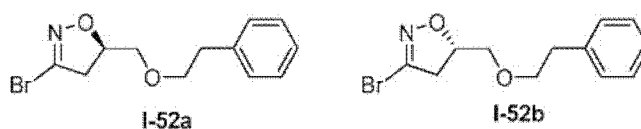


(I-51)

[1109] 将苯酚 (1.2 当量) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺中 (0.4M, 相对于苯酚), 加入碳酸铯 (1.3 当量), 然后加入 5-溴-1-戊烯 (1.0 当量) 和四丁基碘化铵 (0.10 当量)。混合物加热到 50℃ 保持 16h。然后, 反应在水和叔丁基甲基醚之间分配, 有机层用稀氢氧化钠溶液、水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩。粗烯烃使用方法 2 用 1 步直接转化成目标 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-51a 和 I-51b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 283.0m/z。活性 :A

[1110] 实施例 52

[1111]

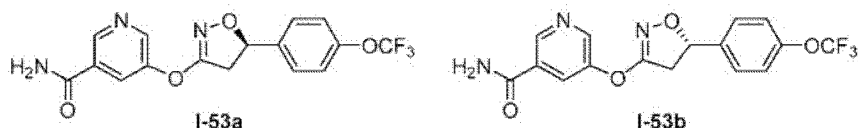


(I-52)

[1112] 将 2-苯基乙醇 (1.0 当量) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺中 (0.8M, 相对于醇), 加入碎氢氧化钠 (2.0 当量), 然后加入烯丙基溴 (1.0 当量) 和四丁基碘化铵 (0.10 当量)。混合物在室温下搅拌 48h。然后, 反应在水和叔丁基甲基醚之间分配, 有机层用稀 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩。浓缩的反应混合物通过快速硅胶色谱法纯化 (乙酸乙酯 / 己烷), 得到目标烯烃, 使用方法 1 用 1 步直接转化成目标 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-52a 和 I-52b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 285.6m/z。活性 :B

[1113] 实施例 53

[1114]

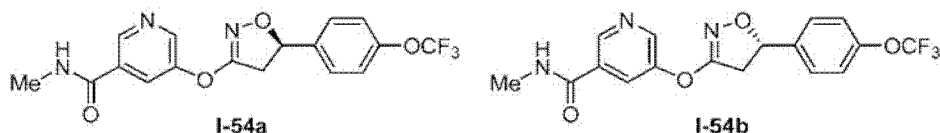


(I-53)

[1115] 外消旋化合物 I-46 溶解在氨的甲醇溶液中 (7.0M, 甲醇中, 0.02M, 相对于异噁唑)。密封反应, 在 23°C 下搅拌 72h, 其后在氮气流中除去溶剂和过量氨, 得到浅棕色固体, 在己烷中研磨, 得到目标酰胺 I-53a 和 I-53b, 白色固体。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 366.0m/z。活性 :B

[1116] 实施例 54

[1117]

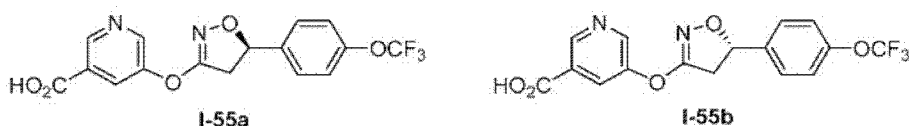


(I-54)

[1118] 将外消旋化合物 I-46 溶解在氨的甲胺溶液中 (2.0M, 四氢呋喃中, 0.02M, 相对于异噁唑)。密封反应, 在 23°C 下搅拌 72h, 其后在氮气流中除去溶剂和过量氨, 得到浅棕色固体, 在己烷中研磨, 得到目标酰胺 I-54a 和 I-54b, 白色固体。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 380.0m/z。活性 :A

[1119] 实施例 55

[1120]



(I-55)

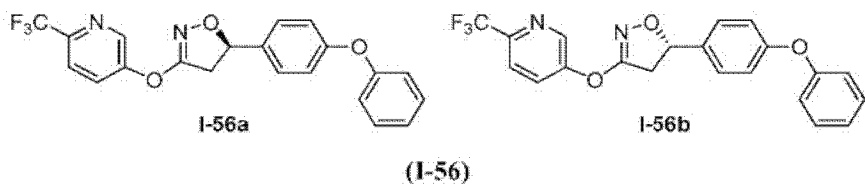
[1121] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-46 和 5-羟基烟酸甲酯用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-55a 和 I-55b, 在快速硅胶色谱法过程中作为反应的副产物分离。

这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。

[M-H] = 367.0m/z。活性 :C

[1122] 实施例 56

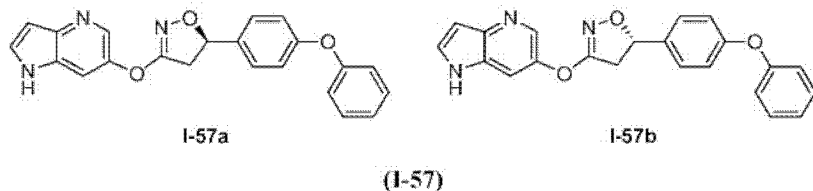
[1123]



[1124] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-10 和 5-羟基-2-三氟甲基吡啶用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-56a 和 I-56b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 401.5m/z。活性 :A

[1125] 实施例 57

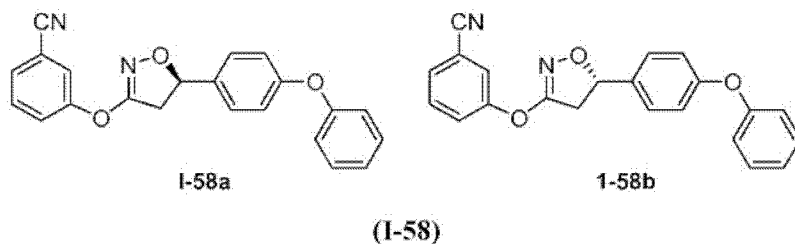
[1126]



[1127] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-10 和 1H-吡咯并[3,2-δ]吡啶-6-醇用 1 步制备 3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-57a 和 I-57b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 370.0m/z。活性 :A

[1128] 实施例 58

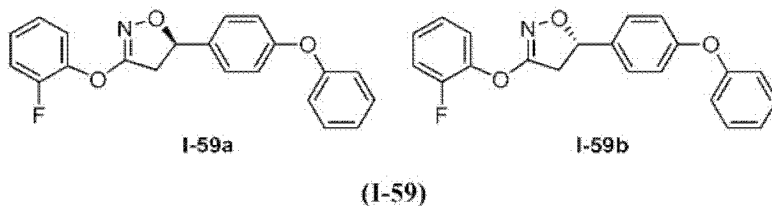
[1129]



[1130] 使用方法 4 从外消旋化合物 I-10 和 3-氰基苯酚用 1 步制备 3-苯氧基-4,5-二氢异噁唑 I-58a 和 I-58b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 356.8m/z。活性 :B

[1131] 实施例 59

[1132]

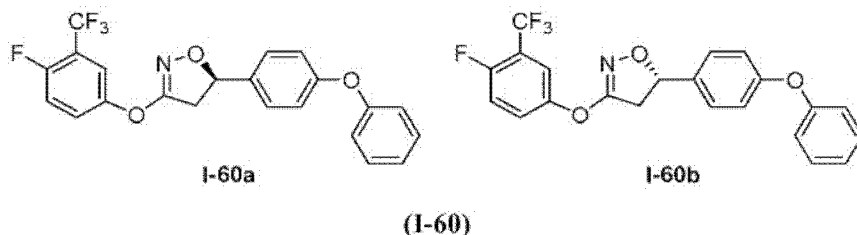


[1133] 使用方法 4 从外消旋化合物 I-10 和 2-氟苯酚用 1 步制备 3-苯氧基-4,5-二氢

异噁唑 I-59a 和 I-59b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 350.3m/z$ 。活性 :B

[1134] 实施例 60

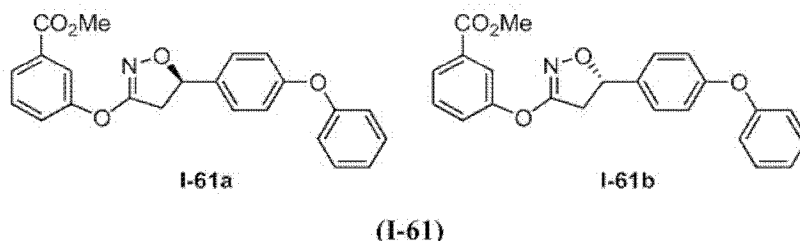
[1135]



[1136] 使用方法 4 从外消旋化合物 I-10 和 4-氟-3-(三氟甲基)苯酚用 1 步制备 3-苯氧基-4,5-二氢异噁唑 I-60a 和 I-60b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。活性 :C

[1137] 实施例 61

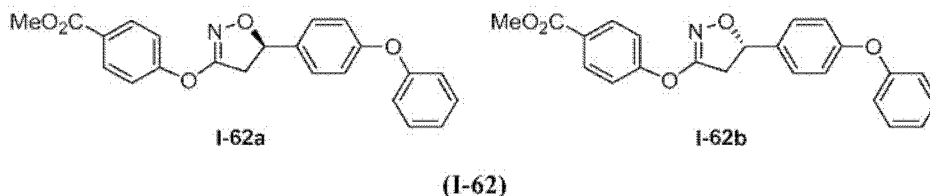
[1138]



[1139] 使用方法 4 从外消旋化合物 I-10 和 3-羟基苯甲酸甲酯用 1 步制备。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本 3-苯氧基-4,5-二氢异噁唑 I-61a 和 I-61b 文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 390.5m/z$ 。活性 :A

[1140] 实施例 62

[1141]

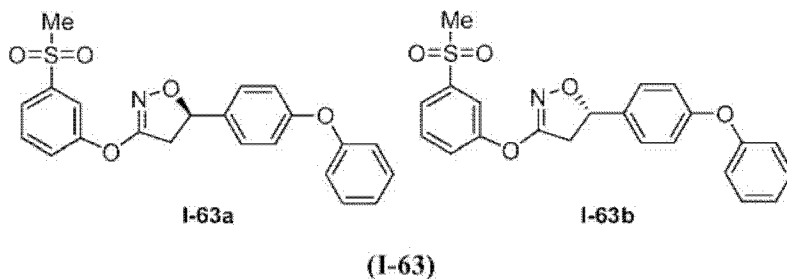


[1142] 使用方法 4 从外消旋化合物 I-10 和 4-羟基苯甲酸甲酯用 1 步制备 3-苯氧基-4,5-二氢异噁唑 I-62a 和 I-62b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 389.7m/z$ 。

[1143] 活性 :A

[1144] 实施例 63

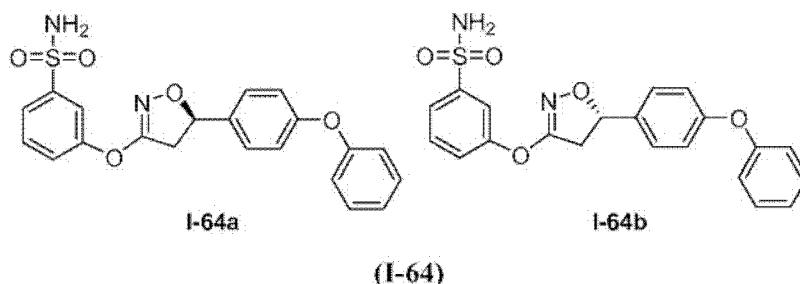
[1145]



[1146] 使用方法 4 从外消旋化合物 I-10 和 3-(甲基磺酰基)苯酚用 1 步制备 3-苯氧基-4,5-二氢异噁唑 I-63a 和 I-63b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H]⁻ = 409.0m/z。活性 :C

[1147] 实施例 64

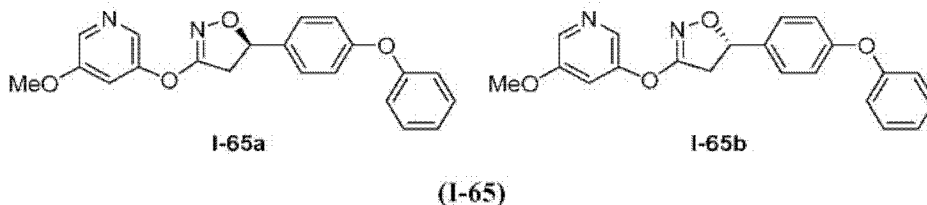
[1148]



[1149] 使用方法 4 从外消旋化合物 I-10 和 3-羟基苯磺酰胺用 1 步制备 3-苯氧基-4,5-二氢异噁唑 I-64a 和 I-64b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H]⁻ = 409.0m/z。活性 :C

[1150] 实施例 65

[1151]

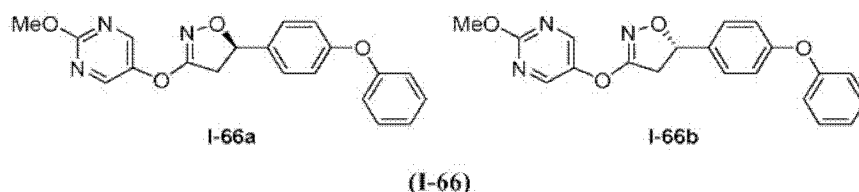


[1152] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-10 和 5-甲氧基吡啶-3-醇用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-65a 和 I-65b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 363.2m/z。

[1153] 活性 :A

[1154] 实施例 66

[1155]



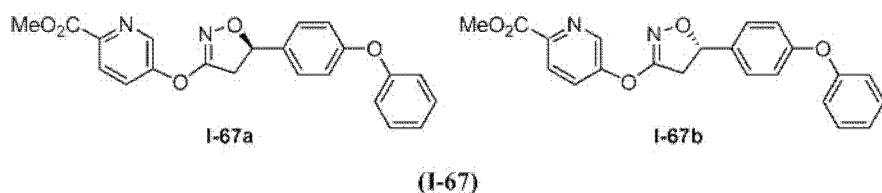
[1156] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-10 和 5-羟基嘧啶用 1 步制备 3-(嘧啶-5-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-66a 和 I-66b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分

离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 364. 6m/z。

[1157] 活性 :A

[1158] 实施例 67

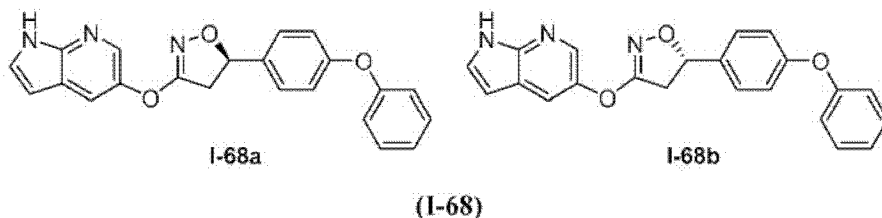
[1159]



[1160] 使用方法 3 从外消旋化合物 I-10 和 5-羟基吡啶甲酸甲酯用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-67a 和 I-67b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 392. 1m/z。活性 :A

[1161] 实施例 68

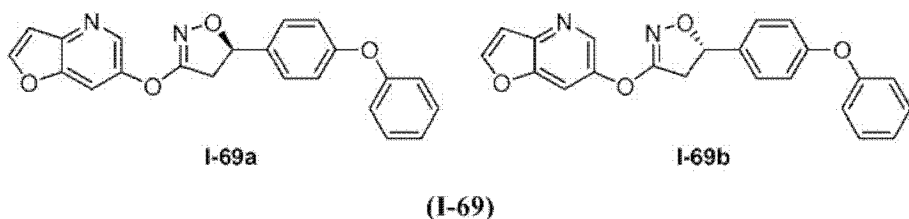
[1162]



[1163] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-10 和 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-醇用 1 步制备 3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-68a 和 I-68b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 370. 0m/z。活性 :A

[1164] 实施例 69

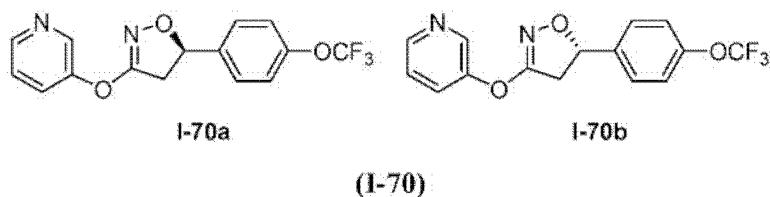
[1165]



[1166] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-10 和呋喃并[3,2-δ]吡啶-6-醇 2 步制备 6-(4,5-二氢异噁唑-3-基氧基)呋喃并[3,2-δ]吡啶 I-69a 和 I-69b, 其后使用方法 11 从 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)呋喃并[3,2-δ]吡啶制备呋喃并[3,2-δ]吡啶-6-醇。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 374. 2m/z。活性 :A

[1167] 实施例 70

[1168]

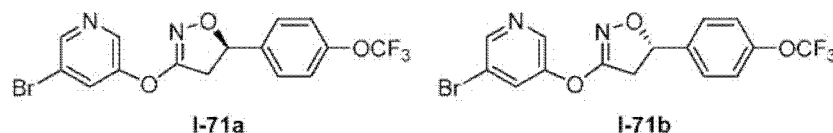


[1169] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-14 和 3-羟基吡啶用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-70a 和 I-70b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 324.1m/z$ 。

[1170] 活性:A

[1171] 实施例 71

[1172]



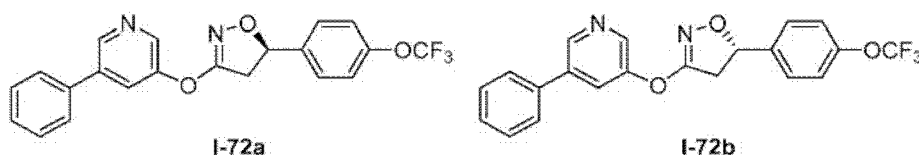
(I-71)

[1173] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-14 和 5-溴-3-羟基吡啶用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-71a 和 I-71b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 402.5m/z$ 。

[1174] 活性:A

[1175] 实施例 72

[1176]

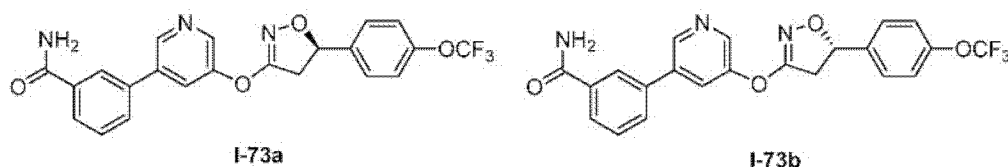


(I-72)

[1177] 将外消旋化合物 I-71 (1.0 当量)、苯基硼酸 (1.1 当量)、乙酸钾 (1.0 当量)、碳酸铯 (3.0 当量) 和二氯 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 钯 (II) 二氯甲烷加成物 (14mol%) 悬浮在 1mL DMSO 中,用氩气冲洗。密封得到的混合物,加热到 80℃ 保持 1h。粗混合物使用过量水转移到分液漏斗中,用甲基叔丁基醚萃取 (2×)。合并有机层,用 Na₂SO₄ 干燥,使用快速硅胶色谱法纯化 (梯度 2-10% MeOH),得到目标 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-72a 和 I-72b,白色固体。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 402.3m/z$ 。活性:B

[1178] 实施例 73

[1179]



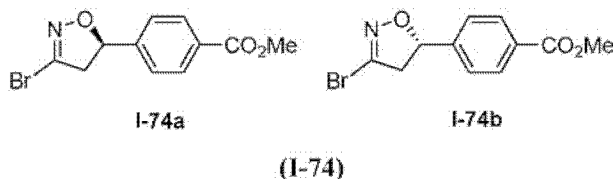
(I-73)

[1180] 将外消旋化合物 I-71 (1.0 当量)、3-氨基甲酸苯基硼酸 (1.1 当量)、乙酸钾 (1.0 当量)、碳酸铯 (3.0 当量) 和二氯 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 钯 (II) 二氯甲烷加成物 (14mol%) 悬浮在 1mL DMSO 中,用氩气冲洗。密封得到的混合物,加热到 80℃ 保持 1h。粗混合物使用过量水转移到分液漏斗中,用甲基叔丁基醚萃取 (2×)。合并有机层,用 Na₂SO₄ 干燥,使用快速硅胶色谱法纯化 (梯度 2-10% MeOH),得到目标 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-73a 和 I-73b,白色固体。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 402.3m/z$ 。活性:B

基)-4,5-二氢异噁唑 I-73a 和 I-73b, 白色固体。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 442.0m/z。活性 :A

[1181] 实施例 74

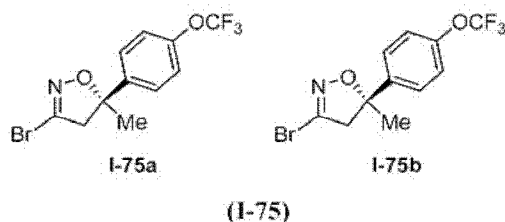
[1182]



[1183] 使用方法 1 从 4-乙烯基苯甲酸甲酯用 1 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-74a 和 I-74b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 283.6m/z。活性 :A

[1184] 实施例 75

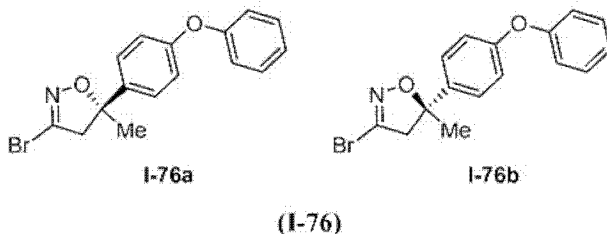
[1185]



[1186] 使用方法 6 从 4'-(三氟甲氧基)苯乙酮形成烯烃, 然后使用方法 1 的环加成, 2 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-75a 和 I-75b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 323.0m/z。活性 :A

[1187] 实施例 76

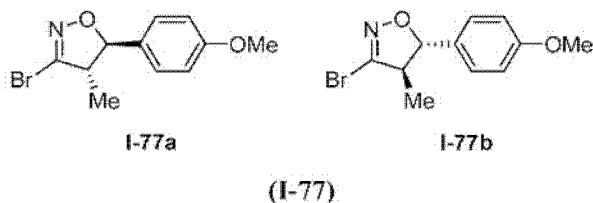
[1188]



[1189] 使用方法 6 从 4'-苯氧基苯乙酮形成烯烃, 然后使用方法 2 的环加成, 2 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-76a 和 I-76b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 331.0m/z。活性 :A

[1190] 实施例 77

[1191]

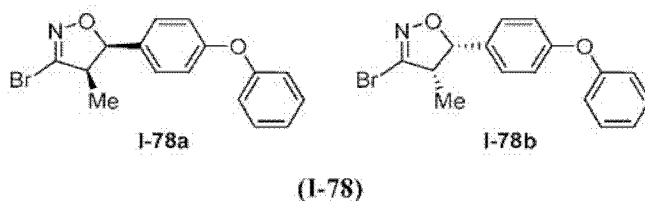


[1192] 使用方法 2 从顺式-茴香脑用 1 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-77a 和 I-77b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。

[M-H] = 269.0m/z。活性 :C

[1193] 实施例 78

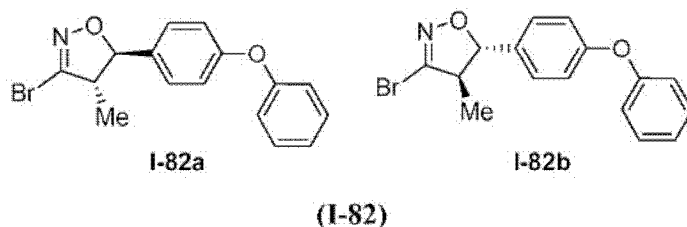
[1194]



[1195] 使用方法 6 从 4- 苯氧基苯甲醛形成烯烃 (除了使用乙基三苯基溴化磷代替甲基三苯基溴化磷), 然后使用方法 2 的环加成, 2 步制备 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 I-78a 和 I-78b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 331.0m/z。活性 :A

[1196] 实施例 79

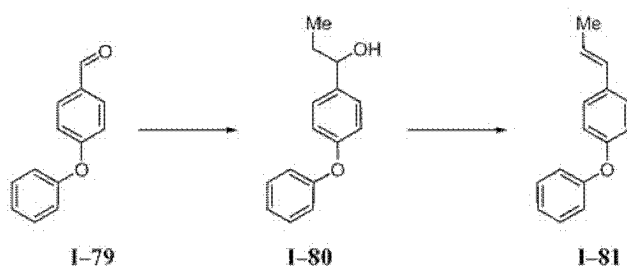
[1197]



[1198] 如下从 4- 苯氧基苯甲醛 3 步制备 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 I-82a 和 I-82b: 将 4- 苯氧基苯甲醛 (1.0 当量) 溶解在四氢呋喃中 (0.20M, 相对于四氢呋喃), 冷却到 0℃。滴加乙基溴化镁 (1.0M, THF 中, 1.2 当量), 其后反应在 23℃ 下搅拌 2h。混合物用饱和的氯化铵猝灭, 浓缩除去四氢呋喃。然后混合物用水稀释, 用叔丁基甲基醚萃取。有机层用水和盐水洗涤, 然后用硫酸钠干燥, 真空浓缩。浓缩的反应混合物通过快速硅胶色谱法纯化 (乙酸乙酯 / 己烷), 得到目标醇 I-80。

[1199] 然后将纯化的醇 I-80 溶解在吡啶中 (0.80M, 相对于醇) 加入。三氯氧磷 (1.1 当量)。混合物加热回流 2h。其后, 反应冷却到 0℃, 加入过量水猝灭。然后混合物用乙酸乙酯稀释。有机层用水和盐水洗涤, 然后用硫酸钠干燥, 真空浓缩。浓缩的反应混合物通过快速硅胶色谱法纯化 (乙酸乙酯 / 己烷), 得到目标烯烃 I-81。

[1200]

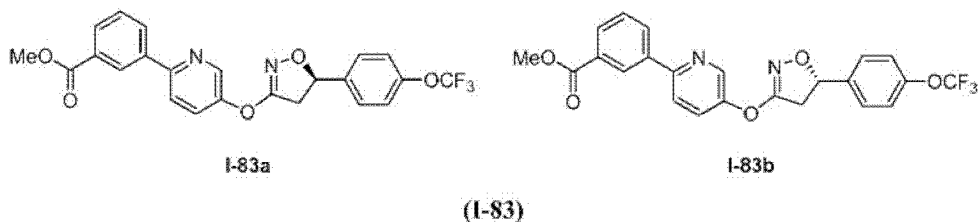


[1201] 然后烯烃 I-81 使用方法 2 转化成目标 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 I-82a 和 I-82b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。

[M-H] = 331.0m/z。活性 :B。

[1202] 实施例 80

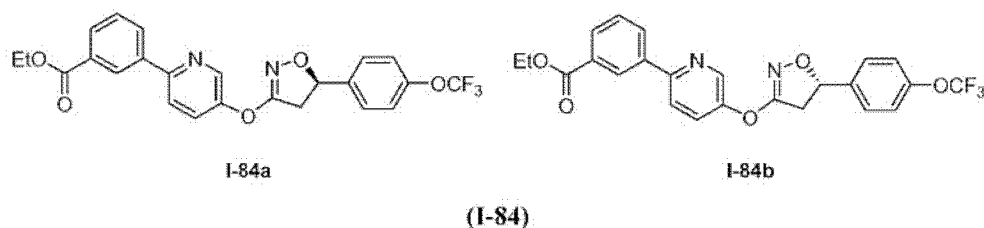
[1203]



[1204] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-14 和 3-(5-羟基吡啶-2-基)苯甲酸甲酯用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-83a 和 I-83b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 460.1m/z$ 。活性 :B

[1205] 实施例 81

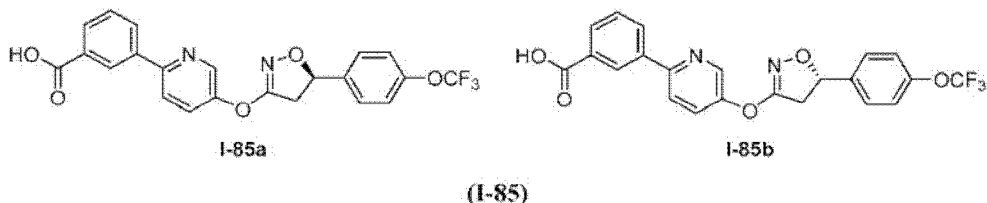
[1206]



[1207] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-14 和 3-(5-羟基吡啶-2-基)苯甲酸乙酯用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-84a 和 I-84b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 474.1m/z$ 。活性 :B

[1208] 实施例 82

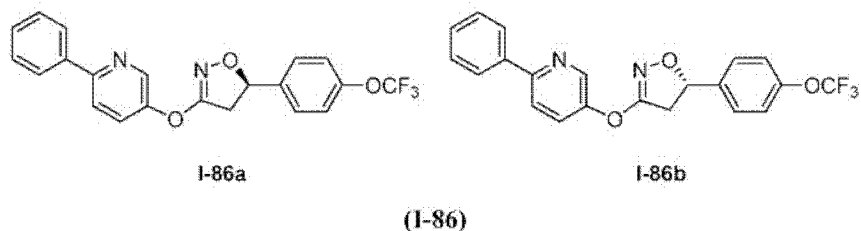
[1209]



[1210] 将外消旋化合物 I-83(1.0 当量)溶解在 1 : 1 四氢呋喃 / 水中 (0.06M),加入氢氧化锂 (8.0 当量)。反应在室温下搅拌 1h,其后在氮气流中除去四氢呋喃,剩余溶液用 1N HCl 酸化到 $pH < 2$,得到目标酸 I-85a 和 I-85b,经真空过滤分离出白色固体。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M-H]^- = 443.0m/z$ 。活性 :B

[1211] 实施例 83

[1212]

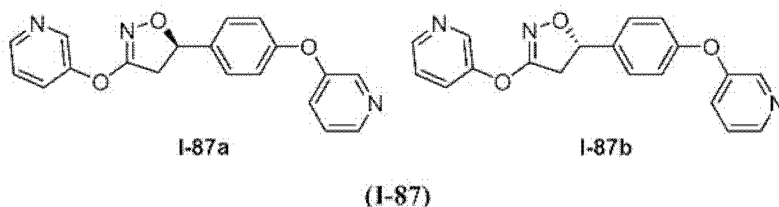


[1213] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-14 和 6- 苯基吡啶 -3- 醇用 1 步制备 3-(吡啶 -3- 基氧基)-4,5- 二氢异噁唑 I-86a 和 I-86b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 402.2m/z$ 。

[1214] 活性 :B

[1215] 实施例 84

[1216]

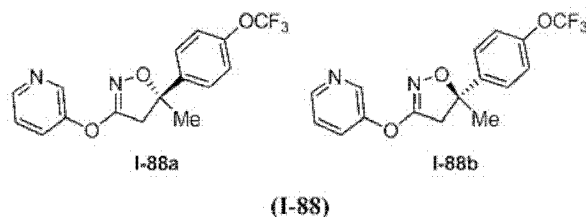


[1217] 使用方法 5 外消旋化合物 I-12 和 3- 羟基吡啶用 1 步制备 3-(吡啶 -3- 基氧基)-4,5- 二氢异噁唑 I-87a 和 I-87b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 333.5m/z$ 。

[1218] 活性 :A

[1219] 实施例 85

[1220]

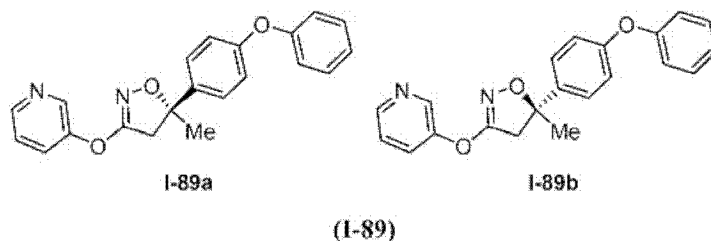


[1221] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-75 和 3- 羟基吡啶用 1 步制备 3-(吡啶 -3- 基氧基)-4,5- 二氢异噁唑 I-88a 和 I-88b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 340.2m/z$ 。

[1222] 活性 :B

[1223] 实施例 86

[1224]

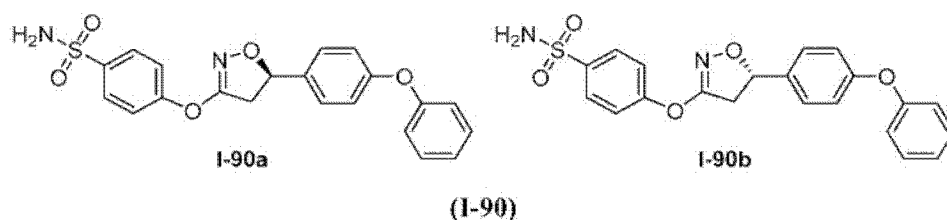


[1225] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-76 和 3- 羟基吡啶用 1 步制备 3-(吡啶 -3- 基氧基)-4,5- 二氢异噁唑 I-89a 和 I-89b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 348.4m/z$ 。

[1226] 活性 :A

[1227] 实施例 87

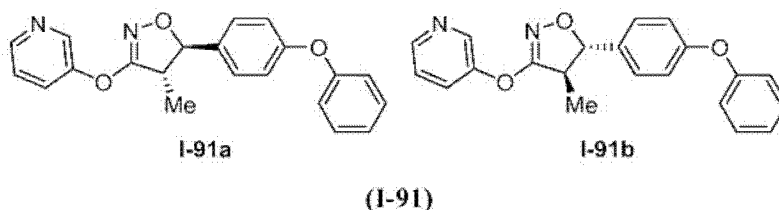
[1228]



[1229] 使用方法 4 从外消旋化合物 I-10 和 4-羟基苯磺酰胺用 1 步制备 3-苯氧基-4,5-二氢异噁唑 I-90a 和 I-90b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 410.8m/z$ 。活性 :A

[1230] 实施例 88

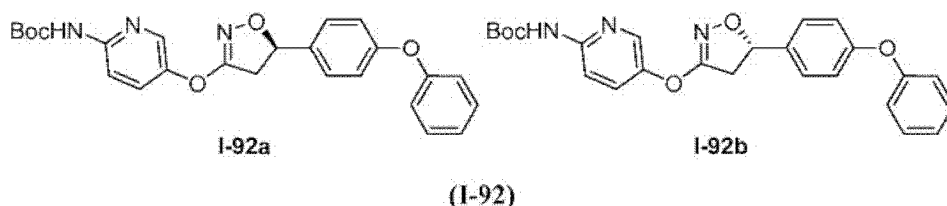
[1231]



