



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109219596 B

(45) 授权公告日 2022.04.19

(21) 申请号 201680079520.3

(22) 申请日 2016.11.21

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 109219596 A

(43) 申请公布日 2019.01.15

(66) 本国优先权数据  
PCT/CN2015/095165 2015.11.20 CN  
PCT/CN2016/105043 2016.11.08 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2018.07.19

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/CN2016/106597 2016.11.21

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02017/084629 EN 2017.05.26

(73) 专利权人 阿奇克斯制药公司  
地址 美国加利福尼亚州  
专利权人 健泰科生物技术公司

(72) 发明人 陈永胜 彼得·安德鲁·史密斯

塔克·柯伦·罗伯茨  
罗伯特·I·希古奇  
普拉苏纳·帕拉塞利  
迈克尔·F·T·凯勒  
雅各布·布拉德利·施瓦兹  
詹姆斯·约翰·克劳福德  
强·Q·李 胡慧勇 郁志勇

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理  
有限公司 11262

代理人 陆楠宁 郑霞

(51) Int.Cl.  
C07D 245/04 (2006.01)  
A61K 31/395 (2006.01)  
A61P 31/04 (2006.01)

(56) 对比文件  
CN 104903302 A, 2015.09.09  
CN 104284664 A, 2015.01.14

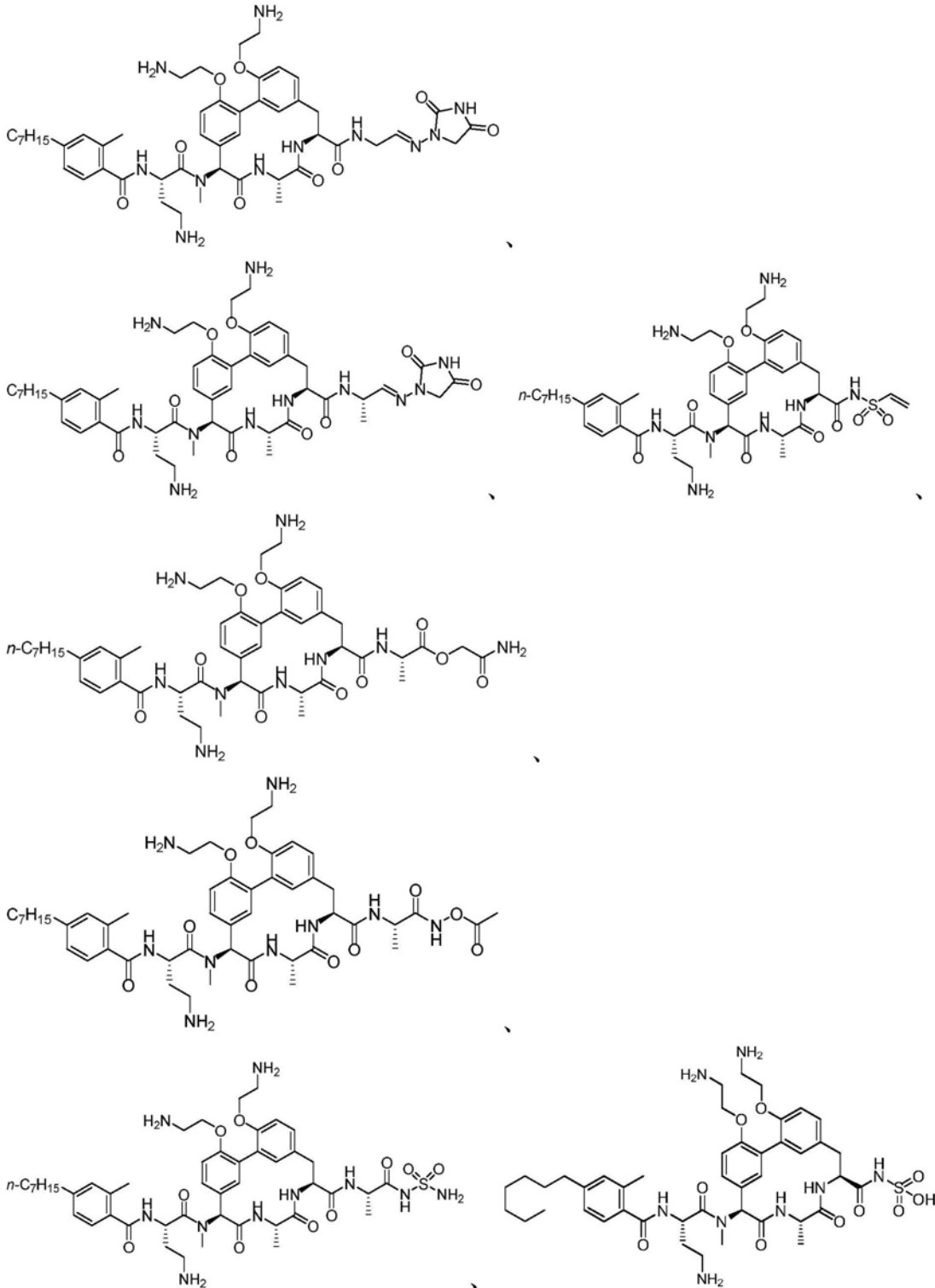
审查员 王俊

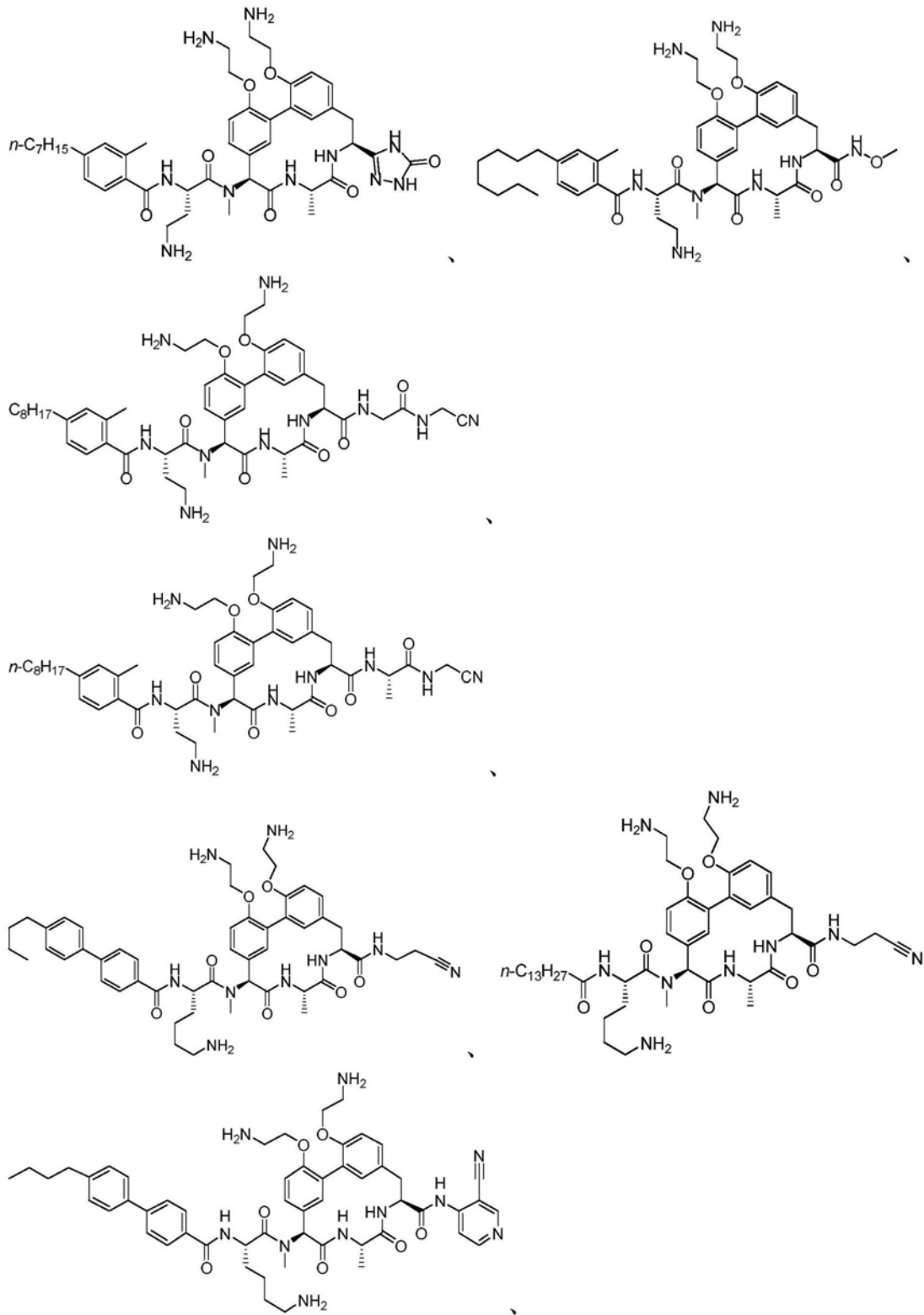
权利要求书9页 说明书132页

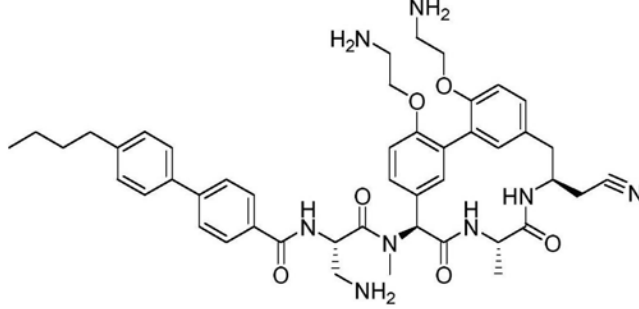
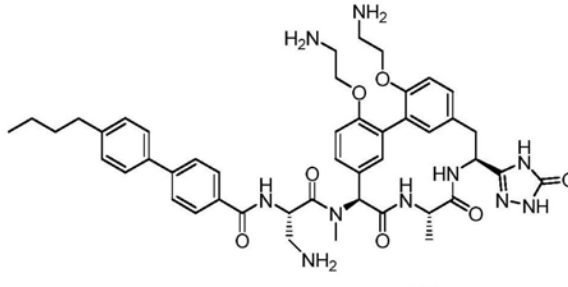
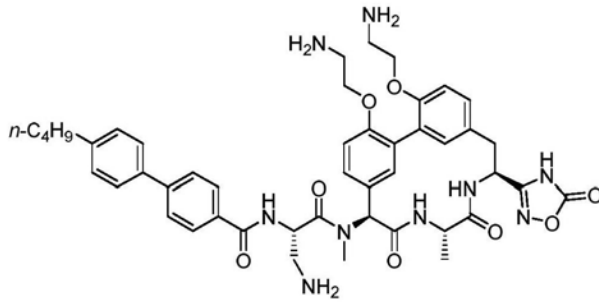
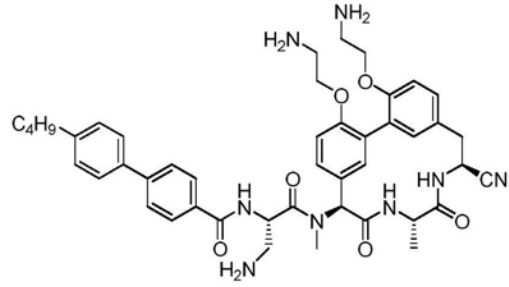
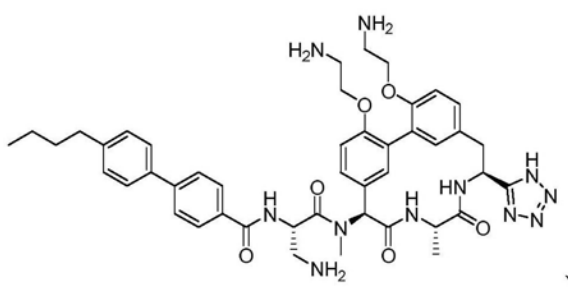
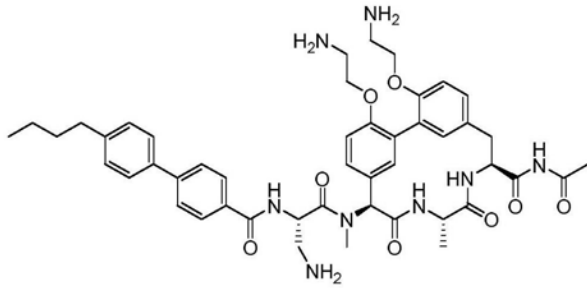
(54) 发明名称  
大环广谱抗生素

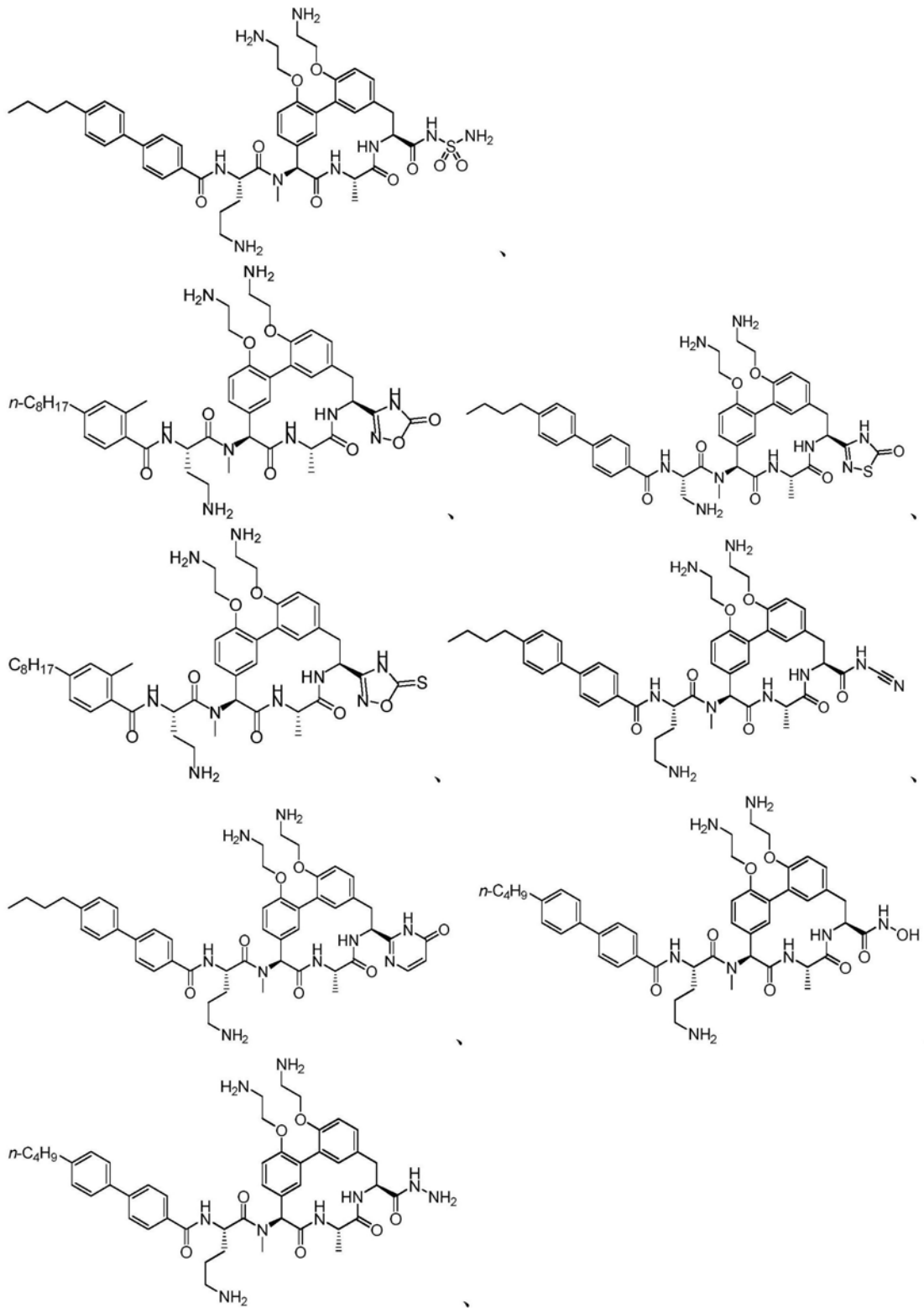
(57) 摘要  
本文提供了抗细菌化合物,其中在一些实施方案中该化合物具有广谱生物活性。在多个实施方案中,该化合物通过抑制细菌中的必需蛋白质——细菌1型信号肽酶(SpsB)而起作用。还提供了使用本文所述化合物的药物组合物 and 治疗方法。

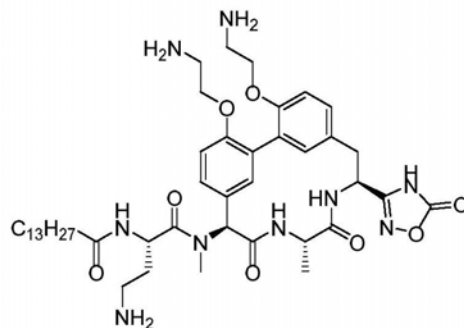
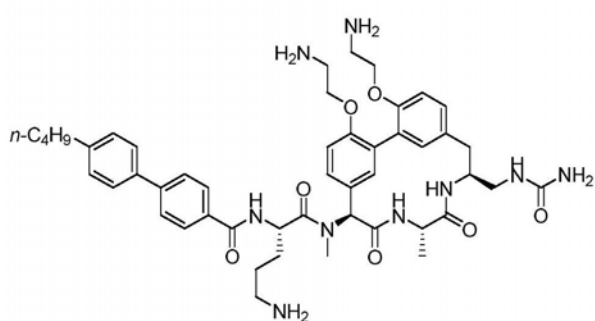
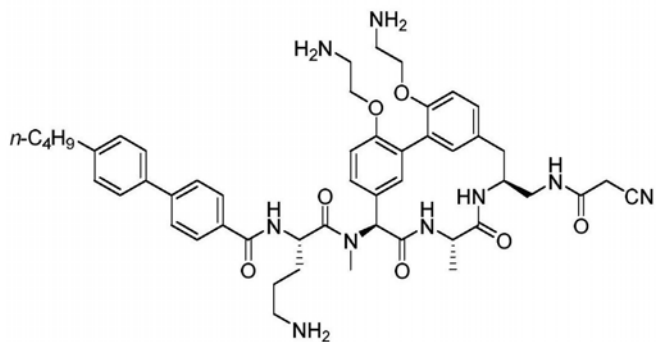
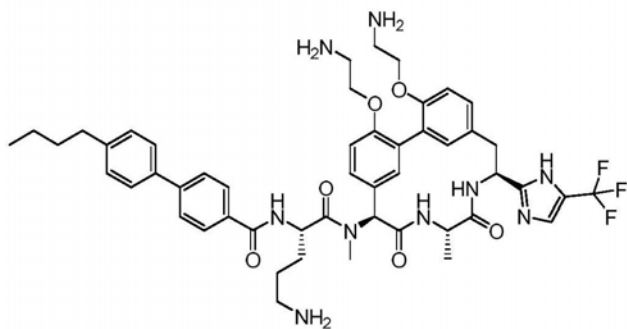
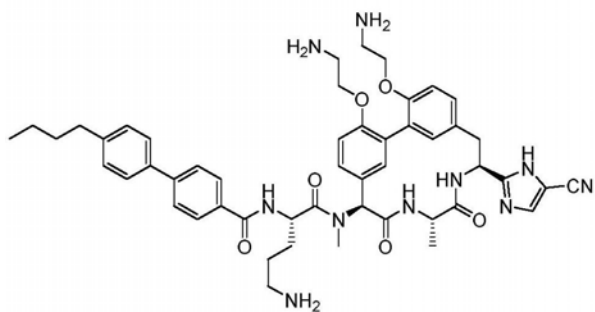
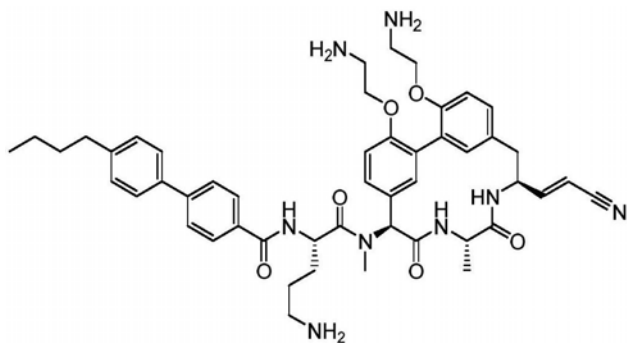
1. 一种选自由如下组成的组的化合物,或其药学上可接受的盐:

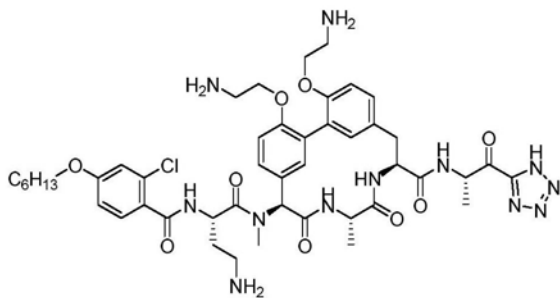
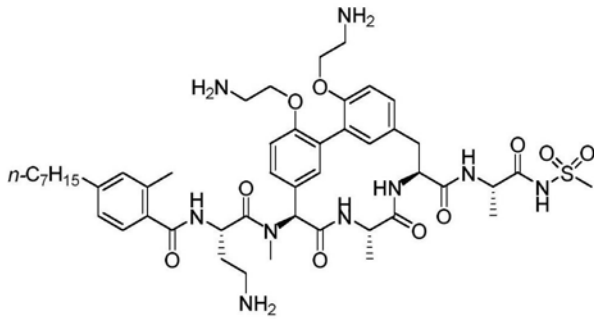
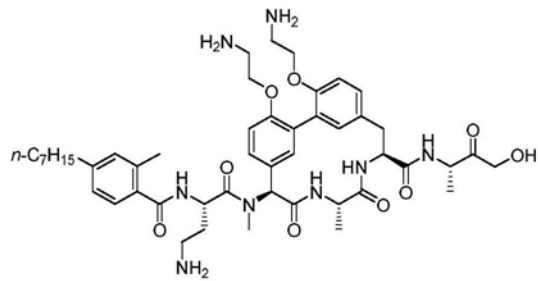
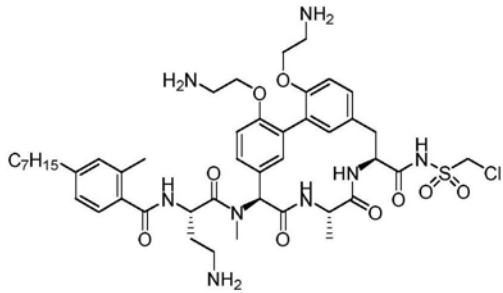
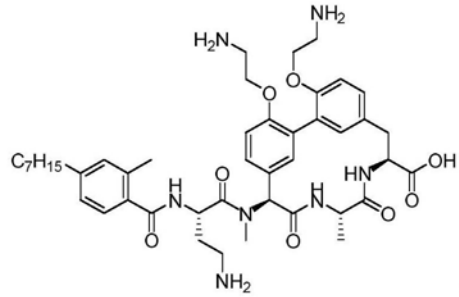
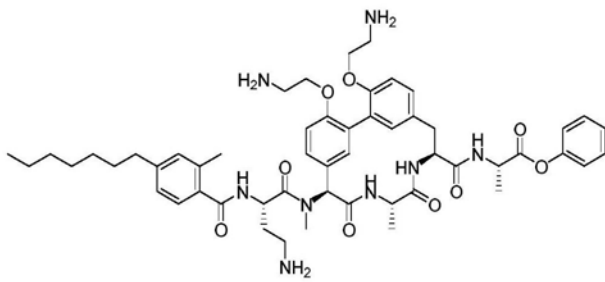
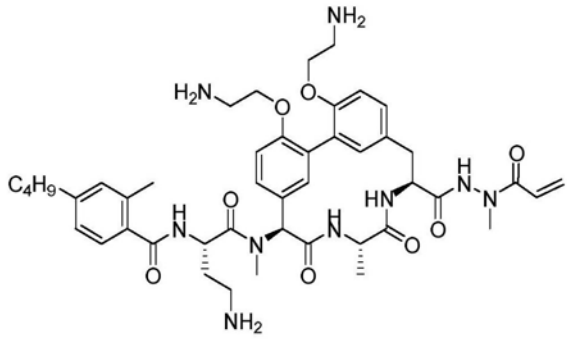


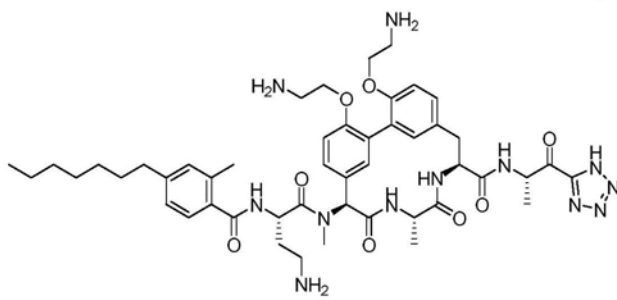
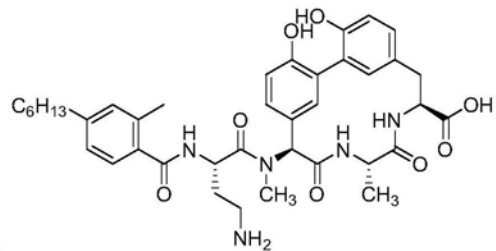
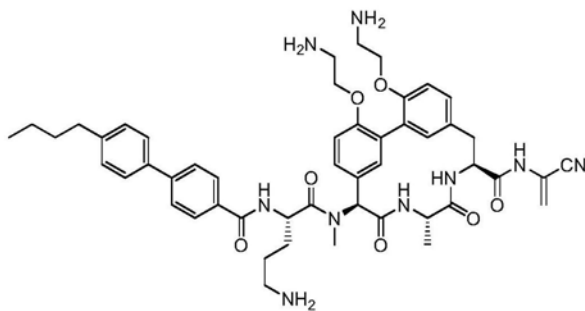
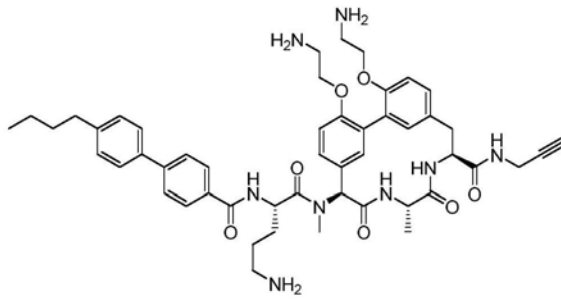
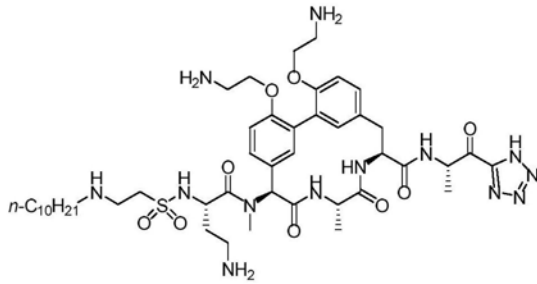
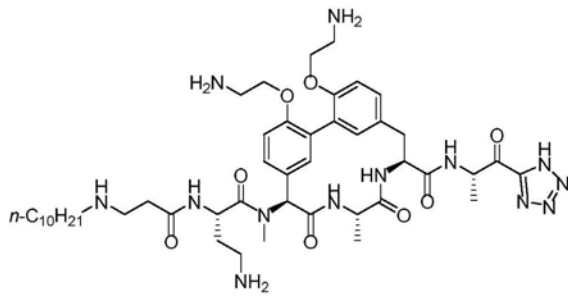




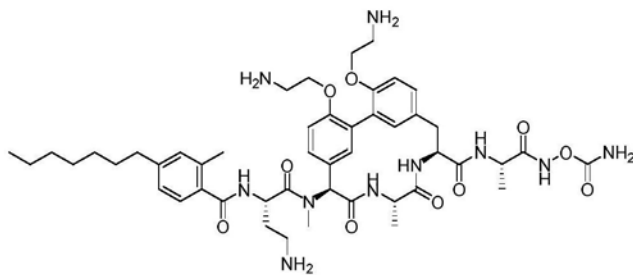








和



2. 一种药物组合物,其包含如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

3. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求2所述的药物组合物在制备用于治疗患者的细菌感染的药物中的用途。

4. 如权利要求3所述的用途,其中所述细菌感染是涉及铜绿假单胞菌、荧光假单胞菌、食酸假单胞菌、产碱假单胞菌、恶臭假单胞菌、嗜麦芽糖寡养单胞菌、洋葱伯克霍尔德氏菌、嗜水气单胞菌、大肠杆菌、氟氏柠檬酸杆菌、鼠伤寒沙门氏菌、伤寒沙门氏菌、副伤寒沙门氏菌、肠炎沙门氏菌、痢疾志贺氏菌、弗氏志贺氏菌、索氏志贺氏菌、阴沟肠杆菌、产气肠杆菌、肺炎克雷伯氏菌、产酸克雷伯氏菌、粘质沙雷氏菌、土拉热弗朗西斯氏菌、摩氏摩根氏菌、奇异变形菌、普通变形菌、产碱普罗威登斯菌、雷氏普罗威登斯菌、斯氏普罗威登斯菌、鲍氏不动杆菌、乙酸钙不动杆菌、溶血不动杆菌、小肠结肠炎耶尔森氏菌、鼠疫耶尔森氏菌、假结核耶尔森氏菌、中间耶尔森氏菌、百日咳博德特氏菌、副百日咳博德特氏菌、支气管炎博德特氏菌、流感嗜血菌、副流感嗜血菌、溶血嗜血菌、副溶血嗜血菌、杜氏嗜血菌、多杀巴斯德氏菌、溶血巴斯德氏菌、卡他布兰汉氏球菌、幽门螺杆菌、胚胎弯曲杆菌、空肠弯曲杆菌、大肠弯曲杆菌、布氏疏螺旋体、霍乱弧菌、副溶血弧菌、侵肺军团菌、单核细胞增生利斯特氏菌、淋病奈瑟氏球菌、脑膜炎奈瑟氏球菌、金氏菌属、米勒氏菌属、阴道加德纳氏菌、脆弱拟杆菌、吉氏拟杆菌、拟杆菌3452A同源组、普通拟杆菌、卵形拟杆菌、多形拟杆菌、单行拟杆菌、埃氏拟杆菌、内脏拟杆菌、艰难梭菌、结核分枝杆菌、鸟分枝杆菌、胞内分枝杆菌、麻风分枝杆菌、白喉棒杆菌、溃疡棒杆菌、肺炎链球菌、无乳链球菌、酿脓链球菌、粪肠球菌、屎肠球菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌、中间葡萄球菌、猪葡萄球菌猪亚种、溶血葡萄球菌、人葡萄球菌或解糖葡萄球菌的感染。

5. 如权利要求3所述的用途,其中所述细菌感染是涉及革兰氏阴性菌的感染。

6. 如权利要求3所述的用途,其中所述药物被配制用于局部施用。

7. 如权利要求3所述的用途,其中所述药物包括第二治疗剂,或与第二治疗剂联合施用。

8. 如权利要求7所述的用途,其中所述第二治疗剂不是SpsB抑制剂。

9. 如权利要求7所述的用途,其中所述第二治疗剂是氨基糖苷抗生素、氟喹诺酮抗生素、 $\beta$ -内酰胺抗生素、大环内酯抗生素、糖肽抗生素、利福平、氯霉素、氟霉素、粘菌素、莫匹罗星、杆菌肽、达托霉素或利奈唑胺。

10. 如权利要求7所述的用途,其中所述第二治疗剂是 $\beta$ -内酰胺抗生素。

11. 如权利要求10所述的用途,其中所述 $\beta$ -内酰胺抗生素选自青霉素类、单环内酰胺类、头孢菌素类和碳青霉烯类。

12. 如权利要求11所述的用途,其中所述 $\beta$ -内酰胺抗生素选自阿洛西林、阿莫西林、氨苄西林、多利培南、美罗培南、比阿培南、头孢孟多、亚胺培南、美洛西林、头孢美唑、头孢丙烯、哌拉西林/他唑巴坦、羧苄西林、头孢克洛、头孢噻吩、厄他培南、头孢唑林、头孢吡肟、头孢尼西、头孢西丁、头孢他啶、苯唑西林、头孢地尼、头孢克肟、头孢噻肟、头孢替坦、头孢泊肟、头孢唑肟、头孢曲松、法罗培南、美西林、甲氧西林、拉氧头孢、替卡西林、托莫培南、头孢比普、头孢洛林、氟氧头孢、头孢匹罗和头孢唑兰。

13. 如权利要求10所述的用途,其中所述药物包括 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂,或与 $\beta$ -内酰胺酶

抑制剂联合施用。

## 大环广谱抗生素

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2016年11月8日提交的PCT国际申请PCT/CN2016/105043和2015年11月20日提交的PCT国际申请PCT/CN2015/095165的权益；这两项申请均通过引用而全文并入本文。

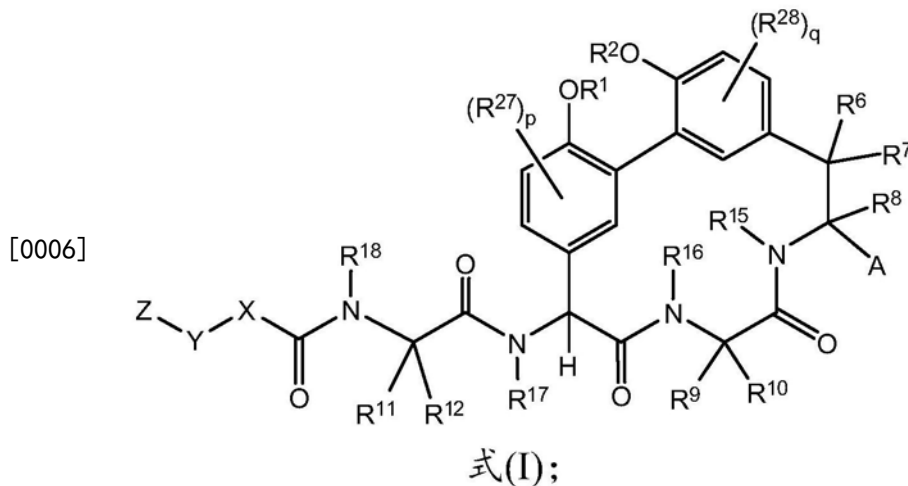
## 背景技术

[0003] 抗生素抗性是现代医学中一个严重的且日益增长的现象，并且作为21世纪的主要公共卫生关注问题而出现。因此，需要新型的广谱抗生素类别，尤其是以新作用机制为目标的那些广谱抗生素，来治疗多药耐药性病原体。

## 发明内容

[0004] 本文描述了用于治疗微生物感染，例如用于治疗细菌感染的新型大环化合物。在多个实施方案中，本发明提供了用于治疗细菌感染的脂肽大环化合物。在多个实施方案中，本发明提供了在结构上与阿龙霉素 (arylomycin) 相关的、用于治疗细菌感染的化合物类别及亚类。在多个实施方案中，该大环化合物通过抑制细菌中的必需蛋白质——细菌1型信号肽酶 (SpsB) 而起作用。

[0005] 在本文描述的一个方面是式 (I) 化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药：



[0007] 其中：

[0008]  $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-OR<sup>23</sup>、

[0009]  $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH$ (杂环烷基) $CH_2NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、

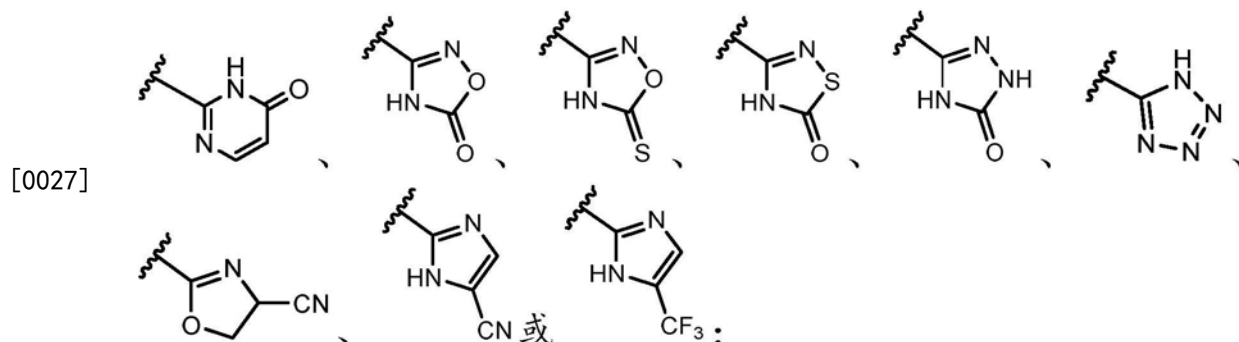
[0010]  $-CH_2C(O)N(H)CH_2CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-C(O)OR<sup>23</sup>、 $-(C_1-C_6)$ 烷基

[0011]  $-NR^{21}R^{22}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-C(O)NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>、 $-(C_1-C_6)$ 烷基

[0012]  $-N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)$ 烷基NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>或 $-(C_1-C_6)$ 烷基-C(O)N(R<sup>23</sup>)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或任选取代的杂环烷基；

[0013]  $R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 各自独立地为H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基；

- [0014]  $R^9$ 为H、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_1-C_6)$  卤代烷基或 $-(C_3-C_6)$  环烷基；  
 [0015]  $R^{10}$ 为H或 $-(C_1-C_6)$  烷基；  
 [0016]  $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 各自独立地为H、 $-\text{NH}_2$ 、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_1-C_6)$  烷基-OR<sup>23</sup>、  
 [0017]  $-(C_1-C_6)$  烷基-SR<sup>23</sup>、 $-(C_1-C_6)$  烷基-C(O)OR<sup>23</sup>、 $-(C_1-C_6)$  烷基-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>、  
 [0018]  $-(C_1-C_6)$  烷基-CN、 $-(C_1-C_6)$  烷基-C(O)NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>、 $-(C_1-C_6)$  烷基  
 [0019]  $-\text{S(O)}-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_1-C_6)$  烷基-N(H)CH=NH、 $-(C_1-C_6)$  烷基  
 [0020]  $-\text{N(H)C(NH)NH}_2$ 、 $-(C_1-C_6)$  烷基-杂环烷基、任选取代的 $-(C_1-C_6)$  烷基  
 [0021]  $-\text{N(H)}$ 杂环烷基或 $-(C_1-C_6)$  烷基-杂芳基；或者 $R^{11}$ 和 $R^{18}$ 组合形成任选取代的杂环烷基环，且 $R^{12}$ 为H；  
 [0022]  $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 各自独立地为H、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_3-C_6)$  环烷基、  
 [0023]  $-(C_1-C_6)$  烷基-OR<sup>23</sup>、 $-(C_1-C_6)$  烷基-C(O)OR<sup>23</sup>或 $-(C_1-C_6)$  烷基-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>；A为-CN、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N(H)C(O)CH}_2\text{CN}$ 、  
 [0024]  $-\text{CH}_2\text{N(H)C(O)N(H)R}^{24}$ 、 $-\text{C(O)N(H)R}^{34}$ 、 $-\text{C(O)N(H)C(R}^{23})_2\text{C(O)OR}^{29}$ 、 $-\text{C(O)N(H)C(R}^{23})_2\text{C(O)NR}^{32}\text{R}^{33}$ 、 $-\text{C(O)N(H)C(R}^{23})_2\text{C}=\text{NR}^{30}$ 、  
 [0025]  $-\text{C(O)N(H)SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{C(O)N(H)SO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、  
 [0026]  $-\text{C(O)N(H)N(R}^{24})\text{C(O)CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C(O)N(H)N(R}^{24})\text{C(O)CH}_2\text{Cl}$ 、



- [0028] X为任选取代的 $-(C_1-C_6)$  烷基-、 $-(C_2-C_6)$  烯基-、 $-(C_2-C_6)$  炔基-、 $-(C_3-C_7)$  环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、  
 [0029]  $-O-(C_1-C_6)$  烷基-、 $-\text{N(R}^{24})(C_1-C_6)$  烷基-、 $-\text{N(R}^{24})(C_6-C_{10})$  芳基-或  
 [0030]  $-\text{SO}_2(C_1-C_6)$  烷基-；  
 [0031] Y为键、任选取代的 $-(C_1-C_6)$  烷基-、 $-(C_2-C_6)$  烯基-、 $-(C_2-C_6)$  炔基-、  
 [0032]  $-(C_1-C_6)$  烷基-N(R<sup>24</sup>)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-、 $-O-(C_1-C_6)$  烷基-、 $-O(C_6-C_{10})$  芳基-、 $-\text{N(R}^{24})(C_1-C_6)$  烷基-、 $-\text{N(R}^{24})\text{SO}_2(C_1-C_6)$  烷基-、 $-\text{N(R}^{24})\text{C(O)}(C_1-C_6)$  烷基-、 $-\text{C(O)}(C_1-C_6)$  烷基-、 $-\text{S}(C_1-C_6)$  烷基-、 $-\text{SO}_2(C_1-C_6)$  烷基-、  
 [0033]  $-\text{C(O)NH}(C_1-C_6)$  烷基-、 $-(C_3-C_7)$  环烷基-、任选取代的 $-\text{C(O)N(R}^{24})$  芳基-、任选取代的 $-\text{N(R}^{24})\text{C(O)}$  芳基-、任选取代的 $-\text{N(R}^{24})\text{SO}_2$  芳基-、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；  
 [0034] Z为H、卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(C_1-C_{12})$  烷基-、 $-(C_2-C_{12})$  烯基-、 $-(C_2-C_{12})$  炔基-、 $-\text{C(O)NR}^{25}\text{R}^{26}$ 、 $-O-(C_1-C_{12})$  烷基-、 $-\text{N(R}^{24})(C_1-C_{12})$  烷基-、 $-\text{N(R}^{24})\text{C(O)}(C_1-C_{12})$  烷基-、任选取代的 $-(C_3-C_7)$  环烷基、  
 [0035]  $-(C_1-C_6)$  烷基-杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；  
 [0036] 每个 $R^{21}$ 和 $R^{22}$ 独立地为H、 $-(C_1-C_6)$  烷基-、 $-(C_1-C_6)$  杂烷基-、 $-(C_1-C_6)$  烷基-

