

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780051123.6

[51] Int. Cl.

C07D 239/95 (2006.01)

C07D 471/14 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

[43] 公开日 2010年3月10日

[11] 公开号 CN 101668751A

[22] 申请日 2007.12.10

[21] 申请号 200780051123.6

[30] 优先权

[32] 2006.12.12 [33] US [31] 60/874,419

[86] 国际申请 PCT/US2007/025220 2007.12.10

[87] 国际公布 WO2008/073365 英 2008.6.19

[85] 进入国家阶段日期 2009.8.10

[71] 申请人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 朱昭宁 A·史丹佛 M·曼德

刘小翔

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张萍 李连涛

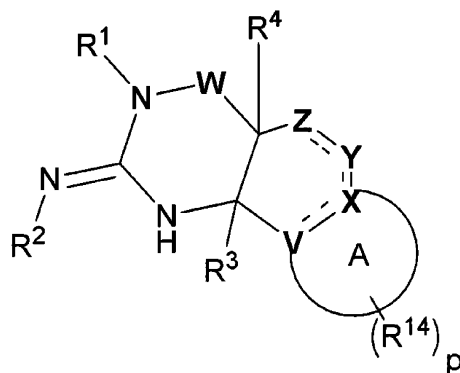
权利要求书 17 页 说明书 132 页

[54] 发明名称

天冬氨酰蛋白酶抑制剂

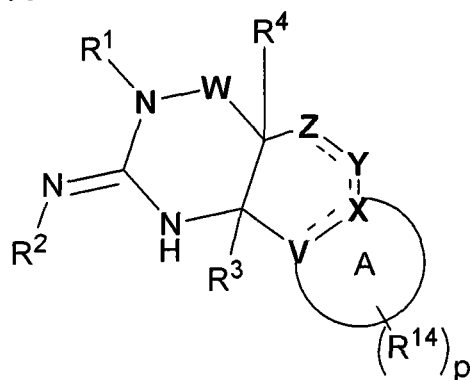
[57] 摘要

本发明公开式 I 化合物, 或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物, 式 I 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{14} 、V、W、X、Y、Z、p 及环 A 如说明书中所述。本发明也公开抑制天冬氨酰蛋白酶的方法, 具体来说, 是治疗心血管疾病、认知及神经变性疾病的方法。本发明还公开联合使用式 I 化合物与胆碱酯酶抑制剂或毒蕈碱 m_1 激动剂或 m_2 拮抗剂治疗认知或神经变性疾病的方法。



式 I

1. 具有结构式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物:



式(I)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 W 、 Z 、 Y 、 X 、 V 、 A 、 p 及每一个 R^{14} 彼此独立地选择且其中:

p 为 0 至 5 的整数;

式(I)中虚线(---)代表单键或双键;

环 A 与 V 和 X 一起形成单环或多环 4 至 12 元亚环烷基、亚环烯基、亚杂环烷基或亚杂环烯基, 其中所述亚杂环烷基或亚杂环烯基的一个或多个杂原子独立地选自: $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 和 $-N(R^5)-$;

或环 A 与 V 和 X 一起形成单环或多环 4 至 12 元亚芳基或亚杂芳基;

W 为 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-O-$;

X 为 $-N-$ 或 $-C(R^{30})-$, 条件是当 X 为 $-N-$ 时, Y 不能为 $-S-$;

Y 为 $-N(R^5)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$;

Z 为 键、 $-N(R^5)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$, 条件是当 Z 为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ 时, Y 不能为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$;

或 Z 和 Y 一起为 $-C=C-$ 、 $-N=C-$ 或 $-C=N-$;

或 X 和 Y 一起为 $-C=C-$ 、 $-N=C-$ 或 $-C=N-$;

V 是 $-C(R^{31})-$;

或 V 和 X 一起形成 $-C=C-$;

条件是在 V 、 X 、 Y 、 Z 和与 V 和 X 邻接的环 A 的环原子之间没有累积双键;

R^1 、 R^2 和 R^5 各自独立地选自：H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、杂芳基、 $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-C(=NR^{11})R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=C(R^8)_2$ 和 $-N(R^{11})(R^{12})$ ，条件为 R^1 和 R^5 不都选自 $-NO_2$ 、 $-N=C(R^8)_2$ 和 $-N(R^{11})(R^{12})$ ；

R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{6a} 和 R^7 各自独立地选自：H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、卤素、 $-CH_2-O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19})$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-SR^{19}$ 、 $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^8$ 、 $-N(R^{11})S(O)R^{10}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{10}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^9$ 和 $-C(=NOH)R^8$ ；

或 R^6 和 R^{6a} 基团与其所连接的碳一起形成羰基；

每个 R^8 独立地选自：H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、 $-OR^{15}$ 、

$-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$;

每个 R^{14} 独立地选自：键、H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、卤素、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{19})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$;

或两个 R^{14} 基团与其所连接的碳一起形成羰基;

每个 R^9 独立地选自：H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基和杂环烯基杂芳基;

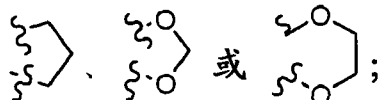
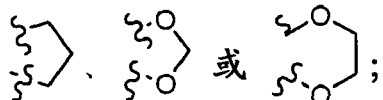
每个 R^{10} 独立地选自：H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基和 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$;

R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自：H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 和 $-CN$;

R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 各自独立地选自：H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、 R^{18} -烷基、 R^{18} -芳基烷基、 R^{18} -杂芳基烷基、 R^{18} -环烷基烷基、 R^{18} -杂环烷基烷基、 R^{18} -芳基环烷基烷基、 R^{18} -杂芳基环烷基烷基、 R^{18} -芳基杂环烷基烷基、 R^{18} -杂芳基杂环烷基烷基、 R^{18} -环烷基、 R^{18} -芳基环烷基、 R^{18} -杂芳基环烷基、 R^{18} -杂环烷基、 R^{18} -芳基杂环烷基、 R^{18} -杂芳基杂环烷基、 R^{18} -烯基、 R^{18} -芳基烯基、 R^{18} -环烯基、 R^{18} -芳基环烯基、 R^{18} -杂芳基环烯基、 R^{18} -杂环烯基、 R^{18} -芳基杂环烯基、 R^{18} -杂芳基杂环烯基、 R^{18} -炔基、 R^{18} -芳基炔基、 R^{18} -芳基、 R^{18} -环烷基芳基、 R^{18} -杂环烷基芳基、 R^{18} -环烯基芳基、 R^{18} -杂环烯基芳基、 R^{18} -杂芳基、 R^{18} -环烷基杂芳基、 R^{18} -杂环烷基杂芳基、 R^{18} -环烯基杂芳基和 R^{18} -杂环烯基杂芳基;

每个 R^{18} 独立地是独立选自以下的 1-5 个取代基：烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、

杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、HO-烷氧基烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、烷基-CN、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{SR}^{19}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{19}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{杂环烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{O}$ -杂环烷基、 $-\text{O}$ -环烷基烷基、 $-\text{O}$ -杂环烷基烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{芳基烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{芳基烷基})-(\text{杂芳基烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{烷基})$ 和 $-\text{N}(\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$;

或相邻碳上的两个 R^{18} 部分可连接在一起形成  或 

每个 R^{19} 独立地选自：烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基和杂环烯基杂芳基；

每个 R^{20} 独立地选自：卤素取代的芳基、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基和杂环烯基杂芳基；

且其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、

R^{13} 和 R^{14} 中的烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基各自独立地为未取代的或被 1 至 5 个 R^{21} 基团取代，其中每个 R^{21} 基团独立地选自：烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{烷基}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{15}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ ；

以及其中， R^{21} 中的烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基和杂环烯基杂芳基各自独立地为未取代的或被 1 至 5 个 R^{22} 基团取代，其中每个 R^{22} 基团独立地选自：

烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{烷基}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{烷基}-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$;

或在相邻碳上的两个 R^{21} 或两个 R^{22} 部分可连接在一起形成 



以及当 R^{21} 或 R^{22} 各自独立地选自： $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 和 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ ， R^{15} 和 R^{16} 一起可为 C_2 至 C_4 链，其中任一、二或三个环碳可被 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{N}(\text{H})-$ 置换， R^{15} 和 R^{16} 与其连接的原子一起形成被 1~5 个 R^{23} 任选取代的 5 至 7 元环；

每个 R^{23} 独立选自：烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳

基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、卤素、-CN、-OR²⁴、-C(O)R²⁴、-C(O)OR²⁴、-C(O)N(R²⁴)(R²⁵)、-SR²⁴、-S(O)N(R²⁴)(R²⁵)、-S(O)₂N(R²⁴)(R²⁵)、-C(=NOR²⁴)R²⁵、(O)(OR²⁴)(OR²⁵)、-N(R²⁴)(R²⁵)、-烷基-N(R²⁴)(R²⁵)、-N(R²⁴)C(O)R²⁵、-CH₂-N(R²⁴)C(O)R²⁵、-N(R²⁴)S(O)R²⁵、-N(R²⁴)S(O)₂R²⁵、-CH₂-N(R²⁴)S(O)₂R²⁵、-N(R²⁴)S(O)₂N(R²⁵)(R²⁶)、-N(R²⁴)S(O)N(R²⁵)(R²⁶)、-N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶)、-CH₂-N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶)、-N(R²⁴)C(O)OR²⁵、-CH₂-N(R²⁴)C(O)OR²⁵、-S(O)R²⁴和-S(O)₂R²⁴；以及其中R²³中的烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基和杂环烯基杂芳基各自独立地为未取代的或被1至5个R²⁷基团取代，其中每个R²⁷基团独立地选自：烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、卤素、-CF₃、-CN、-OR²⁴、-C(O)R²⁴、-C(O)OR²⁴、烷基-C(O)OR²⁴、-C(O)N(R²⁴)(R²⁵)、-SR²⁴、-S(O)N(R²⁴)(R²⁵)、-S(O)₂N(R²⁴)(R²⁵)、-C(=NOR²⁴)R²⁵、-P(O)(OR²⁴)(OR²⁵)、-N(R²⁴)(R²⁵)、-烷基-N(R²⁴)(R²⁵)、-N(R²⁴)C(O)R²⁵、-CH₂-N(R²⁴)C(O)R²⁵、-N(R²⁴)S(O)R²⁵、-N(R²⁴)S(O)₂R²⁵、-CH₂-N(R²⁴)S(O)₂R²⁵、-N(R²⁴)S(O)₂N(R²⁵)(R²⁶)、-N(R²⁴)S(O)N(R²⁵)(R²⁶)、-N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶)、-CH₂-N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶)、-N(R²⁴)C(O)OR²⁵、-CH₂-N(R²⁴)C(O)OR²⁵、-S(O)R²⁴和-S(O)₂R²⁴；

R²⁴、R²⁵及R²⁶各自独立地选自：H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、

环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、 R^{27} -烷基、 R^{27} -芳基烷基、 R^{27} -杂芳基烷基、 R^{27} -环烷基烷基、 R^{27} -杂环烷基烷基、 R^{27} -芳基环烷基烷基、 R^{27} -杂芳基环烷基烷基、 R^{27} -芳基杂环烷基烷基、 R^{27} -杂芳基杂环烷基烷基、 R^{27} -环烷基、 R^{27} -芳基环烷基、 R^{27} -杂芳基环烷基、 R^{27} -杂环烷基、 R^{27} -芳基杂环烷基、 R^{27} -杂芳基杂环烷基、 R^{27} -烯基、 R^{27} -芳基烯基、 R^{27} -环烯基、 R^{27} -芳基环烯基、 R^{27} -杂芳基环烯基、 R^{27} -杂环烯基、 R^{27} -芳基杂环烯基、 R^{27} -杂芳基杂环烯基、 R^{27} -炔基、 R^{27} -芳基炔基、 R^{27} -芳基、 R^{27} -环烷基芳基、 R^{27} -杂环烷基芳基、 R^{27} -环烯基芳基、 R^{27} -杂环烯基芳基、 R^{27} -杂芳基、 R^{27} -环烷基杂芳基、 R^{27} -杂环烷基杂芳基、 R^{27} -环烯基杂芳基及 R^{27} -杂环烯基杂芳基；

R^{27} 为 1-5 个取代基，各自独立地选自：烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、-NO₂、卤素、-CF₃、-CN、烷基-CN、-C(O)R²⁸、-C(O)OH、-C(O)OR²⁸、-C(O)NHR²⁹、-C(O)N(烷基)₂、-C(O)N(烷基)(芳基)、-C(O)N(烷基)(杂芳基)、-SR²⁸、-S(O)₂R²⁹、-S(O)NH₂、-S(O)NH(烷基)、-S(O)N(烷基)(烷基)、-S(O)NH(芳基)、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHR²⁸、-S(O)₂NH(芳基)、-S(O)₂NH(杂环烷基)、-S(O)₂N(烷基)₂、-S(O)₂N(烷基)(芳基)、-OH、-OR²⁹、-O-杂环烷基、-O-环烷基烷基、-O-杂环烷基烷基、-NH₂、-NHR²⁹、-N(烷基)₂、-N(芳基烷基)₂、-N(芳基烷基)(杂芳基烷基)、-NHC(O)R²⁹、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NH(烷基)、-NHC(O)N(烷基)(烷基)、-N(烷基)C(O)NH(烷基)、-N(烷基)C(O)N(烷基)(烷基)、-NHS(O)₂R²⁹、-NHS(O)₂NH(烷基)、-NHS(O)₂N(烷

基)(烷基)、-N(烷基)S(O)₂NH(烷基)和-N(烷基)S(O)₂N(烷基)(烷基);

每个 R²⁸ 独立地选自: 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基和杂环烯基杂芳基;

每个 R²⁹ 独立地选自: 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基和杂环烯基杂芳基;

每个 R³⁰ 独立地选自: H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、卤素、-CH₂-O-Si(R⁹)(R¹⁰)(R¹⁹)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-CN、-OR¹⁵、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-SR¹⁵、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-C(=NOR¹⁵)R¹⁶、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、-N(R¹⁵)(R¹⁶)、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)和-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶;

或两个 R³⁰ 基团与其连接的碳一起形成羰基;

和

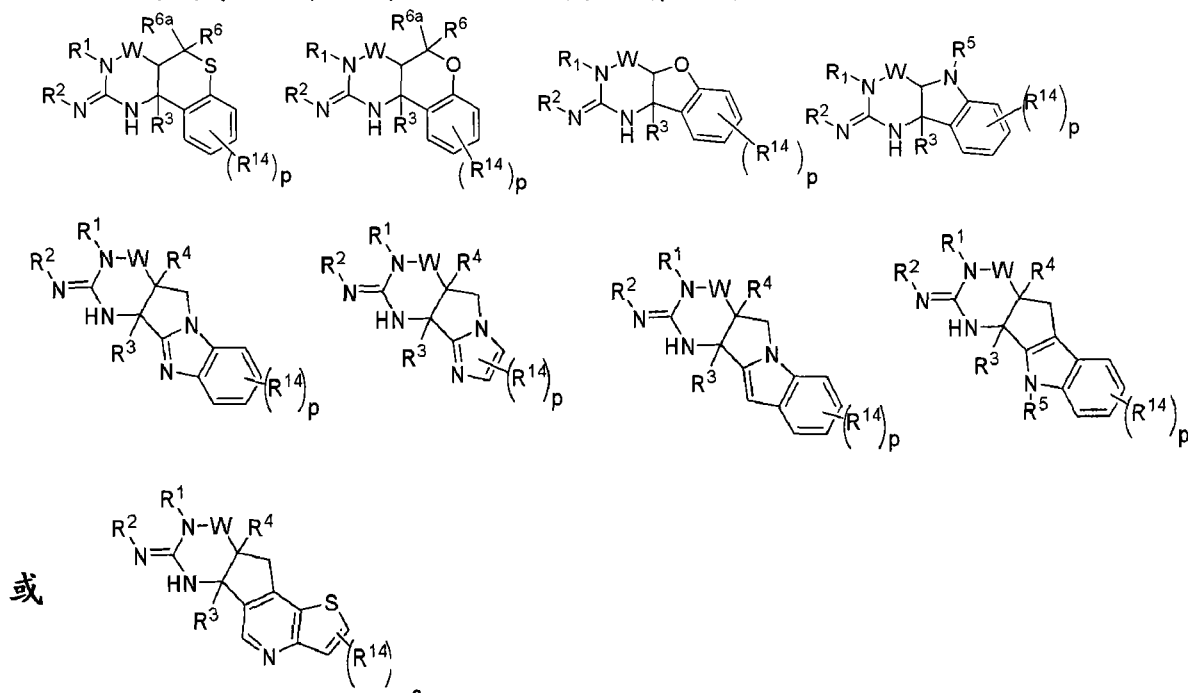
每个 R³¹ 独立地选自: H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、

杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、卤素、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{19})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 及 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$;

或 R^{31} 与相邻的环 A 的环原子或环杂原子(除 X 以外)形成双键;

或两个 R^{31} 基团与其连接的碳一起形成羰基。

2. 权利要求 1 所述的化合物, 其具有如下结构:



3. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 为烷基。

4. 权利要求 3 所述的化合物, 其中 R^1 为甲基。

5. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^2 为 H。

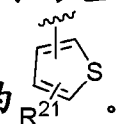
6. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^3 为 H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、

芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

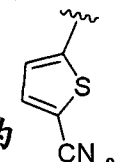
7. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、芳基烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

8. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基烯基、芳基炔基、芳基或杂芳基。

9. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^3 为杂芳基或芳基。

10. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^3 为 。

11. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^{21} 为 $-\text{CN}$ 。

12. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^3 为 。

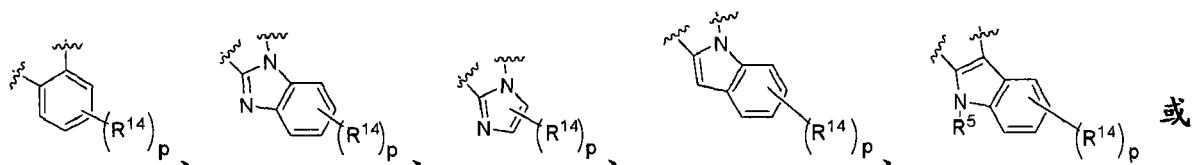
13. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 W 为 $\text{C}=\text{O}$

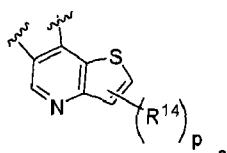
14. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^4 为 H、烷基或卤素。

15. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 Z 为键。

16. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 A 与 V 及 X 一起形成亚杂芳基或亚芳基。

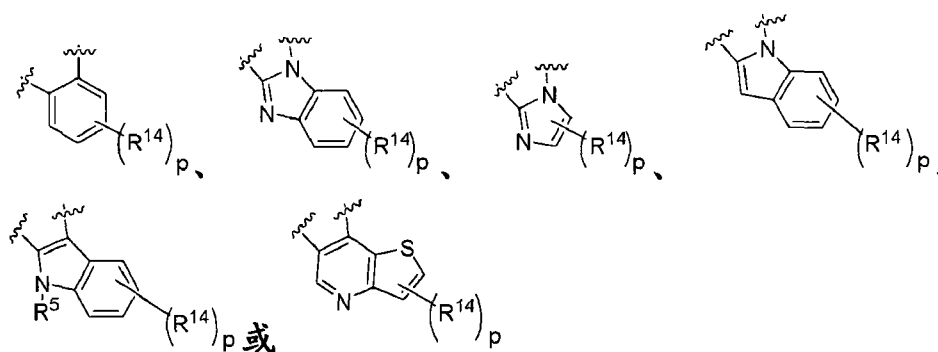
17. 权利要求 1 所述的化合物, 其中环 A 与 V 及 X 一起形成以下基团:





18. 权利要求17所述的化合物，其中 R^{14} 为烷基或卤素。
19. 权利要求1所述的化合物，其中 R^{14} 为甲基。
20. 权利要求1所述的化合物，其中 R^{14} 为F。
21. 权利要求1所述的化合物，其中X为碳或氮。
22. 权利要求1所述的化合物，其中Y为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 。
23. 权利要求1所述的化合物，其中 R^6 为H且 R^{6a} 为H。
24. 权利要求1所述的化合物，其中Z为键且Y为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 。
25. 权利要求1所述的化合物，其中Z为键；

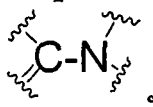
环A与V及X一起形成以下基团：



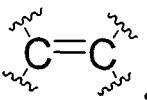
且Y为 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 。

26. 权利要求25所述的化合物，其中Y为 $-CH_2-$ 。

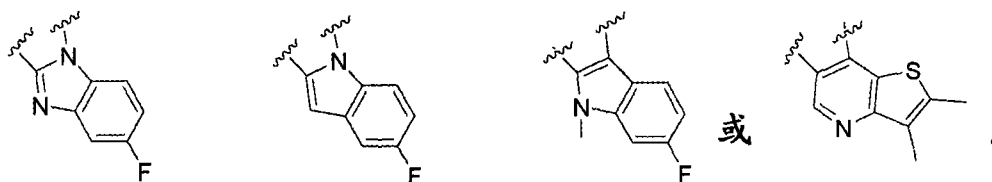
27. 权利要求1所述的化合物，其中V-X为



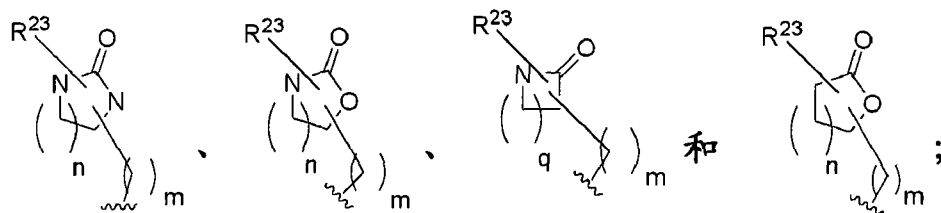
28. 权利要求1所述的化合物，其中V=X为



29. 权利要求1所述的化合物，其中A与V及X一起形成以下：

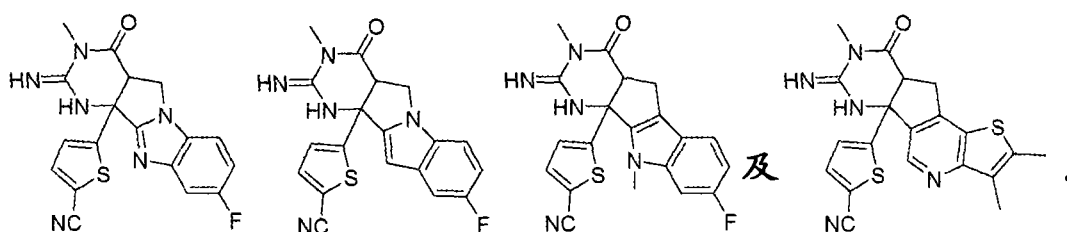


30. 权利要求1所述的化合物，其中 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 各自独立地选自：

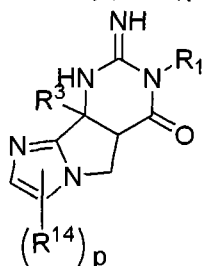


其中每个 R^{23} 独立地表示0至5个取代基，每个 m 独立地为0至6，每个 n 独立地为0至5，且每个 q 独立地为1至5。

31. 化合物，选自：

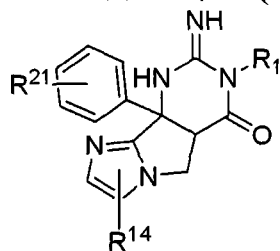


32. 权利要求1所述的化合物，其具有式(III.c.2)中所示的通式结构：



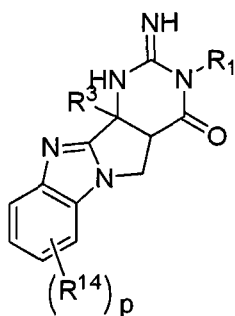
(III.c.2).

33. 权利要求1所述的化合物，其具有式(III.c.2A)中所示的通式结构：



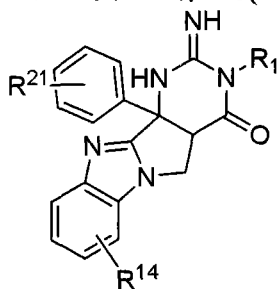
(III.c.2A).

34. 权利要求1所述的化合物，其具有式(III.c.2B)中所示的通式结构：



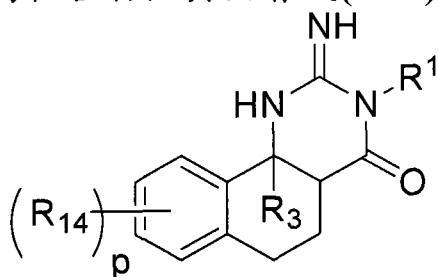
(III.c.2B).

35. 权利要求1所述的化合物, 其具有式(III.c.2B1)中所示的通式结构:



(III.c.2B1).

36. 权利要求1所述的化合物, 其具有式(IV.a)中所示的通式结构:



(IV.a).