[1232] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-78 或 I-82 和 3-羟基吡啶用 1 步制备顺式 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-91a 和 I-91b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 346.2m/z$ 。活性 :C

[1233] 实施例 89

[1234]

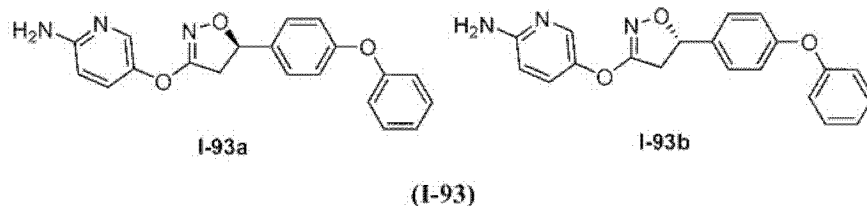


[1235] 在使用方法 11 从 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯形成 (5-羟基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯后,使用方法 5 从外消旋化合物 I-10 和 (5-羟基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯 2 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-92a 和 I-92b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 447.9m/z$ 。

[1236] 活性 :C

[1237] 实施例 90

[1238]

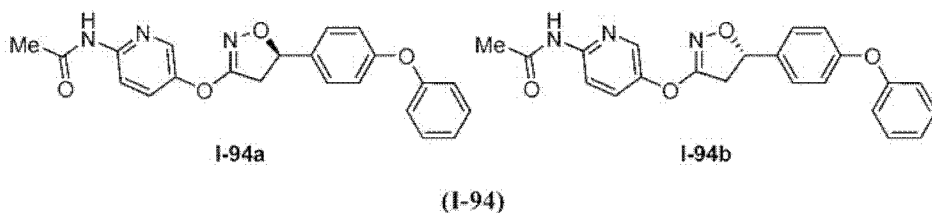


[1239] 将外消旋 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-92 溶解在三氟乙酸中 (0.20M, 相对于异噁唑), 在室温下搅拌 1h。然后, 真空除去溶剂, 粗残余物与甲苯共沸 (2×), 得到 I-93a 和 I-93b 的 TFA 盐 (白色固体)。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分

离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 347.1m/z。活性 :A

[1240] 实施例 91

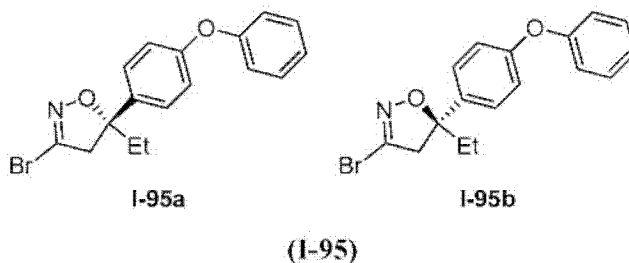
[1241]



[1242] 将外消旋 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-93 溶解在二氯甲烷中 (0.03M, 相对于异噁唑), 其后加入三乙胺 (4.0 当量) 和乙酸酐 (3.0 当量)。反应搅拌 16h, 其后用乙酸乙酯稀释, 用饱和的 NaHCO₃ 洗涤 (2×) 和用盐水洗涤 (1×)。然后, 有机层用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到乙酸酯 I-94a 和 I-94b, 白色固体。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 388.1m/z。活性 :A

[1243] 实施例 92

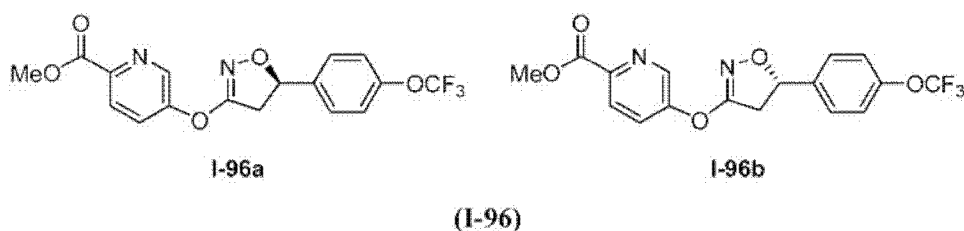
[1244]



[1245] 使用方法 8 从 1-(4-苯氧基苯基)丙-1-酮形成烯炔, 然后使用方法 1 的环加成, 2 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-95a 和 I-95b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 347.7m/z。活性 :A

[1246] 实施例 93

[1247]

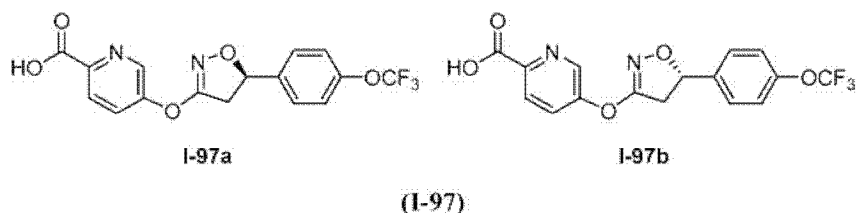


[1248] 根据以下步骤从外消旋化合物 I-14 和 5-羟基吡啶甲酸甲酯用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-96a 和 I-96b: 将 3-溴-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4,5-二氢异噁唑 (1.0 当量)、5-羟基吡啶甲酸甲酯 (1.2 当量) 和碳酸氢铯 (1.50 当量) 悬浮在 N,N-二甲基甲酰胺中 (0.32M, 相对于二氢异噁唑)。然后, 混合物用氩气脱气, 其后加热到 130℃ 保持 4h, 其后通过 LC/MS 观察到仅有目标产物和相应的酸。反应冷却到室温, 通过倒入氯化铵的水溶液中猝灭 (30 重量%, 0.08M, 相对于二氢异噁唑)。水相用乙酸乙酯萃取 (2×), 用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩生成棕色固体, 可以用无水乙醇重结晶, 通过过滤分离得到外消旋 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-96, 白色固体 (25% 产率)。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺

= 383. 8m/z。活性 :A

[1249] 实施例 94

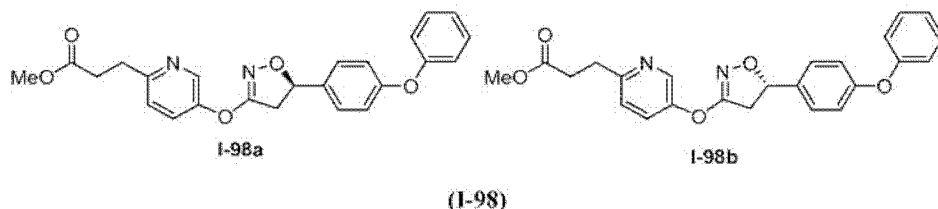
[1250]



[1251] 将外消旋 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-96 (1.0 当量) 溶解在 1 : 1 四氢呋喃 / 水中 (0.06M), 加入氢氧化锂 (8.0 当量)。反应在室温下搅拌 1h, 其后在氮气流中除去四氢呋喃, 剩余溶液用 1N HCl 酸化到 pH < 2, 得到目标酸对映异构体 I-97a 和 I-97b, 经真空过滤分离出白色固体。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 369. 3m/z。活性 :A

[1252] 实施例 95

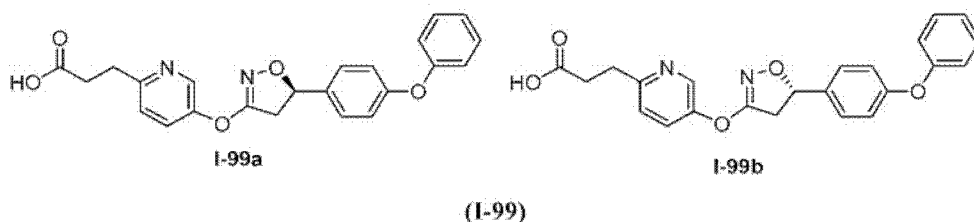
[1253]



[1254] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-10 和 3-(5-羟基吡啶-2-基)丙酸甲酯用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-98a 和 I-98b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 418. 1m/z。活性 :A

[1255] 实施例 96

[1256]

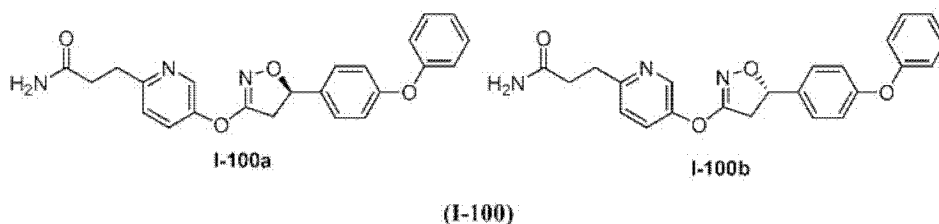


[1257] 将外消旋 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-98 (1.0 当量) 溶解在 1 : 1 四氢呋喃 / 水中 (0.06M), 加入氢氧化锂 (8.0 当量)。反应在室温下搅拌 1h, 其后在氮气流中除去四氢呋喃, 剩余溶液用 1N HCl 酸化到 pH < 2, 得到目标酸 I-99a 和 I-99b, 经真空过滤分离出白色固体。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 402. 8m/z。

[1258] 活性 :A

[1259] 实施例 97

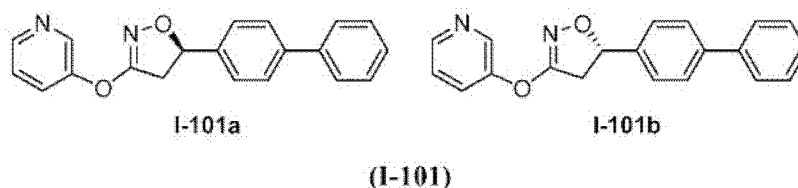
[1260]



[1261] 将外消旋化合物 I-98 溶解在氨的甲醇溶液中 (7.0M, 甲醇中, 0.02M, 相对于异噁唑)。密封反应, 在 23℃ 下搅拌 72h, 其后在氮气流中除去溶剂和过量氨, 得到浅棕色固体, 在己烷中研磨, 得到目标酰胺 I-100a 和 I-100b, 白色固体。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 404.5m/z。活性 :A

[1262] 实施例 98

[1263]

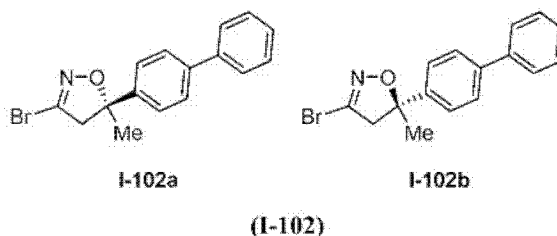


[1264] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-9 和 3-羟基吡啶用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧)-4,5-二氢异噁唑 I-101a 和 I-101b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 316.8m/z。

[1265] 活性 :A

[1266] 实施例 99

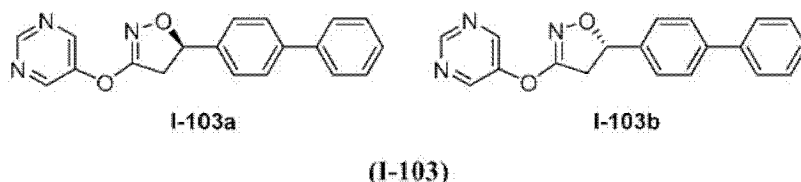
[1267]



[1268] 使用方法 8 从 1-(联苯-4-基)乙酮形成烯烃, 然后使用方法 1 的环加成, 2 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-102a 和 I-102b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 315.7m/z。活性 :A

[1269] 实施例 100

[1270]

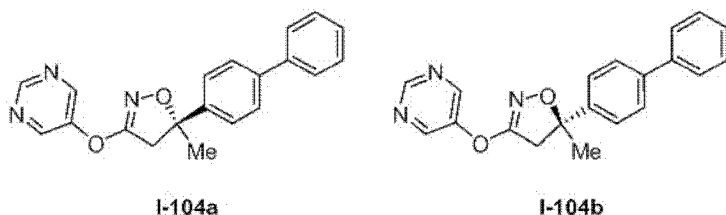


[1271] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-9 和 5-羟基嘧啶用 1 步制备 3-(嘧啶-5-基氧)-4,5-二氢异噁唑 I-103a 和 I-103b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 318.7m/z。

[1272] 活性 :A

[1273] 实施例 101

[1274]



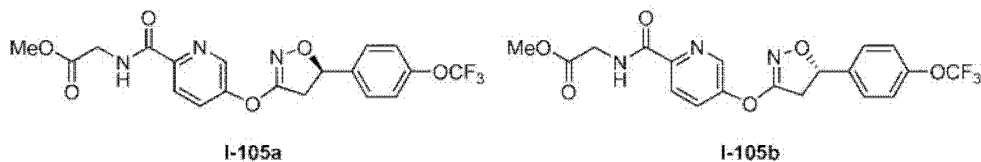
(I-104)

[1275] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-102 和 5-羟基嘧啶用 1 步制备 3-(嘧啶-5-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-104a 和 I-104b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 332.6m/z。

[1276] 活性:A

[1277] 实施例 102

[1278]

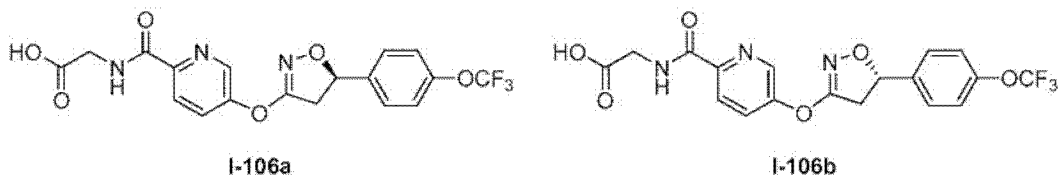


(I-105)

[1279] 将外消旋 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-97 (1.0 当量) 溶解在二氯甲烷中 (0.03M, 相对于异噁唑)。加入亚硫酰氯 (2.0 当量), 反应在室温下搅拌 1h, 其后真空浓缩成米色固体, 与甲苯共沸 (2×)。得到的固体再溶解在四氢呋喃中 (0.03M, 相对于异噁唑), 其后加入氨基乙酸甲酯 (1.5 当量), 然后加入三乙胺 (3.0 当量)。反应在室温下搅拌 1h, 其后使用过量水转移到分液漏斗中和乙酸乙酯。然后, 有机层用饱和的 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 真空浓缩, 得到粗物质, 使用快速硅胶色谱法纯化 (乙酸乙酯/己烷), 得到酰胺 I-105a 和 I-105b, 白色固体。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 437.5m/z。活性:A

[1280] 实施例 103

[1281]

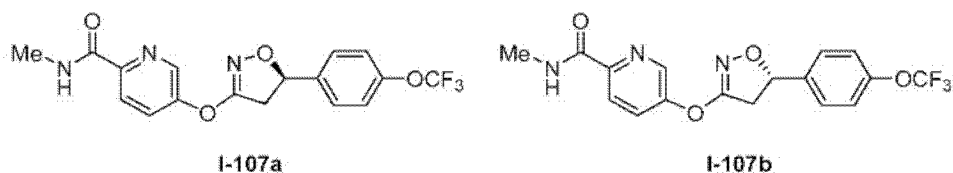


(I-106)

[1282] 将外消旋 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-105 (1.0 当量) 溶解在 1:1 四氢呋喃/水中 (0.06M), 加入氢氧化锂 (8.0 当量)。反应在室温下搅拌 1h, 其后在氮气流中除去四氢呋喃, 剩余溶液用 1N HCl 酸化到 pH < 2, 得到目标酸 I-106a 和 I-106b, 经真空过滤分离出白色固体。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 423.7m/z。活性:A

[1283] 实施例 104

[1284]

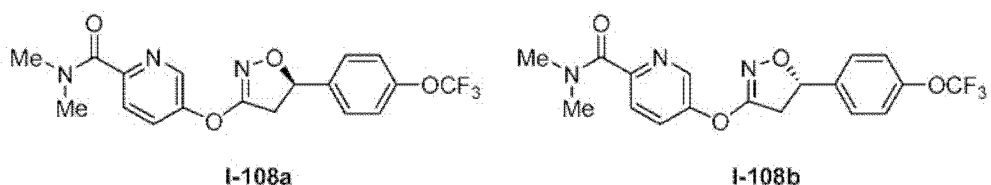


(I-107)

[1285] 使用与实施例 102 相似的步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-107a 和 I-107b,除了使用甲胺代替氨基乙酸甲酯。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 382.5m/z$ 。活性 :A

[1286] 实施例 105

[1287]

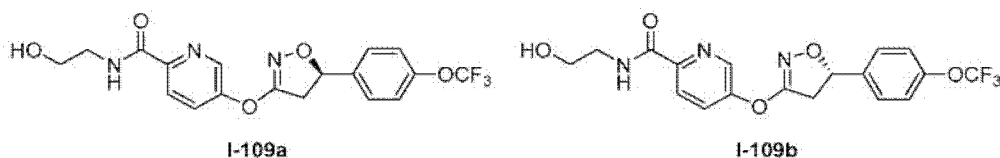


(I-108)

[1288] 使用与实施例 102 相似的步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-108a 和 I-108b,除了使用二甲胺代替氨基乙酸甲酯。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 396.6m/z$ 。活性 :B

[1289] 实施例 106

[1290]

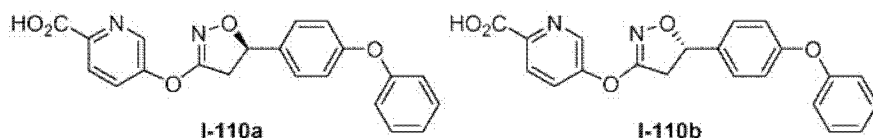


(I-109)

[1291] 使用与实施例 102 相似的步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-109a 和 I-109b,除了使用乙醇胺代替氨基乙酸甲酯。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M-H] = 409.9m/z$ 。活性 :A

[1292] 实施例 107

[1293]

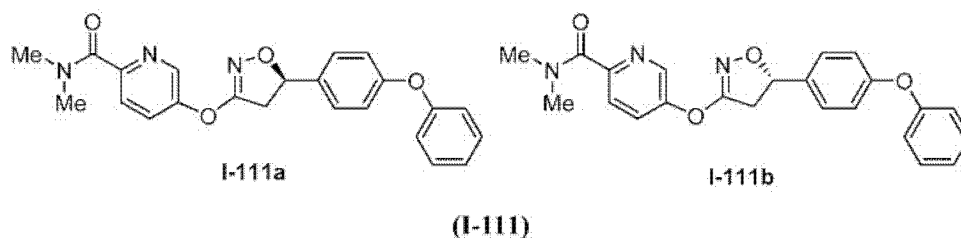


(I-110)

[1294] 将外消旋 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-67 (1.0 当量) 溶解在 1 : 1 四氢呋喃 / 水中 (0.06M),加入氢氧化锂 (8.0 当量)。反应在室温下搅拌 1h,其后在氮气流中除去四氢呋喃,剩余溶液用 1N HCl 酸化到 pH < 2,得到目标酸 I-110a 和 I-110b,经真空过滤分离出白色固体。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 376.5m/z$ 。活性 :A

[1295] 实施例 108

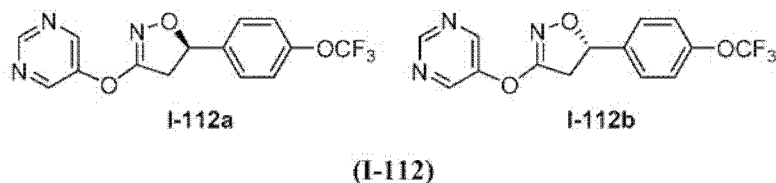
[1296]



[1297] 将外消旋 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-67 溶解在二甲胺的甲醇溶液中 (2.0M, 四氢呋喃中, 0.02M, 相对于异噁唑)。密封反应, 在 23℃ 下搅拌 72h, 其后在氮气流中除去溶剂和过量二甲胺, 得到浅棕色固体, 在己烷中研磨, 得到目标酰胺 I-111a 和 I-111b, 白色固体。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 405.1m/z。活性 :A

[1298] 实施例 109

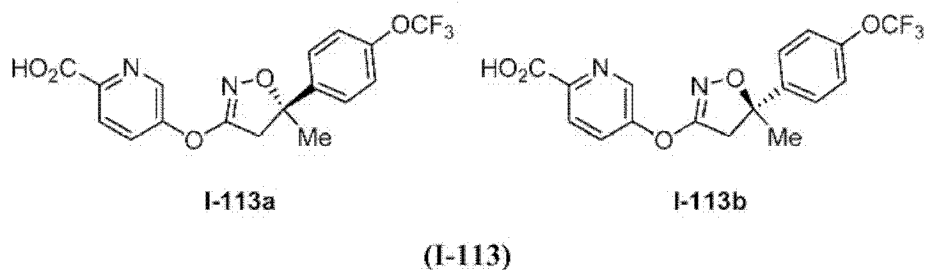
[1299]



[1300] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-14 和 5-羟基嘧啶用 1 步制备 3-(嘧啶-5-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-112a 和 I-112b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。活性 :A

[1301] 实施例 110

[1302]

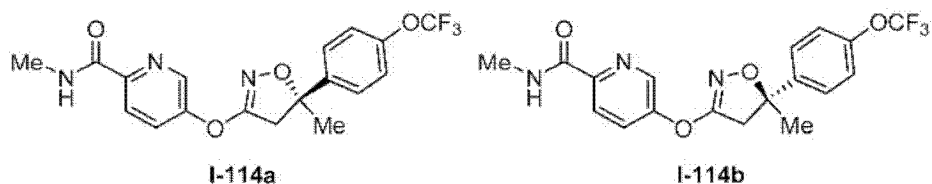


[1303] 通过使用方法 5 然后在与实施例 94 相同条件下水解从外消旋化合物 I-75 和 5-羟基嘧啶甲酸甲酯 2 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-113a 和 I-113b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。

[M-H] = 380.7m/z。活性 :A

[1304] 实施例 111

[1305]

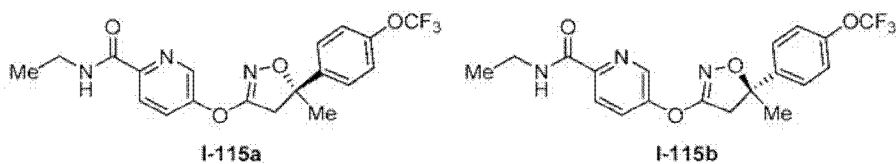


(I-114)

[1306] 使用与实施例 102 类似步骤从外消旋化合物 I-113 制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-114a 和 I-114b,除了使用甲胺 (2.0M, 四氢呋喃中) 代替氨基乙酸甲酯。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 396.4m/z$ 。活性:A

[1307] 实施例 112

[1308]

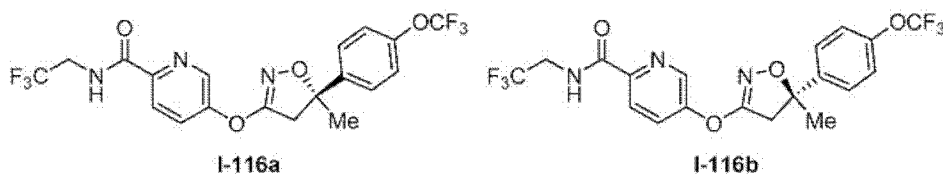


(I-115)

[1309] 使用与实施例 102 类似步骤从外消旋化合物 I-113 制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-115a 和 I-115b,除了使用乙基胺代替氨基乙酸甲酯。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 411.1m/z$ 。活性:A

[1310] 实施例 113

[1311]

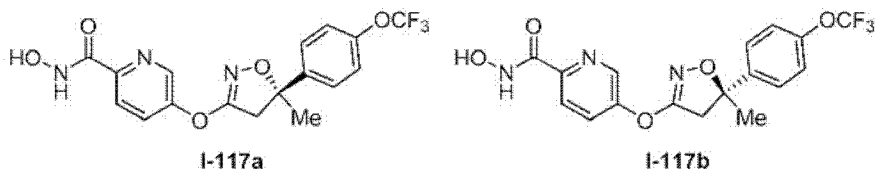


(I-116)

[1312] 使用与实施例 102 类似步骤从外消旋化合物 I-113 制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-116a 和 I-116b,除了使用三氟乙基胺代替氨基乙酸甲酯。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M-H] = 461.7m/z$ 。活性:B

[1313] 实施例 114

[1314]



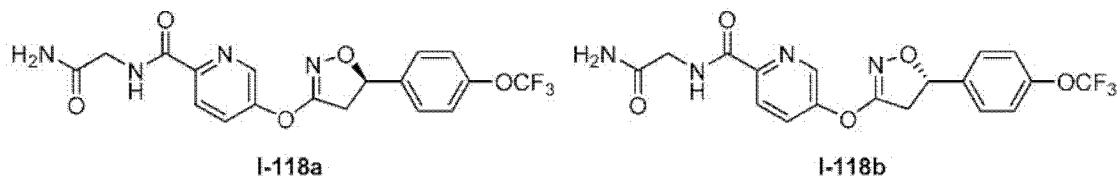
(I-117)

[1315] 使用与实施例 102 类似步骤从外消旋化合物 I-113 制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-117a 和 I-117b,除了使用羟基胺盐酸盐代替氨基乙酸甲酯。这些化合物

可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 398.4m/z$ 。活性:A

[1316] 实施例 115

[1317]



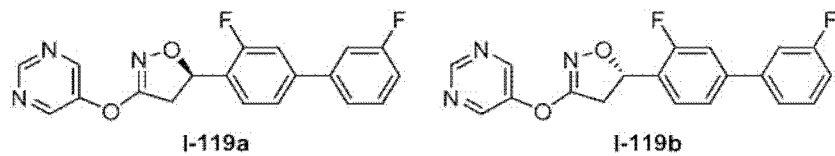
(I-118)

[1318] 将外消旋 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-105 溶解在氨的甲醇溶液中 (7.0M, 甲醇中, 0.02M, 相对于异噁唑)。密封反应, 在 23℃ 下搅拌 72h, 其后在氮气流中除去溶剂和过量氨, 得到浅棕色固体, 在己烷中研磨, 得到目标酰胺 I-118a 和 I-118b, 白色固体。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 325.1m/z$ 。

[1319] 活性:B

[1320] 实施例 116

[1321]

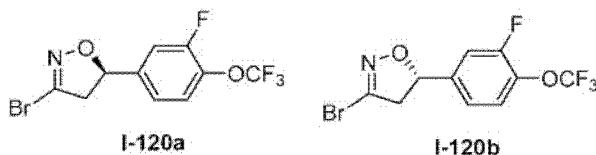


(I-119)

[1322] 使用方法 9 从 4-溴-3,3'-二氟联苯转化成其相应的烯烃, 然后使用方法 1 的环加成, 然后使用方法 5 用 5-羟基嘧啶置换, 3 步合成 3-(嘧啶-5-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-119a 和 I-119b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 354.3m/z$ 。活性:A

[1323] 实施例 117

[1324]

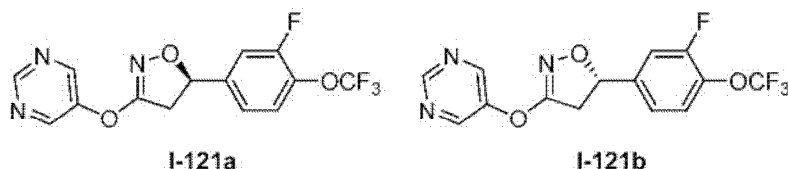


(I-120)

[1325] 使用方法 8 从 3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲醛形成烯烃, 然后使用方法 1 的环加成, 2 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-120a 和 I-120b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 327.5m/z$ 。活性:A

[1326] 实施例 118

[1327]

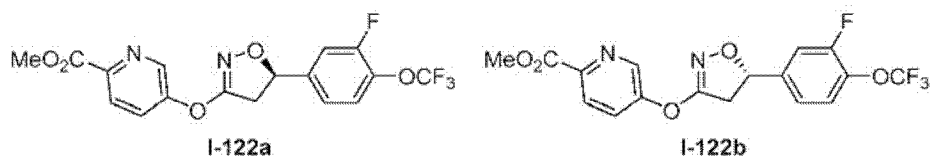
**(I-121)**

[1328] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-120 和 5-羟基嘧啶用 1 步制备 3-(嘧啶-5-基氧)-4,5-二氢异噁唑 I-121a 和 I-121b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 344.1m/z。

[1329] 活性 :A

[1330] 实施例 119

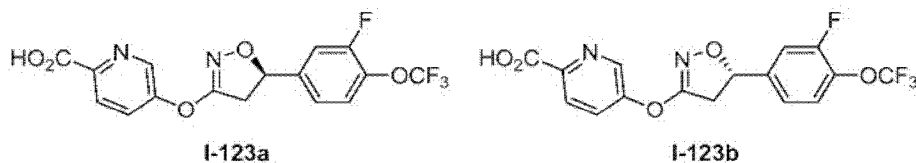
[1331]

**(I-122)**

[1332] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-120 和 5-羟基吡啶甲酸甲酯用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧)-4,5-二氢异噁唑 I-122a 和 I-122b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 400.3m/z。活性 :A

[1333] 实施例 120

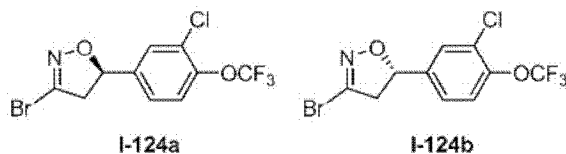
[1334]

**(I-123)**

[1335] 将外消旋 3-(吡啶-3-基氧)-4,5-二氢异噁唑 I-122(1.0 当量)溶解在 1 : 1 四氢呋喃 / 水中 (0.06M), 加入氢氧化锂 (8.0 当量)。反应在室温下搅拌 1h, 其后在氮气流中除去四氢呋喃, 剩余溶液用 1N HCl 酸化到 pH < 2, 得到目标酸 I-123a 和 I-123b, 经真空过滤分离出白色固体。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 386.3m/z。活性 :A

[1336] 实施例 121

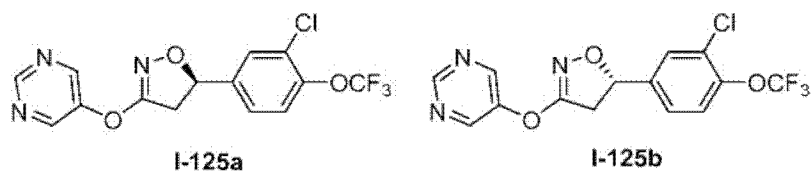
[1337]

**(I-124)**

[1338] 使用方法 8 从 3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲醛形成烯烃, 然后使用方法 1 的环加成, 2 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-124a 和 I-124b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 345.5m/z。活性 :A

[1339] 实施例 122

[1340]



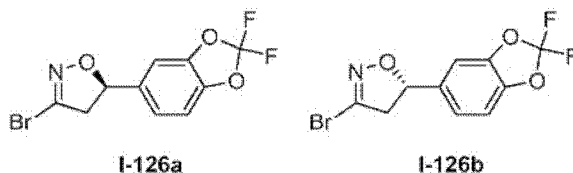
(I-125)

[1341] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-124 和 5-羟基嘧啶用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧)-4,5-二氢异噁唑 I-125a 和 I-125b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 359.7m/z$ 。

[1342] 活性:A

[1343] 实施例 123

[1344]

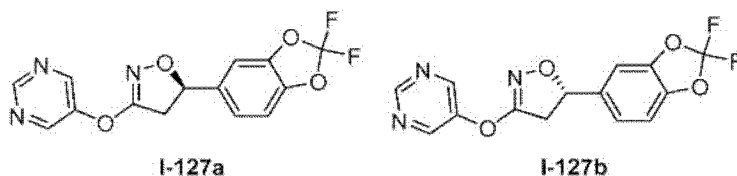


(I-126)

[1345] 使用方法 8 从 2,2-二氟-1,3-苯并二氧戊环-5-甲醛形成烯烃,然后使用方法 1 的环加成,2 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-126a 和 I-126b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 305.6m/z$ 。活性:A

[1346] 实施例 124

[1347]



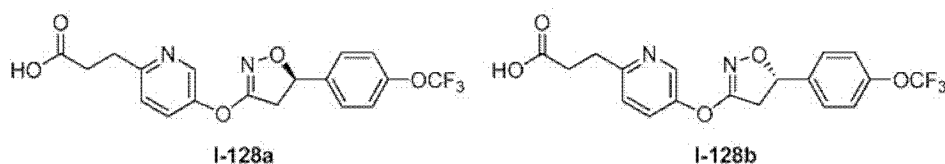
(I-127)

[1348] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-126 和 5-羟基嘧啶用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧)-4,5-二氢异噁唑 I-127a 和 I-127b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 321.8m/z$ 。

[1349] 活性:B

[1350] 实施例 125

[1351]

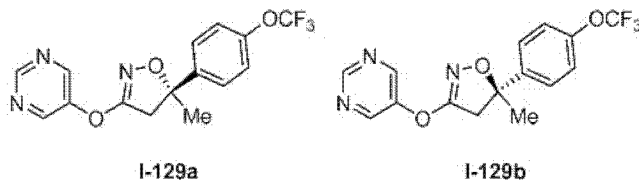


(I-128)

[1352] 按与实施例 96 中的化合物 I-99 相似的方式制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-128a 和 I-128b,除了使用外消旋化合物 I-14 作为原料代替外消旋化合物 I-10。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 398.2m/z$ 。活性:A

[1353] 实施例 126

[1354]



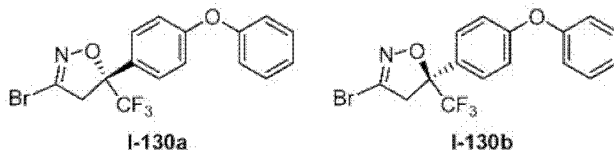
(I-129)

[1355] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-75 和 5-羟基嘧啶用 1 步制备 3-(嘧啶-5-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-129a 和 I-129b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 339.8m/z$ 。

[1356] 活性:A

[1357] 实施例 127

[1358]

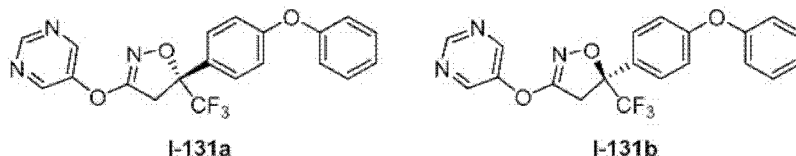


(I-130)