[0037]  $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{31})_2$ ；或者 $\text{R}^{21}$ 和 $\text{R}^{22}$ 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0038] 每个 $\text{R}^{31}$ 独立地为H或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基；或者两个 $\text{R}^{31}$ 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0039] 每个 $\text{R}^{23}$ 独立地为H或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基；

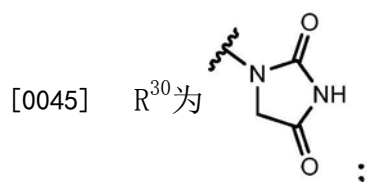
[0040] 每个 $\text{R}^{24}$ 独立地为H或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基；

[0041] 每个 $\text{R}^{25}$ 和 $\text{R}^{26}$ 独立地为H或任选取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基；或者 $\text{R}^{25}$ 和 $\text{R}^{26}$ 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0042] 每个 $\text{R}^{27}$ 独立地为卤素、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  杂烷基；

[0043] 每个 $\text{R}^{28}$ 独立地为卤素、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  杂烷基；

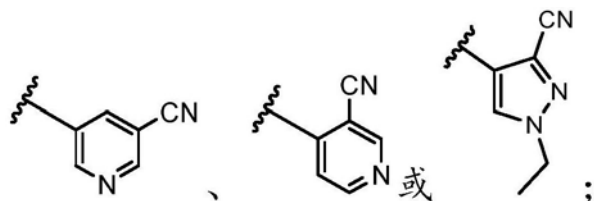
[0044]  $\text{R}^{29}$ 为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 或任选取代的芳基；



[0046]  $\text{R}^{32}$ 为H或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基；

[0047]  $\text{R}^{33}$ 为 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基或 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ；

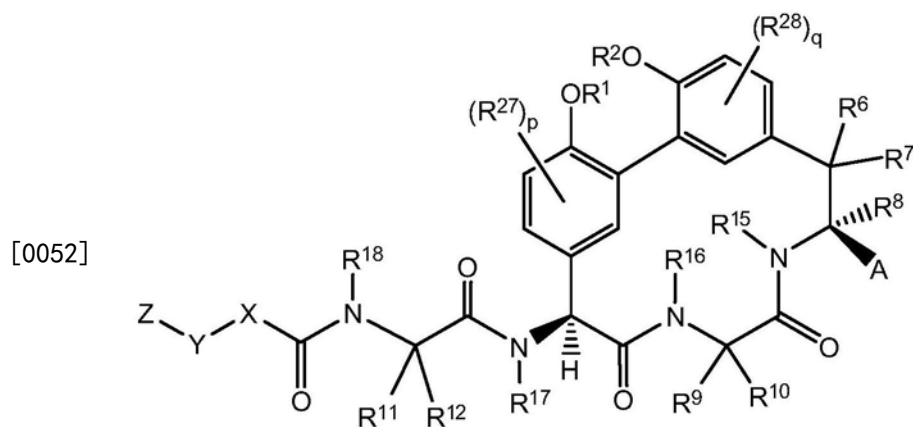
[0048]  $\text{R}^{34}$ 为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、



[0049] p为0、1或2；且

[0050] q为0、1或2。

[0051] 在本文描述的另一个实施方案中是具有式(Ia)结构的式(I)化合物：

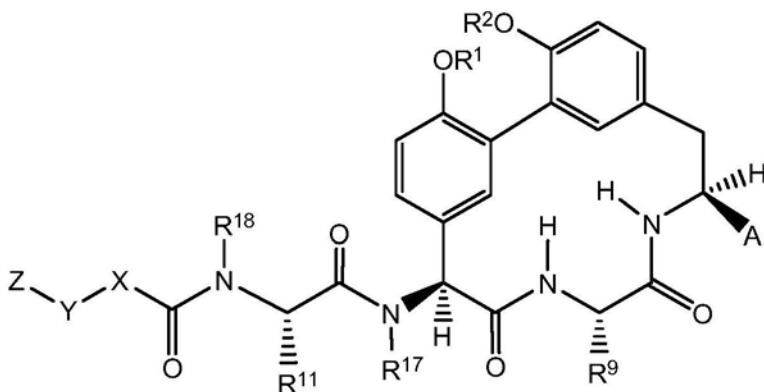


式(Ia)。

[0053] 在本文描述的另一个实施方案中是式(I)或式(Ia)化合物，其中 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 和 $\text{R}^8$ 为H。在本文描述的另一个实施方案中是式(I)或式(Ia)化合物，其中 $\text{R}^{15}$ 和 $\text{R}^{16}$ 为H。

[0054] 在本文描述的另一个实施方案中是具有式(Ib)结构的式(I)化合物：

[0055]

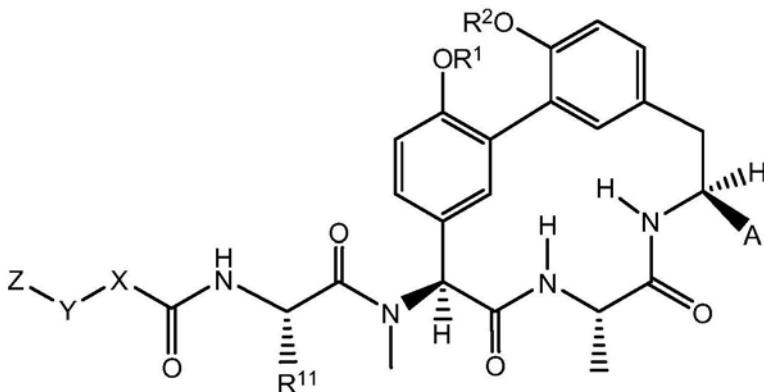


式(Ib)。

[0056] 在一个实施方案中是式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,其中 $R^{17}$ 为 $-CH_3$ 。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,其中 $R^{18}$ 为H。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,其中 $R^9$ 为 $-(C_1-C_6)$ 烷基。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)或(Ib)化合物,其中 $R^9$ 为 $-CH_3$ 。

[0057] 在本文描述的另一个实施方案中是具有式(Ic)结构的式(I)化合物:

[0058]

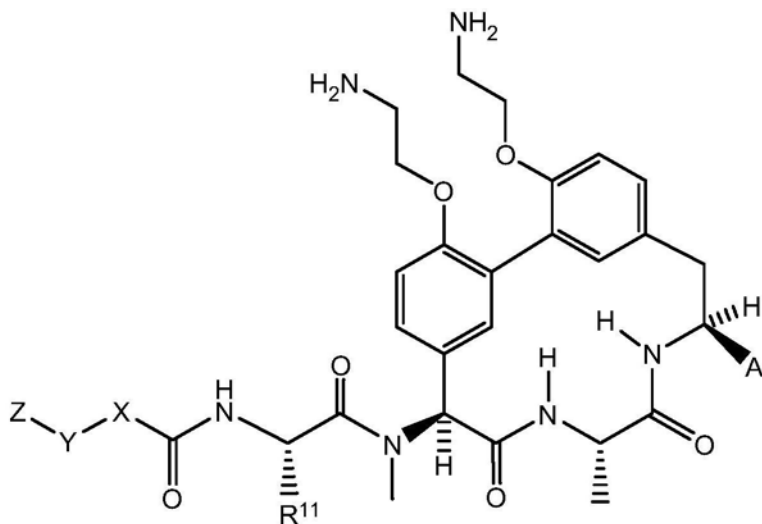


式(Ic)。

[0059] 在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $OR^{23}$ 。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-CH_2CH_2OH$ 。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-(C_1-C_6)$ 烷基。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ 。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NH_2$ 。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-CH_2NH_2$ 。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ 。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-CH_2CH_2NH_2$ 。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物,其中 $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ 。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物,其中 $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ 。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物,其中 $R^1$ 和 $R^2$ 各自为 $-CH_2CH_2NH_2$ 。

[0060] 在本文描述的另一个实施方案中是具有式(Id)结构的式(I)化合物:

[0061]

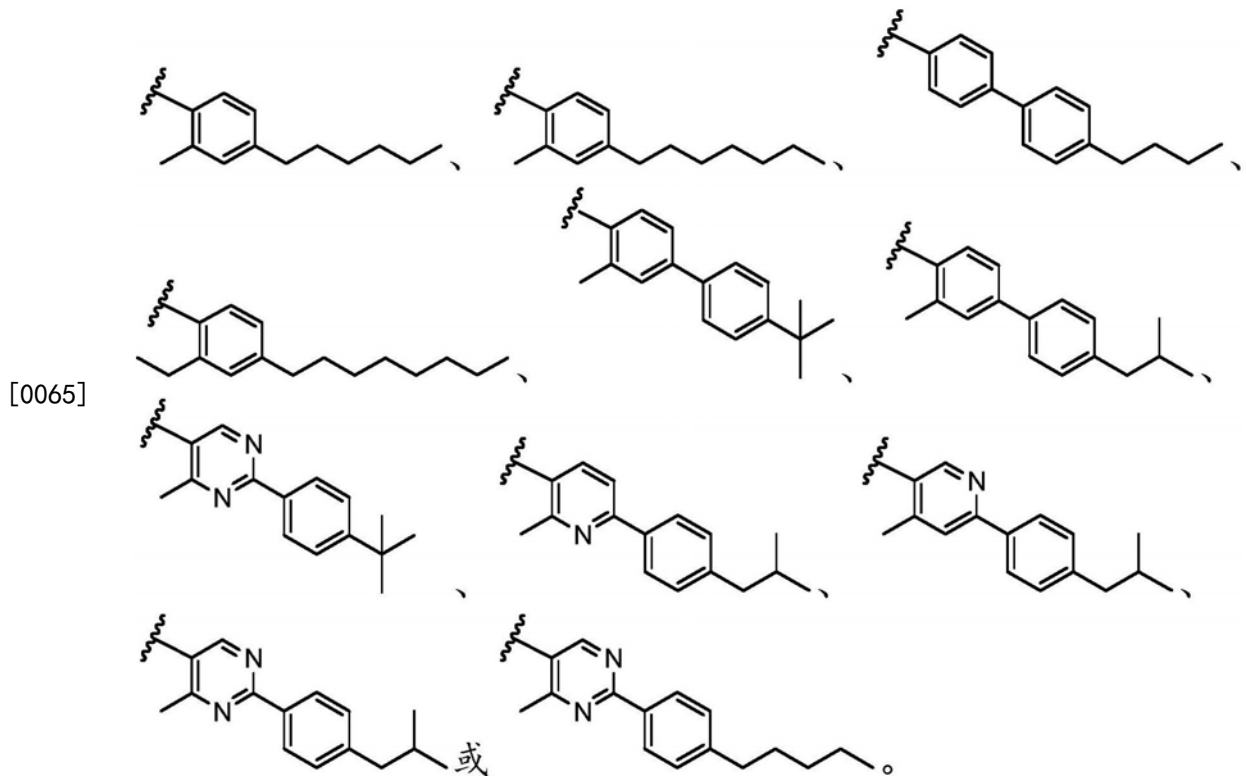


式(Id);

[0062] 其中 $R^{11}$ 为 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。

[0063] 在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中X为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中X为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中X为任选取代的吡啶或任选取代的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中X为任选取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基-。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中Y为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中Y为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中Y为任选取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基-。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中Y为 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基-。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中Y为 $-\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基-。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中Y为键。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中Z为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基-。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中Z为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中Z为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中Z为任选取代的 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基-。在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中Z为卤素。

[0064] 在进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中-X-Y-Z为



[0066] 在另一个方面是一种药物组合物,其包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,或药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物,或其药学上可接受的前药,及其药学上可接受的赋形剂。

[0067] 在另一个方面是式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药在制备用于治疗患者的细菌感染的药物中的用途。

[0068] 在另一个实施方案中是治疗哺乳动物的细菌感染的方法,其包括以足以向该哺乳动物提供有益效果的频率和持续时间向该哺乳动物施用式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药。在另一个实施方案中,该细菌感染是涉及铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、荧光假单胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)、食酸假单胞菌(*Pseudomonas acidovorans*)、产碱假单胞菌(*Pseudomonas alcaligenes*)、恶臭假单胞菌(*Pseudomonas putida*)、嗜麦芽糖寡养单胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)、洋葱伯克霍尔德氏菌(*Burkholderia cepacia*)、嗜水气单胞菌(*Aeromonas hydrophilia*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、氟氏柠檬酸杆菌(*Citrobacter freundii*)、鼠伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhimurium*)、伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhi*)、副伤寒沙门氏菌(*Salmonella paratyphi*)、肠炎沙门氏菌(*Salmonella enteritidis*)、痢疾志贺氏菌(*Shigella dysenteriae*)、弗氏志贺氏菌(*Shigella flexneri*)、索氏志贺氏菌(*Shigella sonnei*)、阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)、产气肠杆菌(*Enterobacter aerogenes*)、肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*)、产酸克雷伯氏菌(*Klebsiella oxytoca*)、粘质沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)、土拉热弗朗西斯氏菌(*Francisella tularensis*)、摩氏摩根氏菌(*Morganella morganii*)、奇异变形菌(*Proteus mirabilis*)、普通变形菌(*Proteus*

vulgaris)、产碱普罗威登斯菌(*Providencia alcalifaciens*)、雷氏普罗威登斯菌(*Providencia rettgeri*)、斯氏普罗威登斯菌(*Providencia stuartii*)、鲍氏不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)、乙酸钙不动杆菌(*Acinetobacter calcoaceticus*)、溶血不动杆菌(*Acinetobacter haemolyticus*)、小肠结肠炎耶尔森氏菌(*Yersinia enterocolitica*)、鼠疫耶尔森氏菌(*Yersinia pestis*)、假结核耶尔森氏菌(*Yersinia pseudotuberculosis*)、中间耶尔森氏菌(*Yersinia intermedia*)、百日咳博德特氏菌(*Bordetella pertussis*)、副百日咳博德特氏菌(*Bordetella parapertussis*)、支气管炎博德特氏菌(*Bordetella bronchiseptica*)、流感嗜血菌(*Haemophilus influenzae*)、副流感嗜血菌(*Haemophilus parainfluenzae*)、溶血嗜血菌(*Haemophilus haemolyticus*)、副溶血嗜血菌(*Haemophilus parahaemolyticus*)、杜氏嗜血菌(*Haemophilus ducreyi*)、多杀巴斯德氏菌(*Pasteurella multocida*)、溶血巴斯德氏菌(*Pasteurella haemolytica*)、卡他布兰汉氏球菌(*Branhamella catarrhalis*)、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)、胚胎弯曲杆菌(*Campylobacter fetus*)、空肠弯曲杆菌(*Campylobacter jejuni*)、大肠弯曲杆菌(*Campylobacter coli*)、布氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)、霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*)、副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)、侵肺军团菌(*Legionella pneumophila*)、单核细胞增生利斯特氏菌(*Listeria monocytogenes*)、淋病奈瑟氏球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、脑膜炎奈瑟氏球菌(*Neisseria meningitidis*)、金氏菌属(*Kingella*)、米勒氏菌属(*Moraxella*)、阴道加德纳氏菌(*Gardnerella vaginalis*)、脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)、吉氏拟杆菌(*Bacteroides distasonis*)、拟杆菌3452A同源组(*Bacteroides 3452A homology group*)、普通拟杆菌(*Bacteroides vulgatus*)、卵形拟杆菌(*Bacteroides ovalus*)、多形拟杆菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)、单行拟杆菌(*Bacteroides uniformis*)、埃氏拟杆菌(*Bacteroides eggerthii*)、内脏拟杆菌(*Bacteroides splanchnicus*)、艰难梭菌(*Clostridium difficile*)、结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、鸟分枝杆菌(*Mycobacterium avium*)、胞内分枝杆菌(*Mycobacterium intracellulare*)、麻风分枝杆菌(*Mycobacterium leprae*)、白喉棒杆菌(*Corynebacterium diphtheriae*)、溃疡棒杆菌(*Corynebacterium ulcerans*)、肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、无乳链球菌(*Streptococcus agalactiae*)、酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)、粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)、尿肠球菌(*Enterococcus faecium*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、腐生葡萄球菌(*Staphylococcus saprophyticus*)、中间葡萄球菌(*Staphylococcus intermedius*)、猪葡萄球菌猪亚种(*Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*)、溶血葡萄球菌(*Staphylococcus haemolyticus*)、人葡萄球菌(*Staphylococcus hominis*)或解糖葡萄球菌(*Staphylococcus saccharolyticus*)的感染。

[0069] 在另一个实施方案中,所述细菌感染是涉及革兰氏阴性菌的感染。在另一个实施方案中,施用包括局部施用。

[0070] 在进一步的实施方案中是治疗需要这样的治疗的哺乳动物的方法,该方法包括向该哺乳动物施用第二治疗剂。在另一个实施方案中,该第二治疗剂不是SpsB抑制剂。在另一个实施方案中,该第二治疗剂是氨基糖苷抗生素、氟喹诺酮抗生素、 $\beta$ -内酰胺抗生素、大环内酯抗生素、糖肽抗生素、利福平、氯霉素、氟霉素(fluoramphenicol)、粘菌素、莫匹罗星、

杆菌肽、达托霉素或利奈唑胺。在另一个实施方案中,该第二治疗剂是 $\beta$ -内酰胺抗生素。在另一个实施方案中,该 $\beta$ -内酰胺抗生素选自青霉素类、单环内酰胺类、头孢菌素类和碳青霉烯类。在另一个实施方案中,该 $\beta$ -内酰胺抗生素选自阿洛西林、阿莫西林、氨苄西林、多利培南、美罗培南、比阿培南、头孢孟多、亚胺培南、美洛西林、头孢美唑、头孢丙烯、哌拉西林/他唑巴坦、羧苄西林、头孢克洛、头孢噻吩、厄他培南、头孢唑林、头孢吡肟、头孢尼西、头孢西丁、头孢他啶、苯唑西林、头孢地尼、头孢克肟、头孢噻肟、头孢替坦、头孢泊肟、头孢唑肟、头孢曲松、法罗培南、美西林、甲氧西林、拉氧头孢、替卡西林、托莫培南、头孢比普、头孢洛林、氟氧头孢、头孢匹罗 (Cefiprome) 和头孢唑兰。进一步的实施方案包括施用 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂。

[0071] 援引并入

[0072] 本说明书中所提到的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文,其程度如同特别且单独地指出每个单独的出版物、专利或专利申请通过引用而并入。

### 具体实施方式

[0073] 定义

[0074] 除非上下文中另有明确说明,如在说明书和所附权利要求中所使用的,单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指示物。

[0075] 如本文所使用的,术语“约”在指数值或范围时,其允许该值或范围的一定程度的可变性,例如,在规定的值或规定的限制范围的10%内或5%内。

[0076] 除非另有说明,否则所有组成百分比均以重量百分比给出。

[0077] 除非另有说明,否则所有聚合物的平均分子量均为重均分子量。

[0078] 如本文所使用的,“个体”(如在治疗的受试者中)既指哺乳动物又指非哺乳动物。哺乳动物包括,例如,人;非人灵长类动物,例如猴和猿;和非灵长类动物,例如狗、猫、牛、马、绵羊和山羊。非哺乳动物包括,例如,鱼和禽类。

[0079] 术语“疾病”或“病症”或“不良状况”可互换使用,并且用于指以下疾病或状况:其中细菌SPase在疾病或不良状况所涉及的生化机制中起作用从而使得可通过作用于酶来实现治疗上有益的效果。“作用于”SPase可包括与SPase结合和/或抑制SPase的生物活性。

[0080] 当表述“有效量”用于描述针对患有病症的个体的治疗时,是指在个体组织内有效抑制或以其他方式作用于SPase的本文所述化合物的量,其中与该病症有关的SPase是具有活性,其中这样的抑制或其他作用以足以产生有益的治疗效果的程度发生。

[0081] 如本文所用的术语“基本上”意指完全地或几乎完全地;例如,“基本上不含”某组分的组合物或者不具有该组分,或者包含痕量的该组分以至于组合物的任何相关的功能特性并不受到该痕量的存在的影响,或者化合物是“基本上纯的”是指仅存在可忽略的痕量的杂质。

[0082] 本文所指的“治疗”(“Treating”或“treatment”)是指缓解与病症或疾病相关的症状,或抑制该症状的进一步的进展或恶化,或预防或防止该疾病或病症,或治愈该疾病或病症。类似地,如本文所使用的,化合物的“有效量”或“治疗有效量”是指完全或部分缓解与病症或状况相关的症状,或停止或延缓该症状的进一步的进展或恶化,或预防病症或状况或提供病症或状况的预防的化合物的量。具体而言,“治疗有效量”是指按剂量且在必要的时候

间段能有效获得所期望的治疗效果的量。治疗有效量也指其中治疗上的有益效果超过本文所述化合物的任何毒性或有害作用的量。

[0083] “化学上可行的”意指不违反通常所理解的有机结构规则的键合排列或化合物；例如在权利要求的限定范围内在某些情况下包含自然界中并不存在的五价碳原子的结构将被理解为不在该权利要求的范围内。本文所公开的结构在本文所有实施方案中都旨在仅包括“化学上可行的”结构，并且任何所列举的化学上不可行的结构（例如，在以可变原子或基团显示的结构中）都不意欲在本文中公开或请求保护。

[0084] 当取代基被指定为所指定身份的一个或多个原子“或键”时，称构型为当取代基为“键”时，紧邻指定取代基的基团以化学上可行的键合构型彼此直接连接。

[0085] 除非具体指出特定的立体化学或异构体形式，否则旨在涵盖结构的所有手性、非对映异构、外消旋形式。本文所描述的化合物可包括以任何富集度富集或拆分的、在任何或所有不对称原子（从描述中明显看出）处的光学异构体。可对外消旋混合物和非对映体混合物两者以及单个光学异构体进行分离或合成，以便基本上不含与其相对应的对映体或非对映体，且这些都在本发明的范围内。

[0086] 分子内包含与自然界中原子的天然存在的同位素分布不同的一种或多种原子的同位素形式被称为该分子的“同位素标记形式”。除非指出原子的特定同位素形式，否则原子的所有同位素形式均作为选择包含在任何分子的组成中。例如，分子内的任何氢原子或其集合可为氢的任何同位素形式，即任意组合的氕（ $^1\text{H}$ ）、氘（ $^2\text{H}$ ）或氚（ $^3\text{H}$ ）。类似地，分子内的任何碳原子或其集合可为碳的任何同位素形式，诸如 $^{11}\text{C}$ 、 $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 或 $^{14}\text{C}$ ，或者分子内的任何氮原子或其集合可为氮的任何同位素形式，诸如 $^{13}\text{N}$ 、 $^{14}\text{N}$ 或 $^{15}\text{N}$ 。分子可包括构成该分子的组成原子的同位素形式的任意组合，其中形成该分子的每个原子的同位素形式独立地进行选择。在化合物的多分子样品中，并非每个个体分子必需具有相同的同位素组成。例如，化合物样品可包括含有各种不同同位素组成的分子，例如在氚或 $^{14}\text{C}$ 放射性标记的样品中，仅构成宏观样品的分子集中的某部分包含放射性原子。也可以理解，许多并非通过人工使其同位素富集的元素为天然存在的同位素形式的混合物，诸如 $^{14}\text{N}$ 和 $^{15}\text{N}$ ， $^{32}\text{S}$ 和 $^{34}\text{S}$ 等等。本文所述的分子被定义为包括在分子的各个位置上的所有其组成元素的同位素形式。本领域公知，除了取代同位素标记的前体分子以外，同位素标记的化合物可通过常用的化学合成方法来制备。放射性标记的或稳定的同位素可通过本领域已知的任何方法来获得，诸如通过在核反应堆中前体核素的中子吸收、通过回旋加速器反应或通过同位素分离（诸如通过质谱法）产生。根据需要，将同位素形式并入前体中，以用于任何特定的合成途径。例如， $^{14}\text{C}$ 和 $^3\text{H}$ 可使用在核反应堆中产生的中子来制备。核转变后， $^{14}\text{C}$ 和 $^3\text{H}$ 并入前体分子中，根据需要随后作进一步的阐述。

[0087] 如本文所使用的术语“氨基保护基”或“N-保护的”是指用于在合成过程中保护氨基不受到不期望的的反应的影响并在随后可除去以显露出胺的那些基团。常用的氨基保护基公开于Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P.G.M., John Wiley&Sons, New York, NY, (第三版, 1999)。氨基保护基包括：酰基基团，诸如甲酰基、乙酰基、丙酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、2-氯乙酰基、2-溴乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、邻硝基苯氧基乙酰基、 $\alpha$ -氯丁酰基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-溴苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基等；磺酰基基团，诸如苯磺酰基、对甲苯磺酰基等；烷氧基-羰基或芳氧基-羰基基团（其形

成具有受保护的胺的氨基甲酸酯), 诸如苄氧羰基(Cbz)、对氯苄氧羰基、对甲氧基苄氧羰基、对硝基苄氧羰基、2-硝基苄氧羰基、对溴苄氧羰基、3,4-二甲氧基苄氧羰基、3,5-二甲氧基苄氧羰基、2,4-二甲氧基苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄氧羰基、3,4,5-三甲氧基苄氧羰基、1-(对联苯基)-1-甲基乙氧羰基、 $\alpha,\alpha$ -二甲基-3,5-二甲氧基苄氧羰基、二苯甲氧羰基、叔丁氧羰基(Boc)、二异丙基甲氧羰基、异丙氧羰基、乙氧羰基、甲氧羰基、烯丙氧羰基(Alloc)、2,2,2-三氯乙氧羰基、2-三甲基甲硅烷基乙氧羰基(Teoc)、苯氧羰基、4-硝基苯氧羰基、苄基-9-甲氧羰基(Fmoc)、环戊氧羰基、金刚烷基氧基羰基、环己氧基羰基、苯硫基羰基等; 芳烷基基团, 诸如苄基、三苯基甲基、苄氧基甲基等; 以及甲硅烷基基团, 诸如三甲基甲硅烷基等。氨基保护基还包括环状氨基保护基, 诸如将氨基氮并入杂环的邻苯二甲酰基和二硫琥珀酰亚胺基。通常, 氨基保护基包括甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、苯基磺酰基、Alloc、Teoc、苄基、Fmoc、Boc和Cbz。为即将进行的合成任务选择和使用适当的氨基保护基完全在普通技术人员的技术范围内。

[0088] 如本文所使用的术语“羟基保护基”或“O-保护的”是指用于在合成过程中保护OH基团不受到不期望的反应的影响并在随后可除去以显露出胺的那些基团。常用的羟基保护基公开于Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P.G.M., John Wiley&Sons, New York, NY, (第三版, 1999)。羟基保护基包括: 酰基基团, 诸如甲酰基、乙酰基、丙酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、2-氯乙酰基、2-溴乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、邻硝基苯氧基乙酰基、 $\alpha$ -氯丁酰基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-溴苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基等; 磺酰基基团, 诸如苯磺酰基、对甲苯磺酰基等; 酰氧基基团(其形成具有受保护的胺的氨基甲酸酯), 诸如苄氧羰基(Cbz)、对氯苄氧羰基、对甲氧基苄氧羰基、对硝基苄氧羰基、2-硝基苄氧羰基、对溴苄氧羰基、3,4-二甲氧基苄氧羰基、3,5-二甲氧基苄氧羰基、2,4-二甲氧基苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄氧羰基、3,4,5-三甲氧基苄氧羰基、1-(对联苯基)-1-甲基乙氧羰基、 $\alpha,\alpha$ -二甲基-3,5-二甲氧基苄氧羰基、二苯甲氧羰基、叔丁氧羰基(Boc)、二异丙基甲氧羰基、异丙氧羰基、乙氧羰基、甲氧羰基、烯丙氧羰基(Alloc)、2,2,2-三氯乙氧羰基、2-三甲基甲硅烷基乙氧羰基(Teoc)、苯氧羰基、4-硝基苯氧羰基、苄基-9-甲氧羰基(Fmoc)、环戊氧羰基、金刚烷基氧基羰基、环己氧基羰基、苯硫基羰基等; 芳烷基基团, 诸如苄基、三苯基甲基、苄氧基甲基等; 以及甲硅烷基基团, 诸如三甲基甲硅烷基等。为即将进行的合成任务选择和使用适当的羟基保护基完全在普通技术人员的技术范围内。

[0089] 一般而言, “取代”是指在如本文所定义的有机基团中, 包含在其中的一个或多个连接氢原子的键被一个或多个连接非氢原子的键所替代, 所述非氢原子例如, 但不限于: 卤素(即F、Cl、Br和I); 诸如羟基基团、烷氧基基团、芳氧基基团、芳烷氧基基团、氧代(羰基)基团、羧基基团(包括羧酸、羧酸盐和羧酸酯)的基团中的氧原子; 诸如硫醇基基团、烷基和芳基硫化物基团、亚砷基团、砷基团、磺酰基基团和磺酰胺基团的基团中的硫原子; 诸如胺、羟胺、腈、硝基基团、N-氧化物、酰肼、叠氮化物和烯胺的基团中的氮原子; 以及在各种其他基团中的其他杂原子。可与取代的碳(或其他)原子键合的取代基的非限制性实例包括: F、Cl、Br、I、OR'、OC(O)N(R')<sub>2</sub>、CN、NO、NO<sub>2</sub>、ONO<sub>2</sub>、叠氮基、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、R'、O(氧代)、S(硫代)、C(O)、S(O)、亚甲基二氧基、亚乙基二氧基、N(R')<sub>2</sub>、SR'、SOR'、SO<sub>2</sub>R'、SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、SO<sub>3</sub>R'、C(O)R'、C(O)C(O)R'、C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R'、C(S)R'、C(O)OR'、OC(O)R'、C(O)N(R')<sub>2</sub>、OC(O)N(R')<sub>2</sub>、C(S)N(R')<sub>2</sub>、

$(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}(\text{R}')\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $\text{N}(\text{R}')\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $\text{N}(\text{R}')\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $\text{N}(\text{R}')\text{N}(\text{R}')\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 $\text{N}(\text{R}')\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $\text{N}(\text{R}')\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{S})\text{R}'$ 、 $\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $\text{N}(\text{COR}')\text{COR}'$ 、 $\text{N}(\text{OR}')\text{R}'$ 、 $\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}')\text{R}'$  或  $\text{C}(=\text{NOR}')\text{R}'$ ，其中  $\text{R}'$  可为氢或基于碳的部分，且其中基于碳的部分本身可进一步被取代。

[0090] 当取代基为一价，例如  $\text{F}$  或  $\text{Cl}$  时，它通过单键与它所取代的原子键合。当取代基为大于二价，诸如二价的  $\text{O}$  时，它可通过多于一个键与它所取代的原子键合，即二价取代基通过双键进行键合；例如，被  $\text{O}$  取代的  $\text{C}$  形成羰基，即  $\text{C}=\text{O}$ ，也可写为“ $\text{CO}$ ”、“ $\text{C}(\text{O})$ ”或“ $\text{C}(=\text{O})$ ”，其中  $\text{C}$  与  $\text{O}$  进行双键键合。当碳原子被双键氧 ( $=\text{O}$ ) 基团取代时，氧取代基被称为“氧代”基团。当二价取代基如  $\text{NR}$  与碳原子双键键合时，所得到的  $\text{C}(=\text{NR})$  基团被称为“亚氨基”基团。当二价取代基如  $\text{S}$  与碳原子双键键合时，所得到的  $\text{C}(=\text{S})$  基团被称为“硫代羰基”基团。

[0091] 另外，二价取代基如  $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})$  或  $\text{S}(\text{O})_2$  可通过两个单键连接到两个不同的碳原子。例如，二价取代基  $\text{O}$  可与两个相邻碳原子中的每一个键合以提供环氧化物基团，或者  $\text{O}$  可在相邻或不相邻的碳原子间形成桥接醚基，称为“氧代”基团，例如，桥接环己基的 1,4-碳原子以形成 [2.2.1]-氧杂双环体系。此外，任何取代基可通过诸如  $(\text{CH}_2)_n$  或  $(\text{CR}')_n$  (其中  $n$  是 1、2、3 或更大的数字) 的连接体与碳或其他原子键合，且各个  $\text{R}'$  独立地进行选择。

[0092]  $\text{C}(\text{O})$  和  $\text{S}(\text{O})_2$  基团可与一个或两个杂原子如氮结合，而不是与碳原子结合。例如，当  $\text{C}(\text{O})$  基团与一个碳和一个氮原子结合时，所得到的基团被称为“酰胺”或“羧酰胺”。当  $\text{C}(\text{O})$  基团与两个氮原子结合时，该官能团被称为脲。当  $\text{S}(\text{O})_2$  基团与一个碳和一个氮原子结合时，所得到的单元被称为“磺酰胺”。当  $\text{S}(\text{O})_2$  基团与两个氮原子结合时，所得到的单元被称为“氨基磺酸基团”。

[0093] 取代的烷基、烯基、炔基、环烷基和环烯基基团以及其他取代的基团还包括其中一个或多个连接氢原子的键被一个或多个连接碳原子或杂原子的键 (包括双键或三键) 所替代的基团，所述杂原子例如但不限于：羰基 (氧代)、羧基、酯、酰胺、酰亚胺、氨基甲酸酯和脲基团中的氧，以及亚胺、羟基亚胺、肟、脞、脞、胍和脞中的氮。

[0094] 取代的环基团诸如取代的环烷基、芳基、杂环基和杂芳基基团还包括环和稠合环系，其中结合氢原子的键被结合碳原子的键所替代。因此，取代的环烷基、芳基、杂环基和杂芳基基团也可被如本文所定义的烷基、烯基和炔基基团所取代。

[0095] 本文中使用的术语“环系”意指包含一个、两个、三个或更多个环的部分，该部分可被非环基团或其他环系或这两者所取代，并且可以是完全饱和的、部分不饱和的、完全不饱和的或芳香族的，并且当环系包括超过一个环时，该环可以是稠合的、桥连的或螺环的。正如本领域所公知的，“螺环”意指这样一类结构，其中两个环在单一四面体碳原子处稠合。

[0096] 关于本文所描述的包含一个或多个取代基的任何基团，应当理解，这样的基团并不含有在空间上不能实现和/或在合成上不可行的任何取代或取代模式。此外，本发明专利的主题的化合物包括由这些化合物的取代所产生的所有立体化学异构体。

[0097] 本文所描述的化合物中选定的取代基以某种递归度出现。在上下文中，“递归取代基”意指取代基可引用其本身的另一实例或可引用本身引用第一取代基的另一个取代基的另一个实例。由于此类取代基的递归性，理论上，在任何给定的权利要求中可能存在大量的取代基。药物化学和有机化学领域的普通技术人员应理解，此类取代基的总数通过目标化

合物所期望的性质而进行合理地限定。举例来说,但非限制性地,这样的性质包括,物理性质如分子量、溶解度或 $\log P$ ,应用性质如对于预定靶标的活性,以及实际性质如合成的容易程度。

[0098] 递归取代基是所公开的主题的预期方面。药物和有机化学领域的普通技术人员理解此类取代基的多样性。就所公开的主题的权利要求中存在递归取代基而言,应如上文所述来确定总数。

[0099] 烷基基团包括直链和支链的烷基基团和环烷基基团,其具有1个至约20个碳原子,通常为1至12个碳原子,或者在一些实施方案中为1至8个碳原子。直链烷基的实例包括那些具有1至8个碳原子的直链烷基,诸如甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基和正辛基。支链烷基的实例包括但不限于,异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、新戊基、异戊基和2,2-二甲基丙基。如本文所使用的,术语“烷基”涵盖正烷基、异烷基和反烷基以及烷基的其他支链形式。代表性的取代的烷基可一次或多次地被以上所列出的任何基团例如氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代、烷氧基和卤素基团所取代。

[0100] 除非另有说明,术语“亚烷基”意指一至六个碳原子的直链饱和二价烃基或一至六个碳原子的支链饱和二价烃基,诸如亚甲基、亚乙基、亚丙基、1-甲基亚丙基、2-甲基亚丙基、亚丁基、亚戊基等。

[0101] 术语“羰基”是指 $C=O$ 。

[0102] 术语“羧基”和“羟基羰基”是指 $COOH$ 。

[0103] 环烷基是环状烷基,例如但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。在一些实施方案中,环烷基可具有3个至约8-12个环成员,而在其他实施方案中,环碳原子的数目的范围为3个至4个、5个、6个或7个。环烷基进一步包括多环环烷基,例如但不限于,降冰片基、金刚烷基、冰片基、苧烯基(camphenyl)、异苧烯基(isocamphenyl)和薔烯基(carenyl)和稠环(例如但不限于十氢化萘基)等。环烷基还包括被如上文所定义的直链或支链烷基所取代的环。代表性的取代的环烷基可以是单取代的或大于一次取代的,例如但不限于,2,2-、2,3-、2,4-、2,5-或2,6-二取代的环己基或单、二或三取代的降冰片基或环庚基,并可被例如氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代、烷氧基和卤素基团所取代。术语“环烯基”单独或组合地表示环状烯基。

[0104] 术语“碳环的”、“碳环基”和“碳环”表示其中环原子是碳的环结构,诸如环烷基或芳基。在一些实施方案中,碳环具有3个至8个环成员,而在其他实施方案中,环碳原子的数目为4个、5个、6个或7个。除非明确指出不是这样,碳环的环可被多达 $N-1$ 个取代基所取代,其中 $N$ 是碳环的环的大小,例如被烷基、烯基、炔基、氨基、芳基、羟基、氰基、羧基、杂芳基、杂环基、硝基、硫代、烷氧基和卤素基团或如上所列出的其他基团所取代。碳环基环可以是环烷基环、环烯基环或芳基环。碳环基可以是单环的或多环的,并且如果是多环的,则各个环可独立地为环烷基环、环烯基环或芳基环。

[0105] (环烷基)烷基,也表示为环烷基烷基,是其中烷基的氢或碳键被连接如上所定义的环境基的键所替代的如上所定义的烷基。

[0106] 烯基包括如上文所定义的直链和支链烷基基团和环状烷基基团,只是存在至少一个在两个碳原子之间的双键。因此,烯基具有2个至约20个碳原子,通常为2个至12个碳,或在一些实施方案中为2个到8个碳原子。实例包括但不限于乙烯基、 $-CH=CH(CH_3)$ 、 $-CH=C$

$(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、环己烯基、环戊烯基、环己二烯基、丁二烯基、戊二烯基和己二烯基等。

[0107] 环烯基包括具有至少一个在2个碳之间的双键的环烷基。因此例如，环烯基包括但不限于环己烯基、环戊烯基和环己二烯基。环烯基可具有3个至约8-12个环成员，而在其他实施方案中，环碳原子的数目的范围为3个至5个、6个或7个。环烷基进一步包括多环环烷基，例如但不限于，降冰片基、金刚烷基、冰片基、苈烯基、异苈烯基和萸烯基和稠环（例如但不限于十氢化萘基）等，条件是它们在环内包括至少一个双键。环烯基还包括被如上文所定义的直链或支链烷基所取代的环。

[0108] (环烯基) 烷基是其中烷基的氢或碳键被连接如上所定义环烯基的键所替代的如上所定义的烷基。

[0109] 炔基包括直链和支链烷基，只是存在至少一个在两个碳原子之间的三键。因此，炔基具有2个至约20个碳原子，通常为2个至12个碳，或者在一些实施方案中为2个到或8个碳原子。实例包括但不限于 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$  和  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$  等。

[0110] 除非另有说明，术语“杂烷基”本身或与另一术语组合起来意指由规定数目的碳原子和一个或两个选自O、N和S的杂原子组成的稳定的直链或支链烷基，并且其中氮和硫原子可任选地被氧化且氮杂原子可任选地被季铵化。杂原子可位于杂烷基的任何位置上，包括位于杂烷基的其余部分和与它连接的片段之间，以及连接至杂烷基的最远端碳原子。实例包括： $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}(=\text{O})-\text{CH}_3$  和  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 。最多两个杂原子可以是连续的，例如， $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$  或  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_3$ 。

[0111] “环杂烷基”环是含有至少一个杂原子的环烷基环。环杂烷基环也可被称为如下所述的“杂环基”。

[0112] 除非另有说明，术语“杂烯基”本身或与另一术语组合起来意指由规定数目的碳原子和一个或两个选自O、N和S的杂原子组成的稳定的直链或支链单不饱和或二不饱和烯基，并且其中氮和硫原子可任选地被氧化且氮杂原子可任选地被季铵化。最多两个杂原子可以连续放置。实例包括 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{SH}$  和  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 。