37. 药物组合物, 其特征在于, 所述组合物包含有效量的根据权利要求1所述的化合物和药学上有效的载体。

38. 药物组合物, 其特征在于, 所述组合物包含有效量的根据权利要求32所述的化合物和药学上有效的载体。

39. 抑制天冬氨酰蛋白酶的方法, 其特征在于, 所述方法包括给予需要这种治疗的患者有效量的根据权利要求1所述的化合物。

40. 抑制天冬氨酰蛋白酶的方法, 其特征在于, 所述方法包括给予需要这种治疗的患者有效量的权利要求32所述的化合物。

41. 治疗心血管疾病、认知疾病和神经变性疾病的方法及抑制人类免疫缺陷病毒、疟原虫天冬氨酸蛋白酶、组织蛋白酶D及原虫酶的方法, 其特征在于, 所述方法包括给予需要这种治疗的患者有效量的权利要求1所述的

化合物。

42. 权利要求41所述的方法，其中治疗认知疾病或神经变性疾病。

43. 权利要求42所述的方法，其中治疗阿尔茨海默氏病。

44. 治疗心血管疾病、认知疾病和神经变性疾病的方法，其包括给予需要这种治疗的患者有效量的权利要求1所述的化合物。

45. 权利要求44所述的方法，其中认知疾病或神经变性疾病。

46. 权利要求45所述的方法，其中治疗阿尔茨海默氏病。

47. 抑制人免疫缺陷病毒、疟原虫天冬氨酸蛋白酶、组织蛋白酶D及原虫酶的方法，其包括给予需要这种治疗的患者有效量的权利要求1所述的化合物。

48. 药物组合物，其在药学上有效的载体中包含有效量的权利要求1所述的化合物和有效量的胆碱酯酶抑制剂或毒蕈碱 m_1 激动剂或 m_2 拮抗剂。

49. 药物组合物，其在药学上有效的载体中包含有效量的权利要求32的化合物和有效量的胆碱酯酶抑制剂或毒蕈碱 m_1 激动剂或 m_2 拮抗剂。

50. 治疗认知疾病或神经变性疾病的方法，其包括给予需要这种治疗的患者有效量的权利要求1所述的化合物与有效量的胆碱酯酶抑制剂的联合药物。

51. 权利要求50所述的方法，其中治疗阿尔茨海默氏病。

52. 治疗认知疾病或神经变性疾病的方法，其包括给予需要这种治疗的患者有效量的权利要求32所述的化合物与有效量的胆碱酯酶抑制剂。

53. 权利要求52所述的方法，其中治疗阿尔茨海默氏病。

54. 治疗认知疾病或神经变性疾病的方法，其包括给予需要这种治疗的患者有效量的权利要求1所述的化合物与有效量的 γ 分泌酶抑制剂、HMG-CoA还原酶抑制剂或非类固醇抗炎剂。

55. 权利要求54所述的方法，其中所述HMG-CoA还原酶抑制剂为阿伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀或罗苏伐他汀。

56. 权利要求54所述的方法，其中治疗阿尔茨海默氏病。

57. 权利要求54所述的方法，其中所述非类固醇抗炎剂为布洛芬、瑞力芬或萘普生。

58. 治疗认知疾病或神经变性疾病的方法，其包括给予需要这种治疗的患者有效量的权利要求32所述的化合物与有效量的 γ 分泌酶抑制剂、

HMG-CoA还原酶抑制剂或非类固醇抗炎剂的联合药物。

59. 权利要求58所述的方法,其中所述HMG-CoA还原酶抑制剂为阿伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀或罗苏伐他汀。

60. 权利要求58所述的方法,其中治疗阿尔茨海默氏病。

61. 权利要求58所述的方法,其中所述非类固醇抗炎药为布洛芬、瑞力芬或萘普生。

62. 药物组合物,其包含有效量的权利要求1所述的化合物和有效量的 γ 分泌酶抑制剂、HMG-CoA还原酶抑制剂或非类固醇抗炎药。

63. 药物组合物,其包含有效量的权利要求32所述的化合物和有效量的 γ 分泌酶抑制剂、HMG-CoA还原酶抑制剂或非类固醇抗炎药。

64. 治疗认知或神经变性疾病的方法,其包括给予需要这种治疗的患者有效量的至少一种权利要求1所述的化合物与有效量的一种或多种选自由胆碱酯酶抑制剂、毒蕈碱 m_1 激动剂或 m_2 拮抗剂、 γ 分泌酶抑制剂、HMG-CoA还原酶抑制剂及非类固醇抗炎剂药的化合物。

65. 治疗认知疾病或神经变性疾病的方法,其包括给予需要该治疗的患者有效量的至少一种权利要求32所述的化合物与有效量的一种或多种选自由胆碱酯酶抑制剂、毒蕈碱 m_1 激动剂或 m_2 拮抗剂、 γ 分泌酶抑制剂、HMG-CoA还原酶抑制剂及非类固醇抗炎药的化合物。

天冬氨酰蛋白酶抑制剂

发明领域

本发明涉及天冬氨酰蛋白酶抑制剂，包含所述化合物的药物组合物，及其在治疗心血管疾病、认知疾病与神经变性疾病中的用途，及其作为人免疫缺陷性病毒、疟原虫天冬氨酸蛋白酶(plasmepsin)、组织蛋白酶 D 和原虫酶抑制剂的用途。

背景技术

迄今已知许多天冬氨酸蛋白酶与病理症状有关，其包括胃蛋白酶 A 和 C、肾素、BACE、BACE 2、Napsin A 和组织蛋白酶 D。业已明确肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)在调节血压和流体电解质中的作用(Oparil, S, 等人, N Engl J Med 1974; 291:381-401/446-57)。八肽血管紧张素 II 是一种强效血管收缩剂和用于肾上腺醛甾酮释放的刺激剂，其由前体十肽血管紧张素 I 加工而成，所述前体十肽血管紧张素 I 又由血管紧张素原经肾素酶加工产生。还发现，血管紧张素 II 在血管平滑肌细胞生长、发炎、反应性氧物质产生及血栓症中起作用且影响动脉粥样化形成及血管损伤。临床上已熟知通过血管紧张素 I 转化的拮抗作用中断血管紧张素 II 产生的益处，且市场上存在许多 ACE 抑制剂药物。预期阻断血管紧张素原向血管紧张素 I 的早期转化，即肾素酶抑制，具有类似但不相同的作用。因为肾素是一种天冬氨酰蛋白酶，其唯一天然底物是血管紧张素原，所以人们相信通过抑制肾素来控制高血压及由血管紧张素 II 调节的相关症状将存在较少副作用。

另一种蛋白酶，组织蛋白酶 D，涉及溶酶体生物合成(lysosomal biogenesis)及蛋白靶向(protein targeting)，且也可能涉及抗原加工及肽片段的呈递。其已与包括阿尔茨海默氏病(Alzheimer's Disease)、结缔组织病、肌肉萎缩症及乳癌的许多疾病相关联。

阿尔茨海默氏病(AD)为最终致死的进行性神经变性疾病。疾病进展伴随着涉及记忆、推理、定向及判断的认知功能的逐渐丧失。包括混乱、抑郁和攻击行为的行为变化也表示疾病进程。认知和行为障碍被认为是由海马区和

大脑皮质中的神经元功能改变和神经元丧失所致。目前 AD 治疗为治标性治疗，其虽然改善认知及行为障碍，但并不阻止疾病进程。因此仍存在对终止疾病进程的 AD 治疗的未满足的医疗需要。

AD 的病理标志为细胞外 β 淀粉样蛋白(A β)斑块沉积和由异常磷酸化蛋白 τ (tau)构成的细胞内神经原纤维缠结。AD 患者在已知对记忆和认知很重要的大脑区域中出现特征性的 A β 沉积。相信 A β 是与认知和行为衰退相关的神经元细胞丧失和功能障碍的基本病因。淀粉样蛋白斑块主要由包含 40-42 个氨基酸残基的 A β 肽组成，其由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)加工而成。APP 通过多种不同蛋白酶活性加工而成。A β 肽经 β 分泌酶在对应于 A β N 末端的位置和经 γ 分泌酶活性在 C 末端裂解 APP 而产生。APP 也经 α 分泌酶活性裂解而产生分泌的、非淀粉样蛋白(non-amyloidogenic)生成片段，也称为可溶性 APP。

称为 BACE-1 的天冬氨酰蛋白酶已鉴定为负责 APP 在对应于 A β 肽 N 末端的位置裂解的 β 分泌酶活性。

越来越多的生化及遗传证据证明 A β 在 AD 病因学中起主要作用。举例而言，已证实 A β 在体外及当注入啮齿动物大脑中时对神经细胞具有毒性。此外已知早发型 AD 的遗传形式，其中存在 APP 明确突变或早老蛋白(presenilin)。所述突变增加 A β 的产生且被认为是 AD 的病因。

由于 A β 肽因 β 分泌酶活性而形成，因此抑制 BACE-1 将抑制 A β 肽形成。因此抑制 BACE-1 是一种用于治疗 AD 及其他由 A β 斑块沉积所引起或与之相关的认知疾病及神经变性疾病的治疗方法。

青光眼是世界上失明的主要病因，为另一神经变性疾病的实施例，其中 A β 可能起致病作用。青光眼通常与眼内压(intraocular pressure, IOP)增加有关。众所周知 IOP 升高会引起对视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)不可逆的破坏。然而，在具有正常化 IOP 的患者中青光眼损伤的存在已使增长的研究集中在对调节 IOP 策略的替代性策略上。最近证据显示，与阿尔茨海默氏病相关的靶向 A β 沉积可能提供青光眼治疗的治疗方法。举例而言，Guo 等人报导了来自青光眼动物(大鼠)模型的证据，证明 A β 与 RGC 中青光眼诱发的细胞凋亡有关，且证实使用 β 分泌酶抑制剂及靶向 A β 路径的多个阶段的其他试剂提高利用神经保护方法治疗青光眼的可能性。Guo 等人，PNAS，第 104 卷，第 33 期，第 13444-13449 页，2007 年 8 月。

$A\beta$ 也被认为在经诊断可能患有阿尔茨海默氏病、帕金森氏症及唐氏综合征的患者的受损嗅觉功能中起致病作用。Getchell 等人, *Neurobiology of Aging*, 24 (2003) 663-673。Bacon 等人, *Ann NY Acad Sci* 2002; 855:723-31。Crino 等人, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:655-61。Davies 等人, *Neurobiol Aging* 1993;14:353-7。Devan 和等人, *Am J Psychiatr* 2000; 157:1399-405。Doty 等人, *Brain Res Bull* 1987; 18:597-600。

人免疫缺陷病毒(HIV)是获得性免疫缺陷综合征的病原体。临床上已证明作为 HIV 天冬氨酸蛋白酶抑制剂的化合物(如茚地那韦(indinavir)、利托那韦(ritonavir)及沙奎那韦(saquinavir))使得病毒负荷降低。因而, 预期本文所述化合物可用于治疗 AIDS。传统上, 研究人员的主要目的是 HIV-1 蛋白酶, 其为一种与肾素有关的天冬氨酸蛋白酶。

此外, 人 T 细胞白血病病毒 I 型(HTLV-I) 是一种人反转录病毒, 其在临床上与成人 T 细胞白血病及其他慢性疾病相关。如同其他反转录病毒, HTLV-I 需要天冬氨酸蛋白酶加工病毒前体蛋白来产生成熟病毒体(virion)。这使得该蛋白酶成为抑制剂设计时的吸引人的目标。(Moore 等人, *Purification of HTLV-I Protease and Synthesis of Inhibitors for the treatment of HTLV-I Infection 55th Southeast Regional Meeting of the American Chemical Society, Atlanta, GA, US 11 月 16-19 日, 2003 (2003), 1073. CODEN; 69EUCH Conference, AN 2004:137641 CAPLUS*)。

疟原虫天冬氨酸蛋白酶(plasmepsin)是疟原虫的必需天冬氨酸蛋白酶。抑制天冬氨酸蛋白酶—疟原虫天冬氨酸蛋白酶(特别是 I、II、IV 及 HAP)的化合物正被开发用于治疗疟疾。(Freire 等, WO 2002074719; Na Byoung-Kuk 等, *Aspartic proteases of Plasmodium vivax are highly conserved in wild isolates (间日疟原虫的天冬氨酸蛋白酶在野生分离株中高度保守)*, *Korean Journal of Parasitology* (2004 年 6 月), 42(2) 61-6, 期刊代码: 9435800)。而且, 用于靶向天冬氨酸蛋白酶—疟原虫天冬氨酸蛋白酶(例如 I、II、IV 和 HAP)的化合物已用于杀灭疟原虫, 由此治疗受其困扰的患者。

作为天冬氨酸蛋白酶抑制剂的化合物在例如 2004 年 12 月 13 日申请的 USSN 11/010,772 及 2006 年 6 月 12 日申请的 USSN 11/451,541 中描述, 这些专利通过引用并入本文中。

通过引用并入本文中的 WO/9304047 描述具有喹唑啉-2-(硫)酮 (quinazolin-2-(thi)one)核的化合物。所述文献宣称其中所述化合物为 HIV 反转录酶抑制剂。

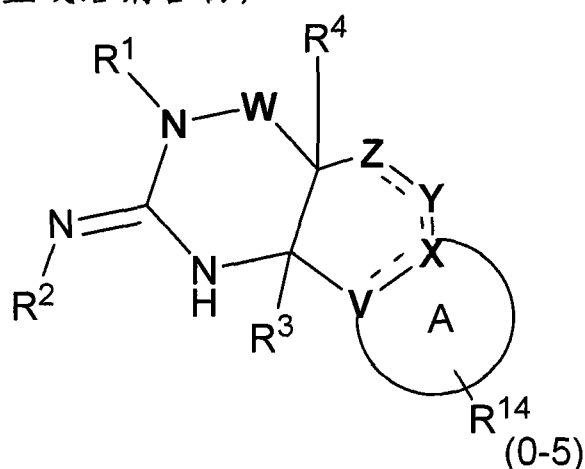
通过引用并入本文中的美国公开号 US 2005/0282826 A1 描述二苯基咪唑并嘧啶或-咪唑胺，据称其有用于治疗性治疗、预防或改善患者体内以 β 淀粉样蛋白沉积或 β 淀粉样蛋白含量增加为特征的疾病或病症。所述文献中提及的疾病病况包括阿尔茨海默氏病、轻度认知损伤、唐氏综合征、遗传性脑出血并发 Dutch 型淀粉样变性病、脑血管淀粉样变及退行性痴呆。

通过引用并入本文中的美国公开号 US 2005/0282825 A1 描述氨基-5,5-二苯基咪唑酮，据称其有用于治疗、预防或改善患者体内以 β 淀粉样蛋白沉积或 β 淀粉样蛋白含量增加为特征的疾病或病症。所述文献中提及的疾病病况包括阿尔茨海默氏病、轻度认知损伤、唐氏综合征、遗传性脑出血并发 Dutch 型淀粉样变性病、脑血管淀粉样变及退行性痴呆。

公开有用于治疗阿尔茨海默氏病的化合物的其他出版包括 WO 2006/044492，其公开据称为 β 分泌酶抑制剂的螺哌啶化合物，以及 WO 2006/041404，其公开据称有用于治疗或预防 $A\beta$ 相关病变的取代的氨基化合物。两个文献均通过引用并入。

发明概述

本发明涉及具有以下结构式的化合物或者其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物，



其中，式 I 中的虚线 (====)代表单键或双键；

环 A 与 V 和 X 一起形成单环或多环 4 至 12 元亚环烷基(cycloalkylene)。

环亚烯基 (cycloalkenylene)、杂亚环烷基 (heterocycloalkylene) 或杂环亚烯基 (heterocycloalkenylene), 其中所述杂亚环烷基或杂环亚烯基的杂原子独立地选自: $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_{1-2}-$ 和 $-N(R^5)-$;

或环 A 与 V 和 X 一起形成单环或多环 4 至 12 元亚芳基或亚杂芳基 (heteroarylene);

W 是 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-O-$;

X 是 $-N-$ 或 $-C(R^{14})-$, 条件是当 X 是 $-N-$ 时, Y 不能是 $-S-$;

Y 是 $-N(R^5)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$;

Z 是键、 $-N(R^5)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^6)(R^{6a})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$, 条件是当 Z 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ 时, Y 不能为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$;

或 Z 和 Y 一起为 $-C=C-$ 、 $-N=C-$ 或 $-C=N-$;

或 X 和 Y 一起为 $-C=C-$ 、 $-N=C-$ 或 $-C=N-$;

V 是 $-C(R^{14})-$;

或 V 和 X 一起形成 $-C=C-$;

条件是在 V、X、Y、Z 和与 V 和 X 邻接的环 A 的环原子之间没有累积双键;

R^1 、 R^2 和 R^5 独立地选自: H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、 $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-C(=NR^{11})R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=C(R^8)_2$ 和 $-N(R^{11})(R^{12})$, 条件为 R^1 和 R^5 不都选自 $-NO_2$ 、 $-N=C(R^8)_2$ 和 $-N(R^{11})(R^{12})$;

R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{6a} 和 R^7 独立地选自: H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、

炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、卤素、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{19})$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$ 、 $-\text{SR}^{19}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 和 $-\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^8$;

或 R^6 和 R^{6a} 基团与其所连接的碳一起形成羰基;

R^8 独立地选自: H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$;

R^{14} 是 H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、卤素、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{19})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$;

或两个 R^{14} 基团与其所连接的碳一起形成羰基;

R^9 独立地选自: H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂

环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基和杂环烯基杂芳基；

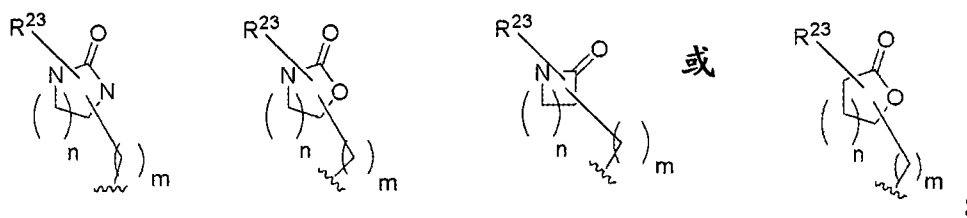
R^{10} 独立地选自：H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基和 $-N(R^{15})(R^{16})$ ；

R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自：H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 和 $-CN$ ；

R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立地选自：H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、 R^{18} -烷基、 R^{18} -芳基烷基、 R^{18} -杂芳基烷基、 R^{18} -环烷基烷基、 R^{18} -杂环烷基

烷基、 R^{18} -芳基环烷基烷基、 R^{18} -杂芳基环烷基烷基、 R^{18} -芳基杂环烷基烷基、 R^{18} -杂芳基杂环烷基烷基、 R^{18} -环烷基、 R^{18} -芳基环烷基、 R^{18} -杂芳基环烷基、 R^{18} -杂环烷基、 R^{18} -芳基杂环烷基、 R^{18} -杂芳基杂环烷基、 R^{18} -烯基、 R^{18} -芳基烯基、 R^{18} -环烯基、 R^{18} -芳基环烯基、 R^{18} -杂芳基环烯基、 R^{18} -杂环烯基、 R^{18} -芳基杂环烯基、 R^{18} -杂芳基杂环烯基、 R^{18} -炔基、 R^{18} -芳基炔基、 R^{18} -芳基、 R^{18} -环烷基芳基、 R^{18} -杂环烷基芳基、 R^{18} -环烯基芳基、 R^{18} -杂环烯基芳基、 R^{18} -杂芳基、 R^{18} -环烷基杂芳基、 R^{18} -杂环烷基杂芳基、 R^{18} -环烯基杂芳基和 R^{18} -杂环烯基杂芳基；或

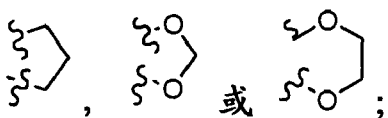
R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 为



其中 R^{23} 表示 0 至 5 个取代基, m 为 0 至 6 和 n 为 0 至 5;

R^{18} 是独立地选自以下 1-5 个取代基: 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 HO -烷氧基烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、烷基- CN 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{SR}^{19}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{19}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{杂环烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{O}$ -杂环烷基、 $-\text{O}$ -环烷基烷基、 $-\text{O}$ -杂环烷基烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{芳基烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{芳基烷基})(\text{杂芳基烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{烷基})$ 和

-N(烷基)S(O)₂N(烷基)(烷基);

或相邻碳上的两个 R¹⁸ 部分可连接在一起形成  , 或


R¹⁹ 是 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基或杂环烯基杂芳基;

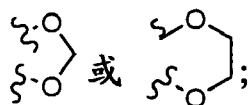
R²⁰ 是 卤素取代的芳基、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基或杂环烯基杂芳基;

以及其中, R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R^{6a}、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 中的烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基各自独立地为未取代的, 或被 1 至 5 个 R²¹ 基团取代, 所述 R²¹ 基团独立地选自: 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基

烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{烷基}-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{15}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$;

以及其中， R^{21} 中的烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基和杂环烯基杂芳基各自独立地为未取代的，或被 1 至 5 个 R^{22} 基团取代，所述 R^{22} 基团独立地选自：烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{烷基}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{烷基}-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$;

或在相邻碳上的两个 R^{21} 或两个 R^{22} 部分可连接在一起形成 



以及当 R^{21} 或 R^{22} 选自： $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-\text{CH}_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-\text{CH}_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 和 $-\text{CH}_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ ， R^{15} 和 R^{16} 一起可为 C_2 至 C_4 链，其中任一、二或三个环碳可被 $-C(O)-$ 或 $-N(H)-$ 取代， R^{15} 和 R^{16} 与其连接的原子一起形成被 R^{23} 任选取代的 5 至 7 元环；

R^{23} 是独立选自以下 1 至 5 个基团：烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、杂芳基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{24}$ 、 $-C(O)R^{24}$ 、 $-C(O)OR^{24}$ 、 $-C(O)N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-\text{SR}^{24}$ 、 $-\text{S(O)}N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-\text{S(O)}_2N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-C(=NOR^{24})R^{25}$ 、 $-\text{P(O)}(\text{OR}^{24})(\text{OR}^{25})$ 、 $-N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-\text{烷基}-N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ 、 $-\text{CH}_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$ 、 $-N(R^{24})S(O)R^{25}$ 、 $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ 、 $-\text{CH}_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ 、 $-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$ 、 $-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$ 、 $-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$ 、 $-\text{CH}_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$ 、 $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ 、 $-\text{CH}_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ 、 $-\text{S(O)}R^{24}$ 和 $-\text{S(O)}_2R^{24}$ ；以及其中 R^{23} 中的烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基及杂环烯基杂芳基

各自独立地为未取代的,或被1至5个独立地选自以下的 R^{27} 基团取代:烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{24}$ 、 $-C(O)R^{24}$ 、 $-C(O)OR^{24}$ 、烷基 $-C(O)OR^{24}$ 、 $-C(O)N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-SR^{24}$ 、 $-S(O)N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-C(=NOR^{24})R^{25}$ 、 $-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$ 、 $-N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ 、 $-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$ 、 $-N(R^{24})S(O)R^{25}$ 、 $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ 、 $-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ 、 $-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$ 、 $-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$ 、 $-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$ 、 $-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$ 、 $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ 、 $-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ 、 $-S(O)R^{24}$ 及 $-S(O)_2R^{24}$;

R^{24} 、 R^{25} 及 R^{26} 独立地选自: H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、 R^{27} -烷基、 R^{27} -芳基烷基、 R^{27} -杂芳基烷基、 R^{27} -环烷基烷基、 R^{27} -杂环烷基烷基、 R^{27} -芳基环烷基烷基、 R^{27} -杂芳基环烷基烷基、 R^{27} -芳基杂环烷基烷基、 R^{27} -杂芳基杂环烷基烷基、 R^{27} -环烷基、 R^{27} -芳基环烷基、 R^{27} -杂芳基环烷基、 R^{27} -杂环烷基、 R^{27} -芳基杂环烷基、 R^{27} -杂芳基杂环烷基、 R^{27} -烯基、 R^{27} -芳基烯基、 R^{27} -环烯基、 R^{27} -芳基环烯基、 R^{27} -杂芳基环烯基、 R^{27} -杂环烯基、 R^{27} -芳基杂环烯基、 R^{27} -杂芳基杂环烯基、 R^{27} -炔基、 R^{27} -芳基炔基、 R^{27} -芳基、 R^{27} -环烷基芳基、 R^{27} -杂环烷基芳基、 R^{27} -环烯基芳基、 R^{27} -杂环烯基芳基、 R^{27} -杂芳基、 R^{27} -环烷基杂芳基、 R^{27} -杂环烷基杂芳基、 R^{27} -环烯基杂芳基及 R^{27} -杂环烯基杂芳基;

R^{27} 为独立地选自以下的 1-5 个取代基：烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、烷基- CN 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{29}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{SR}^{28}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{29}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{28}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{杂环烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{29}$ 、 $-\text{O}$ -杂环烷基、 $-\text{O}$ -环烷基烷基、 $-\text{O}$ -杂环烷基烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{29}$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{芳基烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{芳基烷基})(\text{杂芳基烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{29}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{29}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{烷基})$ 及 $-\text{N}(\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ ；

R^{28} 为烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基或杂环烯基杂芳基；

和

R^{29} 为烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、

杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基或杂环烯基杂芳基。

在另一实施方式中，本发明提供药物组合物，其包括至少一种式 I 化合物及药学上可接受的载体。

在另一实施方式中，本发明提供抑制天冬氨酰蛋白酶的方法，其包括给予需要这种治疗的患者至少一种式 I 化合物。

在另一实施方式中，本发明提供抑制天冬氨酰蛋白酶沉积和/或累积的方法，其包括给予需要这种治疗的患者至少一种式 I 化合物。

在另一实施方式中，本发明提供抑制 A β 斑块沉积和/或累积的方法，其包括给予需要这种治疗的患者至少一种式 I 化合物。

在其它非限制性实施方式中，本发明提供：治疗诸如高血压、肾衰竭、充血性心脏衰竭的心血管疾病之类或通过抑制肾素而调节的其它疾病的方法；治疗人类免疫缺陷病毒的方法；治疗诸如阿尔茨海默氏病、青光眼及/或嗅觉功能减弱的认知疾病或神经变性疾病的方法；抑制疟原虫天冬氨酸蛋白酶 I 和 II 用以治疗疟疾的方法；抑制组织蛋白酶 D 用以治疗阿尔茨海默氏病、乳腺癌和/或卵巢癌的方法；以及抑制原虫酶(例如抑制恶性疟原虫 (*plasmodium falciparum*))用以治疗真菌感染的方法。这些治疗方法独立地包括给予需要这种治疗的患者至少一种式 I 化合物(或其立体异构体、互变异构体或药学上的盐和/或溶剂合物)。具体来说，本发明包含治疗阿尔茨海默氏病的方法，其包括给予需要这种治疗的患者至少一种式 I 化合物。

在另一实施方式中，本发明提供治疗阿尔茨海默氏病的方法，其包括给予需要这种治疗的患者至少一种式 I 化合物与胆碱酯酶抑制剂或毒蕈碱 m₁ 激动剂或 m₂ 拮抗剂的联合药物。

在另一实施方式中，本发明提供抑制视网膜神经节细胞的细胞凋亡的方法及治疗或预防青光眼的方法，其包括向需要这种治疗的患者单独给予至少一种式 I 化合物或联合给予至少一种式 I 化合物和一种或多种其它活性剂。此类其它药剂包括但不限于 β 淀粉样蛋白抗体、刚果红(Congo Red)及降眼内压药剂。

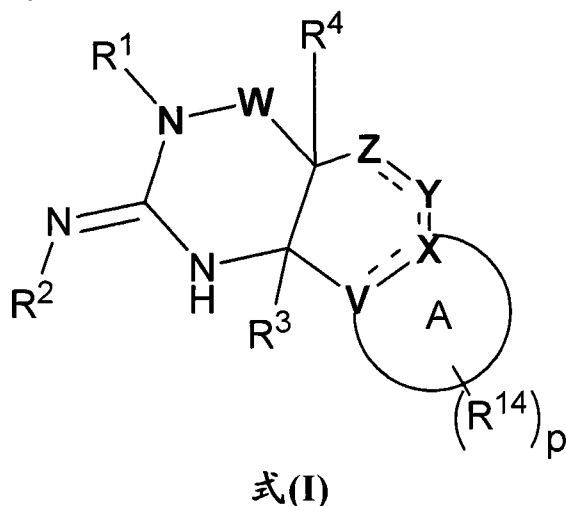
在另一实施方式中，本发明提供治疗青光眼的方法，其包括向需要这种治疗的患者单独给予至少一种式 I 化合物或联合给予至少一种式 I 化合物和一种或多种其它活性剂。此类其它药剂包括但不限于 β 淀粉样蛋白抗体、刚果红及降眼内压药剂。

在另一实施方式中，本发明提供试剂盒，其包含在单一包装的独立容器中的联合使用的药物组合物，其中一个容器容纳药学上可接受的载体中的式 I 化合物，第二个容器容纳药学上可接受的载体中的胆碱酯酶抑制剂或毒蕈碱 m_1 激动剂或 m_2 拮抗剂，其联合用量为治疗本文所述的一种或多种疾病或病症(例如认知疾病或神经变性疾病，如阿尔茨海默氏病)的有效量。

发明详述：

除非另有说明，否则，应当了解二价基团为自左向右读取。

本发明涉及具有结构式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体，或药学上可接受的盐或溶剂合物，



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、W、Z、Y、X、V、A、p 及每一个 R^{14} 彼此独立地选择，且其中：

p 为 0 至 5 的整数；

式(I)中的虚线(=)表示单键或双键；

环 A 与 V 及 X 一起形成单环或多环 4 至 12 元亚环烷基、亚环烯基、杂亚环烷基或杂亚环烯基，其中所述杂亚环烷基或杂亚环烯基的一个或多个杂原子独立地选自：-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-及-N(R^5)-；

或环 A 与 V 及 X 一起形成单环或多环 4 至 12 元亚芳基或亚杂芳基；

W 为 -S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-或-O-；

X 为 -N-或-C(R^{30})-，条件为当 X 为 -N-时，Y 不能为 -S-；

Y 为 -N(R^5)-、-O-、-S-、-C(R^6)(R^{6a})-、-C(O)-、-S(O)-或-S(O)₂-；

Z 为键、-N(R^5)-、-O-、-S-、-C(R^6)(R^{6a})-、-C(O)-、-S(O)-或-S(O)₂-，

条件为当Z为-O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂时, Y不能为-O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-;

或Z与Y一起为-C=C-、-N=C-或-C=N-;

或X与Y一起为-C=C-、-N=C-或-C=N-;

V为-C(R³¹)-;

或V与X一起形成-C=C-;

条件为在V、X、Y、Z和与V及X邻接的环A环原子之间没有累积双键;

R¹、R²和R⁵中的每一个独立地选自: H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、-OR¹⁵、-CN、-C(=NR¹¹)R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁹、-S(O)R¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、-C(O)N(R¹¹)(R¹²)、-S(O)N(R¹¹)(R¹²)、-S(O)₂N(R¹¹)(R¹²)、-NO₂、-N=C(R⁸)₂和-N(R¹¹)(R¹²), 条件为R¹及R⁵不都选自-NO₂、-N=C(R⁸)₂及-N(R¹¹)(R¹²);

R³、R⁴、R⁶、R^{6a}及R⁷中的每一个独立地选自: H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、卤素、-CH₂-O-Si(R⁹)(R¹⁰)(R¹⁹)、-SH、-CN、-OR⁹、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁹、-C(O)N(R¹¹)(R¹²)、-SR¹⁹、-S(O)N(R¹¹)(R¹²)、-S(O)₂N(R¹¹)(R¹²)、-N(R¹¹)(R¹²)、-N(R¹¹)C(O)R⁸、-N(R¹¹)S(O)R¹⁰、-N(R¹¹)S(O)₂R¹⁰、-N(R¹¹)C(O)N(R¹²)(R¹³)、-N(R¹¹)C(O)OR⁹及-C(=NOH)R⁸;