[1359] 如下从 4-苯氧基苯基硼酸和 2-溴-3,3,3-三氟丙-1-烯之间的偶联开始 2 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-130a 和 I-130b:在密封管中将甲苯的溶液 (0.25M, 相对于硼酸) 冷却到 0℃,其后加入 2-溴-3,3,3-三氟丙-1-烯 (0.83 当量),然后四(三苯基磷)钯 (2.5mol%)。混合物用氩气冲洗,其后加入 2.0M 碳酸钠溶液 (1.5 当量),然后加入甲醇中的硼酸 (1.0 当量) (1.0M, 相对于硼酸)。混合物用氩气第二次冲洗,其后在油浴中加热到 70℃保持 20h。反应冷却,其后用过量水和乙酸乙酯转移到分液漏斗中,用 2.0M 碳酸钠溶液洗涤 (1×) 和用水洗涤 (2×)。有机层干燥,浓缩,得到黑色油,通过快速硅胶色谱法纯化 (乙酸乙酯/己烷),得到油状的目标烯烃,35%产率,使用方法 1 直接转化成目标外消旋 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-130。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 385.6m/z$ 。活性:B

[1360] 实施例 128

[1361]



(I-131)

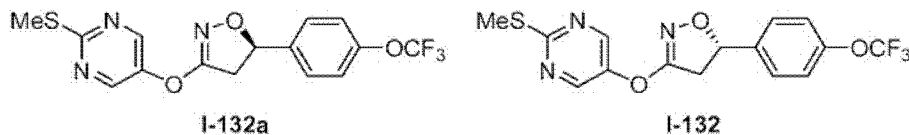
[1362] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-130 和 5-羟基嘧啶用 1 步制备 3-(嘧啶-5-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-129a 和 I-129b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 339.8m/z$ 。

基)-4,5-二氢异噁唑 I-131a 和 I-131b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 401.4m/z$ 。

[1363] 活性:A

[1364] 实施例 129

[1365]

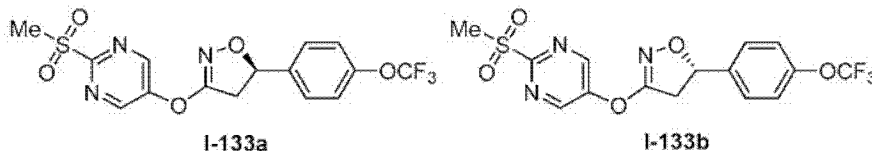


(I-132)

[1366] 在首先使用方法 11 从 2-(甲硫基)嘧啶-5-基硼酸制备 2-(甲硫基)嘧啶-5-醇后,使用方法 5 从外消旋化合物 I-14 和 2-(甲硫基)嘧啶-5-醇用 1 步制备 3-(嘧啶-5-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-132a 和 I-132b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 372.2m/z$ 。活性:B

[1367] 实施例 130

[1368]



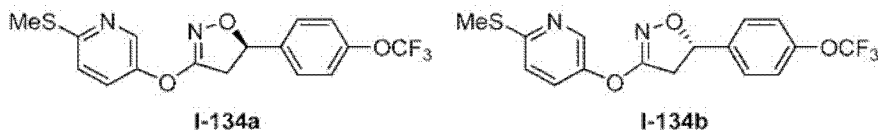
(I-133)

[1369] 将外消旋 3-(嘧啶-5-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-132 溶解在二氯甲烷中 (0.5M, 相对于异噁唑),其后一次性地加入间氯过苯甲酸 (2.0 当量),反应在室温下搅拌 1h。在通过 LC/MS 测定反应完成后,蒸发出溶剂。然后,粗混合物再溶解在叔丁基甲基醚中 (0.5M),其后缓慢加入己烷,直到析出固体。然后,通过真空过滤收集固体,用 1:1 己烷/叔丁基甲基醚洗涤,得到目标 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-133a 和 I-133b,白色固体。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。

$[M+H]^+ = 404.1m/z$ 。活性:A

[1370] 实施例 131

[1371]

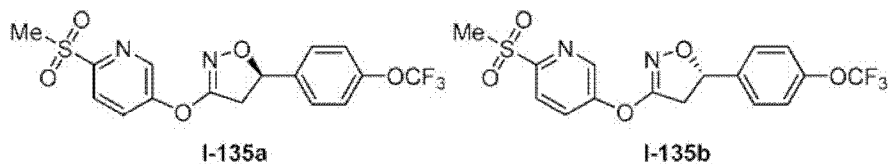


(I-134)

[1372] 在首先使用方法 11 从 6-(甲硫基)吡啶-3-基硼酸制备 6-(甲硫基)吡啶-3-醇后,使用方法 5 从外消旋化合物 I-14 和 6-(甲硫基)吡啶-3-醇用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-134a 和 I-134b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 372.4m/z$ 。活性:A

[1373] 实施例 132

[1374]

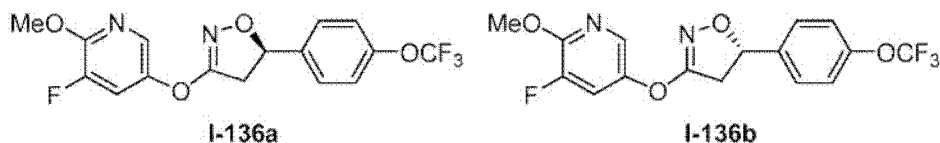
**(I-135)**

[1375] 按与实施例 130 中的化合物 I-133 相似的方式从 I-134 制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-135a 和 I-135b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 403.2m/z$ 。

[1376] 活性:A

[1377] 实施例 133

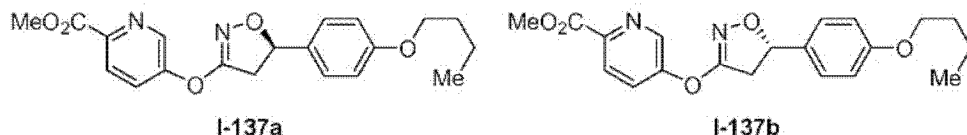
[1378]

**(I-136)**

[1379] 在首先使用方法 11 从 5-氟-6-甲氧基吡啶-3-硼酸制备 5-氟-6-甲氧基吡啶-3-醇后,使用方法 5 从外消旋化合物 I-14 和 5-氟-6-甲氧基吡啶-3-醇用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-136a 和 I-136b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 373.4m/z$ 。活性:B

[1380] 实施例 134

[1381]

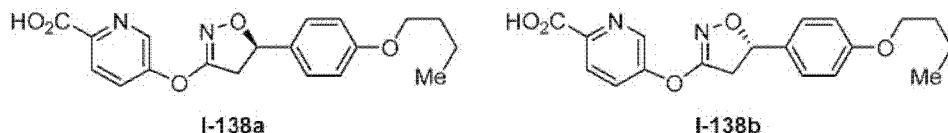
**(I-137)**

[1382] 使用方法 8 从 4-丁氧基苯甲醛开始,然后使用方法 1 的环加成 3 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-137a 和 I-137b。使用方法 5 使得到的溴-4,5-二氢异噁唑与 5-羟基吡啶甲酸甲酯反应。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 370.1m/z$ 。

[1383] 活性:A

[1384] 实施例 135

[1385]

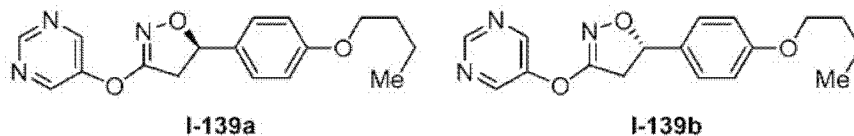
**(I-138)**

[1386] 使用与实施例 94 中类似的水解条件从化合物 I-137 用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-138a 和 I-138b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 357.7m/z$ 。

[1387] 活性 :A

[1388] 实施例 136

[1389]

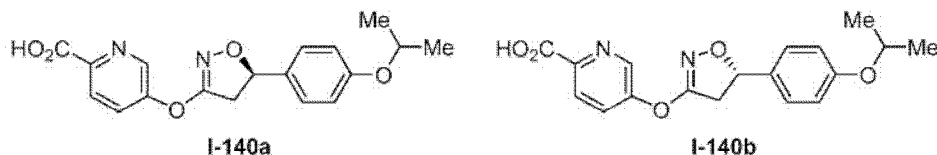


(I-139)

[1390] 使用方法 8 从 4-丁氧基苯甲醛开始,然后使用方法 1 的环加成 3 步制备 3-(嘧啶-5-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-139a 和 I-139b。使用方法 5 使得到的溴-4,5-二氢异噁唑与 5-羟基嘧啶反应。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 314.9m/z$ 。活性 :A

[1391] 实施例 137

[1392]

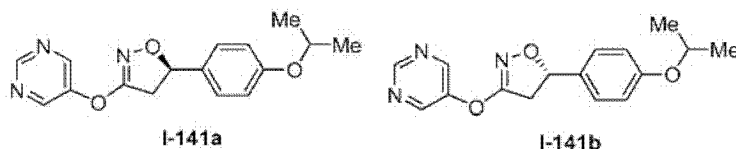


(I-140)

[1393] 使用方法 8 从 4-异丙氧基苯甲醛开始,然后使用方法 1 的环加成用 4 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-140a 和 I-140b。使用方法 5 使得到的溴-4,5-二氢异噁唑与 5-羟基吡啶甲酸甲酯反应,然后使用与实施例 94 中类似的条件水解。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 343.5m/z$ 。活性 :A

[1394] 实施例 138

[1395]



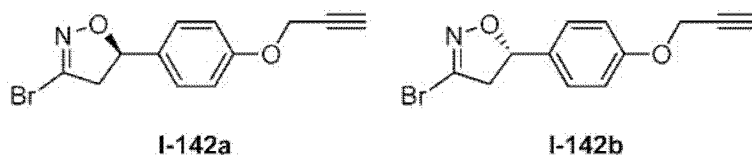
(I-141)

[1396] 使用方法 8 从 4-异丙氧基苯甲醛开始,然后使用方法 1 的环加成 3 步制备 3-(嘧啶-5-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-141a 和 I-141b。使用方法 5 使得到的溴-4,5-二氢异噁唑与 5-羟基嘧啶反应。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 299.3m/z$ 。

[1397] 活性 :A

[1398] 实施例 139

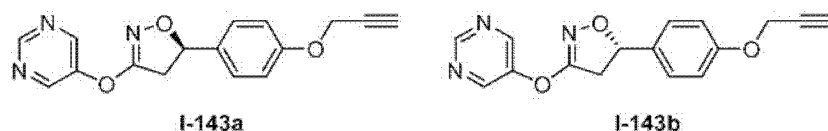
[1399]

**(I-142)**

[1400] 使用方法 1 的环加成条件从乙酸 4- 乙烯基苯酯开始 3 步制备 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 I-142a 和 I-142b。得到的乙酸酯溶解在四氢呋喃中 (1.0 当量, 0.18M, 相对于溴异噁唑), 在冰浴中冷却到 0℃。加入氢氧化锂 (3.0 当量, 1.0M, 水中), 反应搅拌 30min, 其后用过量水和乙酸乙酯转移到分液漏斗中。有机层用饱和的氯化铵萃取, 用硫酸钠干燥, 蒸发, 得到产率可定量的目标苯酚, 直接使用。将苯酚 (1.00 当量) 溶解在乙腈中 (0.20M, 相对于原料), 在冰浴中冷却到 0℃。加入炔丙基溴 (2.0 当量), 然后加入碳酸铯 (3.0 当量)。反应搅拌 2h, 其后用饱和的氯化铵猝灭, 并用过量水和乙酸乙酯转移到分液漏斗中。有机层用硫酸钠干燥和蒸发, 得到目标外消旋炔烃 I-142, 通过快速硅胶色谱法纯化 (乙酸乙酯 / 己烷), 得到目标外消旋化合物, 70% 产率。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 279.7m/z。活性 :A

[1401] 实施例 140

[1402]

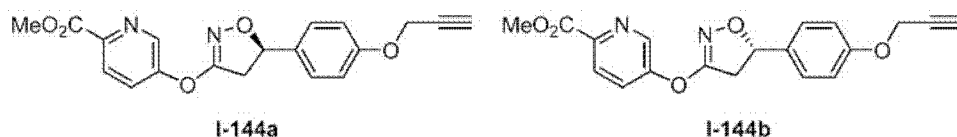
**(I-143)**

[1403] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-142 和 5- 羟基嘧啶用 1 步制备 3-(嘧啶 -5- 基氧基)-4,5- 二氢异噁唑 I-143a 和 I-143b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 296.5m/z。

[1404] 活性 :B

[1405] 实施例 141

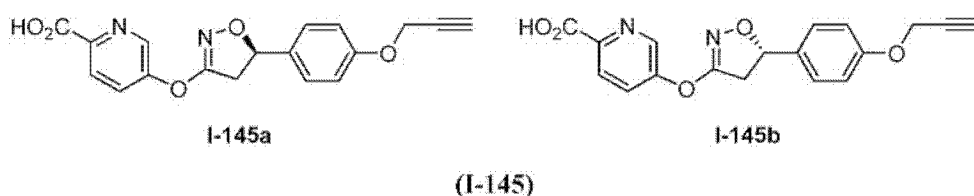
[1406]

**(I-144)**

[1407] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-142 和 5- 羟基吡啶甲酸甲酯用 1 步制备 3-(吡啶 -3- 基氧基)-4,5- 二氢异噁唑 I-144a 和 I-144b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 353.5m/z。活性 :A

[1408] 实施例 142

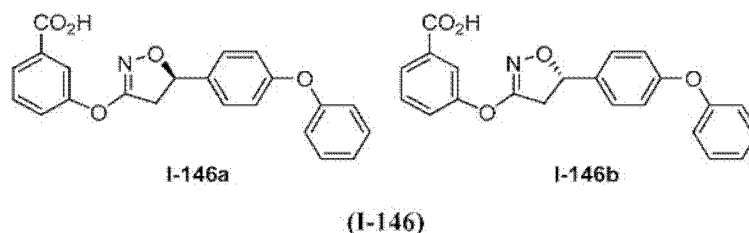
[1409]



[1410] 使用与实施例 94 中类似的水解条件从外消旋化合物 I-144 用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-145a 和 I-145b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 338.8m/z$ 。活性 :A

[1411] 实施例 143

[1412]

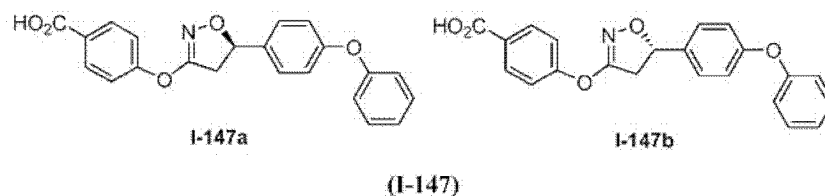


[1413] 使用与实施例 94 中类似的水解条件从外消旋化合物 I-61 用 1 步制备 3-苯氧基-4,5-二氢异噁唑 I-146a 和 I-146b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M-H]^- = 376.2m/z$ 。

[1414] 活性 :B

[1415] 实施例 144

[1416]

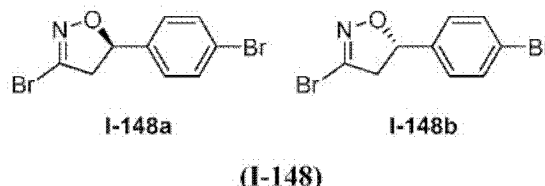


[1417] 使用与实施例 94 中类似的水解条件从外消旋化合物 I-62 用 1 步制备 3-苯氧基-4,5-二氢异噁唑 I-147a 和 I-147b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 375.1m/z$ 。

[1418] 活性 :A

[1419] 实施例 145

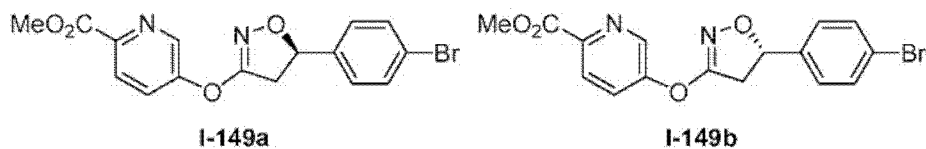
[1420]



[1421] 使用方法 1 从 1-溴-4-乙烯基苯用 1 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-148a 和 I-148b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 350.5m/z$ 。活性 :A

[1422] 实施例 146

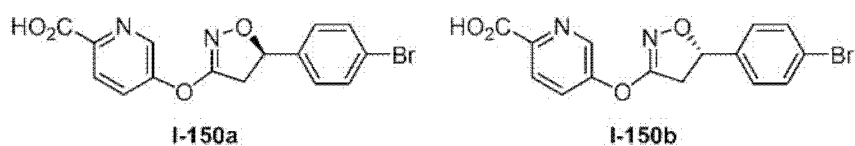
[1423]

**(I-149)**

[1424] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-148 和 5-羟基吡啶甲酸甲酯用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-149a 和 I-149b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 378.4m/z。活性 :A

[1425] 实施例 147

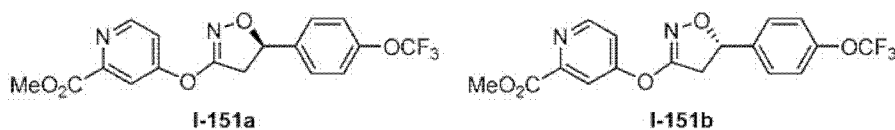
[1426]

**(I-150)**

[1427] 使用与实施例 94 中类似的水解条件从外消旋化合物 I-149 用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-150a 和 I-150b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 362.6m/z。活性 :A

[1428] 实施例 148

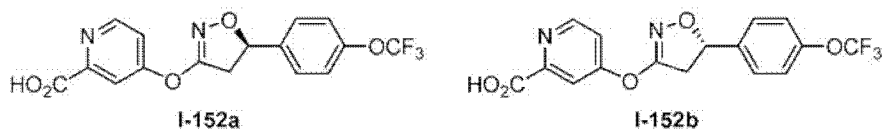
[1429]

**(I-151)**

[1430] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-14 和 4-羟基吡啶甲酸甲酯用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-151a 和 I-151b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 384.2m/z。活性 :A

[1431] 实施例 149

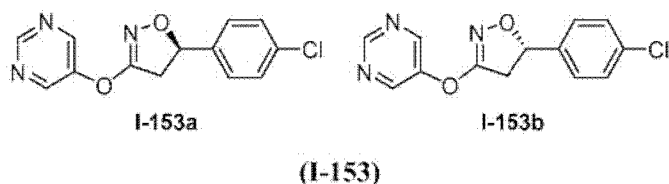
[1432]

**(I-152)**

[1433] 将外消旋 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-151 (1.0 当量) 溶解在 1 : 1 四氢呋喃 / 水中 (0.06M), 加入氢氧化锂 (8.0 当量)。反应在室温下搅拌 1h, 其后在氮气流中除去四氢呋喃, 剩余溶液用 1N HCl 酸化到 pH < 2, 得到目标酸 I-152a 和 I-152b, 经真空过滤分离出白色固体。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 368.9m/z。活性 :A

[1434] 实施例 150

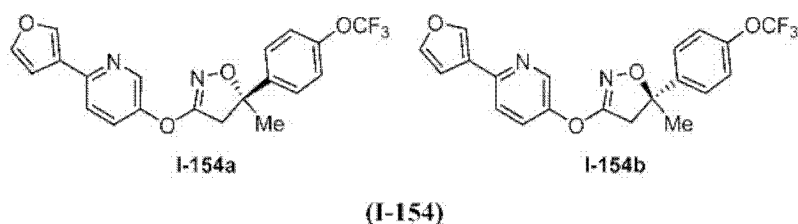
[1435]



[1436] 使用方法 1 从 1-氯-4-乙烯基苯 2 步制备 3-(吡啶-5-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-153a 和 I-153b。使用方法 5 使得到的溴-4,5-二氢异噁唑与 5-羟基吡啶反应。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 277.3m/z$ 。活性 :B

[1437] 实施例 151

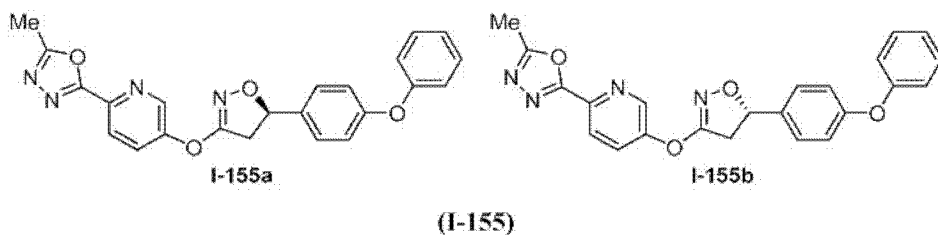
[1438]



[1439] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-75 和 6-(呋喃-3-基)吡啶-3-醇用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-154a 和 I-154b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 406.3m/z$ 。活性 :A

[1440] 实施例 152

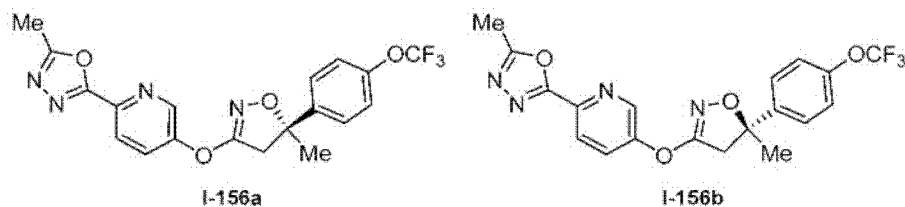
[1441]



[1442] 根据以下步骤从外消旋酸 I-110 制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-155a 和 I-155b:在微波反应管中,将乙酰基肟(1.0 当量)和酸 I-110(1.0 当量)溶解在无水乙腈中(均为 0.1M)。加入聚苯乙烯支撑的三苯基膦(3.0 当量)和三氯乙腈(2.0 当量),密封混合物,在微波反应器中在 130℃下加热 2 小时。其后,通过 LC/MS 测定反应未完成,再加入 1.5 当量的三苯基膦树脂,然后再加入 1.0 当量的三氯乙腈。再次密封容器,在 130℃下再加热 2h。完成后,浓缩的反应混合物通过快速硅胶色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯),得到目标外消旋噁二唑 I-155。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 415.5m/z$ 。活性 :A

[1443] 实施例 153

[1444]

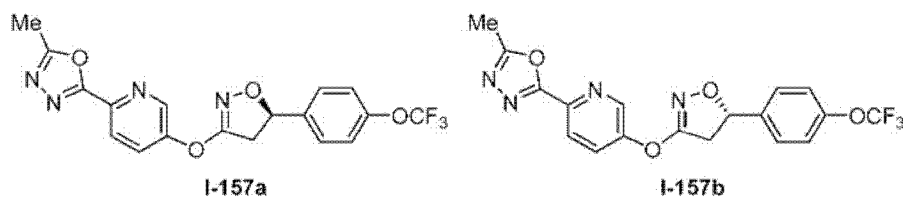


(I-156)

[1445] 使用与实施例 152 类似的步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-156a 和 I-156b,除了外消旋化合物 I-113 用作原料酸。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 422.0m/z$ 。活性 :A

[1446] 实施例 154

[1447]

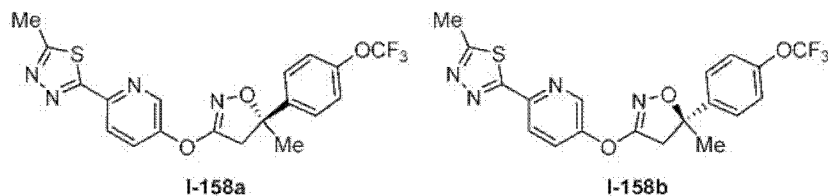


(I-157)

[1448] 使用与实施例 152 类似的步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-157a 和 I-157b,除了外消旋化合物 I-97 用作原料酸。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 407.2m/z$ 。活性 :A

[1449] 实施例 155

[1450]

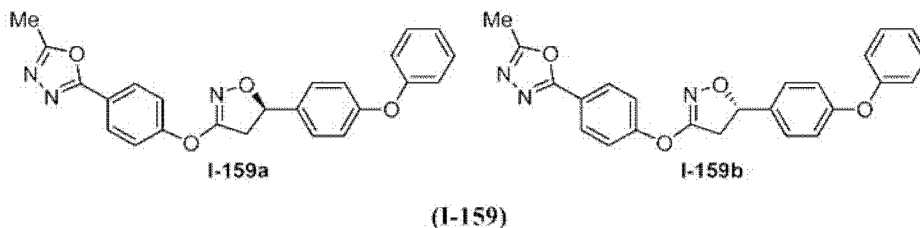


(I-158)

[1451] 根据以下步骤从外消旋酸 1-113 制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-158a 和 I-158b:将乙酰基酰肼 (1.0 当量) 和酸 1-113 (1.0 当量) 溶解在无水二氯甲烷中 (0.1M each),用 EDC (1.05 当量) 和 DMAP (0.10 当量) 处理,其后反应混合物在 23℃ 下搅拌 6h。反应完成后,用过量二氯甲烷和水稀释到分液漏斗中,有机层用 0.5M 柠檬酸水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液分别洗涤两次。有机层用硫酸镁干燥,浓缩成白色固体。该固体溶解在无水 THF 中,加入 1.2 当量 Lawesson 试剂。混合物密封在管中,在微波反应器中在 115℃ 下加热 30min。浓缩的反应混合物通过快速硅胶色谱法纯化 (己烷 / 乙酸乙酯),得到目标外消旋噻二唑 I-158。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 438.2m/z$ 。活性 :A

[1452] 实施例 156

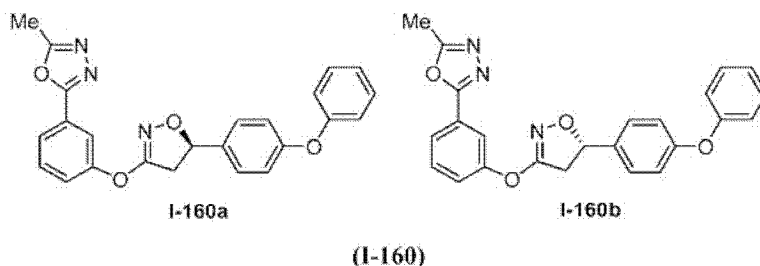
[1453]



[1454] 使用与实施例 152 类似的步骤制备 3-苯氧基-4,5-二氢异噁唑 I-159a 和 I-159b, 除了外消旋化合物 I-147 用作原料酸。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 413.6m/z。活性 :A

[1455] 实施例 157

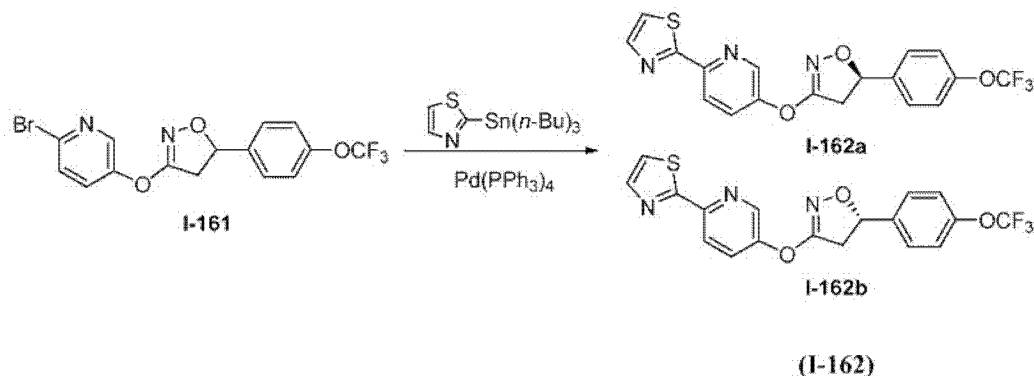
[1456]



[1457] 使用与实施例 152 类似的步骤制备 3-苯氧基-4,5-二氢异噁唑 I-160a 和 I-160b, 除了外消旋化合物 I-146 用作原料酸。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 414.4m/z。活性 :A

[1458] 实施例 158

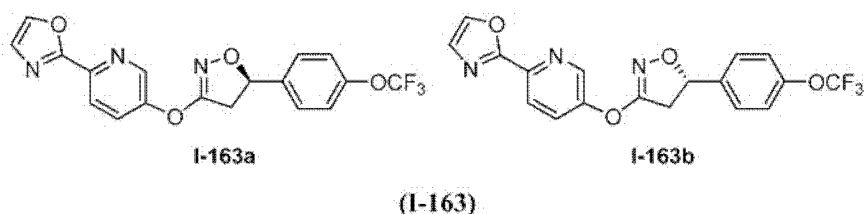
[1459]



[1460] 根据以下步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-162a 和 I-162b: 使用方法 5 从化合物 I-14 和 6-溴吡啶-3-醇用 1 步制备外消旋二氢异噁唑 I-161。将化合物 I-161 放在微波小瓶中, 然后溶解在二噁烷中 (0.02M)。加入 2-(三丁基甲锡烷基) 噻唑和四(三苯基膦) 钯, 反应用氩气冲洗。其后, 反应在微波反应器中加热 20min, 其后通过 TLC 分析确定不存在原料。混合物浓缩, 通过快速硅胶色谱法纯化 (己烷 / 乙酸乙酯), 得到目标外消旋噻唑 I-162, 50% 产率。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 407.3m/z。活性 :A

[1461] 实施例 159

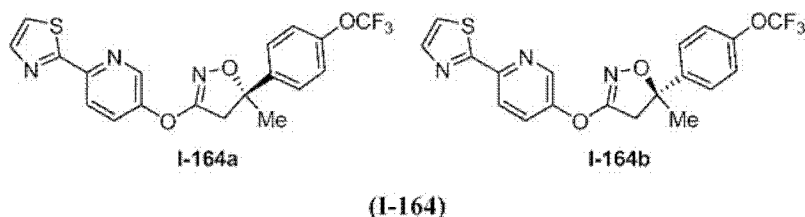
[1462]



[1463] 使用与实施例 158 类似的步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-163a 和 I-163b,除了使用 2-(三丁基甲锡烷基)噁唑代替 2-(三丁基甲锡烷基)噻唑。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 393.2m/z$ 。活性 :A

[1464] 实施例 160

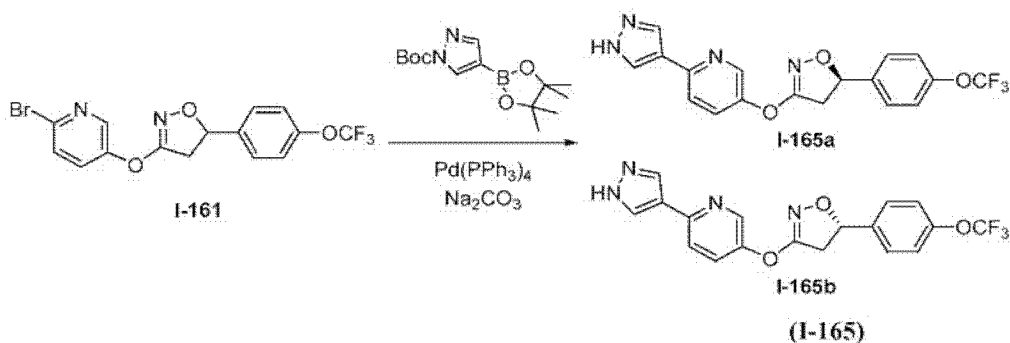
[1465]



[1466] 使用与实施例 158 类似的步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-164a 和 I-164b,除了使用外消旋化合物 I-75 代替化合物 I-14 作为原料。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 423.4m/z$ 。活性 :A

[1467] 实施例 161

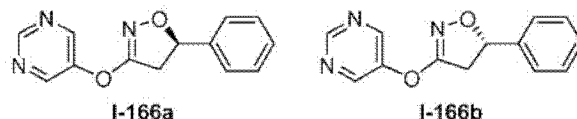
[1468]



[1469] 根据以下步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-165a 和 I-165b:将外消旋二氢异噁唑 I-161 和碳酸钠 (10.0 当量) 放在微波小瓶中。加入甲苯、乙醇和水的 2 : 2 : 1 混合物 (0.02M, 相对于 I-161), 然后加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯硼酸 (1.5 当量)。混合物用氩气冲洗 20min, 其后加入四(三苯基膦)钯 (4mol%), 密封反应, 在油浴中加热到 80℃ 保持 17h。然后反应混合物冷却, 其后用过量乙酸乙酯和水转移到分液漏斗中。有机层用水和饱和氯化钠洗涤。水层用乙酸乙酯反萃取。合并有机层, 用硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗油, 通过快速硅胶色谱法纯化 (己烷 / 乙酸乙酯), 得到目标外消旋吡啶 I-165, 36% 产率。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 392.4m/z$ 。活性 :C

[1470] 实施例 162

[1471]

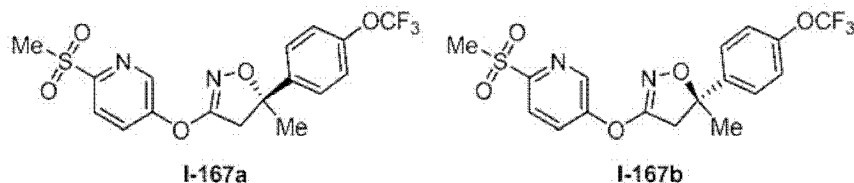


(I-166)

[1472] 使用方法 5 从外消旋化合物 I 和 5-羟基嘧啶用 1 步制备 3-(嘧啶-5-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-166a 和 I-166b。[M-H] = 241.5m/z。活性 :B

[1473] 实施例 163

[1474]

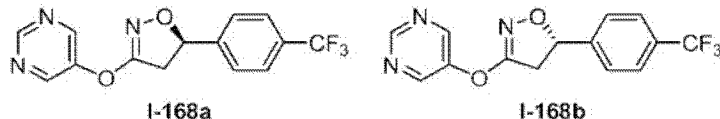


(I-167)

[1475] 按与实施例 132 中的化合物 I-135 相似的方式制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-167a 和 I-167b,除了外消旋化合物 I-75 用作溴-异噁唑原料。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 417.3m/z。活性 :A

[1476] 实施例 164

[1477]