[0113] 芳基是在环中不包含杂原子的环状芳香烃。因此，芳基包括但不限于：苯基、萘基、庚搭烯基 (heptalenylyl)、联苯基、引达省基 (indacenylyl)、苈基、菲基、三亚苯基、芘基、并四苯基、蒽基、联苯烯基、蒽基和萘基。在一些实施方案中，芳基在基团的环部分含有约6个至约14个碳。如上所定义的，芳基可以是未取代的或取代的。代表性的取代的芳基可以是单取代的或大于一次取代的，例如但不限于，2-、3-、4-、5-或6-取代的苯基或2-8取代的萘基，其可被碳或非碳基团（诸如上文列出的那些）所取代。

[0114] 芳烷基是其中烷基的氢或碳键被连接如上所定义的芳基的键所替代的如上所定义的烷基。代表性的芳烷基包括苄基和苯乙基和稠合的（环烷基芳基）烷基，如4-乙基-茚满基。芳烯基是其中烷基的氢或碳键被连接如上所定义的芳基的键所替代的如上所定义的烯基。

[0115] 杂环基基团或术语“杂环基”包括含有3个或更多个环成员的芳香和非芳香环化合

物,其中一个或多个原子是杂原子,例如但不限于N、O和S。因此,杂环基可以是环杂烷基或杂芳基,或其任何组合(如果是多环的)。在一些实施方案中,杂环基基团包括3个至约20个环成员,而其他此类基团具有3个至约15个环成员。指定为 $C_2$ -杂环基的杂环基基团可以是具有两个碳原子和三个杂原子的5元环、具有两个碳原子和四个杂原子的6元环等。同样地, $C_4$ -杂环基可以是具有一个杂原子的5元环、具有两个杂原子的6元环等。碳原子的数目加上杂原子的数目总计等于环原子的总数。杂环基环还可包含一个或多个双键。杂芳基环是杂环基基团的具体体现。词语“杂环基基团”包括稠环种类,该稠环种类包括那些包含稠合的芳香族和非芳香族基团的种类。例如,二氧戊环基环和苯并二氧戊环基环系(亚甲基二氧基苯环体系)都是本文所指的范围内的杂环基基团。该词语还包括含有杂原子的多环环系,例如但不限于,奎宁环基(quinuclidyl)。如上所述,杂环基基团可以是未取代的,或可以是取代的。杂环基基团包括但不限于,吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡咯基、吡啶基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基、吡啶基、二氢吡啶基、氮杂吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、氮杂苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基(benzothiadiazolyl)、咪唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基(isoxazolopyridinyl)、噻萘基(thianaphthalenyl)、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、喹啉基和喹唑啉基。代表性的取代的杂环基基团可以是单取代的或大于一次取代的,例如但不限于哌啶基或喹啉基,其为2-、3-、4-、5-或6-取代的,或被如上文所列的那些基团二取代。

[0116] 杂芳基是含有5个或更多个环成员的芳香环化合物,其中一个或多个原子是杂原子,例如但不限于N、O和S;例如,杂芳基环可具有5个至约8-12个环成员。杂芳基是具有芳香电子结构的多种杂环基。指定为 $C_2$ -杂芳基的杂芳基可以是具有两个碳原子和三个杂原子的5元环、具有两个碳原子和四个杂原子的6元环等。同样地, $C_4$ -杂芳基可以是具有一个杂原子的5元环,具有两个杂原子的6元环等。碳原子的数目加上杂原子的数目总计等于环原子的总数。杂芳基包括但不限于,诸如吡咯基、吡啶基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吡啶基、氮杂吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、氮杂苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、咪唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、噻萘基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、喹啉基和喹唑啉基的基团。杂芳基可以是未取代的,或可被如上文所讨论的基团所取代。代表性的取代的杂芳基可一次或多次地被如上文所列出的基团所取代。

[0117] 芳基和杂芳基的另外的实例包括但不限于:苯基、联苯基、茚基、萘基(1-萘基、2-萘基)、N-羟基四唑基、N-羟基三唑基、N-羟基咪唑基、葱基(1-葱基、2-葱基、3-葱基)、噻吩基(2-噻吩基、3-噻吩基)、呋喃基(2-呋喃基、3-呋喃基)、吡啶基、噁二唑基、异噁唑基、喹啉基、茚基、咕吨基、异茚满基、二苯甲基、吡啶基、噻唑基、吡咯基(2-吡咯基)、吡啶基(3-吡啶基)、咪唑基(1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基)、三唑基(1,2,3-三唑-1-基、1,2,3-三唑-2-基、1,2,3-三唑-4-基、1,2,4-三唑-3-基)、噁唑基(2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基)、噻唑基(2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、吡啶基(2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、嘧啶基(2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基)、吡嗪基、哒嗪基(3-哒嗪基、4-哒嗪基、5-哒嗪基)、喹啉基(2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基、8-喹啉基)、异喹啉基(1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、5-异喹啉基、6-异喹啉基、7-异喹啉

基、8-异喹啉基)、苯并[b]呋喃基(2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基、4-苯并[b]呋喃基、5-苯并[b]呋喃基、6-苯并[b]呋喃基、7-苯并[b]呋喃基)、2,3-二氢-苯并[b]呋喃基(2-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、3-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、4-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、5-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、6-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、7-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基))、苯并[b]噻吩基(2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基、4-苯并[b]噻吩基、5-苯并[b]噻吩基、6-苯并[b]噻吩基、7-苯并[b]噻吩基)、2,3-二氢-苯并[b]噻吩基(2-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、3-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、4-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、5-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、6-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、7-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基))、吡啶基(1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、7-吡啶基)、吡啶基(1-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、7-吡啶基)、苯并咪唑基(1-苯并咪唑基、2-苯并咪唑基、4-苯并咪唑基、5-苯并咪唑基、6-苯并咪唑基、7-苯并咪唑基)、苯并噁唑基(1-苯并噁唑基、2-苯并噁唑基)、苯并噻唑基(1-苯并噻唑基、2-苯并噻唑基、4-苯并噻唑基、5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基、7-苯并噻唑基)、咪唑基(1-咪唑基、2-咪唑基、3-咪唑基、4-咪唑基)、咪唑基(1-咪唑基、2-咪唑基、3-咪唑基、4-咪唑基)、5H-二苯并[b,f]氮杂萘(5H-二苯并[b,f]氮杂萘-1-基、5H-二苯并[b,f]氮杂萘-2-基、5H-二苯并[b,f]氮杂萘-3-基、5H-二苯并[b,f]氮杂萘-4-基、5H-二苯并[b,f]氮杂萘-5-基)、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂萘(10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂萘-1-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂萘-2-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂萘-3-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂萘-4-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂萘-5-基)等。

[0118] 杂环烷基是如上所定义的烷基,其中如上所定义的烷基的氢或碳键被如上定义的杂环基基团的键替换。代表性的杂环烷基包括但不限于,呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、吡啶-3-基甲基、四氢呋喃-2-基乙基和吡啶-2-基丙基。

[0119] 杂芳基烷基是其中烷基的氢或碳键被连接如上所定义的杂芳基的键所替代的如上所定义的烷基。

[0120] 术语“烷氧基”是指与烷基(包括如上所定义的环境基)连接的氧原子。直链烷氧基的实例包括但不限于:甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基等。支链烷氧基的实例包括但不限于:异丙氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、异戊氧基、异己氧基等。环烷氧基的实例包括但不限于:环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。烷氧基可包括与氧原子键合的1个至约12-20个碳原子,并可进一步包括双键或三键,且还可包括杂原子。例如,烯丙氧基是本文所指范围内的烷氧基。甲氧基乙氧基也是本文所指范围内的烷氧基,同样地,亚甲基二氧基也是烷氧基,在其中某一结构的两个相邻原子被其取代。

[0121] 术语“硫代烷氧基”是指通过硫原子与母体分子部分连接的前文所定义的烷基。

[0122] 术语“糖基氧基氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的糖苷。

[0123] 术语“烷氧羰基”表示酯基团;即通过羰基如甲氧羰基、乙氧羰基等与母体分子部分连接的烷氧基。

[0124] 除非另有说明,术语“卤代”或“卤素”或“卤化物”本身或作为另一取代基的一部分意指氟、氯、溴或碘原子,优选氟、氯或溴。

[0125] “卤代烷基”包括单卤代烷基、多卤代烷基(其中所有的卤原子可以是相同或不同

的)和全卤代烷基(其中所有的氢原子均被卤素原子例如氟所替代)。卤代烷基的实例包括三氟甲基、1,1-二氯乙基、1,2-二氯乙基、1,3-二溴-3,3-二氟丙基、全氟丁基等。

[0126] “卤代烷氧基”包括单卤代烷氧基、多卤代烷氧基(其中所有的卤原子可以是相同或不同的)和全卤代烷氧基(其中所有的氢原子均被卤素原子例如氟所替代)。卤代烷氧基的实例包括三氟甲氧基、1,1-二氯乙氧基、1,2-二氯乙氧基、1,3-二溴-3,3-二氟丙氧基、全氟丁氧基等。

[0127] 术语“(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)全氟烷基”(其中x<y)意指具有最少x个碳原子和最多y个碳原子的烷基,其中所有氢原子均被氟原子所替代。优选-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)全氟烷基,更优选-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)全氟烷基,最优选-CF<sub>3</sub>。

[0128] 术语“(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)全氟亚烷基”(其中x<y)意指具有最少x个碳原子和最多y个碳原子的烷基,其中所有氢原子均被氟原子所替代。优选-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)全氟亚烷基,更优选-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)全氟亚烷基,最优选-CF<sub>2</sub>-。

[0129] 术语“芳氧基”和“芳基烷氧基”分别指与氧原子键合的芳基和与烷基部分的氧原子键合的芳烷基。实例包括但不限于苯氧基、萘氧基和苄氧基。

[0130] 如本文所使用的术语“酰基”指含有羰基部分的基团,其中该基团通过羰基碳原子进行键合。羰基碳原子还与另一个碳原子键合,该另一个碳原子可以是烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳烷基等的一部分。在其中羰基碳原子与氢键合的特殊情况下,该基团是“甲酰基”基团,即本文定义该术语时的一种酰基。酰基可包括与羰基键合的0至约12-20个另外的碳原子。酰基可包括本文所指范围内的双键或三键。丙烯酰基为酰基的一个实例。酰基也可包括本文所指范围内的杂原子。烟酰基(吡啶基-3-羰基)为本文所指范围内的酰基的一个实例。其他实例包括乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基、吡啶基乙酰基、肉桂酰基和丙烯酰基等。当含有与羰基碳原子键合的碳原子的基团含有卤素时,该基团被称为“卤代酰基”。实例为三氟乙酰基。

[0131] 术语“胺”包括具有例如式N(基团)<sub>3</sub>的伯胺、仲胺和叔胺,其中各个基团可独立地为H或非H,诸如烷基、芳基等。胺包括但不限于:R-NH<sub>2</sub>,例如,烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺;R<sub>2</sub>NH,其中各个R独立地选择,诸如二烷基胺、二芳基胺、芳烷基胺、杂环基胺等;以及R<sub>3</sub>N,其中各个R独立地选择,诸如三烷基胺、二烷基芳基胺、烷基二芳基胺、三芳基胺等。术语“胺”还包括如本文所使用的铵离子。

[0132] “氨基”基团是-NH<sub>2</sub>、-NHR、-NR<sub>2</sub>、-NR<sub>3</sub><sup>+</sup>形式以及除不能质子化的-NR<sub>3</sub><sup>+</sup>以外的上述各个形式的质子化形式的取代基,其中各个R独立地选择。因此,可将任何被氨基取代的化合物视为胺。本文所指范围内的“氨基基团”可以是伯、仲、叔或季氨基基团。“烷基氨基”基团包括单烷基氨基、二烷基氨基和三烷基氨基基团。

[0133] “铵”离子包括未取代的铵离子NH<sub>4</sub><sup>+</sup>,但除非另有说明,它也包括胺的任何质子化或季铵化形式。因此,三甲基铵盐酸盐和四甲基氯化铵都是本文所指范围内的铵离子和胺。

[0134] 术语“酰胺”(或“酰胺基”)包括C-和N-酰胺基团,即分别为-C(O)NR<sub>2</sub>和-NRC(O)R基团。因此,酰胺基团包括但不限于伯羧酰胺基团(-C(O)NH<sub>2</sub>)和甲酰胺基团(-NHC(O)H)。“羧酰胺基”或“氨基羰基”基团是式C(O)NR<sub>2</sub>的基团,其中R可以是H、烷基、芳基等。

[0135] 术语“叠氮基”是指N<sub>3</sub>基。“叠氮化物”可以是有机叠氮化物或者可以是叠氮阴离子(N<sub>3</sub><sup>-</sup>)的盐。术语“硝基”是指与有机部分键合的NO<sub>2</sub>基团。术语“亚硝基”是指与有机部分键合

的NO基团。术语硝酸酯(盐)是指与有机部分键合的ONO<sub>2</sub>基团或硝酸根(NO<sub>3</sub><sup>-</sup>)阴离子的盐。

[0136] 术语“氨基甲酸酯”(“氨基甲酰基”或“氨基甲酰基”)包括N-和O-氨基甲酸酯基团,即分别为-NRC(O)OR和-OC(O)NR<sub>2</sub>基团。

[0137] 术语“磺酰胺”(或“磺酰胺基”)包括S-和N-磺酰胺基团,即分别为-SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>和-NRSO<sub>2</sub>R基团。因此,磺酰胺基团包括但不限于磺酰胺基团(-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)。由式-S(O)(NR)-表示的有机硫结构应理解是指亚砷亚胺,其中氧和氮原子都与硫原子键合,该硫原子还与两个碳原子键合。

[0138] 术语“脒”或“脒基”包括式-C(NR)NR<sub>2</sub>的基团。通常,脒基基团是-C(NH)NH<sub>2</sub>。

[0139] 术语“胍”或“胍基”包括式-NRC(NR)NR<sub>2</sub>的基团。通常,胍基是-NHC(NH)NH<sub>2</sub>。

[0140] 术语“由糖衍生的环”是指通过从任意糖的两个羟基去除氢原子而形成环的化合物。

[0141] 本领域公知的“盐”包括与抗衡离子组合的离子形式的有机化合物,如羧酸、磺酸或胺。例如,它们的阴离子形式的酸可与阳离子形成盐,该阳离子例如为:金属阳离子例如钠、钾等;铵盐如NH<sub>4</sub><sup>+</sup>或各种胺的阳离子,包括四烷基季铵盐,如四甲基铵;或其他阳离子,如三甲基铯等。“药学上可接受的”或“药理学上可接受的”盐为由离子形成的并已批准用于人类食用并且一般是无毒的盐,诸如氯盐或钠盐。“两性离子”为诸如可在分子内形成的内盐,该分子具有至少两个可电离基团,一个基团形成阴离子而另一个基团形成阳离子,从而起到相互平衡的作用。例如,诸如甘氨酸的氨基酸可以以两性离子形式存在。“两性离子”为本文所指范围内的盐。本文所描述的化合物可采用盐的形式。术语“盐”涵盖游离酸或游离碱的加成盐,该游离酸或游离碱为本文所描述的化合物。盐可以是“药学上可接受的盐”。术语“药学上可接受的盐”是指具有的毒性谱处于在药物应用中提供效用的范围内的盐。然而,药学上不可接受的盐可具有诸如高结晶度的性质,该性质在本发明的实践中具有实用性,例如在本发明的化合物的合成、纯化或配制过程中具有实用性。

[0142] 合适的药学上可接受的酸加成盐可由无机酸或由有机酸制备。无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。适当的有机酸可选自脂肪族、脂环族、芳香族、芳脂族、杂环、羧酸和磺酸类的有机酸,所述有机酸的实例包括甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、亚甲基双羟萘酸(帕莫酸)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、三氟甲磺酸、2-羟基乙磺酸、对甲苯磺酸、磺胺酸、环己基氨基磺酸、硬脂酸、海藻酸、β-羟基丁酸、水杨酸、半乳糖二酸和半乳糖醛酸。药学上不可接受的酸加成盐的实例包括,例如,高氯酸盐和四氟硼酸盐。

[0143] 本发明化合物的合适的药学上可接受的碱加成盐包括例如,金属盐,包括碱金属、碱土金属和过渡金属的盐,例如,钙盐、镁盐、钾盐、钠盐和锌盐。药学上可接受的碱加成盐还包括由碱性胺例如N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)和普鲁卡因形成的有机盐。药学上不可接受的碱加成盐的实例包括锂盐和氰酸盐。虽然药学上不可接受的盐通常并不用作药物,但这样的盐可能是有用的,例如在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物的合成过程中(例如在其通过重结晶而进行的纯化过程中)作为中间体。所有这些盐均可通过常规方法由根据式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的相应化合物通过例如将适当的酸或碱与根据式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物反应而制

备得到。术语“药学上可接受的盐”是指无毒的无机或有机酸和/或碱加成盐,参见例如,Lit等,Salt Selection for Basic Drugs(1986),Int J.Pharm.,33,201-217,其通过引用并入本文。

[0144] “水合物”是与水分子以组合物形式存在的化合物。该组合物可包括化学计量量的水诸如一水合物或二水合物,或可包括随机量的水。当该术语在本文中使用时,“水合物”是指固体形式,即对于在水溶液中的化合物,尽管它可被水化,但并非本文所使用的术语所指的水合物。

[0145] “溶剂化物”为相似的组合物,只是用除水之外的溶剂代替水。例如,甲醇或乙醇可形成“醇化物”,该醇化物也可以是化学计量的或非化学计量的。当该术语在本文中使用时,“溶剂化物”是指固体形式,即对于在溶剂中的溶液中的化合物,尽管它可被溶剂化,但并非本文所使用的术语所指的溶剂化物。

[0146] 本领域公知的“前药”为可向患者施用的物质,其中该物质通过患者体内的生化物质如酶的作用在体内转化成活性药物成分。前药的实例包括羧酸基团的酯,该酯可被在人类和其他哺乳动物的血流中发现的内源性酯酶水解。前药的其它实例包括硼酸酯,其可以在生理条件下水解以产生相应的硼酸。例如,在“Design of Prodrugs”,H.Bundgaard编著,Elsevier,1985中描述了用于选择和制备合适的前药衍生物的常规程序。

[0147] 此外,当本发明的特征或方面以马库什组的形式进行描述时,本领域技术人员将认识到目前描述的化合物也由此以马库什组的任何个体成员或成员的任何子组形式来进行描述。例如,如果X被描述为选自溴、氯和碘,则充分描述了X为溴的权利要求与X为溴和氯的权利要求。此外,当本发明的特征或方面以马库什组的形式进行描述时,本领域技术人员将认识到本发明也由此以马库什组的个体成员或成员的子组的任何组合来进行描述。因此,例如,如果X被描述为选自溴、氯和碘,且Y被描述为作为选自甲基、乙基和丙基,则充分描述了X为溴且Y为甲基的权利要求。

[0148] 如果将必然为整数的变量的值,例如烷基基团中的碳原子的数目或环上的取代基的数目,描述为范围例如0-4,则意味着该值可以是0至4之间(包括0和4)的任意整数,即0、1、2、3或4。

[0149] 在多个实施方案中,本发明方法中所使用的化合物或一组化合物可以是上文所列出的实施方案的任何组合和/或子组合中的任何一个。

[0150] 在多个实施方案中,提供了如在任何实施例或示例性化合物中所示的化合物。条件可适用于任何所公开的类别或实施方案,其中任何一个或多个其他上文所公开的实施方案或种类可从该类别或实施方案中排除。

[0151] 本发明进一步涵盖分离的根据式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物。表述“分离的化合物”是指式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物或根据式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物的混合物的制剂,其中所述分离的化合物已与在该化合物或多个化合物的合成中使用的试剂和/或形成的副产物分开。“分离的”并不意味着该制剂是工业纯的(均一的),而是它对于可在治疗中使用的形式的化合物是足够纯的。优选地,“分离的化合物”是指式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物或根据式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物的混合物的制剂,该制剂包含占总重量的至少10重量%的量的所指化合物或根据式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物的混合物。优选地,该制剂包含占该制剂总重量的至少

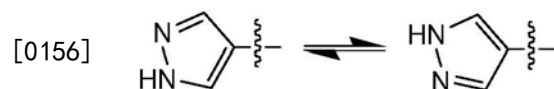
50% (重量),更优选总重量的至少80% (重量),且最优选总重量的至少90%、至少95%或至少98% (重量)的量的所指化合物或化合物的混合物。

[0152] 本文所描述的化合物和中间体可从其反应混合物中分离,并通过诸如过滤、液-液萃取、固相萃取、蒸馏、重结晶或色谱法(包括急骤柱色谱法或HPLC)等标准技术来纯化。

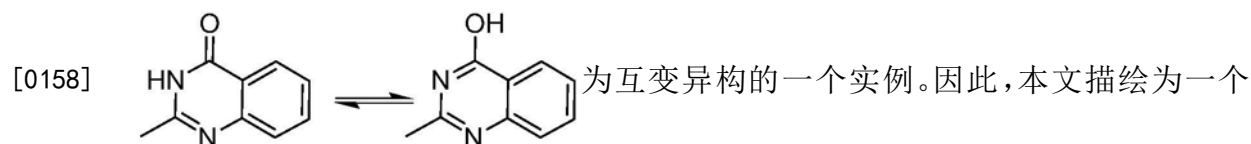
[0153] 本文所述化合物的异构和互变异构

[0154] 互变异构

[0155] 在本公开内容中,应当理解,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物或其盐可表现出互变异构现象,由此两个化合物能够通过两个原子(氢原子与这两个原子中的任一个形成共价键)之间交换氢原子而容易地相互转换。由于互变异构化合物以彼此处于动态平衡的形式存在,因此可将它们视为同一化合物的不同异构体形式。应当理解,本说明书中的结构式图可仅代表一种可能的互变异构形式。然而,也应理解,本发明涵盖任何互变异构形式,而不应仅限于在结构式图中所采用的任一种互变异构形式。本说明书中的结构式图可仅代表一种可能的互变异构形式,并且应当理解,本说明书涵盖所绘制的化合物的所有可能的互变异构形式,而不只是那些便于在本文中图形显示的形式。例如,互变异构可通过由波浪线所表示的键合的吡唑基来显示。虽然两个取代基均称为4-吡唑基,但很明显地在各个结构中不同的氮原子携带氢原子。



[0157] 这种互变异构现象也可能发生在取代的吡唑上,如3-甲基、5-甲基或3,5-二甲基吡唑等。互变异构的另一个实例是酰胺基-酰亚胺基(当为环状时,为内酰胺-内酰亚胺)互变异构,如在具有与环氮原子相邻的环氧原子的杂环化合物中所观察到的。例如,平衡:

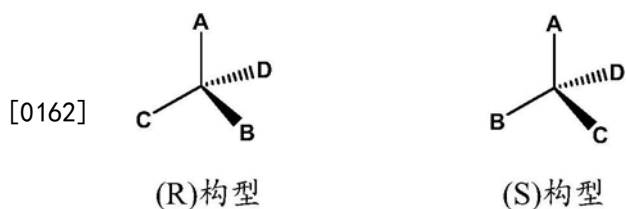


互变异构体的结构还旨在包括另一个互变异构体。

[0159] 光学异构

[0160] 应当理解,当本发明的化合物含有一个或多个手性中心时,该化合物可以以纯的对映异构体或非对映异构体形式或作为外消旋混合物存在,并可拆分为纯的对映异构体或非对映异构体形式。因此,本发明包括本文所描述的化合物的任何可能的对映异构体、非对映异构体、外消旋物或其混合物。

[0161] 由于手性中心的存在而产生的异构体包括一对被称为“对映异构体”的不可重叠的异构体。纯化合物的单一对映异构体是旋光性的,即它们能够使平面偏振光的平面旋转。单一对映异构体根据Cahn-Ingold-Prelog系统进行命名。基于原子量对取代基的优先级进行排列,如由系统程序所确定的,较大的原子量具有较高的优先等级。一旦确定了四个基团的优先等级,则确定分子的取向以使最低等级的基团远离观察者。然后,如果以降序等级顺序排列的其他基团为顺时针方向,则将该分子命名为(R),并且如果以降序等级顺序排列的其他基团为逆时针方向,则将该分子命名为(S)。在以下的实例中,Cahn-Ingold-Prelog的排序为A>B>C>D。等级最低的D原子的取向远离观察者。



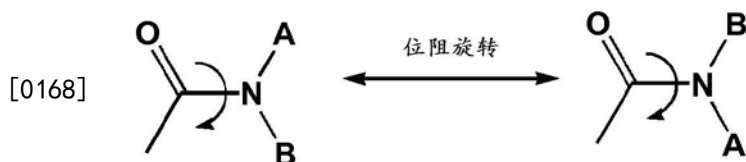
[0163] 本发明意在涵盖非对映异构体以及它们的外消旋形式和拆分的非对映异构和对映异构体的形式及其盐。非对映异构体对可通过已知的分离技术(包括正相和反相色谱法和结晶)进行拆分。

[0164] “分离的光学异构体”是指已经从相同通式的相应光学异构体中基本纯化的化合物。优选地,分离的异构体按重量计为至少约80%,更优选至少90%纯,甚至更优选至少98%纯,最优选至少约99%纯。

[0165] 分离的光学异构体可从外消旋混合物通过众所周知的手性分离技术进行纯化。按照一种这样的方法,本文所描述的化合物的外消旋混合物或其手性中间体通过HPLC使用合适的手性柱,诸如CHIRALPAK<sup>®</sup>家族的DAICEL<sup>®</sup>系列的柱成员(Daicel Chemical Industries, Ltd., 东京, 日本)分离成99重量%纯的光学异构体。根据制造商的说明书对柱进行操作。

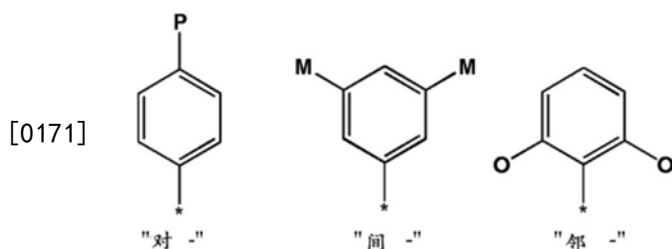
[0166] 旋转异构

[0167] 应当理解,由于绕酰胺键的受限旋转(如下所示)的化学性质(即共振赋予C-N键一些双键特性),可观察到单独的旋转异构体种类,甚至在一些情况下可分离该种类(参见下文)。还应当理解,某些结构单元(包括酰胺基氮的空间位阻或其上的取代基)可提高旋转异构体的稳定性到化合物可分离为一个稳定的旋转异构体并无限期地存在的程度。因此,本发明包括式(I)的任何可能的稳定的旋转异构体,该旋转异构体在癌症或其他增生性疾病状态的治疗中具有生物活性。



[0169] 区域异构

[0170] 在一些实施方案中,本文所描述的化合物在芳香环上具有取代基的特定空间布置,该空间布置与由该化合物类别所显示的结构活性关系相关。通常这种取代基布置由编号系统来表示;但编号系统在不同的环系间通常不一致。在六元芳香族系统中,空间布置由普通命名法“对”(用于1,4-取代)、“间”(用于1,3-取代)和“邻”(用于1,2-取代)来指定,如下所示。

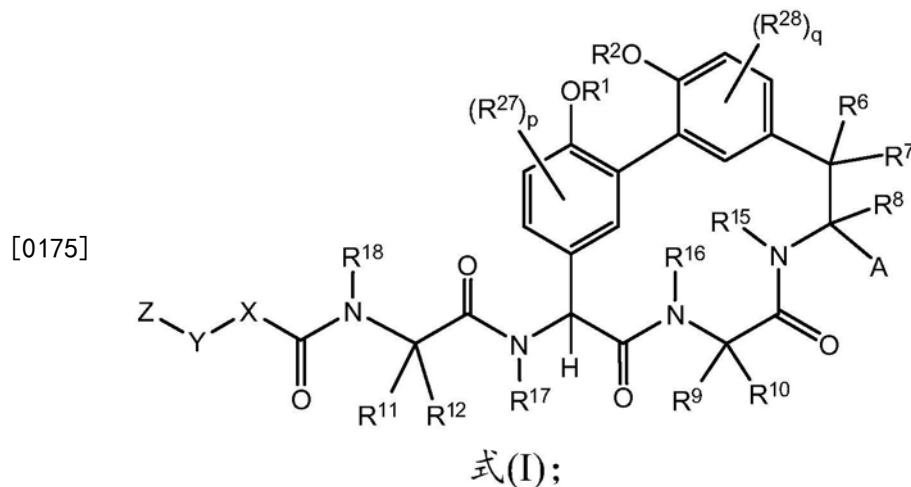


[0172] 在多个实施方案中,化合物或一组化合物(如在本发明化合物中或在本发明方法

中使用的)可以是上文所列出的实施方案的任意组合和/或子组合中的任何一个。

[0173] 化合物

[0174] 在本文描述的一个方面是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药:



[0176] 其中:

[0177]  $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $OR^{23}$ 、

[0178]  $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH$ (杂环烷基) $CH_2NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、

[0179]  $-CH_2C(O)N(H)CH_2CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基

[0180]  $-NR^{21}R^{22}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基

[0181]  $-N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)$ 烷基 $NR^{21}R^{22}$ 或 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)$ 烷基或任选取代的杂环烷基;

[0182]  $R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 各自独立地为H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

[0183]  $R^9$ 为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 卤代烷基或 $-(C_3-C_6)$ 环烷基;

[0184]  $R^{10}$ 为H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

[0185]  $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 各自独立地为H、 $-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $OR^{23}$ 、

[0186]  $-(C_1-C_6)$ 烷基- $SR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ 、

[0187]  $-(C_1-C_6)$ 烷基- $CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基

[0188]  $-S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(H)CH=NH$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基

[0189]  $-N(H)C(NH)NH_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂环烷基、任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基

[0190]  $-N(H)$ 杂环烷基或 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂芳基;或者 $R^{11}$ 和 $R^{18}$ 组合形成任选取代的杂环烷基环,且 $R^{12}$ 为H;

[0191]  $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 各自独立地为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、

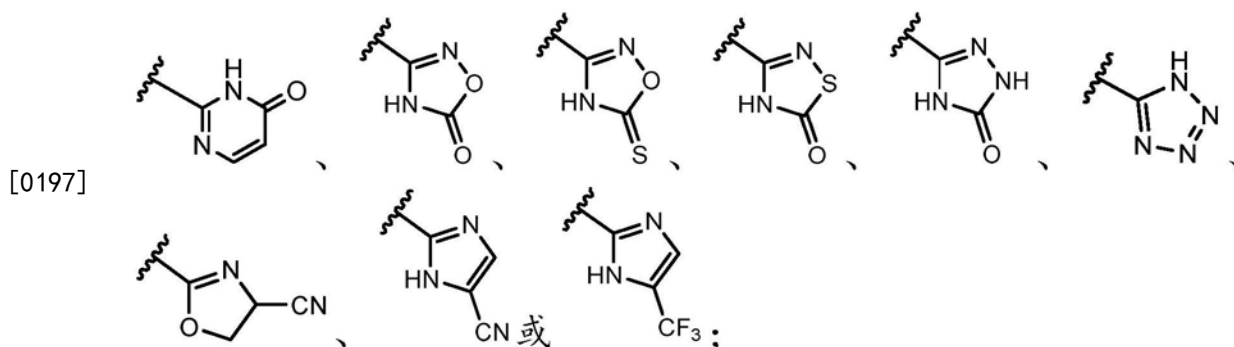
[0192]  $-(C_1-C_6)$ 烷基- $OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 或 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ ;

[0193] A为 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH=CHCN$ 、 $-CH_2N(H)C(O)CH_2CN$ 、

[0194]  $-CH_2N(H)C(O)N(H)R^{24}$ 、 $-C(O)N(H)R^{34}$ 、 $-C(O)N(H)C(R^{23})_2C(O)OR^{29}$ 、 $-C(O)N(H)C(R^{23})_2C(O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-C(O)N(H)C(R^{23})_2C=NR^{30}$ 、

[0195]  $-C(O)N(H)SO_3H$ 、 $-C(O)N(H)SO_2CH=CH_2$ 、

[0196]  $-C(O)N(H)N(R^{24})C(O)CH=CH_2$ 、 $-C(O)N(H)N(R^{24})C(O)CH_2Cl$ 、



[0198] X为任选取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基-、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基-、任选取代的杂环烷基-、任选取代的芳基-、任选取代的杂芳基-

[0199] -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-N(R<sup>24</sup>)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-N(R<sup>24</sup>)(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基-或

[0200] -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-;

[0201] Y为键、任选取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基-、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基-

[0202] -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-N(R<sup>24</sup>)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-O(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基-、-N(R<sup>24</sup>)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-N(R<sup>24</sup>)SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-N(R<sup>24</sup>)C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-

[0203] -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基-、任选取代的-C(O)N(R<sup>24</sup>)芳基-、任选取代的-N(R<sup>24</sup>)C(O)芳基-、任选取代的-N(R<sup>24</sup>)SO<sub>2</sub>芳基-、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0204] Z为H、卤素、-NH<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基-、-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)烯基-、-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)炔基-、-C(O)NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基-、-N(R<sup>24</sup>)(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基-、-N(R<sup>24</sup>)C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基-、任选取代的-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基-

[0205] -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-杂环烷基-、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0206] 每个R<sup>21</sup>和R<sup>22</sup>独立地为H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)杂烷基-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-CO<sub>2</sub>H-、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-C(O)N(R<sup>31</sup>)<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>31</sup>)<sub>2</sub>;或者R<sup>21</sup>和R<sup>22</sup>与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环;

[0207] 每个R<sup>31</sup>独立地为H或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或者两个R<sup>31</sup>与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环;

[0208] 每个R<sup>23</sup>独立地为H或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

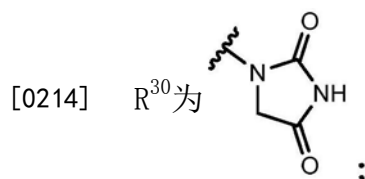
[0209] 每个R<sup>24</sup>独立地为H或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

[0210] 每个R<sup>25</sup>和R<sup>26</sup>独立地为H或任选取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或者R<sup>25</sup>和R<sup>26</sup>与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环;

[0211] 每个R<sup>27</sup>独立地为卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)杂烷基;

[0212] 每个R<sup>28</sup>独立地为卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)杂烷基;

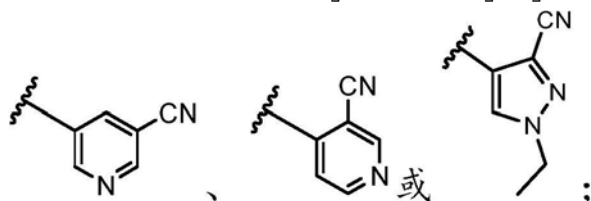
[0213] R<sup>29</sup>为-CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>或任选取代的芳基;



[0215] R<sup>32</sup>为H或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

[0216]  $R^{33}$ 为 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基或 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ;

[0217]  $R^{34}$ 为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、



[0218]  $p$ 为0、1或2;且

[0219]  $q$ 为0、1或2。

[0220] 在一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 为H。

[0221] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{15}$ 和 $R^{16}$ 为H。

[0222] 在一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{17}$ 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{17}$ 为 $-\text{CH}_3$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{17}$ 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{17}$ 为 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 环烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{17}$ 为环丙基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{17}$ 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{23}$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{17}$ 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{17}$ 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{17}$ 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{17}$ 为H。

[0223] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{18}$ 为H。

[0224] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{10}$ 为H。

[0225] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{10}$ 为H且 $R^9$ 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{10}$ 为H且 $R^9$ 为 $-\text{CH}_3$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{10}$ 为H且 $R^9$ 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{10}$ 为H且 $R^9$ 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 卤代烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{10}$ 为H且 $R^9$ 为 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{10}$ 为H且 $R^9$ 为 $-\text{CHF}_2$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{10}$ 为H且 $R^9$ 为 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 环烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{10}$ 为H且 $R^9$ 为环丙基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{10}$ 为H且 $R^9$ 为H。

[0226] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{12}$ 为H。

[0227] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-\text{CH}_3$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{OR}^{23}$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{NH}_2$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{CN}$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ 。在另一

个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为H。

[0228] 在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中 $R^{11}$ 和 $R^{18}$ 组合形成任选取代的杂环烷基环且 $R^{12}$ 为H。

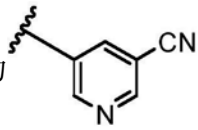
[0229] 在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中p为1且 $R^{27}$ 为卤素。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中p为1且 $R^{27}$ 为任选取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中q为0, p为1且 $R^{27}$ 为卤素。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中q为0, p为1且 $R^{27}$ 为任选取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中q为1且 $R^{28}$ 为卤素。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中q为1且 $R^{28}$ 为任选取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中p为0, q为1且 $R^{28}$ 为卤素。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中p为0, q为1且 $R^{28}$ 为任选取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基。

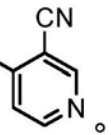
[0230] 在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中p为0, 且q为0。

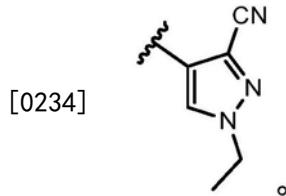
[0231] 在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中 $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为H或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基- $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中 $R^1$ 和 $R^2$ 各自为H。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中 $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基- $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中 $R^1$ 为H, 且 $R^2$ 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基- $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中 $R^1$ 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基- $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ , 且 $R^2$ 为H。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中 $R^1$ 为H, 且 $R^2$ 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中 $R^1$ 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ , 且 $R^2$ 为H。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中 $R^1$ 和 $R^2$ 各自为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。

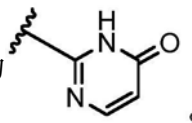
[0232] 在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为 $-\text{CN}$ 。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为 $-\text{CH}=\text{CHCN}$ 。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ 。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{24}$ 。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{34}$ 。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{R}^{23})_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{29}$ 。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{R}^{23})_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ 。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{R}^{23})_2\text{C}=\text{NR}^{30}$ 。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{SO}_3\text{H}$ 。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$ 。

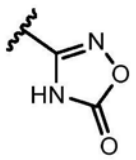
[0233] 在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{34}$ , 其中 $R^{34}$ 为 $-\text{OH}$ 。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{34}$ , 其中 $R^{34}$ 为 $-\text{NH}_2$ 。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{34}$ , 其中 $R^{34}$ 为 $-\text{CN}$ 。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{34}$ , 其中 $R^{34}$ 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{34}$ , 其中 $R^{34}$ 为 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{34}$ , 其中 $R^{34}$ 为 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{34}$ , 其中 $R^{34}$ 为 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{34}$ ,

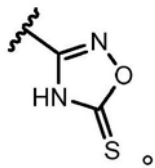
其中R<sup>34</sup>为  在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为 -C(O)N(H)R<sup>34</sup>, 其中

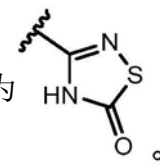
R<sup>34</sup>为  在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为 -C(O)N(H)R<sup>34</sup>, 其中R<sup>34</sup>为

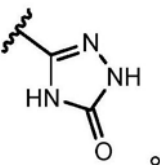


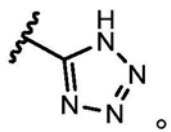
[0235] 在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为  在另一个实施方案中

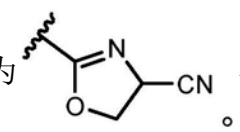
是式 (I) 化合物, 其中A为  在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为



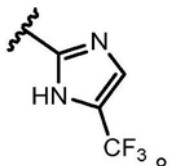
在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为  在另一个实施方案中

是式 (I) 化合物, 其中A为  在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为



在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为 

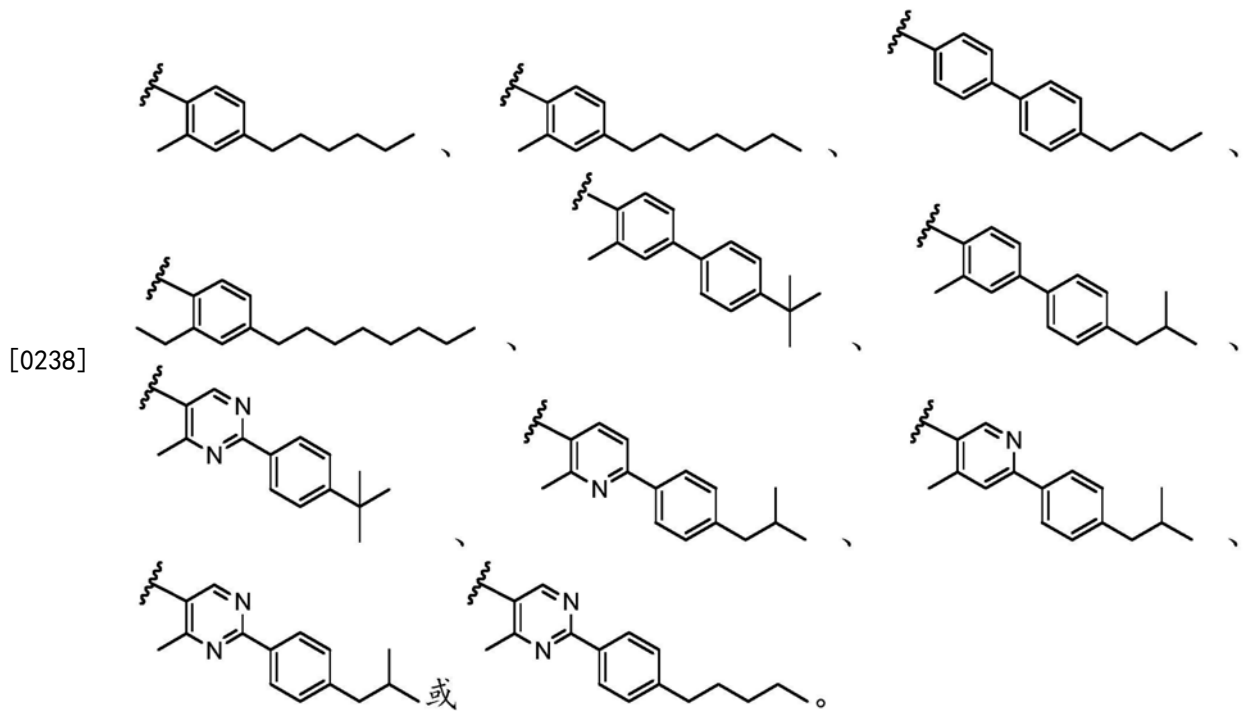
案中是式 (I) 化合物, 其中A为  在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中A为