或R⁶及R^{6a}基团与其所连接的碳原子一起形成羰基;

每个R⁸独立地选自: H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳

基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、 $-OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 及 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

每个 R^{14} 独立地选自：键、H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、卤素、 $-CH_2-O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 及 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

或两个 R^{14} 基团与其连接的碳原子一起形成羰基;

每个 R^9 独立地选自：H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基和杂环烯基杂芳基;

每个 R^{10} 独立地选自：H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂

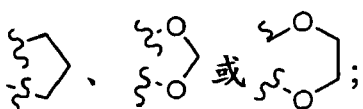
芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基和 $-N(R^{15})(R^{16})$;

R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 中的每一个独立地选自：H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 及-CN;

R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17} 中的每一个独立地选自：H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、 R^{18} -烷基、 R^{18} -芳基烷基、 R^{18} -杂芳基烷基、 R^{18} -环烷基烷基、 R^{18} -杂环烷基烷基、 R^{18} -芳基环烷基烷基、 R^{18} -杂芳基环烷基烷基、 R^{18} -芳基杂环烷基烷基、 R^{18} -杂芳基杂环烷基烷基、 R^{18} -环烷基、 R^{18} -芳基环烷基、 R^{18} -杂芳基环烷基、 R^{18} -杂环烷基、 R^{18} -芳基杂环烷基、 R^{18} -杂芳基杂环烷基、 R^{18} -烯基、 R^{18} -芳基烯基、 R^{18} -环烯基、 R^{18} -芳基环烯基、 R^{18} -杂芳基环烯基、 R^{18} -杂环烯基、 R^{18} -芳基杂环烯基、 R^{18} -杂芳基杂环烯基、 R^{18} -炔基、 R^{18} -芳基炔基、 R^{18} -芳基、 R^{18} -环烷基芳基、 R^{18} -杂环烷基芳基、 R^{18} -环烯基芳基、 R^{18} -杂环烯基芳基、 R^{18} -杂芳基、 R^{18} -环烷基杂芳基、 R^{18} -杂环烷基杂芳基、 R^{18} -环烯基杂芳基及 R^{18} -杂环烯基杂芳基;

每一个 R^{18} 独立地为1-5个独立地选自以下的取代基：烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基

烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 HO- 烷氧基烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、烷基- CN 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{SR}^{19}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{19}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{杂环烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{O-}$ 杂环烷基、 $-\text{O-}$ 环烷基烷基、 $-\text{O-}$ 杂环烷基烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{芳基烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{芳基烷基})(\text{杂芳基烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{烷基})$ 及 $-\text{N}(\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$;

或相邻碳上的两个 R^{18} 部分可连接在一起形成 ;

每个 R^{19} 独立地选自：烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基及杂环烯基杂芳基；

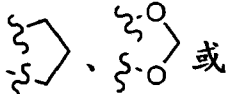
每个 R^{20} 独立地选自：卤素取代的芳基、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基

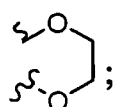
芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基及杂环烯基杂芳基，

且其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{14} 中的烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基各自独立地为未取代的，或被1至5个 R^{21} 基团取代，其中每个 R^{21} 基团独立地选自：烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-CH(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NR^{15})R^{16}$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-烷基-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-R^{15}$ 、 $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 及 $-S(O)_2R^{15}$ ；

且其中 R^{21} 中的烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基

杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基及杂环烯基杂芳基各自独立地为未取代的，或被1至5个 R^{22} 基团取代，其中每个 R^{22} 基团独立地选自：烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-烷基-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NR^{15})R^{16}$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-烷基-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)R^{15}$ 及 $-S(O)_2R^{15}$ ；

或在相邻碳上的两个 R^{21} 或两个 R^{22} 部分可连接在一起形成  或



当 R^{21} 或 R^{22} 各自独立地选自以下时： $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 及 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ ， R^{15} 与 R^{16} 一起可为 C_2 至 C_4 链，其中任选一、二或三个环碳可被 $-C(O)-$ 或 $-N(H)-$ 置换， R^{15} 及 R^{16} 与其所连接的原子一起形成被1至5个 R^{23} 基团任选取代的5至7元环；

每个 R^{23} 独立地选自：烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳

基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$ 、 $-\text{SR}^{24}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{24})\text{R}^{25}$ 、 $-(\text{O})(\text{OR}^{24})(\text{OR}^{25})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$ 、 $-\text{烷基}-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{R}^{25}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{24}$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{24}$ ；其中 R^{23} 中的烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基及杂环烯基杂芳基各自独立地为未取代的或被1至5个 R^{27} 基团取代，其中每个 R^{27} 基团独立地选自：烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$ 、 $-\text{SR}^{24}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{24})\text{R}^{25}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{24})(\text{OR}^{25})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$ 、 $-\text{烷基}-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{R}^{25}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{24}$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{24}$ ；

R^{24} 、 R^{25} 及 R^{26} 中的每一个独立地选自：H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、 R^{27} -烷基、 R^{27} -芳基烷基、 R^{27} -杂芳基烷基、 R^{27} -环烷基烷基、 R^{27} -杂环烷基烷基、 R^{27} -芳基环烷基烷基、 R^{27} -杂芳基环烷基烷基、 R^{27} -芳基杂环烷基烷基、 R^{27} -杂芳基杂环烷基烷基、 R^{27} -环烷基、 R^{27} -芳基环烷基、 R^{27} -杂芳基环烷基、 R^{27} -杂环烷基、 R^{27} -芳基杂环烷基、 R^{27} -杂芳基杂环烷基、 R^{27} -烯基、 R^{27} -芳基烯基、 R^{27} -环烯基、 R^{27} -芳基环烯基、 R^{27} -杂芳基环烯基、 R^{27} -杂环烯基、 R^{27} -芳基杂环烯基、 R^{27} -杂芳基杂环烯基、 R^{27} -炔基、 R^{27} -芳基炔基、 R^{27} -芳基、 R^{27} -环烷基芳基、 R^{27} -杂环烷基芳基、 R^{27} -环烯基芳基、 R^{27} -杂环烯基芳基、 R^{27} -杂芳基、 R^{27} -环烷基杂芳基、 R^{27} -杂环烷基杂芳基、 R^{27} -环烯基杂芳基及 R^{27} -杂环烯基杂芳基；

每个 R^{27} 为1-5个各自独立地选自以下的取代基：烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、烷基-CN、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{29}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{SR}^{28}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{29}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{28}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{杂环烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{29}$ 、 $-\text{O}$ -杂环烷基、 $-\text{O}$ -环烷基烷基、 $-\text{O}$ -杂环烷基烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{29}$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{芳基烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{芳基烷基})(\text{杂芳基烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{29}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})$

基)C(O)N(烷基)(烷基)、-NHS(O)₂R²⁹、-NHS(O)₂NH(烷基)、-NHS(O)₂N(烷基)(烷基)、-N(烷基)S(O)₂NH(烷基)及-N(烷基)S(O)₂N(烷基)(烷基);

每个R²⁸独立地选自: 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基杂环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基及杂环烯基杂芳基;

每个R²⁹独立地选自: 烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基杂环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基及杂环烯基杂芳基;

每个R³⁰独立地选自: H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基杂环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、卤素、-CH₂-O-Si(R⁹)(R¹⁰)(R¹⁹)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-CN、-OR¹⁵、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-SR¹⁵、-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)、-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)、-C(=NOR¹⁵)R¹⁶、-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)、-N(R¹⁵)(R¹⁶)、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶、-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)及-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶;

或两个R³⁰基团与其连接的碳一起形成羰基;

和

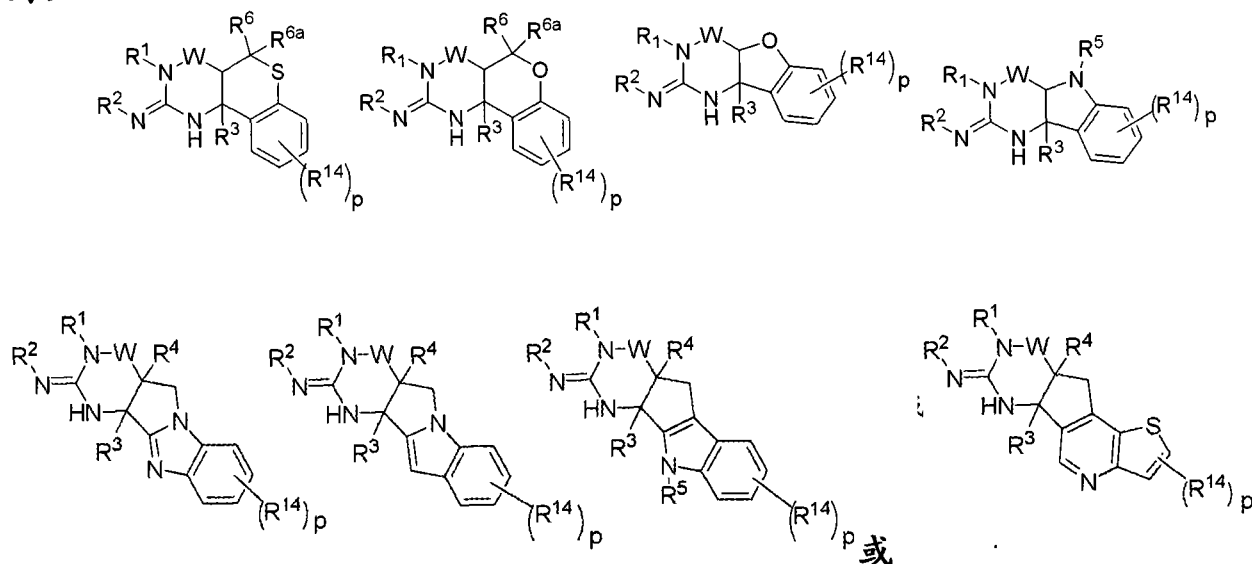
每个R³¹独立地选自: H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、

杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、环烯基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基杂芳基、杂环烯基杂芳基、卤素、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{19})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 及 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$;

或 R^{31} 与相邻的环A的环原子或环杂原子(除X以外)形成双键;

或两个 R^{31} 基团与其连接的碳一起形成羰基。

在其它非限制性实施方式中,本发明提供根据以下通式中的任意一种的化合物或其立体异构体、互变异构体,或药学上可接受的盐、溶剂合物或前药:



其中p、q、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、W及 R^{14} 如式I中所定义。

在另一实施方式中,在式I中, R^1 为烷基。在另一实施方式中, R^1 为甲基。

在另一实施方式中,在式I中, R^2 为H。

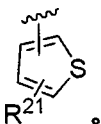
在另一实施方式中,在式I中, R^3 为H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、

环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

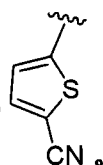
在另一实施方式中，在式I中，其中 R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、芳基烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

在另一实施方式中，在式I中， R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基烯基、芳基炔基、芳基或杂芳基。

在另一实施方式中，在式I中， R^3 为杂芳基或芳基。

在另一实施方式中，在式I中， R^3 为 。

在另一实施方式中，在式I中， R^{21} 为-CN。

在另一实施方式中，本发明提供式I化合物，其中 R^3 为 。

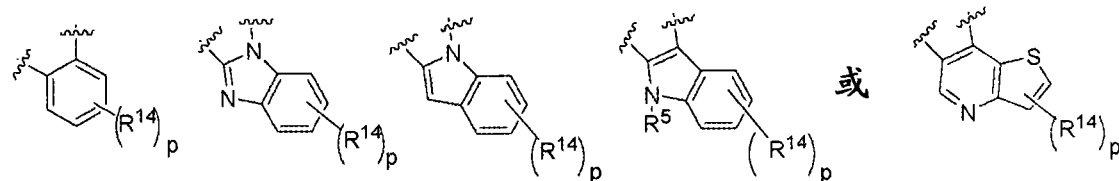
在另一实施方式中，在式I中，W为C=O。

在另一实施方式中，在式I中， R^4 为H、烷基或卤素。

在另一实施方式中，在式I中，Z为键。

在另一实施方式中，在式I中，环A与V及X一起形成亚杂芳基。

在另一实施方式中，在式I中，环A与V及X一起形成选自以下的部分：



在另一实施方式中，在式I中， R^{14} 为烷基或卤素。

在另一实施方式中，在式I中，其中R¹⁴为甲基。

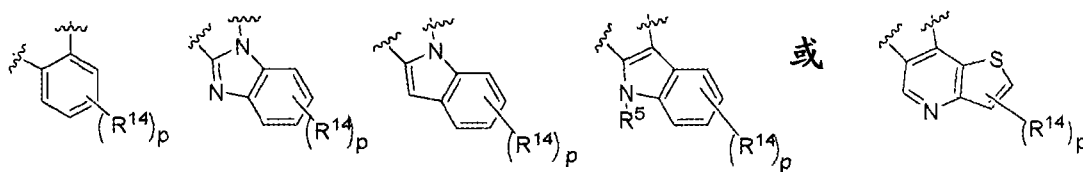
在另一实施方式中，在式I中，R¹⁴为F。

在另一实施方式中，在式I中，X为碳或氮。

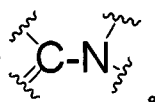
在另一实施方式中，在式I中，Y为-C(R⁶)(R^{6a})-。在另一实施方式中，R⁶为H且R^{6a}为H。

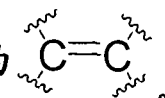
在另一实施方式中，在式I中，Z为键且Y为-C(R⁶)(R^{6a})-。

在另一实施方式中，在式I中，Z为键；Y为-C(R⁶)(R^{6a})-；且环A与V及X一起形成选自以下的部分：

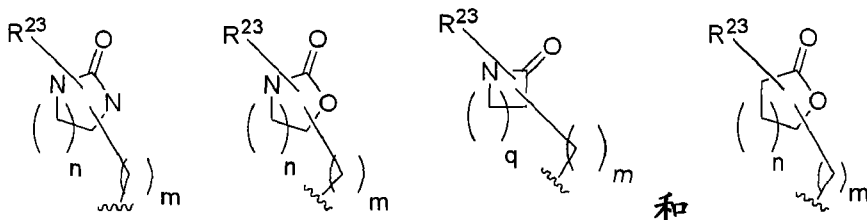


在一个如此实施方式中，Y为-CH₂-。

在另一实施方式中，在式I中，V-X为 .

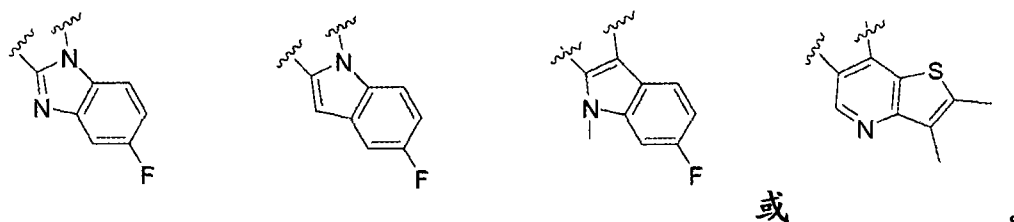
在另一实施方式中，在式I中，V=X为 .

在另一实施方式中，在式I中，R¹⁵、R¹⁶及R¹⁷中的每一个独立地选自：

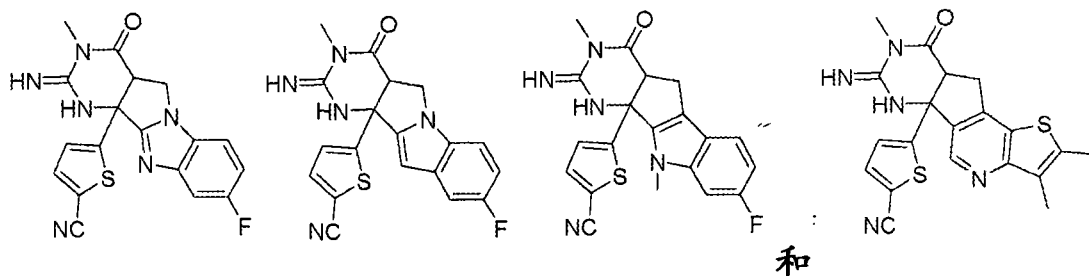


其中每个R²³独立地表示0至5个取代基，每个R²³独立地如以上所定义，每个m独立地为0至6，每个n独立地为0至5，且每个q独立地为1至5。

在另一实施方式中，在式I中，环A与V及X一起形成选自：



式I化合物的非限制性实施例包括以下：

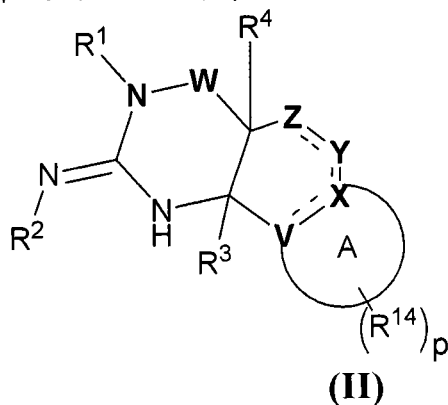


和

应注意，式I的碳可被1至3个硅原子置换，只要满足所有价态要求即可。

对于本文所述的本发明的各种实施方式而言，应了解其中未明确定义的结构式的任何变量如以上式(I)中所定义。

在另一实施方式中，本发明提供具有式(II)所示通式结构的化合物或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物：



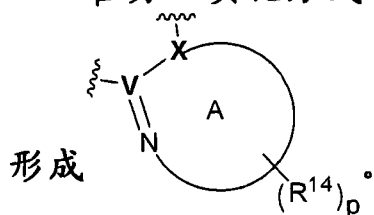
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、W、Z、Y、X、V、环A、p及每个 R^{14} 彼此独立地选择，且其中：

W为-S(O)-、-S(O)₂-或-O-， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Z、X、Y、V、环A、 R^{14} 及p如式I中所定义。

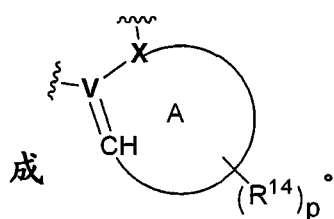
在另一实施方式中，在式(II)中，W为-S(O)-或-S(O)₂-。

在另一实施方式中，在式(II)中，W为-O-。

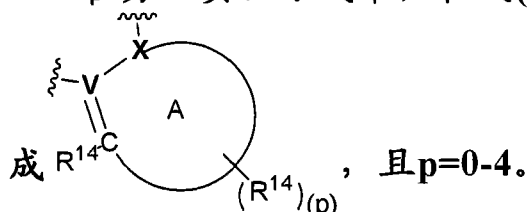
在另一实施方式中，在式(II)中，V为碳原子，V、X及环A及-(R^{14})_p



在另一实施方式中，在式(II)中，V为碳原子，V、X及环A及-(R^{14})_p形



在另一实施方式中，在式(II)中，V为碳原子，V、X及环A及 $-(R^{14})_p$ 形



在另一实施方式中，在式(II)中， R^1 为烷基。

在另一实施方式中，在式(II)中， R^1 为甲基。

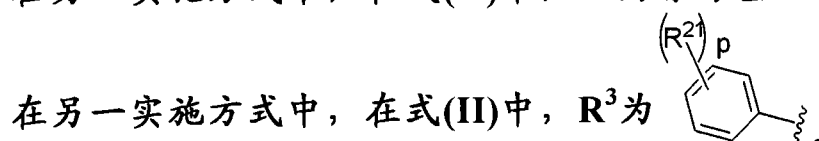
在另一实施方式中，在式(II)中， R^2 为H。

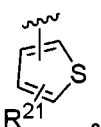
在另一实施方式中，在式(II)中， R^3 为H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

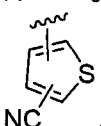
在另一实施方式中，在式(II)中， R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、芳基烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

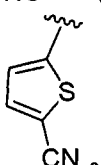
在另一实施方式中，在式(II)中， R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基烯基、芳基炔基、芳基或杂芳基。

在另一实施方式中，在式(II)中， R^3 为杂芳基或芳基。



在另一实施方式中，在式(II)中， R^3 为 。

在另一实施方式中，在式(II)中， R^3 为 。

在另一实施方式中，在式(II)中， R^3 为 。

在另一实施方式中，在式(II)中， R^4 为H。

在另一实施方式中，在式(II)中， R^4 为烷基。

在另一实施方式中，在式(II)中， R^4 为卤素。

在另一实施方式中，在式(II)中， p 为0(且 R^{14} 不存在)。

在另一实施方式中，在式(II)中， p 为1。

在另一实施方式中，在式(II)中， p 为2。

在另一实施方式中，在式(II)中， p 为3。

在另一实施方式中，在式(II)中， p 为4。

在另一实施方式中，在式(II)中， p 为5。

在另一实施方式中，在式(II)中， p 为2-5且至少两个 R^{14} 基团结合至同一环原子。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为H。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为烷基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基烷基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基烷基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为环烷基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基环烷基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为杂芳基环烷基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为杂环烷基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为芳基杂环烷基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为杂芳基杂环烷基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为烯基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为芳基烯基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为环烯基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为芳基环烯基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为杂芳基环烯基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为杂环烯基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为芳基杂环烯基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为杂芳基杂环烯基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为炔基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为芳基炔基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为芳基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为环烷基芳基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为杂环烷基芳基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为环烯基芳基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为杂环烯基芳基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为杂芳基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为环烷基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为杂环烷基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为环烯基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为杂环烯基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为卤素。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为
-CH₂-O-Si(R⁹)(R¹⁰)(R¹⁹)。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为
-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为-CN。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个R¹⁴基团为-OR¹⁵。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-C(O)R^{15}$ 。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-C(O)OR^{15}$ 。

另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-SR^{15}$ 。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})(R^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 。

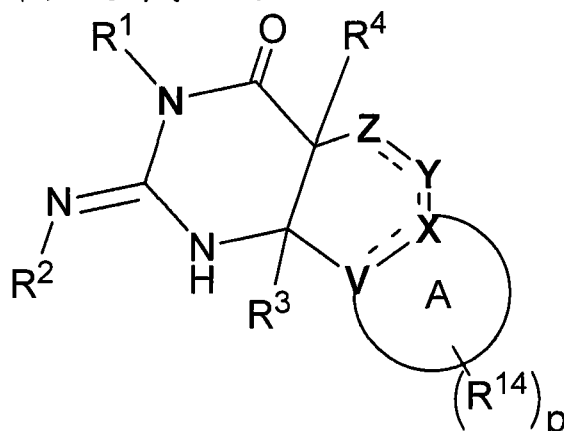
在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(II)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 。

在另一实施方式中，本发明提供具有式(III)所示通式结构的化合物或其立体异构体、互变异构体，或药学上可接受的盐或溶剂合物：



(III)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Z、Y、X、V、环A、p及每个 R^{14} 彼此独立地选择，

且其中:

环A形成单环或多环4至12元亚杂芳基环, 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Z、X、Y、V、 R^{14} 及p如式I中所定义。

在另一实施方式中, 在式(III)中, 环A与V及X一起形成单环4至12元亚杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III)中, 环A与V及X一起形成单环亚杂芳基环。

在另一实施方式中, 在式(III)中, 环A与V及X一起形成多环亚杂芳基环。

在另一实施方式中, 在式(III)中, 环A与V及X一起形成双环亚杂芳基环。

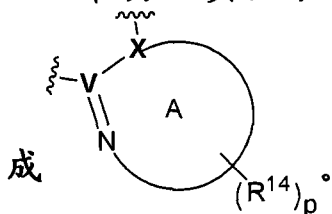
在另一实施方式中, 在式(III)中, 环A与V及X一起形成具有1至4个环杂原子的5-6元单环亚杂芳基环, 所述环杂原子独立地选自N、O及S。

在另一实施方式中, 在式(III)中, 环A与V及X一起形成具有1个环杂原子的5-6元单环亚杂芳基环, 所述环杂原子独立地选自N、O及S。

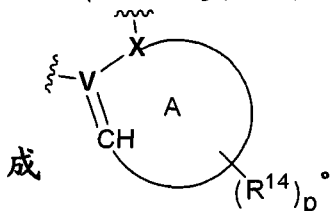
在另一实施方式中, 在式(III)中, 环A与V及X一起形成具有2个环杂原子的5-6元单环亚杂芳基环, 所述环杂原子独立地选自N、O及S。

在另一实施方式中, 在式(III)中, 环A与V及X一起形成具有3个环杂原子的5-6元单环亚杂芳基环, 所述环杂原子独立地选自N、O及S。

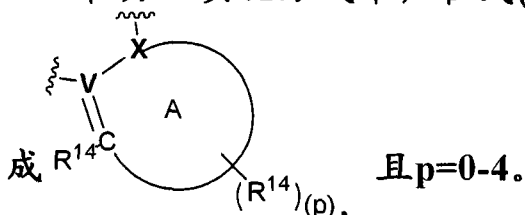
在另一实施方式中, 在式(III)中, V为碳原子, V、X、环A及 $-(R^{14})_p$ 形

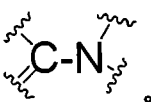


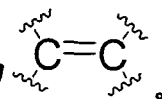
在另一实施方式中, 在式(III)中, V为碳原子, V、X、环A及 $-(R^{14})_p$ 形



在另一实施方式中, 在式(III)中, V为碳原子, V、X、环A及 $-(R^{14})_p$ 形

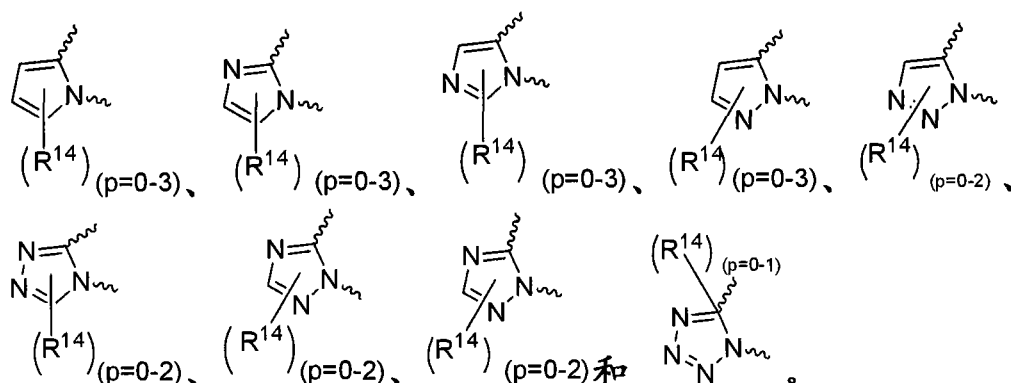


在另一实施方式中，在式(III)中，-V-X-为 。

在另一实施方式中，在式(III)中，-V=X-为 。

在另一实施方式中，在式(III)中，环A与V及X一起形成吡唑基、咪唑基、噻吩基(theinyl)、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋咱基(furazanyl)、吡咯基、吡唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、咪唑基或吡嗪基环。

在另一实施方式中，在式(III)中，环A与V、X及 $-(R^{14})_p$ 一起形成选自如下的基团：



在另一实施方式中，在式(III)中，环A与V及X一起形成具有一个或多个环杂原子的8-10元双环亚杂芳基环，所述环杂原子独立地选自N、O及S。

在另一实施方式中，在式(III)中，环A与V及X一起形成喹啉基、酞嗪基(phthalazinyl)、羟吲哚基(oxindolyl)、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、苯并呋咱基、吲哚基、氮杂吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基、三嗪基、苯并噻唑基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、咪唑并吡啶基或吡咯并吡啶基环。

在另一实施方式中，在式(III)中， R^1 为烷基。

在另一实施方式中，在式(III)中， R^1 为甲基。

在另一实施方式中，在式(III)中， R^2 为H。

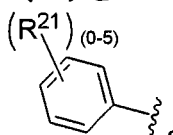
在另一实施方式中，在式(III)中， R^3 为H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、

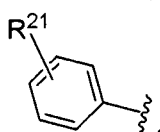
芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

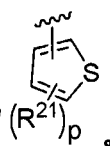
在另一实施方式中，在式(III)中， R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、芳基烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

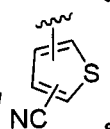
在另一实施方式中，在式(III)中， R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基烯基、芳基炔基、芳基或杂芳基。

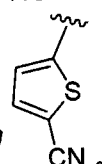
在另一实施方式中，在式(III)中， R^3 为杂芳基或芳基。

在另一实施方式中，在式(III)中， R^3 为 .