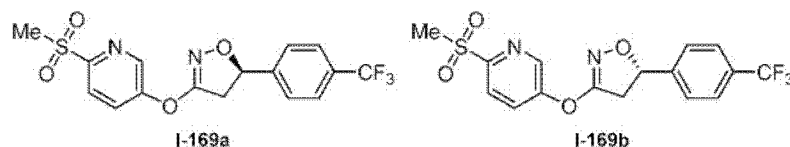


(I-168)

[1478] 使用方法 1 的环加成条件从 1-(三氟甲基)-4-乙烯基苯 2 步制备 3-(嘧啶-5-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-168a 和 I-168b。使用方法 5 使得到的溴-4,5-二氢异噁唑与 5-羟基嘧啶反应,得到外消旋化合物 I-168。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 309.8m/z。活性 :B

[1479] 实施例 165

[1480]

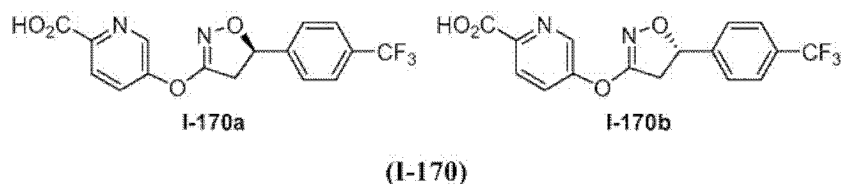


(I-169)

[1481] 使用方法 1 的环加成条件从 1-(三氟甲基)-4-乙烯基苯 3 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-169a 和 I-169b。使用方法 5 使得到的溴-4,5-二氢异噁唑与 6-(甲硫基)吡啶-3-醇(使用方法 11 从 6-(甲硫基)吡啶-3-基硼酸制得)反应,然后在与实施例 130 相似的条件下氧化。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 387.2m/z。活性 :A

[1482] 实施例 166

[1483]

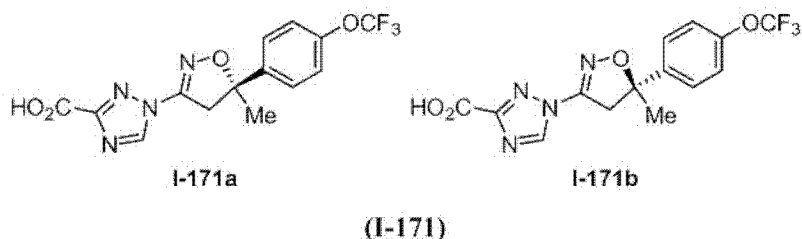


[1484] 使用方法 5 的环加成条件从 1-(三氟甲基)-4-乙烯基苯 3 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-170a 和 I-170b。使用方法 5 使得到的溴-4,5-二氢异噁唑与 5-羟基吡啶甲酸甲酯反应,然后使用与实施例 94 中类似的条件水解。

[1485] 这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 353.0m/z$ 。活性 :A

[1486] 实施例 167

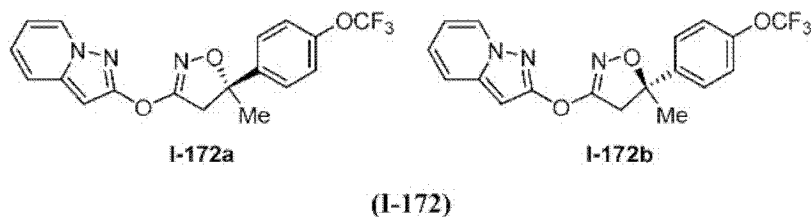
[1487]



[1488] 使用与实施例 35 类似的步骤制备 1-(4,5-二氢异噁唑-3-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸 I-171a 和 I-171b,除了外消旋化合物 I-75 用作原料溴-异噁唑和 1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯用作亲核试剂。此外,在反应或处理过程的某些时刻,酯水解成相应的酸。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M-H]^- = 356.6m/z$ 。活性 :C

[1489] 实施例 168

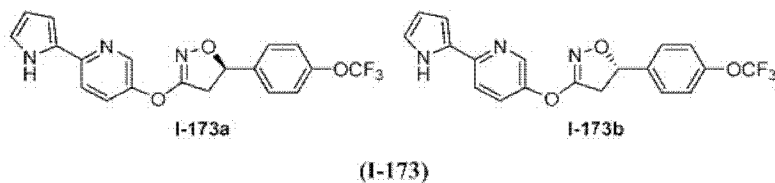
[1490]



[1491] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-75 和吡啶并[1,5-a]吡啶-2-醇用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-172a 和 I-172b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 378.1m/z$ 。活性 :C

[1492] 实施例 169

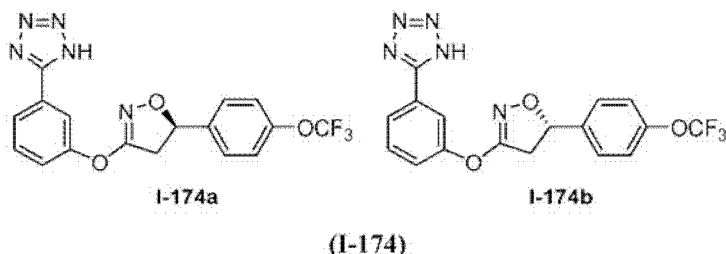
[1493]



[1494] 使用与实施例 161 类似的步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-173a 和 I-173b,除了使用 2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯代替 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 390.6m/z$ 。活性:A

[1495] 实施例 170

[1496]

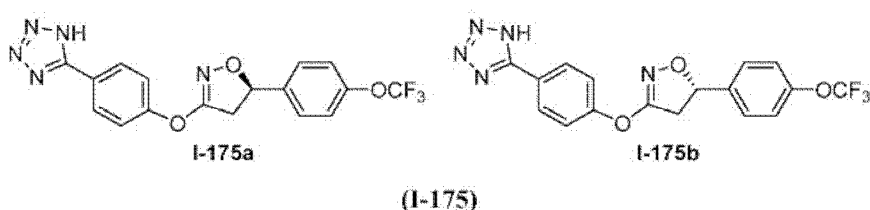


[1497] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-14 和 3-(1H-四唑-5-基)苯酚用 1 步制备 3-苯氧基-4,5-二氢异噁唑 I-174a 和 I-174b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 392.3m/z$ 。

[1498] 活性:B

[1499] 实施例 171

[1500]

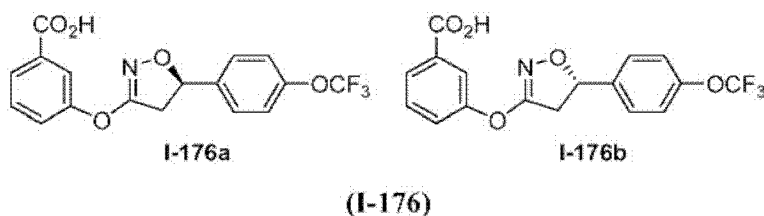


[1501] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-14 和 4-(1H-四唑-5-基)苯酚用 1 步制备 3-苯氧基-4,5-二氢异噁唑 I-175a 和 I-175b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 391.6m/z$ 。

[1502] 活性:B

[1503] 实施例 172

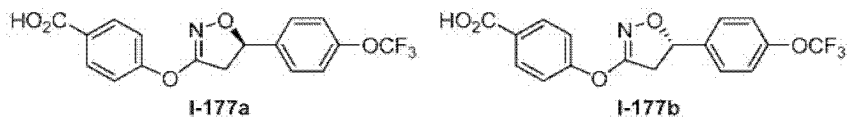
[1504]



[1505] 从外消旋化合物 I-142 步制备 3-苯氧基-4,5-二氢异噁唑 I-176a 和 I-176b。使用方法 5 使溴-4,5-二氢异噁唑 I-14 与 3-羟基苯甲酸甲酯反应,然后使用与实施例 94 中类似的条件下水解。 $[M+H]^+ = 368.0m/z$ 。活性:C

[1506] 实施例 173

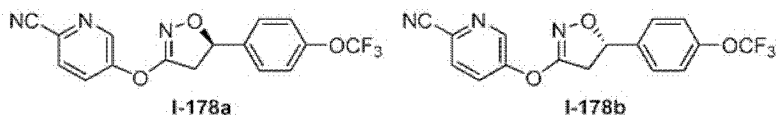
[1507]

**(I-177)**

[1508] 从外消旋化合物 I-142 步制备 3-苯氧基-4,5-二氢异噁唑 I-177a 和 I-177b。使用方法 5 使溴-4,5-二氢异噁唑 I-14 与 4-羟基苯甲酸甲酯反应,然后使用与实施例 94 中类似的条件下水解。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺= 368.0m/z。活性:B

[1509] 实施例 174

[1510]

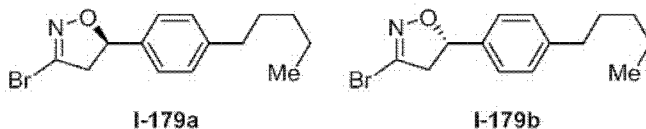
**(I-178)**

[1511] 在使用方法 11 从 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)吡啶甲腈制备 5-羟基吡啶甲腈后,使用方法 5 从外消旋化合物 I-14 和 5-羟基吡啶甲腈 2 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-178a 和 I-178b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。

[1512] [M+H]⁺= 350.0m/z。活性:B

[1513] 实施例 175

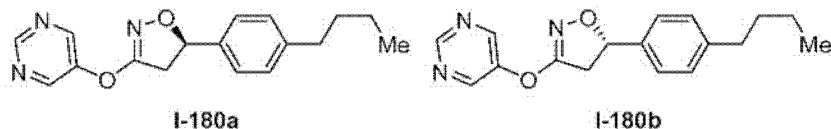
[1514]

**(I-179)**

[1515] 使用方法 1 从 1-戊基-4-乙烯基苯用 1 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-179a 和 I-179b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺= 283.6m/z。活性:A

[1516] 实施例 176

[1517]

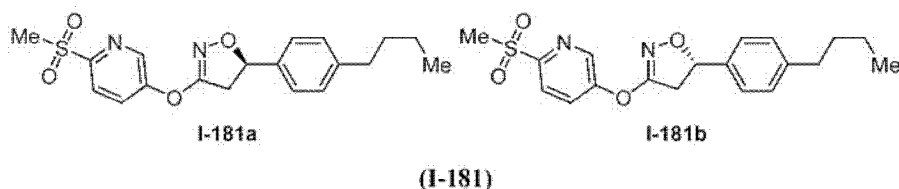
**(I-180)**

[1518] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-179 和 5-羟基嘧啶用 1 步制备 3-(嘧啶-5-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-180a 和 I-180b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺= 298.7m/z。

[1519] 活性:A

[1520] 实施例 177

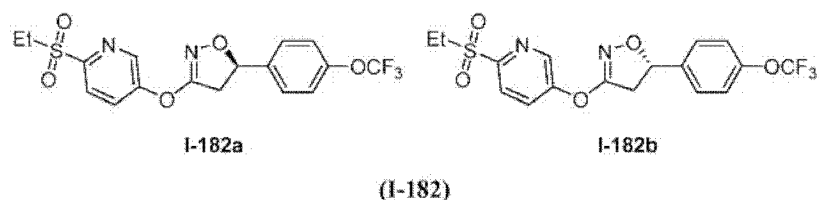
[1521]



[1522] 首先通过使用方法 5 使 I-179 与 6-(甲硫基)吡啶-3-醇(使用方法 11 从 6-(甲硫基)吡啶-3-基硼酸合成)反应,然后在与实施例 130 相似的条件下氧化,从外消旋化合物 I-179 用 2 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-181a 和 I-181b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 375.4m/z$ 。活性 :A

[1523] 实施例 178

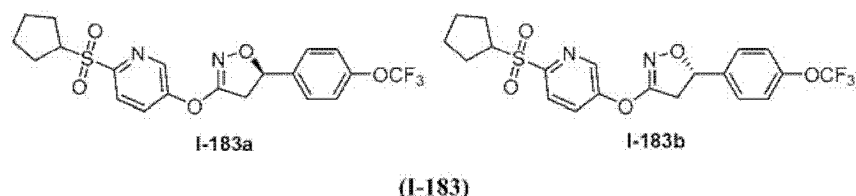
[1524]



[1525] 首先通过使用方法 5 使 I-14 与 6-(乙硫基)吡啶-3-醇(使用方法 11 从 6-(乙硫基)吡啶-3-基硼酸合成)反应,然后在与实施例 130 相似的条件下氧化,从外消旋化合物 I-14 用 2 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-182a 和 I-182b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 417.1m/z$ 。活性 :A

[1526] 实施例 179

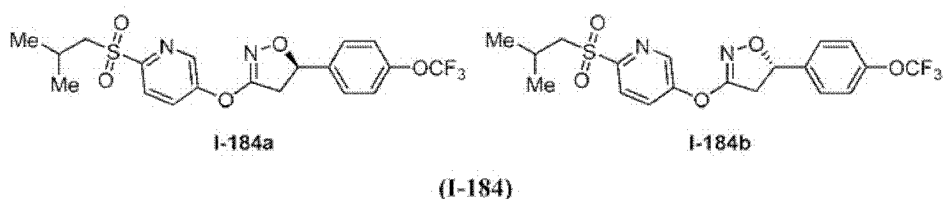
[1527]



[1528] 首先通过使用方法 5 使 I-14 与 6-(环戊硫基)吡啶-3-醇(使用方法 11 从 6-(环戊硫基)吡啶-3-基硼酸合成)反应,然后在与实施例 130 相似的条件下氧化,从外消旋化合物 I-14 用 2 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-183a 和 I-183b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 456.8m/z$ 。活性 :B

[1529] 实施例 180

[1530]

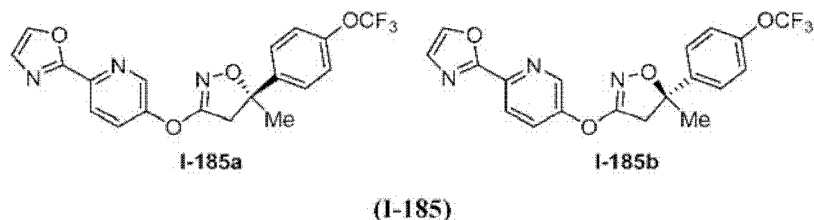


[1531] 首先通过使用方法 5 使 I-14 与 6-(异丁硫基)吡啶-3-醇(使用方法 11 从 6-(异

丁硫基)吡啶-3-基硼酸合成)反应,然后在与实施例 130 相似的条件下氧化,从外消旋化合物 I-14 用 2 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-184a 和 I-184b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 444.7m/z$ 。活性 :B

[1532] 实施例 181

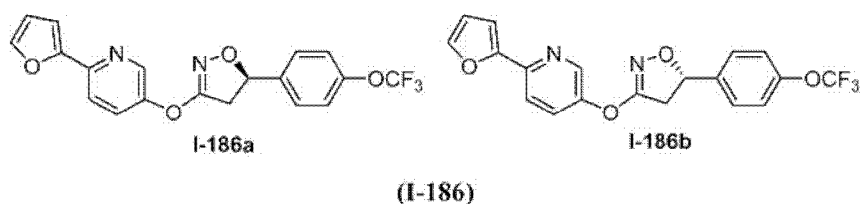
[1533]



[1534] 使用与实施例 178 类似的步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-185a 和 I-185b,除了使用外消旋化合物 I-75 代替化合物 I-75 作为原料和使用 2-(三丁基甲锡烷基)噁唑代替 2-(三丁基甲锡烷基)噻唑(如实施例 158 中那样)。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 407.2m/z$ 。活性 :A

[1535] 实施例 182

[1536]

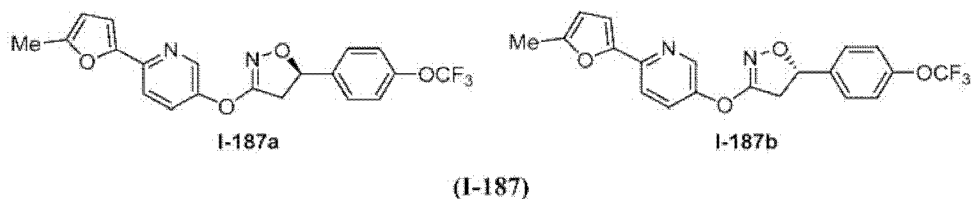


[1537] 使用与实施例 161 类似的步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-186a 和 I-186b,除了使用 2-呋喃基硼酸代替 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 392.2m/z$ 。

[1538] 活性 :A

[1539] 实施例 183

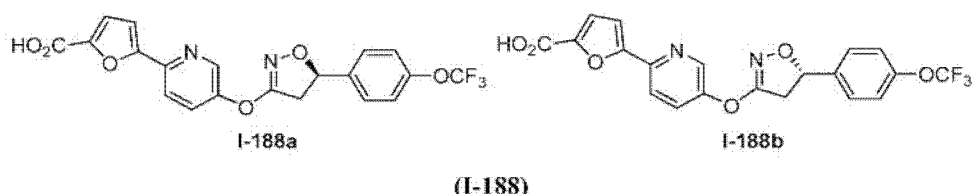
[1540]



[1541] 使用与实施例 161 类似的步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-187a 和 I-187b,除了使用 5-甲基呋喃-2-基硼酸代替 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 406.3m/z$ 。活性 :A

[1542] 实施例 184

[1543]

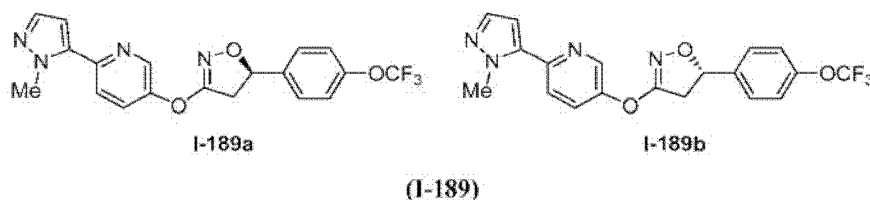


[1544] 使用与实施例 161 类似的步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-188a 和 I-188b 的对映异构体,除了使用 5-硼基呋喃-2-甲酸代替 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。

[1545] $[M+H]^+ = 435.5m/z$ 。活性:C

[1546] 实施例 185

[1547]

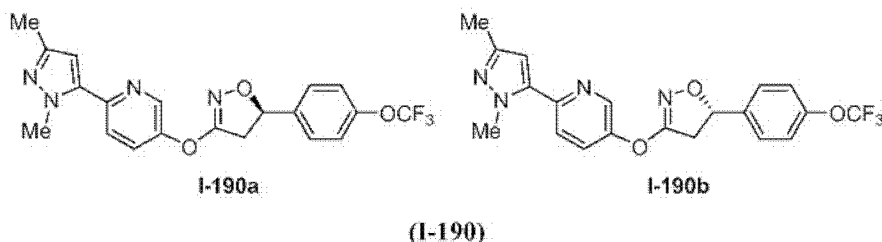


[1548] 使用与实施例 161 类似的步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-189a 和 I-189b,除了使用 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-吡唑代替 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。

$[M+H]^+ = 406.2m/z$ 。活性:A

[1549] 实施例 186

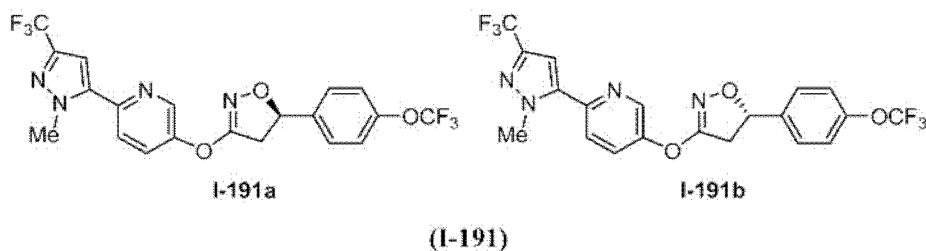
[1550]



[1551] 使用与实施例 161 类似的步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-190a 和 I-190b,除了使用 1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基硼酸代替 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 419.4m/z$ 。活性:A

[1552] 实施例 187

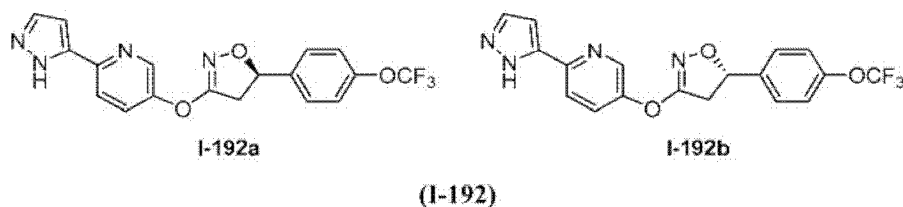
[1553]



[1554] 使用与实施例 161 类似的步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-191a 和 I-191b,除了使用 1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基硼酸代替 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 473.3m/z$ 。活性:C

[1555] 实施例 188

[1556]

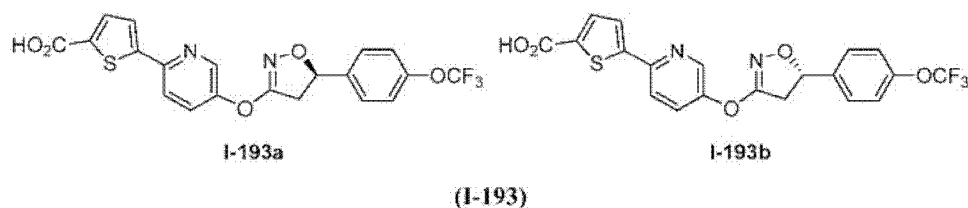


[1557] 使用与实施例 161 类似的步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-192a 和 I-192b,除了使用 1H-吡唑-5-基硼酸代替 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 391.4m/z$ 。

[1558] 活性:A

[1559] 实施例 189

[1560]

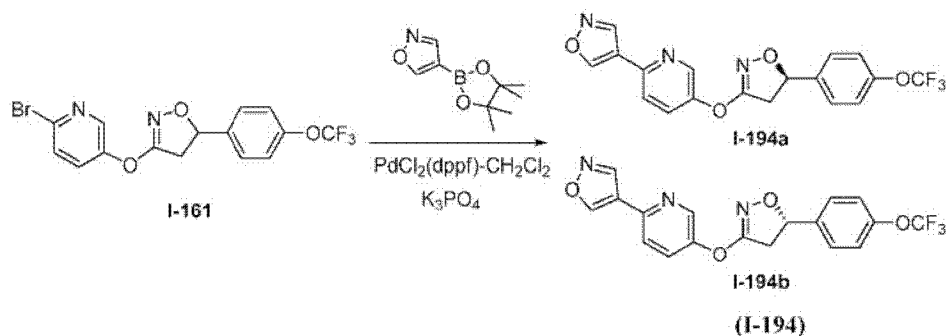


[1561] 使用与实施例 161 类似的步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-193a 和 I-193b,除了使用 5-硼基噻吩-2-甲酸代替 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 450.6m/z$ 。

[1562] 活性:B

[1563] 实施例 190

[1564]



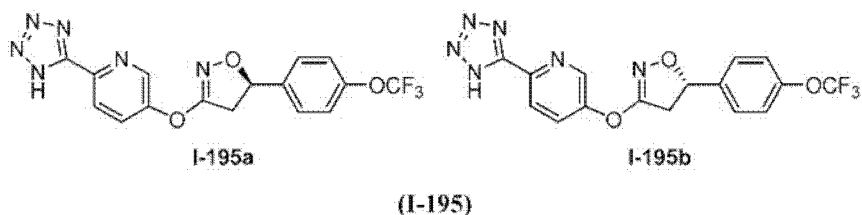
[1565] 根据以下步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-194a 和 I-194b:将外消旋二氢异噁唑 I-161、磷酸三钾 (3.0 当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼

烷-2-基)异噁唑(1.2当量)和钯催化剂(10mol%)放在微波小瓶中。加入二噁烷(0.1M,相对于1-161),混合物用氩气冲洗20min,其后密封反应,在油浴中加热到85℃保持17h。然后反应混合物冷却,其后用过量乙酸乙酯和水转移到分液漏斗中。有机层用水和饱和氯化钠洗涤。水层用乙酸乙酯反萃取。合并有机层,用硫酸钠干燥,浓缩,得到粗油,通过快速硅胶色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯),得到目标外消旋吡唑1-194,<5%产率。这些化合物可以使用本领域已知的手性HPLC法分离。例如,参见本文公开的手性HPLC法。

[1566] $[M+H]^+ = 392.2m/z$ 。活性:A

[1567] 实施例191

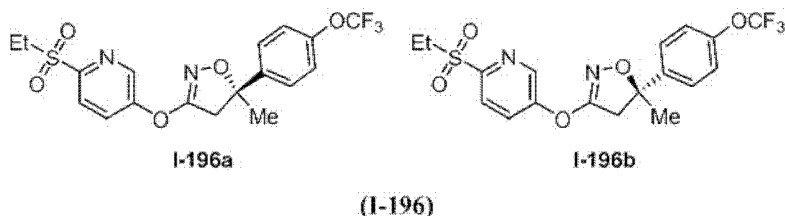
[1568]



[1569] 根据以下步骤制备3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-195a 和 I-195b:将外消旋二氢异噁唑 I-178(1.0当量)溶解在N,N-二甲基甲酰胺中(0.1M,相对于异噁唑),其后加入氯化铵(3.1当量)和叠氮化钠(1.5当量)。然后,反应在油浴中加热到120℃保持4h,其后反应用过量乙酸乙酯和水转移到分液漏斗中。有机层用水和饱和氯化钠洗涤,用硫酸钠干燥,浓缩,得到粗油,通过快速硅胶色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯),得到目标外消旋四唑1-195。这些化合物可以使用本领域已知的手性HPLC法分离。例如,参见本文公开的手性HPLC法。 $[M+H]^+ = 393.2m/z$ 。活性:A

[1570] 实施例192

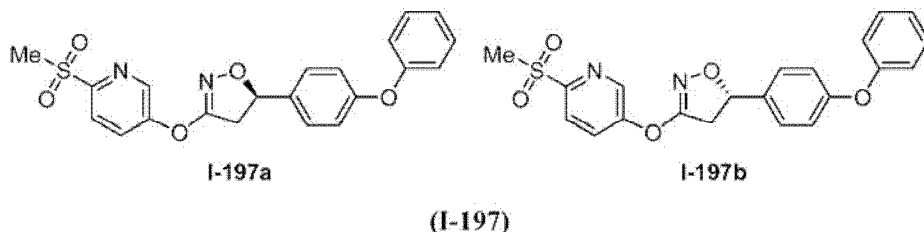
[1571]



[1572] 首先通过使用方法5使I-75与6-(乙硫基)吡啶-3-醇(使用方法11从6-(乙硫基)吡啶-3-基硼酸制备)反应,然后在与实施例130相似的条件氧化,从外消旋化合物I-75用2步制备3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-196a 和 I-196b。这些化合物可以使用本领域已知的手性HPLC法分离。例如,参见本文公开的手性HPLC法。 $[M+H]^+ = 431.3m/z$ 。活性:A

[1573] 实施例193

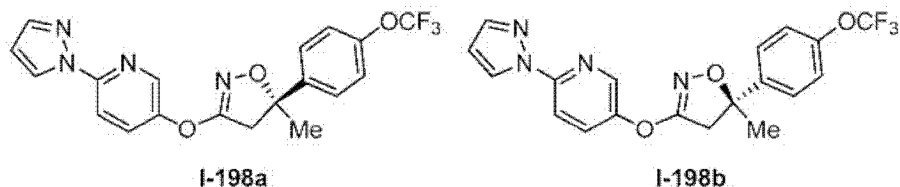
[1574]



[1575] 首先通过使用方法 5 使 I-10 与 6-(甲硫基)吡啶-3-醇(使用方法 11 从 6-(甲硫基)吡啶-3-基硼酸制备)反应,然后在与实施例 130 相似的条件下氧化,从外消旋化合物 I-10 用 2 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-197a 和 I-197b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 411.4m/z$ 。活性 :A

[1576] 实施例 194

[1577]

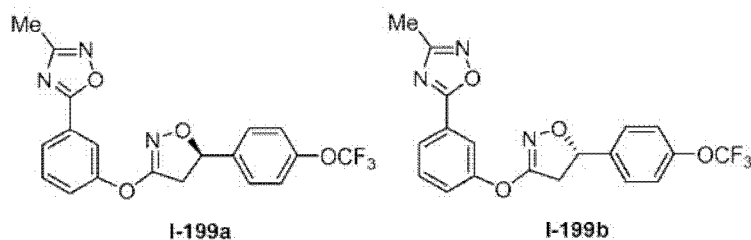


(I-198)

[1578] 在使用方法 11 从 2-(1H-吡啶-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)吡啶合成 6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-醇后,使用方法 5 从外消旋化合物 I-75 和 6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-醇用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-198a 和 I-198b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 405.3m/z$ 。活性 :A

[1579] 实施例 195

[1580]

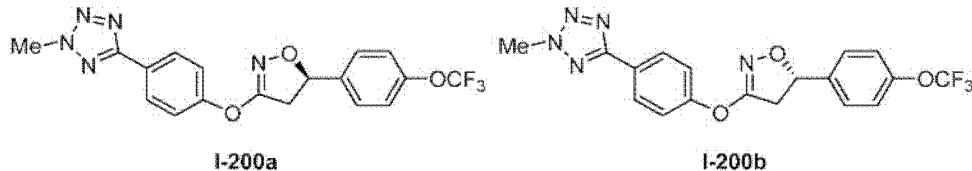


(I-199)

[1581] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-14 和 3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯酚用 1 步制备 3-(苯氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-199a 和 I-199b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 406.3m/z$ 。活性 :C

[1582] 实施例 196

[1583]

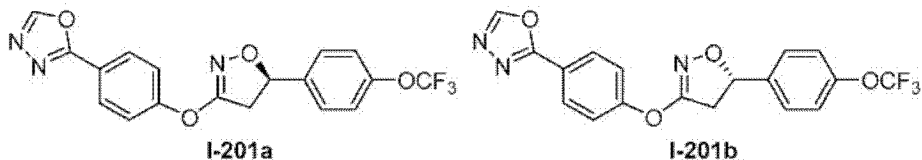


(I-200)

[1584] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-14 和 4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯酚用 1 步制备 3-(苯氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-200a 和 I-200b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 406.4m/z$ 。活性 :B

[1585] 实施例 197

[1586]

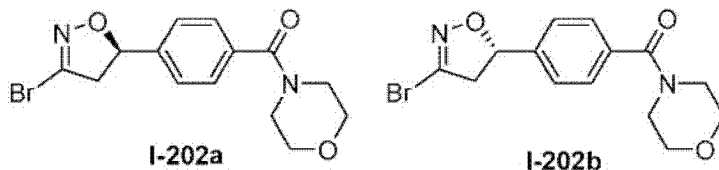


(I-201)

[1587] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-14 和 4-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯酚用 1 步制备 3-(苯氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-201a 和 I-201b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 392.2m/z$ 。活性 :A

[1588] 实施例 198

[1589]

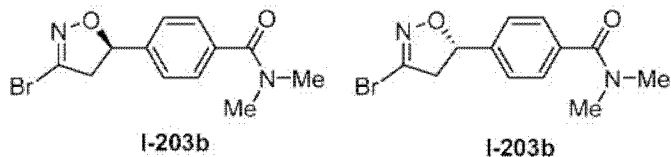


(1-202)

[1590] 根据以下步骤 2 步制备 3- 溴 -4, 5- 二氢异噻唑 I-202a 和 I-202b :4- 乙烯基苯甲酰氯 (1.0 当量) 溶解在二氯甲烷中 (0.375M, 相对于苯乙烯), 其后加入吗啉 (3.0 当量)。反应在室温下搅拌 14h, 在此期间开始形成白色沉淀。然后, 反应用过量水和二氯甲烷转移到分液漏斗中。有机层用水 (1×)、1N HCl (1×)、饱和的碳酸氢钠 (1×) 和盐水 (1×) 洗涤, 其后用硫酸钠干燥, 浓缩, 得到黄色油。然后, 粗物质使用方法 1 直接用于形成目标外消旋溴异噻唑。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 338.7m/z$ 。活性 :B

[1591] 实施例 199

[1592]

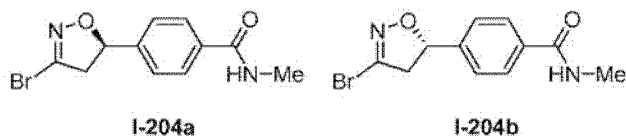


(I-203)

[1593] 使用与实施例198类似的步骤制备3-溴-4,5-二氢异噻唑 I-203a和 I-203b,除了使用四氢呋喃中的二甲胺 (2.0M) 代替吗啉。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 299.3m/z。活性 :A

[1594] 实施例 200

[1595]



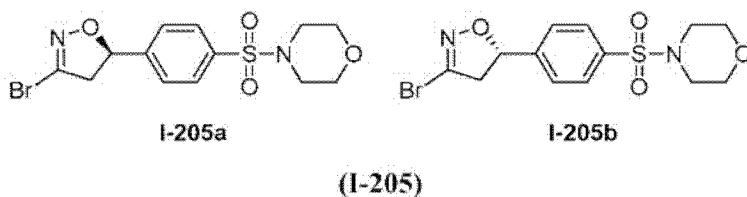
(1-204)

[1596] 使用与实施例 198 类似的步骤制备 3- 溴 -4,5- 二氢异噻唑 I-204a 和 I-204b, 除

了使用四氢呋喃中的甲胺 (2.0M) 代替吗啉。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 282.6m/z。活性 :B

[1597] 实施例 201

[1598]

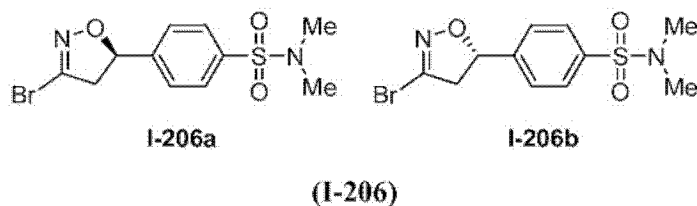


[1599] 根据以下步骤 2 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-205a 和 I-205b:将 4-乙烯基苯-1-磺酰氯 (1.0 当量) 溶解在二氯甲烷中 (0.50M, 相对于苯乙烯), 其后加入吗啉 (3.0 当量)。反应在室温下搅拌 90min, 其后用过量水和二氯甲烷转移到分液漏斗中。有机层用水 (1×)、1N HCl (1×)、饱和的碳酸氢钠 (1×) 和盐水 (1×) 洗涤, 其后用硫酸钠干燥, 浓缩, 得到黄色油。然后, 粗物质使用方法 1 直接用于形成目标外消旋溴异噁唑。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 374.6m/z。