[0236] 在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中X为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中X为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中X为任选取代的吡啶或任

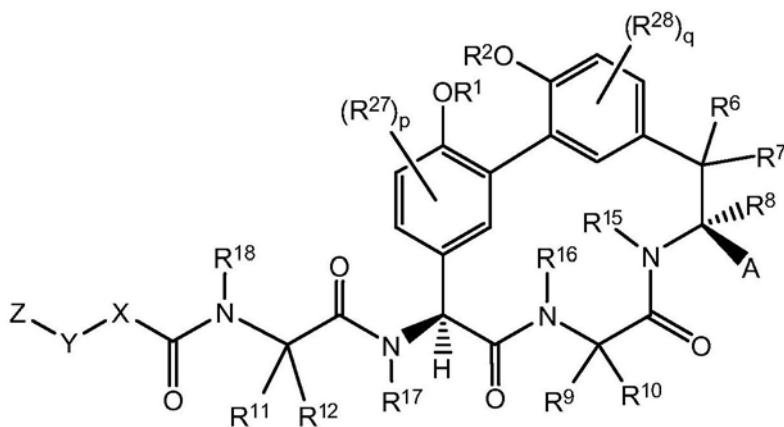
选取代的嘧啶。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中X为任选取代的  $-(C_1-C_6)$  烷基-。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中Y为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中Y为任选取代的  $-(C_1-C_6)$  烷基-。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中Y为  $-O-(C_1-C_6)$  烷基-。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中Y为  $-N(H)-(C_1-C_6)$  烷基-。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中Y为键。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中Z为  $-(C_1-C_6)$  烷基。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中Z为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中Z为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中Z为任选取代的  $-(C_3-C_7)$  环烷基。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中Z为卤素。

[0237] 在另一个实施方案中是式 (I) 化合物, 其中-X-Y-Z为



[0239] 在另一个实施方案中是具有式 (Ia) 结构的式 (I) 化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药:

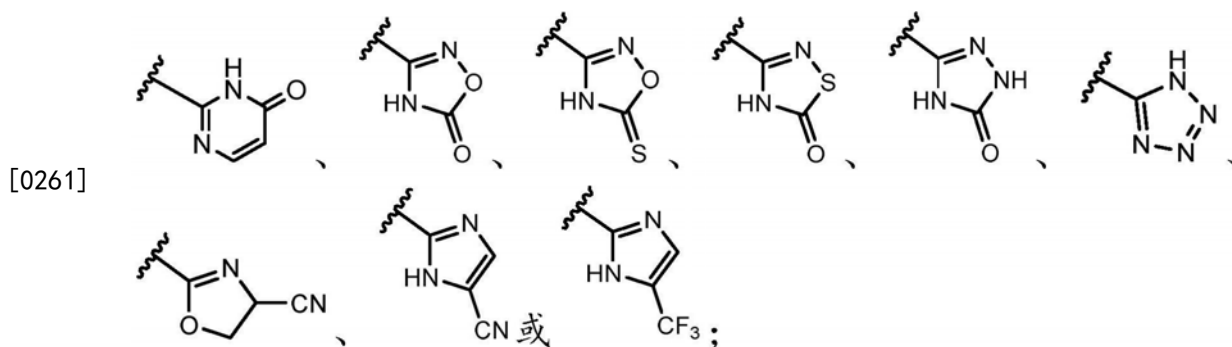
[0240]



式(Ia);

[0241] 其中:

[0242]  $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $OR^{23}$ 、[0243]  $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH$ (杂环烷基) $CH_2NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、[0244]  $-CH_2C(O)N(H)CH_2CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基[0245]  $-NR^{21}R^{22}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基[0246]  $-N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)$ 烷基 $NR^{21}R^{22}$ 或 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)$ 烷基或任选取代的杂环烷基;[0247]  $R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 各自独立地为H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基;[0248]  $R^9$ 为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 卤代烷基或 $-(C_3-C_6)$ 环烷基;[0249]  $R^{10}$ 为H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基;[0250]  $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 各自独立地为H、 $-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $OR^{23}$ 、[0251]  $-(C_1-C_6)$ 烷基- $SR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ 、[0252]  $-(C_1-C_6)$ 烷基- $CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基[0253]  $-S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(H)CH=NH$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基[0254]  $-N(H)C(NH)NH_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂环烷基、任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基[0255]  $-N(H)$ 杂环烷基或 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂芳基;或者 $R^{11}$ 和 $R^{18}$ 组合形成任选取代的杂环烷基环,且 $R^{12}$ 为H;[0256]  $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 各自独立地为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 或 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ ;[0257] A为 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH=CHCN$ 、 $-CH_2N(H)C(O)CH_2CN$ 、[0258]  $-CH_2N(H)C(O)N(H)R^{24}$ 、 $-C(O)N(H)R^{34}$ 、 $-C(O)N(H)C(R^{23})_2C(O)OR^{29}$ 、 $-C(O)N(H)C(R^{23})_2C(O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-C(O)N(H)C(R^{23})_2C=NR^{30}$ 、[0259]  $-C(O)N(H)SO_3H$ 、 $-C(O)N(H)SO_2CH=CH_2$ 、[0260]  $-C(O)N(H)N(R^{24})C(O)CH=CH_2$ 、 $-C(O)N(H)N(R^{24})C(O)CH_2Cl$ 、



[0262] X为任选取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基-、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基-、任选取代的杂环烷基-、任选取代的芳基-、任选取代的杂芳基-

[0263] -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-N(R<sup>24</sup>)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-N(R<sup>24</sup>)(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基-或

[0264] -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-;

[0265] Y为键、任选取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基-、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基-

[0266] -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-N(R<sup>24</sup>)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-O(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基-、-N(R<sup>24</sup>)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-N(R<sup>24</sup>)SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-N(R<sup>24</sup>)C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-

[0267] -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基-、任选取代的-C(O)N(R<sup>24</sup>)芳基-、任选取代的-N(R<sup>24</sup>)C(O)芳基-、任选取代的-N(R<sup>24</sup>)SO<sub>2</sub>芳基-、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0268] Z为H、卤素、-NH<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基-、-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)烯基-、-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)炔基-、-C(O)NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基-、-N(R<sup>24</sup>)(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基-、-N(R<sup>24</sup>)C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基-、任选取代的-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基-

[0269] -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-杂环烷基-、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0270] 每个R<sup>21</sup>和R<sup>22</sup>独立地为H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)杂烷基-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基

[0271] -CO<sub>2</sub>H、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、-C(O)N(R<sup>31</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>31</sup>)<sub>2</sub>;或者R<sup>21</sup>和R<sup>22</sup>与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环;

[0272] 每个R<sup>31</sup>独立地为H或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或者两个R<sup>31</sup>与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环;

[0273] 每个R<sup>23</sup>独立地为H或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

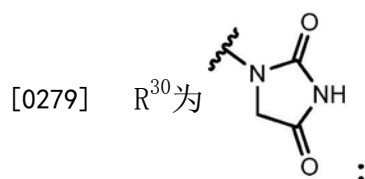
[0274] 每个R<sup>24</sup>独立地为H或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

[0275] 每个R<sup>25</sup>和R<sup>26</sup>独立地为H或任选取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;或者R<sup>25</sup>和R<sup>26</sup>与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环;

[0276] 每个R<sup>27</sup>独立地为卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)杂烷基;

[0277] 每个R<sup>28</sup>独立地为卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)杂烷基;

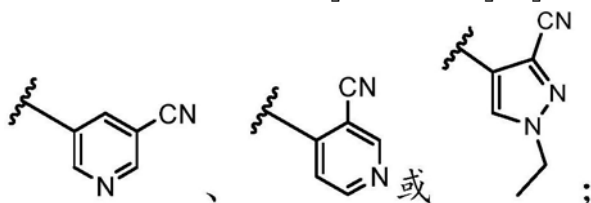
[0278] R<sup>29</sup>为-CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>或任选取代的芳基;



[0280] R<sup>32</sup>为H或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

[0281]  $R^{33}$ 为 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基或 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ;

[0282]  $R^{34}$ 为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、



[0283]  $p$ 为0、1或2;且

[0284]  $q$ 为0、1或2。

[0285] 在一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 为H。

[0286] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{15}$ 和 $R^{16}$ 为H。

[0287] 在一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{17}$ 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{17}$ 为 $-\text{CH}_3$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{17}$ 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{17}$ 为 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 环烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{17}$ 为环丙基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{17}$ 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{23}$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{17}$ 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{17}$ 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基- $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{17}$ 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{17}$ 为H。

[0288] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{18}$ 为H。

[0289] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{10}$ 为H。

[0290] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{10}$ 为H且 $R^9$ 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{10}$ 为H且 $R^9$ 为 $-\text{CH}_3$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{10}$ 为H且 $R^9$ 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{10}$ 为H且 $R^9$ 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 卤代烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{10}$ 为H且 $R^9$ 为 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{10}$ 为H且 $R^9$ 为 $-\text{CHF}_2$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{10}$ 为H且 $R^9$ 为 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 环烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{10}$ 为H且 $R^9$ 为环丙基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{10}$ 为H且 $R^9$ 为H。

[0291] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{12}$ 为H。

[0292] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-\text{CH}_3$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基- $\text{OR}^{23}$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基- $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基- $\text{NH}_2$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基- $\text{CN}$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 $R^{12}$ 为H且 $R^{11}$ 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基- $\text{C}$

(O)NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中R<sup>12</sup>为H且R<sup>11</sup>为-CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中R<sup>12</sup>为H且R<sup>11</sup>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中R<sup>12</sup>为H且R<sup>11</sup>为-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中R<sup>12</sup>为H且R<sup>11</sup>为H。

[0293] 在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中R<sup>11</sup>和R<sup>18</sup>组合形成任选取代的杂环烷基环且R<sup>12</sup>为H。

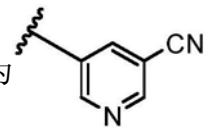
[0294] 在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中p为1且R<sup>27</sup>为卤素。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中p为1且R<sup>27</sup>为任选取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物,其中q为0,p为1且R<sup>27</sup>为卤素。在另一个实施方案中是式 (I) 化合物,其中q为0,p为1且R<sup>27</sup>为任选取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中q为1且R<sup>28</sup>为卤素。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中q为1且R<sup>28</sup>为任选取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中p为0,q为1且R<sup>28</sup>为卤素。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中p为0,q为1且R<sup>28</sup>为任选取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

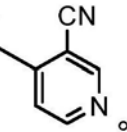
[0295] 在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中p为0,且q为0。

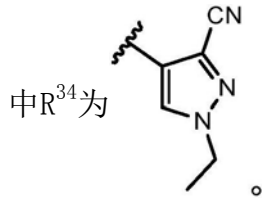
[0296] 在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>各自独立地为H或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>各自为H。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>各自独立地为-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中R<sup>1</sup>为H,且R<sup>2</sup>为-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中R<sup>1</sup>为-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>,且R<sup>2</sup>为H。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中R<sup>1</sup>为H,且R<sup>2</sup>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中R<sup>1</sup>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,且R<sup>2</sup>为H。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>各自为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。

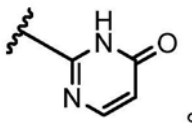
[0297] 在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中A为-CN。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中A为-CH<sub>2</sub>CN。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中A为-CH=CHCN。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中A为-CH<sub>2</sub>N(H)C(O)CH<sub>2</sub>CN。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中A为-CH<sub>2</sub>N(H)C(O)N(H)R<sup>24</sup>。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中A为-C(O)N(H)C(R<sup>23</sup>)<sub>2</sub>C(O)OR<sup>29</sup>。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中A为-C(O)N(H)C(R<sup>23</sup>)<sub>2</sub>C(O)NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中A为C(O)N(H)C(R<sup>23</sup>)<sub>2</sub>C=NR<sup>30</sup>。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中A为-C(O)N(H)SO<sub>3</sub>H。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中A为-C(O)N(H)SO<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中A为C(O)N(H)N(R<sup>24</sup>)C(O)CH=CH<sub>2</sub>。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中A为-C(O)N(H)N(R<sup>24</sup>)C(O)CH<sub>2</sub>Cl。

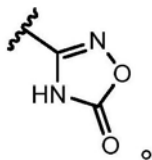
[0298] 在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为-OH。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为-NH<sub>2</sub>。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为-CN。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为-O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物,其中A为-C(O)N

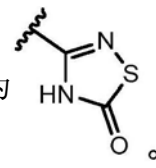
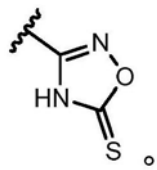
(H) R<sup>34</sup>, 其中R<sup>34</sup>为  在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中A为 -C(O)N(H)

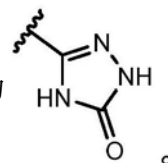
R<sup>34</sup>, 其中R<sup>34</sup>为  在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中A为 -C(O)N(H)R<sup>34</sup>, 其

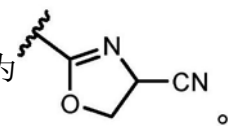
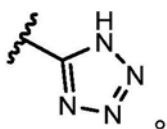


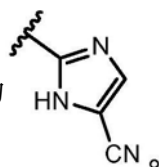
[0299] 在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中A为  在另一个实施方案

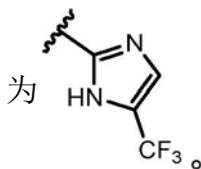
中是式 (Ia) 化合物, 其中A为  在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中A为



是式 (Ia) 化合物, 其中A为  在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中A为



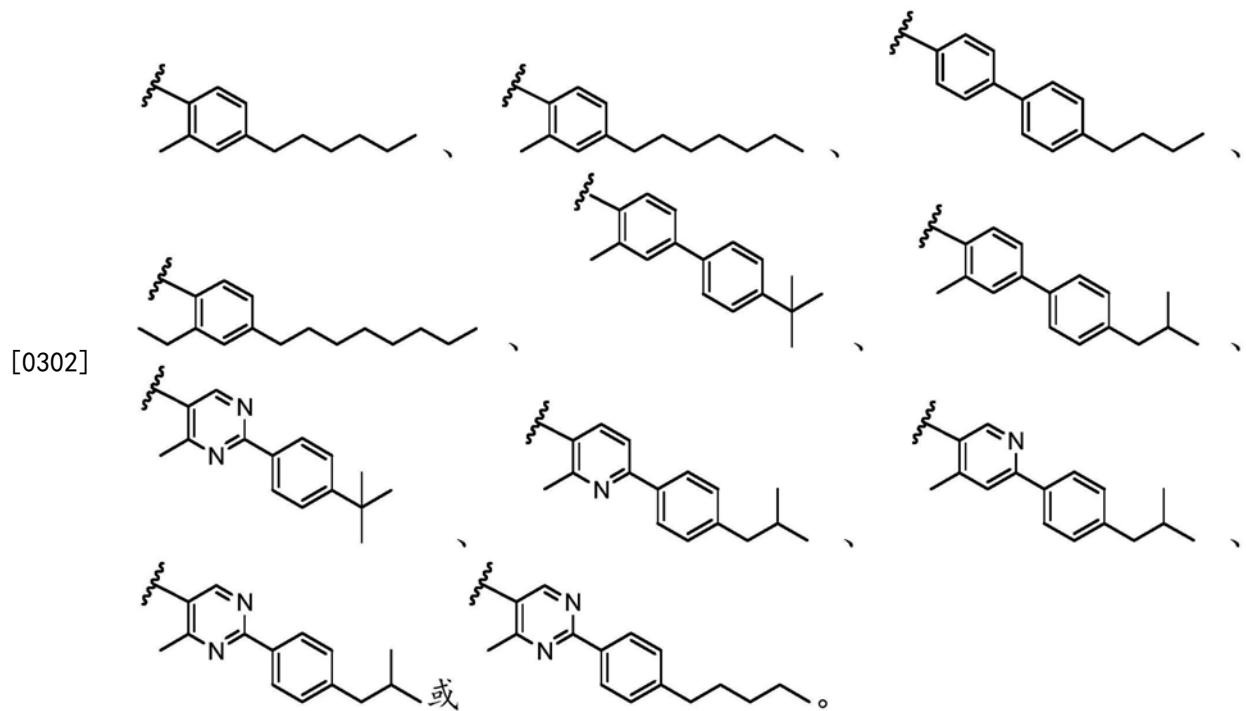
方案中是式 (Ia) 化合物, 其中A为  在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中A



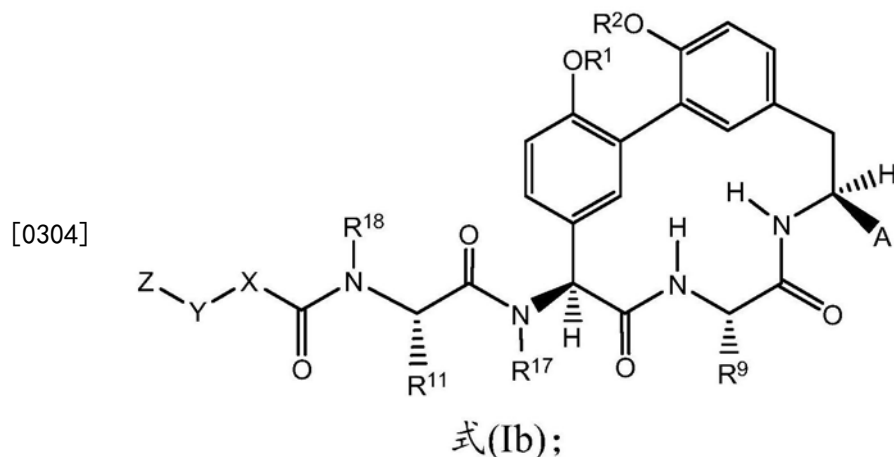
[0300] 在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中X为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中X为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中X为任选取代的吡啶

或任选取代的嘧啶。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中X为任选取代的  $-(C_1-C_6)$  烷基-。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中Y为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中Y为任选取代的  $-(C_1-C_6)$  烷基-。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中Y为  $-O-(C_1-C_6)$  烷基-。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中Y为  $-N(H)-(C_1-C_6)$  烷基-。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中Y为键。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中Z为  $-(C_1-C_6)$  烷基。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中Z为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中Z为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中Z为任选取代的  $-(C_3-C_7)$  环烷基。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中Z为卤素。

[0301] 在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中-X-Y-Z为



[0303] 在另一个实施方案中是具有式 (Ib) 结构的式 (I) 化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药:



[0305] 其中：

[0306]  $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $OR^{23}$ 、

[0307]  $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH$ (杂环烷基) $CH_2NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、

[0308]  $-CH_2C(O)N(H)CH_2CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基

[0309]  $-NR^{21}R^{22}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基

[0310]  $-N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)$ 烷基 $NR^{21}R^{22}$ 或 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)$ 烷基或任选取代的杂环烷基；

[0311]  $R^9$ 为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 卤代烷基或 $-(C_3-C_6)$ 环烷基；

[0312]  $R^{11}$ 为H、 $-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $SR^{23}$ 、

[0313]  $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-CN、

[0314]  $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-S(O)- $(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-N(H)

CH=NH、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-N(H)C(NH)NH<sub>2</sub>、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂环烷基、任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基-N(H)杂环烷基或 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂芳基；或者 $R^{11}$ 和 $R^{18}$ 组合形成任选取代的杂环烷基环；

[0315]  $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 各自独立地为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基

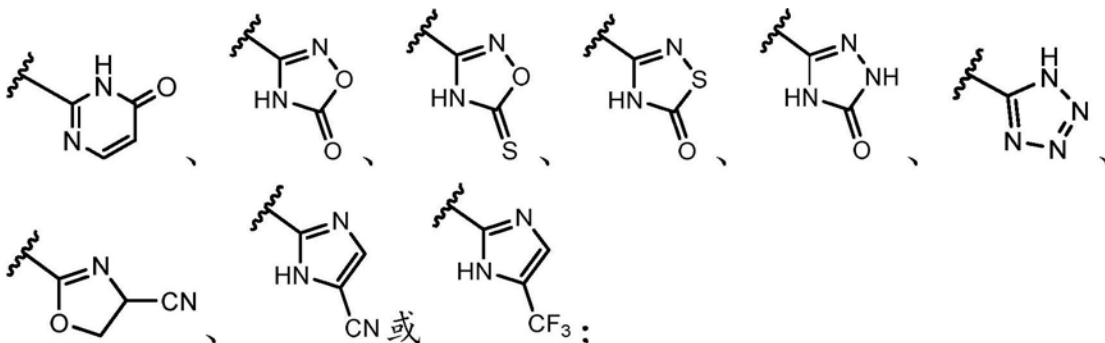
[0316]  $-OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 或 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ ；

[0317] A为-CN、 $-CH_2CN$ 、 $-CH=CHCN$ 、 $-CH_2N(H)C(O)CH_2CN$ 、

[0318]  $-CH_2N(H)C(O)N(H)R^{24}$ 、 $-C(O)N(H)R^{34}$ 、 $-C(O)N(H)C(R^{23})_2C(O)OR^{29}$ 、 $-C(O)N(H)C(R^{23})_2C(O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-C(O)N(H)C(R^{23})_2C=NR^{30}$ 、

[0319]  $-C(O)N(H)SO_3H$ 、 $-C(O)N(H)SO_2CH=CH_2$ 、

[0320]  $-C(O)N(H)N(R^{24})C(O)CH=CH_2$ 、 $-C(O)N(H)N(R^{24})C(O)CH_2Cl$ 、



[0321]

[0322] X为任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、

[0323]  $-O-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 芳基-或

[0324]  $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基-；

[0325] Y为键、任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-、

[0326]  $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(R^{24})(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-O(C_6-C_{10})$ 芳基-、 $-N(R^{24})$

$(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基-、

[0327]  $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基-、任选取代的 $-C(O)N(R^{24})$ 芳基-、任选取代的 $-N(R^{24})C(O)$ 芳基-、任选取代的 $-N(R^{24})SO_2$ 芳基-、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0328] Z为H、卤素、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-(C_1-C_{12})$ 烷基-、 $-(C_2-C_{12})$ 烯基-、 $-(C_2-C_{12})$ 炔基-、

C(O)NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、-N(R<sup>24</sup>)(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、-N(R<sup>24</sup>)C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、任选取代的-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、

[0329] -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0330] 每个R<sup>21</sup>和R<sup>22</sup>独立地为H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)杂烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基

[0331] -CO<sub>2</sub>H、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-C(O)N(R<sup>31</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>31</sup>)<sub>2</sub>；或者R<sup>21</sup>和R<sup>22</sup>与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0332] 每个R<sup>31</sup>独立地为H或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；或者两个R<sup>31</sup>与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

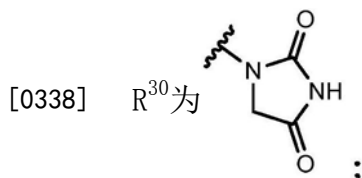
[0333] 每个R<sup>23</sup>独立地为H或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；

[0334] 每个R<sup>24</sup>独立地为H或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；

[0335] 每个R<sup>25</sup>和R<sup>26</sup>独立地为H或任选取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；或者R<sup>25</sup>和R<sup>26</sup>

[0336] 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

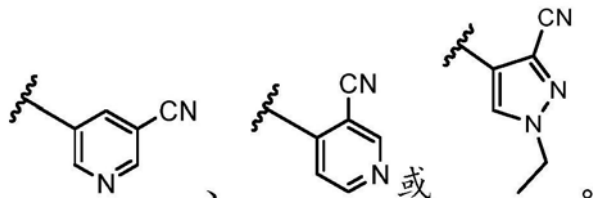
[0337] R<sup>29</sup>为-CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>或任选取代的芳基；



[0339] R<sup>32</sup>为H或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；

[0340] R<sup>33</sup>为-CH<sub>2</sub>CN、-OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；且

[0341] R<sup>34</sup>为-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、



[0342] 在一个实施方案中是式 (Ib) 化合物，其中R<sup>17</sup>为-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物，其中R<sup>17</sup>为-CH<sub>3</sub>。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物，其中R<sup>17</sup>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物，其中R<sup>17</sup>为-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物，其中R<sup>17</sup>为环丙基。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物，其中R<sup>17</sup>为-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-C(O)OR<sup>23</sup>。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物，其中R<sup>17</sup>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物，其中R<sup>17</sup>为-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物，其中R<sup>17</sup>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物，其中R<sup>17</sup>为H。

[0343] 在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物，其中R<sup>18</sup>为H。

[0344] 在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物，其中R<sup>5</sup>为H。

[0345] 在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物，其中R<sup>4</sup>为H。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物，其中R<sup>4</sup>为-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物，其中R<sup>4</sup>为-CH<sub>3</sub>。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物，其中R<sup>4</sup>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物，其中R<sup>4</sup>为-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-OH。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物，其中R<sup>4</sup>为-CH<sub>2</sub>OH。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物，其中R<sup>4</sup>为-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化

合物,其中 $R^4$ 为环丙基。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^4$ 为 $-C(O)NH_2$ 。

[0346] 在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^4$ 和 $R^5$ 与它们所附接的碳原子形成环丙基环。

[0347] 在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^9$ 为 $-(C_1-C_6)$  烷基。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^9$ 为 $-CH_3$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^9$ 为 $-CH_2CH_3$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^9$ 为 $-(C_1-C_6)$  卤代烷基。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^9$ 为 $-CH_2F$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^9$ 为 $-CHF_2$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^9$ 为 $-(C_3-C_6)$  环烷基。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^9$ 为环丙基。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^9$ 为H。

[0348] 在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-(C_1-C_6)$  烷基。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-CH_3$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-(C_1-C_6)$  烷基- $OR^{23}$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-CH_2OH$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-CH_2CH_2OH$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-(C_1-C_6)$  烷基。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-(C_1-C_6)$  烷基- $NR^{21}R^{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-(C_1-C_6)$  烷基- $NH_2$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-CH_2NH_2$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-CH_2CH_2NH_2$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-(C_1-C_6)$  烷基-CN。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-CH_2CN$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-(C_1-C_6)$  烷基- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-CH_2C(O)NH_2$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-(C_1-C_6)$  烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^{11}$ 为H。

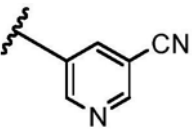
[0349] 在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^{11}$ 和 $R^{18}$ 组合形成任选取代的杂环烷基环。

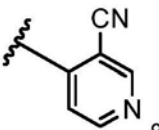
[0350] 在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为H或 $-(C_1-C_6)$  烷基- $NR^{21}R^{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^1$ 和 $R^2$ 各自为H。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为 $-(C_1-C_6)$  烷基- $NR^{21}R^{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^1$ 为H,且 $R^2$ 为 $-(C_1-C_6)$  烷基- $NR^{21}R^{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^1$ 为 $-(C_1-C_6)$  烷基- $NR^{21}R^{22}$ ,且 $R^2$ 为H。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^1$ 为H,且 $R^2$ 为 $-CH_2CH_2NH_2$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^1$ 为 $-CH_2CH_2NH_2$ ,且 $R^2$ 为H。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中 $R^1$ 和 $R^2$ 各自为 $-CH_2CH_2NH_2$ 。

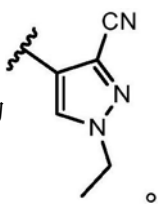
[0351] 在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中A为-CN。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中A为 $-CH_2CN$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中A为 $-CH=CHCN$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中A为 $-CH_2N(H)C(O)CH_2CN$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中A为 $-CH_2N(H)C(O)N(H)R^{24}$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中A为 $-C(O)N(H)C(R^{23})_2C(O)OR^{29}$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中A为 $-C(O)N(H)C(R^{23})_2C(O)NR^{32}R^{33}$ 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中A为 $C(O)N(H)C(R^{23})_2C=NR^{30}$ 。在另一个实施方案中是式

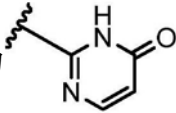
(Ib) 化合物,其中A为-C(O)N(H)SO<sub>3</sub>H。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中A为-C(O)N(H)SO<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中A为C(O)N(H)N(R<sup>24</sup>)C(O)CH=CH<sub>2</sub>。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中A为-C(O)N(H)N(R<sup>24</sup>)C(O)CH<sub>2</sub>Cl。

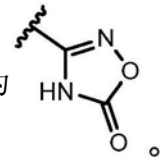
[0352] 在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为-OH。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为-NH<sub>2</sub>。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为-CN。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为-O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中A为-C(O)N

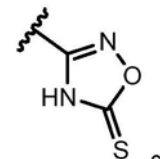
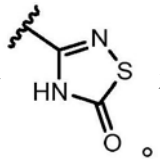
(H)R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为  在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中A为-C(O)N(H)

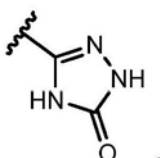
R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为  在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>,其

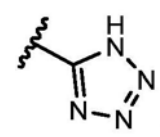
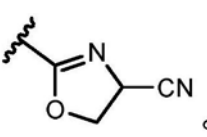
中R<sup>34</sup>为 。

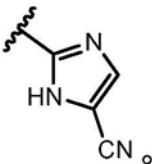
[0353] 在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中A为  在另一个实施方案

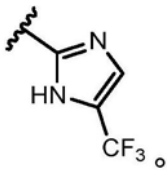
中是式 (Ib) 化合物,其中A为  在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中A为

 在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中A为  在另一个实施方案中

是式 (Ib) 化合物,其中A为  在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中A为

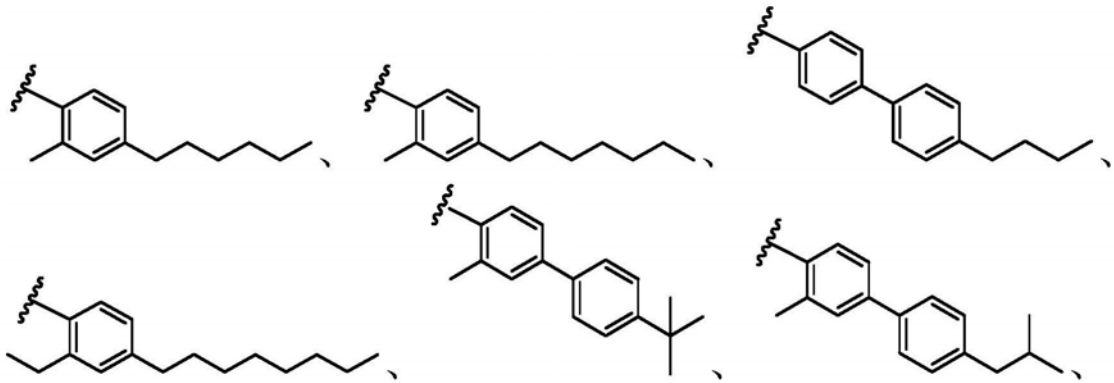
 在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物,其中A为  在另一个实施

方案中是式 (Ib) 化合物, 其中A为  在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中A

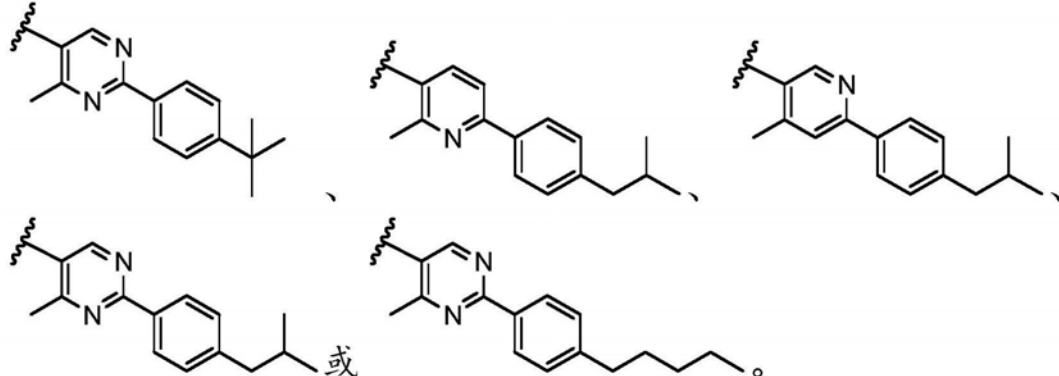
为 

[0354] 在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中X为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中X为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中X为任选取代的吡啶或任选取代的嘧啶。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中X为任选取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中Y为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中Y为任选取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中Y为-0-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中Y为-N(H)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中Y为键。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中Z为-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中Z为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中Z为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中Z为任选取代的-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中Z为卤素。

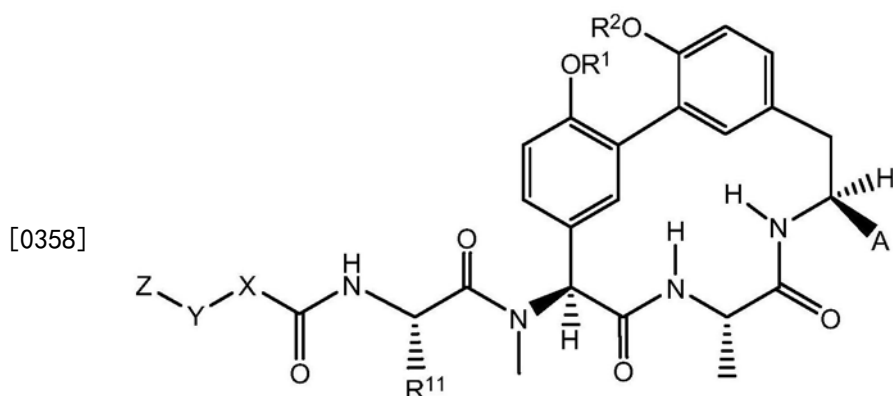
[0355] 在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中-X-Y-Z为



[0356]



[0357] 在另一个实施方案中是具有式 (Ic) 结构的式 (I) 化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药:



式(Ic);

[0359] 其中:

[0360]  $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $OR^{23}$ 、

[0361]  $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH$ (杂环烷基) $CH_2NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、

[0362]  $-CH_2C(O)N(H)CH_2CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基

[0363]  $-NR^{21}R^{22}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基

[0364]  $-N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)$ 烷基 $NR^{21}R^{22}$ 或 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)$ 烷基或任选取代的杂环烷基;

[0365]  $R^{11}$ 为H、 $-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $SR^{23}$ 、

[0366]  $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-CN、

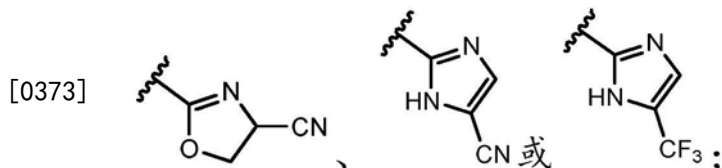
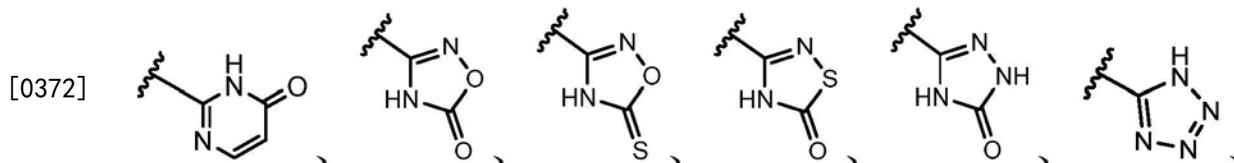
[0367]  $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-S(O)- $(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-N(H)CH=NH、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-N(H)C(NH)NH<sub>2</sub>、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂环烷基、任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基-N(H)杂环烷基或 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂芳基;

[0368] A为 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH=CHCN$ 、 $-CH_2N(H)C(O)CH_2CN$ 、

[0369]  $-CH_2N(H)C(O)N(H)R^{24}$ 、 $-C(O)N(H)R^{34}$ 、 $-C(O)N(H)C(R^{23})_2C(O)OR^{29}$ 、 $-C(O)N(H)C(R^{23})_2C(O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-C(O)N(H)C(R^{23})_2C=NR^{30}$ 、

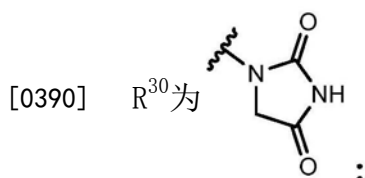
[0370]  $-C(O)N(H)SO_3H$ 、 $-C(O)N(H)SO_2CH=CH_2$ 、

[0371]  $-C(O)N(H)N(R^{24})C(O)CH=CH_2$ 、 $-C(O)N(H)N(R^{24})C(O)CH_2Cl$ 、



[0374] X为任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、

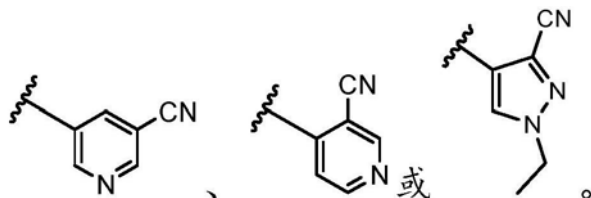
- [0375] -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-、-N(R<sup>24</sup>)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-、-N(R<sup>24</sup>)(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基-或
- [0376] -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-；
- [0377] Y为键、任选取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烯基-、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基、
- [0378] -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-N(R<sup>24</sup>)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-、-O(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基-、-N(R<sup>24</sup>)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-、-N(R<sup>24</sup>)SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-、-N(R<sup>24</sup>)C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-、-S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-、
- [0379] -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基-、任选取代的-C(O)N(R<sup>24</sup>) 芳基-、任选取代的-N(R<sup>24</sup>)C(O) 芳基-、任选取代的-N(R<sup>24</sup>)SO<sub>2</sub> 芳基-、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；
- [0380] Z为H、卤素、-NH<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基-、-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) 烯基-、-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) 炔基-、C(O)NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基-、-N(R<sup>24</sup>)(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基-、-N(R<sup>24</sup>)C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基-、任选取代的-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、
- [0381] -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-杂环烷基-、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；
- [0382] 每个R<sup>21</sup>和R<sup>22</sup>独立地为H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 杂烷基-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基
- [0383] -CO<sub>2</sub>H、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-、-C(O)N(R<sup>31</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>31</sup>)<sub>2</sub>；或者R<sup>21</sup>和R<sup>22</sup>与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；
- [0384] 每个R<sup>31</sup>独立地为H或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；或者两个R<sup>31</sup>与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；
- [0385] 每个R<sup>23</sup>独立地为H或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；
- [0386] 每个R<sup>24</sup>独立地为H或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；
- [0387] 每个R<sup>25</sup>和R<sup>26</sup>独立地为H或任选取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；或者R<sup>25</sup>和R<sup>26</sup>
- [0388] 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；
- [0389] R<sup>29</sup>为-CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>或任选取代的芳基；



[0391] R<sup>32</sup>为H或-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；

[0392] R<sup>33</sup>为-CH<sub>2</sub>CN、-OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；且

[0393] R<sup>34</sup>为-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、



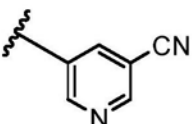
[0394] 在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R<sup>11</sup>为-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R<sup>11</sup>为-CH<sub>3</sub>。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R<sup>11</sup>为-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-OR<sup>23</sup>。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R<sup>11</sup>为-CH<sub>2</sub>OH。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R<sup>11</sup>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R<sup>11</sup>为-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R<sup>11</sup>为-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>。

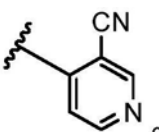
在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中  $R^{11}$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基-NH<sub>2</sub>。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中  $R^{11}$  为  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中  $R^{11}$  为  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中  $R^{11}$  为  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中  $R^{11}$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基-CN。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中  $R^{11}$  为  $-\text{CH}_2\text{CN}$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中  $R^{11}$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基-C(O)NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中  $R^{11}$  为  $-\text{CH}_2\text{C(O)NH}_2$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中  $R^{11}$  为  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)NH}_2$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中  $R^{11}$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中  $R^{11}$  为 H。