在另一实施方式中，在式(III)中， R^3 为 .

在另一实施方式中，在式(III)中， R^3 为 .

在另一实施方式中，在式(III)中， R^3 为 .

在另一实施方式中，在式(III)中， R^3 为 .

在另一实施方式中，在式(III)中， R^4 为H。

在另一实施方式中，在式(III)中， R^4 为烷基。

在另一实施方式中，在式(III)中， R^4 为卤素。

在另一实施方式中，在式(III)中，p为0(且 R^{14} 不存在)。

在另一实施方式中，在式(III)中，p为1。

在另一实施方式中，在式(III)中，p为2。

在另一实施方式中，在式(III)中，p为3。

在另一实施方式中，在式(III)中，p为4。

在另一实施方式中，在式(III)中，p为5。

在另一实施方式中，在式(III)中，p为2-5且至少两个R¹⁴基团结合至同一环原子。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个R¹⁴基团为H。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个R¹⁴基团为烷基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个R¹⁴基团为芳基烷基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个R¹⁴基团为杂芳基烷基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个R¹⁴基团为环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个R¹⁴基团为杂环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个R¹⁴基团为芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个R¹⁴基团为杂芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个R¹⁴基团为芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个R¹⁴基团为杂芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个R¹⁴基团为环烷基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个R¹⁴基团为芳基环烷基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个R¹⁴基团为杂芳基环烷基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个R¹⁴基团为杂环烷基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个R¹⁴基团为芳基杂环烷基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个R¹⁴基团为杂芳基杂环烷基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个R¹⁴基团为烯基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个R¹⁴基团为芳基烯基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个R¹⁴基团为环烯基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个R¹⁴基团为芳基环烯基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个R¹⁴基团为杂芳基环烯基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个R¹⁴基团为杂环烯基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个R¹⁴基团为芳基杂环烯基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个R¹⁴基团为杂芳基杂环烯基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为炔基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基炔基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为环烷基芳基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基芳基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为环烯基芳基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基芳基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为环烷基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为环烯基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为卤素。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{19})$ 。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为
 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{CN}$ 。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{OR}^{15}$ 。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 。在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{SR}^{15}$ 。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为
 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 。

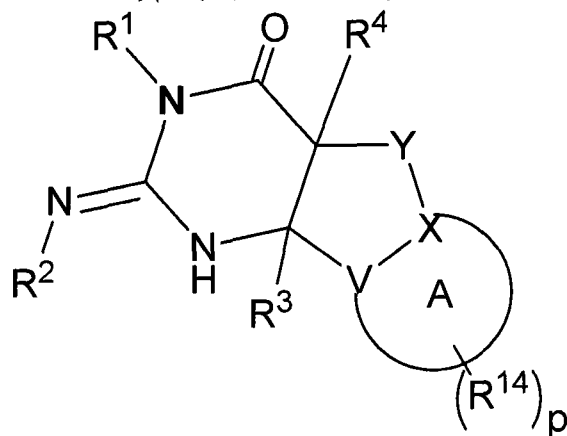
在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 。

在另一实施方式中，本发明提供具有式(III.a.)所示通式结构的化合物或其立体异构体、互变异构体，或药学上可接受的盐或溶剂合物：



(III.a.)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Y、X、V、环A、p及每个 R^{14} 彼此独立地选择且其中：环A形成单环或多环4至12元亚杂芳基环，且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X、Y、V、A、 R^{14} 及p如式I中所定义。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，环A与V及X一起形成单环4至12元亚杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，环A与V及X一起形成单环亚杂芳基环。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，环A与V及X一起形成多环亚杂芳基环。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，环A与V及X一起形成双环亚杂芳基环。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，环A与V及X一起形成具有1至4环杂

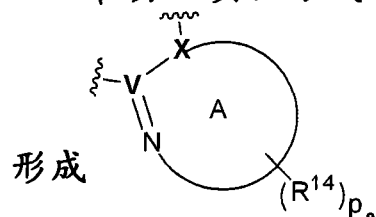
原子的5-6元单环亚杂芳基环，其中杂原子独立地选自由N、O及S组成的组。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，环A与V及X一起形成具有1个环杂原子的5-6元单环亚杂芳基环，所述环杂原子独立地选自N、O及S。

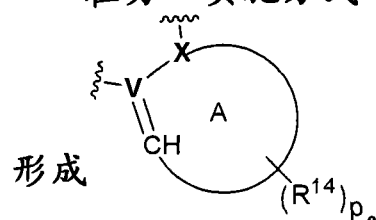
在另一实施方式中，在式(III.a.)中，环A与V及X一起形成具有2个环杂原子的5-6元单环亚杂芳基环，所述环杂原子独立地选自N、O及S。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，环A与V及X一起形成具有3个环杂原子的5-6元单环亚杂芳基环，所述环杂原子独立地选自N、O及S。

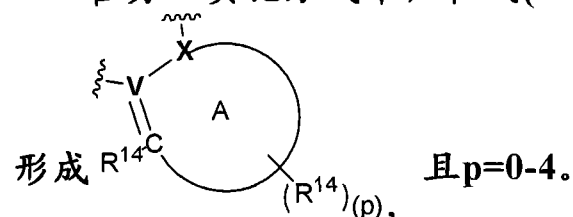
在另一实施方式中，在式(III.a.)中，V为碳原子，V、X、环A及 $-(R^{14})_p$



在另一实施方式中，在式(III.a.)中，V为碳原子，V、X、环A及 $-(R^{14})_p$



在另一实施方式中，在式(III.a.)中，V为碳原子，V、X、环A及 $-(R^{14})_p$

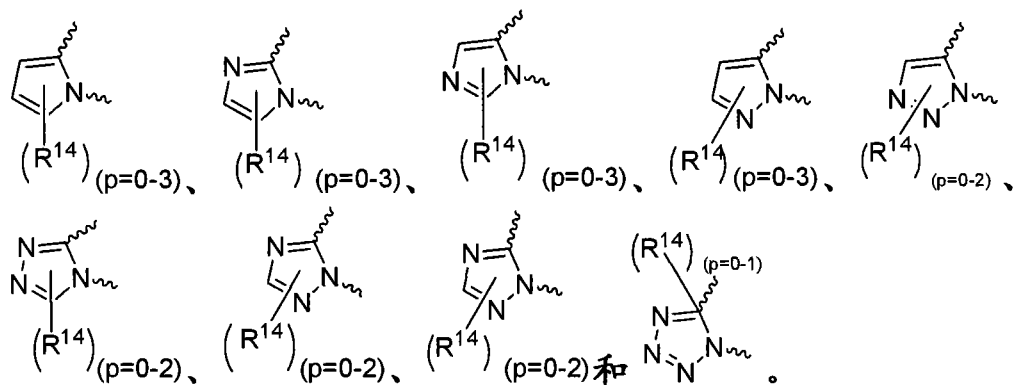


在另一实施方式中，在式(III.a.)中， $-V-X-$ 为

在另一实施方式中，在式(III.a.)中， $-V=X-$ 为

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，环A与V及X一起形成吡唑基、咪唑基、噻吩基、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、咪唑基或吡嗪基环。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，环A及 $-(R^{14})_p$ 选自：



在另一实施方式中，在式(III.a.)中，环A与V及X一起形成具有一个或多个环杂原子的8-10元双环亚杂芳基环，所述环杂原子独立地选自N、O及S。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，环A与V及X一起形成喹啉基、酞嗪基、羟吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、苯并呋喃基、吡啶基、氮杂吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基、三嗪基、苯并噻唑基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、咪唑并吡啶基或吡咯并吡啶基环。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中， R^1 为烷基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中， R^1 为甲基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中， R^2 为H。

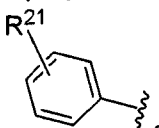
在另一实施方式中，在式(III.a.)中， R^3 为H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。


在另一实施方式中，在式(III.a.)中， R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、芳基烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

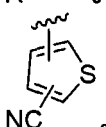
在另一实施方式中，在式(III.a.)中， R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基

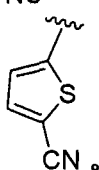
环烷基、杂芳基环烷基、芳基烯基、芳基炔基、芳基或杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中， R^3 为杂芳基或芳基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中， R^3 为 。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中， R^3 为 。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中， R^3 为 。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中， R^3 为 。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中， R^4 为H。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中， R^4 为烷基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中， R^4 为卤素。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中， p 为0(且 R^{14} 不存在)。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中， p 为1。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中， p 为2。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中， p 为3。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中， p 为4。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中， p 为5。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中， p 为2-5且至少两个 R^{14} 基团结合至同一环原子。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为H。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为烷基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基烷基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基烷基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烷基

烷基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为环烷基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基环烷基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烷基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烷基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烷基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为烯基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基烯基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为环烯基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基环烯基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烯基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烯基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烯基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为炔基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基炔基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为环烷基芳基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基芳基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为环烯基芳基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基芳基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为环烷基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基杂芳基。

基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为环烯基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为卤素。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{CH}_2\text{-O-Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{19})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{CN}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{OR}^{15}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{SR}^{15}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 。

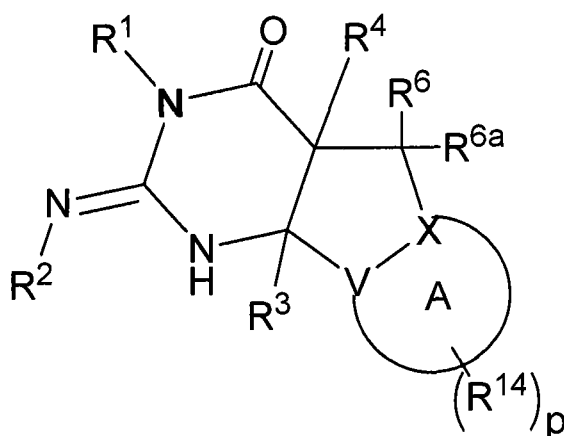
在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.a.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 。

在另一实施方式中，本发明提供具有式(III.c.)所示通式结构的化合物或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物：



(III.c.)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{6a} 、 X 、 V 、环A、 p 及每个 R^{14} 彼此独立地选择且其中：

环A形成单环或多环4至12元亚杂芳基环，且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{6a} 、 X 、 V 、 A 、 R^{14} 及 p 如式I中所定义。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，环A与 V 及 X 一起形成单环4至12元亚杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，环A与 V 及 X 一起形成单环亚杂芳基环。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，环A与 V 及 X 一起形成多环亚杂芳基环。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，环A与 V 及 X 一起形成双环亚杂芳基环。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，环A与 V 及 X 一起形成具有1至4个环杂原子的5-6元单环亚杂芳基环，所述环杂原子独立地选自N、O及S。

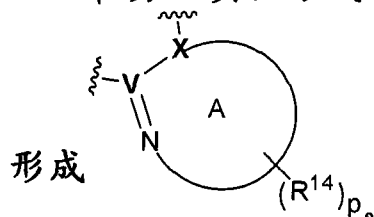
在另一实施方式中，在式(III.c.)中，环A与 V 及 X 一起形成具有1个环杂

原子的5-6元单环亚杂芳基环，所述环杂原子独立地选自N、O及S。

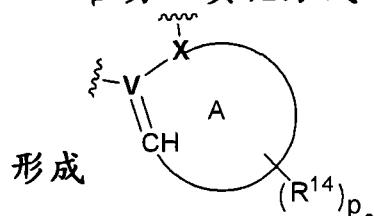
在另一实施方式中，在式(III.c.)中，环A与V及X一起形成具有2个环杂原子的5-6元单环亚杂芳基环，所述环杂原子独立地选自N、O及S。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，环A与V及X一起形成具有3个环杂原子的5-6元单环亚杂芳基环，所述环杂原子独立地选自N、O及S。

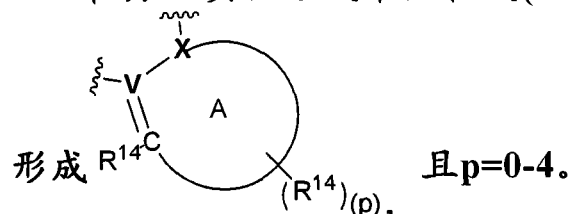
在另一实施方式中，在式(III.c.)中，V为碳原子，V、X、环A及 $-(R^{14})_p$



在另一实施方式中，在式(III.c.)中，V为碳原子，V、X、环A及 $-(R^{14})_p$



在另一实施方式中，在式(III.c.)中，V为碳原子，V、X、环A及 $-(R^{14})_p$

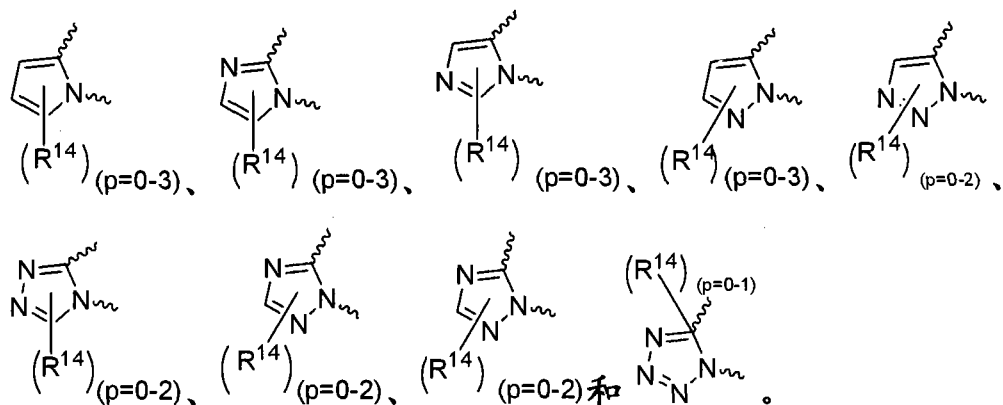


在另一实施方式中，在式(III.c.)中， $-V-X-$ 为 。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中， $-V=X-$ 为 。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，环A与V及X一起形成吡唑基、咪唑基、噻吩基、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、咪唑基或吡嗪基环。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，环A及 $-(R^{14})_p$ 选自：



在另一实施方式中，在式(III.c.)中，环A与V及X一起形成具有一个或多个环杂原子的8-10元双环亚杂芳基环，所述环杂原子独立地选自N、O及S。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，环A与V及X一起形成喹啉基、酞嗪基、羟吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、苯并呋喃基、吲哚基、氮杂吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基、三嗪基、苯并噻唑基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、咪唑并吡啶基或吡咯并吡啶基环。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中， R^1 为烷基。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中， R^1 为甲基。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中， R^2 为H。

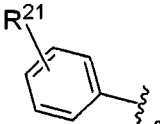
在另一实施方式中，在式(III.c.)中， R^3 为H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

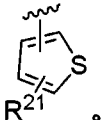
在另一实施方式中，在式(III.c.)中， R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、芳基烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

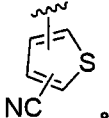
在另一实施方式中，在式(III.c.)中， R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基

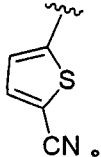
环烷基、杂芳基环烷基、芳基烯基、芳基炔基、芳基或杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中， R^3 为杂芳基或芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中， R^3 为 

在另一实施方式中，在式(III.c.)中， R^3 为 

在另一实施方式中，在式(III.c.)中， R^3 为 

在另一实施方式中，在式(III.c.)中， R^3 为 

在另一实施方式中，在式(III.c.)中， R^4 为H。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中， R^4 为烷基。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中， R^4 为卤素。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中， R^6 为H。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中， R^6 为烷基。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中， R^6 为甲基。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中， R^6 为乙基。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中， R^{6a} 为H。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中， R^{6a} 为烷基。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中， R^{6a} 为甲基。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中， R^{6a} 为乙基。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中， p 为0(且 R^{14} 不存在)。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中， p 为1。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中， p 为2。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中， p 为3。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中， p 为4。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中， p 为5。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中， p 为2-5且至少两个 R^{14} 基团结合至同一环原子。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为H。

在另一实施方式中, 在式(III.c.)中, 至少一个 R^{14} 基团为烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.)中, 至少一个 R^{14} 基团为烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.)中, 至少一个 R^{14} 基团为炔基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基炔基。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为环烷基芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为环烯基芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为环烷基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为环烯基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为卤素。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{CH}_2\text{-O-Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{19})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{CN}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{OR}^{15}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{SR}^{15}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})(R^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 。

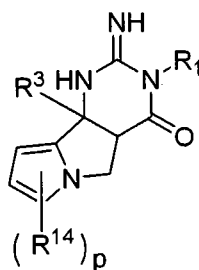
在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 。

在另一实施方式中，本发明提供具有式(III.c.1)所示通式结构的化合物或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物：



(III.c.1)

其中 R^1 、 R^3 、 R^{14} 及 p 独立地选择，其中 p 为0-3且 R^1 、 R^3 、 R^{14} 如式(I)中所定义。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中， R^1 为烷基。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中， R^1 为甲基。

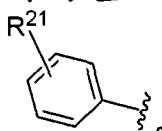
在另一实施方式中，在式(III.c.1)中， R^3 为H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、

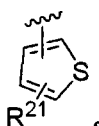
杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

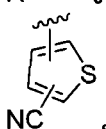
在另一实施方式中，在式(III.c.1)中， R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

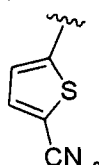
在另一实施方式中，在式(III.c.1)中， R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基烯基、芳基炔基、芳基或杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中， R^3 为杂芳基或芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中， R^3 为 .

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中， R^3 为 .

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中， R^3 为 .

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中， R^3 为 .

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中， p 为0(且 R^{14} 不存在)。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中， p 为1。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中， p 为2。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中， p 为3。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中， p 为4。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中， p 为5。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中， p 为2-5且至少两个 R^{14} 基团结合至同一环原子。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个 R^{14} 基团为H。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个 R^{14} 基团为烷基。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基烷基。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.1)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.1)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.1)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.1)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.1)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.1)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.1)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.1)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.1)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.1)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.1)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.1)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.1)中, 至少一个 R^{14} 基团为烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.1)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.1)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.1)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.1)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.1)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.1)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.1)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.1)中, 至少一个 R^{14} 基团为炔基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.1)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基炔基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.1)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.1)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.1)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个R¹⁴基团为环烯基芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个R¹⁴基团为杂环烯基芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个R¹⁴基团为杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个R¹⁴基团为环烷基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个R¹⁴基团为杂环烷基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个R¹⁴基团为环烯基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个R¹⁴基团为杂环烯基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个R¹⁴基团为卤素。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个R¹⁴基团为-CH₂-O-Si(R⁹)(R¹⁰)(R¹⁹)。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个R¹⁴基团为-CN。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个R¹⁴基团为-OR¹⁵。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个R¹⁴基团为-C(O)R¹⁵。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个R¹⁴基团为-C(O)OR¹⁵。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个R¹⁴基团为-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个R¹⁴基团为-SR¹⁵。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个R¹⁴基团为-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个R¹⁴基团为-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个R¹⁴基团为-C(=NOR¹⁵)R¹⁶。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个R¹⁴基团为-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个R¹⁴基团为

$-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 。

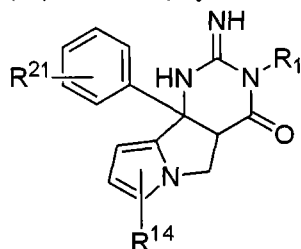
在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.1)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 。

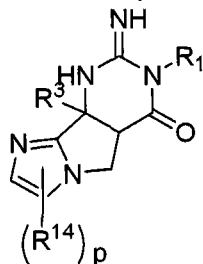
在另一实施方式中，本发明提供具有式(III.c.1A)所示通式结构的化合物或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物：



(III.c.1A)

其中 R^1 、 R^{14} 及 R^{21} 独立地选择且 R^1 及 R^{14} 如式(III.c.1)中所定义， R^{21} 如式(I)中所定义。

在另一实施方式中，本发明提供具有式(III.c.2)所示通式结构的化合物或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物：



(III.c.2)

其中 R^1 、 R^3 、 R^{14} 及 p 独立地选择，且其中 p 为 0-3 且 R^1 、 R^3 、 R^{14} 如式(I)中所

定义。

在另一实施方式中，在式(III.c.2)中， R^1 为烷基。

在另一实施方式中，在式(III.c.2)中， R^1 为甲基。

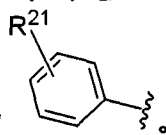
在另一实施方式中，在式(III.c.2)中， R^3 为H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.2)中， R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、芳基烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

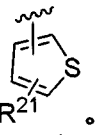
在另一实施方式中，在式(III.c.2)中， R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基烯基、芳基炔基、芳基或杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.2)中， R^3 为杂芳基或芳基。

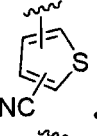
在另一实施方式中，在式(III.c.2)中， R^3 为



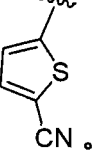
在另一实施方式中，在式(III.c.2)中， R^3 为



在另一实施方式中，在式(III.c.2)中， R^3 为



在另一实施方式中，在式(III.c.2)中， R^3 为



在另一实施方式中，在式(III.c.2)中， p 为0(且 R^{14} 不存在)。

在另一实施方式中，在式(III.c.2)中， p 为1。

在另一实施方式中，在式(III.c.2)中， p 为2。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, p 为3。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, p 为4。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, p 为5。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, p 为2-5且至少两个 R^{14} 基团结合至同一环原子。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为H。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为炔基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基炔基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烯基芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烯基杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为卤素。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{CH}_2\text{-O-Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{19})$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{CN}$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{OR}^{15}$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{SR}^{15}$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.2)中, 至少一个 R^{14} 基团为

$-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.2)中，至少一个 R^{14} 基团为

$-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.2)中，至少一个 R^{14} 基团为

$-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.2)中，至少一个 R^{14} 基团为

$-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.2)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.2)中，至少一个 R^{14} 基团为

$-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.2)中，至少一个 R^{14} 基团为

$-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.2)中，至少一个 R^{14} 基团为

$-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.2)中，至少一个 R^{14} 基团为

$-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.2)中，至少一个 R^{14} 基团为

$-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 。

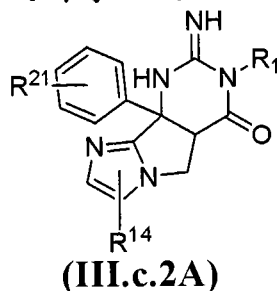
在另一实施方式中，在式(III.c.2)中，至少一个 R^{14} 基团为

$-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.2)中，至少一个 R^{14} 基团为

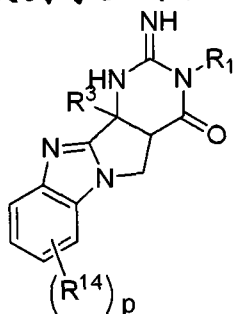
$-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 。

在另一实施方式中，本发明提供具有式(III.c.2A)所示通式结构的化合物或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物：



其中 R^1 、 R^{14} 及 R^{21} 独立地选择， R^1 及 R^{14} 如式(III.c.2)中所定义且 R^{21} 如式(I)中所定义。

在另一实施方式中，本发明提供具有式(III.c.2B)所示通式结构的化合物或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物：

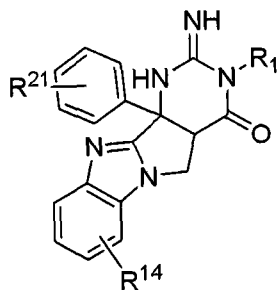


(III.c.2B)

其中 R^1 、 R^3 、 R^{14} 及 p 独立地选择，其中 p 为0-3且 R^1 、 R^3 、 R^{14} 如式(I)中所定义。

在一实施方式中，在式(III.c.2B)中， p 为0-3， R^1 、 R^3 、 R^{14} 如式(III.c.2)中所定义。

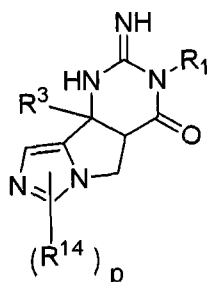
在另一实施方式中，本发明提供具有式(III.c.2B1)所示通式结构的化合物或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物：



(III.c.2B1)

其中 R^1 、 R^{14} 及 R^{21} 独立地选择，且如式(III.c.2)中所定义。

在另一实施方式中，本发明提供具有式(III.c.3)所示通式结构的化合物或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物：



(III.c.3)

其中 R^1 、 R^3 、 R^{14} 及 p 独立地选择, 其中 p 为0-3且 R^1 、 R^3 、 R^{14} 如式(I)中所定义。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, R^1 为烷基。

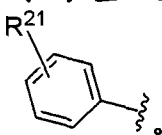
在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, R^1 为甲基。

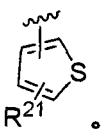
在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, R^3 为H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

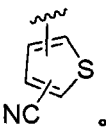
在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、芳基烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

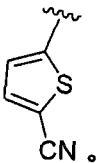
在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基烯基、芳基炔基、芳基或杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, R^3 为杂芳基或芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, R^3 为 .

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, R^3 为 .

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, R^3 为 .

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, R^3 为 .