[1600] 活性 :A

[1601] 实施例 202

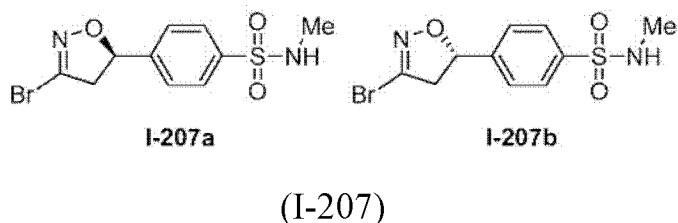
[1602]



[1603] 使用与实施例 201 类似的步骤制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-206a 和 I-206b, 除了使用 THF 中的二甲胺 (2.0M) 代替吗啉。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 332.6m/z。活性 :A

[1604] 实施例 203

[1605]

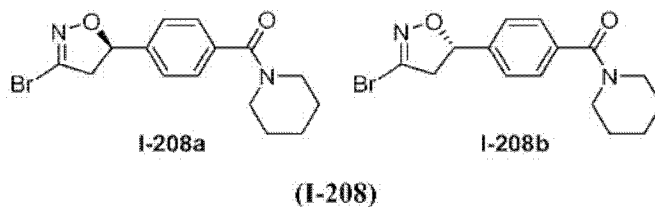


[1606] 使用与实施例 201 类似的步骤制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-207a 和 I-207b, 除了使用 THF 中的甲胺 (2.0M) 代替吗啉。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 318.6m/z。

[1607] 活性 :A

[1608] 实施例 204

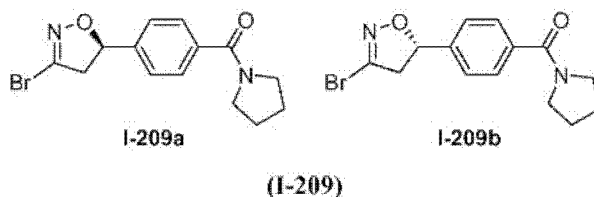
[1609]



[1610] 使用与实施例 198 类似的步骤制备 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 I-208a 和 I-208b, 除了使用哌啶代替吗啉。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 339.3m/z。活性 :A

[1611] 实施例 205

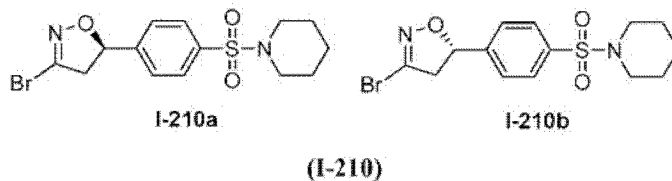
[1612]



[1613] 使用与实施例 198 类似的步骤制备 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 I-209a 和 I-209b, 除了使用吡咯烷代替吗啉。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 322.6m/z。活性 :A

[1614] 实施例 206

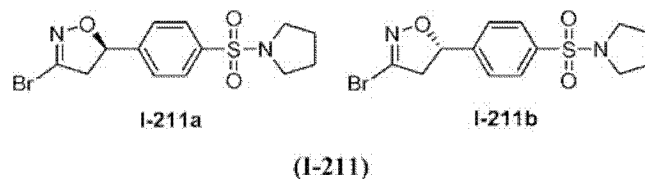
[1615]



[1616] 使用与实施例 201 类似的步骤制备 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 I-210a 和 I-210b, 除了使用哌啶代替吗啉。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 472.6m/z。活性 :A

[1617] 实施例 207

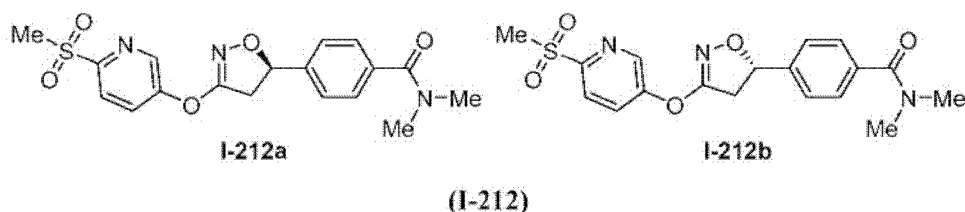
[1618]



[1619] 使用与实施例 201 类似的步骤制备 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 I-211a 和 I-211b, 除了使用吡咯烷代替吗啉。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 358.6m/z。活性 :A

[1620] 实施例 208

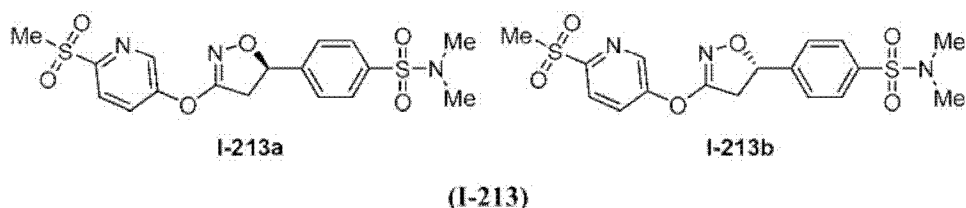
[1621]



[1622] 首先通过使用方法 5 使 I-203 与 6-(甲硫基)吡啶-3-醇(使用方法 11 从 6-(甲硫基)吡啶-3-基硼酸制备)反应,然后在与实施例 130 相似的条件下氧化,从外消旋化合物 I-203 用 2 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-212a 和 I-212b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 390.4m/z$ 。活性 :B

[1623] 实施例 209

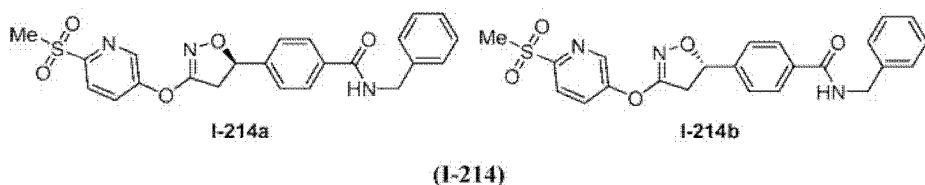
[1624]



[1625] 首先通过使用方法 5 使 I-202 与 6-(甲硫基)吡啶-3-醇(使用方法 11 从 6-(甲硫基)吡啶-3-基硼酸制备)反应,然后在与实施例 130 相似的条件下氧化,从外消旋化合物 I-202 用 2 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-213a 和 I-213b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 426.2m/z$ 。活性 :A

[1626] 实施例 210

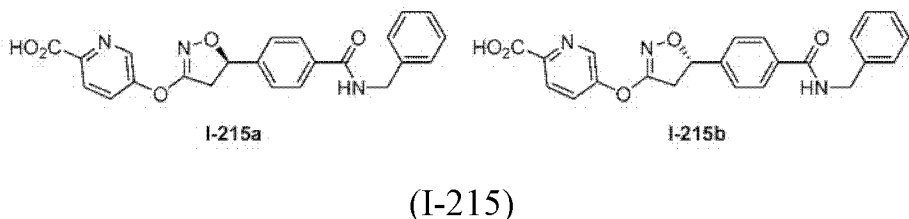
[1627]



[1628] 首先通过使用方法 5 使 I-21 与 6-(甲硫基)吡啶-3-醇(使用方法 11 从 6-(甲硫基)吡啶-3-基硼酸制备)反应,然后在与实施例 130 相似的条件下氧化,从外消旋化合物 I-21 用 2 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-214a 和 I-214b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 352.2m/z$ 。活性 :A

[1629] 实施例 211

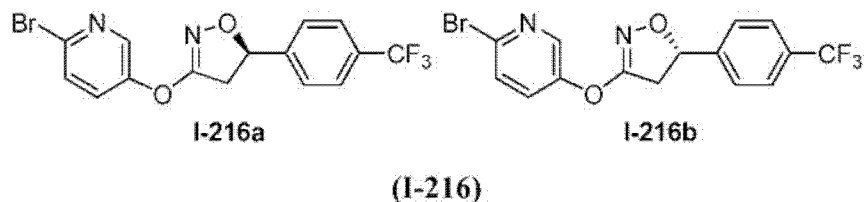
[1630]



[1631] 从外消旋化合物 I-21 通过 2 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-215a 和 I-215b。使用方法 5 使溴-4,5-二氢异噁唑 I-215 与 5-羟基吡啶甲酸甲酯反应, 然后使用与实施例 94 中类似的条件下水解。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 418.3m/z。活性 :B

[1632] 实施例 212

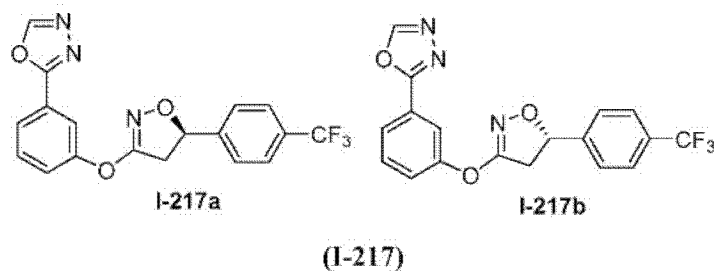
[1633]



[1634] 使用方法 1 的环加成条件从 1-(三氟甲基)-4-乙烯基苯 2 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-216a 和 I-216b。使用方法 5 使得到的溴-4,5-二氢异噁唑与 2-溴-5-羟基吡啶反应, 得到外消旋化合物 I-216。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 389.1m/z。活性 :B

[1635] 实施例 213

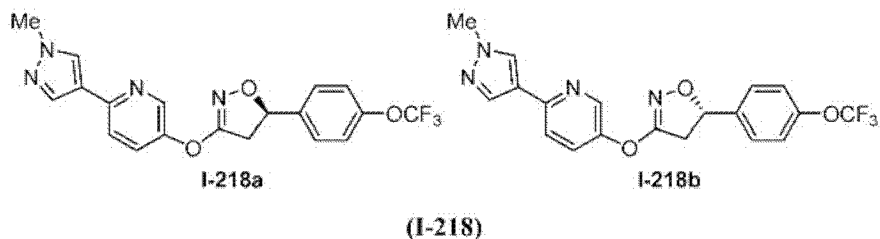
[1636]



[1637] 使用与实施例 212 类似的步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-217a 和 I-217b, 除了使用 3-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯酚代替 2-溴-5-羟基吡啶。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 376.4m/z。活性 :A

[1638] 实施例 214

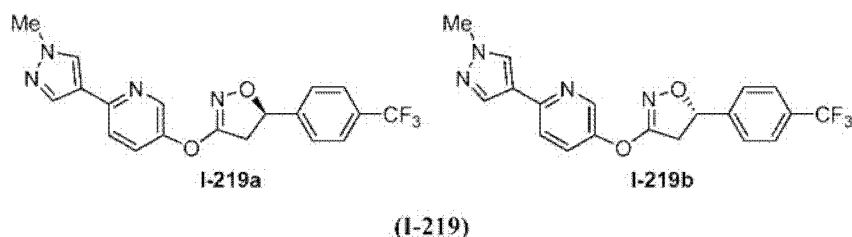
[1639]



[1640] 使用与实施例 161 类似的步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-218a 和 I-218b, 除了使用 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-吡唑代替 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 404.8m/z。活性 :A

[1641] 实施例 215

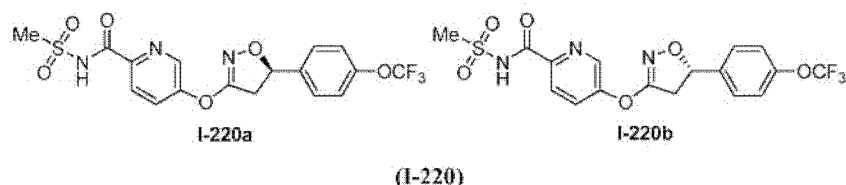
[1642]



[1643] 使用与实施例 161 类似的步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-219a 和 I-219b,除了使用 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-吡唑代替 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯和外消旋溴吡啶 I-216 用作原料而不是 I-161。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 390.3m/z。活性 :A

[1644] 实施例 216

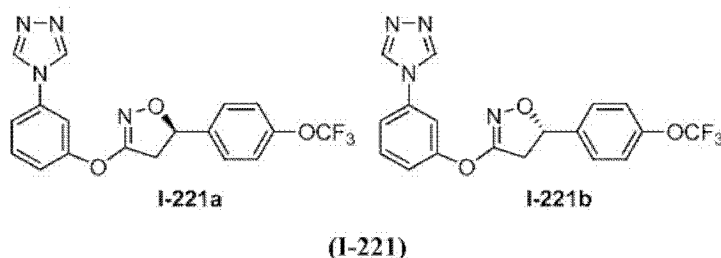
[1645]



[1646] 根据以下步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-220a 和 I-220b :将酸 I-97 (1.0 当量) 溶解在二氯甲烷中 (0.08M)。加入草酰氯 (1.5 当量), 然后加入 1 滴 N,N-二甲基甲酰胺。反应在室温下搅拌 20min, 其后真空浓缩。然后, 粗物质再溶解在二氯甲烷中, 其后加入甲烷磺酰胺 (1.2 当量)、DMAP (10mol%) 和三乙胺 (1.5 当量)。3h 后, 通过 LC/MS 分析测定反应完成。然后, 反应混合物用过量乙酸乙酯和水转移到分液漏斗中。有机层用 1N HCl 和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到目标磺酰胺。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 446.1m/z。活性 :A

[1647] 实施例 217

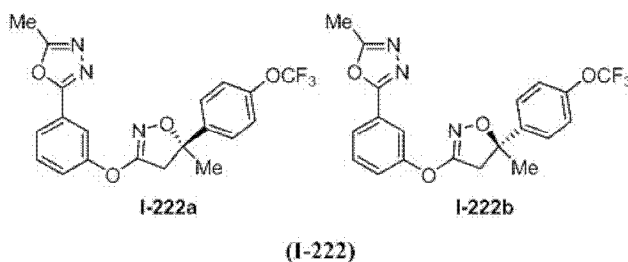
[1648]



[1649] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-14 和 3-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯酚用 1 步制备 3-(苯氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-221a 和 I-221b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 392.0m/z。活性 :C

[1650] 实施例 218

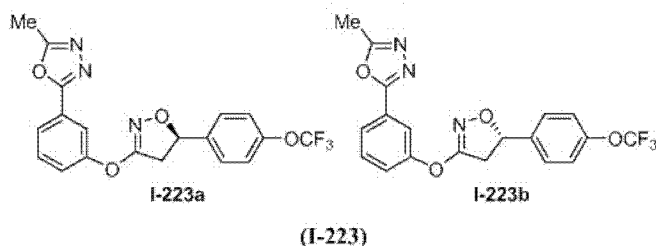
[1651]



[1652] 根据以下步骤 3 步制备 3-(苯氧基)-4,5- 二氢异噁唑 I-222a 和 I-222b :使用方法 5 使 3- 羟基苯甲酸甲酯与外消旋溴异噁唑 I-75 反应。将得到的甲酯 (1.0 当量) 溶解在甲醇中 (0.08M), 其后加入胍 (50 当量, 50 重量%, 水中), 反应搅拌 14h。然后, 反应混合物真空浓缩, 直接用于下一步。加入原乙酸三乙酯 (8.0 当量), 密封反应, 加热回流 14h。然后反应用过量乙酸乙酯和水转移到分液漏斗中。有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到粗物质, 使用快速硅胶色谱法纯化 (梯度乙酸乙酯 / 己烷), 得到目标外消旋噁二唑 I-222。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 420.5m/z。活性 :A

[1653] 实施例 219

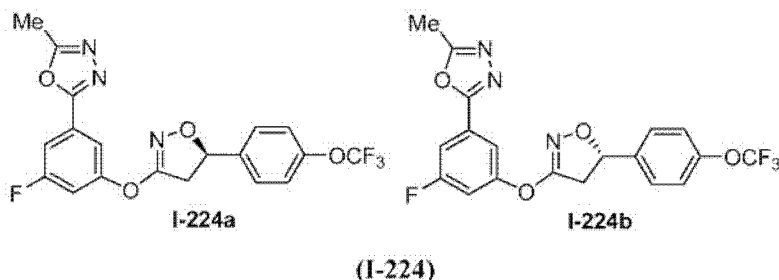
[1654]



[1655] 使用与实施例 218 类似的步骤制备 3-(苯氧基)-4,5- 二氢异噁唑 I-223a 和 I-223b, 除了使用外消旋化合物 I-15 代替化合物 I-75 作为原料。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 406.5m/z。活性 :A

[1656] 实施例 220

[1657]

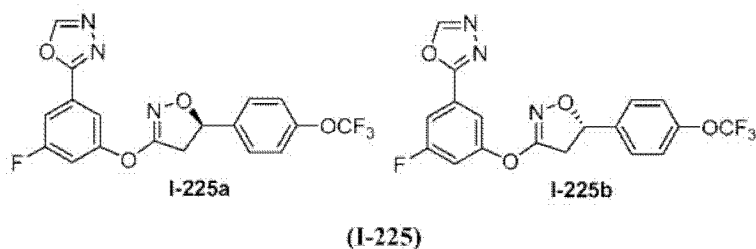


[1658] 根据以下步骤 3 步制备 3-(苯氧基)-4,5- 二氢异噁唑 I-224a 和 I-224b :使用方法 5 使 3- 氟 -5- 羟基苯甲酸甲酯与外消旋溴异噁唑 I-14 反应。得到的甲酯 (1.0 当量) 溶解在甲醇中 (0.08M), 其后加入胍 (50 当量, 50 重量%, 水中), 反应搅拌 14h。然后, 反应混合物真空浓缩, 直接用于下一步。加入原乙酸三乙酯 (8.0 当量), 密封反应, 加热回流 14h。然后反应用过量乙酸乙酯和水转移到分液漏斗中。有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到粗物质, 使用快速硅胶色谱法纯化 (梯度乙酸乙酯 / 己烷), 得到目标外消旋

噁二唑 I-224。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+$ 424.5m/z。活性 :A

[1659] 实施例 221

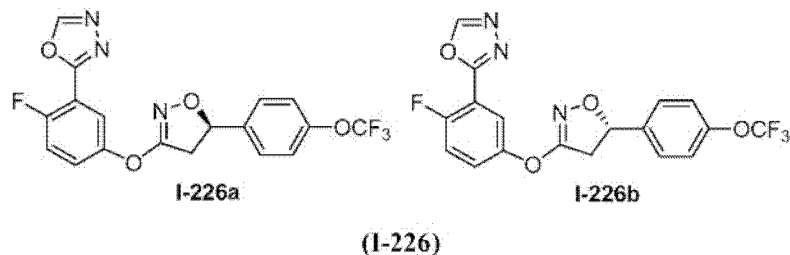
[1660]



[1661] 使用与实施例 220 类似的步骤制备 3-(苯氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-225a 和 I-225b,除了使用原甲酸三乙酯代替原乙酸三乙酯,形成目标噁二唑。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+$ = 410.3m/z。活性 :A

[1662] 实施例 222

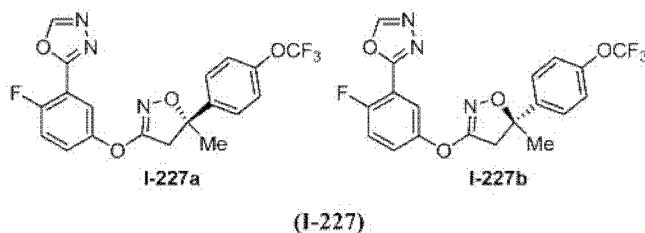
[1663]



[1664] 使用与实施例 220 类似的步骤制备 3-(苯氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-226a 和 I-226b,除了在第一步中使用 4-氟-5-羟基苯甲酸甲酯代替 3-氟-5-羟基苯甲酸甲酯。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+$ = 410.4m/z。活性 :A

[1665] 实施例 223

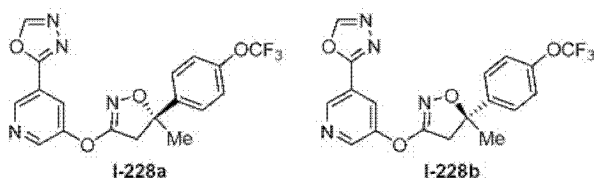
[1666]



[1667] 使用与实施例 222 类似的步骤制备 3-(苯氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-227a 和 I-227b,除了使用外消旋化合物 I-75 代替化合物 I-14 作为原料。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+$ = 424.2m/z。活性 :A

[1668] 实施例 224

[1669]

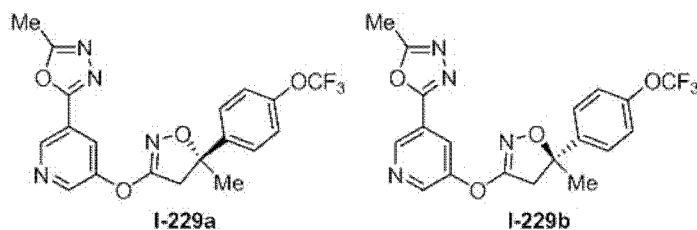


(I-228)

[1670] 根据以下步骤3步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-228a 和 I-228b：使用方法 5 使 5-羟基烟酸甲酯与外消旋溴异噁唑 I-75 反应。得到的甲酯 (1.0 当量) 溶解在甲醇中 (0.08M)，其后加入胍 (50 当量, 50 重量%, 水中)，反应搅拌 14h。然后，反应混合物真空浓缩，直接用于下一步。加入原甲酸三乙酯 (8.0 当量)，密封反应，加热回流 14h。然后反应用过量乙酸乙酯和水转移到分液漏斗中。有机层用水和盐水洗涤，用硫酸钠干燥，真空浓缩，得到粗物质，使用快速硅胶色谱法纯化 (梯度乙酸乙酯/己烷)，得到目标外消旋噁二唑 I-228。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如，参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 407.5m/z。活性 :A

[1671] 实施例 225

[1672]

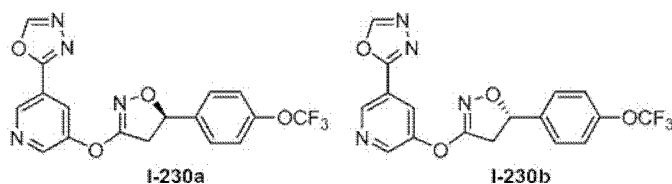


(I-229)

[1673] 使用与实施例 224 类似的步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-229a 和 I-229b，除了使用原乙酸三乙酯代替原甲酸三乙酯，形成目标噁二唑。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如，参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 422.0m/z。活性 :A

[1674] 实施例 226

[1675]

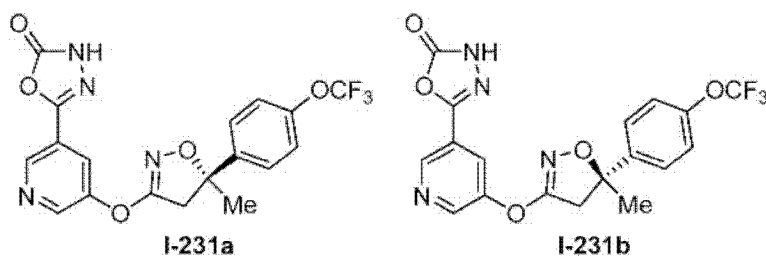


(I-230)

[1676] 使用与实施例 224 类似的步骤制备 3-(苯氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-230a 和 I-230b，除了使用外消旋化合物 I-14 代替化合物 75 作为原料。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如，参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 393.2m/z。活性 :A

[1677] 实施例 227

[1678]

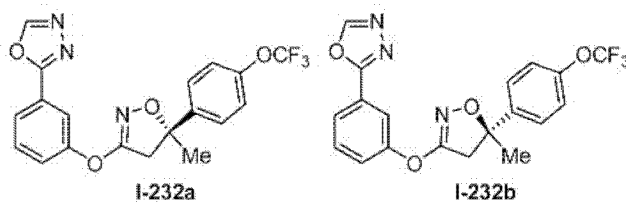
**(I-231)**

[1679] 根据以下步骤3步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-231a 和 I-231b：使用方法 5 使 5-羟基烟酸甲酯与外消旋溴异噁唑 I-75 反应。得到的甲酯 (1.0 当量) 溶解在甲醇中 (0.08M)，其后加入胼 (50 当量, 50 重量%, 水中)，反应搅拌 14h。然后，反应混合物真空浓缩，直接用于下一步。将酰胼溶解在二噁烷中 (0.12M, 相对于酰胼)。加入 N,N-羰基二咪唑 (1.2 当量)，密封反应，加热回流 4h。然后反应用过量乙酸乙酯和水转移到分液漏斗中。有机层用水和盐水洗涤，用硫酸钠干燥，真空浓缩，得到粗物质，使用快速硅胶色谱法纯化 (梯度甲醇 / 二氯甲烷)，得到目标外消旋 1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮 I-231。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如，参见本文公开的手性 HPLC 法。

$[M+H]^+ = 423.4m/z$ 。活性 :B

[1680] 实施例 228

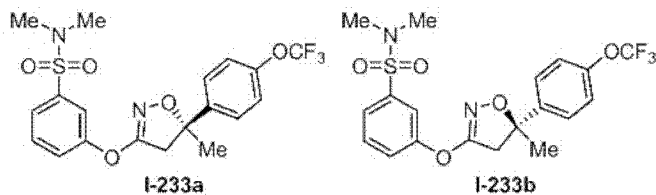
[1681]

**(I-232)**

[1682] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-75 和 4-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯酚用 1 步制备 3-(苯氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-232a 和 I-232b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如，参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 406.5m/z$ 。活性 :A

[1683] 实施例 229

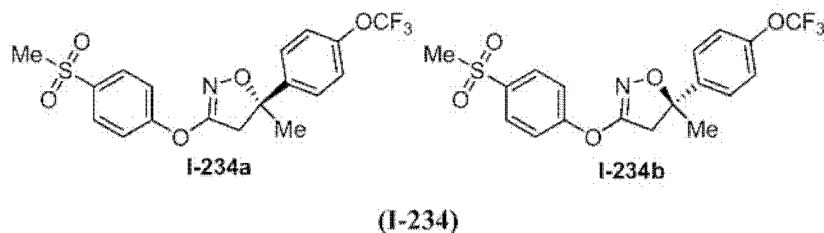
[1684]

**(I-233)**

[1685] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-75 和 3-羟基-N,N-二甲基苯磺酰胺用 1 步制备 3-(苯氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-233a 和 I-233b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如，参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 445.4m/z$ 。活性 :C

[1686] 实施例 230

[1687]

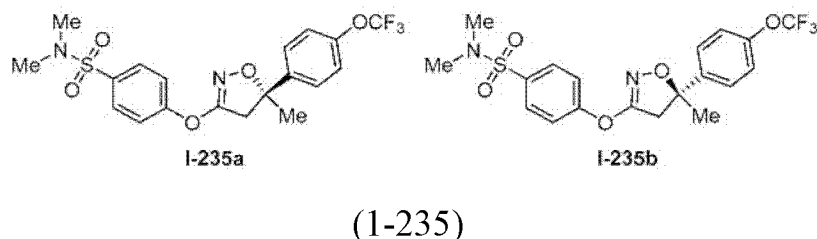


[1688] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-75 和 4-(甲基磺酰基)苯酚用 1 步制备 3-(苯氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-234a 和 I-234b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 415.6m/z$ 。

[1689] 活性 :B

[1690] 实施例 231

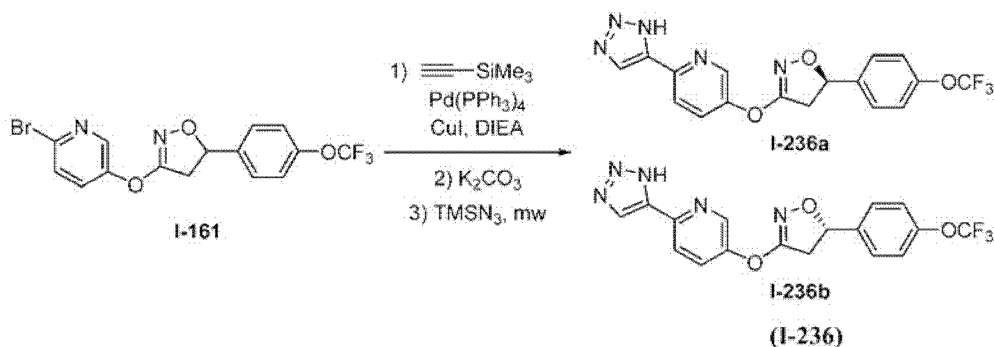
[1691]



[1692] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-75 和 4-羟基-N,N-二甲基苯磺酰胺用 1 步制备 3-(苯氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-235a 和 I-235b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 445.3m/z$ 。活性 :C

[1693] 实施例 232

[1694]

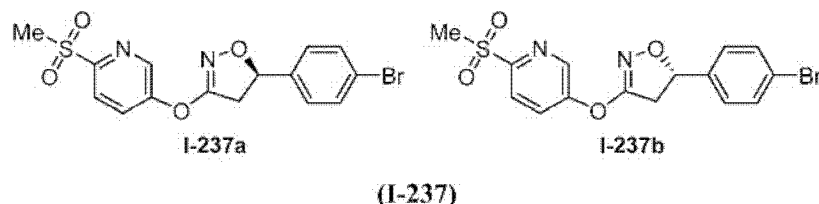


[1695] 根据以下步骤用 3 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-236a 和 I-236b:将外消旋二氢异噁唑 I-161(1.0 当量)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺中(0.1M)。加入碘化铜(1.0 当量),然后加入三甲基甲硅烷基乙炔(3.0 当量)和 N,N-二异丙基乙基胺(2.0 当量)。加入四(三苯基膦)钯(15mol%),密封反应,在微波反应器中在 100℃下加热 1h。反应冷却,其后用乙酸乙酯和水转移到分液漏斗中。然后,有机层用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,浓缩,通过快速硅胶色谱法纯化(梯度乙酸乙酯/己烷)。然后,通过将物质溶解在甲醇中(0.07M)并加入碳酸钾(3.0 当量)使 TMS 基团脱保护。在室温下搅拌 4h 后,反应用乙酸乙酯和水转移到分液漏斗中。然后,有机层用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,浓缩,通过快速硅胶色谱法纯化(梯度乙酸乙酯/己烷)。然后,通过首先溶解在纯的三甲基甲硅烷基叠氮化物(80 当量)中,用氩气冲洗反应混合物,并在微波反应器中加热到 110℃

保持 3h, 使得到的炔烃转化成目标三唑。再加热 4h 后, 通过 LC/MS 分析测定反应完成 60%, 此时浓缩并通过快速硅胶色谱法直接纯化 (梯度甲醇 / 二氯甲烷), 得到目标外消旋三唑 I-236。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 392.9m/z。活性 :A

[1696] 实施例 233

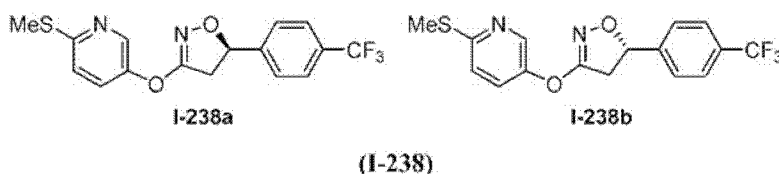
[1697]



[1698] 首先通过使用方法 5 使 I-148 与 6-(甲硫基)吡啶-3-醇 (使用方法 11 从 6-(甲硫基)吡啶-3-基硼酸制备) 反应, 然后在与实施例 130 相似的条件氧化, 从外消旋化合物 I-148 用 2 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-237a 和 I-237b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 396.6m/z。活性 :A

[1699] 实施例 234

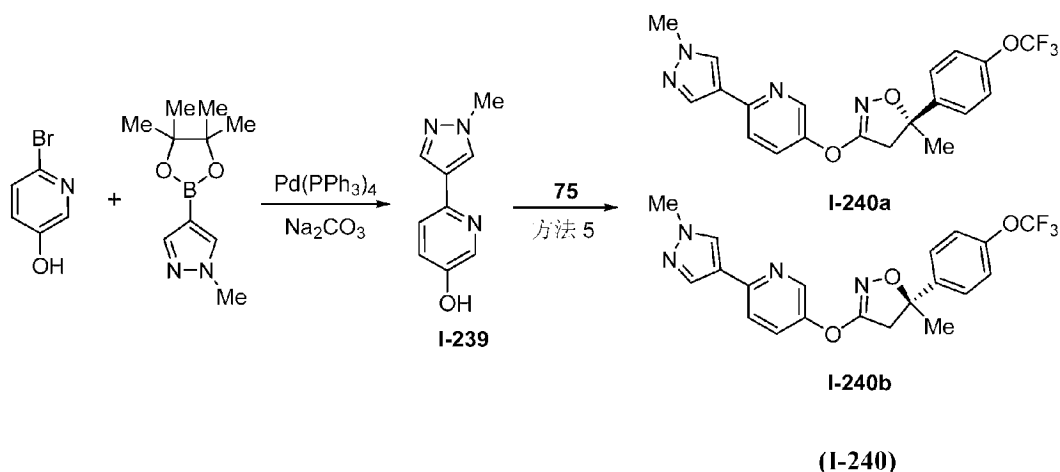
[1700]



[1701] 使用方法 1 的环加成条件从 1-(三氟甲基)-4-乙烯基苯用 2 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-238a 和 I-238b。使用方法 5 使得到的溴-4,5-二氢异噁唑与 6-(甲硫基)吡啶-3-醇 (使用方法 11 从 6-(甲硫基)吡啶-3-基硼酸制备) 反应, 得到化合物 I-238。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 355.3m/z。活性 :A

[1702] 实施例 235

[1703]