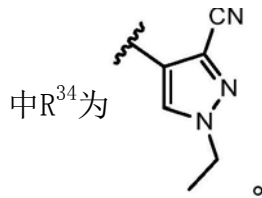
[0395] 在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中  $R^1$  和  $R^2$  各自独立地为 H 或  $-(C_1-C_6)$  烷基-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中  $R^1$  和  $R^2$  各自为 H。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中  $R^1$  和  $R^2$  各自独立地为  $-(C_1-C_6)$  烷基-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中  $R^1$  为 H, 且  $R^2$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中  $R^1$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, 且  $R^2$  为 H。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中  $R^1$  为 H, 且  $R^2$  为  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中  $R^1$  为  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ , 且  $R^2$  为 H。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中  $R^1$  和  $R^2$  各自为  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。

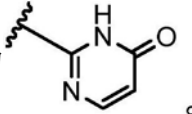
[0396] 在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 A 为-CN。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 A 为  $-\text{CH}_2\text{CN}$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 A 为  $-\text{CH}=\text{CHCN}$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 A 为  $-\text{CH}_2\text{N(H)C(O)CH}_2\text{CN}$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 A 为  $-\text{CH}_2\text{N(H)C(O)N(H)R}^{24}$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 A 为  $-\text{C(O)N(H)R}^{34}$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 A 为  $-\text{C(O)N(H)C(R}^{23})_2\text{C(O)OR}^{29}$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 A 为  $-\text{C(O)N(H)C(R}^{23})_2\text{C(O)NR}^{32}\text{R}^{33}$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 A 为  $\text{C(O)N(H)C(R}^{23})_2\text{C}=\text{NR}^{30}$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 A 为  $-\text{C(O)N(H)SO}_3\text{H}$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 A 为  $-\text{C(O)N(H)SO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 A 为  $\text{C(O)N(H)N(R}^{24})\text{C(O)CH}=\text{CH}_2$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 A 为  $-\text{C(O)N(H)N(R}^{24})\text{C(O)CH}_2\text{Cl}$ 。

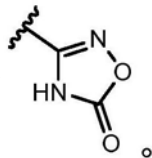
[0397] 在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 A 为  $-\text{C(O)N(H)R}^{34}$ , 其中  $R^{34}$  为-OH。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 A 为  $-\text{C(O)N(H)R}^{34}$ , 其中  $R^{34}$  为-NH<sub>2</sub>。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 A 为  $-\text{C(O)N(H)R}^{34}$ , 其中  $R^{34}$  为-CN。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 A 为  $-\text{C(O)N(H)R}^{34}$ , 其中  $R^{34}$  为  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 A 为  $-\text{C(O)N(H)R}^{34}$ , 其中  $R^{34}$  为  $-\text{O}(C_1-C_6)$  烷基。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 A 为  $-\text{C(O)N(H)R}^{34}$ , 其中  $R^{34}$  为  $-\text{C(O)}(C_1-C_6)$  烷基。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 A 为  $-\text{C(O)N(H)R}^{34}$ , 其中  $R^{34}$  为  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 A 为  $-\text{C(O)N}$

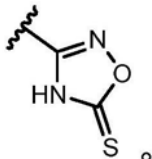
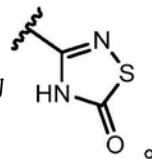
(H)  $R^{34}$ , 其中  $R^{34}$  为  在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 A 为  $-\text{C(O)N(H)}$

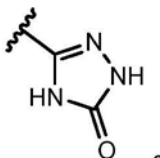
$R^{34}$ , 其中  $R^{34}$  为  在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 A 为  $-\text{C(O)N(H)R}^{34}$ , 其

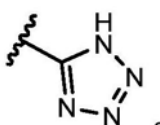
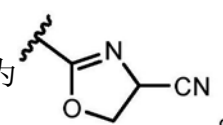


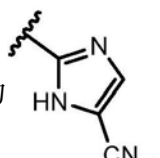
[0398] 在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中A为  在另一个实施方案

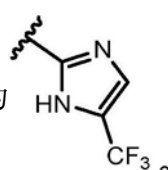
中是式 (Ic) 化合物, 其中A为  在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中A为

 在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中A为  在另一个实施方案中

是式 (Ic) 化合物, 其中A为  在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中A为

 在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中A为  在另一个实施

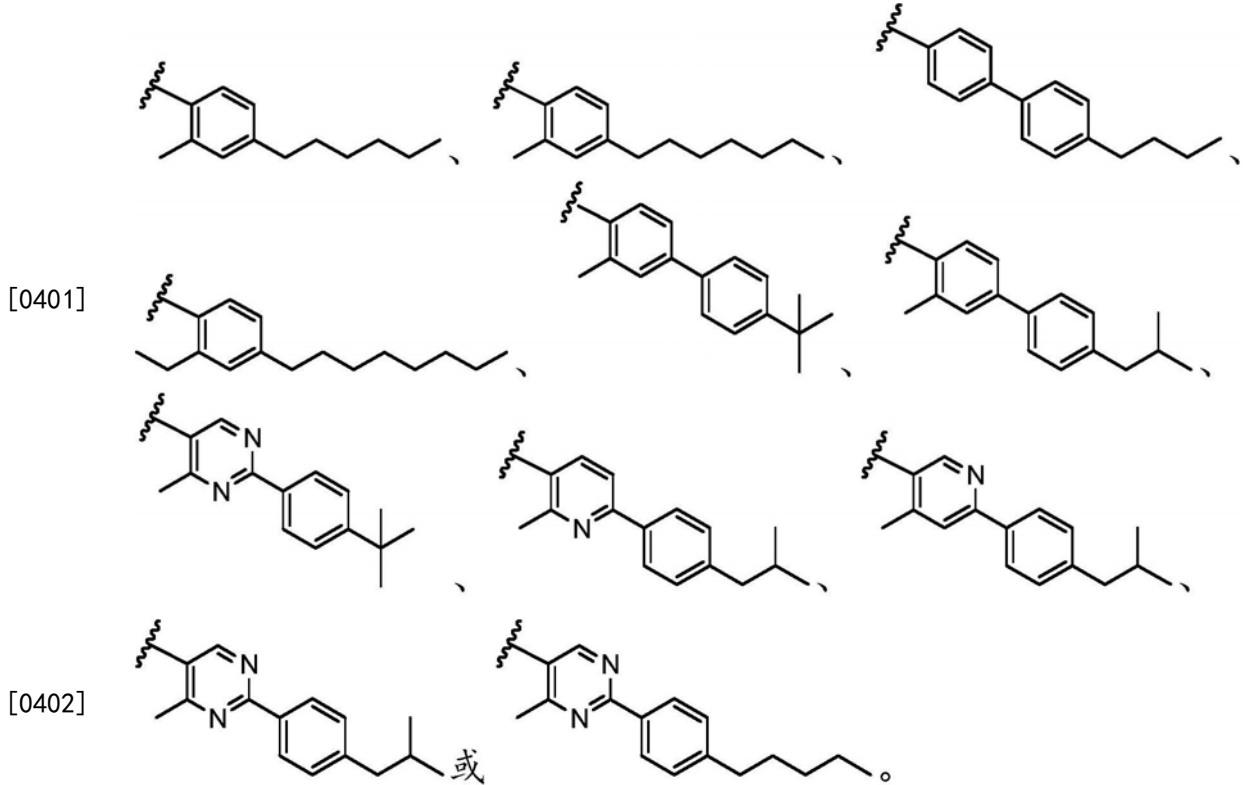
方案中是式 (Ic) 化合物, 其中A为  在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中A

为 

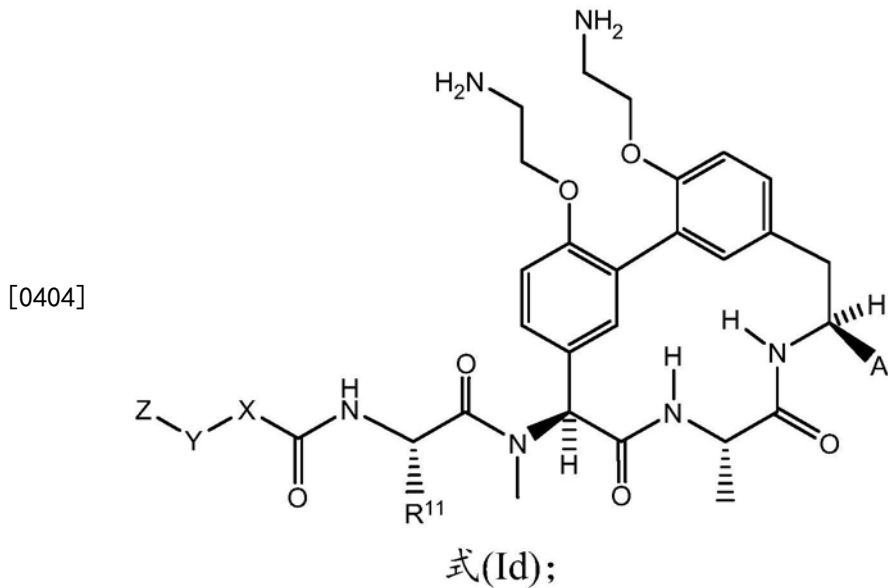
[0399] 在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中X为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中X为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中X为任选取代的吡啶或任选取代的嘧啶。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中X为任选取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中Y为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中Y为任选取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中Y为-0-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中Y为-N(H)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中

Y为键。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物,其中Z为-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物,其中Z为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物,其中Z为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物,其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物,其中Z为任选取代的-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物,其中Z为卤素。

[0400] 在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物,其中-X-Y-Z为



[0403] 在另一个实施方案中是具有式 (Id) 结构的式 (I) 化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药:



[0405] 其中:

[0406]  $R^{11}$ 为 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ;

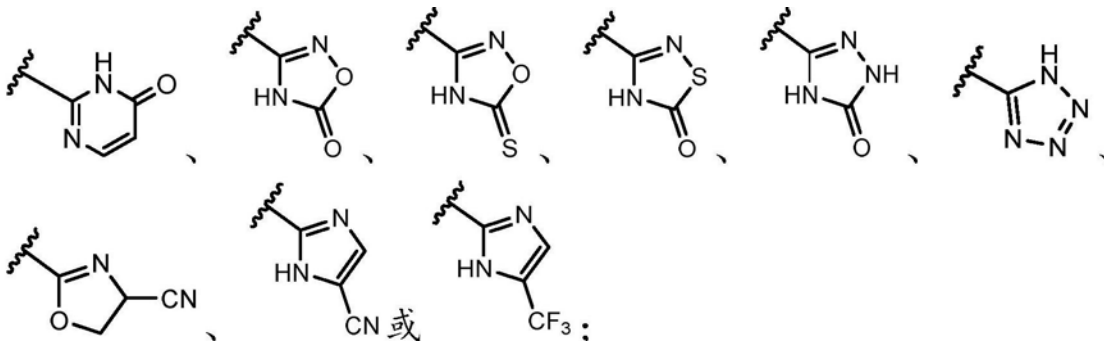
[0407] A为 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ 、

[0408]  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{24}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{34}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{R}^{23})_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{29}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{R}^{23})_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{R}^{23})_2\text{C}=\text{NR}^{30}$ 、

[0409]  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、

[0410]  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$ 、

[0411]



[0412] X为任选取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基-、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基-、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基-、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基-、任选取代的杂环烷基-、任选取代的芳基-、任选取代的杂芳基-、

[0413]  $-\text{O}-$  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基-、 $-\text{N}(\text{R}^{24})$  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基-、 $-\text{N}(\text{R}^{24})$  $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基-或

[0414]  $-\text{SO}_2$  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基-;

[0415] Y为键-、任选取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基-、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基-、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基-、

[0416]  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基- $\text{N}(\text{R}^{24})$  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基-、 $-\text{O}-$  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基-、 $-\text{O}(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基-、 $-\text{N}(\text{R}^{24})$  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基-、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{SO}_2$  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基-、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})$  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基-、 $-\text{C}(\text{O})$  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基-、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基-、 $-\text{SO}_2$  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基-、

[0417]  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基-、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基-、任选取代的 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})$ 芳基-、任选取代的 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})$ 芳基-、任选取代的 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{SO}_2$ 芳基-、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0418] Z为H、卤素-、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 烷基-、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{12})$ 烯基-、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{12})$ 炔基-、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ 、 $-\text{O}-$  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 烷基-、 $-\text{N}(\text{R}^{24})$  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 烷基-、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})$  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 烷基-、任选取代的 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基-、

[0419]  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基-杂环烷基-、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

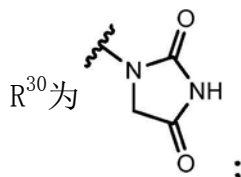
[0420] 每个 $\text{R}^{23}$ 独立地为H或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基;

[0421] 每个 $\text{R}^{24}$ 独立地为H或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基;

[0422]  $\text{R}^{25}$ 和 $\text{R}^{26}$ 独立地为H或任选取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基;或者 $\text{R}^{25}$ 和 $\text{R}^{26}$ 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环;

[0423]  $\text{R}^{29}$ 为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 或任选取代的芳基;

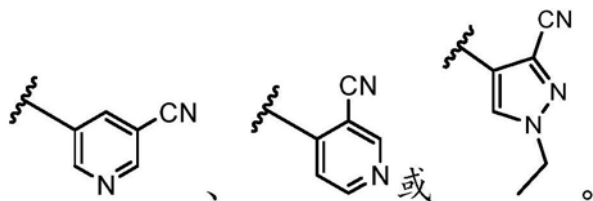
[0424]



[0425]  $\text{R}^{32}$ 为H或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基;

[0426]  $\text{R}^{33}$ 为 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})$  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基或 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ;且

[0427]  $R^{34}$ 为-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、



[0428] 在一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中 $R^{11}$ 为-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中 $R^{11}$ 为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中 $R^{11}$ 为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。

[0429] 在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为-CN。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为-CH<sub>2</sub>CN。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为-CH=CHCN。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为-CH<sub>2</sub>N(H)C(O)CH<sub>2</sub>CN。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为-CH<sub>2</sub>N(H)C(O)N(H)R<sup>24</sup>。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为-C(O)N(H)C(R<sup>23</sup>)<sub>2</sub>C(O)OR<sup>29</sup>。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为-C(O)N(H)C(R<sup>23</sup>)<sub>2</sub>C(O)NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为C(O)N(H)C(R<sup>23</sup>)<sub>2</sub>C=NR<sup>30</sup>。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为-C(O)N(H)SO<sub>3</sub>H。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为-C(O)N(H)SO<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为C(O)N(H)N(R<sup>24</sup>)C(O)CH=CH<sub>2</sub>。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为-C(O)N(H)N(R<sup>24</sup>)C(O)CH<sub>2</sub>Cl。

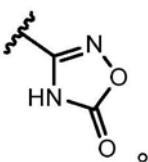
[0430] 在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>, 其中R<sup>34</sup>为-OH。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>, 其中R<sup>34</sup>为-NH<sub>2</sub>。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>, 其中R<sup>34</sup>为-CN。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>, 其中R<sup>34</sup>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>, 其中R<sup>34</sup>为-O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>, 其中R<sup>34</sup>为-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>, 其中R<sup>34</sup>为-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为-C(O)N

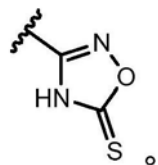
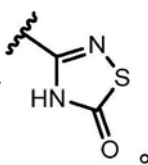
(H)R<sup>34</sup>, 其中R<sup>34</sup>为 在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为-C(O)N(H)

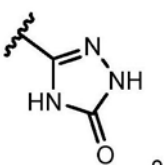
R<sup>34</sup>, 其中R<sup>34</sup>为 在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>, 其

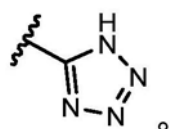
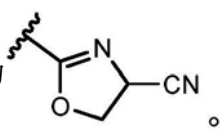
中R<sup>34</sup>为 。

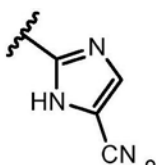
[0431] 在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为 在另一个实施方案

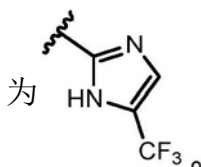
中是式 (Id) 化合物, 其中A为  在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为

 在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为  在另一个实施方案中

是式 (Id) 化合物, 其中A为  在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为

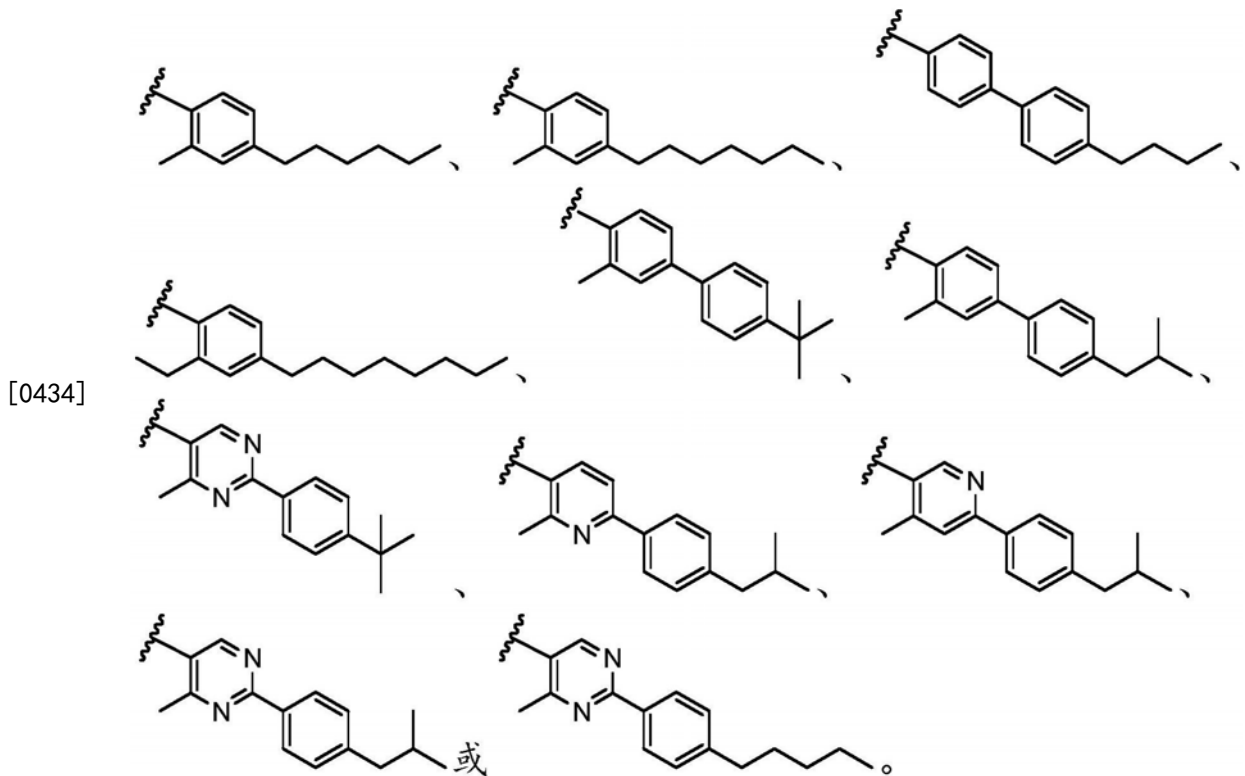
 在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为  在另一个实施

方案中是式 (Id) 化合物, 其中A为  在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中A

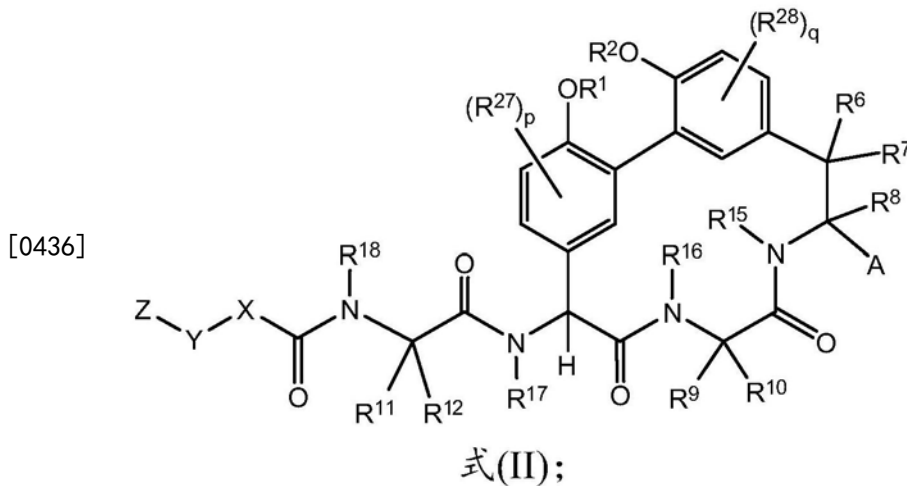
为 

[0432] 在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中X为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中X为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中X为任选取代的吡啶或任选取代的嘧啶。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中X为任选取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中Y为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中Y为任选取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中Y为-0-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中Y为-N(H)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中Y为键。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中Z为-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中Z为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中Z为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中Z为任选取代的-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中Z为卤素。

[0433] 在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中-X-Y-Z为



[0435] 在本文描述的一个方面是式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药:



[0437] 其中:

[0438]  $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为H、-( $C_1$ - $C_6$ )烷基、-( $C_1$ - $C_6$ )烷基- $OR^{23}$ 、

[0439]  $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH$ (杂环烷基) $CH_2NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、

[0440]  $-CH_2C(O)N(H)CH_2CN$ 、-( $C_1$ - $C_6$ )烷基-C(O) $OR^{23}$ 、-( $C_1$ - $C_6$ )烷基

[0441]  $-NR^{21}R^{22}$ 、-( $C_1$ - $C_6$ )烷基-C(O) $NR^{25}R^{26}$ 、-( $C_1$ - $C_6$ )烷基

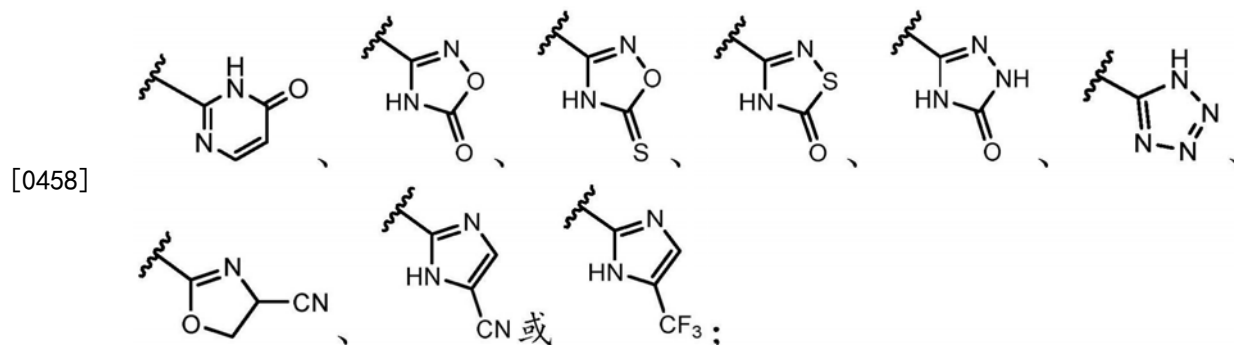
[0442]  $-N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)烷基NR^{21}R^{22}$ 或-( $C_1$ - $C_6$ )烷基-C(O) $N(R^{23})(C_1-C_6)烷基$ 或任选取代的杂环烷基;

[0443]  $R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 各自独立地为H或-( $C_1$ - $C_6$ )烷基;

[0444]  $R^9$ 为H、-( $C_1$ - $C_6$ )烷基、-( $C_1$ - $C_6$ )卤代烷基或-( $C_3$ - $C_6$ )环烷基;

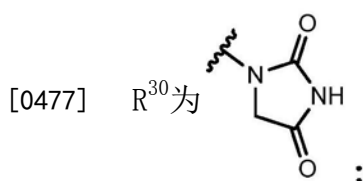
[0445]  $R^{10}$ 为H或-( $C_1$ - $C_6$ )烷基;

- [0446]  $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 各自独立地为H、 $-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-OR<sup>23</sup>、  
 [0447]  $-(C_1-C_6)$ 烷基-SR<sup>23</sup>、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-C(O)OR<sup>23</sup>、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>、  
 [0448]  $-(C_1-C_6)$ 烷基-CN、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-C(O)NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>、 $-(C_1-C_6)$ 烷基  
 [0449]  $-S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-N(H)CH=NH、 $-(C_1-C_6)$ 烷基  
 [0450]  $-C(NH_2)=NH$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-N(H)C(NH)NH<sub>2</sub>、 $-(C_1-C_6)$ 烷基  
 [0451]  $-N(H)SO_2NR^{21}R^{22}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-N(H)-C(O)R<sup>21</sup>R<sup>22</sup>、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂环烷基、任选取代的  
 代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基-N(H)杂环烷基或 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂芳基；或者 $R^{11}$ 和 $R^{18}$ 组合形成任选取代的  
 的杂环烷基环，且 $R^{12}$ 为H；  
 [0452]  $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 各自独立地为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、  
 [0453]  $-(C_1-C_6)$ 烷基-OR<sup>23</sup>、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-C(O)OR<sup>23</sup>或 $-(C_1-C_6)$ 烷基-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>；  
 [0454] A为 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH=CHCN$ 、 $-CH_2N(H)C(O)CH_2CN$ 、  
 [0455]  $-CH_2N(H)C(O)N(H)R^{24}$ 、 $-C(O)N(H)R^{34}$ 、 $-C(O)N(H)C(R^{23})_2C(O)OR^{29}$ 、 $-C(O)N(H)C$   
 $(R^{23})_2C(O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-C(O)N(H)C(R^{23})_2C=NR^{30}$ 、  
 [0456]  $-C(O)N(H)SO_3H$ 、 $-C(O)N(H)SO_2CH=CH_2$ 、 $-C(O)N(H)SO_2CH_2Cl$ 、  
 [0457]  $-C(O)N(H)N(R^{24})C(O)CH=CH_2$ 、 $-C(O)N(H)N(R^{24})C(O)CH_2Cl$ 、

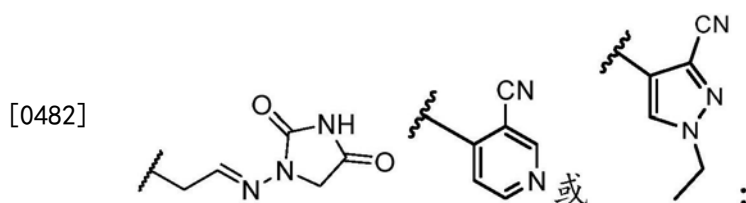
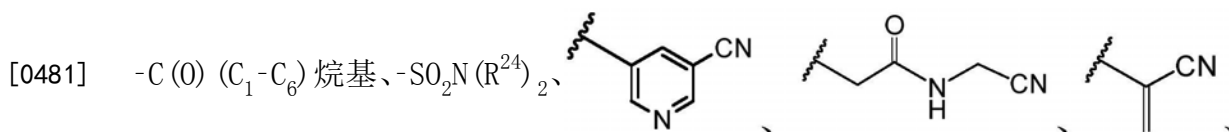


- [0459] X为任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基-、任  
 选取代的杂环烷基-、任选取代的芳基-、任选取代的杂芳基-、  
 [0460]  $-O-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 芳基-或  
 [0461]  $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基-；  
 [0462] Y为键、任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-、  
 [0463]  $-(C_1-C_6)$ 烷基-N(R<sup>24</sup>)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-O(C_6-C_{10})$ 芳基-、 $-N(R^{24})$   
 $(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-S$   
 $(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基-、  
 [0464]  $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基-、任选取代的 $-C(O)N(R^{24})$ 芳基-、任选取代的  
 的 $-N(R^{24})C(O)$ 芳基-、任选取代的 $-N(R^{24})SO_2$ 芳基-、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；  
 [0465] Z为H、卤素、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-(C_1-C_{12})$ 烷基-、 $-(C_2-C_{12})$ 烯基-、 $-(C_2-C_{12})$ 炔基-、  
 $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-O-(C_1-C_{12})$ 烷基-、 $-N(R^{24})(C_1-C_{12})$ 烷基-、 $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$ 烷基-、任选取代的-  
 $(C_3-C_7)$ 环烷基-、  
 [0466]  $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂环烷基-、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；  
 [0467] 每个 $R^{21}$ 和 $R^{22}$ 独立地为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-(C_1-C_6)$ 杂烷基-、 $-(C_1-C_6)$ 烷基  
 [0468]  $-CO_2H$ 、 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-SO_2N(R^{31})_2$ ；或者 $R^{21}$ 和

- [0469]  $R^{22}$ 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；
- [0470] 每个 $R^{31}$ 独立地为H或-( $C_1-C_6$ )烷基；或者两个 $R^{31}$ 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；
- [0471] 每个 $R^{23}$ 独立地为H或-( $C_1-C_6$ )烷基；
- [0472] 每个 $R^{24}$ 独立地为H或-( $C_1-C_6$ )烷基；
- [0473] 每个 $R^{25}$ 和 $R^{26}$ 独立地为H或任选取代的-( $C_1-C_6$ )烷基；或者 $R^{25}$ 和 $R^{26}$ 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；
- [0474] 每个 $R^{27}$ 独立地为卤素、- $NR^{23}R^{24}$ 、- $NC(O)R^{23}$ 、- $NC(O)NR^{23}R^{23}$ 、硝基、
- [0475] 羟基、( $C_1-C_6$ )烷氧基、酰基、磺酸酯、-( $C_1-C_6$ )烷基或-( $C_1-C_6$ )杂烷基；每个 $R^{28}$ 独立地为卤素、- $NR^{23}R^{23}$ 、- $NC(O)R^{23}$ 、- $NC(O)NR^{23}R^{23}$ 、硝基、羟基、( $C_1-C_6$ )烷氧基、酰基、磺酸酯、-( $C_1-C_6$ )烷基或-( $C_1-C_6$ )杂烷基；
- [0476]  $R^{29}$ 为- $CH_2C(O)NH_2$ 或任选取代的芳基；



- [0478]  $R^{32}$ 为H或-( $C_1-C_6$ )烷基；
- [0479]  $R^{33}$ 为- $CH_2CN$ 、- $OC(O)(C_1-C_6)$ 烷基、- $OC(O)NH_2$ 或- $SO_2NH_2$ ；
- [0480]  $R^{34}$ 为-OH、- $NH_2$ 、-CN、- $CH_2CH_2CN$ 、- $C\equiv CH$ 、- $O(C_1-C_6)$ 烷基、



- [0483] p为0、1或2；且
- [0484] q为0、1或2。
- [0485] 在一个实施方案中是式(II)化合物，其中 $R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 为H。
- [0486] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中 $R^{15}$ 和 $R^{16}$ 为H。
- [0487] 在一个实施方案中是式(II)化合物，其中 $R^{17}$ 为-( $C_1-C_6$ )烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中 $R^{17}$ 为- $CH_3$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中 $R^{17}$ 为- $CH_2CH_3$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中 $R^{17}$ 为-( $C_3-C_6$ )环烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中 $R^{17}$ 为环丙基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中 $R^{17}$ 为-( $C_1-C_6$ )烷基- $C(O)OR^{23}$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中 $R^{17}$ 为- $CH_2CH_2OH$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中 $R^{17}$ 为-( $C_1-C_6$ )烷基- $NR^{21}R^{22}$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中 $R^{17}$ 为- $CH_2CH_2NH_2$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中 $R^{17}$ 为H。
- [0488] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中 $R^{18}$ 为H。

[0489] 在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{10}$  为 H。

[0490] 在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{10}$  为 H 且  $R^9$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{10}$  为 H 且  $R^9$  为  $-CH_3$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{10}$  为 H 且  $R^9$  为  $-CH_2CH_3$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{10}$  为 H 且  $R^9$  为  $-(C_1-C_6)$  卤代烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{10}$  为 H 且  $R^9$  为  $-CH_2F$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{10}$  为 H 且  $R^9$  为  $-CHF_2$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{10}$  为 H 且  $R^9$  为  $-(C_3-C_6)$  环烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{10}$  为 H 且  $R^9$  为环丙基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{10}$  为 H 且  $R^9$  为 H。

[0491] 在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{12}$  为 H。

[0492] 在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{12}$  为 H 且  $R^{11}$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{12}$  为 H 且  $R^{11}$  为  $-CH_3$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{12}$  为 H 且  $R^{11}$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基- $OR^{23}$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{12}$  为 H 且  $R^{11}$  为  $-CH_2OH$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{12}$  为 H 且  $R^{11}$  为  $-CH_2CH_2OH$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{12}$  为 H 且  $R^{11}$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{12}$  为 H 且  $R^{11}$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基- $NR^{21}R^{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{12}$  为 H 且  $R^{11}$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基- $NH_2$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{12}$  为 H 且  $R^{11}$  为  $-CH_2NH_2$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{12}$  为 H 且  $R^{11}$  为  $-CH_2CH_2NH_2$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{12}$  为 H 且  $R^{11}$  为  $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{12}$  为 H 且  $R^{11}$  为  $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{12}$  为 H 且  $R^{11}$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基-CN。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{12}$  为 H 且  $R^{11}$  为  $-CH_2CN$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{12}$  为 H 且  $R^{11}$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基-C(O) $NR^{25}R^{26}$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{12}$  为 H 且  $R^{11}$  为  $-CH_2C(O)NH_2$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{12}$  为 H 且  $R^{11}$  为  $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{12}$  为 H 且  $R^{11}$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{12}$  为 H 且  $R^{11}$  为 H。

[0493] 在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^{11}$  和  $R^{18}$  组合形成任选取代的杂环烷基环且  $R^{12}$  为 H。

[0494] 在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 p 为 1 且  $R^{27}$  为卤素。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 p 为 1 且  $R^{27}$  为任选取代的  $-(C_1-C_6)$  烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 q 为 0, p 为 1 且  $R^{27}$  为卤素。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 q 为 0, p 为 1 且  $R^{27}$  为任选取代的  $-(C_1-C_6)$  烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 q 为 1 且  $R^{28}$  为卤素。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 q 为 1 且  $R^{28}$  为任选取代的  $-(C_1-C_6)$  烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 p 为 0, q 为 1 且  $R^{28}$  为卤素。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 p 为 0, q 为 1 且  $R^{28}$  为任选取代的  $-(C_1-C_6)$  烷基。

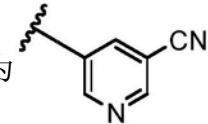
[0495] 在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 p 为 0, 且 q 为 0。

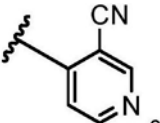
[0496] 在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^1$  和  $R^2$  各自独立地为 H 或  $-(C_1-C_6)$  烷基- $NR^{21}R^{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^1$  和  $R^2$  各自为 H。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^1$  和  $R^2$  各自独立地为  $-(C_1-C_6)$  烷基- $NR^{21}R^{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中  $R^1$  为 H, 且  $R^2$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基- $NR^{21}R^{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合

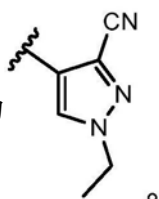
物,其中R<sup>1</sup>为-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>,且R<sup>2</sup>为H。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R<sup>1</sup>为H,且R<sup>2</sup>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R<sup>1</sup>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,且R<sup>2</sup>为H。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>各自为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。

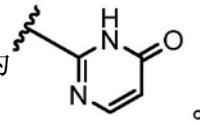
[0497] 在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中A为-CN。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中A为-CH<sub>2</sub>CN。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中A为-CH=CHCN。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中A为-CH<sub>2</sub>N(H)C(O)CH<sub>2</sub>CN。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中A为-CH<sub>2</sub>N(H)C(O)N(H)R<sup>24</sup>。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中A为-C(O)N(H)C(R<sup>23</sup>)<sub>2</sub>C(O)OR<sup>29</sup>。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中A为-C(O)N(H)C(R<sup>23</sup>)<sub>2</sub>C(O)NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中A为C(O)N(H)C(R<sup>23</sup>)<sub>2</sub>C=NR<sup>30</sup>。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中A为-C(O)N(H)SO<sub>3</sub>H。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中A为-C(O)N(H)SO<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中A为C(O)N(H)N(R<sup>24</sup>)C(O)CH=CH<sub>2</sub>。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中A为-C(O)N(H)N(R<sup>24</sup>)C(O)CH<sub>2</sub>Cl。

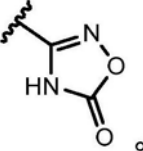
[0498] 在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为-OH。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为-NH<sub>2</sub>。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为-CN。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为-O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为-SO<sub>2</sub>N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为-SO<sub>2</sub>N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>,且R<sup>24</sup>为-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中

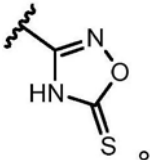
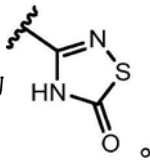
A为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为  在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中A

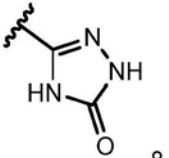
为-C(O)N(H)R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为  在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中A为-C

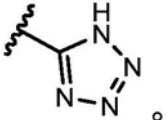
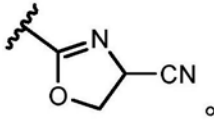
(O)N(H)R<sup>34</sup>,其中R<sup>34</sup>为  。

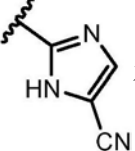
[0499] 在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中A为  在另一个实施方案

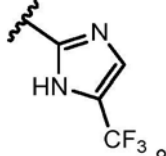
中是式 (II) 化合物, 其中A为  在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中A为

 在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中A为  在另一个实施方案中

是式 (II) 化合物, 其中A为  在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中A为

 在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中A为  在另一个实施

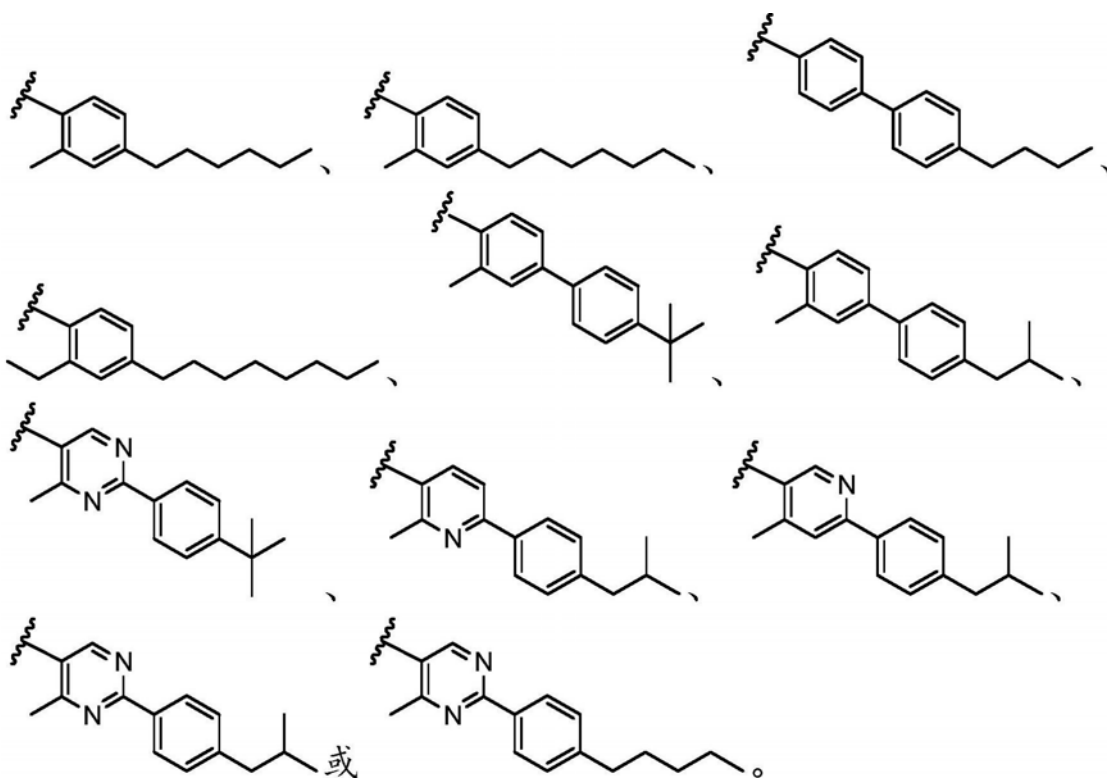
方案中是式 (II) 化合物, 其中A为  在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中A为



[0500] 在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中X为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中X为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中X为任选取代的吡啶或任选取代的嘧啶。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中X为任选取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中Y为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中Y为任选取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中Y为-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中Y为-N(H)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中Y为键。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中Z为-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中Z为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中Z为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中Z为任选取代的-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中Z为卤素。