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, p 为0(且 R^{14} 不存在)。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, p 为1。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, p 为2。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, p 为3。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, p 为4。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, p 为5。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, p 为2-5且至少两个 R^{14} 基团结合至同一环原子。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为H。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为炔基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基炔基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烯基芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烯基杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为卤素。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{CH}_2\text{-O-Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{19})$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{CN}$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{OR}^{15}$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.3)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{SR}^{15}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.3)中，至少一个R¹⁴基团为-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(III.c.3)中，至少一个R¹⁴基团为-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(III.c.3)中，至少一个R¹⁴基团为-C(=NOR¹⁵)R¹⁶。

在另一实施方式中，在式(III.c.3)中，至少一个R¹⁴基团为-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(III.c.3)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(III.c.3)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶。

在另一实施方式中，在式(III.c.3)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶。

在另一实施方式中，在式(III.c.3)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶。

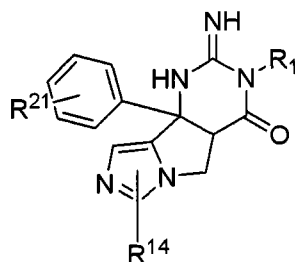
在另一实施方式中，在式(III.c.3)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)。

在另一实施方式中，在式(III.c.3)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)。

在另一实施方式中，在式(III.c.3)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)。

在另一实施方式中，在式(III.c.3)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶。

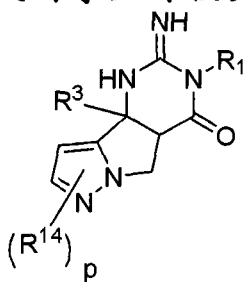
在另一实施方式中，本发明提供具有式(III.c.3A)所示通式结构的化合物或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物：



(III.c.3A)

其中 R^1 、 R^{14} 及 R^{21} 独立地选择， R^1 及 R^{14} 如式(III.c.3)中所定义且 R^{21} 如式(I)中所定义。

在另一实施方式中，本发明提供具有式(III.c.4)所示通式结构的化合物或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物：



(III.c.4)

其中 R^1 、 R^3 、 R^{14} 及 p 独立地选择，其中 p 为0-3且 R^1 、 R^3 、 R^{14} 如式(I)中所定义。

在另一实施方式中，在式(III.c.4)中， R^1 为烷基。

在另一实施方式中，在式(III.c.4)中， R^1 为甲基。

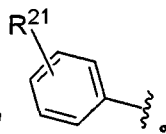
在另一实施方式中，在式(III.c.4)中， R^3 为H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.4)中， R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、芳基烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

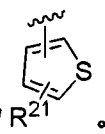
在另一实施方式中，在式(III.c.4)中， R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基烯基、芳基炔基、芳基或杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.4)中， R^3 为杂芳基或芳基。

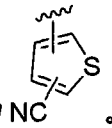
在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, R^3 为



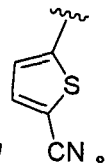
在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, R^3 为



在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, R^3 为



在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, R^3 为



在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, p 为0(且 R^{14} 不存在)。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, p 为1。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, p 为2。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, p 为3。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, p 为4。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, p 为5。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, p 为2-5, 至少两个 R^{14} 基团结合至同一环原子。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个 R^{14} 基团为H。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个 R^{14} 基团为烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个R¹⁴基团为环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个R¹⁴基团为芳基环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个R¹⁴基团为杂芳基环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个R¹⁴基团为杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个R¹⁴基团为芳基杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个R¹⁴基团为杂芳基杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个R¹⁴基团为烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个R¹⁴基团为芳基烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个R¹⁴基团为环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个R¹⁴基团为芳基环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个R¹⁴基团为杂芳基环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个R¹⁴基团为杂环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个R¹⁴基团为芳基杂环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个R¹⁴基团为杂芳基杂环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个R¹⁴基团为炔基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个R¹⁴基团为芳基炔基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个R¹⁴基团为芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个R¹⁴基团为环烷基芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个R¹⁴基团为杂环烷基芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个R¹⁴基团为环烯基芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个R¹⁴基团为杂环烯基芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个R¹⁴基团为杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个R¹⁴基团为环烷基杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个R¹⁴基团为杂环烷基杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个R¹⁴基团为环烯基杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个R¹⁴基团为杂环烯基杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.4)中, 至少一个R¹⁴基团为卤素。

在另一实施方式中，在式(III.c.4)中，至少一个R¹⁴基团为-CH₂-O-Si(R⁹)(R¹⁰)(R¹⁹)。

在另一实施方式中，在式(III.c.4)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)。

在另一实施方式中，在式(III.c.4)中，至少一个R¹⁴基团为-CN。

在另一实施方式中，在式(III.c.4)中，至少一个R¹⁴基团为-OR¹⁵。

在另一实施方式中，在式(III.c.4)中，至少一个R¹⁴基团为-C(O)R¹⁵。

在另一实施方式中，在式(III.c.4)中，至少一个R¹⁴基团为-C(O)OR¹⁵。

在另一实施方式中，在式(III.c.4)中，至少一个R¹⁴基团为-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(III.c.4)中，至少一个R¹⁴基团为-SR¹⁵。

在另一实施方式中，在式(III.c.4)中，至少一个R¹⁴基团为-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(III.c.4)中，至少一个R¹⁴基团为-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(III.c.4)中，至少一个R¹⁴基团为-C(=NOR¹⁵)R¹⁶。

在另一实施方式中，在式(III.c.4)中，至少一个R¹⁴基团为-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(III.c.4)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(III.c.4)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶。

在另一实施方式中，在式(III.c.4)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶。

在另一实施方式中，在式(III.c.4)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶。

在另一实施方式中，在式(III.c.4)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)。

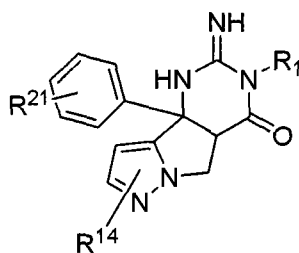
在另一实施方式中，在式(III.c.4)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)。

在另一实施方式中，在式(III.c.4)中，至少一个R¹⁴基团为

$-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.4)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 。

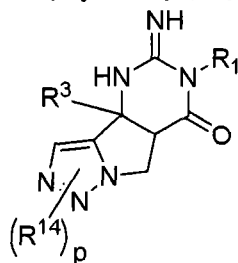
在另一实施方式中，本发明提供具有式(III.c.4A)所示通式结构的化合物或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物：



(III.c.4A)

其中 R^1 、 R^{14} 及 R^{21} 独立地选择， R^1 及 R^{14} 如式(III.c.4)中所定义且 R^{21} 如式(I)中所定义。

在另一实施方式中，本发明提供具有式(III.c.5)所示通式结构的化合物或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物：



(III.c.5)

其中 R^1 、 R^3 、 R^{14} 及 p 独立地选择，其中 p 为0-2且 R^1 、 R^3 、 R^{14} 如式(I)中所定义。

在另一实施方式中，在式(III.c.5)中， R^1 为烷基。

在另一实施方式中，在式(III.c.5)中， R^1 为甲基。

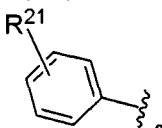
在另一实施方式中，在式(III.c.5)中， R^3 为H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、

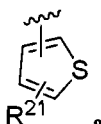
杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

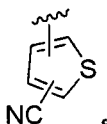
在另一实施方式中，在式(III.c.5)中， R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、芳基烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

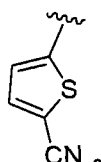
在另一实施方式中，在式(III.c.5)中， R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基烯基、芳基炔基、芳基或杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.5)中， R^3 为杂芳基或芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.5)中， R^3 为 .

在另一实施方式中，在式(III.c.5)中， R^3 为 .

在另一实施方式中，在式(III.c.5)中， R^3 为 .

在另一实施方式中，在式(III.c.5)中， R^3 为 .

在另一实施方式中，在式(III.c.5)中， p 为0(且 R^{14} 不存在)。

在另一实施方式中，在式(III.c.5)中， p 为1。

在另一实施方式中，在式(III.c.5)中， p 为2。

在另一实施方式中，在式(III.c.5)中， p 为3。

在另一实施方式中，在式(III.c.5)中， p 为4。

在另一实施方式中，在式(III.c.5)中， p 为5。

在另一实施方式中，在式(III.c.5)中， p 为2-5且至少两个 R^{14} 基团结合至同一环原子。

在另一实施方式中，在式(III.c.5)中，至少一个 R^{14} 基团为H。

在另一实施方式中，在式(III.c.5)中，至少一个 R^{14} 基团为烷基。

在另一实施方式中，在式(III.c.5)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基烷基。

在另一实施方式中，在式(III.c.5)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个 R^{14} 基团为烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个 R^{14} 基团为炔基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基炔基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个R¹⁴基团为环烯基芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个R¹⁴基团为杂环烯基芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个R¹⁴基团为杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个R¹⁴基团为环烷基杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个R¹⁴基团为杂环烷基杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个R¹⁴基团为环烯基杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个R¹⁴基团为杂环烯基杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个R¹⁴基团为卤素。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个R¹⁴基团为-CH₂-O-Si(R⁹)(R¹⁰)(R¹⁹)。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个R¹⁴基团为-CN。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个R¹⁴基团为-OR¹⁵。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个R¹⁴基团为-C(O)R¹⁵。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个R¹⁴基团为-C(O)OR¹⁵。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个R¹⁴基团为-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个R¹⁴基团为-SR¹⁵。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个R¹⁴基团为-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个R¹⁴基团为-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个R¹⁴基团为-C(=NOR¹⁵)R¹⁶。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个R¹⁴基团为-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中, 在式(III.c.5)中, 至少一个R¹⁴基团为

$-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.5)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.5)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 。

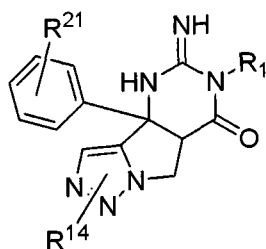
在另一实施方式中，在式(III.c.5)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.5)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.5)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.5)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 。

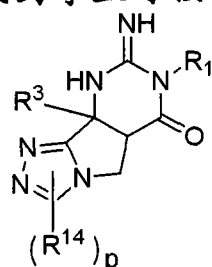
在另一实施方式中，本发明提供具有式(III.c.5A)所示通式结构的化合物或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物：



(III.c.5A)

其中 R^1 、 R^{14} 和 R^{21} 独立地选择， R^1 和 R^{14} 如式(III.c.5)中所定义且 R^{21} 如式(I)中所定义。

在另一实施方式中，本发明提供具有式(III.c.6)所示通式结构的化合物或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物：



(III.c.6)

其中 R^1 、 R^3 、 R^{14} 及 p 独立地选择, 其中 p 为0-2且 R^1 、 R^3 、 R^{14} 如式(I)中所定义。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, R^1 为烷基。

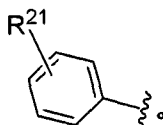
在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, R^1 为甲基。

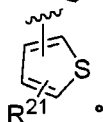
在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, R^3 为H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

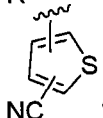
在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、芳基烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

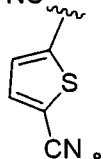
在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基烯基、芳基炔基、芳基或杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, R^3 为杂芳基或芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, R^3 为 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, R^3 为 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, R^3 为 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, R^3 为 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, p 为0(且 R^{14} 不存在)。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, p 为1。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, p 为2。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, p 为3。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, p 为4。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, p 为5。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, p 为2-5, 至少两个 R^{14} 基团结合至同一环原子。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为H。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为炔基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基炔基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烯基芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烯基杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为卤素。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{19})$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{CN}$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{OR}^{15}$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.6)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{SR}^{15}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.6)中，至少一个R¹⁴基团为-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(III.c.6)中，至少一个R¹⁴基团为-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(III.c.6)中，至少一个R¹⁴基团为-C(=NOR¹⁵)R¹⁶。

在另一实施方式中，在式(III.c.6)中，至少一个R¹⁴基团为-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(III.c.6)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(III.c.6)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶。

在另一实施方式中，在式(III.c.6)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶。

在另一实施方式中，在式(III.c.6)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶。

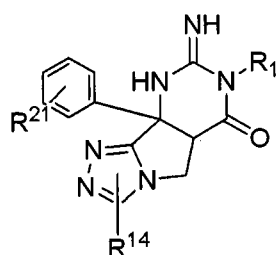
在另一实施方式中，在式(III.c.6)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)。

在另一实施方式中，在式(III.c.6)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)。

在另一实施方式中，在式(III.c.6)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)。

在另一实施方式中，在式(III.c.6)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶。

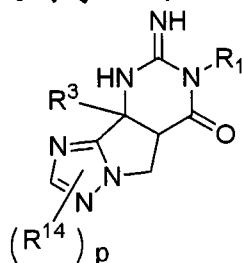
在另一实施方式中，本发明提供具有式(III.c.6A)所示通式结构的化合物或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物：



(III.c.6A)

其中 R^1 、 R^{14} 和 R^{21} 独立地选择， R^1 和 R^{14} 如式(III.c.6)中所定义且 R^{21} 如式(I)中所定义。

在另一实施方式中，本发明提供具有式(III.c.7)所示通式结构的化合物或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物：



(III.c.7)

其中 R^1 、 R^3 、 R^{14} 和 p 独立地选择，其中 p 为0-2且 R^1 、 R^3 、 R^{14} 如式(I)中所定义。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中， R^1 为烷基。

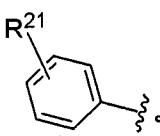
在另一实施方式中，在式(III.c.7)中， R^1 为甲基。

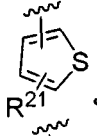
在另一实施方式中，在式(III.c.7)中， R^3 为H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

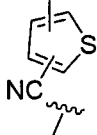
在另一实施方式中，在式(III.c.7)中， R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、芳基烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

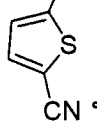
在另一实施方式中，在式(III.c.7)中， R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基烯基、芳基炔基、芳基或杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中， R^3 为杂芳基或芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中， R^3 为 

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中， R^3 为 

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中， R^3 为 

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中， R^3 为 

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中， p 为0(且 R^{14} 不存在)。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中， p 为1。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中， p 为2。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中， p 为3。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中， p 为4。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中， p 为5。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中， p 为2-5，至少两个 R^{14} 基团结合至同一环原子。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个 R^{14} 基团为H。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个 R^{14} 基团为烷基。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基烷基。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基烷基。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个 R^{14} 基团为环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.7)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.7)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.7)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.7)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.7)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.7)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.7)中, 至少一个 R^{14} 基团为烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.7)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.7)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.7)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.7)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.7)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.7)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.7)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.7)中, 至少一个 R^{14} 基团为炔基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.7)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基炔基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.7)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.7)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.7)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.7)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烯基芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.7)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.7)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.7)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.7)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.7)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烯基杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.7)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.7)中, 至少一个 R^{14} 基团为卤素。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个R¹⁴基团为-CH₂-O-Si(R⁹)(R¹⁰)(R¹⁹)。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个R¹⁴基团为-CN。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个R¹⁴基团为-OR¹⁵。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个R¹⁴基团为-C(O)R¹⁵。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个R¹⁴基团为-C(O)OR¹⁵。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个R¹⁴基团为-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个R¹⁴基团为-SR¹⁵。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个R¹⁴基团为-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个R¹⁴基团为-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个R¹⁴基团为-C(=NOR¹⁵)R¹⁶。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个R¹⁴基团为-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)。

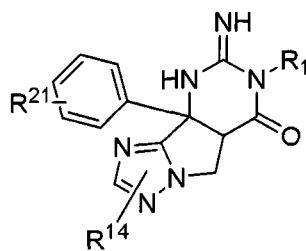
在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个R¹⁴基团为

$-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.7)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 。

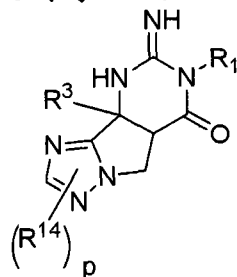
在另一实施方式中，本发明提供具有式(III.c.7A)所示通式结构的化合物或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物：



(III.c.7A)

其中 R^1 、 R^{14} 和 R^{21} 独立地选择， R^1 和 R^{14} 如式(III.c.7)中所定义且 R^{21} 如式(I)中所定义。

在另一实施方式中，本发明提供具有式(III.c.8)所示通式结构的化合物或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物：



(III.c.8)

其中 R^1 、 R^3 、 R^{14} 和 p 独立地选择，其中 p 为0-2且 R^1 、 R^3 、 R^{14} 如式(I)中所定义。

在另一实施方式中，在式(III.c.8)中， R^1 为烷基。

在另一实施方式中，在式(III.c.8)中， R^1 为甲基。

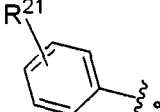
在另一实施方式中，在式(III.c.8)中， R^3 为H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基。

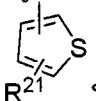
基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

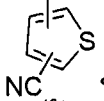
在另一实施方式中，在式(III.c.8)中， R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、芳基烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

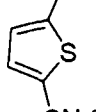
在另一实施方式中，在式(III.c.8)中， R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基烯基、芳基炔基、芳基或杂芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.8)中， R^3 为杂芳基或芳基。

在另一实施方式中，在式(III.c.8)中， R^3 为 .

在另一实施方式中，在式(III.c.8)中， R^3 为 .

在另一实施方式中，在式(III.c.8)中， R^3 为 .

在另一实施方式中，在式(III.c.8)中， R^3 为 .

在另一实施方式中，在式(III.c.8)中， p 为0(且 R^{14} 不存在)。

在另一实施方式中，在式(III.c.8)中， p 为1。

在另一实施方式中，在式(III.c.8)中， p 为2。

在另一实施方式中，在式(III.c.8)中， p 为3。

在另一实施方式中，在式(III.c.8)中， p 为4。

在另一实施方式中，在式(III.c.8)中， p 为5。

在另一实施方式中，在式(III.c.8)中， p 为2-5，至少两个 R^{14} 基团结合至同一环原子。

在另一实施方式中，在式(III.c.8)中，至少一个 R^{14} 基团为H。

在另一实施方式中，在式(III.c.8)中，至少一个 R^{14} 基团为烷基。

在另一实施方式中，在式(III.c.8)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.8)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.8)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.8)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.8)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.8)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.8)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.8)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.8)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.8)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.8)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.8)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.8)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.8)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.8)中, 至少一个 R^{14} 基团为烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.8)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.8)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.8)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.8)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.8)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.8)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.8)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.8)中, 至少一个 R^{14} 基团为炔基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.8)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基炔基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.8)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.8)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基芳基。

在另一实施方式中,在式(III.c.8)中,至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基芳基。

在另一实施方式中,在式(III.c.8)中,至少一个 R^{14} 基团为环烯基芳基。

在另一实施方式中,在式(III.c.8)中,至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基芳基。

在另一实施方式中,在式(III.c.8)中,至少一个 R^{14} 基团为杂芳基。

在另一实施方式中,在式(III.c.8)中,至少一个 R^{14} 基团为环烷基杂芳基。

在另一实施方式中,在式(III.c.8)中,至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基杂芳基。

在另一实施方式中,在式(III.c.8)中,至少一个 R^{14} 基团为环烯基杂芳基。

在另一实施方式中,在式(III.c.8)中,至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基杂芳基。

在另一实施方式中,在式(III.c.8)中,至少一个 R^{14} 基团为卤素。

在另一实施方式中,在式(III.c.8)中,至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{CH}_2\text{-O-Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{19})$ 。

在另一实施方式中,在式(III.c.8)中,至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 。

在另一实施方式中,在式(III.c.8)中,至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{CN}$ 。

在另一实施方式中,在式(III.c.8)中,至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{OR}^{15}$ 。

在另一实施方式中,在式(III.c.8)中,至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 。

在另一实施方式中,在式(III.c.8)中,至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 。

在另一实施方式中,在式(III.c.8)中,至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 。

在另一实施方式中,在式(III.c.8)中,至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{SR}^{15}$ 。

在另一实施方式中,在式(III.c.8)中,至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 。

在另一实施方式中,在式(III.c.8)中,至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 。

在另一实施方式中,在式(III.c.8)中,至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 。

在另一实施方式中,在式(III.c.8)中,至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ 。

在另一实施方式中,在式(III.c.8)中,至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.8)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.8)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.8)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 。

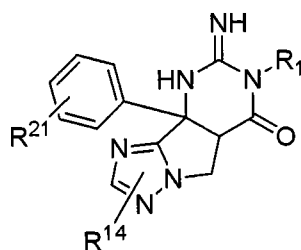
在另一实施方式中，在式(III.c.8)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.8)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.8)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.8)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 。

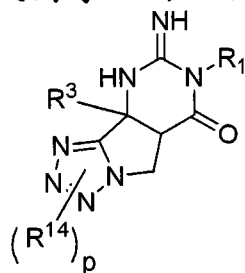
在另一实施方式中，本发明提供具有式(III.c.8A)所示通式结构的化合物或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物：



(III.c.8A)

其中 R^1 、 R^{14} 及 R^{21} 独立地选择， R^1 和 R^{14} 如式(III.c.8)中所定义且 R^{21} 如式(I)中所定义。

在另一实施方式中，本发明提供具有式(III.c.9)所示通式结构的化合物或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物：



(III.c.9)

其中 R^1 、 R^3 、 R^{14} 和 p 独立地选择, 其中 p 为0-2且 R^1 、 R^3 、 R^{14} 如式(I)中所定义。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, R^1 为烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, R^1 为甲基。

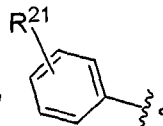
在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, R^3 为H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、芳基烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

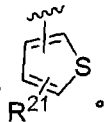
在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基烯基、芳基炔基、芳基或杂芳基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, R^3 为杂芳基或芳基。

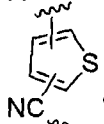
在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, R^3 为



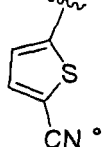
在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, R^3 为



在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, R^3 为



在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, R^3 为



在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, p 为0(且 R^{14} 不存在)。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, p 为1。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, p 为2。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, p 为3。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, p 为4。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, p 为5。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, p 为2-5, 至少两个 R^{14} 基团结合至同一环原子。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为H。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烷基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烯基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基环烯基。
在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烯基。
在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基。
在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烯基。
在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烯

基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为炔基。
在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基炔基。
在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为芳基。
在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基芳基。
在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基芳基。
在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烯基芳基。
在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基芳基。
在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂芳基。
在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烷基杂芳基。
在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基杂芳

基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为环烯基杂芳基。
在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基杂芳

基。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为卤素。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{19})$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为
 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{CN}$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{OR}^{15}$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 。

在另一实施方式中, 在式(III.c.9)中, 至少一个 R^{14} 基团为
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.9)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-SR^{15}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.9)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.9)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.9)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.9)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.9)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})(R^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.9)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.9)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.9)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 。

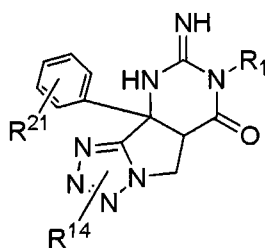
在另一实施方式中，在式(III.c.9)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.9)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.9)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(III.c.9)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 。

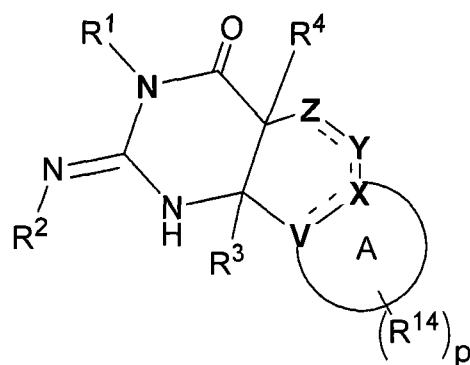
在另一实施方式中，本发明提供具有式(III.c.9A)所示通式结构的化合物或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物：



(III.c.9A)

其中 R^1 、 R^{14} 和 R^{21} 独立地选择， R^1 和 R^{14} 如式(III.c.9)中所定义且 R^{21} 如式(I)中所定义。

在另一实施方式中，本发明提供具有式(IV)所示通式结构的化合物或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物：

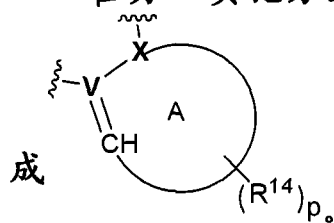


(IV)

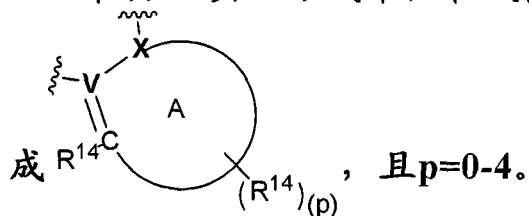
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Z 、 Y 、 X 、 V 、环A、 p 和每个 R^{14} 彼此独立地选择，且其中：

环A形成单环或多环4至12元亚芳基环，且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Z 、 X 、 Y 、 V 、 R^{14} 及 p 如式I中所定义。

在另一实施方式中，在式(IV)中， V 为碳原子， V 、 X 和环A及 $-(R^{14})_p$ 形



在另一实施方式中，在式(IV)中， V 为碳原子， V 、 X 和环A及 $-(R^{14})_p$ 形



在另一实施方式中，在式(IV)中， $-V=X-$ 为 $\begin{matrix} \text{C} & = & \text{C} \\ \text{wavy} & & \text{wavy} \end{matrix}$ 。

在另一实施方式中，在式(IV)中， R^1 为烷基。

在另一实施方式中，在式(IV)中， R^1 为甲基。

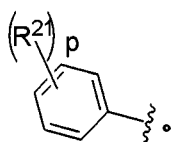
在另一实施方式中，在式(IV)中， R^2 为H。

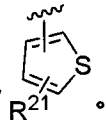
在另一实施方式中，在式(IV)中， R^3 为H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

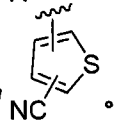
在另一实施方式中，在式(IV)中， R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、芳基烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

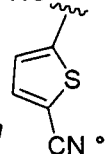
在另一实施方式中，在式(IV)中， R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基烯基、芳基炔基、芳基或杂芳基。

在另一实施方式中，在式(IV)中， R^3 为杂芳基或芳基。

在另一实施方式中，在式(IV)中， R^3 为 。

在另一实施方式中，在式(IV)中， R^3 为 。

在另一实施方式中，在式(IV)中， R^3 为 。

在另一实施方式中，在式(IV)中， R^3 为 。

在另一实施方式中，在式(IV)中， R^4 为H。

在另一实施方式中，在式(IV)中， R^4 为烷基。

在另一实施方式中，在式(IV)中， R^4 为卤素。

在另一实施方式中，在式(IV)中， p 为0(且 R^{14} 不存在)。

在另一实施方式中，在式(IV)中， p 为1。

在另一实施方式中，在式(IV)中， p 为2。

在另一实施方式中，在式(IV)中，p为3。

在另一实施方式中，在式(IV)中，p为4。

在另一实施方式中，在式(IV)中，p为5。

在另一实施方式中，在式(IV)中，p为2-5，至少两个R¹⁴基团结合至同一环原子。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个R¹⁴基团为H。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个R¹⁴基团为烷基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个R¹⁴基团为芳基烷基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个R¹⁴基团为杂芳基烷基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个R¹⁴基团为环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个R¹⁴基团为杂环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个R¹⁴基团为芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个R¹⁴基团为杂芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个R¹⁴基团为芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个R¹⁴基团为杂芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个R¹⁴基团为环烷基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个R¹⁴基团为芳基环烷基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个R¹⁴基团为杂芳基环烷基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个R¹⁴基团为杂环烷基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个R¹⁴基团为芳基杂环烷基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个R¹⁴基团为杂芳基杂环烷基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个R¹⁴基团为烯基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个R¹⁴基团为芳基烯基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个R¹⁴基团为环烯基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个R¹⁴基团为芳基环烯基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个R¹⁴基团为杂芳基环烯基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个R¹⁴基团为杂环烯基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个R¹⁴基团为芳基杂环烯基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烯基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为炔基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基炔基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为环烷基芳基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基芳基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为环烯基芳基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基芳基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为环烷基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为环烯基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为卤素。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{19})$ 。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为
 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{CN}$ 。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{OR}^{15}$ 。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{SR}^{15}$ 。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为
 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 。

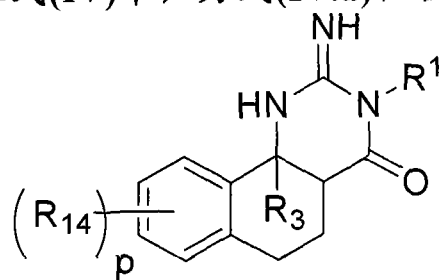
在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(IV)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 。

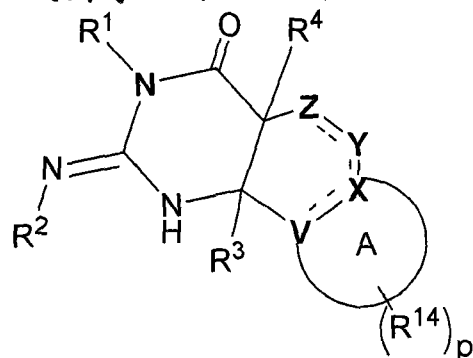
在另一实施方式中，在式(IV)中，为式(IV.a)化合物：



(IV.a),

其中 R^1 、 R^3 、 R^{14} 和 p 独立地选择，如式(IV)中所定义。

在另一实施方式中，本发明提供具有式(V)所示通式结构的化合物或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物：



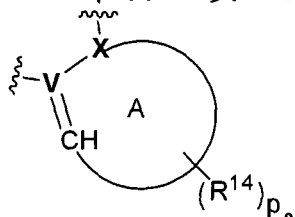
(V)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Z、Y、X、V、环A、 p 和每个 R^{14} 彼此独立地选择，其中：

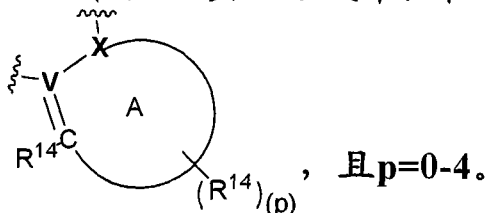
环A与V及X一起形成单环或多环4至12元亚环烷基或环亚烯基环，且

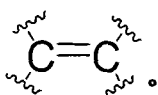
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Z 、 X 、 Y 、 V 、 R^{14} 和 p 如式I中所定义。

在另一实施方式中，在式(V)中， V 为碳原子， V 、 X 、环A及 $-(R^{14})_p$ 形成



在另一实施方式中，在式(V)中， V 为碳原子， V 、 X 、环A及 $-(R^{14})_p$ 形成



在另一实施方式中，在式(V)中， $-V=X-$ 为 .