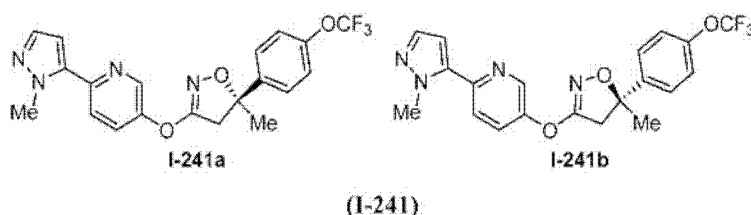


[1704] 根据以下步骤用 2 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-240a 和

I-240b:将 6-溴吡啶-3-醇 (1.0 当量) 和碳酸钠 (10.0 当量) 加到微波小瓶。加入甲苯、乙醇和水 (0.16M, 2 : 2 : 1v/v), 然后加入 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (1.5 当量)。混合物用氩气冲洗 15min, 然后加入四(三苯基磷)钯 (4mol%)。然后, 用铝箔盖住反应管, 在油浴中加热到 80℃ 保持 17h。冷却后, 反应用过量水和乙酸乙酯转移到分液漏斗中。然后, 有机层用水 (1×)、饱和的氯化铵 (1×) 和盐水 (1×) 洗涤。合并水层, 用乙酸乙酯洗涤 (1×)。然后, 合并有机层, 用硫酸钠干燥, 浓缩, 使用快速硅胶色谱法纯化 (梯度甲醇/二氯甲烷), 得到 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-醇 I-239, 白色固体。然后, 使用方法 5 使该化合物与外消旋 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-75 反应, 得到目标外消旋化合物 I-240。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 419.3m/z。活性 :A

[1705] 实施例 236

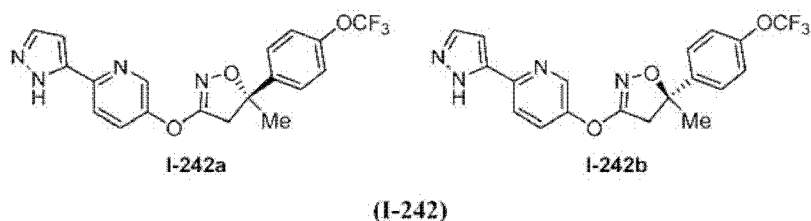
[1706]



[1707] 使用与实施例 235 类似的步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-241a 和 I-241b, 除了使用 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-吡唑代替 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-吡唑作为第一步中的硼酸酯。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 406.2m/z。活性 :A

[1708] 实施例 237

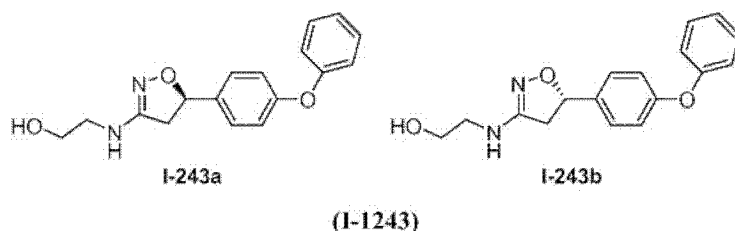
[1709]



[1710] 使用与实施例 188 类似的步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-242a 和 I-242b, 除了使用外消旋化合物 I-75 代替化合物 I-14 作为原料。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 406.3m/z。活性 :A

[1711] 实施例 238

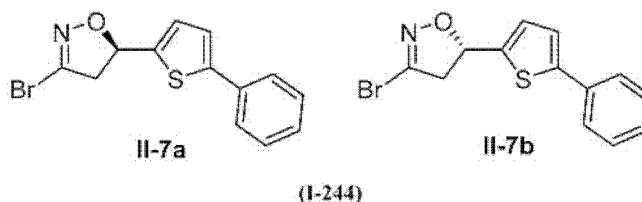
[1712]



[1713] 根据以下步骤用 2 步制备 2-(4,5-二氢异噁唑-3-基氨基)乙醇 I-243a 和 I-243b: 将外消旋 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-10 (1.0 当量) 溶解在正丁醇中 (0.57M), 然后加入 (叔丁基二甲基甲硅烷基氧基) 甲胺 (1.2 当量) 和碳酸钠 (2.5 当量)。密封反应, 在微波反应器中在 150℃ 下加热 1h, 其后通过 LC/MS 分析测定极少的产物形成。然后, 再密封反应, 在微波反应器中在 120℃ 下再加热 24h, 其后使用过量水和叔丁基甲基醚转移到分液漏斗中。水层用叔丁基甲基醚洗涤 (2×), 合并有机层, 用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩, 得到橙色固体, 使用快速硅胶色谱法纯化 (梯度乙酸乙酯/己烷), 得到目标甲硅烷基醚。然后, 将该化合物 (1.0 当量) 溶解在甲醇中 (0.02M), 在冰浴中冷却到 0℃。滴加乙酰氯 (50 当量), 其后反应搅拌 30min 在 0℃ 下。然后, 在氮气流中除去溶剂和剩余的乙酰氯, 其后粗物质通过快速硅胶色谱法纯化 (梯度乙酸乙酯/甲醇), 得到外消旋 I-243。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 300.2m/z。活性: B

[1714] 实施例 239

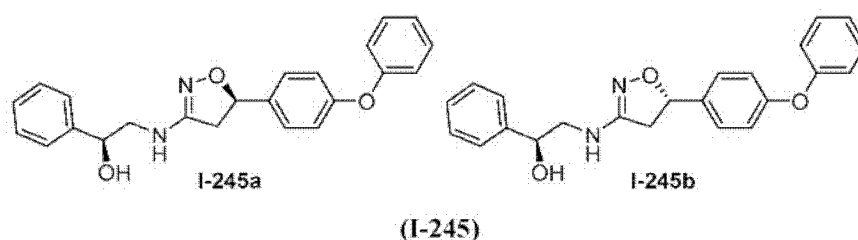
[1715]



[1716] 根据以下步骤用 2 步制备 2-((4,5-二氢异噁唑-3-基)(甲基)氨基)乙酸 I-244a 和 I-244b: 通过在与实施例 238 相同的条件下与肌氨酸乙酯反应将外消旋 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-10 转化成相应的 3-氨基-4,5-二氢异噁唑。然后, 使用与实施例 119 相似的条件使乙酯水解, 得到外消旋 I-244 的混合物。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 327.5m/z。活性: B

[1717] 实施例 240

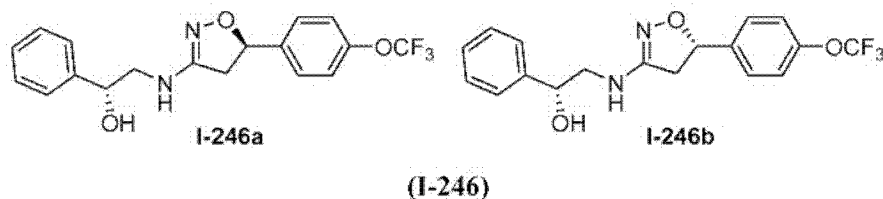
[1718]



[1719] 根据以下步骤用 1 步制备 2-(4,5-二氢异噁唑-3-基氨基)醇 I-245a 和 I-245b: 将外消旋 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-10 (1.0 当量) 溶解在正丁醇中 (0.64M), 然后加入 (S)-2-氨基-1-苯基乙醇 (1.2 当量) 和碳酸钠 (2.5 当量)。密封反应, 在油浴中加热到 120℃ 保持 18h, 其后冷却, 然后用过量水和叔丁基甲基醚转移到分液漏斗中。水层用叔丁基甲基醚洗涤 (2×), 合并有机层, 用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩, 得到橙色固体, 使用快速硅胶色谱法纯化 (梯度甲苯/己烷至甲苯/乙酸乙酯), 得到外消旋 I-245, 白色固体。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 374.20m/z。活性: C

[1720] 实施例 241

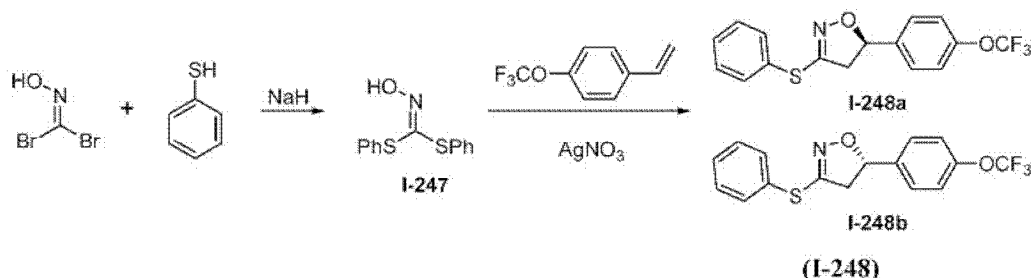
[1721]



[1722] 使用与实施例 240 类似的步骤制备 2-(4,5-二氢异噁唑-3-基氨基)醇 I-246a 和 I-246b,除了使用外消旋 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-14 代替 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-10 作为原料和使用 (R)-2-氨基-1-苯基乙醇代替 (S)-2-氨基-1-苯基乙醇。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺= 365.6m/z。活性 :C

[1723] 实施例 242

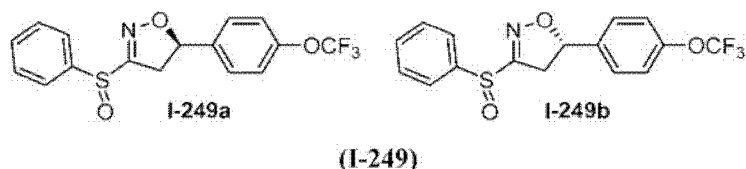
[1724]



[1725] 根据以下步骤用 2 步制备 3-(苯硫基)-4,5-二氢异噁唑 I-248a 和 I-248b:将 N,N-二溴甲脒 (1.0 当量) 溶解在四氢呋喃中。加入硫代苯酚 (2.0 当量), 然后加入氢化钠 (1.98 当量)。搅拌 1h 后,反应浓缩,通过快速硅胶色谱法纯化(梯度乙酸乙酯/己烷),得到目标羟基亚酰氨基二硫代碳酸二苯酯 I-247。然后将二硫代酯 (1.0 当量) 再溶解在乙腈中 (1.0M), 然后加入 1-(三氟甲氧基)-4-乙烯基苯 (2.4 当量)、硝酸银 (1.0 当量) 和碳酸钾 (1.0 当量)。反应在室温下搅拌 3 天,其后浓缩,通过快速硅胶色谱法纯化(梯度乙酸乙酯/己烷),得到外消旋 3-(苯硫基)-4,5-二氢异噁唑 I-248。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺= 339.9m/z。活性 :C

[1726] 实施例 243

[1727]

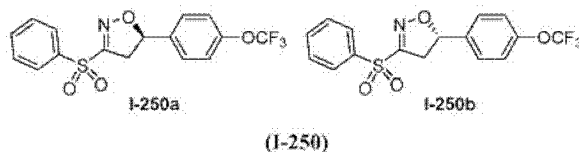


[1728] 通过氧化外消旋 3-(苯硫基)-4,5-二氢异噁唑 I-248 制备 3-(苯基亚磺酰基)-4,5-二氢异噁唑 I-249a 和 I-249b。将 3-(苯硫基)-4,5-二氢异噁唑 I-248 (1.0 当量) 溶解在乙醇中 (0.15M), 然后加入过量过氧化氢水溶液 (30 重量%, > 50 当量) 和 1N HCl (0.29M)。反应在室温下搅拌 14h, 其后用过量水和二氯甲烷转移到分液漏斗中。水层用二氯甲烷萃取 (1×), 用硫酸镁干燥, 浓缩, 得到粗产物, 用己烷重结晶, 得到目标外消旋 3-(苯基亚磺酰基)-4,5-二氢异噁唑 I-249。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例

如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 355.5m/z。活性 :C

[1729] 实施例 244

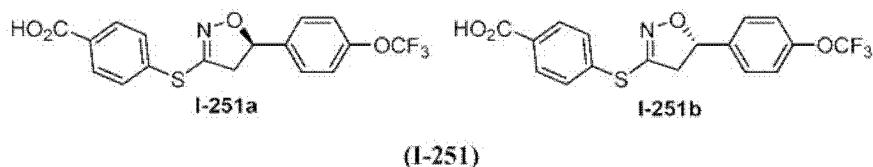
[1730]



[1731] 通过氧化外消旋 3-(苯基亚磺酰基)-4,5-二氢异噁唑 I-249 制备 3-(苯基磺酰基)-4,5-二氢异噁唑 I-250a 和 I-250b。将 3-(苯基亚磺酰基)-4,5-二氢异噁唑 I-249 溶解在二氯甲烷中 (0.03M)。分 2 次加入间氯过苯甲酸 (77 重量%, 2.95 当量), 反应在室温下搅拌 14h, 其后用过量水和二氯甲烷转移到分液漏斗中。有机层用饱和的碳酸氢钠洗涤 (2×), 用硫酸镁干燥, 浓缩, 得到粗固体, 用二氯甲烷/己烷重结晶, 得到目标外消旋 3-(苯基磺酰基)-4,5-二氢异噁唑 I-250。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 371.7m/z。活性 :C

[1732] 实施例 245

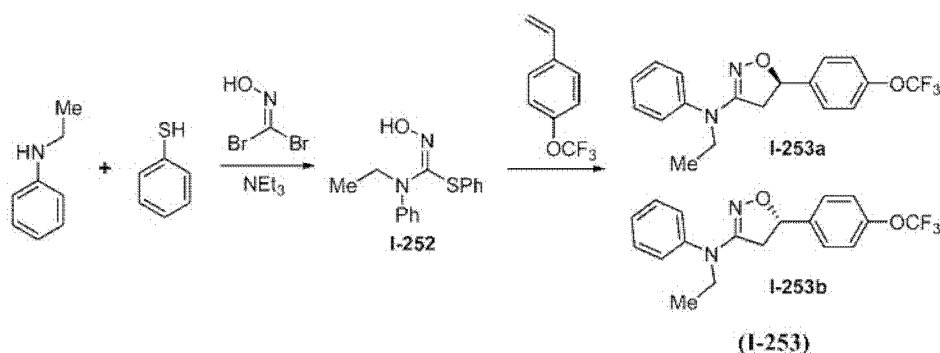
[1733]



[1734] 使用与实施例 242 类似的步骤制备 3-(苯硫基)-4,5-二氢异噁唑 I-251a 和 I-251b, 除了使用 4-巯基苯甲酸甲酯代替硫代苯酚, 形成必须的羟基亚酰氨基二硫代碳酸酯。然后, 使用与实施例 94 中类似的条件使得到的甲酯环加成物水解, 得到外消旋 3-(苯硫基)-4,5-二氢异噁唑 I-251。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 384.1m/z。活性 :C

[1735] 实施例 246

[1736]

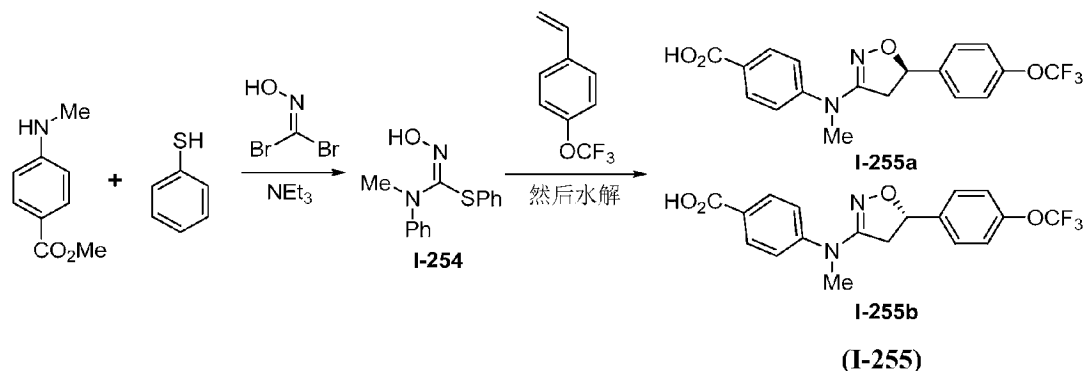


[1737] 根据以下步骤用 2 步制备 N-乙基-N-苯基-4,5-二氢异噁唑-3-胺 I-253a 和 I-253b: 将 N,N-二溴甲醛肟 (1.05 当量) 溶解在乙腈中。加入硫代苯酚 (1.0 当量) 和 N-乙基苯胺 (1.0 当量), 反应在室温下搅拌 2.5h, 其后加入三乙胺 (5.0 当量)。搅拌 1h 后, 过滤从反应析出的固体, 浓缩滤液, 直接通过快速硅胶色谱法纯化 (梯度乙酸乙酯/己烷, 含有 1% 三乙胺), 得到目标亚酰氨基二硫代碳酸酯 I-252。然后亚酰氨基二硫代碳酸酯 (1.0 当量) 再溶解在乙腈中 (1.0M), 然后加入 1-(三氟甲氧基)-4-乙烯基苯 (2.4 当量)、

硝酸银 (1.07 当量) 和碳酸钾 (1.17 当量)。反应在室温下搅拌 1 天, 其后通过快速硅胶色谱法纯化 (梯度乙酸乙酯 / 己烷, 含有 1% 三乙胺), 得到外消旋 4,5-二氢异噁唑-3-胺 1-253。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 352.1m/z。活性 :C

[1738] 实施例 247

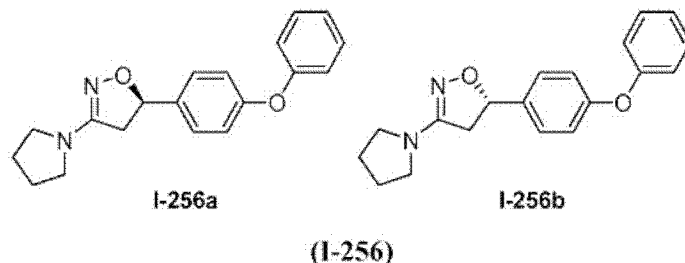
[1739]



[1740] 根据以下步骤用 3 步制备 N-甲基-N-苯基-4,5-二氢异噁唑-3-胺 I-255a 和 I-255b: 将 N,N-二溴甲醛肟 (1.05 当量) 溶解在乙腈中。加入硫代苯酚 (1.0 当量) 和 4-(甲基氨基) 苯甲酸甲酯 (1.0 当量), 其后分 3 次加入三乙胺 (3.0 当量)。搅拌 3h 后, 反应用过量水和二氯甲烷转移到分液漏斗中。有机层用 1N HCl 洗涤 (2×), 用硫酸镁干燥, 浓缩, 使用快速硅胶色谱法纯化 (梯度乙酸乙酯 / 己烷, 含有 0.5% 三乙胺, 然后梯度甲醇 / 二氯甲烷, 含有 0.5% 三乙胺), 得到目标亚酰氨基二硫代碳酸酯 1-254。然后将亚酰氨基二硫代碳酸酯 (1.0 当量) 再溶解在乙腈中 (1.0M), 然后加入 1-(三氟甲氧基)-4-乙烯基苯 (1.8 当量)、硝酸银 (2.3 当量) 和碳酸钾 (2.1 当量)。反应在室温下搅拌 1 天, 其后通过快速硅胶色谱法纯化 (梯度乙酸乙酯 / 己烷, 含有 0.5% 三乙胺, 然后梯度甲醇 / 二氯甲烷, 含有 0.5% 三乙胺)。然后, 使用与实施例 94 中类似的条件使得到的外消旋甲酯环加成物水解, 得到外消旋 N-甲基-N-苯基-4,5-二氢异噁唑-3-胺 1-255。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 381.5m/z。活性 :C

[1741] 实施例 248

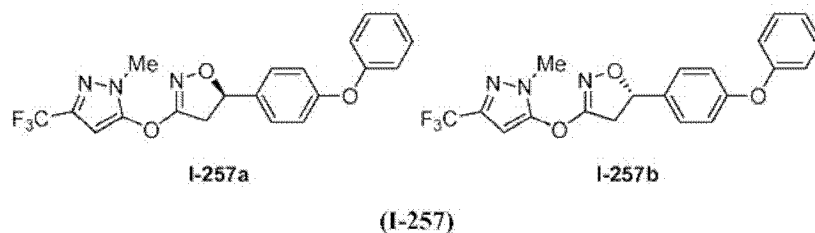
[1742]



[1743] 使用与实施例 238 类似的步骤制备 3-(吡咯烷-1-基)-4,5-二氢异噁唑 I-256a 和 I-256b, 除了使用吡咯烷代替 (S)-2-氨基-1-苯基乙醇。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 310.3m/z。活性 :C

[1744] 实施例 249

[1745]

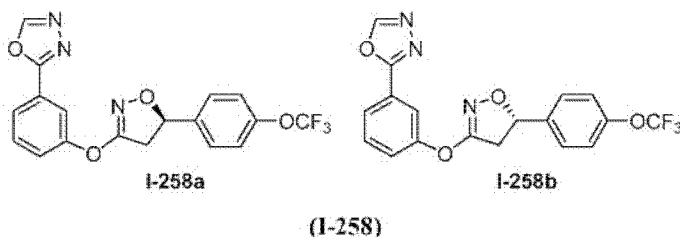


[1746] 使用方法 5 从化合物 I-10 和 1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-醇用 1 步制备 3-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-257a 和 I-257b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。

[M+H]⁺ = 403.7m/z。活性 :B

[1747] 实施例 250

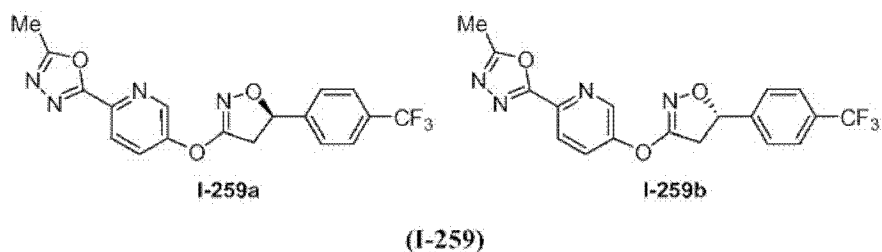
[1748]



[1749] 使用方法 5 从外消旋化合物 I-14 和 3-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯酚用 1 步制备 3-(苯氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-258a 和 I-258b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 392.4m/z。活性 :A

[1750] 实施例 251

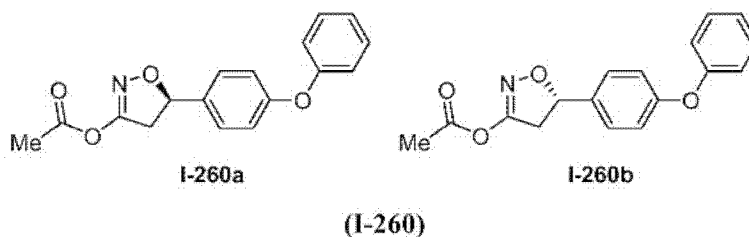
[1751]



[1752] 使用与实施例 152 类似的步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-259a 和 I-259b,除了外消旋化合物 I-170 用作原料酸。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 390.7m/z。活性 :A

[1753] 实施例 252

[1754]



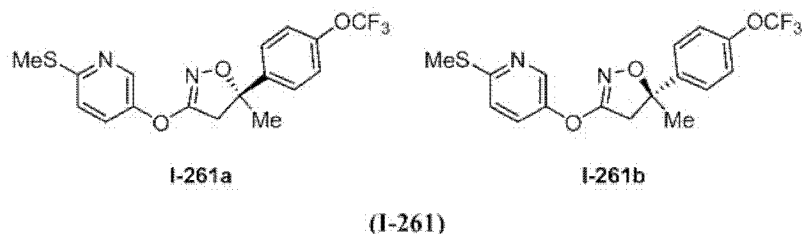
[1755] 根据以下步骤用 3 步制备 4,5-二氢异噁唑-3-基乙酸酯 I-260a 和 I-260b:将外消旋溴异噁唑 I-10(1.0 当量)溶解在四氢呋喃中(1.0M)。加入 1N 氢氧化钠溶液(4.0 当

量), 然后加入烯丙基醇 (45 当量)。密封反应, 加热到 60℃ 保持 3h。反应混合物冷却, 然后用过量水和乙酸乙酯转移到分液漏斗中。有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到粗物质, 使用快速硅胶色谱法纯化 (梯度乙酸乙酯 / 己烷)。然后将得到的烯丙基醚 (1.0 溶解在中四氢呋喃 (0.2M)。加入甲酸 (5.0 当量), 然后加入四 (三苯基膦) 钯 (10mol%), 其后反应在室温下搅拌 2h。反应混合物用过量水和乙酸乙酯转移到分液漏斗中。有机层用饱和的碳酸氢钠和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 使用快速硅胶色谱法纯化 (梯度乙酸乙酯 / 己烷)。得到的异噁唑啉-3-酮 (1.0 当量) 溶解在二氯甲烷中 (0.3M), 其后加入 N,N-二甲基氨基吡啶 (1.0 当量) 和乙酸酐 (1.0 当量)。在室温下搅拌 14h 后, 反应用过量水和乙酸乙酯转移到分液漏斗中。有机层用 1N HCl 和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 浓缩, 得到目标外消旋乙酸酯 1-260。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。

[1756] $[M+H]^+ = 297.8m/z$ 。活性 :D

[1757] 实施例 253

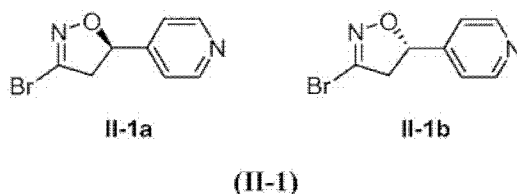
[1758]



[1759] 在首先使用方法 11 从 6-(甲硫基)吡啶-3-基硼酸制备 6-(甲硫基)吡啶-3-醇后, 使用方法 5 从外消旋化合物 I-75 和 6-(甲硫基)吡啶-3-醇用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 I-261a 和 I-261b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 386.2m/z$ 。活性 :A

[1760] 实施例 254

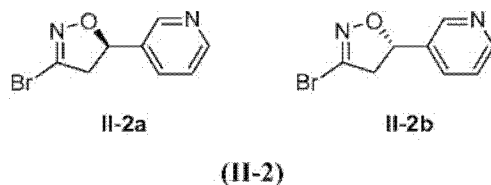
[1761]



[1762] 使用方法 2 从 4-乙烯基吡啶用 1 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 II-1a 和 II-1b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M-H]^- = 226.0m/z$ 。活性 :C

[1763] 实施例 255

[1764]



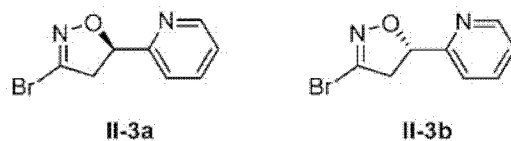
[1765] 使用方法 2 从 3-乙烯基吡啶用 1 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 II-2a 和 II-2b。

这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。

[M-H] = 226.0m/z。活性 :C

[1766] 实施例 256

[1767]



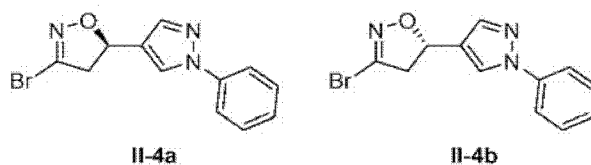
(II-3)

[1768] 使用方法 2 从 2- 乙烯基吡啶用 1 步制备 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 II-3a 和 II-3b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。

[M-H] = 226.0m/z。活性 :C

[1769] 实施例 257

[1770]

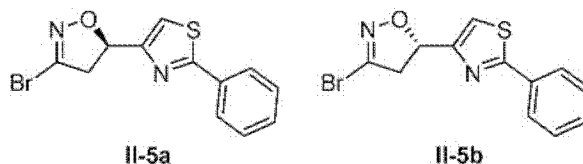


(II-4)

[1771] 使用方法 8 从 1- 苯基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛形成烯烃,然后使用方法 2 的环加成,用 2 步制备 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 II-4a 和 II-4b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 291.0m/z。活性 :B

[1772] 实施例 258

[1773]

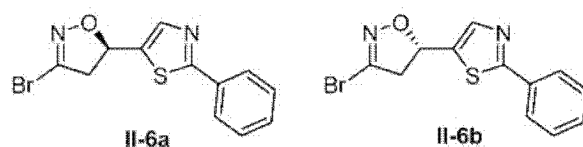


(II-5)

[1774] 使用方法 8 从 2- 苯基 -1,3- 噻唑 -4- 甲醛形成烯烃,然后使用方法 2 的环加成,用 2 步制备 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 II-5a 和 II-5b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 308.0m/z。活性 :C

[1775] 实施例 259

[1776]



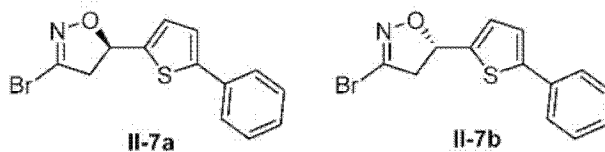
(II-6)

[1777] 由使用方法 8 从 2- 苯基 -1,3- 噻唑 -5- 甲醛形成烯烃,然后使用方法 1 的环加成,用 2 步制备 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 II-6a 和 II-6b。这些化合物可以使用本领域已知

的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M-H] = 308.0m/z$ 。活性 :A

[1778] 实施例 260

[1779]

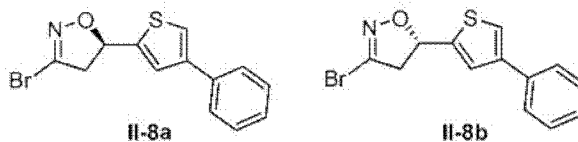


(II-7)

[1780] 使用方法 8 的从 5- 苯基噻吩 -2- 甲醛形成烯烃,然后使用方法 1 的环加成,用 2 步制备 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 II-7a 和 II-7b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 309.6m/z$ 。活性 :A

[1781] 实施例 261

[1782]

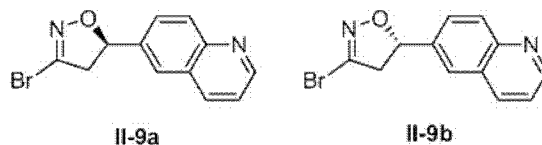


(II-8)

[1783] 使用方法 8 从 4- 苯基噻吩 -2- 甲醛形成烯烃,然后使用方法 2 的环加成,用 2 步制备 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 II-8a 和 II-8b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M-H] = 307.0m/z$ 。活性 :A

[1784] 实施例 262

[1785]

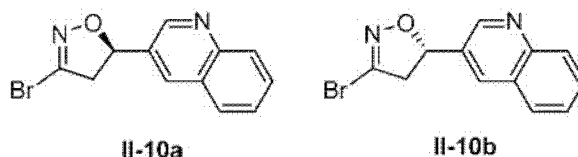


(II-9)

[1786] 使用方法 8 从 6- 喹啉甲醛形成烯烃,然后使用方法 2 的环加成,用 2 步制备 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 II-9a 和 II-9b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M-H] = 276.0m/z$ 。活性 :A

[1787] 实施例 263

[1788]



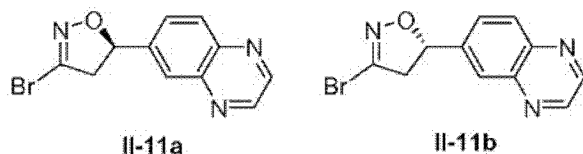
(II-10)

[1789] 使用方法 8 从 3- 喹啉甲醛形成烯烃,然后使用方法 2 的环加成,用 2 步制备 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 II-10a 和 II-10b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M-H] = 276.0m/z$ 。

[1790] 活性 :A

[1791] 实施例 264

[1792]



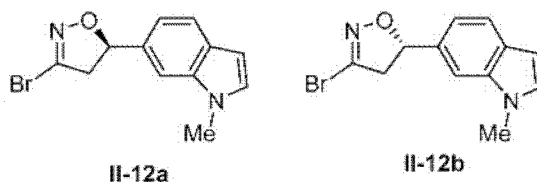
(II-11)

[1793] 使用方法 10 从 6- 溴喹啉形成烯烃, 然后使用方法 2 的环加成, 用 2 步制备 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 II-11a 和 II-11b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 277.0m/z。

[1794] 活性 :A

[1795] 实施例 265

[1796]

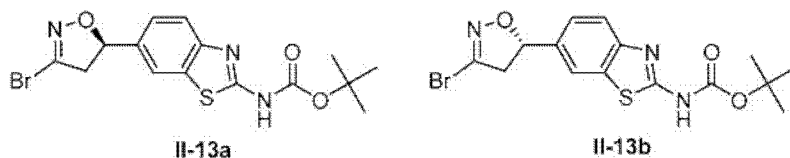


(II-12)

[1797] 使用方法 9 从 5- 溴 -1- 甲基 -1H- 吲哚形成烯烃, 然后使用方法 2 的环加成, 用 2 步制备 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 II-12a 和 II-12b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 278.0m/z。活性 :A

[1798] 实施例 266

[1799]

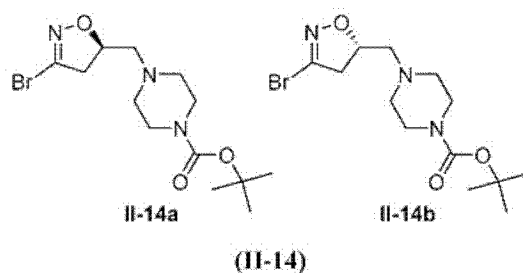


(II-13)

[1800] 如下从 2- 氨基 -6- 溴苯并噻唑的 Boc- 保护开始用 2 步制备 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 II-13a 和 II-13b :将苯并噻唑 (1.0 当量) 溶解在二氯甲烷中 (0.12M, 相对于噻唑)。然后加入二碳酸二叔丁酯 (3.0 当量), 然后分 5 次加入 DMAP (0.20 当量)。反应在 23℃ 下搅拌 2h, 其后通过 TLC 分析确定不存在 SM。反应通过加入甲醇 (75 当量) 猝灭并搅拌 10min, 其后反应在水和二氯甲烷之间分配, 有机层用 0.5M 柠檬酸溶液洗涤 (2×) 和用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤 (1×), 用硫酸镁干燥, 真空浓缩, 得到粗固体, 使用方法 9、然后方法 2 直接转化成目标 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 397.0m/z。活性 :B

[1801] 实施例 267

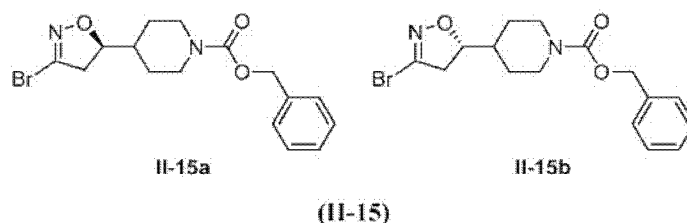
[1802]



[1803] 将 1-烯丙基哌嗪溶解在二氯甲烷中 (1.1M, 相对于哌嗪)。加入碳酸钾 (1.5 当量), 然后加入二碳酸二叔丁酯 (1.1 当量)。反应搅拌 16h, 其后在水和叔丁基甲基醚之间分配, 有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到粗烯烃, 使用方法 1 用 1 步直接转化成目标 3-溴-4,5-二氢异噁唑 II-14a 和 II-14b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 347.1m/z。活性 :A