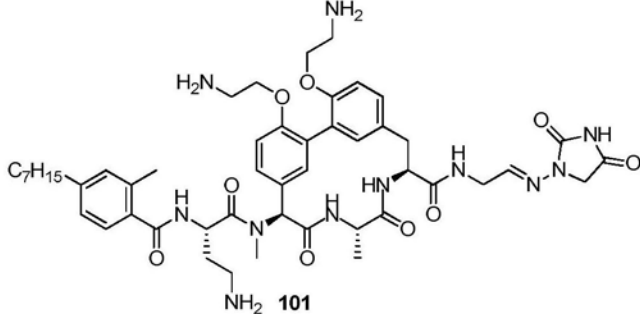
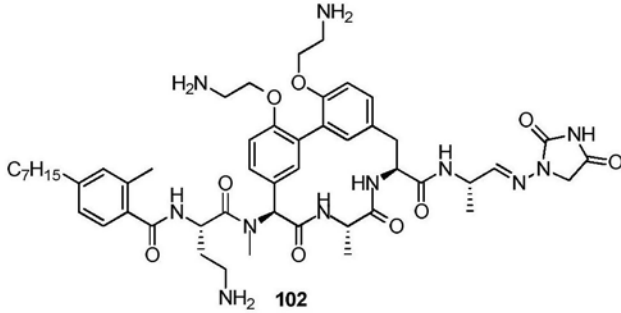
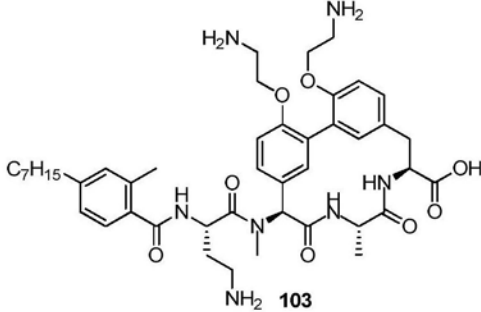
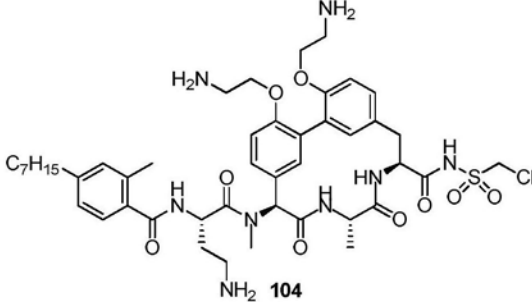
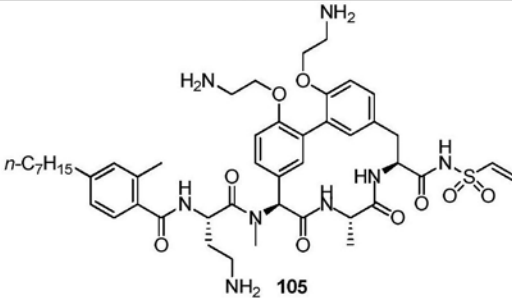
[0501] 在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中-X-Y-Z为

[0502]

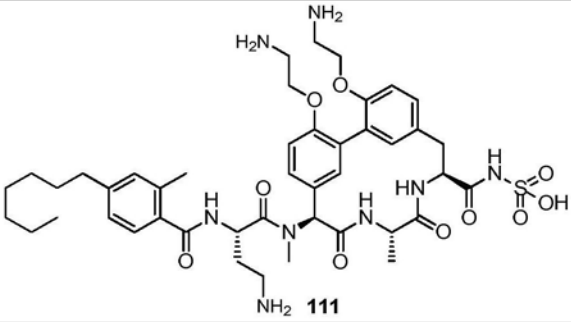
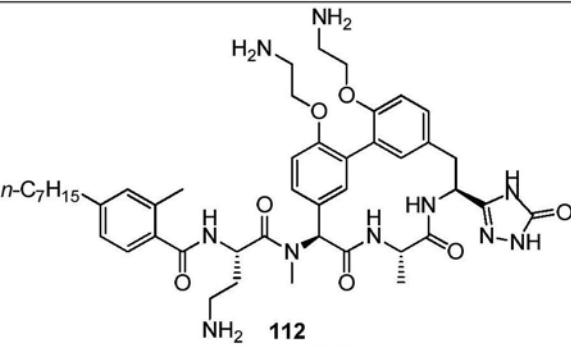
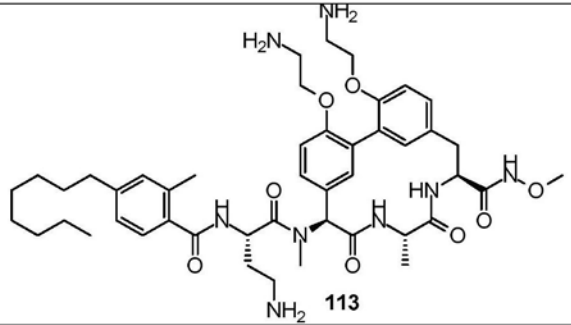
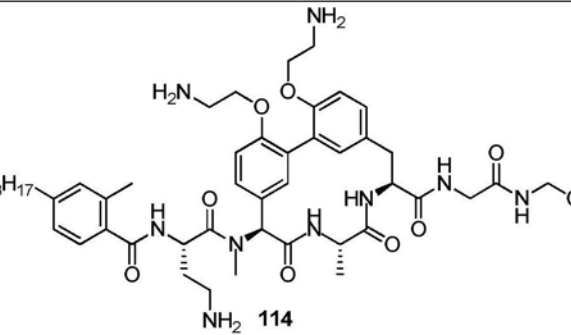
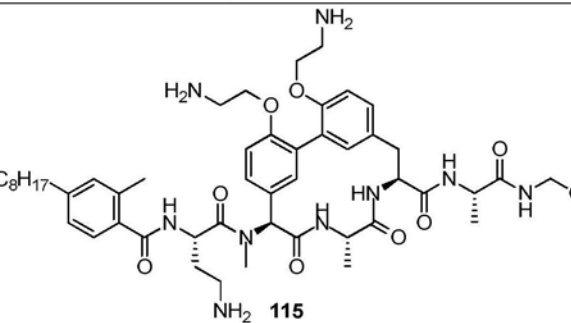


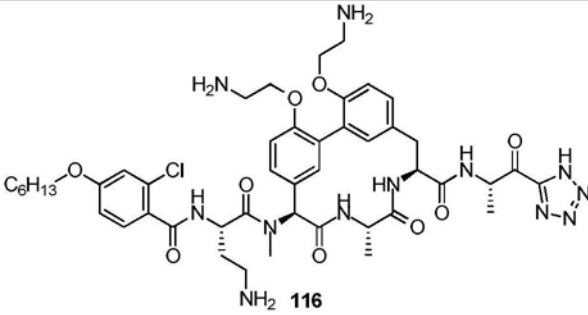
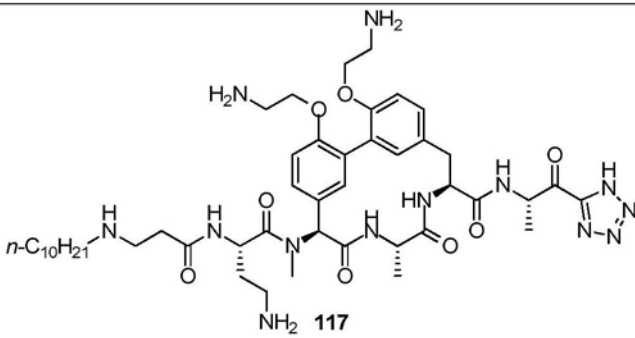
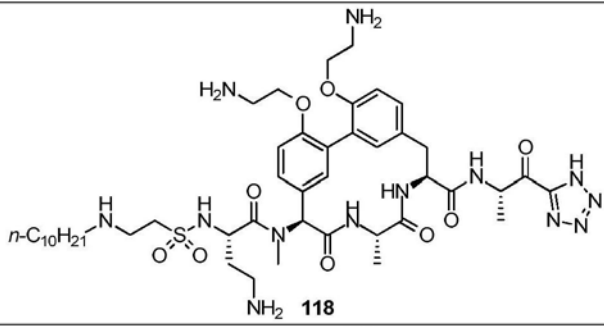
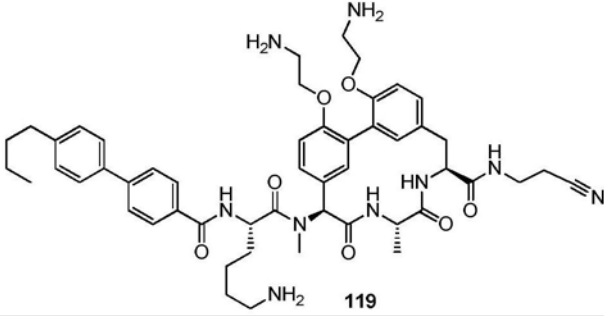
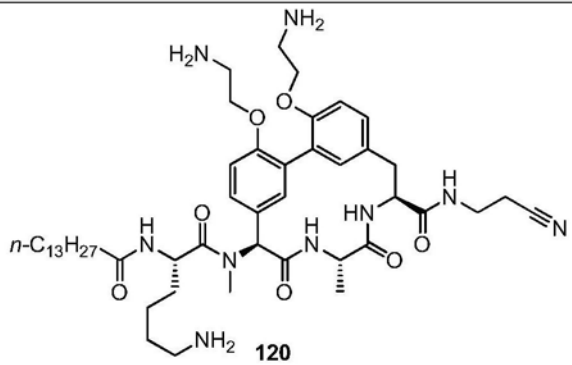
[0503] 在另一方面,本文公开的化合物具有表1中提供的结构,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

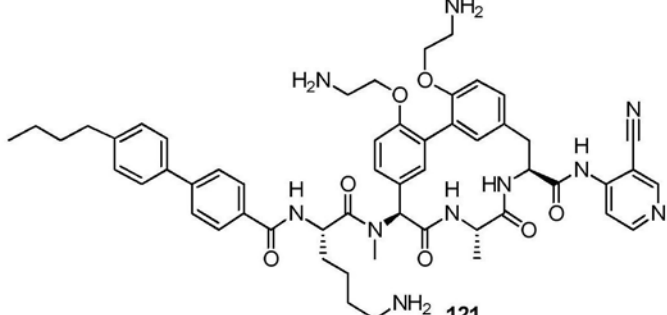
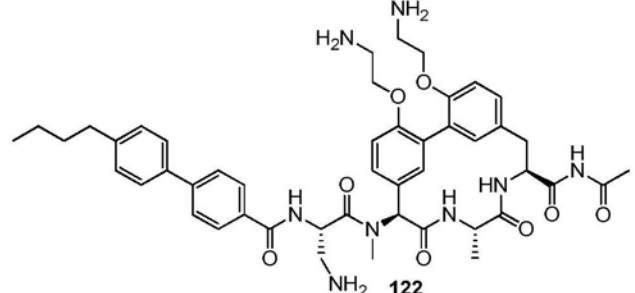
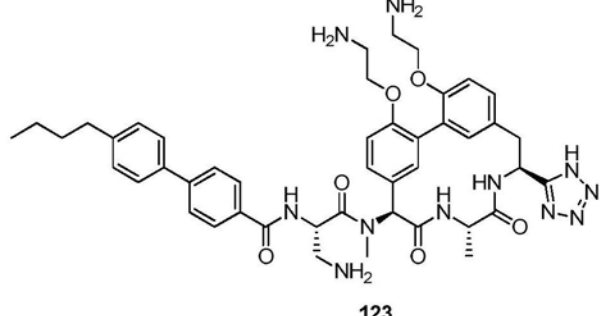
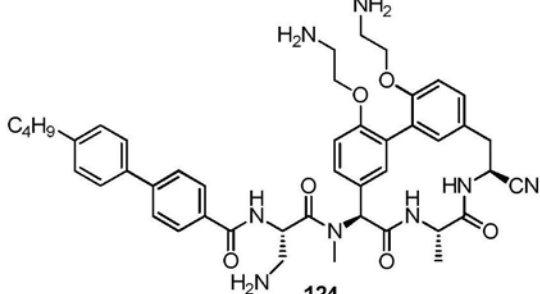
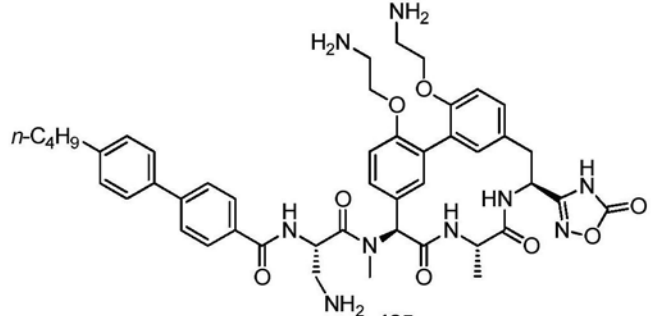
[0504] 表1

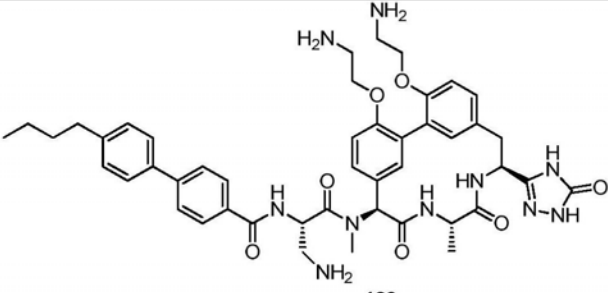
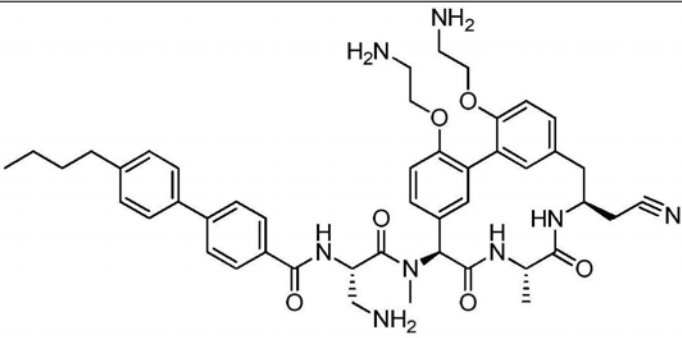
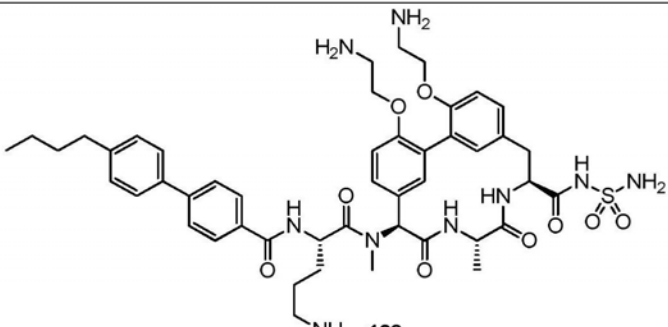
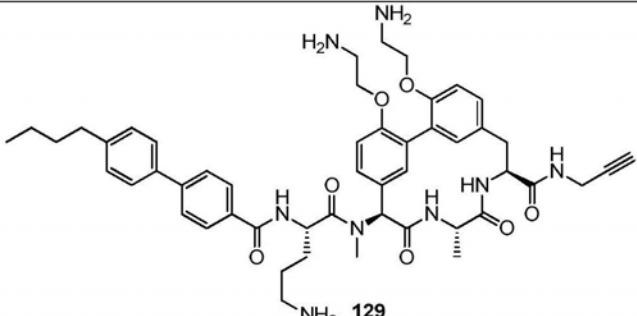
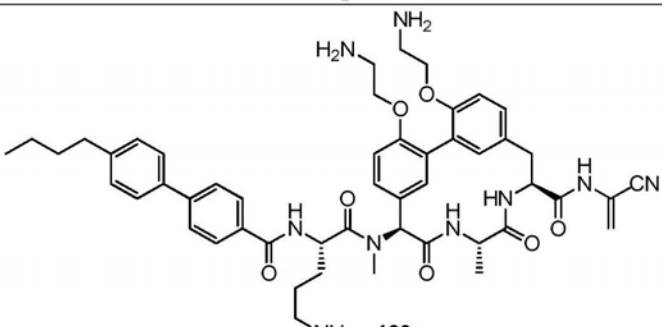
化合物	结构
101	 <p>Chemical structure of compound 101. It features a central bicyclic core with a benzene ring and a piperidine ring. The benzene ring is substituted with a 2-aminoethoxy group and a 4-(7-hydroxyheptyl)phenyl group. The piperidine ring is substituted with a 2-aminoethyl group and a 2-(2-aminoethyl)oxy group. The core is linked to a side chain containing a 4-(7-hydroxyheptyl)phenyl group, a 2-aminoethyl group, and a 2-(2-aminoethyl)oxy group. The side chain is further substituted with a 2-aminoethyl group and a 2-(2-aminoethyl)oxy group.</p>
102	 <p>Chemical structure of compound 102. It is similar to compound 101, but the side chain is substituted with a 2-aminoethyl group and a 2-(2-aminoethyl)oxy group.</p>
[0505] 103	 <p>Chemical structure of compound 103. It is similar to compound 101, but the side chain is substituted with a 2-aminoethyl group and a 2-(2-aminoethyl)oxy group.</p>
104	 <p>Chemical structure of compound 104. It is similar to compound 101, but the side chain is substituted with a 2-aminoethyl group and a 2-(2-aminoethyl)oxy group.</p>
105	 <p>Chemical structure of compound 105. It is similar to compound 101, but the side chain is substituted with a 2-aminoethyl group and a 2-(2-aminoethyl)oxy group.</p>

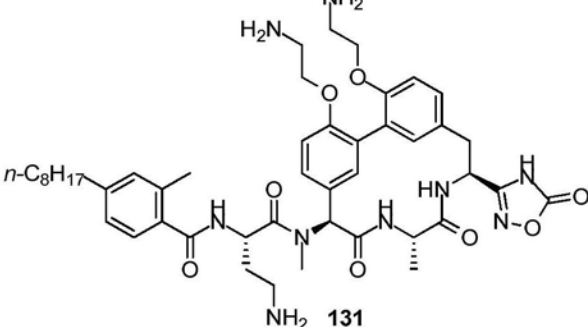
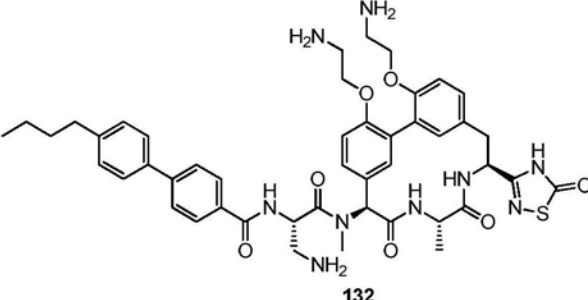
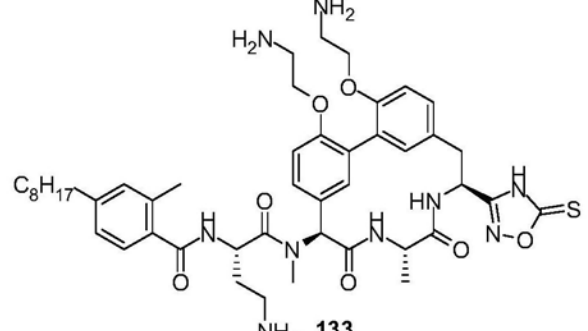
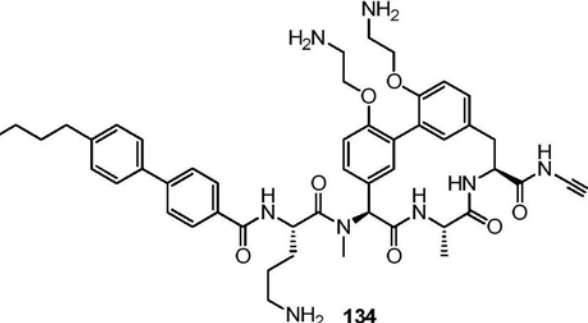
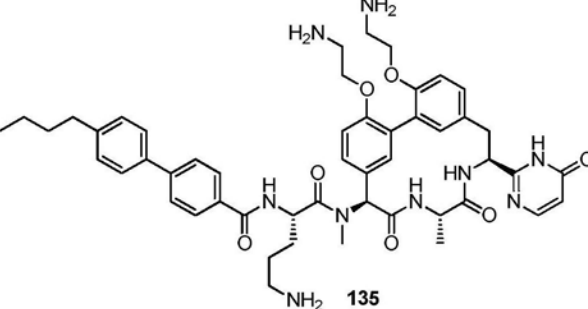


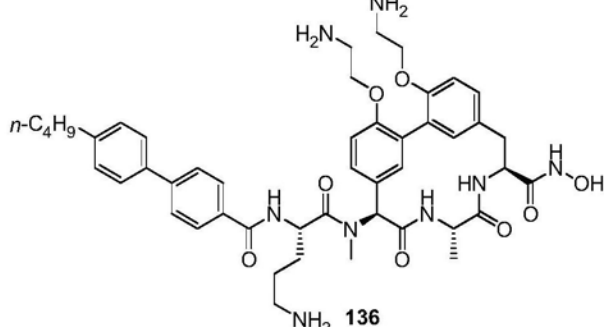
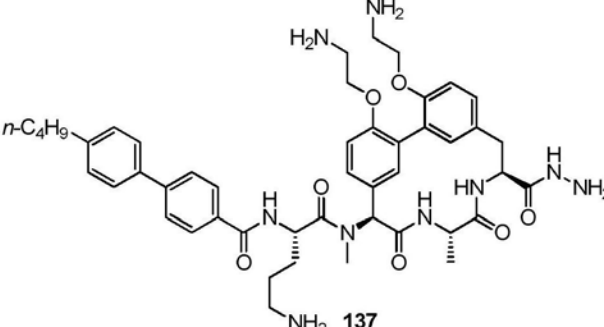
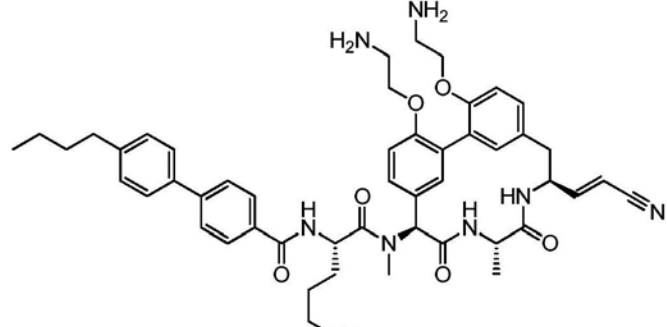
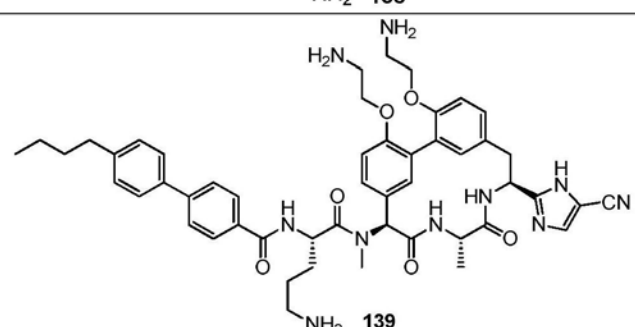
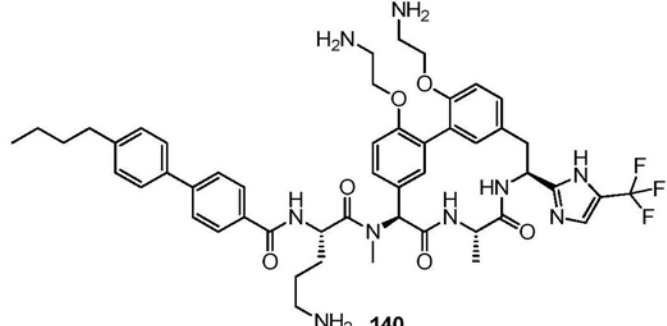
化合物	结构
111	 <p>Chemical structure of compound 111. It features a central bicyclic core with a piperidine ring fused to a benzene ring. The piperidine ring is substituted with a methyl group and a propylamine chain (-CH2-CH2-NH2). The benzene ring is substituted with a propylamine chain (-CH2-CH2-NH2) and a 2-(4-cyclohexylphenyl)acetamide group (-CH2-CO-NH-CH2-C6H4-C6H11). The piperidine nitrogen is also substituted with a methyl group and a propylamine chain (-CH2-CH2-NH2).</p>
112	 <p>Chemical structure of compound 112. It features a central bicyclic core with a piperidine ring fused to a benzene ring. The piperidine ring is substituted with a methyl group and a propylamine chain (-CH2-CH2-NH2). The benzene ring is substituted with a propylamine chain (-CH2-CH2-NH2) and a 2-(4-(n-C7H15)phenyl)acetamide group (-CH2-CO-NH-CH2-C6H4-C7H15). The piperidine nitrogen is also substituted with a methyl group and a propylamine chain (-CH2-CH2-NH2).</p>
[0507] 113	 <p>Chemical structure of compound 113. It features a central bicyclic core with a piperidine ring fused to a benzene ring. The piperidine ring is substituted with a methyl group and a propylamine chain (-CH2-CH2-NH2). The benzene ring is substituted with a propylamine chain (-CH2-CH2-NH2) and a 2-(4-cyclohexylphenyl)acetamide group (-CH2-CO-NH-CH2-C6H4-C6H11). The piperidine nitrogen is also substituted with a methyl group and a propylamine chain (-CH2-CH2-NH2).</p>
114	 <p>Chemical structure of compound 114. It features a central bicyclic core with a piperidine ring fused to a benzene ring. The piperidine ring is substituted with a methyl group and a propylamine chain (-CH2-CH2-NH2). The benzene ring is substituted with a propylamine chain (-CH2-CH2-NH2) and a 2-(4-(C8H17)phenyl)acetamide group (-CH2-CO-NH-CH2-C6H4-C8H17). The piperidine nitrogen is also substituted with a methyl group and a propylamine chain (-CH2-CH2-NH2).</p>
115	 <p>Chemical structure of compound 115. It features a central bicyclic core with a piperidine ring fused to a benzene ring. The piperidine ring is substituted with a methyl group and a propylamine chain (-CH2-CH2-NH2). The benzene ring is substituted with a propylamine chain (-CH2-CH2-NH2) and a 2-(4-(n-C8H17)phenyl)acetamide group (-CH2-CO-NH-CH2-C6H4-C8H17). The piperidine nitrogen is also substituted with a methyl group and a propylamine chain (-CH2-CH2-NH2).</p>

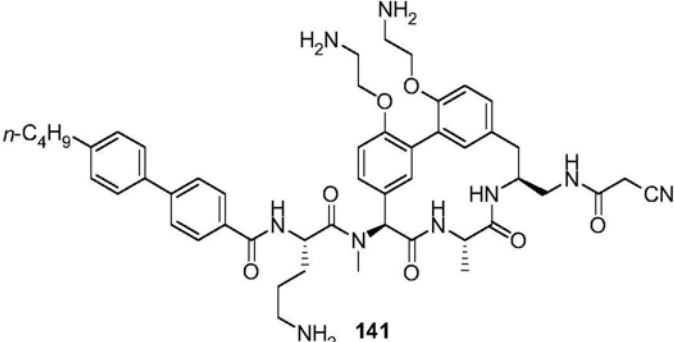
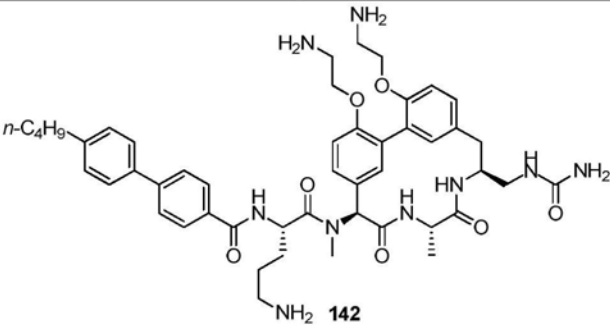
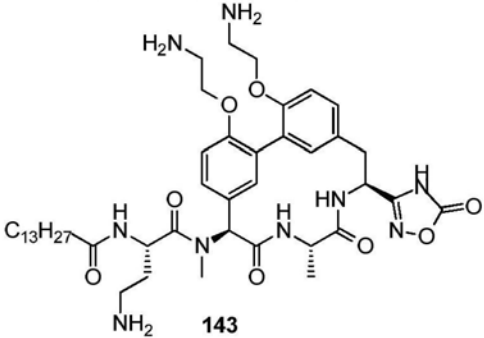
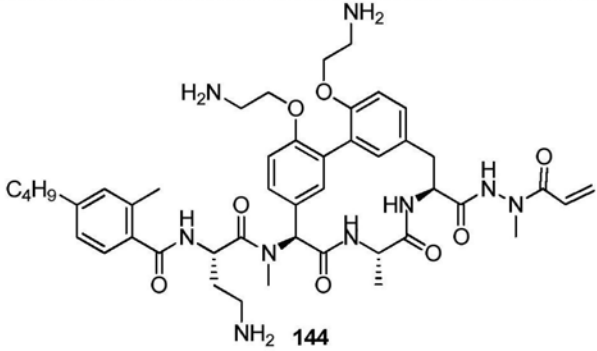
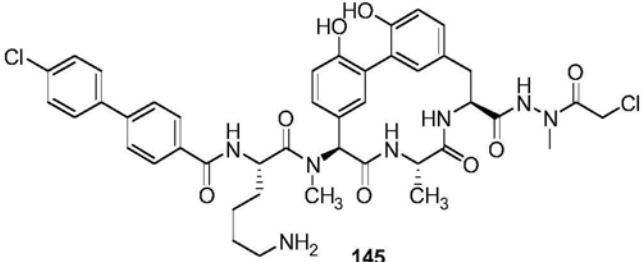
化合物	结构
116	 <p>Chemical structure of compound 116, featuring a central benzimidazole core with various substituents including a hexyl chain, a chlorine atom, a benzyl group, and a 1,2,4-triazole ring.</p>
117	 <p>Chemical structure of compound 117, featuring a central benzimidazole core with various substituents including a benzyl group, a 1,2,4-triazole ring, and a long alkyl chain (<math>n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}</math>).</p>
[0508] 118	 <p>Chemical structure of compound 118, featuring a central benzimidazole core with various substituents including a benzyl group, a 1,2,4-triazole ring, a long alkyl chain (<math>n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}</math>), and a sulfonamide group.</p>
119	 <p>Chemical structure of compound 119, featuring a central benzimidazole core with various substituents including a benzyl group, a 1,2,4-triazole ring, a long alkyl chain (<math>n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}</math>), and a nitrile group.</p>
120	 <p>Chemical structure of compound 120, featuring a central benzimidazole core with various substituents including a benzyl group, a 1,2,4-triazole ring, a long alkyl chain (<math>n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}</math>), and a nitrile group.</p>

化合物	结构
121	 <p style="text-align: center;">121</p>
122	 <p style="text-align: center;">122</p>
[0509] 123	 <p style="text-align: center;">123</p>
124	 <p style="text-align: center;">124</p>
125	 <p style="text-align: center;">125</p>

化合物	结构
126	 <p>Chemical structure of compound 126, featuring a central benzimidazole core substituted with a propylphenyl group, a 2-aminoethoxy group, and a 2-aminoethyl group. The core is further substituted with a 2-aminoethyl group and a 2-aminoethyl group. The structure is labeled 126.</p>
127	 <p>Chemical structure of compound 127, featuring a central benzimidazole core substituted with a propylphenyl group, a 2-aminoethoxy group, and a 2-aminoethyl group. The core is further substituted with a 2-aminoethyl group and a 2-aminoethyl group. The structure is labeled 127.</p>
[0510] 128	 <p>Chemical structure of compound 128, featuring a central benzimidazole core substituted with a propylphenyl group, a 2-aminoethoxy group, and a 2-aminoethyl group. The core is further substituted with a 2-aminoethyl group and a 2-aminoethyl group. The structure is labeled 128.</p>
129	 <p>Chemical structure of compound 129, featuring a central benzimidazole core substituted with a propylphenyl group, a 2-aminoethoxy group, and a 2-aminoethyl group. The core is further substituted with a 2-aminoethyl group and a 2-aminoethyl group. The structure is labeled 129.</p>
130	 <p>Chemical structure of compound 130, featuring a central benzimidazole core substituted with a propylphenyl group, a 2-aminoethoxy group, and a 2-aminoethyl group. The core is further substituted with a 2-aminoethyl group and a 2-aminoethyl group. The structure is labeled 130.</p>

化合物	结构
131	 <p>Chemical structure of compound 131. It features a central core with a benzene ring substituted with a propylamino group (-NH<sub>2</sub>), a 2-(n-octylphenyl)acetamido group (-NH-CO-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>), and a 2-(2-aminoethyl)acetamido group (-NH-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>). The core also includes a 2-(2-aminoethyl)acetamido group (-NH-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) and a 2-(2-aminoethyl)acetamido group (-NH-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) attached to a 5-membered heterocyclic ring containing a nitrogen and an oxygen atom.</p>
132	 <p>Chemical structure of compound 132. It features a central core with a benzene ring substituted with a propylamino group (-NH<sub>2</sub>), a 2-(4-propylphenyl)acetamido group (-NH-CO-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), and a 2-(2-aminoethyl)acetamido group (-NH-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>). The core also includes a 2-(2-aminoethyl)acetamido group (-NH-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) and a 2-(2-aminoethyl)acetamido group (-NH-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) attached to a 5-membered heterocyclic ring containing a nitrogen and a sulfur atom.</p>
[0511] 133	 <p>Chemical structure of compound 133. It features a central core with a benzene ring substituted with a propylamino group (-NH<sub>2</sub>), a 2-(2-(octyl)phenyl)acetamido group (-NH-CO-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)-C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>), and a 2-(2-aminoethyl)acetamido group (-NH-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>). The core also includes a 2-(2-aminoethyl)acetamido group (-NH-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) and a 2-(2-aminoethyl)acetamido group (-NH-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) attached to a 5-membered heterocyclic ring containing a nitrogen and a sulfur atom.</p>
134	 <p>Chemical structure of compound 134. It features a central core with a benzene ring substituted with a propylamino group (-NH<sub>2</sub>), a 2-(4-propylphenyl)acetamido group (-NH-CO-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), and a 2-(2-aminoethyl)acetamido group (-NH-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>). The core also includes a 2-(2-aminoethyl)acetamido group (-NH-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) and a 2-(2-aminoethyl)acetamido group (-NH-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) attached to a 5-membered heterocyclic ring containing a nitrogen and a sulfur atom.</p>
135	 <p>Chemical structure of compound 135. It features a central core with a benzene ring substituted with a propylamino group (-NH<sub>2</sub>), a 2-(4-propylphenyl)acetamido group (-NH-CO-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), and a 2-(2-aminoethyl)acetamido group (-NH-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>). The core also includes a 2-(2-aminoethyl)acetamido group (-NH-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) and a 2-(2-aminoethyl)acetamido group (-NH-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) attached to a 6-membered heterocyclic ring containing a nitrogen atom.</p>

化合物	结构
136	 <p>Chemical structure of compound 136. It features a central core with a benzene ring substituted with a propylamine group (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) and a 2-(2-(n-butylamino)ethoxy)phenyl group (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>). The core is further substituted with a 4-(n-butylphenyl)phenyl group (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) and a 2-hydroxyacetamido group (-NHCOCH<sub>2</sub>OH).</p>
137	 <p>Chemical structure of compound 137. It features a central core with a benzene ring substituted with a propylamine group (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) and a 2-(2-(n-butylamino)ethoxy)phenyl group (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>). The core is further substituted with a 4-(n-butylphenyl)phenyl group (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) and a hydrazide group (-NHCONH<sub>2</sub>).</p>
[0512] 138	 <p>Chemical structure of compound 138. It features a central core with a benzene ring substituted with a propylamine group (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) and a 2-(2-(n-butylamino)ethoxy)phenyl group (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>). The core is further substituted with a 4-(n-butylphenyl)phenyl group (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) and a 2-cyanoethylamino group (-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡N).</p>
139	 <p>Chemical structure of compound 139. It features a central core with a benzene ring substituted with a propylamine group (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) and a 2-(2-(n-butylamino)ethoxy)phenyl group (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>). The core is further substituted with a 4-(n-butylphenyl)phenyl group (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) and a 2-cyano-1H-imidazol-5-ylmethyl group (-CH<sub>2</sub>-imidazole-2-C≡N).</p>
140	 <p>Chemical structure of compound 140. It features a central core with a benzene ring substituted with a propylamine group (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) and a 2-(2-(n-butylamino)ethoxy)phenyl group (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>). The core is further substituted with a 4-(n-butylphenyl)phenyl group (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) and a 2-(difluoromethyl)-1H-imidazol-5-ylmethyl group (-CH<sub>2</sub>-imidazole-2-CF<sub>2</sub>H).</p>

化合物	结构
141	 <p>Chemical structure of compound 141. It features a central benzene ring substituted with a 2-aminoethoxy group, a 4-(n-butylphenyl)phenyl group, and a 2-(2-aminoethyl)ethyl group. The central ring is also part of a complex amide chain. The chain includes a 4-(n-butylphenyl)phenyl group, a methyl group, a 2-aminoethyl group, a methyl group, and a 2-(2-aminoethyl)ethyl group. The chain ends with a nitrile group (-CN).</p>
142	 <p>Chemical structure of compound 142. It features a central benzene ring substituted with a 2-aminoethoxy group, a 4-(n-butylphenyl)phenyl group, and a 2-(2-aminoethyl)ethyl group. The central ring is also part of a complex amide chain. The chain includes a 4-(n-butylphenyl)phenyl group, a methyl group, a 2-aminoethyl group, a methyl group, and a 2-(2-aminoethyl)ethyl group. The chain ends with a primary amide group (-NH<sub>2</sub>).</p>
[0513] 143	 <p>Chemical structure of compound 143. It features a central benzene ring substituted with a 2-aminoethoxy group, a 4-(n-butylphenyl)phenyl group, and a 2-(2-aminoethyl)ethyl group. The central ring is also part of a complex amide chain. The chain includes a 4-(n-butylphenyl)phenyl group, a methyl group, a 2-aminoethyl group, a methyl group, and a 2-(2-aminoethyl)ethyl group. The chain ends with a 5-membered cyclic amide ring.</p>
144	 <p>Chemical structure of compound 144. It features a central benzene ring substituted with a 2-aminoethoxy group, a 4-(n-butylphenyl)phenyl group, and a 2-(2-aminoethyl)ethyl group. The central ring is also part of a complex amide chain. The chain includes a 4-(n-butylphenyl)phenyl group, a methyl group, a 2-aminoethyl group, a methyl group, and a 2-(2-aminoethyl)ethyl group. The chain ends with a secondary amide group (-NH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>).</p>
145	 <p>Chemical structure of compound 145. It features a central benzene ring substituted with a 2-aminoethoxy group, a 4-(4-chlorophenyl)phenyl group, and a 2-(2-aminoethyl)ethyl group. The central ring is also part of a complex amide chain. The chain includes a 4-(4-chlorophenyl)phenyl group, a methyl group, a 2-aminoethyl group, a methyl group, and a 2-(2-aminoethyl)ethyl group. The chain ends with a secondary amide group (-NH-CH<sub>2</sub>-CO-Cl).</p>

化合物	结构
146	
147	
148	
149	
150	
151	

[0514]

[0515] 在另一个方面是包含任何上述化合物的水合物或代谢物。

[0516] 在另一个方面是包含任何上述化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0517] 在本文所述的另一个方面是本文所述化合物在制备用于治疗患者中的细菌感染的药物中的用途。

[0518] 在另一个方面是治疗需要此类治疗的哺乳动物的方法,该方法包括以足以对哺乳动物提供有益效果的频率和持续时间向哺乳动物施用抗细菌有效量的任何上述化合物。在一个实施方案中,该哺乳动物具有对arylomycin A2治疗具有抗性的与细菌相关的感染。在另一个实施方案中,该细菌感染的病原菌的种是涉及铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、荧光假单胞菌 (*Pseudomonas fluorescens*)、食酸假单胞菌 (*Pseudomonas acidovorans*)、产碱假单胞菌 (*Pseudomonas alcaligenes*)、恶臭假单胞菌 (*Pseudomonas putida*)、嗜麦芽糖寡养单胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*)、洋葱伯克霍尔德氏菌 (*Burkholderia cepacia*)、嗜水气单胞菌 (*Aeromonas hydrophilia*)、大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、氟氏柠檬酸杆菌 (*Citrobacter freundii*)、鼠伤寒沙门氏菌 (*Salmonella typhimurium*)、伤寒沙门氏菌 (*Salmonella typhi*)、副伤寒沙门氏菌 (*Salmonella paratyphi*)、肠炎沙门氏菌 (*Salmonella enteritidis*)、痢疾志贺氏菌 (*Shigella dysenteriae*)、弗氏志贺氏菌 (*Shigella flexneri*)、索氏志贺氏菌 (*Shigella sonnei*)、阴沟肠杆菌 (*Enterobacter cloacae*)、产气肠杆菌 (*Enterobacter aerogenes*)、肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、产酸克雷伯氏菌 (*Klebsiella oxytoca*)、粘质沙雷氏菌 (*Serratia marcescens*)、土拉热弗朗西斯氏菌 (*Francisella tularensis*)、摩根氏菌 (*Morganella morganii*)、奇异变形菌 (*Proteus mirabilis*)、普通变形菌 (*Proteus vulgaris*)、产碱普罗威登斯菌 (*Providencia alcalifaciens*)、雷氏普罗威登斯菌 (*Providencia rettgeri*)、斯氏普罗威登斯菌 (*Providencia stuartii*)、鲍氏不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*)、乙酸钙不动杆菌 (*Acinetobacter calcoaceticus*)、溶血不动杆菌 (*Acinetobacter haemolyticus*)、小肠结肠炎耶尔森氏菌 (*Yersinia enterocolitica*)、鼠疫耶尔森氏菌 (*Yersinia pestis*)、假结核耶尔森氏菌 (*Yersinia pseudotuberculosis*)、中间耶尔森氏菌 (*Yersinia intermedia*)、百日咳博德特氏菌 (*Bordetella pertussis*)、副百日咳博德特氏菌 (*Bordetella parapertussis*)、支气管炎博德特氏菌 (*Bordetella bronchiseptica*)、流感嗜血菌 (*Haemophilus influenzae*)、副流感嗜血菌 (*Haemophilus parainfluenzae*)、溶血嗜血菌 (*Haemophilus haemolyticus*)、副溶血嗜血菌 (*Haemophilus parahaemolyticus*)、杜氏嗜血菌 (*Haemophilus ducreyi*)、多杀巴斯德氏菌 (*Pasteurella multocida*)、溶血巴斯德氏菌 (*Pasteurella haemolytica*)、卡他布兰汉氏球菌 (*Branhamella catarrhalis*)、幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*)、胚胎弯曲杆菌 (*Campylobacter fetus*)、空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*)、大肠弯曲杆菌 (*Campylobacter coli*)、布氏疏螺旋体 (*Borrelia burgdorferi*)、霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*)、副溶血弧菌 (*Vibrio parahaemolyticus*)、侵肺军团菌 (*Legionella pneumophila*)、单核细胞增生利斯特氏菌 (*Listeria monocytogenes*)、淋病奈瑟氏球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、脑膜炎奈瑟氏球菌 (*Neisseria meningitidis*)、金氏菌属 (*Kingella*)、米勒氏菌属 (*Moraxella*)、阴道加德纳氏菌 (*Gardnerella vaginalis*)、脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*)、吉氏拟杆菌 (*Bacteroides distasonis*)、拟杆菌3452A同源组 (*Bacteroides3452A homology group*)、普通拟杆菌 (*Bacteroides vulgatus*)、卵形拟杆