在另一实施方式中，在式(V)中， R^1 为烷基。

在另一实施方式中，在式(V)中， R^1 为甲基。

在另一实施方式中，在式(V)中， R^2 为H。

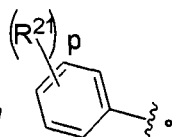
在另一实施方式中，在式(V)中， R^3 为H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

在另一实施方式中，在式(V)中， R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、芳基烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

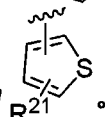
在另一实施方式中，在式(V)中， R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基烯基、芳基炔基、芳基或杂芳基。

在另一实施方式中，在式(V)中， R^3 为杂芳基或芳基。

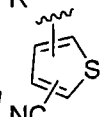
在另一实施方式中，在式(V)中， R^3 为



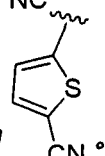
在另一实施方式中，在式(V)中， R^3 为



在另一实施方式中，在式(V)中， R^3 为



在另一实施方式中，在式(V)中， R^3 为



在另一实施方式中，在式(V)中， R^4 为H。

在另一实施方式中，在式(V)中， R^4 为烷基。

在另一实施方式中，在式(V)中， R^4 为卤素。

在另一实施方式中，在式(V)中， p 为0(且 R^{14} 不存在)。

在另一实施方式中，在式(V)中， p 为1。

在另一实施方式中，在式(V)中， p 为2。

在另一实施方式中，在式(V)中， p 为3。

在另一实施方式中，在式(V)中， p 为4。

在另一实施方式中，在式(V)中， p 为5。

在另一实施方式中，在式(V)中， p 为2-5，至少两个 R^{14} 基团结合至同一环原子。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个 R^{14} 基团为H。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个 R^{14} 基团为烷基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基烷基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基烷基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个 R^{14} 基团为环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为环烷基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为芳基环烷基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为杂芳基环烷基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为杂环烷基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为芳基杂环烷基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为杂芳基杂环烷基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为烯基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为芳基烯基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为环烯基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为芳基环烯基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为杂芳基环烯基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为杂环烯基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为芳基杂环烯基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为杂芳基杂环烯基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为炔基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为芳基炔基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为芳基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为环烷基芳基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为杂环烷基芳基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为环烯基芳基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为杂环烯基芳基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为杂芳基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为环烷基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为杂环烷基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为环烯基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为杂环烯基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为卤素。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为
-CH₂-O-Si(R⁹)(R¹⁰)(R¹⁹)。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为
-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为-CN。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为-OR¹⁵。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为-C(O)R¹⁵。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为-C(O)OR¹⁵。在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为-SR¹⁵。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为-C(=NOR¹⁵)R¹⁶。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶。

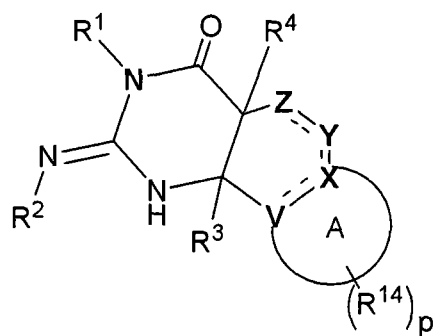
在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷)。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)。

在另一实施方式中，在式(V)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶。

在另一实施方式中，本发明提供具有式(VI)所示通式结构的化合物或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂合物：

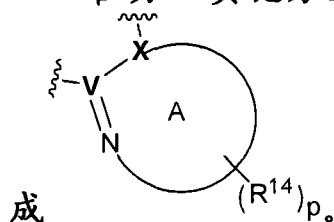


(VI)

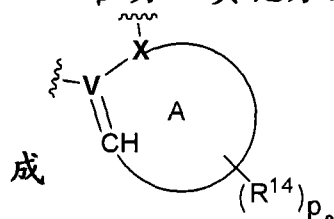
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Z 、 Y 、 X 、 V 、环A、 p 和每个 R^{14} 彼此独立地选择且其中：

环A形成单环或多环4至12元杂亚环烷基或杂环亚烯基环，其中所述杂亚环烷基或杂环亚烯基的杂原子独立地选自： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 和 $-N(R^5)-$ ；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Z 、 X 、 Y 、 V 、 R^{14} 和 p 如式I中所定义。

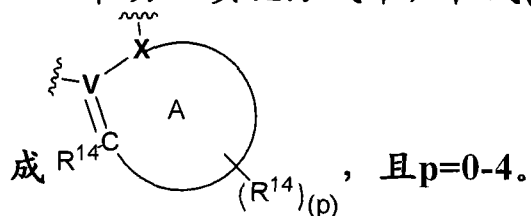
在另一实施方式中，在式(VI)中， V 为碳原子， V 、 X 、环A及 $-(R^{14})_p$ 形



在另一实施方式中，在式(VI)中， V 为碳原子， V 、 X 、环A及 $-(R^{14})_p$ 形



在另一实施方式中，在式(VI)中， V 为碳原子， V 、 X 、环A及 $-(R^{14})_p$ 形



在另一实施方式中，在式(VI)中， $-V=X-$ 为 。

在另一实施方式中，在式(VI)中， $-V=X-$ 为 。

在另一实施方式中，在式(VI)中， R^1 为烷基。

在另一实施方式中，在式(VI)中， R^1 为甲基。

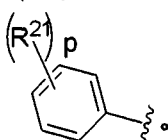
在另一实施方式中，在式(VI)中， R^2 为H。

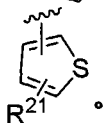
在另一实施方式中，在式(VI)中， R^3 为H、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、环烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、杂环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、烯基、芳基烯基、环烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、杂环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、炔基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

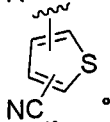
在另一实施方式中，在式(VI)中， R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基烷基、杂芳基环烷基烷基、芳基杂环烷基烷基、杂芳基杂环烷基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基杂环烷基、杂芳基杂环烷基、芳基烯基、芳基环烯基、杂芳基环烯基、芳基杂环烯基、杂芳基杂环烯基、芳基炔基、芳基、环烷基芳基、杂环烷基芳基、杂环烯基芳基、杂芳基、环烷基杂芳基、杂环烷基杂芳基、环烯基芳基或杂环烯基芳基。

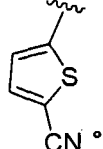
在另一实施方式中，在式(VI)中， R^3 为芳基烷基、杂芳基烷基、芳基环烷基、杂芳基环烷基、芳基烯基、芳基炔基、芳基或杂芳基。

在另一实施方式中，在式(VI)中， R^3 为杂芳基或芳基。

在另一实施方式中，在式(VI)中， R^3 为 

在另一实施方式中，在式(VI)中， R^3 为 

在另一实施方式中，在式(VI)中， R^3 为 

在另一实施方式中，在式(VI)中， R^3 为 

在另一实施方式中，在式(VI)中， R^4 为H。

在另一实施方式中，在式(VI)中， R^4 为烷基。

在另一实施方式中，在式(VI)中， R^4 为卤素。

在另一实施方式中，在式(VI)中， p 为0(且 R^{14} 不存在)。

在另一实施方式中，在式(VI)中， p 为1。

在另一实施方式中，在式(VI)中， p 为2。

在另一实施方式中，在式(VI)中， p 为3。

在另一实施方式中，在式(VI)中， p 为4。

在另一实施方式中，在式(VI)中， p 为5。

在另一实施方式中，在式(VI)中， p 为2-5，至少两个 R^{14} 基团结合至同一环原子。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为H。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为烷基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基烷基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基烷基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烷基烷基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为环烷基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基环烷基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烷基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为杂环烷基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烷基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烷基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为烯基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基烯基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为环烯基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基环烯基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基环烯基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为杂环烯基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为芳基杂环烯基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为杂芳基杂环烯基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为炔基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为芳基炔基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为芳基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为环烷基芳基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为杂环烷基芳基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为环烯基芳基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为杂环烯基芳基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为杂芳基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为环烷基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为杂环烷基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为环烯基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为杂环烯基杂芳基。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为卤素。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为
-CH₂-O-Si(R⁹)(R¹⁰)(R¹⁹)。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为
-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷)。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为-CN。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为-OR¹⁵。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为-C(O)R¹⁵。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为-C(O)OR¹⁵。在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为-C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为-SR¹⁵。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为-S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为-C(=NOR¹⁵)R¹⁶。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)(R¹⁶)。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个R¹⁴基团为-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 。

在另一实施方式中，在式(VI)中，至少一个 R^{14} 基团为 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 。

除非另有指出，如上文及贯穿说明书中所使用，以下术语应理解为具有以下含义：

“患者”包括人与动物。

“哺乳动物”意指人及其它哺乳动物。

“烷基”意指可为直链或支链的且在链中包含约 1 至约 20 个碳原子的脂族烃基。优选的烷基在链中含有约 1 至约 12 个碳原子。更优选的烷基在链中含有约 1 至约 6 个碳原子。支链意指一个或多个低级烷基，如甲基、乙基或丙基连接至线性烷基链。“低级烷基”意指在可为直链或支链的，在链中具有约 1 至约 6 个碳原子的基团。合适的烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基、庚基、壬基及癸基。“烷基”可以是未取代的，或任选被一个或多个可以相同或不同的取代基取代，各取代基独立地选自：卤素、烷基、芳基、环烷基、氰基、羟基、烷氧基、烷硫基、氨基、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (环烷基)、 $-N$ (烷基)₂、 $-O-C(O)$ -烷基、 $-O-C(O)$ -芳基、 $-O-C(O)$ -环烷基、羧基及 $-C(O)O$ -烷基。合适的烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基及叔丁基。

描述为“1 至 n 个基团”的基团(例如“ R^{23} 为 1 至 5 个基团”)意指此类基团(例如所述 R^{23} 基团)在描述为其所连接的部分上出现 1 至 5 次。当两个或两个以上所述基团出现时，每个所述基团应理解为独立于其它基团而选择。

“烯基”意指含有至少一个碳-碳双键且可为直链或支链的，在链中包含约 2 至约 15 个碳原子的脂族烃基。优选的烯基在链中具有约 2 至约 12 个碳原子；更优选在链中具有约 2 至约 6 个碳原子。支链意指一个或多个低级

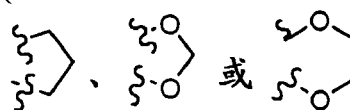
烷基，如甲基、乙基或丙基连接于线形烯基链上。“低级烯基”意指在可为直链或支链的，在链中具有约2至约6个碳原子。“烯基”可以是未取代的或任选被一个或多个可相同或不同的取代基取代，各取代基独立地选自：卤素、烷基、芳基、环烷基、氰基、烷氧基及-S(烷基)。合适的烯基的非限制性实例包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正戊烯基、辛烯基及癸烯基。

“亚烷基”意指从如上所定义的烷基移除一个氢原子而获得的双官能基。亚烷基的非限制性实例包括亚甲基、1,2-亚乙基及1,2-亚丙基。

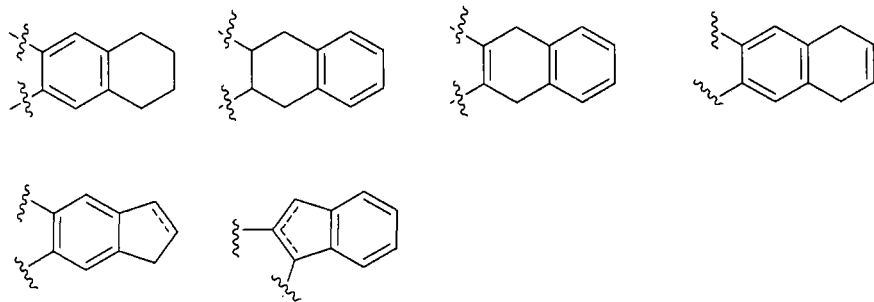
“亚烯基 (alkenylene)”意指从如上所定义的烯基移除一个氢获得的官能基。亚烯基的非限制性实例包括-CH=CH-、-C(CH₃)=CH-及-CH=CHCH₂-。

“炔基”意指含有至少一个碳-碳三键且可为直链或支链的，在链中包含约2至约15个碳原子的脂族烃基。优选的炔基在链中具有约2至约12个碳原子；更优选链中具有约2至约4个碳原子。支链意指一个或多个低级烷基，如甲基、乙基或丙基连接至线形炔基链上。“低级炔基”意指在可为直链或支链的，链中具有约2至约6个碳原子。合适的炔基的非限制性实例包括乙炔基、丙炔基、2-丁炔基、3-甲基丁炔基、正戊炔基及癸炔基。

“芳基”意指包含约6至约14个碳原子、优选约6至约10个碳原子的单环或多环系统。芳基可任选被一或多个可相同或不同的如本文中所定义的取代基(例如 R¹⁸、R²¹、R²² 等)取代，或相邻碳上的两个取代基可连接在一起形成

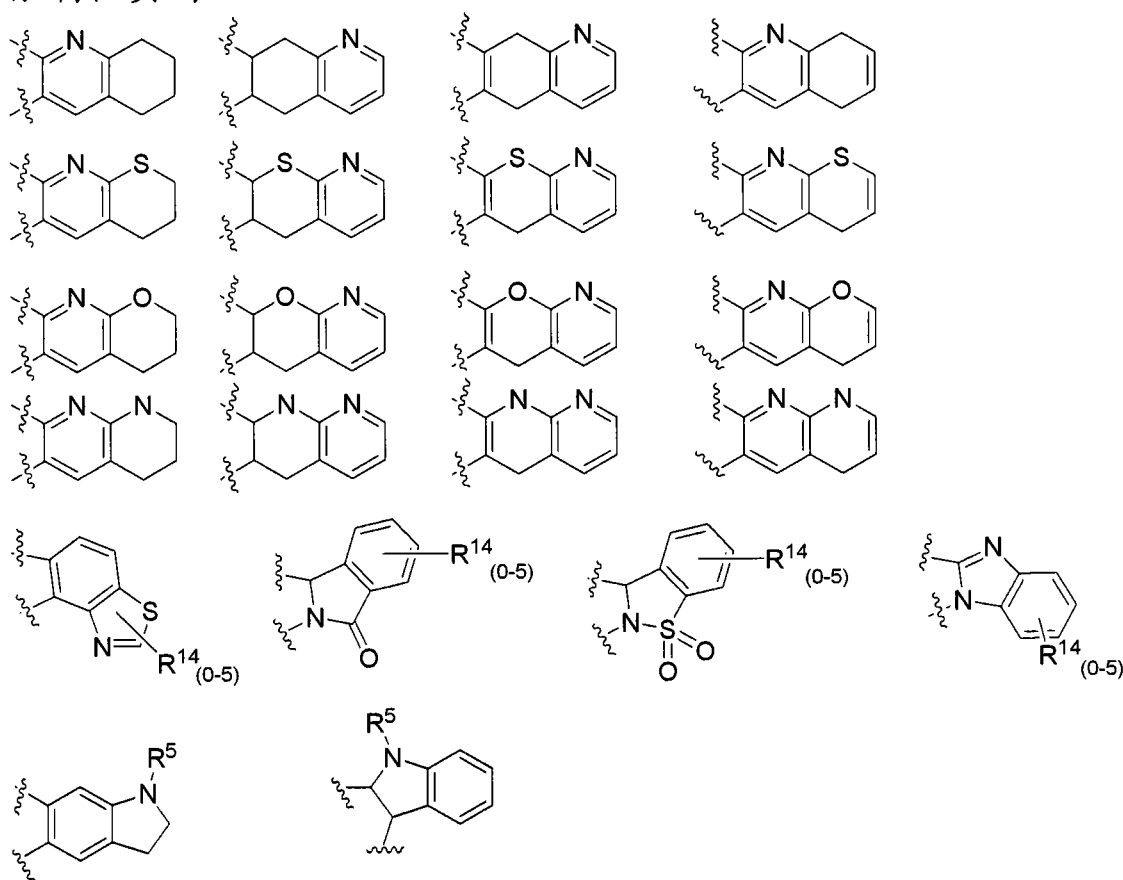
 合适的芳基的非限制性实例包括苯基及萘基。

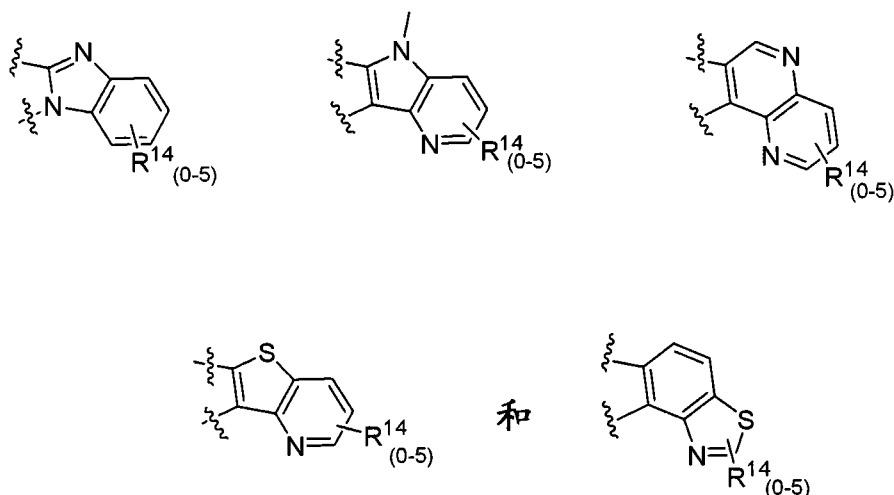
此外，该术语包括多环芳基环，其中所述多环芳基环中的至少一个可为不饱和或部分饱和的，如以下非限制性实例：



“杂芳基”意指包含约5至约14个环原子、优选约5至约10个环原子的芳族单环或多环系统，其中1至4个环原子为除碳以外的元素，例如单独

或组合的氮、氧或硫。优选杂芳基含有约 5 至约 6 个环原子。“杂芳基”可任选被一个或多个可相同或不同的如本文中所定义的 R^{21} 取代基取代。在杂芳基根名前的前缀氮杂 (aza)、氧杂 (oxa) 或硫杂 (thia) 意指至少一个氮、氧或硫原子分别以环原子形式存在。杂芳基的氮原子可任选氧化成相应 N-氧化物。适合的杂芳基的非限制性实例包括吡啶基、吡嗪基、咪唑基、噻吩基、嘧啶基、异噻唑基、异噻唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、酞嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋喃基、吲哚基、氮杂吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、异喹啉基、苯并氮杂吲哚基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基等。此外，该术语包括多环杂芳基环，其中所述多环杂芳基环中的至少一个可为不饱和或部分饱和，如以下非限制性实例：





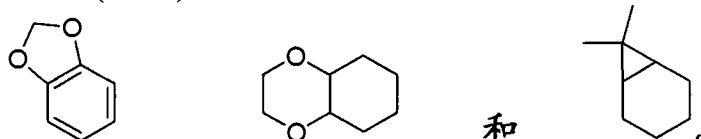
“芳烷基”或“芳基烷基”意指其中芳基及烷基如前所述的芳基-烷基-基团。优选的芳烷基包含低级烷基。合适的芳烷基的非限制性实例包括苄基、2-苯乙基及萘甲基（naphthalenylmethyl）。经由烷基键合至母体部分。

“烷基芳基”意指其中烷基及芳基如前所述的烷基-芳基-基团。优选的烷基芳基包含低级烷基。合适的烷基芳基的非限制性实例为甲苯基。经由芳基键合至母体部分。

“环烷基”意指包含约 3 至约 15 个碳原子、优选约 5 至约 10 个碳原子的非芳族单环或多环系统。优选的环烷基环含有约 5 至约 7 个环原子。环烷基可任选被一个或多个可相同或不同的如上所定义的 R²¹ 取代基取代。合适的单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环戊基、环己基、环庚基等。合适的多环环烷基的非限制性实例包括 1-萘烷、降冰片基、金刚烷基等。环烷基的其它非限制性实例包括以下基团：

杂芳基烯基、杂芳基炔基、烷基杂芳基、羟基、羟烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基 (aroyl)、卤素、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷硫基、芳硫基、杂芳基硫基、芳烷基硫基、杂芳烷基硫基、环烷基、杂环基、-O-C(O)-烷基、-O-C(O)-芳基、-O-C(O)-环烷基、-C(=N-CN)-NH₂、-C(=NH)-NH₂、-C(=NH)-NH(烷基)、Y₁Y₂N-

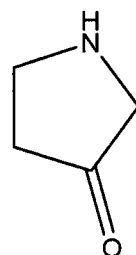
Y₁Y₂N-烷基-、Y₁Y₂NC(O)-、Y₁Y₂NSO₂-和-SO₂NY₁Y₂，其中 Y₁ 及 Y₂ 可相同或不同，且独立地选自：氢、烷基、芳基、环烷基和芳烷基。“环系统取代基”也可指同时置换环系统上的两个相邻碳原子上的两个可用氢(每个碳上一个 H)的单个部分。此类部分的实例为亚甲二氧基、亚乙二氧基 (ethylenedioxy)、-C(CH₃)₂-等，其例如，形成以下部分：



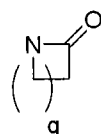
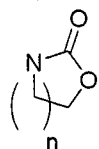
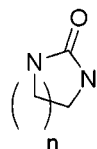
“杂芳基烷基”意指通过烷基部分 (如上所定义) 连接至母核的如上所定义的杂芳基部分。适合的杂芳基的非限制性实例包括 2-吡啶基甲基、喹啉基甲基等。

“杂环基” (或杂环烷基) 意指包含约 3 至约 10 个环原子、优选约 5 至约 10 个环原子的非芳族饱和单环或多环系统，其中环系统中的 1-3 个、优选 1 个或 2 个原子为除碳以外的元素，例如单独或联合的氮、氧或硫。在该环系统中不存在相邻的氧和/或硫原子。优选的杂环基含有约 5 至约 6 个环原子。在杂环基根名前的前缀氮杂、氧杂或硫杂意指至少一个氮、氧或硫原子分别以环原子形式存在。杂环基环中任何-NH 可以保护形式存在，如以 -N(Boc)、-N(CBz)、-N(Tos) 基团等的形式；这些保护也认为是本发明的一部分。杂环基可任选被一个或多个可相同或不同的如本文中所定义的环境系统取代基 (例如 R²¹ 取代基) 取代。杂环基的氮或硫原子可任选被氧化成相应 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。合适的单环杂环基环的非限制性实例包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1,3-二氧戊环基、1,4-二噁烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢噻喃基等。“杂环基”也包括其中=O 置换同一碳原子上的两个可用氢的环 (即，杂环基包括

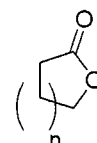
环中具有羰基的环)。此类部分的实例为吡咯烷酮:



。其它非限制性



和

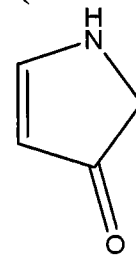


实例包括:

及 q 各自独立地为 0、1、2、3、4、5 等。

“杂环烷基” (或“杂环烷基”)意指通过烷基部分 (如上所定义) 连接至母核的如上所定义的杂环基部分。合适的杂环烷基的非限制性实例包括哌啶基甲基、哌嗪基甲基等。

“杂环烯基”意指包含约 3 至约 10 个环原子、优选约 5 至约 10 个环原子的非芳族单环或多环系统, 其中环系统上的一个或多个原子为除碳以外的元素, 例如单独或联合的氮、氧或硫原子, 且其含有至少一个碳-碳双键或碳-氮双键。在环系统中没有不存在相邻氧和/或硫原子。优选的杂环烯基环含有约 5 至约 6 个环原子。在杂环烯基根名的前缀氮杂、氧杂或硫杂意指至少一个氮、氧或硫原子分别以环原子形式存在。杂环烯基可任选被一或多个环系统取代基任选取代, 其中“环系统取代基”如上所定义。杂环烯基的氮或硫原子可任选被任选取氧化成相应 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。合适的单环氮杂环烯基的非限制性实例包括 1,2,3,4-四氢吡啶基、1,2-二氢吡啶基、1,4-二氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、1,4,5,6-四氢嘧啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基等。合适的氧杂环烯基的非限制性实例包括 3,4-二氢-2H-吡喃、二氢呋喃基、氟二氢呋喃基等。合适的多环氧杂环烯基的非限制性实例为 7-氧杂双环[2.2.1]庚烯基。合适的单环硫杂环烯基的非限制性实例包括二氢噻吩基、二氢噻喃基等。“杂环烯基”也包括其中=O 置换同一碳原子上的两个可用氢的环(即, 杂环烯基包



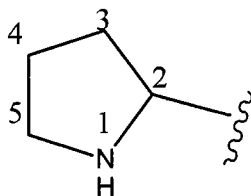
括环上中具有羰基的环)。此类部分的实例包括吡咯烷酮:

等。

“杂环烯基烷基”意指通过烷基部分 (如上所定义) 连接至母核的如上所定义的杂环烯基部分。

应当注意, 在本发明的含杂原子的环系统中, 与 N、O 或 S 邻接的碳原子上不存在羟基, 以及与另一杂原子邻接的碳上不存在 N 或 S 基团。因此, 例

如，在下环中：



不存在直接与标记为2及5的碳连接的-OH。

也应注意，例如以下部分基团的互变异构形式在本发明的某些实施方式中被认为是等价的：



“卤”或“卤素”意指氟、氯、溴或碘基团。优选为氟、氯或溴，更优选为氟及氯。

“卤代烷基”意指该烷基上的一个或多个氢原子被以上所定义的卤素置换的如上定义的烷基。

“炔基烷基”意指其中炔基和烷基如前所述的炔基-烷基-基团。优选的炔基烷基含有低级炔基和低级烷基。通过烷基连接至母体部分。合适的炔基烷基的非限制性实例包括丙炔基甲基。

“羟烷基”意指其中烷基如前所定义的HO-烷基-基团。优选的羟烷基含有低级烷基。合适的羟烷基的非限制性实例包括羟甲基和2-羟乙基。

“酰基”意指其中各种基团如前所述的H-C(O)-、烷基-C(O)-或环烷基-C(O)-基团。经由羰基键合至母体部分。优选的酰基含有低级烷基。合适的酰基的非限制性实例包括甲酰基、乙酰基和丙酰基。

“芳酰基”意指其中芳基如前所述的芳基-C(O)基团。经由羰基键合至母体部分。合适基团的非限制性实例包括苯甲酰基和1-萘甲酰基(1-naphthoyl)。

“烷氧基”意指其中烷基如前所述的烷基-O-基团。适合的烷氧基的非限制性实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基及正丁氧基。经由醚氧键合至母体部分。

“芳氧基”意指其中芳基如前所述的芳基-O-基团。适合的芳氧基的非限制性实例包括苯氧基和萘氧基。经由醚氧键合至母体部分。

“芳烷基氧基”意指其中芳烷基如前所述的芳烷基-O-基团。合适的芳烷基氧基的非限制性实例包括苯甲氧基和1-萘甲氧基或2-萘甲氧基。经由醚氧键合至母体部分。

“烷基硫基”意指其中烷基如前所述的烷基-S-基团。合适的烷基硫基的非限制性实例包括甲硫基及乙硫基。经由硫键合至母体部分。

“芳硫基”意指其中芳基如前所述的芳基-S-基团。合适的芳硫基的非限制性实例包括苯硫基及萘硫基(naphthylthio)。经由硫键合至母体部分。

“芳烷基硫基”意指其中芳烷基如前所述的芳烷基-S-基团。适合的芳烷基硫基的非限制性实例为苯甲基硫基。经由硫键合至母体部分。

“烷氧基羰基”意指烷基-O-CO-基团。合适的烷氧基羰基的非限制性实例包括甲氧基羰基及乙氧基羰基。经由羰基键接至母体部分。

“芳氧基羰基”意指芳基-O-C(O)-基团。合适的芳氧基羰基的非限制性实例包括苯氧基羰基及萘氧基羰基。经由羰基键合至母体部分。

“芳烷基氧基羰基”意指芳烷基-O-C(O)-基团。合适的芳烷基氧基羰基的非限制性实例为苯甲氧基羰基。经由羰基键合至母体部分。

“烷基磺酰基”意指烷基-S(O₂)-基团。优选的基团为其中烷基为低碳烷基的那些基团。经由磺酰基键合至母体部分。

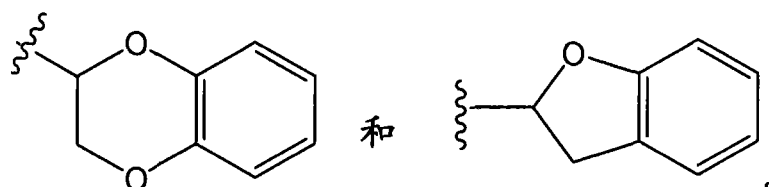
“芳基磺酰基”意指芳基-S(O₂)-基团。经由磺酰基键合至母体部分。

“杂芳烷基”(或“杂芳基烷基”)意指其中杂芳基和烷基如前所述的杂芳基-烷基-基团。优选的杂芳烷基含有低级烷基。合适的芳烷基的非限制性实例包括吡啶基甲基及喹啉-3-基甲基。经由烷基键合至母体部分。

“芳基烷基”或“芳烷基”意指其中芳基和烷基如前所述的芳基-烷基-基团。优选的芳烷基包含低级烷基。合适的芳烷基的非限制性实例包括苯甲基、2-苯乙基及萘甲基。经由烷基键合至母体部分。