[1804] 实施例 268

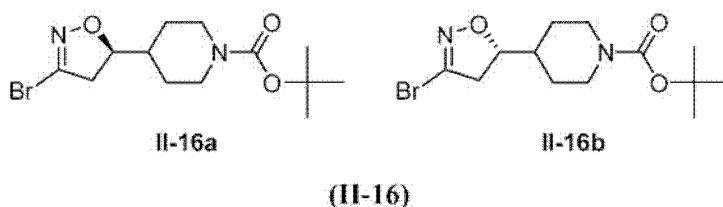
[1805]



[1806] 使用方法 8 从 4-甲酰基哌啶-1-甲酸苄酯形成烯烃, 然后使用方法 2 的环加成, 用 2 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 II-15a 和 II-15b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 366.1m/z。活性 :B

[1807] 实施例 269

[1808]

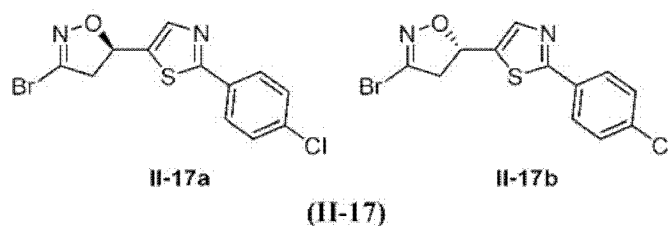


[1809] 使用方法 8 从 4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯形成烯烃, 然后使用方法 2 的环加成, 用 2 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 II-16a 和 II-16b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。

[1810] [M-H] = 332.1m/z。活性 :A

[1811] 实施例 270

[1812]

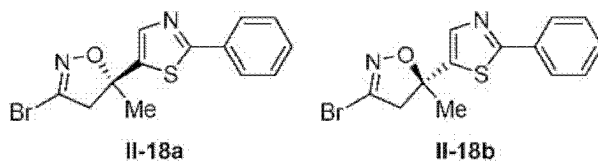


[1813] 使用方法 8 从 2-(4-氯苯基)噻唑-5-甲醛形成烯烃, 然后使用方法 1 的环加成,

用 2 步制备 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 II-17a 和 II-17b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 342.5m/z$ 。活性 :A

[1814] 实施例 271

[1815]

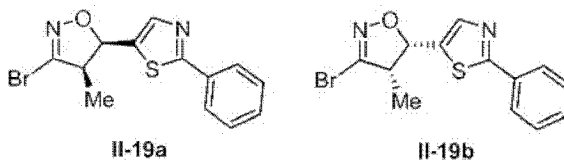


(II-18)

[1816] 使用方法 8 从 1-(2- 苯基噻唑 -5- 基) 乙酮形成烯烃,然后使用方法 1 的环加成,用 2 步制备 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 II-18a 和 II-18b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 322.3m/z$ 。活性 :A

[1817] 实施例 272

[1818]

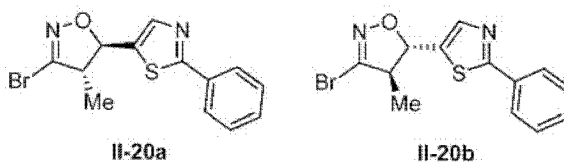


(II-19)

[1819] 使用方法 8 从 2- 苯基噻唑 -5- 甲醛形成烯烃,然后使用方法 1 的环加成,用 2 步制备 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 II-19a 和 II-19b,除了使用乙基三苯基溴化磷代替甲基三苯基溴化磷。 $[M+H]^+ = 325.1m/z$ 。活性 :A

[1820] 实施例 273

[1821]

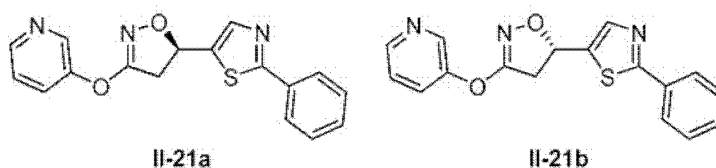


(II-20)

[1822] 作为在实施例 272 的环加成中形成的顺式非对映异构体,分离出 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 II-20a 和 II-20b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 324.9m/z$ 。活性 :C

[1823] 实施例 274

[1824]



(II-21)

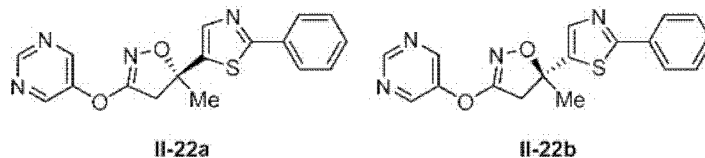
[1825] 使用方法 5 从外消旋化合物 II-6 和 3- 羟基吡啶用 1 步制备 3-(吡啶 -3- 基氧

基)-4,5-二氢异噻唑 II-21a 和 II-21b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 325.1m/z$ 。

[1826] 活性:A

[1827] 实施例 275

[1828]



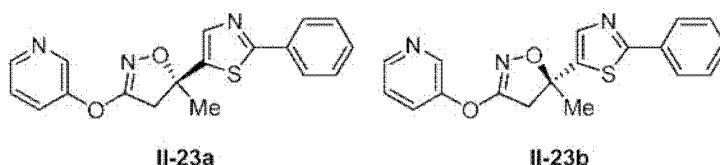
(II-22)

[1829] 使用方法 5 从外消旋化合物 II-18 和 5-羟基嘧啶用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噻唑 II-22a 和 II-22b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 340.4m/z$ 。

[1830] 活性:A

[1831] 实施例 276

[1832]



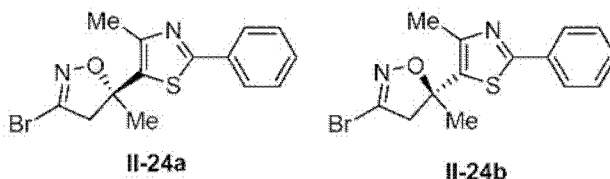
(II-23)

[1833] 使用方法 5 从外消旋化合物 II-18 和 3-羟基吡啶用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噻唑 II-23a 和 II-23b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 339.3m/z$ 。

[1834] 活性:A

[1835] 实施例 277

[1836]



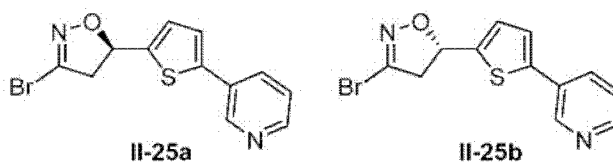
(II-24)

[1837] 使用方法 8 从 1-(4-甲基-2-苯基噻唑-5-基)乙酮形成烯烃,然后使用方法 1 的环加成,用 2 步制备 3-溴-4,5-二氢异噻唑 II-24a 和 II-24b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。

[1838] $[M+H]^+ = 339.0m/z$ 。活性:B

[1839] 实施例 278

[1840]

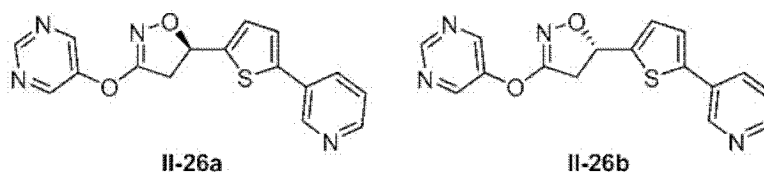


(II-25)

[1841] 使用方法 8 从 5-吡啶-3-噻吩 2-甲醛形成烯烃,然后使用方法 1 的环加成,用 2 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 II-25a 和 II-25b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 310.3m/z$ 。活性:A

[1842] 实施例 279

[1843]



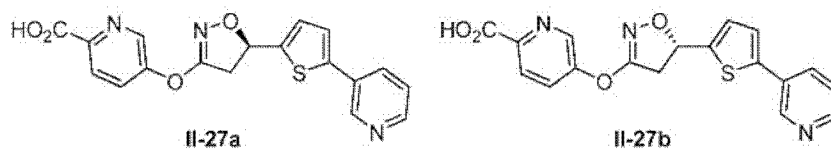
(II-26)

[1844] 使用方法 5 从外消旋化合物 II-25 和 5-羟基吡啶用 1 步制备 3-(吡啶-5-基氧)-4,5-二氢异噁唑 II-26a 和 II-26b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 325.1m/z$ 。

[1845] 活性:A

[1846] 实施例 280

[1847]



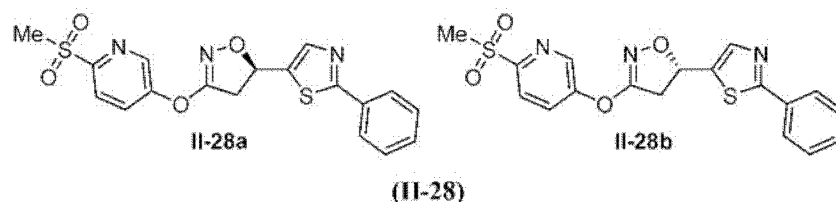
(II-27)

[1848] 根据以下步骤从外消旋化合物 II-25 用 2 步制备 3-(吡啶-3-基氧)-4,5-二氢异噁唑 II-27a 和 II-27b:使用方法 5,然后通过甲酯水解使 5-羟基吡啶甲酸甲酯反应。将外消旋 3-(吡啶-3-基氧)-4,5-二氢异噁唑的甲酯 II-27(1.0 当量)溶解在 1:1 四氢呋喃/水中(0.06M),加入氢氧化锂(8.0 当量)。反应在室温下搅拌 1h,其后在氮气流中除去四氢呋喃,剩余溶液用 1N HCl 酸化到 pH < 2,得到目标酸 II-27a 和 II-27b,经真空过滤分离出白色固体。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。

[1849] $[M+H]^+ = 367.5m/z$ 。活性:A

[1850] 实施例 281

[1851]

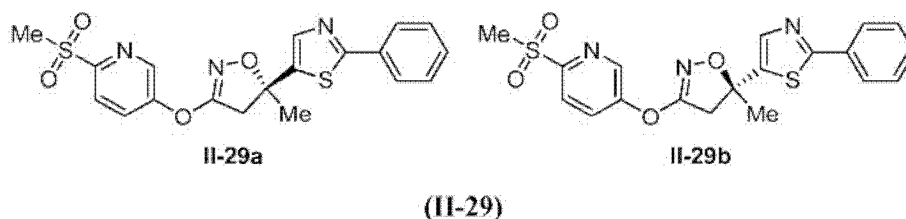


[1852] 首先通过使用方法 5 使 II-6 与 6-(甲硫基)吡啶-3-醇(使用方法 11 从 6-(甲硫基)吡啶-3-基硼酸制备)反应,然后根据以下步骤氧化,从外消旋化合物 II-6 用 2 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 II-28a 和 II-28b:将外消旋 3-(6-(甲硫基)吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑溶解在二氯甲烷中(0.5M,相对于异噁唑),其后一次性地加入间氯过苯甲酸(2.0 当量),反应在室温下搅拌 1h。在通过 LC/MS 测定反应完成后,蒸发出溶剂。然后,粗混合物再溶解在叔丁基甲基醚中(0.5M),其后缓慢加入己烷,直到析出固体。然后,通过真空过滤收集固体,用 1:1 己烷/MTBE 洗涤,得到目标 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 II-29a 和 II-29b,白色固体。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 404.1m/z$ 。

[1853] 活性:A

[1854] 实施例 282

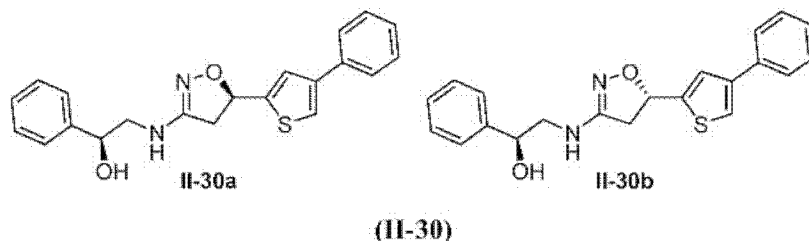
[1855]



[1856] 首先通过使用方法 5 使 II-18 与 6-(甲硫基)吡啶-3-醇(使用方法 11 从 6-(甲硫基)吡啶-3-基硼酸制备)反应,然后在与实施例 281 相似条件下氧化,从外消旋化合物 II-18 用 2 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 II-29a 和 II-29b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 417.9m/z$ 。活性:A

[1857] 实施例 283

[1858]



[1859] 根据以下步骤用 1 步制备 2-(4,5-二氢异噁唑-3-基氨基)醇 II-30a 和 II-30b:将外消旋 3-溴-4,5-二氢异噁唑 I-8(1.0 当量)溶解在正丁醇中(0.64M),然后加入(5)-2-氨基-1-苯基乙醇(1.2 当量)和碳酸钠(2.5 当量)。密封反应,在油浴中加热到 120℃保持 18h,其后冷却,然后用过量水和叔丁基甲基醚转移到分液漏斗中。水层用叔丁基甲基醚洗涤(2×),合并有机层,用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,浓缩,得到橙色固体,使用快速硅胶色谱法纯化(梯度甲苯/己烷至甲苯/乙酸乙酯),得到外消旋 II-30,白色固体。这

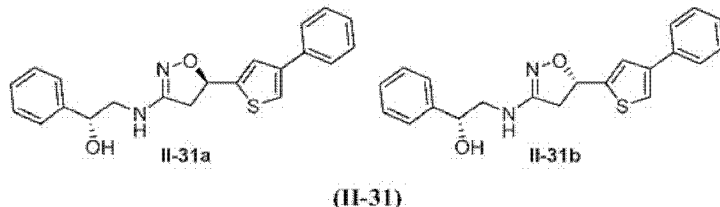
些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。

$[M+H]^+ = 374.20m/z$ 。

[1860] 活性 :C

[1861] 实施例 284

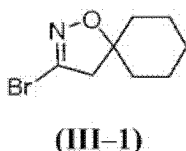
[1862]



[1863] 使用与实施例 283 类似的步骤制备 2-(4,5-二氢异噁唑-3-基氨基)醇 II-31a 和 II-31b,除了使用 (R)-2-氨基-1-苯基乙醇代替 (S)-2-氨基-1-苯基乙醇。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 366.4m/z$ 。活性 :C

[1864] 实施例 285

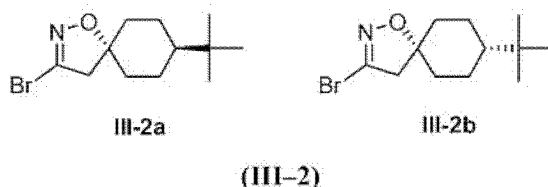
[1865]



[1866] 使用方法 1 从亚甲基环己烷用 1 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-1。 $[M-H] = 217.0m/z$ 。活性 :A

[1867] 实施例 286

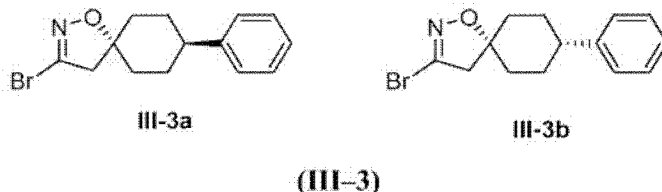
[1868]



[1869] 使用方法 6 从 4-叔丁基环己酮形成烯烃,然后使用方法 1 的环加成,用 2 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-2a 和 III-2b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M-H] = 273.1m/z$ 。活性 :B

[1870] 实施例 287

[1871]



[1872] 使用方法 6 从 4-苯基环己酮形成烯烃,然后使用方法 1 的环加成,用 2 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-3a 和 III-3b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M-H] = 293.0m/z$ 。活性 :A.

[1873] 实施例 288

[1874]

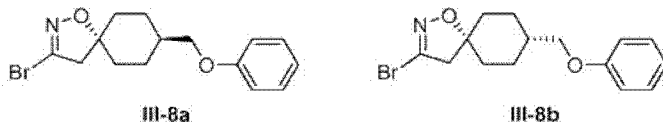


(III-4)

[1875] 使用方法 6 从 1,4- 二氧杂螺 [4.5] 癸 -8- 酮形成烯烃, 然后使用方法 1 的环加成, 用 2 步制备 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 III-4。[M-H] = 275.0m/z。活性 :C

[1876] 实施例 289

[1877]



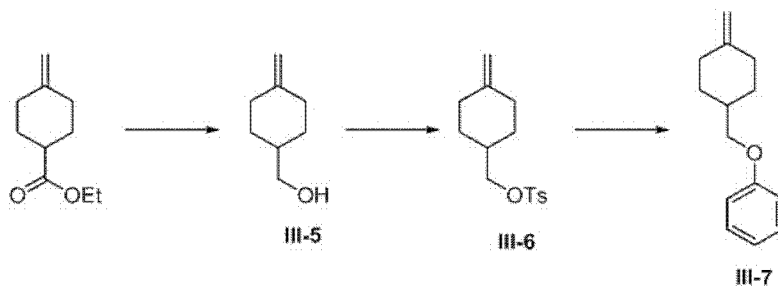
(III-8)

[1878] 使用方法 3 从 4- 氧代环己烷甲酸乙酯的 Wittig 反应制备 4- 亚甲基环己烷甲酸乙酯。根据以下步骤将该酯还原成化合物 III-5: 向氢化铝锂 (4.0 当量) 的乙醚溶液 (1.0M, 相对于氢化物) 中加入 4- 氧代环己烷甲酸乙酯的乙醚溶液 (2.0M, 相对于酯)。反应加热回流 2h, 其后在冰浴中冷却, 通过后面加入异丙醇、50% NaOH 水溶液和水猝灭。然后过滤混合物, 滤饼用过量乙醚洗涤。然后滤液用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到透明油, 使用时未进一步纯化。

[1879] 然后将化合物 III-5 (1.0 当量) 溶解在吡啶中 (0.90M, 相对于醇)。加入对甲苯磺酰氯 (1.1 当量), 反应搅拌 16h, 其后用几滴水猝灭, 用过量二氯甲烷稀释, 用水、稀 HCl 和盐水洗涤。然后, 有机层用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到灰白色固体, 使用时未进一步纯化。

[1880] 然后将苯酚 (1.2 当量) 溶解在 N,N- 二甲基甲酰胺中 (0.20M, 相对于对甲苯磺酰酯)。加入碳酸铯 (1.3 当量), 然后加入化合物 III-6 (1.0 当量) 和 TBAI (0.10 当量)。反应加热到 40°C 保持 19h, 其后用叔丁基甲基醚稀释, 用稀 NaOH、水和盐水洗涤, 然后用硫酸钠干燥。真空浓缩, 提供化合物 III-7, 透明油, 使用时未进一步纯化。

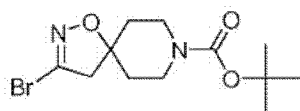
[1881]



[1882] 使用方法 2 用 1 步将粗烯烃直接转化成目标非对映异构体 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 III-8a 和 III-8b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 323.6m/z。活性 :A

[1883] 实施例 290

[1884]

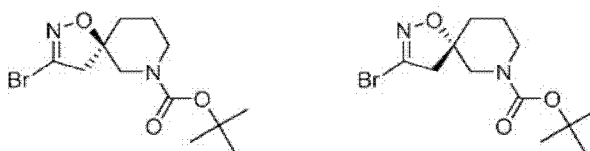


(III-9)

[1885] 使用方法 7 从 1-(叔丁氧基羰基)-4-哌啶酮形成烯烃,然后使用方法 1 或方法 2 的环加成,用 2 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-9。[M-H] = 318.1m/z。活性 :A.

[1886] 实施例 291

[1887]



III-10a

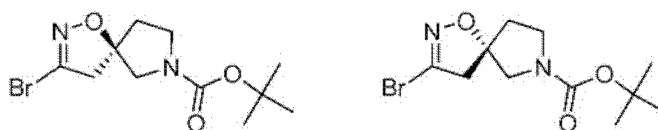
III-10b

(III-10)

[1888] 使用方法 7 从 1-(叔丁氧基羰基)-3-哌啶酮形成烯烃,然后使用方法 1 的环加成,用 2 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-10a 和 III-10b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 318.1m/z。活性 :C

[1889] 实施例 292

[1890]



III-11a

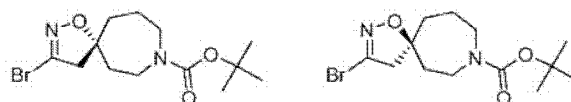
III-11b

(III-11)

[1891] 使用方法 7 从 N-(叔丁氧基羰基)-3-吡咯烷酮形成烯烃,然后使用方法 1 的环加成,用 2 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-11a 和 III-11b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 304.7m/z。活性 :B

[1892] 实施例 293

[1893]



III-12a

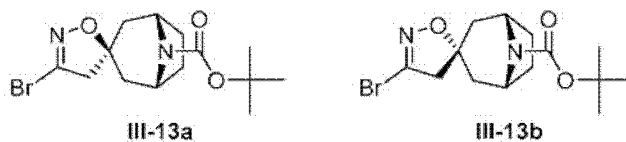
III-12b

(III-12)

[1894] 使用方法 7 从 1-(叔丁氧基羰基)-4-氧代氮杂环庚烷形成烯烃,然后使用方法 1 的环加成,用 2 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-12a 和 III-12b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。[M-H] = 332.1m/z。活性 :A

[1895] 实施例 294

[1896]

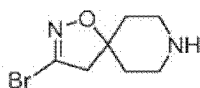


(III-13)

[1897] 使用方法 7 从 N-(叔丁氧基羰基)-去甲托品酮形成烯烃,然后使用方法 1 的环加成,用 2 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-13a 和 III-13b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M-H] = 344.1m/z$ 。活性:C

[1898] 实施例 295

[1899]



(III-14)

[1900] 将 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-9 溶解在三氟乙酸中 (0.20M, 相对于异噁唑),在室温下搅拌 1h。然后,真空除去溶剂,粗残余物与甲苯共沸 (2×),得到 III-14 的 TFA 盐 (白色固体)。 $[M-H] = 218.0m/z$ 。活性:C

[1901] 实施例 296

[1902]

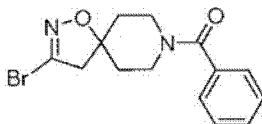


(III-15)

[1903] 将 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-14 溶解在二氯甲烷中 (0.03M, 相对于异噁唑),其后加入三乙胺 (4.0 当量) 和乙酸酐 (3.0 当量)。反应搅拌 16h,其后用乙酸乙酯稀释,用稀 HCl、稀 NaOH、然后盐水洗涤。然后,有机层用硫酸钠干燥,真空浓缩,得到粗物质,通过使用快速硅胶色谱法纯化 (乙酸乙酯/己烷),得到乙酸酯 III-15,白色固体。 $[M-H] = 260.0m/z$ 。活性:C

[1904] 实施例 297

[1905]

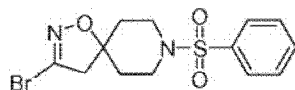


(III-16)

[1906] 将 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-14 溶解在二氯甲烷中 (0.05M, 相对于异噁唑),其后加入三乙胺 (4.0 当量) 和苯甲酰氯 (1.25 当量)。反应搅拌 16h,其后用乙酸乙酯稀释,用稀 HCl、稀 NaOH、然后盐水洗涤。然后,有机层用硫酸钠干燥,真空浓缩,得到乙酸酯 III-16,白色膜。 $[M-H] = 332.0m/z$ 。活性:A

[1907] 实施例 298

[1908]

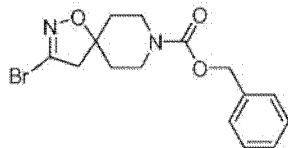


(III-17)

[1909] 将 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-14 溶解在二氯甲烷中 (0.05M, 相对于异噁唑), 其后加入三乙胺 (4.0 当量) 和苯磺酰氯 (1.25 当量)。反应搅拌 16h, 其后用乙酸乙酯稀释, 用稀 HCl、稀 NaOH、然后盐水洗涤。然后, 有机层用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到磺酰胺 III-17, 白色固体。[M-H] = 358.0m/z。活性 :B

[1910] 实施例 299

[1911]

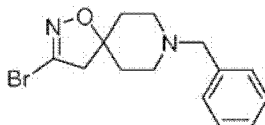


(III-18)

[1912] 将 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-14 溶解在二氯甲烷中 (0.05M, 相对于异噁唑), 其后加入三乙胺 (4.0 当量) 和氯甲酸苄酯 (1.25 当量)。反应搅拌 16h, 其后用乙酸乙酯稀释, 用稀 HCl、稀 NaOH、然后盐水洗涤。然后, 有机层用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到粗物质, 使用快速硅胶色谱法纯化 (乙酸乙酯/己烷), 得到氨基甲酸酯 III-18, 白色固体。[M-H] = 352.0m/z。活性 :A.

[1913] 实施例 300

[1914]

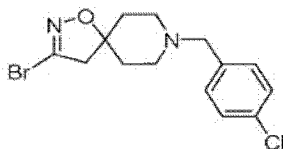


(III-19)

[1915] 将 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-14 溶解在二氯甲烷中 (0.06M, 相对于异噁唑), 其后加入三乙胺 (2.5 当量) 和苯甲醛 (1.25 当量), 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.5 当量)。反应搅拌 16h, 其后用乙酸乙酯稀释, 用稀 NaOH、然后盐水洗涤。然后, 有机层用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到粗物质, 使用快速硅胶色谱法纯化 (乙酸乙酯/己烷), 得到 N-苄基哌啶 III-19, 白色固体。[M-H] = 308.1m/z。活性 :A.

[1916] 实施例 301

[1917]

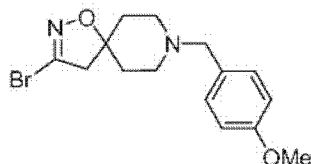


(III-20)

[1918] 使用与实施例 300 相似的步骤制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-20, 除了使用 4-氯苯甲醛代替苯甲醛。[M+H]⁺ = 342.6m/z。活性 :A

[1919] 实施例 302

[1920]

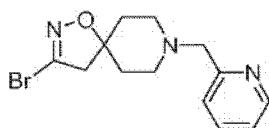


(III-21)

[1921] 使用与实施例 300 相似的步骤制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-21,除了使用 4-甲氧基苯甲醛代替苯甲醛。[M+H]⁺= 338.7m/z。活性 :A

[1922] 实施例 303

[1923]

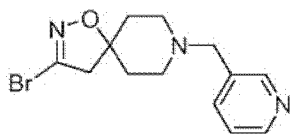


(III-22)

[1924] 使用与实施例 300 相似的步骤制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-22,除了使用 2-吡啶甲醛代替苯甲醛。[M+H]⁺= 312.1m/z。活性 :B

[1925] 实施例 304

[1926]

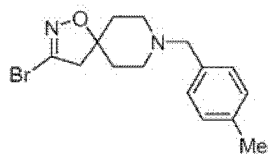


(III-23)

[1927] 使用与实施例 300 相似的步骤制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-23,除了使用 3-吡啶甲醛代替苯甲醛。[M+H]⁺= 312.4m/z。活性 :B

[1928] 实施例 305

[1929]

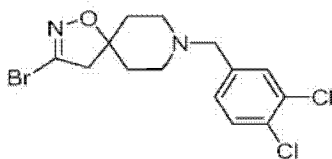


(III-24)

[1930] 使用与实施例 300 相似的步骤制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-24,除了使用 4-甲基苯甲醛代替苯甲醛。[M+H]⁺= 322.5m/z。活性 :A

[1931] 实施例 306

[1932]

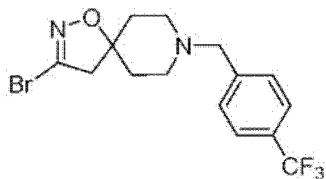


(III-25)

[1933] 使用与实施例 300 相似的步骤制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-25,除了使用 3,4-二氯苯甲醛代替苯甲醛。[M+H]⁺= 378.6m/z。活性 :A

[1934] 实施例 307

[1935]

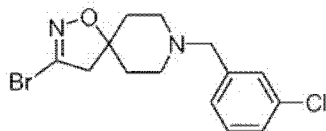


(III-26)

[1936] 使用与实施例 300 相似的步骤制备溴-4,5-二氢异噁唑 III-26,除了使用 4-三氟甲基苯甲醛代替苯甲醛。[M+H]⁺= 376.6m/z。活性 :A

[1937] 实施例 308

[1938]

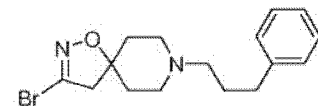


(III-27)

[1939] 使用与实施例 300 相似的步骤制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-27,除了使用 3-氯苯甲醛代替苯甲醛。[M+H]⁺= 342.6m/z。活性 :A

[1940] 实施例 309

[1941]

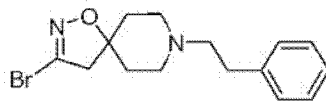


(III-28)

[1942] 使用与实施例 300 相似的步骤制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-28,除了使用氢肉桂醛代替苯甲醛。[M+H]⁺= 336.7m/z。活性 :A

[1943] 实施例 310

[1944]

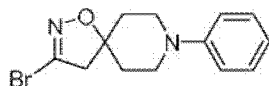


(III-29)

[1945] 将 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-14 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺中 (0.05M, 相对于异噁唑),其后加入碳酸钾 (3.0 当量),然后加入碘化钾 (0.2 当量) 和 2-溴乙基苯 (3.0 当量)。反应在油浴中加热到 70℃ 保持 16h,其后通过直接使用快速硅胶色谱法纯化 (乙酸乙酯 / 己烷),得到油状的胺 III-29。[M+H]⁺= 324.6m/z。活性 :A

[1946] 实施例 311

[1947]

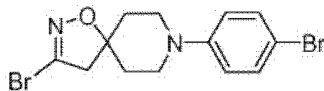


(III-30)

[1948] 使用与实施例 290 相似的步骤制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-30,除了使用 1-苯基-4-哌啶酮代替 1-(叔丁氧基羰基)-4-哌啶酮。[M+H]⁺= 297.0m/z。活性 :B

[1949] 实施例 312

[1950]

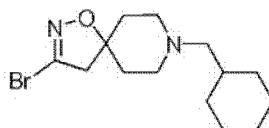


(III-31)

[1951] 将 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-30 溶解在氯仿中 (0.01M, 相对于异噁唑), 其后加入溴 (1.0 当量)。反应搅拌 16h, 其后用水稀释, 用饱和的 Na₂CO₃ 洗涤。然后, 有机层用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到 III-31, 黄色固体。[M+H]⁺= 377.0m/z。活性 :B

[1952] 实施例 313

[1953]

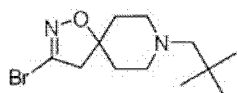


(III-32)

[1954] 使用与实施例 300 相似的步骤制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-32,除了使用环己烷甲醛代替苯甲醛。[M+H]⁺= 390.5m/z。活性 :A

[1955] 实施例 314

[1956]

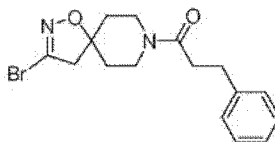


(III-33)

[1957] 使用与实施例 300 相似的步骤制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-33,除了使用戊醛代替苯甲醛。[M+H]⁺= 290.5m/z。活性 :B

[1958] 实施例 315

[1959]



(III-34)

[1960] 使用与实施例 297 相似的步骤制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-34,除了使用氢化肉桂醛代替苯甲酰氯。[M+H]⁺= 352.8m/z。活性 :A

[1961] 实施例 316

[1962]

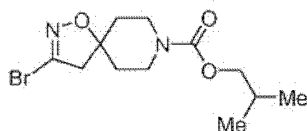


(III-35)

[1963] 使用与实施例 299 相似的步骤制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-35,除了使用氯甲酸甲酯代替氯甲酸苄酯。 $[M+H]^+ = 378.8m/z$ 。活性 :B

[1964] 实施例 317

[1965]

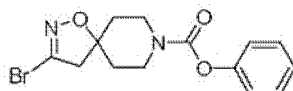


(III-36)

[1966] 使用与实施例 299 相似的步骤制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-36,除了使用氯甲酸异丁酯代替氯甲酸苄酯。 $[M+H]^+ = 318.7m/z$ 。活性 :A

[1967] 实施例 318

[1968]

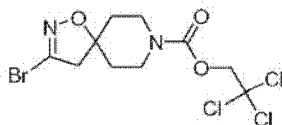


(III-37)

[1969] 使用与实施例 299 相似的步骤制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-37,除了使用氯甲酸苯酯代替氯甲酸苄酯。 $[M+H]^+ = 340.7m/z$ 。活性 :A

[1970] 实施例 319

[1971]

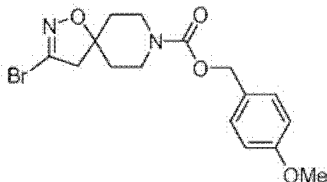


(III-38)

[1972] 使用与实施例 299 相似的步骤制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-38,除了使用氯甲酸 2,2,2-三氯乙酯代替氯甲酸苄酯。 $[M+H]^+ = 394.5m/z$ 。活性 :B

[1973] 实施例 320

[1974]



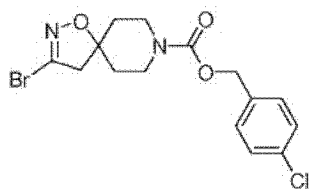
(III-39)

[1975] 将 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-14 溶解在二氯甲烷中 (0.05M, 相对于异噁唑),其后加入三乙胺 (5.0 当量) 和羰基二咪唑 (1.25 当量)。反应搅拌 2h,其后加入茴香醇 (2.5 当量),然后催化用四丁基硫酸氢铵和 50%氢氧化钠水溶液 (0.10M, 相对于异噁唑)。异相混合物搅拌 16h,其后用乙酸乙酯稀释。水层用乙酸乙酯再洗涤 2 次,其后合并有机层,用硫

酸钠干燥,真空浓缩,得到粗物质,使用快速硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/己烷),得到氨基甲酸酯 III-39,白色固体。 $[M+H]^+ = 382.9m/z$ 。活性:A

[1976] 实施例 321

[1977]

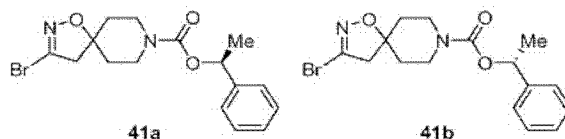


(III-40)