菌 (*Bacteroides ovalus*)、多形拟杆菌 (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、单行拟杆菌 (*Bacteroides uniformis*)、埃氏拟杆菌 (*Bacteroides eggerthii*)、内脏拟杆菌 (*Bacteroides splanchnicus*)、艰难梭菌 (*Clostridium difficile*)、结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、鸟分枝杆菌 (*Mycobacterium avium*)、胞内分枝杆菌 (*Mycobacterium intracellulare*)、麻风分枝杆菌 (*Mycobacterium leprae*)、白喉棒杆菌 (*Corynebacterium diphtheriae*)、溃疡棒杆菌 (*Corynebacterium ulcerans*)、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*)、酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、腐生葡萄球菌 (*Staphylococcus saprophyticus*)、中间葡萄球菌 (*Staphylococcus intermedius*)、猪葡萄球菌猪亚种 (*Staphylococcus hyicus* subsp. *Hyicus*)、溶血葡萄球菌 (*Staphylococcus haemolyticus*)、人葡萄球菌 (*Staphylococcus hominis*) 或解糖葡萄球菌 (*Staphylococcus saccharolyticus*) 的感染。在另一个实施方案中,该细菌感染是涉及革兰氏阴性菌的感染。在进一步的实施方案中,该细菌感染是涉及革兰氏阳性菌的感染。

[0519] 在进一步的实施方案中是治疗需要此类治疗的哺乳动物的方法,该方法包括向哺乳动物施用对于任何前述治疗方法的第二治疗剂。在另一个实施方案中,该第二治疗剂不是 SpsB 抑制剂。在另一个实施方案中,该第二治疗剂是氨基糖苷抗生素、氟喹诺酮抗生素、 $\beta$ -内酰胺抗生素、大环内酯抗生素、糖肽抗生素、利福平、氯霉素、氟霉素、粘杆菌素、莫匹罗星、杆菌肽、达托霉素或利奈唑胺。

[0520] 在一些实施方案中是一种治疗患者、优选人类中的细菌感染的方法,其中该治疗包括施用治疗或药理学有效量的以下组合:1)  $\beta$ -内酰胺抗生素;和2) 式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id) 或 (II) 化合物或其药学上可接受的盐;和3) 药学上可接受的载体。在  $\beta$ -内酰胺抗生素与式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id) 或 (II) 化合物联用的实施方案中,该  $\beta$ -内酰胺抗生素可以是碳青霉烯、头孢菌素、头霉素、单酰胺菌素或青霉素。在本发明方法中有用的示例性碳青霉烯抗生素包括厄他培南、亚胺培南、比阿培南和美罗培南。在本发明方法中有用的示例性头孢菌素抗生素包括头孢比普、头孢洛林、头孢匹罗、头孢唑兰、头孢吡肟、头孢噻肟和头孢曲松 (ceftriazone)。在本发明方法中有用的示例性青霉素抗生素包括氨苄西林、阿莫西林 (amoxicillin)、哌拉西林、苯唑西林、氯唑西林、甲氧西林和萘夫西林。在本发明的一些实施方案中,该  $\beta$ -内酰胺可与  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂一起施用。在本发明的一些实施方案中,该碳青霉烯可以与 DHP 抑制剂如西司他丁一起施用。

[0521] 在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id) 或 (II) 化合物与  $\beta$ -内酰胺抗生素联用的本发明各个实施方案中,该  $\beta$ -内酰胺抗生素和式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id) 或 (II) 化合物可以依次或同时施用。优选地,该  $\beta$ -内酰胺抗生素和式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id) 或 (II) 化合物一起施用。当同时施用时,该  $\beta$ -内酰胺抗生素和式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id) 或 (II) 化合物可以在同一制剂中或在不同的制剂中施用。当依次施用时,该  $\beta$ -内酰胺或式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id) 或 (II) 化合物中的任一种可以先施用。在施用第一化合物后,例如在 1-60 分钟内,例如,在 1、2、3、4、5、10、15、30 或 60 分钟内,施用另一化合物。在本发明的一个方面,当使用  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂时,它可以单独施用,或在含有式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id) 或 (II) 化

合物和/或β-内酰胺抗生素制剂中施用。在本发明的一个方面,当使用DHP抑制剂提高碳青霉烯的稳定性时,它可以单独施用,或在含有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物和/或碳青霉烯制剂中施用。

[0522] 本文进一步描述了药物组合物,其包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物、药学上可接受的载体和任选的β-内酰胺抗生素。在使用组合的实施方案中,β-内酰胺抗生素和式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物的存在量使得它们的组合构成治疗有效量。由于式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物的增强效应,组合中存在的β-内酰胺抗生素的量可以小于β-内酰胺抗生素的单独使用量。在某些实施方案中,该组合物进一步包含β-内酰胺酶抗生素。

[0523] 在β-内酰胺抗生素为碳青霉烯的其他实施方案,提供了一种药物组合物,其包含碳青霉烯抗生素,DHP抑制剂,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物,和药学上可接受的载体。在β-内酰胺抗生素为碳青霉烯的一些实施方案中,该碳青霉烯抗生素优选选自厄他培南、亚胺培南和美罗培南。

[0524] 在一些实施方案中是用于治疗细菌感染的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物。在一些实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物,其与包括β-内酰胺抗生素在内的一种或多种额外的治疗剂联合,用于治疗细菌感染。在一些实施方案中是用作治疗细菌感染的药物的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物。在一些实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物,其与包括β-内酰胺抗生素在内的一种或多种额外的治疗剂联合,用作治疗细菌感染的药物。在一些实施方案中是用于制备治疗细菌感染的药物的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物,其。在一些实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物,其与包括β-内酰胺抗生素在内的一种或多种额外的治疗剂联合,用于制备治疗细菌感染的药物。

[0525] 在本文描述的一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物可通过诱导抗药菌株如MRSA对抗细菌剂的敏感性而增强β-内酰胺抗细菌剂的活性。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物可通过减少对抗药菌株的治疗效果所需的抗细菌剂剂量而增强β-内酰胺抗细菌剂的活性。例如,如果式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物降低抗细菌剂在敏感株中的最小抑制浓度(MIC)(其中MIC是抗细菌剂完全抑制生长的最低浓度),则这样的治疗可有利于实现抗细菌剂给药量的减少(可减轻抗生素的副作用),或降低给药频率。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物可增强诸如碳青霉烯等抗细菌剂的活性,以防止具有抗性亚群的异质细菌群体中抗性亚群的出现。

[0526] 可使用增效剂来增强其临床效力受到抗性菌株越来越普遍的限制的抗细菌剂的活性。在本文描述的一些实施方案中,使用式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物作为增效剂,其中式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物可以与β-内酰胺抗生素一起(同时或依次)施用,以允许有效治疗涉及抗性菌的感染,或减少治疗感染所需的抗细菌剂的量。

[0527] 在一个实施方案中是表现出抗生素活性的本文所述的化合物,该抗生素活性可用于治疗细菌感染,例如,仅举例而言,金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、粪肠球菌、屎肠球菌、枯草芽孢杆菌和大肠杆菌的各种菌株,包括对许多已知的抗生素具有抗性的种,诸如抗甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、抗万古霉素肠球菌(VRE)、多药耐药性屎肠球菌、抗大环内酯

类金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌以及抗利奈唑胺金黄色葡萄球菌和屎肠球菌。

[0528] 抗甲氧西林金黄色葡萄球菌

[0529] 金黄色葡萄球菌,一种球形细菌,是葡萄球菌感染的最常见原因。已知金黄色葡萄球菌引起从轻微的皮肤感染(诸如丘疹、脓疱病、疔肿(boil)、蜂窝织炎、毛囊炎、疖、痈、烫伤样皮肤综合征、脓肿)到危及生命的疾病(诸如肺炎、脑膜炎、骨髓炎、心内膜炎、中毒性休克综合征和败血症)的一系列疾病。此外,金黄色葡萄球菌是院内感染的最常见原因之一,常常引起术后伤口感染。

[0530] 甲氧西林在20世纪50年代后期引进,用于治疗由抗青霉素金黄色葡萄球菌引起的感染。先前已经报道:金黄色葡萄球菌分离株已经获得了对甲氧西林的抗性(抗甲氧西林金黄色葡萄球菌,MRSA)。甲氧西林抗性基因(mecA)编码在易感染菌株中不存在的甲氧西林抗性青霉素结合蛋白。mecA携带于可动遗传因子——葡萄球菌盒式染色体mec(SCCmec)上,其中的四种形式已描述为在大小和遗传组成上不同。甲氧西林抗性青霉素结合蛋白引起对 $\beta$ -内酰胺抗生素的抗性,并排除了它们在MRSA感染期间的临床使用。

[0531] 在一个方面中是用于治疗具有抗性细菌的受试者的方法,该方法包括向受试者施用式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变异构体或前药。在一个实施方案中,所述细菌是革兰氏阳性细菌。在另一个实施方案中,该革兰氏阳性细菌是金黄色葡萄球菌。在进一步的实施方案中,该金黄色葡萄球菌是 $\beta$ -内酰胺抗生素抗性或难治性的。在再进一步的实施方案中,该 $\beta$ -内酰胺抗生素属于青霉素类。在进一步的实施方案中,该 $\beta$ -内酰胺抗生素是甲氧西林。在再一个实施方案中,受试者具有抗甲氧西林金黄色葡萄球菌的细菌。在一个实施方案中,该 $\beta$ -内酰胺抗生素是氟氯西林。在另一个实施方案中是用于治疗具有抗双氯西林细菌的受试者的方法,该方法包括向受试者施用式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变异构体或前药,其中该受试者是双氯西林难治性的。本文还公开了用于治疗具有抗甲氧西林细菌的受试者的方法,该方法包括施用式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变异构体或前药,其中该受试者已确定为具有抗甲氧西林细菌。在一个实施方案中,针对抗甲氧西林细菌筛查受试者。在另一个实施方案中,通过鼻培养进行受试者的筛查。在进一步的实施方案中,抗甲氧西林细菌通过擦拭受试者的鼻孔并分离该细菌来进行检测。在另一个实施方案中,采用实时PCR和/或定量PCR来确定受试者是否具有抗甲氧西林细菌。

[0532] 在一个实施方案中是用于治疗具有第一代头孢菌素抗性细菌的受试者的方法,该方法包括施用式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变异构体或前药,其中该受试者是第一代头孢菌素难治性的。在一个实施方案中,该细菌对第一代头孢菌素具有抗性。在进一步的实施方案中,该细菌对头孢乙腈(cefacetrile)具有抗性。在另一个实施方案中,该细菌对头孢羟氨苄具有抗性。在又一个实施方案中,该细菌对头孢氨苄具有抗性。在一个实施方案中,该细菌对头孢来星具有抗性。在另一个实施方案中,该细菌对头孢洛宁具有抗性。在另一个实施方案中,该细菌对头孢噻啉具有抗性。在再一个实施方案中,该细菌对头孢噻吩具有抗性。在进一步的实施方案中,该细菌对头孢匹林具有抗性。在再进一步的实施方案中,该细菌对

头孢曲嗪具有抗性。在一个实施方案中,该细菌对头孢氮氟(cefazafur)具有抗性。在另一个实施方案中,该细菌对头孢西酮具有抗性。在再一个实施方案中,该细菌对头孢唑啉具有抗性。在进一步的实施方案中,该细菌对头孢拉定具有抗性。在再进一步的实施方案中,该细菌对头孢沙定具有抗性。在一个实施方案中,该细菌对头孢替唑具有抗性。

[0533] 在一个实施方案中是用于治疗具有第二代头孢菌素抗性细菌的受试者的方法,该方法包括施用式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变异构体或前药,其中该受试者是第二代头孢菌素难治性的。在另一个实施方案中,该细菌对第二代头孢菌素具有抗性。在进一步的实施方案中,该细菌对头孢克洛具有抗性。在另一个实施方案中,该细菌对头孢尼西具有抗性。在再一个实施方案中,该细菌对头孢罗齐具有抗性。在一个实施方案中,该细菌对头孢呋辛具有抗性。在另一个实施方案中,该细菌对头孢唑肟具有抗性。在另一个实施方案中,该细菌对头孢美唑具有抗性。在再一个实施方案中,该细菌对头孢替坦具有抗性。在进一步的实施方案中,该细菌对头孢西丁具有抗性。

[0534] 在一个实施方案中是用于治疗具有第三代头孢菌素抗性细菌的受试者的方法,该方法包括施用式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变异构体或前药,其中该受试者是第三代头孢菌素难治性的。在另一个实施方案中,该细菌对第三代头孢菌素具有抗性。在进一步的实施方案中,该细菌对头孢卡品具有抗性。在另一个实施方案中,该细菌对头孢达肟具有抗性。在再一个实施方案中,该细菌对头孢地尼具有抗性。在一个实施方案中,该细菌对头孢托仑具有抗性。在另一个实施方案中,该细菌对头孢克肟具有抗性。在另一个实施方案中,该细菌对头孢甲肟具有抗性。在再一个实施方案中,该细菌对头孢地嗪具有抗性。在进一步的实施方案中,该细菌对头孢噻肟具有抗性。在再进一步的实施方案中,该细菌对头孢咪唑具有抗性。在一个实施方案中,该细菌对头孢泊肟具有抗性。在另一个实施方案中,该细菌对头孢特仑具有抗性。在再一个实施方案中,该细菌对头孢布烯具有抗性。在进一步的实施方案中,该细菌对头孢噻呋具有抗性。在再进一步的实施方案中,该细菌对头孢噻林具有抗性。在一个实施方案中,该细菌对头孢唑肟具有抗性。在另一个实施方案中,该细菌对头孢曲松具有抗性。在再一个实施方案中,该细菌对头孢哌酮具有抗性。在再进一步的实施方案中,该细菌对头孢他啶具有抗性。

[0535] 在一个实施方案中是用于治疗具有第四代头孢菌素抗性细菌的受试者的方法,该方法包括施用式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变异构体或前药,其中该受试者是第四代头孢菌素难治性的。在另一个实施方案中,该细菌对第四代头孢菌素具有抗性。在进一步的实施方案中,该细菌对头孢克定具有抗性。在另一个实施方案中,该细菌对头孢吡肟具有抗性。在再一个实施方案中,该细菌对头孢瑞南具有抗性。在一个实施方案中,该细菌对头孢噻利具有抗性。在另一个实施方案中,该细菌对头孢唑兰具有抗性。在另一个实施方案中,该细菌对头孢匹罗具有抗性。在再一个实施方案中,该细菌是头孢喹肟难治性的。

[0536] 在一个实施方案中是用于治疗具有碳青霉烯抗性细菌的受试者的方法,该方法包括施用式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变异构体或前药,其中该受试者是碳青霉烯难治性的。在

另一个实施方案中,该细菌对碳青霉烯具有抗性。在进一步的实施方案中,该细菌对亚胺培南具有抗性。在另一个实施方案中,该细菌对美罗培南具有抗性。在再一个实施方案中,该细菌对厄他培南具有抗性。在一个实施方案中,该细菌对法罗培南具有抗性。在另一个实施方案中,该细菌对多立培南具有抗性。在另一个实施方案中,该细菌对帕尼培南具有抗性。在再一个实施方案中,该细菌对比阿培南具有抗性。

[0537] 万古霉素中介和抗万古霉素金黄色葡萄球菌

[0538] 万古霉素中介金黄色葡萄球菌和抗万古霉素金黄色葡萄球菌是万古霉素治疗难治性抗微生物剂抗性葡萄球菌的特定类型。将万古霉素MIC为4-8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的金黄色葡萄球菌分离株归类为万古霉素中介的,而将万古霉素MIC $\geq 16\mu\text{g}/\text{mL}$ 的分离株归类为抗万古霉素的(Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS.Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing.第十六版信息增刊(Sixteenth informational supplement).M100-S16.Wayne,PA:CLSI,2006)。

[0539] 如本文所使用的,术语“最小抑制浓度”(MIC)是指抑制细菌分离株在体外生长所需要的抗生药的最低浓度。用于确定抗生药的MIC的常用方法是制备几个含有抗生药的系列稀释液的试管,然后接种所关注的细菌分离株。抗生药的MIC由显示无浊度(无生长)的最低浓度的试管来确定。

[0540] 在一个方面中是治疗具有细菌感染的受试者的方法,该方法包括向受试者施用式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变异构体或前药,其中该细菌感染包括万古霉素中介金黄色葡萄球菌细菌。在一个实施方案中,该万古霉素中介金黄色葡萄球菌细菌具有约4至约8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的MIC。在另一个实施方案中,该万古霉素中介金黄色葡萄球菌细菌具有约4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的MIC。在再一个实施方案中,该万古霉素中介金黄色葡萄球菌细菌具有约5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的MIC。在进一步的实施方案中,该万古霉素中介金黄色葡萄球菌细菌具有约6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的MIC。在再进一步的实施方案中,该万古霉素中介金黄色葡萄球菌细菌具有约7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的MIC。在一个实施方案中,该万古霉素中介金黄色葡萄球菌细菌具有约8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的MIC。

[0541] 在另一个方面是治疗具有细菌感染的受试者的方法,该方法包括向受试者施用式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变异构体或前药,其中该细菌感染包括抗万古霉素金黄色葡萄球菌细菌。在一个实施方案中,该抗万古霉素金黄色葡萄球菌细菌具有约16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的MIC。在另一个实施方案中,该抗万古霉素金黄色葡萄球菌细菌具有约 $\geq 16\mu\text{g}/\text{mL}$ 的MIC。在再一个实施方案中,该抗万古霉素金黄色葡萄球菌细菌具有约20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的MIC。在进一步的实施方案中,该抗万古霉素金黄色葡萄球菌细菌具有约25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的MIC。

[0542] 在一个实施方案中,用本文所描述的化合物治疗的状况包括但不限于:心内膜炎、骨髓炎、脑膜炎(meningitis)、皮肤和皮肤组织感染、泌尿生殖道感染、脓肿和坏死性感染。在另一个实施方案中,本文公开的化合物用于治疗诸如但不限于以下的状况:糖尿病足感染、褥疮、烧伤感染、动物或人咬伤伤口感染、协同坏死性坏疽(synergistic-necrotizing gangrene)、坏死性筋膜炎、与肠屏障损伤(breeching)相关的腹腔内感染、与肠屏障损伤(breeching)相关的盆腔感染、吸入性肺炎和手术后伤口感染。在另一个实施方案中,本文所列出的状况归因于、包含或导致VISA和/或VRSA的存在。

**[0543] 抗万古霉素肠球菌**

[0544] 肠球菌是正常存在于人肠内和女性生殖道内并通常在环境中发现的细菌。这些细菌有时会引起感染。在一些情况下,肠球菌已变为万古霉素抗性的(也称为抗万古霉素肠球菌或VRE)。万古霉素抗性的常见形式发生在涉及获得一组基因的肠球菌菌株中,该基因编码的蛋白质指引肽聚糖前体合并D-Ala-D-Lac而不是D-Ala-D-Ala。肠球菌显示的万古霉素抗性的六种不同类型是:Van-A、Van-B、Van-C、Van-D、Van-E和Van-F。在一些情况下, Van-A VRE对万古霉素和替考拉宁均具有抗性,而在其他情况下, Van-B VRE对万古霉素具有抗性但对替考拉宁敏感;在其他情况下, Van-C对万古霉素具有部分抗性并对替考拉宁敏感。

[0545] 在一个方面中是治疗具有抗万古霉素肠球菌的受试者的方法,该方法包括向受试者施用式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变异构体或前药,其中该肠球菌已发展出万古霉素抗性。在一个实施方案中,该受试者先前已采用万古霉素治疗了持续的一段时间。在另一个实施方案中,该受试者已入院治疗。在又一个实施方案中,该受试者具有减弱的免疫系统,诸如在重症监护室或在癌症或移植病房的患者。在进一步的实施方案中,该受试者已经受外科手术,例如,腹部或胸部手术。在再进一步的实施方案中,该受试者已有VRE定植(colonized)。在一个实施方案中,该受试者使用医疗器材使得感染已经发生。在另一个实施方案中,该医疗器材是导尿管或中央静脉内(IV)导管。

[0546] 在另一个实施方案中是治疗具有抗万古霉素肠球菌的受试者的方法,该方法包括向受试者施用式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变异构体或前药,其中该肠球菌具有Van-A抗性。

[0547] 在另一个实施方案中是治疗具有抗万古霉素肠球菌的受试者的方法,该方法包括向受试者施用式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变异构体或前药,其中该肠球菌具有Van-B抗性。

[0548] 在另一个实施方案中是治疗具有抗万古霉素肠球菌的受试者的方法,该方法包括向受试者施用式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变异构体或前药,其中该肠球菌具有Van-C抗性。

**[0549] 给药和药物组合物**

[0550] 本文所描述的药物组合物包含与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的治疗有效量的本文所述化合物(即,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)中任一个的化合物)。如本文所使用的,术语“药学上可接受的载体”意指任何类型的无毒的、惰性固体、半固体或液体的填充剂、稀释剂、包封材料或调配助剂。可作为药学上可接受的载体的物质的一些实例是糖,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;粉状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡;油,诸如花生油、棉籽油;红花油;芝麻油;橄榄油;玉米油和大豆油;二醇类,诸如丙二醇;酯类,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇和磷酸盐缓冲溶液;其他无毒的相容性润滑剂诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁,并且根据配制者的判断,组合物中也可存在着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂。本文所描述的药物组合物可经口服、直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉剂、药膏或滴剂)、颊部,

或作为用于吸入的口或鼻喷雾剂或液体气雾剂或干粉制剂施用于人和其他动物。

[0551] 用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮剂、糖浆和酞剂。除了活性化合物外，液体剂型任选地含有在本领域中常用的惰性稀释剂，例如，水或其他溶剂，增溶剂和乳化剂，诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油（特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯以及它们的混合物。除惰性稀释剂外，口服组合物还可包括佐剂，诸如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0552] 可注射的制剂（例如无菌可注射的水性或油性悬浮液）任选地根据已知的技术使用合适的分散剂或润湿剂和助悬剂进行配制。无菌可注射制剂任选地为在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液，例如，作为在1,3-丁二醇中的溶液。任选使用的可接受的载体和溶剂是水、林格氏溶液U.S.P.和等渗氯化钠溶液。此外，无菌的不挥发性油常规用作溶剂或悬浮介质。为达到这个目的，可采用任何温和的不挥发性油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外，在制备可注射制剂过程中使用脂肪酸诸如油酸。

[0553] 可注射制剂可以进行灭菌，例如通过细菌截留过滤器进行过滤或通过以无菌固体组合物的形式与消毒剂混合，该无菌固体组合物可在使用前溶解或分散于无菌水或其他无菌可注射介质中。

[0554] 为了延长药物的效果，通常期望从皮下或肌肉内注射来减慢药物的吸收。这任选地通过使用水溶性较差的结晶或无定形物质的液体悬浮液来实现。药物的吸收速率取决于其溶出速率，该溶出速率反过来又可能取决于晶体大小和结晶形式。或者，肠胃外给药的药物形式的延迟吸收任选地通过将药物溶解或悬浮于油性赋形剂中来实现。可注射的长效形式通过在可生物降解的聚合物诸如聚交酯-聚乙交酯中形成药物的微囊基质来制备。可根据药物与聚合物的比例和所用的特定聚合物的性质控制药物释放的速率。其他可生物降解的聚合物的实例包括聚（原酸酯）和聚（酸酐）。长效可注射制剂任选地通过将药物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备。

[0555] 用于直肠或阴道给药的组合物优选为栓剂，该栓剂可通过将本文所描述的化合物（即式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)中任一个的化合物）与合适的非刺激性赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备，所述非刺激性赋形剂或载体在环境温度下为固体但在体温下为液体，并因此在直肠或阴道腔内融化并释放出活性化合物。

[0556] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种惰性的、药学上可接受的赋形剂或载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或以下物质相混合：a) 填充剂或增量剂诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸，b) 粘合剂例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶，c) 保湿剂诸如甘油，d) 崩解剂诸如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠，e) 溶解延迟剂诸如石蜡，f) 吸收促进剂诸如季铵化合物，g) 湿润剂例如乙酰基醇和单硬脂酸甘油酯，h) 吸附剂诸如高岭土和膨润土，和i) 润滑剂诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠以及它们的混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，该剂型任选地包含缓冲剂。

[0557] 相似类型的固体组合物任选使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂作为软和硬填充的明胶胶囊中的填充剂。

[0558] 片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可采用包衣和壳(诸如肠溶衣和药物配制领域已知的其他包衣)来制备。它们任选地包含遮光剂,并且还可以是仅在或优先在肠道的某一部分,任选以延迟方式释放活性成分的组合物。可使用的包埋成分的实例包括聚合物物质和蜡。

[0559] 相似类型的固体组合物任选使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂作为软和硬填充的明胶胶囊中的填充剂。

[0560] 活性化合物还可与如上所述的一种或多种赋形剂处于微囊化形式。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可采用包衣和壳(例如肠溶衣、控释包衣和药物制剂领域已知的其他包衣)进行制备。在此类固体剂型中,活性化合物任选地与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉混合。在正常情况下,此类剂型任选地包括除惰性稀释剂以外的另外的物质,例如制片润滑剂和其他制片助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,该剂型任选地包含缓冲剂。它们任选地包含遮光剂,并且还可以是仅在或优先在肠道的某一部分,任选以延迟方式释放活性成分的组合物。可使用的包埋成分的实例包括聚合物物质和蜡。

[0561] 用于本文所述化合物的局部或经皮给药的剂型包括软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。将活性成分在无菌条件下与药学上可接受的载体和任选需要的任何所需的防腐剂或缓冲剂混合。还考虑眼科制剂、滴耳剂等。

[0562] 软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂除本文所述的活性化合物以外还可以含有赋形剂,诸如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、聚硅氧烷、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或其混合物。

[0563] 本文所述的组合物任选地被配制成用于作为液体气雾剂或可吸入干粉递送。液体气雾剂制剂任选地主要雾化成能够被递送到末端和呼吸性细支气管的颗粒大小,细菌驻留在具有支气管感染如慢性支气管炎和肺炎的患者的该部位。病原菌通常存在于整个气道至支气管、细支气管和肺实质,尤其是在末端和呼吸性细支气管中。在感染恶化过程中,细菌也可存在于肺泡中。液体气雾剂和可吸入干粉制剂优选经整个支气管树递送至末端细支气管,最终至实质组织。

[0564] 本文所述的雾化制剂任选地使用诸如喷射、振动多孔板或超声雾化器的气雾剂形成装置来递送,优选选择该装置以允许形成质量中间平均直径主要在1至5 $\mu$ 之间的气溶胶颗粒。此外,所述制剂优选具有平衡的摩尔渗透压离子强度和氯化物浓度以及最小的可雾化体积,该可雾化体积能够将有效剂量的本文所述化合物(即,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)中任一个的化合物)递送至感染部位。此外,雾化的制剂优选地不会负面地损害气道的功能并且不会引起不期望的副作用。

[0565] 适合于本文所述气雾制剂的给药的雾化装置包括,例如喷射、振动多孔板、超声雾化器和激发干粉吸入器,该装置能够将制剂雾化成颗粒大小主要在1-5 $\mu$ 的大小范围内的气溶胶颗粒。本申请中的“主要地”意指所有生成的气溶胶颗粒中的至少70%,但优选超过90%是在1-5 $\mu$ 范围内。喷射雾化器通过用气压将液体溶液破碎成气溶胶小滴而工作。震动多孔板雾化器通过使用由快速振动多孔板产生的声波真空将溶剂小滴挤出通过多孔板而

工作。超声雾化器通过将液体剪切成小气溶胶液滴的压电晶体而工作。各种合适的设备是可以获得的,包括,例如,AeroNeb™和AeroDose™振动多孔板雾化器(AeroGen, Inc., Sunnyvale, California)、Sidestream®雾化器(Medic-Aid Ltd., West Sussex, England)、Pari LC®和Pari LC Star®喷射雾化器(Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia)和Aerosonic™(DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Germany)和UltraAire®(Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Illinois)超声雾化器。

[0566] 在一些实施方案中,本文所述的化合物(即式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)中任一个的化合物)被配制成作为局部粉剂和喷雾剂使用,该局部粉剂和喷雾剂除本文所述的化合物外还含有赋形剂,如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾剂任选地含有常规推进剂如氯氟烃。

[0567] 透皮贴剂具有向身体提供化合物的受控递送的额外优点。这样的剂型可以通过在恰当的介质中溶解或分散化合物而制成。吸收增强剂也可以用于增加化合物通过皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或通过聚合物基质或凝胶中分散化合物来控制速率。

[0568] 根据本文所述的治疗方法,通过以实现所期望的结果所需要的量和时间向患者施用有效量的本文所述化合物来在诸如人或低级哺乳动物的患者中治疗或预防细菌感染。本文所述的化合物的“治疗有效量”是指能够以适用于任何医学治疗的合理的收益/风险比治疗细菌感染的该化合物的足够量。然而,应当理解,本文所述的化合物和组合物的总每日用量将由主治医师在合理的医学判断的范围内决定。对于任何特定患者,具体的治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括所治疗的病症和该病症的严重程度;所采用的具体化合物的活性;所采用的具体的组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;所采用的特定化合物的给药时间、给药途径和排泄速率;治疗的持续时间;联合使用的药物或与所用的特定化合物一起使用的药物;以及在医学领域中已知的类似因素。

[0569] 以单剂量或分剂量向人或其他哺乳动物施用的本文所述化合物(即,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)中任一个的化合物)的日总剂量可以是,例如,从0.01到50mg/kg体重的量,或者更通常的是从0.1到25mg/kg体重的量。单剂量组合物可含有这样的量或其因数以构成日剂量。通常,本文所述的治疗方案包括每天以单剂量或多剂量向需要此类治疗的患者施用约10mg至约2000mg本文所述的化合物。

#### [0570] 实施例

[0571] 本文公开的化合物是通过在以下所示的反应方案中描述的方法制备的。本文提供的程序与具有本领域普通技术的有机合成化学家的知识相结合,在一些实施方案中用于制备如本文所公开和请求保护的全范围的化合物。

[0572] 在制备这些化合物中所用的起始材料和试剂可由商业供应商如Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.)、Bachem (Torrance, Calif.)或Sigma (St. Louis, Mo.)获得,或通过本领域技术人员已知的方法按照在诸如以下的参考文献中阐述的程序制得: Fieser和Fieser的Reagents for Organic Synthesis,第1-17卷(John Wiley and Sons, 1991); Rodd的Chemistry of Carbon Compounds,第1-5卷和增补(Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions,第1-40卷(John Wiley and Sons, 1991), March的

Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 第4版) 和 Larock 的 Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)。这些方案仅仅说明一些方法, 通过所述方法在一些实施方案中合成本文公开的化合物, 并且可以对这些方案进行多种修改, 且将向参考本公开内容的本领域技术人员建议所述修改。如果需要, 可以使用包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱法等常规技术分离并纯化起始材料和中间体以及反应的最终产物。这类材料可以使用包括物理常数和光谱数据在内的常规手段来表征。通常以甲酸作为添加剂使用 AcCN/H<sub>2</sub>O 通过反相 HPLC 将化合物分离为甲酸盐。在一些情况下, 在没有甲酸的情况下进行纯化, 并将该化合物分离为游离碱。

[0573] LCMS 分析方法如下: LCMS (方法 5-95AB, ESI): ESI, 5% AcCN/H<sub>2</sub>O, 0.7 min; 至 95% AcCN/H<sub>2</sub>O, 0.4 min; 1.5 mL/min, Merck RP-18e, 2x 25 mm。

[0574] CRL 方法: 在连接至具有 PDA UV 检测器的 ZQ 质谱仪的 Waters Acquity UPLC 系统上进行实验。该光谱仪具有在正离子和负离子模式下运行的电喷雾源。该系统使用 Acquity BEH C18 1.7 μm 100x 2.1 mm 柱, 其维持在 40 °C 下, 并且流速为 0.4 mL/min。在开始的 0.4 分钟内, 起始溶剂体系为含有 0.1% 甲酸的 95% 水 (溶剂 A) 与含有 0.1% 甲酸的 5% 乙腈 (溶剂 B), 随后在接下来的 5.6 分钟内, 梯度直至 5% 溶剂 A 和 95% 溶剂 B。保持 0.8 分钟, 然后在接下来的 0.2 分钟内返回至 95% 溶剂 A 和 5% 溶剂 B。总运行时间为 8 分钟。

[0575] 本文所用的一些缩写如下:

[0576] DIPEA: 二异丙基乙胺

[0577] DMAP: 4-二甲氨基吡啶

[0578] DMF: 二甲基甲酰胺

[0579] DCM: 二氯甲烷

[0580] TFA: 三氟乙酸

[0581] EDC: 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳二亚胺

[0582] HATU: 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐

[0583] HCTU: 0-(6-氯苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐

[0584] HOBT: 羟基苯并三唑

[0585] pyBOP: (苯并三唑-1-基氧基) 三吡咯烷基鎓六氟磷酸盐

[0586] DMD0: 3,3-二甲基二环氧乙烷

[0587] DMP: 戴斯-马丁氧化剂 (Dess-Martin periodinane)

[0588] THF: 四氢呋喃

[0589] MeOH: 甲醇

[0590] EtOAc: 乙酸乙酯

[0591] Trt 树脂: 2-氯三苯甲基氯树脂

[0592] Rink 酰胺树脂: Rink 酰胺 (氨甲基) 聚苯乙烯

[0593] Boc: 叔丁氧羰基

[0594] CBz: 苄氧羰基

[0595] Fmoc: [(9H-芴-9-基) 甲氧基] 羰基

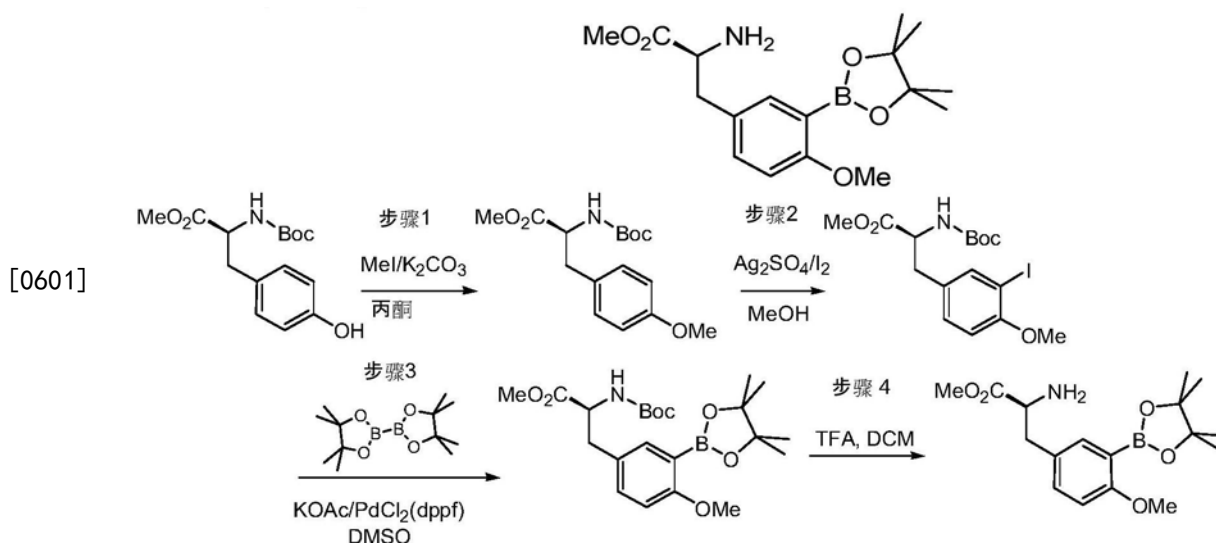
[0596] Teoc: 三甲基甲硅烷基乙氧羰基

[0597] CDI: 1,1'-羰基二咪唑

[0598] HFIP:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-醇

[0599] TLC:薄层色谱法

[0600] 实施例1: (S)-2-氨基-3-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸甲酯的合成



[0602] 步骤1: 向(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯(100g, 0.323mol)在丙酮(2.0L)中的溶液中添加 $K_2CO_3$ (37g, 0.34mol)。在添加后,逐滴添加MeI(32mL, 0.97mol),在室温下搅拌反应混合物72小时并通过TLC监测。该反应还未进行完全,因此向反应混合物中添加NaOH(0.1当量)。在2小时后,反应完成。过滤固体并去除溶剂。将残余物溶解在乙酸乙酯中,并用 $H_2O$ 洗涤,用乙酸乙酯(300mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 $Na_2SO_4$ 干燥并浓缩,得到(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-甲氧基苯基)丙酸甲酯(100g, 95.4%)。

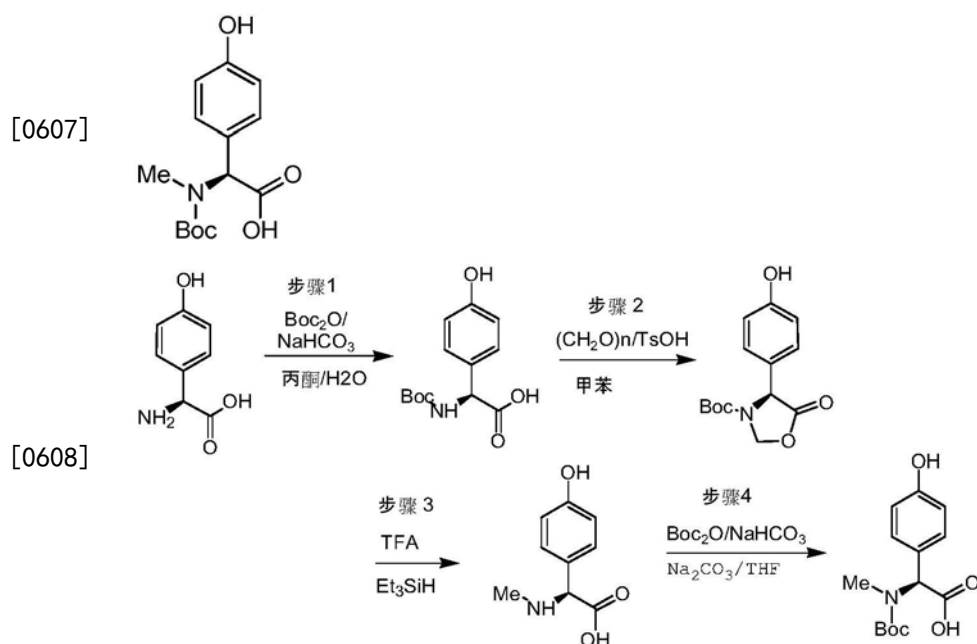
[0603] 步骤2: 向(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-甲氧基苯基)丙酸甲酯(80g, 各40g x 2,以单独的两批运行,总计259mmol)的甲醇(1.5L,在两个烧瓶的每一个中)溶液中顺序添加 $Ag_2SO_4$ (85g, 272mmol, 1/2添加到各烧瓶中)和 $I_2$ (72g, 283mmol, 1/2添加到各烧瓶中)。在室温下搅拌反应混合物2小时。通过LCMS监测反应。当所有(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-甲氧基苯基)丙酸甲酯耗尽时,添加10% (w/w) 硫代硫酸钠溶液直到反应变为浅黄色。过滤固体并通过旋转蒸发而蒸发掉大部分甲醇。向各批中添加水和乙酸乙酯。用乙酸乙酯(3x 200mL)萃取水层,将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。针对所述两批合并粗物质,并且通过急骤硅胶柱色谱法(25%然后35%然后40%在己烷中的乙酸乙酯)将它们一起纯化,得到(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(3-碘-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯(97g, 89%)。