“芳基环烷基”意指衍生自如本文中定义的稠合芳基与环烷基的基团。优选的芳基环烷基为其中芳基为苯基且环烷基由约5至约6个环原子组成的那些芳基环烷基。芳基环烷基可任选被1-5个R²¹取代基取代。合适的芳基环烷基的非限制性实例包括2,3-二氢化茛基(indanyl)及1,2,3,4-四氢萘基等。经由非芳族碳原子键合至母体部分。

“芳基杂环烷基”意指衍生自如本文中定义的稠合芳基与杂环烷基的基团。优选的芳基杂环烷基为其中芳基为苯基且杂环烷基由约5至约6个环原子组成的那些芳基杂环烷基。芳基杂环烷基可任选被1-5个 R^{21} 取代基取代。合适的芳基杂环烷基的非限制性实例包括：




通过非芳族碳原子键合至母体部分。

类似地，“杂芳基烷基”、“环烷基烷基”和“杂环烷基烷基”意指其中杂芳基、环烷基、杂环烷基和烷基如前所述的杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-烷基-基团。也应理解术语“芳基环烷基烷基”、“杂芳基环烷基烷基”、“芳基杂环烷基烷基”、“杂芳基杂环烷基烷基”、“杂芳基环烷基”、“杂芳基杂环烷基”、“芳基环烯基”、“杂芳基环烯基”、“杂环烯基”、“芳基杂环烯基”、“杂芳基杂环烯基”、“环烷基芳基”、“杂环烷基芳基”、“杂环烯基芳基”、“环烷基杂芳基”、“杂环烷基杂芳基”、“环烯基芳基”、“环烯基杂芳基”、“杂环烯基芳基”和“杂环烯基杂芳基”类似地由如前所述的基团芳基-、环烷基-、烷基-、杂芳基-、杂环烷基-、环烯基-及杂环烯基-的组合表示。优选的基团含有低级烷基。经由烷基键合至母体部分。

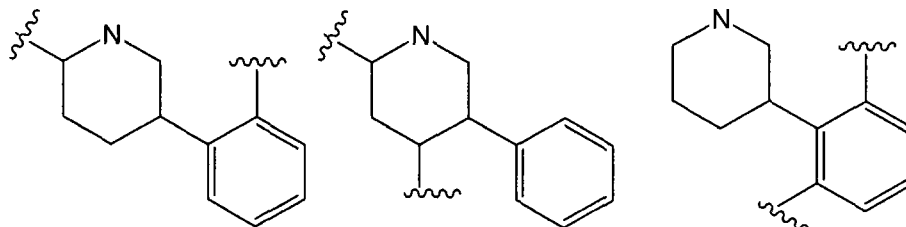
“烷氧基烷基”意指衍生自如本文中定义的烷氧基与烷基的基团。经由烷基键合至母体部分。

“芳基烯基”意指衍生自如本文中定义的芳基与烯基的基团。优选的芳基烯基为其中芳基为苯基且烯基由约3至约6个原子组成的那些芳基烯基。芳基烯基可任选被一或多个 R^{27} 取代基取代。经由非芳族碳原子键合至母体部分。

“芳基炔基”意指衍生自如本文中定义的芳基与炔基的基团。优选的芳基炔基为其中芳基为苯基且炔基由约3至约6个原子组成的那些芳基炔基。芳基炔基可任选被一或多个 R^{27} 取代基取代。经由非芳族碳原子键合至母体部分。

在烷基、芳基、杂环烷基等的后缀“亚基(ene)”显示为二价部分基团，例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 为亚乙基(ethylene)， ζ -- ζ 为对亚苯基(para-phenylene)。

应当理解，诸如芳基杂亚环烷基的多环二价基团可通过所述基团的任一环上所形成的键连接至其它基团。例如，



术语“任选取代”意指由指定基团、基或部分在可利用位置上任选取代。

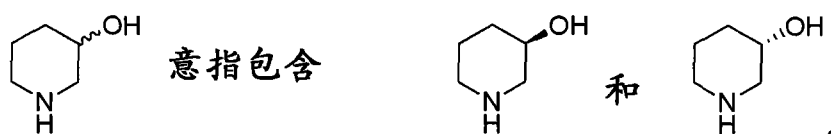
在环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基烷基或杂芳基烷基部分的取代包括在所述基团的环部分和/或烷基部分上的取代。

当变量在一个基团中出现多于一次，例如在 $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^9)_2$ 中的 R^9 ，或变量在式I的结构中出现多于一次时，例如 R^{15} 可出现在 R^1 与 R^3 两者中，所述变量可相同或不同。

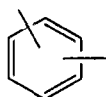
除非另作定义，否则对于化合物中的部分(例如取代基、基团或环)的数目的提及，短语“一或多个”和“至少一个”意指可存在多达化学上允许的数目的部分，且此类部分的最大数目的确定完全处于本领域的技术人员知识范围内。对于包含使用“至少一种式I化合物”的组合物和方法，可同时给予一种至三种式I化合物，优选给予一种。

如本文中所使用的术语“组合物”意在涵盖包含特定量的特定成分的产品，以及直接或间接得自特定量的特定成分的组的任何产品。

作为键的波形线 $\sim\sim\sim$ 通常指例如含有(R)-及(S)-立体化学的可能异构体的混合物或任一种。例如，



绘入环系统中的线，例如：



表示所示的线(键)可连接至任一可取代的环碳原子。

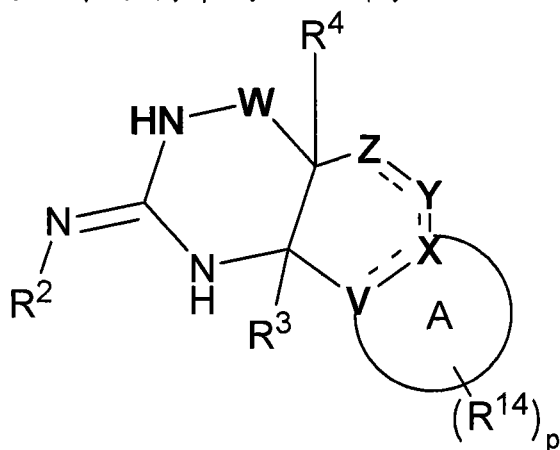
如本领域所熟知,除非另有说明,否则自特定原子绘出的键(其中在所述键末端未描述部分)表示甲基,由该键连接到该原子上。举例而言:

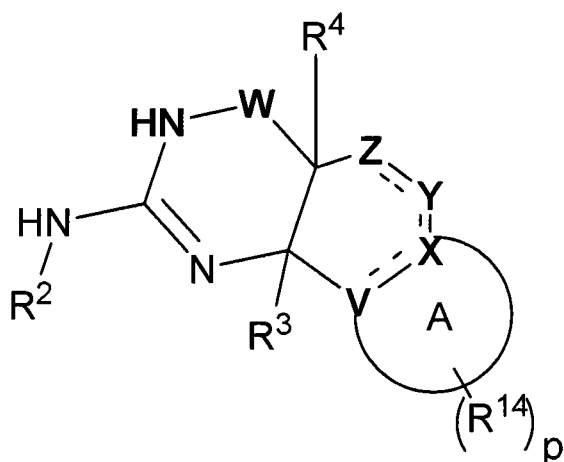


也应当注意,假定本文中正文、方案、实例、结构式及任何表中具有未满足价态的任何杂原子具有一个或多个氢原子以满足所述价态。

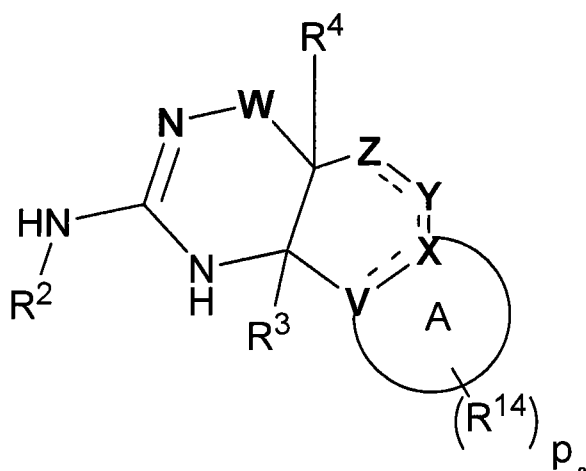
应当理解, V、X、Y、Z和与V及X邻接的环A的环原子之间不存在累积双键,即, V、X、Y、Z和与V及X邻接的环A环原子中的各原子不形成超过一个双键。累积双键的非限制性实例包括" $C=C=C$ "、" $N=C=C$ "、" $N=C=N$ "等。

本领域的技术人员将认识到某些式I化合物为互变异构且所有这种互变异构形式都属于本发明的一部分。例如,其中 R^1 为H的化合物,则所述化合物可由以下结构中的任一种表示:

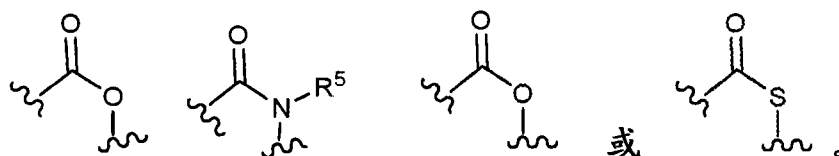




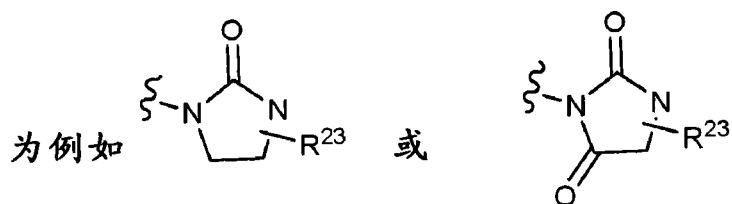
或



应当理解，当两个基团(例如 R^6 及 R^{6a} 或两个 R^{14})与其所连接的碳形成羰基时，意指以下基团：



当 R^{14} 例如为 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 时， R^{16} 与 R^{17} 可结合形成环，其



本文中考虑本发明化合物的前药和溶剂合物。T. Higuchi 及 V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987), the A.C.S. Symposium Series 第 14 卷和 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche 编

辑, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press 中提供了对前药的讨论。术语“前药”意指在体内转化,以产生式(I)化合物或所述化合物的药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物的化合物(例如药物前体)。所述转化可通过多种机制(例如通过代谢或化学过程)进行,例如通过血液中的水解而进行。T. Higuchi 和 W. Stella, “*Prodrugs as Novel Delivery Systems*,” A.C.S. Symposium Series 第 14 卷, 和 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Edward B. Roche 编辑, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 中提供对前药用途的讨论。

例如,如果式(I)化合物或所述化合物药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物含有羧酸官能团,则前药可包含通过用以下基团置换酸基的氢原子来形成的酯:如(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₁₂)烷酰氧基甲基、具有 4 至 9 个碳原子的 1-(烷酰氧基)乙基、具有 5 至 10 个碳原子的 1-甲基-1-(烷酰氧基)-乙基,具有 3 至 6 个碳原子的烷氧基羰基氧基甲基、具有 4 至 7 个碳原子的 1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有 5 至 8 个碳原子的 1-甲基-1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有 3 至 9 个碳原子的 N-(烷氧基羰基)氨基甲基、具有 4 至 10 个碳原子的 1-(N-(烷氧基羰基)氨基)乙基、3-酞基(3-phthalidyl)、4-巴豆酸内酯基(4-crotonolactonyl)、 γ -丁内酯-4-基、二-N,N-(C₁-C₂)烷基氨基(C₂-C₃)烷基(如 β -二甲基氨基乙基)、氧甲酰基-(C₁-C₂)烷基、N,N-二(C₁-C₂)烷基氧甲酰基-(C₁-C₂)烷基及哌啶基-(piperidino-)、吡咯烷子基-(pyrrolidino-)或吗啉代-(C₂-C₃)烷基(morpholino(C₂-C₃)alkyl)等。

类似地,如果式(I)化合物含有醇官能团,则前药可通过用以下基团置换所述醇基的氢原子形成:如(C₁-C₆)烷酰氧基甲基、1-((C₁-C₆)烷酰氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁-C₆)烷酰氧基)乙基、(C₁-C₆)烷氧基羰基氧基甲基、N-(C₁-C₆)烷氧基羰基氨基甲基、琥珀酰基(succinoyl)、(C₁-C₆)烷酰基、 α -氨基(C₁-C₄)烷酰基、芳酰基及 α -氨基酰基或 α -氨基酰基- α -氨基酰基,其中各 α -氨基酰基独立地选自天然产生的L-氨基酸、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁-C₆)烷基)₂或糖基(由移除半缩醛形式的碳水化合物的羟基而产生的基团)等。

如果式(I)化合物结合有胺官能团,则前药可通过用以下基团置换胺基中的氢原子形成:如R-羰基、RO-羰基、NRR'-羰基,其中R及R'各自独立地为(C₁-C₁₀)烷基、(C₃-C₇)环烷基、苄基或R-羰基为天然 α -氨基酰基,或天然 α -氨基酰基;-C(OH)C(O)OY¹,其中Y¹为H、(C₁-C₆)烷基或苄基;-C(OY²)Y³,

其中 Y^2 为(C₁-C₄)烷基且 Y^3 为(C₁-C₆)烷基、羧基(C₁-C₆)烷基、氨基(C₁-C₄)烷基或单-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基氨基烷基；-C(Y^4) Y^5 ，其中 Y^4 为H或甲基且 Y^5 为单-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基氨基吗啉代、哌啶-1-基或吡咯烷-1-基；等。

“溶剂合物”意指本发明的化合物与一个或多个溶剂分子的物理缔合物。所述物理缔合涉及不同程度的离子键合和共价键合，包括氢键合。在某些情况中，例如当一个或多个溶剂分子并入结晶固体的晶格中时，所述溶剂合物将能够分离。“溶剂合物”包括液相和可分离的溶剂合物两者。合适的溶剂合物的非限制性实例包括乙醇化物、甲醇化物等。“水合物”是其中溶剂分子为H₂O的溶剂合物。

“有效量”或“治疗有效量”意指描述本发明的化合物或组合物抑制天冬氨酸蛋白酶和/或抑制BACE-1有效并因此对适合的患者产生所需治疗效果的量。

式I化合物形成也在本发明范围内的盐。除非另有说明，否则在本文中提及式I化合物应理解为包括提及其盐。如本文所使用的术语“盐”表示与无机酸和/或有机酸形成的酸式盐以及与无机碱和/或有机碱形成的碱式盐。此外，当式I化合物含有碱性部分（例如但不限于吡啶或咪唑）和酸性部分（例如但不限于羧酸）两者时，可形成两性离子（“内盐”），并包括在本文所使用的术语“盐”之内。尽管其它盐也有用，但优选药学上可接受的（即无毒性、生理学上可接受的）盐。可例如通过使式I化合物与一定量（如等当量）的酸或碱在如盐沉淀于其中的介质中或在水性介质中反应然后进行冷冻干燥来形成式I化合物的盐。例如，下列文献中讨论了通常认为适合于从碱性（或酸性）药物化合物形成药学上有用的盐的酸（或碱）：S. Berge等人，*Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) **66(1)** 1-19；P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) **33** 201-217；Anderson等人，*The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York；*The Orange Book*(Food & Drug Administration, Washington, D.C.在其网站上)；和P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth(编辑)，*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (2002) Int'l. Union of Pure and Applied Chemistry, 第330-331页。这些公开内容通过引入并入本文中。

示例性酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟

脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐 (digluconates)、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐 (pamoates)、果胶酸盐 (pectinates)、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸氢盐、硫酸盐、磺酸盐(如本文中所提及的那些盐)、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐 (也称为 tosylate)、十一烷酸盐等。

示例性碱式盐包括铵盐；碱金属盐，如钠盐、锂盐及钾盐；碱土金属盐，如钙和镁盐、铝盐、锌盐；与有机碱(例如有机胺)形成的盐，如苺星 (benzathine)、二乙胺、二环己基胺、海巴明 (hydrabamine)(与N,N-双(去氢枞酸基)乙二胺(N,N-bis(dehydroabietyl)ethylenediamine)所形成)、N-甲基-D-葡萄糖胺、N-甲基-D-葡萄糖酰胺、叔丁基胺、哌嗪、苯基环己胺、胆碱、缓血酸胺 (tromethamine)；和与如精氨酸、赖氨酸的氨基酸形成的盐；等。可以如低级烷基卤 (例如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、二烷基硫酸酯(例如二甲基、二乙基、二丁基、及二戊基硫酸酯)、长链卤化物(例如癸基、月桂基、十四烷基及十八烷基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基卤 (例如苺基及苺乙基溴)的试剂和其它试剂使碱性含氮基团季铵化。

所有此类酸式盐和碱式盐有意为在本发明范围内的药学上可接受的盐，且对于本发明的目的来讲，认为所有酸式盐及碱式盐等价于游离形式的相应化合物。

本发明化合物(包括所述化合物的盐、溶剂合物和前药以及所述前药的盐和溶剂合物)的所有立体异构体(例如几何异构体、旋光异构体等)，例如因各种取代基上的不对称碳而可能存在的立体异构体，包括对映体形式(甚至在无不对称碳的情况下可能存在)、旋转异构形式、阻转异构体(atropisomer)及非对映的形式在本发明的范围内。本发明化合物的单独立体异构体可例如基本上不含其它异构体，或可例如混合为外消旋体形式或与所有其它或其它所选的立体异构体混合。本发明的手性中心可具有如IUPAC 1974 Recommendations所定义的S或R构型。术语“盐”、“溶剂合物”、“前药”等的使用同样适用于本发明化合物的对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、外消旋体或前药的盐、溶剂合物和前药。

非对映异构体混合物可通过本领域的技术人员所熟知的方法,例如通过色谱和/或级结晶,基于其物理化学性质差异而析分成为其个别非对映异构体。对映异构体可通过以下方式析分:通过与适当旋光活性化合物(例如手性助剂,如手性醇或Mosher's酰氯)反应将对映异构体混合物转化为非对映异构体混合物,分离非对映异构体并将单独的非对映异构体转化(例如水解)成相应的纯对映异构体。另外,某些式(I)或式(II)化合物可为阻转异构体(例如取代的联芳基),认为其为本发明的一部分。对映异构体也可通过使用手性HPLC柱来分离。

式I化合物和式I化合物的盐、溶剂合物及前药的多晶形式也有意包括在本发明的范围内。

本发明也包含同位素标记的本发明的化合物,其与本文中所述的那些化合物等同,但事实上一个或多个原子被具有不同于通常在自然界中所发现的原子质量或质量数的原子质量或质量数的原子置换。可并入本发明化合物中的同位素实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟及氯的同位素,分别如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。

某些同位素标记的式(I)或式(II)的化合物(例如用 ^3H 和 ^{14}C 标记的化合物)有用于化合物和/或底物组织分布测定。氚化(即, ^3H)和碳14(即, ^{14}C)同位素因易于制备及可检测性而特别优选。此外,用例如氘(即, ^2H)的重同位素的取代可提供某些由更好代谢稳定性所产生的治疗优点(例如增加体内半衰期或减低所需剂量),因此在一些情况下优选。同位素标记式(I)或式(II)的化合物可通常按照类似于以下公开的方案和/或下文实施例中的步骤的步骤,通过将非同位素标记试剂替换为适当的同位素标记的试剂来制备。

应当注意,在贯穿说明书及所附权利要求中,假定任何具有未满足价态的式、化合物、部分或化学图解具有用以满足所述价态的氢原子,除非上下文指出为键。

式I化合物可使用本领域中已知的步骤来制备。以下反应方案显示典型步骤,但本领域的技术人员将认识到其它步骤也可适用。

在以下方案及下文实施例中,使用以下缩写:

室温: r.t.

高压液相色谱: HPLC

反相HPLC: RP-HPLC

液相色谱质谱: LCMS

质谱: MS

聚四氟乙烯: PTFE

小时: h

分钟: min

保留时间: tR

乙基: Et

甲基: Me

苄基: Bn

二异丙基酰胺锂: LDA

1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二酰亚胺盐酸盐: EDCI

DIEA意指N,N-二异丙基乙胺

乙酸乙酯: EtOAc

N,N-二甲基甲酰胺: DMF

甲醇: MeOH

乙醇: EtOH

乙腈: CH₃CN

乙酸: AcOH

硫酸镁: MgSO₄

碘化铜: CuI

二异丙基胺: iPr₂NH

二氯双(三苯基膦)钯: PdCl₂(PPh₃)₂

氢氧化铵: NH₄OH

三氟乙酸: TFA

苄氧基羰基: Cbz

叔丁氧基羰基: Boc

DCM: 二氯甲烷

TMSCHN₂: 三甲基甲硅烷基重氮甲烷

Teoc-Osu: O-三甲基甲硅烷基乙氧基羰基N-羟基琥珀酸酯

TBAF: 四丁基氟化铵

THF: 四氢呋喃

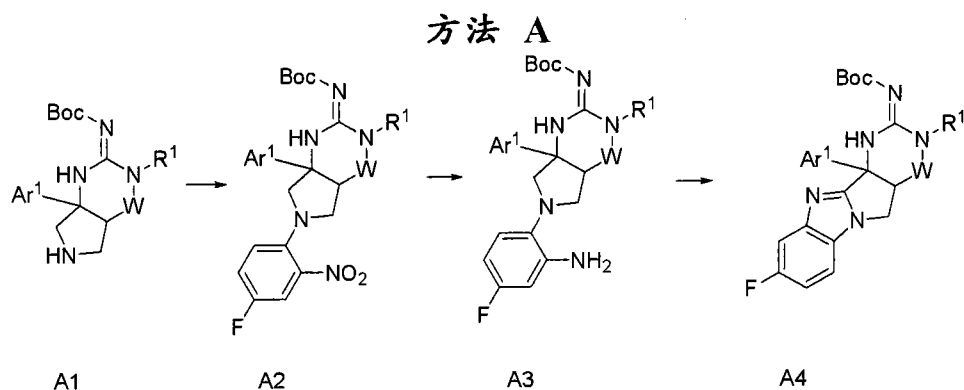
MCPBA: 间氯过苯甲酸 (meta-Chloroperbenzoic acid)

TsOH: 甲苯磺酸

PhIO: 亚碘酰苯 (iodosobenzene)

Pb(OAc)₄: 四乙酸铅

如果按照以下实施例中的步骤, 则将获得其中所示的产物:



方法 A, 步骤 1:

对文献步骤(J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. K. Basak 和 A. Venkat Narsaiah *Tetrahedron Lett.*; 44 (10), 2217-2220)进行修改。

在 A1($R^1=Me$, $Ar^1=5$ -氟基噻吩基且 $W=-(CO)-$, 1 mmol)的 1-丁基-3-甲基咪唑鎓六氟磷酸盐($[bmim]PF_6$)2 mL 溶液中添加 2,5-二-氟硝基苯并将该溶液搅拌过夜, 随后将反应混合物用二乙醚(3×10 mL)洗涤。合并乙醚层并浓缩, 以得到产物混合物, 将该混合物经由凝胶柱纯化并用乙酸乙酯: 己烷的混合物洗脱, 得到 A2($R^1=Me$, $Ar^1=5$ -氟基噻吩基, $W=-(CO)-$)。

方法 A, 步骤 2:

对文献步骤(Toshiki Murata 等人; *Bioorganic & Med. Chem. Lett.*; 13 (5), 913-918)进行修改。

使 A2($R^1=Me$, $Ar^1=5$ -氟基噻吩基, $W=-(CO)-$; 1 mmol)、100 mg 细粉化 Fe、 NH_4Cl 在乙醇/水中的混合物回流直至原料消失。过滤最终的混合物, 浓缩溶液, 并对残留物进行色谱以获得产物 A3($R^1=Me$, $Ar^1=5$ -氟基噻吩基且 $W=-(CO)-$)。

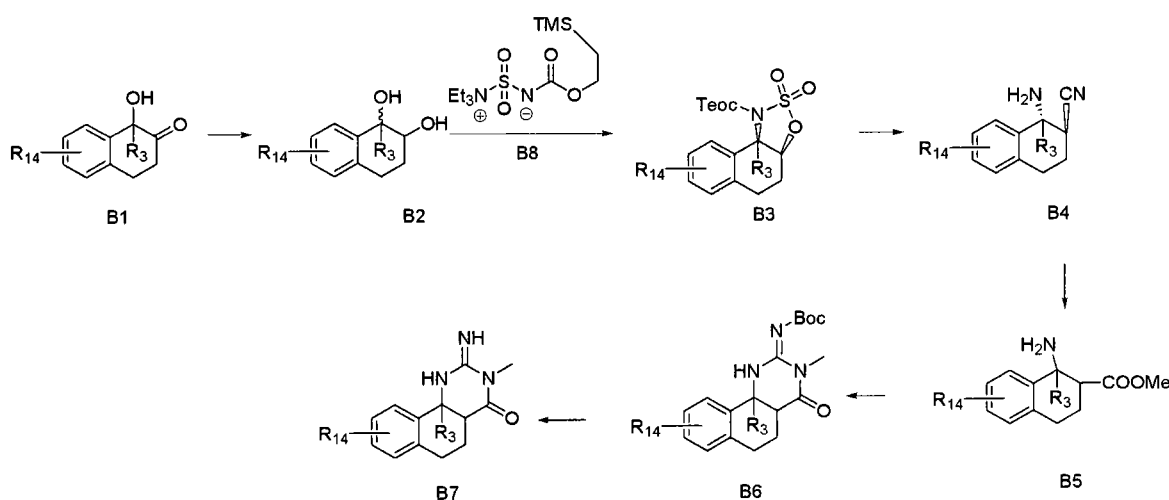
方法 A, 步骤 3:

对文献步骤(Islam, I 和 Skibo, *E. J. Org. Chem.* 1990, 55, 3195-3205)进行修改。

将 3 mmol A3($R^1=Me$, $Ar^1=5$ -氨基噻吩基, $W=-(CO)-$)在 6 mL 96% 甲酸及 3 ml 30%过氧化氢中的混合物在 70℃ 下搅拌 30 分钟。浓缩反应混合物且将残留物经由 C-18 RP-HPLC 纯化, 获得产物 A4($R^1=Me$, $Ar^1=5$ -氨基噻吩基且 $W=-(CO)-$)。

或者, 可使用公布步骤(Mohrle, H.和 Gerloff, J. *Archiv Der Pharmazie*, 311, 1978(5), 381-393)将 A3 转化为 A4。

方法 B



方法 B, 步骤 1:

B1 ($R^{14}=H$, $R^3=Ph$) 是文献 (Enders, Dieter; Niemeier, Oliver *Synlett* (2004), (12), 2111-2114) 中的已知化合物。

向 **B1**($R^{14}=H$, $R^3=Ph$) 的甲醇溶液中添加 $NaBH_4$ (0.5 当量), 并在原料消耗之后浓缩该溶液。将残留物经由硅胶柱色谱, 产生 **B2**($R^{14}=H$, $R^3=Ph$)。

方法 B, 步骤 2:

对文献步骤(K. C. Nicolaou, Scott A. Snyder, Deborah A. Longbottom, Annie Z. Nalbandian, Xianhai Huang *Chemistry - A European Journal* 2004, (22), 10, 5581-5606)进行修改。

使在 THF(5 mL) 中的 **B2**($R^{14}=H$, $R^3=Ph$)(0.5 mmol, 1 当量)和 **B8**(2.5 当量)回流 2 h, 随后将其倒入饱和 NH_4Cl 中并用 DCM 萃取。将有机溶液干燥并浓缩, 对残留物进行色谱, 得到 **B3**($R^{14}=H$, $R^3=Ph$)。

方法 B, 步骤 3:

对文献步骤(Avenoza, Alberto; Busto, Jesus H.; Corzana, Francisco;

Jimenez-Oses, Gonzalo; Peregrina, Jesus M. *Chemical Communications* (2004), (8), 980-981)进行修改。

向 B3($R^{14}=H$, $R^3=Ph$; 1 mmol)的 DMF 溶液中添加 NaCN(10 当量), 将该溶液搅拌过夜, 随后使其在 DCM 与水之间分配。将有机层干燥并浓缩, 对残留物进行色谱, 产生 B4($R^{14}=H$, $R^3=Ph$)。

方法 B, 步骤 4:

使 B4($R^{14}=H$, $R^3=Ph$)在浓 HBr 中的混合物回流, 且在反应完成之后, 将溶液浓缩并对残留物用 C18 RP 系统进行层析, 产生 b-氨基酸。向所述氨基酸的甲醇溶液中添加 TMSCHN₂ 直至原料消失, 随后去除溶剂并对残留物进行色谱, 产生化合物 B5($R^{14}=H$, $R^3=Ph$)。