[1978] 使用与实施例 320 相似的步骤制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-40,除了使用 4-氯苄基醇代替茴香醇。 $[M+H]^+ = 388.8m/z$ 。活性:A

[1979] 实施例 322

[1980]



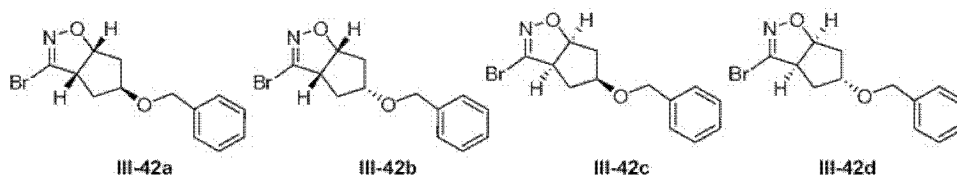
(III-41)

[1981] 使用与实施例 320 相似的步骤制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-41a 和 III-41b,除了使用外消旋仲苯乙基醇代替茴香醇。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 368.8m/z$ 。

[1982] 活性:A

[1983] 实施例 323

[1984]

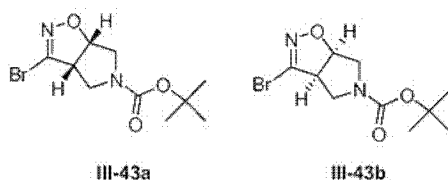


(III-42)

[1985] 将 3-环戊烯-1-醇(1.0 当量)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺中(0.80M,相对于醇),用 TBAI(0.10 当量)处理,然后用碎氢氧化钠(2.0 当量)处理。然后加入苄基溴(1.2 当量),反应在室温下搅拌 48h。然后反应用叔丁基甲基醚稀释,用稀 $Na_2S_2O_3$ 和盐水洗涤。然后,有机层用硫酸钠干燥,真空浓缩,得到粗物质,使用快速硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/己烷),得到目标环烯烃,为无色油。然后,使用方法 1 中示出的环加成步骤将该化合物转化成目标 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-42。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M-H] = 295.0m/z$ 。活性:B

[1986] 实施例 324

[1987]

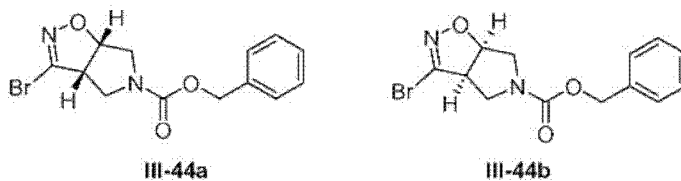


(III-43)

[1988] 使用方法 1 从 N-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯用 1 步制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-43a 和 III-43b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M-H] = 290.0m/z$ 。活性 :B

[1989] 实施例 325

[1990]

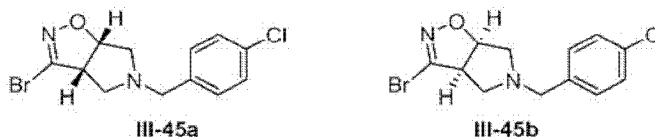


(III-44)

[1991] 将外消旋 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-43 溶解在三氟乙酸中 (0.20M, 相对于异噁唑), 在室温下搅拌 1h。然后, 真空除去溶剂, 粗残余物与甲苯共沸 (2×), 得到三氟乙酸盐, 白色固体, 溶解在二氯甲烷中 (0.05M, 相对于异噁唑), 其后加入三乙胺 (4.0 当量) 和氯甲酸苄酯 (1.25 当量)。反应搅拌 16h, 其后用乙酸乙酯稀释, 用稀 HCl、稀 NaOH、然后盐水洗涤。然后, 有机层用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到粗物质, 使用快速硅胶色谱法纯化 (乙酸乙酯 / 己烷), 得到氨基甲酸酯 III-44, 白色固体。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 324.6m/z$ 。活性 :A

[1992] 实施例 326

[1993]

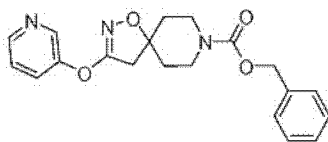


(III-45)

[1994] 将外消旋 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-43 溶解在三氟乙酸中 (0.20M, 相对于异噁唑), 在室温下搅拌 1h。然后, 真空除去溶剂, 粗残余物与甲苯共沸 (2×), 得到三氟乙酸盐, 白色固体, 然后溶解在二氯甲烷中 (0.06M, 相对于异噁唑), 其后加入三乙胺 (2.5 当量) 和 4-氯苯甲醛 (1.25 当量), 然后三乙氧基硼氢化钠 (1.5 当量)。反应搅拌 16h, 其后用乙酸乙酯稀释, 用稀 NaOH、然后盐水洗涤。然后, 有机层用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到粗物质, 使用快速硅胶色谱法纯化 (乙酸乙酯 / 己烷), 得到 N-苄基哌啶 III-45, 白色固体。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 316.6m/z$ 。活性 :C

[1995] 实施例 327

[1996]

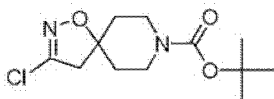


(III-46)

[1997] 使用方法 5 从化合物 III-18 和 3-羟基吡啶用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 III-46。[M+H]⁺ = 369.4m/z。活性 :A

[1998] 实施例 328

[1999]



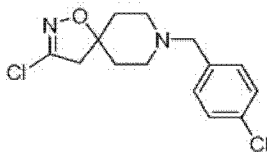
(III-47)

[2000] 使用方法 6 从 1-(叔丁氧基羰基)-4-哌啶酮形成烯烃,然后使用方法 2 的环加成,用 2 步制备 3-氯-4,5-二氢异噁唑 III-47,除了使用 N-氯琥珀酰胺代替 N-溴琥珀酰胺。

[M+H]⁺ = 274.9m/z。活性 :A

[2001] 实施例 329

[2002]

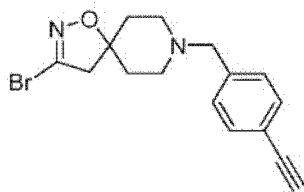


(III-48)

[2003] 使用与实施例 301 相似的步骤制备 3-氯-4,5-二氢异噁唑 III-48,除了使用 3-氯-4,5-二氢异噁唑 III-47 代替 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-9。[M+H]⁺ = 298.6m/z。活性 :A

[2004] 实施例 330

[2005]

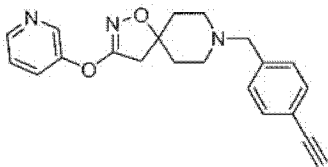


(III-49)

[2006] 使用与实施例 300 相似的步骤制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-49,除了使用 4-乙炔基甲醛代替苯甲醛。[M+H]⁺ = 335.1m/z。活性 :A

[2007] 实施例 331

[2008]

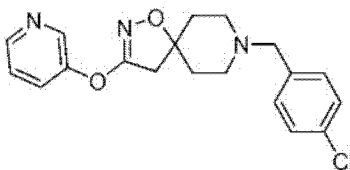


(III-50)

[2009] 使用方法 5 从化合物 III-49 和 3-羟基吡啶用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 III-50。[M+H]⁺ = 348.6m/z。活性 :A

[2010] 实施例 332

[2011]

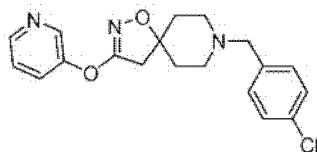


(III-51)

[2012] 使用方法 5 从化合物 III-20 和 3-羟基吡啶用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 III-51。[M-H] = 358.1m/z。活性 :A

[2013] 实施例 333

[2014]



(III-51)

[2015] 使用方法 5 从化合物 III-20 和 5-羟基嘧啶用 1 步制备 3-(嘧啶-5-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 III-52。[M+H]⁺ = 360.2m/z。活性 :A

[2016] 实施例 334

[2017]



III-53

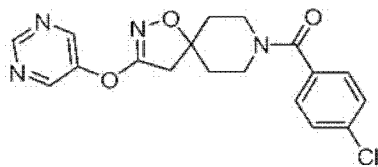
III-54

[2018] 使用方法 5 从化合物 III-9 和 5-羟基嘧啶合成 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 III-53, 用 3 步制备化合物 III-93-(嘧啶-5-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 III-54。然后, 使用与实施例 295 相似的步骤使化合物 III-53 脱保护, 然后使用与实施例 297 相似的步骤转化成目标产物 III-54, 除了使用氢化肉桂醛代替苯甲酰氯。

[2019] [M+H]⁺ = 367.6m/z。活性 :B

[2020] 实施例 335

[2021]

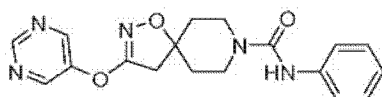


(III-55)

[2022] 使用与实施例 334 相似的步骤从化合物 III-9 用 3 步制备 3-(吡啶-5-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 III-55,除了使用 4-氯苯甲酰氯代替氢化肉桂醛。 $[M-H]^- = 372.9m/z$ 。活性:A

[2023] 实施例 336

[2024]



(III-56)

[2025] 使用与实施例 295 相似的条件从脱保护开始从化合物 III-53 用 2 步合成 3-(吡啶-5-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 III-56。然后,得到的三氟乙酸盐(1.0 当量)溶解在二氯甲烷中(0.11M,相对于异噁唑),其后加入苯基异氰酸酯(1.5 当量),然后吡啶(5.0 当量)。反应在室温下搅拌过夜,其后反应用过量水和二氯甲烷转移到分液漏斗中。有机层用饱和的碳酸氢钠洗涤(2×),用硫酸镁干燥,浓缩,得到白色固体,通过快速硅胶色谱法纯化(梯度乙酸乙酯/甲醇)。 $[M+H]^+ = 353.6m/z$ 。活性:C

[2026] 实施例 337

[2027]

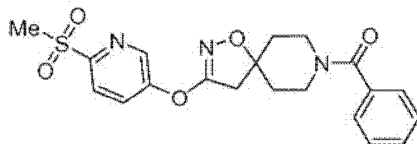


(III-57)

[2028] 使用与实施例 295 相似的条件从脱保护开始从化合物 III-53 用 2 步合成 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 III-57。然后,得到的三氟乙酸盐(1.0 当量)溶解在二氯甲烷中(0.11M,相对于异噁唑),其后加入 5,5,5-三氟戊酸(1.5 当量)、EDC(1.5 当量)和三乙胺(3.0 当量)。反应在室温下搅拌 14h,其后反应用过量水和二氯甲烷转移到分液漏斗中。有机层用饱和的碳酸氢钠洗涤(2×),用硫酸镁干燥,浓缩,得到白色固体,通过快速硅胶色谱法纯化(梯度乙酸乙酯/甲醇)。 $[M+H]^+ = 373.7m/z$ 。活性:C

[2029] 实施例 338

[2030]



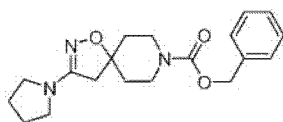
(III-58)

[2031] 根据以下步骤从化合物 III-16 用 3 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 III-58:使用方法 11 从 6-(甲硫基)吡啶-3-基硼酸制备 6-(甲硫基)吡啶-3-醇。

然后,使用方法 5 使 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 III-16 与 6-(甲硫基) 吡啶 -3- 醇反应。将得到的 3-(吡啶 -3- 基氧基)-4,5- 二氢异噁唑溶解在二氯甲烷中 (0.5M, 相对于异噁唑), 其后一次性地加入间氯过苯甲酸 (2.0 当量), 反应在室温下搅拌 1h。在通过 LC/MS 测定反应完成后, 反应用过量水和二氯甲烷转移到分液漏斗中。有机层用饱和的碳酸氢钠洗涤 (2×) 和用 1N NaOH 洗涤 (1×), 用硫酸镁干燥, 浓缩, 得到白色固体, 通过快速硅胶色谱法纯化 (梯度乙酸乙酯 / 甲醇)。[M+H]⁺ = 415.8m/z。活性 :B

[2032] 实施例 339

[2033]

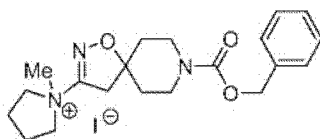


(III-59)

[2034] 根据以下步骤用 1 步制备 3-(吡咯烷 -1- 基)-4,5- 二氢异噁唑 III-59 : 将 3- 溴 -4,5- 二氢异噁唑 III-18 (1.0 当量) 溶解在正丁醇中 (0.64M), 然后加入吡咯烷 (1.2 当量) 和碳酸钠 (2.5 当量)。密封反应, 在油浴中加热到 120℃ 保持 18h, 其后冷却, 然后用过量水和叔丁基甲基醚转移到分液漏斗中。水层用叔丁基甲基醚洗涤 (2×), 合并有机层, 用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩, 得到橙色固体, 使用快速硅胶色谱法纯化 (梯度乙酸乙酯 / 己烷), 得到 III-59, 白色固体。[M+H]⁺ = 345.4m/z。活性 :C

[2035] 实施例 340

[2036]



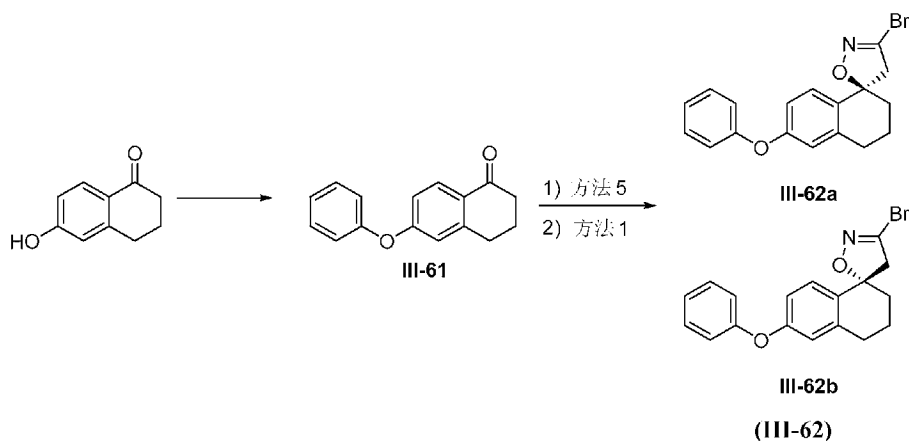
(III-60)

[2037] 根据以下步骤合成 1-(4,5- 二氢异噁唑 -3- 基)-1- 甲基吡咯烷碘鎓 III-60 : 将 3-(吡咯烷 -1- 基)-4,5- 二氢异噁唑 III-59 溶解在甲醇中 (0.044M), 然后加入碘甲烷 (0.022M)。反应放置 72h, 其后浓缩, 使用高压液相色谱法纯化 (0.1% 甲酸)。目标馏分冻干, 得到目标产物和一些杂质, 通过用己烷洗涤固体除去杂质。

[2038] 活性 :C

[2039] 实施例 341

[2040]

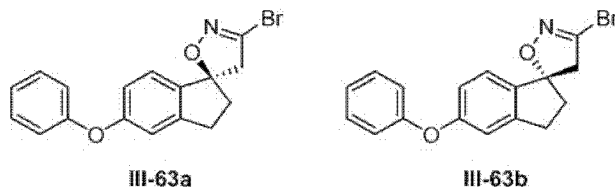


[2041] 根据以下步骤用 3 步合成 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-62a 和 III-62b: 将苯基硼酸 (2.0 当量) 悬浮在甲苯中 (0.23M, 相对于硼酸), 加热, 直到形成溶液。蒸发溶剂, 重复该过程。然后, 将得到的酸酐再溶解在二氯甲烷中 (0.23M)。加入 6-羟基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮 (1.0 当量)、三乙胺 (5.0 当量) 和乙酸铜 (0.95 当量), 密封反应, 在室温下搅拌 16h。然后, 混合物用过量二氯甲烷和水转移到分液漏斗中。然后, 有机层用水、稀氢氧化钠和盐水洗涤。有机层用硫酸钠干燥, 浓缩, 得到 III-61, 为棕色油, 使用方法 5、然后方法 1 直接转化成外消旋 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-62。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 359.5m/z。

[2042] 活性 :A

[2043] 实施例 342

[2044]

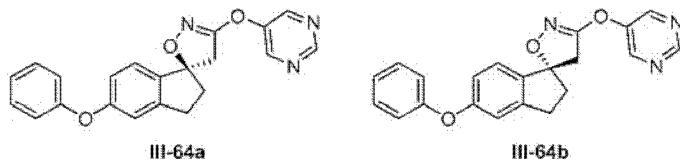


(III-63)

[2045] 使用与实施例 341 相似的步骤制备 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-63a 和 III-63b, 除了使用 5-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-酮代替 6-羟基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮第一步中的作为原料。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 343.7m/z。活性 :A

[2046] 实施例 343

[2047]



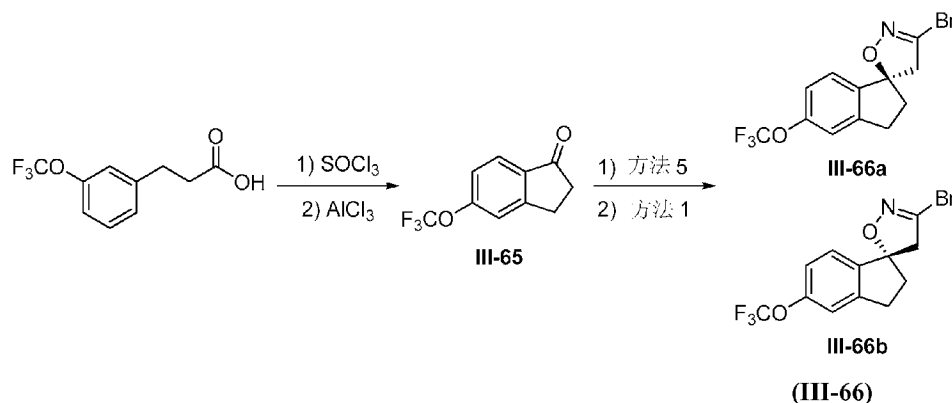
(III-64)

[2048] 使用方法 5 从外消旋化合物 III-63 和 5-羟基嘧啶用 1 步制备 3-(嘧啶-5-基氧)-4,5-二氢异噁唑 III-60a 和 III-60b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 361.2m/z。

[2049] 活性 :A

[2050] 实施例 344

[2051]

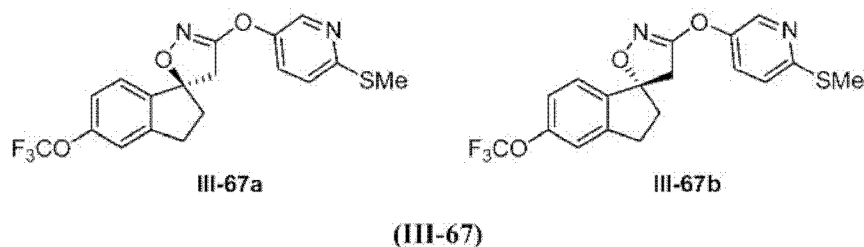


[2052] 根据以下步骤用 4 步合成 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-66a 和 III-66b: 将带有 10/30 温度计口的 250mL 圆底烧瓶装上搅拌杆、类似的温度计和 Allihn 冷凝管。加入 3-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙酸 (0.22mol, 1.0 当量), 溶解在亚硫酰氯中 (6.0 当量), 在油浴中回流 1h, 在此期间内温为 78-82℃ 保持 1 小时。此时, 冷凝管用短径头和带有干氯气流入口的温度计代替, 通过蒸馏除去挥发物。当蒸馏完成时, 将环己烷 (100mL) 加到反应锅中, 并按相同方式蒸馏出来, 得到产率可定量的目标酰氯, 为棕色油, 直接使用。然后, 2L 的 3 颈圆底烧瓶装上机械搅拌器、热电偶探针和 250-mL 压力平衡的滴液漏斗。加入三氯化铝 (0.233mol, 1.08 当量) 和二氯甲烷 (0.24M), 然后搅拌 45min, 尽可能地溶解。然后反应在冰浴中冷却至内温 < 2.5℃。通过加入漏斗在 15min 内加入酰氯 (1.0 当量, 0.215mol) 在 200ml 二氯甲烷中的溶液。加入完成后, 从浴中除去冰, 用室温水代替 (浴温 18℃), 反应再进行 2h, 此时通过 TLC 和 LC/MS 分析表明反应完成。然后, 反应混合物用冰 (500g)、然后水 (600mL) 处理, 其后混合物搅拌 1h, 直到全部固体溶解。分离各层, 水层用乙醚萃取 (350mL)。合并有机物, 用水 (250mL, 1×)、半饱和的碳酸氢钠 (250mL, 1×)、盐水 (250mL, 1×) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩, 得到产率可定量的 5-(三氟甲氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-酮 III-65, 为粉红色固体。然后, 使用方法 5、然后方法 1 将该物质直接转化成外消旋 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-66。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 335.6m/z。

[2053] 活性 :A

[2054] 实施例 345

[2055]

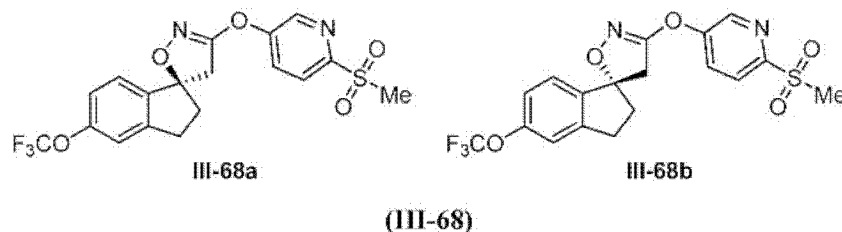


[2056] 在首先使用方法 11 从 6-(甲硫基)吡啶-3-基硼酸制备 6-(甲硫基)吡啶-3-醇后, 使用方法 5 从外消旋化合物 III-66 和 6-(甲硫基)吡啶-3-醇用 2 步制备 3-(吡

啉-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 III-67a 和 III-67b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 396.7m/z$ 。活性 :A

[2057] 实施例 346

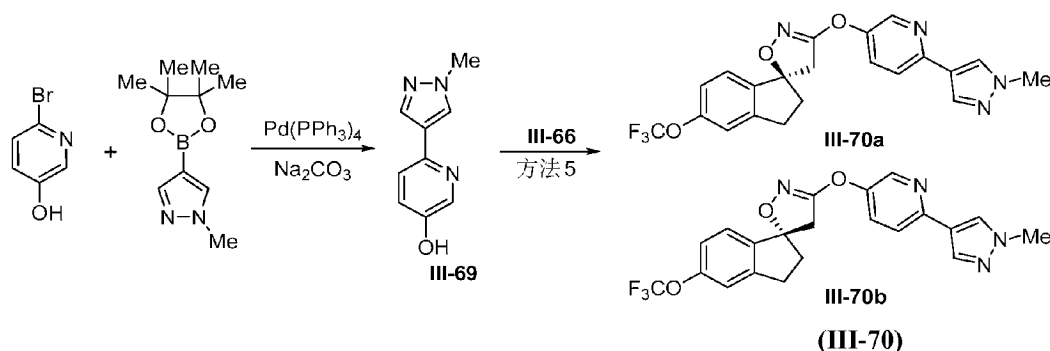
[2058]



[2059] 使用与实施例 338 类似的氧化条件从外消旋化合物 III-67 用 1 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 III-68a 和 III-68b。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如,参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 429.4m/z$ 。活性 :A

[2060] 实施例 347

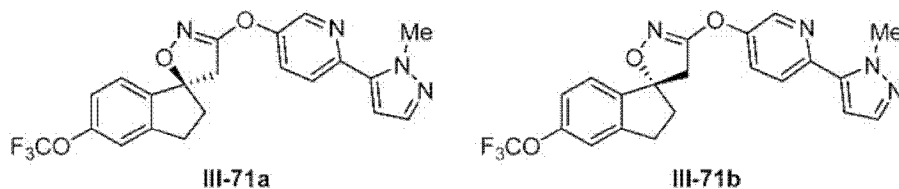
[2061]



[2062] 根据以下步骤用 2 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 III-70a 和 III-70b:将 6-溴吡啶-3-醇 (1.0 当量) 和碳酸钠 (10.0 当量) 加到微波小瓶中。加入甲苯、乙醇和水 (0.16M, 2 : 2 : 1v/v), 然后加入 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-吡啶 (1.5 当量)。混合物用氩气冲洗 15min, 然后加入四(三苯基膦)钯 (4mol%)。然后反应管用铝箔盖住, 在油浴中加热到 80℃ 保持 17h。冷却后, 反应用过量水和乙酸乙酯转移到分液漏斗中。然后, 有机层用水 (1×)、饱和的氯化铵 (1×) 和盐水 (1×) 洗涤。合并水层, 用乙酸乙酯洗涤 (1×)。然后, 合并有机层, 用硫酸钠干燥, 浓缩, 使用快速硅胶色谱法纯化 (梯度甲醇 / 二氯甲烷), 得到 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-3-醇 III-69, 白色固体。然后, 使用方法 5 使该化合物与外消旋 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-66 反应, 得到目标外消旋化合物 III-70。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。 $[M+H]^+ = 430.0m/z$ 。活性 :A

[2063] 实施例 348

[2064]

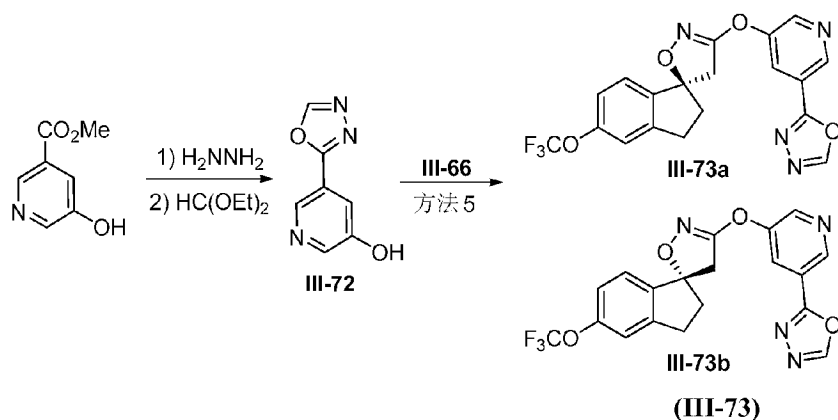


(III-71)

[2065] 使用与实施例 347 类似的步骤制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 III-71a 和 III-71b, 除了使用 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-吡唑代替 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1H-吡唑作为第一步中的硼酸酯。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 430.0m/z。活性 :A

[2066] 实施例 349

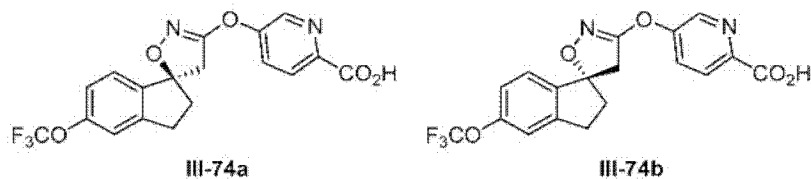
[2067]



[2068] 根据以下步骤用 3 步制备 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 III-73a 和 III-73b: 将 5-羟基烟酸甲酯 (1.0 当量) 溶解在甲醇中 (0.08M), 其后加入肼 (50 当量, 50 重量%, 水中), 反应搅拌 14h。然后, 反应混合物真空浓缩, 直接用于下一步。加入原甲酸三乙酯 (8.0 当量), 密封反应, 加热回流 14h。然后反应用过量乙酸乙酯和水转移到分液漏斗中。有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到粗物质, 使用快速硅胶色谱法纯化 (梯度甲醇/二氯甲烷), 得到目标噁二唑 III-72。然后, 使用方法 5 使该化合物与外消旋 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-66 反应, 得到目标外消旋化合物 III-73。这些化合物可以使用本领域已知的手性 HPLC 法分离。例如, 参见本文公开的手性 HPLC 法。[M+H]⁺ = 419.5m/z。活性 :A

[2069] 实施例 350

[2070]



(III-74)

[2071] 根据以下步骤用 2 步制备对映异构体 3-(吡啶-3-基氧基)-4,5-二氢异噁唑 III-74a 和 III-74b: 使用方法 5 使外消旋 3-溴-4,5-二氢异噁唑 III-66 与 5-羟基烟酸甲

酯反应。得到的酯(1.0当量)溶解在1:1四氢呋喃/水中(0.06M),加入氢氧化锂(8.0当量)。反应在室温下搅拌1h,其后在氮气流中除去四氢呋喃,剩余溶液用1N HCl酸化到 $\text{pH} < 2$,得到外消旋目标酸III-74,经真空过滤分离出白色固体。这些化合物可以使用本领域已知的手性HPLC法分离。例如,参见本文公开的手性HPLC法。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 395.5\text{m/z}$ 。活性:A

[2072] 实施例 351

[2073] 人类FAAH的抑制

[2074] 人类FAAH的制备:试验前一天,将COS-7细胞以1:5分到150mm×25mm细胞培养器皿(Corning Inc., Cat. No. 430599)中。根据FuGENE6转染试剂(Roche, 目录号11814443 001)要求,在30-40%汇合时进行瞬时转染。

[2075] 转染步骤:将FuGENE转染6试剂(45 μL)加到15mL圆锥管中的1410 μL 培养基(DMEM,无血清无青霉素/链霉素(pen/strep))中,并在室温下培养5分钟,随后添加FAAH质粒DNA(15 μg) (OriGene 目录号TC119221, Genbank 登记号NM_001441.1, 0.67 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$),且在室温下再培养15分钟。将所得溶液滴加到一个30-40%汇合的COS-7细胞的培养皿中。随后将COS-7细胞培养皿培养48小时。随后采集细胞。

[2076] 收集步骤:从培养皿中吸出培养基并用10mL PBS漂洗细胞。去除PBS并将3mL PBS加到培养皿中。刮擦培养皿以使细胞再悬浮,随后将细胞悬浮液收集到15mL圆锥管中。通过在台式离心机中以1200rpm离心5分钟使细胞成沉淀。去除PBS并在液氮中使细胞沉淀快速冷冻,在 -80°C 下存储。

[2077] COS-7细胞-FAAH的纯化:

[2078] (1) 分离:在冰上将瞬时转染的冷冻细胞沉淀解冻,并使其再悬浮于12.5mM Hepes pH 8.0、100mM NaCl、1mM EDTA(10mL/0.2g细胞沉淀)中。将所述沉淀用杜恩斯均质器均质化且随后超声处理,得到细胞提取物。随后以1000g离心细胞提取物以去除细胞碎片。将沉淀丢弃并将上清液以13,000g离心20分钟。沉淀含有结合膜的FAAH。将上清液丢弃并将沉淀再溶解。

[2079] (2) 再溶解:将所关注的部分(13,000g,膜部分)再悬浮于2.3mL再悬浮缓冲液(20mM Hepes pH 7.8、10% v/v 甘油、1mM EDTA、1% Triton X-100)中,将样本在冰上放置1小时,随后离心以去除任何颗粒状物质。将含有溶解的人类FAAH的上清液等分成数份并在液氮中快速冷冻,在 -80°C 下存储待用。

[2080] (3) 表征:通过布莱德福德分析(Bradford assay)测定蛋白浓度。

[2081] SDS凝胶和Western印迹法来确定FAAH的存在

[2082] FAAH活性分析

[2083] K_m 测定——96孔分析

[2084] 线性依赖性——96孔分析

[2085] 标准化合物 K_i 测定——384孔分析

[2086] 人类FAAH分析;试验方案:在FAAH反应缓冲液中制成0.1mg/mL的人类FAAH溶液,并将24 μL 吸入384孔板中。向其中加入1 μL 经DMSO储液3倍连续稀释的抑制剂。在室温下将FAAH溶液和抑制剂培养30分钟。通过加入25 μL 含有40 μM AMC花生四烯酰基酰胺的FAAH反应缓冲液来起始FAAH反应,得到浓度为0.05mg/mL的最终反应人类FAAH制

剂和浓度为 20 μM 的 AMC- 花生四烯酰基底物,反应体积为 50 μL 。在室温下使反应进行 4 小时。通过添加 25 μL 12 μM 的 α -酮基杂环 (Cayman Chemicals, 目录号 10435) 来终止反应。在 Envision 酶标仪上读取微量滴定板。

[2087] 以原始荧光为 y 轴且抑制剂浓度为 x 轴作图,得到剂量反应抑制曲线。将数据与单点竞争性抑制方程拟合,将人类酶的 K_m 分别选定为 12 μM 和 9 μM 。

[2088] 用于测定本发明的化合物抑制 FAAH 的其他分析包括:(1)Manjunath 等人, *Analytical Biochemistry* (2005) 343 :143-151 记载的与高通量筛选兼容的脂肪酸酰胺水解酶的基于荧光的分析;和 (2) 使用基于微粒体的荧光分析发现脂肪酸酰胺水解酶的抑制剂的高通量筛选。Wang 等人, *Biomolecular Screening* (2006) 1-9。

[2089] 实施例 352

[2090] FAAH 的丝氨酸 -241 与异噁唑啉之间形成共价络合物的证据

[2091] 用针对活性位点的不可逆抑制剂甲氧基花生四烯酰基氟代磷酸酯处理大鼠 FAAH 蛋白产生一种结晶结构,其中甲氧基花生四烯酰基磷酸酯与 Ser-241 侧链共价结合 (Bracey 等人, *Science* (2002) 298 :1793-1796)。

[2092] 根据此资料,假定本发明的异噁唑啉化合物与 Ser-241 的亲核侧链形成共价络合物。此假说与动力学数据相符,提出的结合涉及活性位点 Ser-241 对异噁唑啉亲电试剂的亲核攻击,导致从细胞质口除去离去基团,随后形成共价的酶-异噁唑啉加合物。活性的恢复随后将涉及脱酰反应,对于共价的酶-异噁唑啉加合物而言,即使存在脱酰反应,其也不能有效地发生。

[2093] 通过跳跃稀释方法进行活性的恢复实验,其涉及在表观 K_i 以下迅速稀释酶-抑制剂络合物 5 倍,并作为时间的函数测量活性。很少或没有酶活性在 2 小时内恢复,说明基本上不可逆转的抑制,或者非常缓慢的水解络合物,支持了上述假说。

[2094] 其他实施方案

[2095] 本领域技术人员将认识到,或能够仅使用常规试验确定本文所述的本发明具体实施方案的许多等同物。这些等同物也意图涵盖在所附权利要求书中。