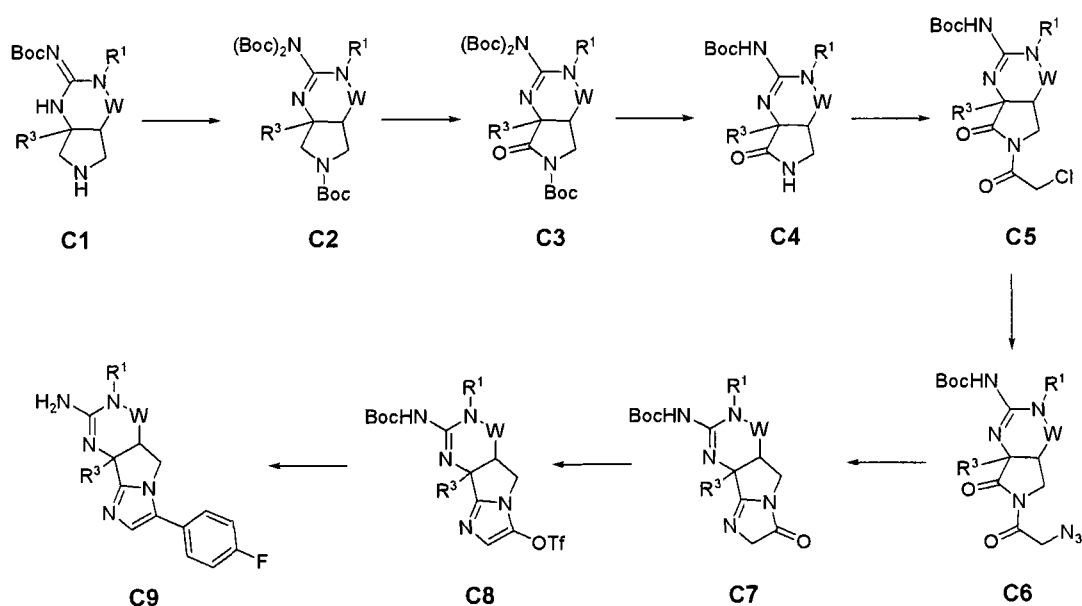
方法 B, 步骤 5:

向 B5 的 DMF 溶液中先后添加 DIEA(1 当量)、N-甲基-N'-Boc-硫脲(1.2 当量)和 EDCI(1.2 当量), 将该溶液在室温下搅拌过夜, 随后使反应液在 DCM/水之间分配。将有机层干燥并浓缩, 对残留物进行色谱, 产生 B6($R^{14}=H$, $R^3=Ph$)。

方法 B 步骤 6:

将化合物 B6($R^{14}=H$, $R^3=Ph$)在室温下用在 DCM 中的 50% TFA 处理。去除挥发物之后, 对残留物进行色谱, 产生 B7($R^{14}=H$, $R^3=Ph$)。

方法 C



方法 C, 步骤 1:

在室温下向 C1($R^3=2,5$ -二氟苯基, $R^1=$ 甲基且 W 为 $-C(O)-$; 1 g, 2.6 mmol) 在含有 $(Boc)_2O$ (2.2 当量, 6.5 mmol, 1.44 gm) 和 DMAP (0.2 当量, 0.52 mmol, 63 mg) 的 8 mL CH_2Cl_2 中的溶液中添加 Et_3N (2.5 当量, 6.5 mmol, 1 mL)。将所得溶液搅拌 2 小时或直至反应完成。对反应混合物进行色谱, 产生定量产率的 C2($R^3=2,5$ -二氟苯基, $R^1=$ 甲基, W 为 $-C(O)-$)。

方法 C, 步骤 2:

向 C2($R^3=2,5$ -二氟苯基, $R^1=$ 甲基, W 为 $-C(O)-$; 2.6 mmol) 在 CCl_4 、MeCN 与 H_2O (2/2/3 v/v/v) 的混合物的溶液中添加 1.2 gm $NaIO_4$ 和 172 mg RuO_2 。将所得反应混合物在室温下搅拌 12 小时同时添加额外的氧化剂直至反应完成。过滤之后, 浓缩有机反应混合物, 将残留物纯化, 获得 C3($R^3=2,5$ -二氟苯基, $R^1=$ 甲基, W 为 $-C(O)-$), 产率为 50%。 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.32 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 4.22 (dd, 1H, $J=10$ Hz, $J=9$ Hz), 3.74 (t, $J=10$ Hz, 1H), 3.66 (t, $J=9$ Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 1.51-1.49 (m, 18H)。

方法 C, 步骤 3:

向 C3($R^3=2,5$ -二氟苯基, $R^1=$ 甲基, W 为 $-C(O)-$) 在 1.5 mL MeCN 中的溶液中添加 20 mg $Mg(ClO_4)_2$ 且搅拌 2 小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机相并将残留物用己烷中的乙酸乙酯纯化得到 C4($R^3=2,5$ -二氟苯基, $R^1=$ 甲基, W 为 $-C(O)-$), 产率为 80%。 1H NMR ($CDCl_3$) δ 10.34 (br, 1H), 7.07-6.93 (m, 3H), 6.33 (br, 1H), 3.87-3.79 (m, 2H), 3.62-3.59 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)。

方法 C, 步骤 4:

按照文献步骤 Tetrahedron, 2006, 62, 8748-8754 进行后续的 3 个转化:

在 $-78^\circ C$ 下经 3 分钟向 C4($R^3=2,5$ -二氟苯基, $R^1=$ 甲基, W 为 $-C(O)-$; 1 mmol) 在 3 mL THF 中的溶液中添加 $n-BuLi$ (2.2 当量)。将所得混合物在 $-78^\circ C$ 下搅拌 10 分钟, 随后添加氯乙酰氯。将所得混合物在 $-78^\circ C$ 下搅拌 1 小时, 随后使其与水混合并用乙酸乙酯萃取。将粗产物 C5($R^3=2,5$ -二氟苯基, $R^1=$ 甲基, W 为 $-C(O)-$) 在未经纯化的情况下用于后续步骤。

方法 C, 步骤 5:

向 C5($R^3=2,5$ -二氟苯基, $R^1=$ 甲基, W 为 $-C(O)-$) (1 mmol) 在 5 mL DMSO

中的剧烈搅拌溶液中添加 4 当量 NaN_3 ，且将所得溶液在室温下搅拌直至反应完成，随后将其用水稀释并用乙酸乙酯萃取。去除溶剂之后，将有机残留物纯化，产生 $\text{C6}(\text{R}^3=2,5\text{-二氟苯基}, \text{R}^1=\text{甲基}, \text{W} \text{ 为 } -\text{C}(\text{O})\text{-})$ 。

方法 C, 步骤 6:

向 $\text{C6}(\text{R}^3=2,5\text{-二氟苯基}, \text{R}^1=\text{甲基}, \text{W} \text{ 为 } -\text{C}(\text{O})\text{-}; 1 \text{ mmol})$ 在 5 mL 苯中的溶液中添加三苯基膦(1 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌直至反应完成，纯化后得到 $\text{C7}(\text{R}^3=2,5\text{-二氟苯基}, \text{R}^1=\text{甲基}, \text{W} \text{ 为 } -\text{C}(\text{O})\text{-})$ 。

方法 C, 步骤 7:

对文献步骤 *Organic Letters* 2006, 8, 781-784 进行修改。

在 -78°C 下向 5 mL THF(2.2 mmol) 中的 KHMDS 溶液中添加 $\text{C7}(\text{R}^3=2,5\text{-二氟苯基}, \text{R}^1=\text{甲基}, \text{W} \text{ 为 } -\text{C}(\text{O})\text{-}, 1 \text{ mmol})$ 在 2 mL THF 中的溶液。将所得混合物在 -78°C 下搅拌 2 小时，随后添加 $\text{PhNTf}_2(1.4 \text{ mmol})$ 的 THF 溶液 3 mL。使反应混合物缓慢升温至室温，搅拌 16 小时，随后将该反应混合物进行后处理，在纯化后得到化合物 $\text{C8}(\text{R}^3=2,5\text{-二氟苯基}, \text{R}^1=\text{甲基}, \text{W} \text{ 为 } -\text{C}(\text{O})\text{-})$ 。

方法 C, 步骤 8:

对文献步骤 *Synthesis*, 2006, (2), 299-304 进行修改以用于后续转化。

向 $\text{C8}(\text{R}^3=2,5\text{-二氟苯基}, \text{R}^1=\text{甲基}, \text{W} \text{ 为 } -\text{C}(\text{O})\text{-}; 1 \text{ mmol})$ 在 10 mL 甲苯中的溶液中添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4(5 \text{ mol}\%)$ ，且将所得溶液在室温下搅拌 30 分钟，随后添加 $\text{R}^{14}\text{-B}(\text{OH})_2(\text{R}^{14}=\text{对氟苯基})(1 \text{ mmol})$ 在 EtOH-饱和 NaHCO_3 混合物(3:2, 10 mL)中的溶液。将所得溶液加热直至反应完成。将所得反应混合物进行后处理且将残留物纯化，获得偶合产物。用在 DCM 中的 30% TFA 处理所述纯化产物，纯化后得到化合物 $\text{C9}(\text{R}^3=2,5\text{-二氟苯基}, \text{R}^1=\text{甲基}, \text{R}^{14}=\text{对氟苯基}, \text{W} \text{ 为 } -\text{C}(\text{O})\text{-})$ 。

人组织蛋白酶 D FRET 测定

已描述以下所使用的底物(Y.Yasuda 等人, *J. Biochem.*, 125, 1137 (1999))。底物和酶皆为市售。

可使用 384 孔 Nunc 黑色板以 30 μl 终体积进行测定。可将 8 个浓度的化合物在 37°C 下与酶预孵育 30 分钟，然后添加底物，在 37°C 下继续孵育 45 分钟。荧光增加率呈线性超过 1 h，在孵育期结束时使用 Molecular Devices FLEX Station 读板仪测量该荧光增加率。使用 4 μM 的 K_m 值及 2.5 μM 的

底物浓度从 IC_{50} 值内插 K_i 。

试剂

乙酸钠 pH 5

来自10%储备液(Calbiochem)的1% Brij-35

DMSO

纯化的(>95%)人肝脏组织蛋白酶D(Athens Research & Technology 目录号16-12-030104)

肽底物($K_m=4\mu M$)

Mca-Gly-Lys-Pro-Ile-Leu-Phe-Phe-Arg-Leu-Lys(Dnp)-D-Arg-NH₂
Bachem 目录号M-2455

抑胃酶肽(Pepstatin)用作对照抑制剂(K_i 约0.5 nM), 购自Sigma。

Nunc 384孔黑色板

最终测定缓冲剂条件

100 mM乙酸钠 pH 5.0

0.02% Brij-35

1% DMSO

可将化合物在含有3% DMSO的测定缓冲剂中稀释至3x终浓度。将10 μl 化合物添加至稀释于不含DMSO的测定缓冲剂中的10 μl 2.25 nM酶(3x)中, 短暂混合、旋转并可在37°C下孵育30分钟。在不含DMSO的1x测定缓冲剂中制备3x底物(7.5 μM)。将10 μl 底物添加至各孔中, 短暂混合并旋转以引发反应。可将测定板在37°C下孵育45分钟, 用328 nm Ex及393 nm Em在384兼容荧光读板仪上阅读。

BACE-1 克隆、蛋白质表达及纯化

预期可溶形式的人 BACE1(sBACE1, 对应于氨基酸 1-454)可由全长 BACE1 cDNA(在 pCDNA4/mycHisA 构建体中的全长人 BACE1 cDNA; University of Toronto)通过使用 Advantage-GC cDNA PCR 试剂盒(Clontech, Palo Alto, CA)进行 PCR 而生成。由来自 pCDNA4-sBACE1myc/His 的

HindIII/PmeI 片段使用 Klenow 形成钝端(blunt ended)并亚克隆至 pFASTBAC1(A)(Invitrogen)的 Stu I 位点中。可通过在 DH10Bac 细胞(GIBCO/BRL)中转位(transposition)而产生 sBACE1mycHis 重组杆粒(recombinant bacmid)。随后,可使用 CellFectin(Invitrogen, San Diego, CA)将 sBACE1mycHis 杆粒构建体转染至 sf9 细胞中,以产生重组杆状病毒。使 Sf9 细胞在补充有 3%热灭活 FBS 及 0.5 倍青霉素/链霉素溶液(Invitrogen)的 SF 900-II 培养基(Invitrogen)中生长。采用 5 毫升高滴定度空斑纯化的 sBACEmyc/His 病毒感染 1 L 对数生长期的 sf9 细胞,持续 72 小时。在 3000 x g 下离心 15 分钟使完整细胞沉淀。收集含有所分泌的 sBACE1 的上清液,并用 100 mM HEPES(pH 8.0)稀释 50%(v/v)。将经稀释的培养基装载于 Q-琼脂糖柱上。用缓冲剂 A(20 mM HEPES, pH 8.0, 50 mM NaCl)洗涤 Q-琼脂糖柱。

可用缓冲剂 B(20 mM HEPES, pH 8.0, 500 mM NaCl)从 Q-琼脂糖柱中将蛋白质洗脱出来。将来自 Q-琼脂糖柱的蛋白质峰集中,且装载于 Ni-NTA 琼脂糖柱上。随后可用缓冲剂 C(20 mM HEPES, pH 8.0, 500 mM NaCl)洗涤 Ni-NTA 柱。然后用缓冲剂 D(缓冲剂 C+250 mM 咪唑)将结合蛋白质洗脱。使用 Centricon 30 浓缩器(Millipore)浓缩 Bradford 测定(Biorad, CA)所测定的峰蛋白质级分。如通过 SDS-PAGE 和 Commassie Blue 染色所评估,估算 sBACE1 纯度为约 90%。N 末端测序显示大于 90%的经纯化 sBACE1 含有前域(prodomain); 因此将该蛋白质称为 sproBACE1。

肽水解测定。

将抑制剂, 25 nM EuK-生物素标记的 APPsw 底物(EuK-KTEEISEVNLDAEFRHDKC-生物素; CIS-Bio International, France)、5 μM 未标记的 APPsw 肽(KTEEISEVNLDAEFRHDK; American Peptide Company, Sunnyvale, CA)、7 nM sproBACE1、20 mM PIPES(pH 5.0)、0.1% Brij-35(蛋白质级, Calbiochem, San Diego, CA)和 10%甘油在 30℃下预孵育 30 分钟。通过在 5 μl 等分试样中添加底物使总体积达 25 μl 来引发反应。在 30℃下 3 小时之后,通过添加相等体积的含有 50 mM Tris-HCl(pH 8.0)、0.5 M KF、0.001% Brij-35、20 μg/ml SA-XL665(与链霉抗生物素蛋白(streptavidin)偶合的交联别藻蓝素(allophycocyanin)蛋白;

CIS-Bio International, France)(0.5 µg/孔)的 2x 终止缓冲剂来终止反应。将板短暂震荡, 于 1200 x g 下旋转 10 秒, 以使所有液体沉淀至该板底部, 随后进行孵育。在 Packard Discovery® HTRF 读板仪上使用 337 nm 激光激发样品, 然后延迟 50 µs, 同时测量 620 nm 和 665 nm 发射, 持续 400 µs, 以进行 HTRF 测量。

在变化浓度的 I 及固定浓度的酶和底物的存在下, 通过测量在 665 nm 下的相对荧光除以 620 nm 下的相对荧光(665/620 比率)的百分比变化来测定抑制剂(I)的 IC₅₀。使用 GraphPad Prism 3.0 软件选择允许可变斜率的 4 参数对数方程(logistic equation)对这些数据进行非线性回归分析。 $Y = \text{底部} + (\text{顶部} - \text{底部}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{希尔斜率}(\text{Hill Slope}))})$; X 为 I 的浓度的对数, Y 为比率的百分比变化, 且 Y 起始于底部并以 S 形延伸至顶部。

使用以上测定测量一些化合物的 K_i 值。K_i 值介于 0.1 至 100,000 nM 的范围内。

人成熟肾素酶测定:

将来自人肾脏 cDNA 库且 C 末端抗原决定部位以 V5-6His 序列标记的人肾素克隆至 pCDNA3.1 中。使 pCDNA3.1-肾素-V5-6His 在 HEK293 细胞中稳定表达并使用标准 Ni 亲和层析法纯化至 >80%。重组人肾素-V5-6His 的前域可通过限制性蛋白水解作用使用固定化 TPCK-胰蛋白酶去除, 以获得成熟人肾素。可在摄氏 30 度下, 在存在或不存在不同浓度的待测化合物的情况下, 使用市售荧光共振能量转移(FRET)肽底物、在 50 mM Tris-HCl(pH 8.0)、100 mM NaCl、0.1% Brij-35 及 5% DMSO 缓冲剂中的 RS-1 (Molecular Probes, Eugene, OR) 监控肾素酶活性, 持续 40 分钟。成熟人肾素以约 200 nM 存在。抑制活性定义为在 40 分钟孵育结束时肾素所诱发的荧光与赋形剂对照及缺乏酶的样品相比的百分比减小。

在涉及至少一种式 I 化合物与至少一种胆碱酯酶抑制剂的联合的本发明方面中, 可使用乙酰基胆碱酯酶和/或丁酰基胆碱酯酶抑制剂。胆碱酯酶抑制剂的实例为他克林(tacrine)、多奈哌齐(donepezil)、利伐斯的明(rivastigmine)、加兰他敏(galantamine)、吡斯的明(pyridostigmine)及新斯的明(neostigmine), 其中优选他克林、多奈哌齐、利伐斯的明及加兰他敏。这些联合优选针对治疗阿尔茨海默氏病。

在涉及至少一种式I化合物与至少一种其它药剂的联合的其它本发明方面中，所述其它药剂例如有 β 分泌酶抑制剂； γ 分泌酶抑制剂；HMG-CoA还原酶抑制剂，如阿伐他汀(atorvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)及罗苏伐他汀(rosuvastatin)；非类固醇抗炎剂，例如但不必限于布洛芬(ibuprofen)、瑞力芬(relafen)或萘普生(naproxen)；N-甲基-D-天冬氨酸盐受体拮抗剂，如美金刚(memantine)；抗淀粉样蛋白抗体，包括人源化(humanized)单克隆抗体；维生素E；烟碱型乙酰胆碱受体激动剂；CB1受体反向激动剂或CB1受体拮抗剂；抗生素，如多西环素(doxycycline)；生长激素促分泌素；组胺H3拮抗剂；AMPA激动剂；PDE4抑制剂；GABA_A反向激动剂；淀粉样蛋白聚集抑制剂；糖原合成酶激酶 β 抑制剂； α 分泌酶活性促进剂。这些联合优选针对治疗阿尔茨海默氏病。

在涉及式I化合物与毒蕈碱激动剂或拮抗剂的联合的本发明方面中，可使用 m_1 激动剂或 m_2 拮抗剂。 m_1 激动剂的实例在本领域中已知，且包括但不限于氧化震颤素(Oxotremorine)、西维美林(Cevimeline)及其它。 m_2 拮抗剂的实例也在本领域中已知；具体来说， m_2 拮抗剂公开于美国专利5,883,096；6,037,352；5,889,006；6,043,255；5,952,349；5,935,958；6,066,636；5,977,138；6,294,554；6,043,255；和6,458,812中；以及在WO 03/031412中，所述专利全部通过引用并入本文中。

药剂的其它实例包括 β 分泌酶抑制剂；HMG-CoA还原酶抑制剂，例如阿托伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀及罗苏伐他汀；非类固醇抗炎剂，诸如布洛芬；N-甲基-D-天冬氨酸盐受体拮抗剂，例如美金刚；抗淀粉样蛋白抗体，包括人源化单克隆抗体；维生素E；烟碱型乙酰胆碱受体激动剂；CB1受体反向激动剂或CB1受体拮抗剂；抗生素，例如多西环素；生长激素促分泌素；组胺H3拮抗剂；AMPA激动剂；PDE4抑制剂；GABA_A反向激动剂；淀粉样蛋白聚集抑制剂；糖原合成酶激酶 β 抑制剂； α 分泌酶活性促进剂；及胆固醇吸收抑制剂；例如，胆汁螯合剂(bile sequestant)或氮杂环丁酮(azetidinone)，如依泽替米贝(ezetimibe, ZETIA)。

为从本发明所述化合物制备药物组合物，惰性的药学上可接受的载体可为固体或液体。固态制剂包括散剂、片剂、可分散颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂(cachets)及栓剂。散剂及片剂可包含约5至约95%活性成分。适合的固

载体在本领域中已知，例如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖或乳糖。片剂、散剂、扁囊剂及胶囊剂可用作适用于口服给药的固体剂型。药学上可接受的载体的实例及制备各种组合物的方法可见于 A. Gennaro(编辑)，Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 中。

液态制剂包括溶液、混悬液和乳液。可提及的例子为用于胃肠外注射的水或水-丙二醇溶液或添加为口服溶液、混悬液和乳液用的甜味剂及遮光剂。液态制剂也可包括用于鼻内给药的溶液。

适用于吸入的气雾制剂可包括溶液及粉末形式的固体，其可与诸如惰性压缩气体(例如氮气)的药学上可接受的载体组合。

也包括意在使用前不久转化成液体形式的制剂用于口服或胃肠外给药的固态制剂。此类液态包括溶液、悬浮液和乳液。

本发明的化合物也可经皮传递。所述经皮组合物可采用乳膏剂、洗剂、气雾剂和/或乳液的形式并可包括于如在为达此目的的本领域常规的基质型或贮存型经皮贴片中。

所述化合物优选口服给予。

所述药物制剂优选为单位剂型。在这种形式中，将制剂再分成含有适量(例如有效量)活性组分，以达到所需目的的适当大小的单位剂量。

在单位剂量制剂中活性化合物的量可根据具体应用而变化或调整，为约1 mg 至约 100 mg、优选约 1 mg 至约 50 mg、更优选约 1 mg 至约 25 mg。

所使用的实际剂量可视患者的需要和所治疗病症的严重程度而变化。对具体情况确定恰当给药方案在本领域的技术范围内。为方便起见，可视需要将总的每日剂量分开且在该日内以多份给予。

本发明化合物和/或其药学上可接受的盐的给药量和频率将根据主治医师考虑如患者年龄、病状和体重以及所治疗症状的严重程度等因素所作出的判断来加以调整。口服给药的典型推荐日剂量方案为约 1 mg/天至约 300 mg/天、优选 1 mg/天至 50 mg/天的范围内，以两次至四次分剂量给予。

一些有用的术语描述如下：

胶囊剂-指由甲基纤维素、聚乙烯醇或变性明胶或淀粉制成的用于盛放或容纳包含活性成分的组合物的特殊容器或包裹体。硬壳胶囊剂通常由相对高胶凝强度的骨明胶与猪皮明胶的共混物制成。胶囊剂本身可含有少量染

料、不透明剂(opaquin agent)、增塑剂和防腐剂。

片剂-指含有活性成分与合适稀释剂的经压制或模制的固体剂型。片剂可通过压制混合物或通过湿法造粒、干法造粒或通过压实所获得的颗粒来制备。

口服凝胶剂-指所述活性成分分散或溶解于亲水性半固体基质中所形成。

用于组合(constitution)的粉末-指可悬浮于水或汁液中的含有活性成分和合适稀释剂的粉末共混物。

稀释剂-指通常构成组合物或剂型的主要部分的物质。适合的稀释剂包括糖，如乳糖、蔗糖、甘露糖醇和山梨糖醇；来源于小麦、玉米、稻谷和马铃薯的淀粉；以及如微晶纤维素的纤维素。组合物中稀释剂的量可占总组合物的约 10 重量%至约 90 重量%、优选约 25 重量%至约 75 重量%、更优选约 30 重量%至约 60 重量%、甚至更优选约 12 重量%至约 60 重量%。

崩解剂-指添加至组合物中，帮助其分裂(崩解)且释放药剂的物质。合适的崩解剂包括淀粉；“冷水可溶性”改性淀粉，如羧甲基淀粉钠；天然和合成胶，如刺槐豆胶、刺梧桐胶、瓜耳胶、黄蓍胶和琼脂；纤维素衍生物，如甲基纤维素和羧甲基纤维素钠；微晶纤维素和交联微晶纤维素，如交联羧甲基纤维素钠(sodium croscarmellose)；海藻酸盐，如海藻酸和海藻酸钠；黏土，如膨润土；及泡腾混合物。组合物中崩解剂的量可占组合物的约 2 重量%至约 15 重量%、优选约 4 重量%至约 10 重量%。

粘合剂-指使粉末粘合或“胶接”在一起且通过形成颗粒剂使其具有粘结性因此在制剂中充当“粘着剂”的物质。粘合剂增加稀释剂或填充剂中已存在的粘结强度。适合的粘合剂包括糖，如蔗糖；来源于小麦、玉米、稻谷及马铃薯的淀粉；天然胶，如金合欢胶、明胶和黄蓍胶；海藻衍生物，如海藻酸、海藻酸钠和海藻酸钙铵(ammonium calcium alginate)；纤维素类物质，如甲基纤维素和羧甲基纤维素钠和羟丙基甲基纤维素；聚乙烯吡咯烷酮；以及无机物，如硅酸铝镁。组合物中粘合剂的量可占组合物的约 2 重量%至约 20 重量%、优选约 3 重量%至约 10 重量%、甚至更优选约 3 重量%至约 6 重量%。

润滑剂-指添加至剂型中以使片剂、颗粒剂等压制之后能通过减少摩擦或磨损从模具或口模中释放的物质。合适的润滑剂包括硬脂酸金属盐，如

硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸钾；硬脂酸；高熔点蜡；和水溶性润滑剂，如氯化钠、苯甲酸钠、乙酸钠、油酸钠、聚乙二醇及 d,l-亮氨酸。润滑剂通常在压制之前的最后步骤中添加，因为其必须存在于颗粒的表面上及颗粒与压片机部件之间。组合物中润滑剂的量可占组合物的约 0.2 重量%至约 5 重量%、优选约 0.5 重量%至约 2 重量%、更优选约 0.3 重量%至约 1.5 重量%。

助流剂-防止结块且改善颗粒流动特征，以使流动平滑且均匀的物质。合适的助流剂包括二氧化硅和滑石。组合物中助流剂的量可占总组合物的约 0.1 重量%至约 5 重量%、优选约 0.5 重量%至约 2 重量%。

着色剂-为组合物或剂型提供颜色的赋形剂。这种赋形剂可包括食品级染料和吸附于如粘土或氧化铝的合适吸附剂上的食品级染料。着色剂的量可占组合物的约 0.1 重量%至约 5 重量%、优选约 0.1 重量%至约 1 重量%。

生物可利用性-指与标准或对照相比，活性药物成分或治疗性部分从所给予的剂型吸收至全身循环中的速率及程度。已知制备片剂的常规方法。此类方法包括干法，如直接压制及压制通过压实产生的颗粒，或湿法或其它特殊方法。制备用于给药的其它形式如胶囊剂、栓剂等的常规方法也众所周知。

当将式 I 化合物与胆碱酯酶抑制剂联合用于治疗认知病症时，该两种活性组分可同时或依次共同给予，或可给予包含在药学上可接受的载体中的式 I 化合物及胆碱酯酶抑制剂的单一药物组合物。所述联合的组分可以任何常规口服或胃肠外剂型（如胶囊剂、片剂、散剂、扁囊剂、混悬液、溶液、栓剂、经鼻喷雾剂等），单独或一起给予。胆碱酯酶抑制剂的剂量可由公开的文献材料确定，其可占每公斤体重 0.001 mg 至 100 mg。

当给予式 I 化合物与胆碱酯酶抑制剂的独立药物组合物时，其可以单一包装形式的试剂盒形式提供，一容器容纳在药学上可接受的载体中的式 I 化合物，以及一独立容器容纳在药学上可接受的载体中的胆碱酯酶抑制剂，其中式 I 化合物及胆碱酯酶抑制剂以联合治疗有效的量存在。当例如组分必须以不同时间间隔给予时或当组分为不同剂型时，试剂盒对于联合给予有利。

虽然本发明已结合以上所阐述的特定实施方式加以描述，但其许多替代方案、改良方案及变化形式对本领域普通技术人员将是显而易见的。所有此类替代方案、改良方案和变型在本发明的精神和范围内。