[0604] 步骤3: 在氩气下将(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(3-碘-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯(92g, 在单独的两批中各运行46g, 211mmol)溶解于无水DMSO(1.5L, 每批添加1/2)中,并向溶液中添加双(频哪醇合)二硼(80.5g, 317mmol, 每批添加1/2)和KOAc(103g, 1.05mol, 每批添加1/2)。将此混合物用氩气脱气20分钟,然后添加Pd(dppf) $Cl_2$ (4.6g, 6mmol, 每批添加1/2)。将该混合物用氩气脱气5次,然后将其保持在氩气下并加热至80℃持续3小时。TLC显示反应完成,将反应混合物冷却至室温并过滤。将反应混合物溶解在EA中,并用 $H_2O$ 洗涤。用乙酸乙酯(3x 200mL)萃取水层。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以得到粗产物。然

后合并各批次并通过急骤硅胶柱色谱法(3%在己烷中的乙酸乙酯,然后20%至25%在己烷中的乙酸乙酯)一起纯化,得到(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸甲酯(70g,76%)。

[0605] 步骤4:将(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸甲酯(22g,50.6mmol)溶解在二氯甲烷(150mL)中,并用三氟乙酸(50mL)处理。在室温下搅拌该反应混合物并通过HPLC监测该反应。当所有起始材料已经耗尽时,蒸发溶剂,添加DCM,并添加 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 以中和TFA。过滤混合物,浓缩溶液。将DCM添加至浓缩的油中,将混合物在 $0^\circ\text{C}$ 下冷却1小时,此时过滤形成的固体沉淀物。浓缩滤液,得到(S)-2-氨基-3-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸甲酯。该材料在不经进一步纯化的情况下使用。

[0606] 实施例2:(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸的合成



[0609] 步骤1:向(S)-2-氨基-2-(4-羟基苯基)乙酸(100g,0.6mol,1当量)在丙酮(400mL)和水(400mL)的混合物中的搅拌混合物中加入二碳酸二叔丁酯(130.5g,0.6mol,1当量)和 $\text{NaHCO}_3$ (75.4g,0.9mol,1.5当量)。使该混合物在 $25^\circ\text{C}$ 下搅拌过夜。在HPLC显示反应完成后,用5%柠檬酸(pH-3)将该混合物酸化。过滤该混合物,并将滤饼用水洗涤,然后干燥,得到(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸(140g,87.5%)。该粗产物不经进一步纯化而直接使用。

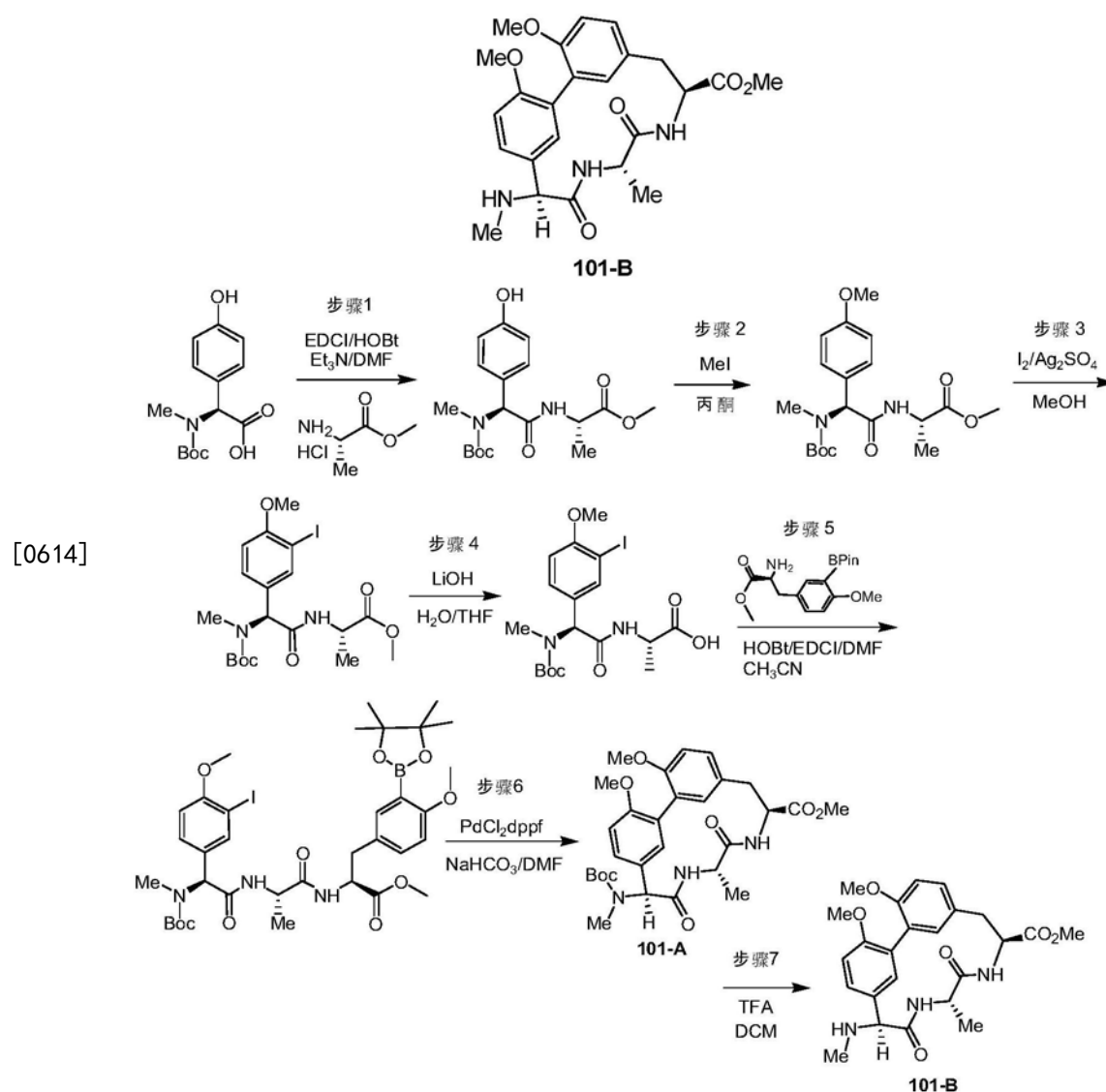
[0610] 步骤2:向(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸(45g,0.17mol)在无水苯(500mL)中的溶液中添加低聚甲醛(75.6g,0.84mol,5当量)和对甲苯磺酸(1.6g,8.5mmol,0.05当量)。然后将衔接有冷凝器的Dean-Stark仪器装配至烧瓶的顶部,并在大约 $120^\circ\text{C}$ 下加热该混合物直至LC-MS显示反应完成,然后冷却该反应并蒸发苯。残余物在乙酸乙酯中溶解,用饱和 $\text{NaHCO}_3$ (2x 150mL)洗涤,然后经硫酸钠干燥,并过滤。去除溶剂,得到(S)-4-(4-羟基苯基)-5-氧代噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(36g,76.5%)。

[0611] 步骤3:将(S)-4-(4-羟基苯基)-5-氧代噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(36g,0.13mol,1当量)在 $0^\circ\text{C}$ 下溶解在三氟乙酸(75mL)中,然后用三乙基硅烷(80mL,4当量)处理。在室温下搅

拌该混合物过夜。在LC-MS显示该反应完成后,蒸发TFA,得到(S)-2-(4-羟基苯基)-2-(甲基氨基)乙酸,其在不经进一步纯化的情况下使用。

[0612] 步骤4:将所得到的(S)-2-(4-羟基苯基)-2-(甲基氨基)乙酸溶解于水(85mL)中,向该溶液中添加固体 $\text{NaHCO}_3$ 直至pH达到7。将溶液冷却至 $0^\circ\text{C}$ ,然后添加 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 直至pH达到9。将二碳酸二叔丁酯(28.3g,1.0当量)的THF(75mL)溶液添加到混合物中。使该混合物升温至室温并搅拌过夜。在HPLC显示反应完成后,蒸发THF。该水性溶液用己烷萃取2次,然后用柠檬酸酸化至 $\text{pH}=3\sim 4$ 。然后用乙酸乙酯(200mL x 3)萃取酸化的溶液。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到(S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸(35g,97%,经2步)。

[0613] 实施例3:化合物101-B的合成



[0615] 步骤1:向(S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸(35g,0.12mol)的DMF(300mL)溶液中添加三乙胺(18.4mL,0.14mol,1.1当量)、HOBt(16.2g,0.12mol,1当量)、Ala-OMe HCl(19.5g,0.14mol,1.1当量)和EDC(26.7g,0.14mol,1.1当量),并且将该反应搅拌过夜。在LC-MS显示反应完成后,添加水和EtOAc。用EtOAc(3×150mL)萃取水层,并用5%柠檬酸( $\text{pH}=3$ )、饱和 $\text{NaHCO}_3$ (水溶液)、水和盐水洗涤合并的有机

层。然后该合并的有机层经硫酸钠干燥、过滤并浓缩,得到呈白色泡沫的(S)-2-((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酰胺基)丙酸甲酯(30g,65.8%)。粗产物不经进一步纯化而直接用于下一步。

[0616] 步骤2:向(S)-2-((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酰胺基)丙酸甲酯(30g,82mmol)的丙酮(400mL)溶液中添加 $K_2CO_3$ (56.6g,0.41mol,5当量)和碘甲烷(20.8mL,0.41mol,5当量),该反应在回流下搅拌过夜。在LC-MS显示反应完成后,将该反应冷却至室温并过滤该混合物。浓缩滤液并在水和乙酸乙酯中溶解残余物。用EtOAc(3x 150mL)萃取水相。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈白色泡沫的(S)-2-((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(4-甲氧基苯基)乙酰胺基)丙酸甲酯(28g,90%)。

[0617] 步骤3:向(S)-2-((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(4-甲氧基苯基)乙酰胺基)丙酸甲酯(85g,0.22mol,1当量)的甲醇(1000mL)溶液中顺序添加 $Ag_2SO_4$ (72.6g,0.23mol,1.05当量)和 $I_2$ (59.6g,1.05当量)。在LC-MS显示反应完成后,添加10%(w/w)硫代硫酸钠的溶液直至反应变为浅黄色。通过旋转蒸发而蒸发掉大部分甲醇,然后加入水和乙酸乙酯。用乙酸乙酯(3x 300mL)萃取水层。合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,得到(S)-2-((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(3-碘-4-甲氧基苯基)乙酰胺基)丙酸甲酯(100g,88.5%)。

[0618] 步骤4:向在THF(300mL)中的(S)-2-((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(3-碘-4-甲氧基苯基)乙酰胺基)丙酸甲酯(25g,49.4mmol,1当量)中添加0.2M LiOH(500mL,98.8mmol,2当量)。搅拌该溶液直到TLC显示所有起始材料已经耗尽。添加5%柠檬酸(pH-3)至pH-3,然后通过旋转蒸发来蒸发THF。用EtOAc(3x 100mL)萃取水层。合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到(S)-2-((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(3-碘-4-甲氧基苯基)乙酰胺基)丙酸(23g,94.6%),其不经进一步纯化而直接使用。

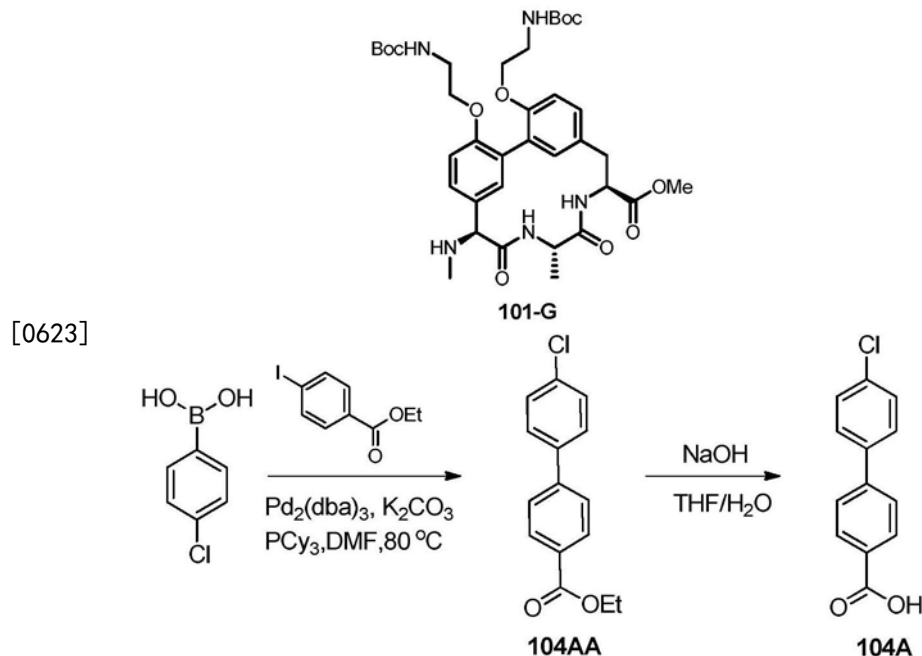
[0619] 步骤5:向(S)-2-氨基-3-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)丙酸甲酯(6.5g,19.4mmol,1当量)和(S)-2-((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(3-碘-4-甲氧基苯基)乙酰胺基)丙酸(10g,20.3mmol,1.05当量)在乙腈:DMF(2.2:1,168mL)中的溶液中添加HOBt(6.5g,48.5mmol,2.5当量)和EDC(8.1g,42.7mmol,2.2当量)。在室温下搅拌反应过夜。在LC-MS显示反应完成后,添加稀柠檬酸(pH-3)并用EtOAc(3x 150mL)萃取水层。然后将合并的有机层用饱和 $NaHCO_3$ 溶液、盐水洗涤,并经硫酸钠干燥。过滤该混合物,并浓缩滤液,得到粗产物(6S,9S,12S)-6-(3-碘-4-甲氧基苯基)-12-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)-2,2,5,9-四甲基-4,7,10-三氧代-3-氧杂-5,8,11-三氮杂十三烷-13-酸甲酯,其不经进一步纯化而直接使用。

[0620] 步骤6:将(6S,9S,12S)-6-(3-碘-4-甲氧基苯基)-12-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)-2,2,5,9-四甲基-4,7,10-三氧代-3-氧杂-5,8,11-三氮杂十三烷-13-酸甲酯(16g,19.4mmol,1当量)和 $NaHCO_3$ (16.3g,0.19mol)密封于具有冷凝器的烧瓶中并置于氩气氛下。然后,通过用真空和Ar的循环吹扫在圆烧瓶中的DMF(600mL)若干次,然后向DMF中加入 $PdCl_2$ (dppf)(3.3g,4.5mmol)。该反应溶液然后用Ar脱气15分钟。然后,将溶解在DMF中的 $PdCl_2$ (dppf)的溶液经由注射器转移至包含底物和 $NaHCO_3$ 的烧瓶中。所得混合物经历真空和Ar的若干循环,然后加热至120℃过夜。在LCMS显示反应完成后,在真空下蒸发DMF。对粗物质进行简短的柱色谱法(在PE中的40%EA)以去除大部分Pd

种类(species),然后通过制备型HPLC纯化,得到化合物101-A(2.1g,19.5%,经2步)。

[0621] 步骤7:向化合物101-A(2.1g,3.78mmol)在DCM(25mL)中的搅拌溶液中添加TFA(2mL)。通过TLC监测该反应,当起始材料耗尽时,在真空下蒸发溶剂。然后将残余物溶解于EtOAc中,将有机层用饱和NaHCO<sub>3</sub>(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,得到化合物101-B(1.7g,98.8%)。MS(ESI)m/z 456.2(M+H)<sup>+</sup>。

[0622] 实施例4:化合物101-G的合成



[0624] 步骤1:描述了甲氧基保护基团的去除,并将其称为通用方法1。在N<sub>2</sub>、0℃下,向化合物101-B(5.0g,11.0mmol)在EtSH(116mL,1.61mol)中的溶液中缓慢添加AlBr<sub>3</sub>(165mL,165mmol)。将混合物搅拌18h。减压去除挥发物,并将残余物用水(50mL)猝灭,将其进一步用DCM(20mL x 3)洗涤。通过制备型HPLC(乙腈1-20%/0.1%TFA水溶液)纯化水层,得到呈白色固体的化合物101-C(4.5g,产率99.2%)。

[0625] 步骤2:向化合物101-C(4.7g,8.9mmol)在1,4-二氧杂环己烷/H<sub>2</sub>O(9:1,165mL)中的溶液中滴加1N NaOH直至pH约为11。然后添加溶解于1,4-二氧杂环己烷(50mL)中的Cbz-OSu(6.66g,26.7mmol)的溶液。搅拌1h后,向反应中添加NaOH(1.07g,26.7mmol),随后添加MeOH(60mL)。将所得混合物搅拌20分钟。然后向反应中添加稀柠檬酸(10%v/v,50mL),用EtOAc(3x 150mL)萃取水层,将合并的有机层用盐水(3x 100mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并浓缩,得到粗产物。将残余物用DCM(50mL)稀释,并过滤悬浮液,得到所需化合物(3.2g)。将DCM相浓缩,并将残余物用硅胶柱(用EtOAc中的10~20%甲醇洗脱)纯化,得到所需化合物(1.0g)。合并各批,得到呈白色固体的化合物101-D(4.2g,产率86.1%)。

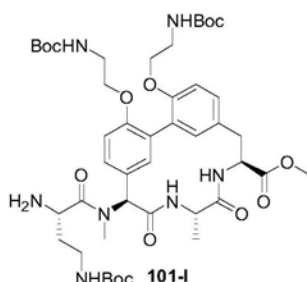
[0626] 步骤3:向化合物101-D(4.3g,7.85mmol)中添加1.25M HCl在MeOH(128mL)中的溶液,并将反应在0℃下搅拌。去除挥发物,得到呈白色固体的化合物101E(4.15g,产率94.1%),其直接用于下一步。

[0627] 步骤4:描述了酚基团的双烷基化,并将其称为通用方法2。在0℃下,向化合物101-E(3.9g,6.94mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(14.4g,104mmol)在DMF(50mL)中的溶液中添加2-溴乙基氨基甲酸叔丁酯(15.6g,69.5mmol)。将混合物在室温下搅拌48h。过滤该混合物,并用EtOAc

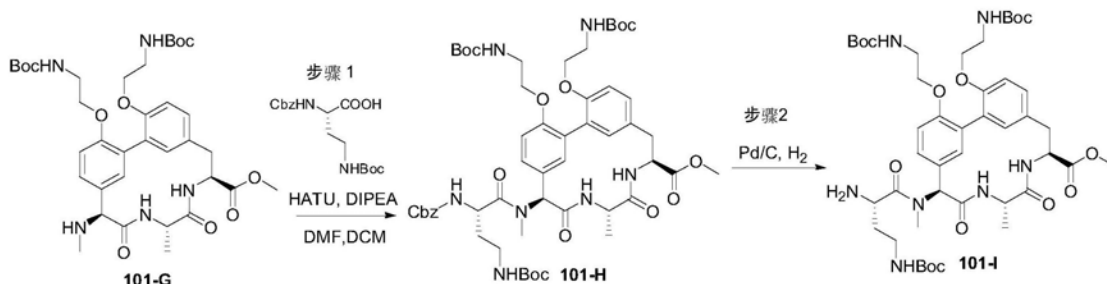
(500mL) 稀释滤液。将EtOAc层用盐水 (2x 400mL) 洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 浓缩, 并通过硅胶色谱法 (溶剂梯度: 在石油醚中的0-60%EtOAc) 纯化, 得到呈白色固体的化合物101-F (4.8g, 产率81.5%)。

[0628] 步骤5: 描述了Cbz保护基团的氢化, 并将其称为通用方法3。在室温下, 向化合物101-F (4.8g, 5.7mmol) 在MeOH (100mL) 中的溶液中添加碳负载的10% Pd/C (1.26g, 1.18mmol)。在氢气氛 (15psi)、相同温度下将反应混合物搅拌1h。然后浓缩滤液, 得到呈白色固体的化合物101-G (4.0g, 产率99%)。

[0629] 实施例5: 化合物101-I、101-J、101-K和101-L的合成



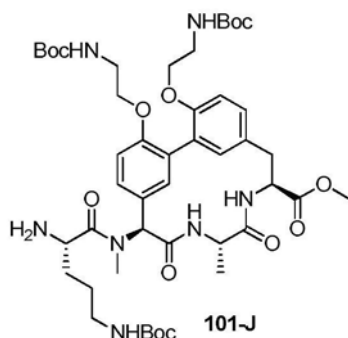
[0630]



[0631] 步骤1: 描述了Cbz保护的氨基酸与胺的偶联, 并将其称为通用方法4。向化合物101-G (7.56g, 10.6mmol) 和(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-((叔丁氧羰基)氨基)丁酸 (4.48g, 12.7mmol) 在DCM/DMF (100mL, v/v=4/1) 中的0℃溶液中添加HATU (8.05g, 21.2mmol) 和DIPEA (4.11g, 31.8mmol)。使所得混合物逐渐升温至室温, 并搅拌2h。将反应混合物用DCM (300mL) 稀释, 将其用盐水 (300mL x 3) 洗涤。将有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 浓缩, 并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 得到呈白色固体的化合物101-H (9.83g, 产率88.5%)。

[0632] 步骤2: 使用化合物101-H (8.83g, 8.4mmol), 使用通用方法3 (实施例4) 进行氢化步骤, 得到呈白色固体的化合物101-I (7.5g, 产率97.4%)。LCMS (方法5-95AB, ESI):  $t_R = 0.838$ ,  $[M+H]^+ = 914.5$ 。

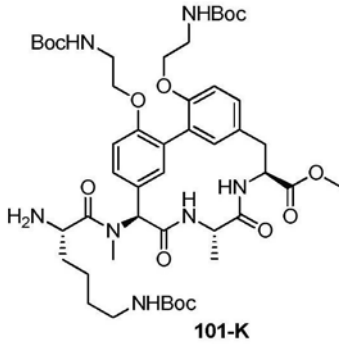
[0633]



[0634] 使用实施例5中的条件, 由化合物101-G和(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-((叔丁氧羰基)氨基)戊酸制备化合物101-J。LCMS (方法5-95AB, ESI):  $t_R = 0.841$ ,  $[M+H]^+ =$

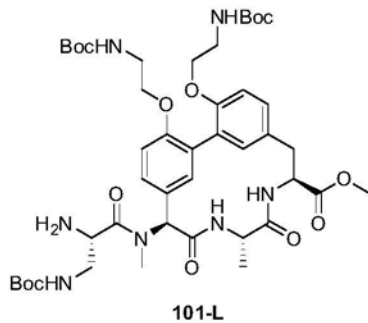
928.4。

[0635]



[0636] 使用实施例5中的条件,由化合物101G和(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-6-((叔丁氧羰基)氨基)己酸制备化合物101-K.LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.711$ , $[M+H]^+=942.6$ 。

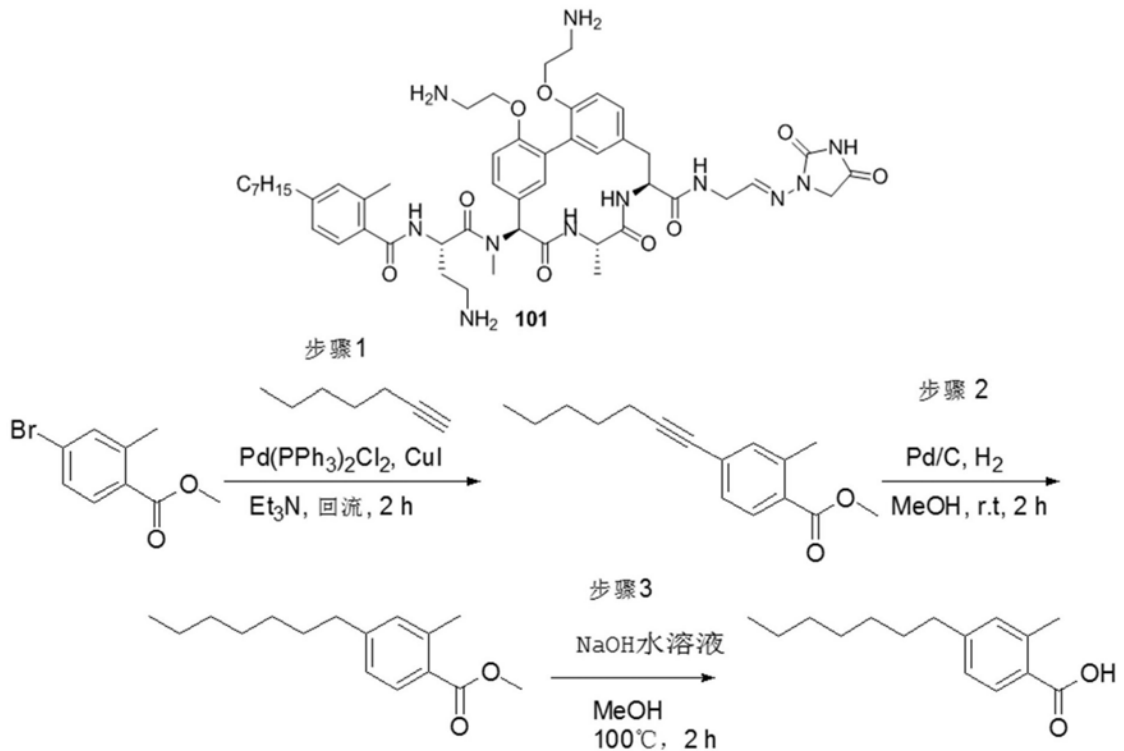
[0637]



[0638] 使用实施例5中的条件,由化合物101G和(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸制备化合物101-L.LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.833$ , $[M+H]^+=900.5$ 。

[0639] 实施例6:化合物101的合成

[0640]



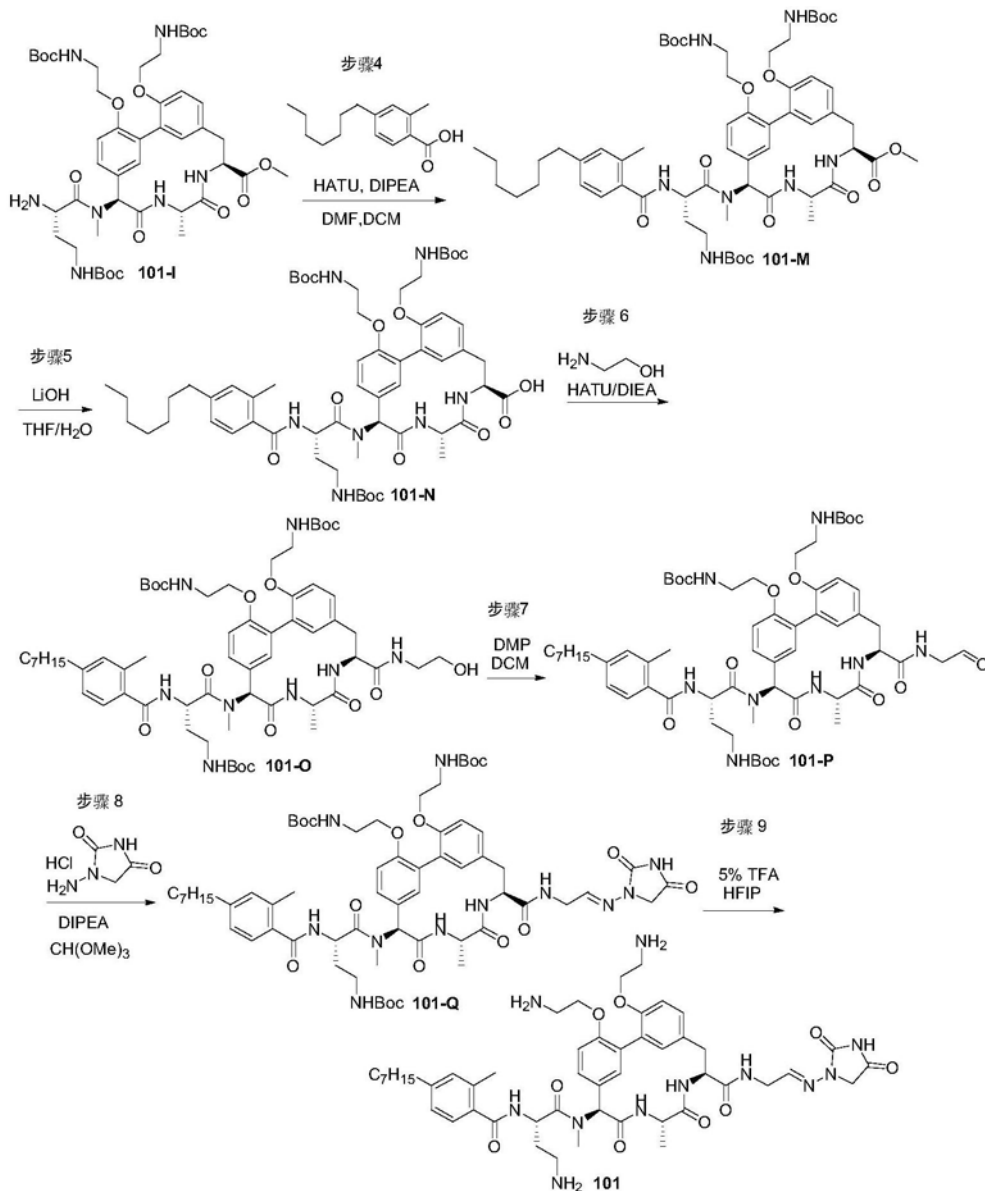
[0641] 4-庚基-2-甲基苯甲酸的合成

[0642] 步骤1:使用Sonogashira偶联方法合成4-庚基-2-甲基苯甲酸。在氮气氛下,将4-

溴-2-甲基苯甲酸甲酯 (51g, 223mmol)、庚-1-炔 (42.8g, 446mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15.6g, 22.3mmol) 和 CuI (4.2g, 22.3mmol) 在三乙胺 (600mL) 中的混合物在 100℃ 下搅拌 16h。去除挥发物, 并将残余物通过硅胶柱色谱法 (100% 石油醚) 纯化, 得到呈黄色油状物的 4-(庚-1-炔-1-基)-2-甲基苯甲酸甲酯 (34g, 62.5%)。

[0643] 步骤2: 在氢气气氛下, 将 4-(庚-1-炔-1-基)-2-甲基苯甲酸甲酯 (34g, 139mmol) 和 10% Pd/C (14.8g) 在甲醇 (200mL) 中的混合物在 25℃ 下搅拌 16h。滤出催化剂, 并将溶剂蒸发, 得到呈黄色油状物的 4-庚基-2-甲基苯甲酸甲酯 (30g, 86.8%)。

[0644] 步骤3: 向 4-庚基-2-甲基苯甲酸甲酯 (30g, 121mmol) 在 MeOH/H<sub>2</sub>O (300mL, v/v=1:1) 中的溶液中添加氢氧化钠 (14.5g, 363mmol)。将反应混合物在 80℃ 下搅拌 2h。将反应在 20℃ 下冷却, 并添加盐酸 (1.0M) 直至 pH=3-4。将混合物用乙酸乙酯 (3×200mL) 萃取。将合并的萃取物用盐水 (2×500mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 并过滤。浓缩滤液, 得到呈黄色油状物的 4-庚基-2-甲基苯甲酸 (24g, 84.8%)。LCMS (方法 5-95AB, ESI): t<sub>R</sub>=1.030min, [M+H]<sup>+</sup>=235.0。



[0646] 化合物101的合成

[0647] 步骤4:对化合物101-I (9.0g, 9.9mmol) 和4'-丁基-[1,1'-联苯基]-4-甲酸 (2.42g, 10.4mmol) 施加HATU偶联方法 (实施例5), 得到呈白色固体的化合物101-M (9.1g, 产率82%)。

[0648] 步骤5:描述了酯经氢氧化锂水解为酸, 并将其称为通用方法5。在0℃下, 向化合物101-M (17.5g, 15.5mmol) 在THF/H<sub>2</sub>O (40mL, 1:1) 中的溶液中添加LiOH一水合物 (13mg, 31mmol)。使混合物逐渐升温至室温, 并搅拌1h。减压去除大部分THF, 并将所得混合物用饱和柠檬酸调节为pH=2, 将其进一步用DCM (50mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并浓缩, 得到呈白色固体的化合物101-N (17g, 产率98.4%)。LCMS (方法5-95AB, ESI): t<sub>R</sub>=0.989min, [M+H]<sup>+</sup>=1116.7。

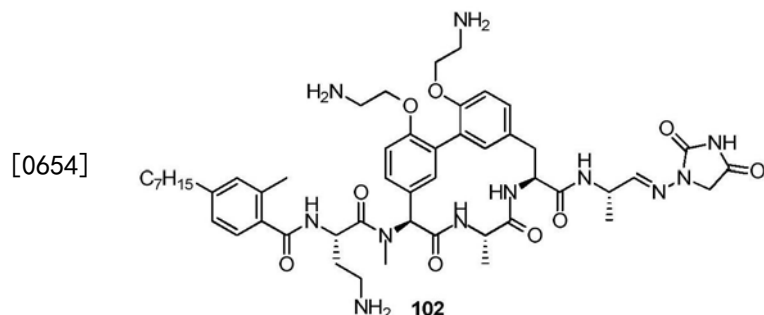
[0649] 步骤6:对化合物101-N (100mg, 0.09mmol) 氨基乙醇 (16.4mg, 0.27mmol) 施加HATU偶联 (实施例4), 得到呈白色固体的化合物101-O (75mg, 产率72.2%)。

[0650] 步骤7:戴斯-马丁氧化剂氧化。向化合物101-O (75mg, 0.06mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中分批添加DMP (276mg, 0.65mmol), 并将混合物在室温下搅拌30h。去除挥发物, 并将残余物用EtOAc (50mL) 吸收, 将其用盐水 (50mL x 2) 洗涤。有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 浓缩, 并将粗品通过制备型TLC纯化, 得到呈白色固体的化合物101-P (50mg, 产率66.8%)。LCMS (方法5-95AB, ESI): t<sub>R</sub>=1.098, [M+H]<sup>+</sup>=1158.2。

[0651] 步骤8:向化合物101-P (40mg, 0.03mmol) 在原甲酸三甲酯 (2mL) 中的溶液中添加1-氨基乙内酰脲·HCl (6.3mg, 0.04mmol) 和DIPEA (4.9mg, 0.04mmol), 并将混合物在室温下搅拌30h。浓缩挥发物, 并将残余物用EtOAc (10mL) 吸收, 将其用盐水 (10mL x 2) 洗涤。有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 浓缩, 并将残余物通过制备型TLC纯化, 得到呈白色固体的化合物101-Q (20mg, 产率46.1%)。LCMS (方法5-95AB, ESI): t<sub>R</sub>=1.078, [M+H]<sup>+</sup>=1255.1。

[0652] 步骤9:将化合物101-Q (18mg, 0.014mmol) 在含5% TFA的1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇 (HFIP) (1mL) 中的溶液搅拌直至完全去除Boc保护基团。HPLC纯化得到作为甲酸盐的化合物101 (8mg, 产率52%)。LCMS (方法5-95AB, ESI): t<sub>R</sub>=0.748, [M+H]<sup>+</sup>=955.0。

[0653] 实施例7:化合物102的合成

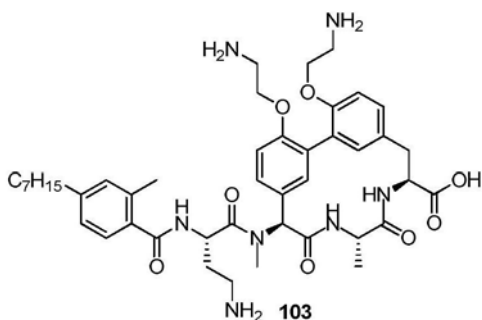


[0655] 使用实施例6中的方法, 由化合物101-N和(S)-2-氨基丙烷-1-醇制备化合物102。LCMS (方法5-95AB, ESI): t<sub>R</sub>=0.748, [M+H]<sup>+</sup>=968.7;

[0656] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ8.49 (brs, 1H, HCOOH), 7.36-7.34 (m, 3H), 7.21-7.11 (m, 5H), 6.94-6.92 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.17-5.14 (m, 2H), 4.82-4.68 (m, 3H), 4.30-4.20 (m, 4H), 3.48-3.44 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 6H), 2.95 (s, 3H), 2.64 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.35-2.14 (m, 3H), 1.65-1.63 (m, 2H), 1.40-1.32 (m, 13H), 0.94 (t, J=6.8Hz, 3H)。

[0657] 实施例8:化合物103的合成

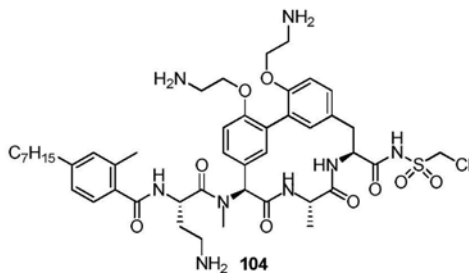
[0658]



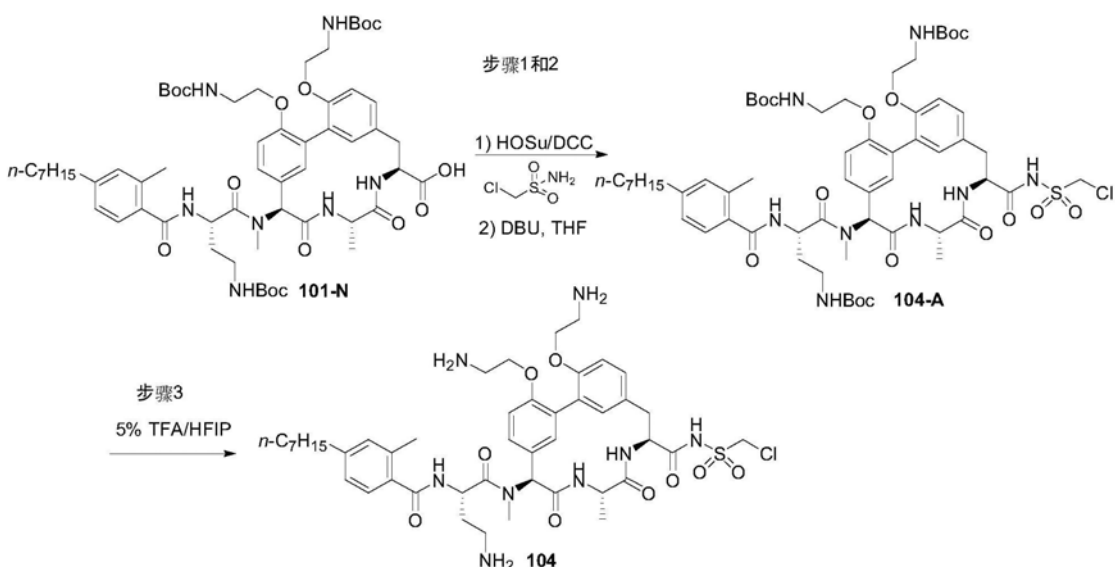
[0659] 利用实施例6中的TFA/HFIP水解法,由化合物101-N制备化合物103(甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB,ESI):  $t_R=0.742$ ,  $[M+H]^+=816.5$ ;

[0660] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.31-7.16 (m, 2H), 7.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.99 (brs, 1H), 6.98-6.92 (m, 2H), 6.74 (brs, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.15-5.11 (m, 1H), 4.80-4.78 (m, 1H), 4.46-4.44 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 4H), 3.39-3.13 (m, 2H), 3.06-2.90 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.70-2.53 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.28-2.06 (m, 4H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.45-1.31 (m, 11H), 0.92 (t, J=6.8Hz, 3H)。

[0661] 实施例9:化合物104的合成



[0662]



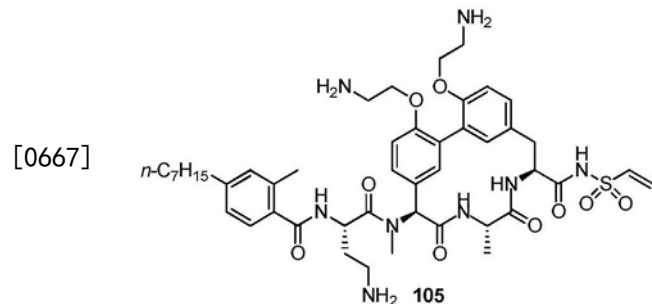
[0663] 步骤1:向化合物101-N (50mg, 0.04mmol) 在THF (5mL) 中的搅拌溶液中添加N-羟基琥珀酰亚胺(HOSu) (15.5mg, 0.13mmol) 和DCC (27.7mg, 0.13mmol), 并将混合物在室温下搅拌2h。LCMS显示反应完成。去除挥发物,得到直接使用的粗品。

[0664] 步骤2:向氯甲烷磺酰胺 (12.8mg, 0.10mmol) 在THF (3mL) 中的搅拌溶液中添加DBU (25.1mg, 0.16mmol), 并将混合物在室温下搅拌0.5h, 然后添加来自前一反应的化合物。将

所得混合物在室温下再搅拌1h。之后,去除挥发物,并将残余物用EtOAc (5mL) 吸收,将其用盐水 (5mL x 3) 洗涤。浓缩有机层,并将残余物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的化合物104-A (17mg,产率36%)。LCMS (方法5-95AB,ESI) :  $t_R=1.127$ ,  $[M+H]^+=1249.5$ 。

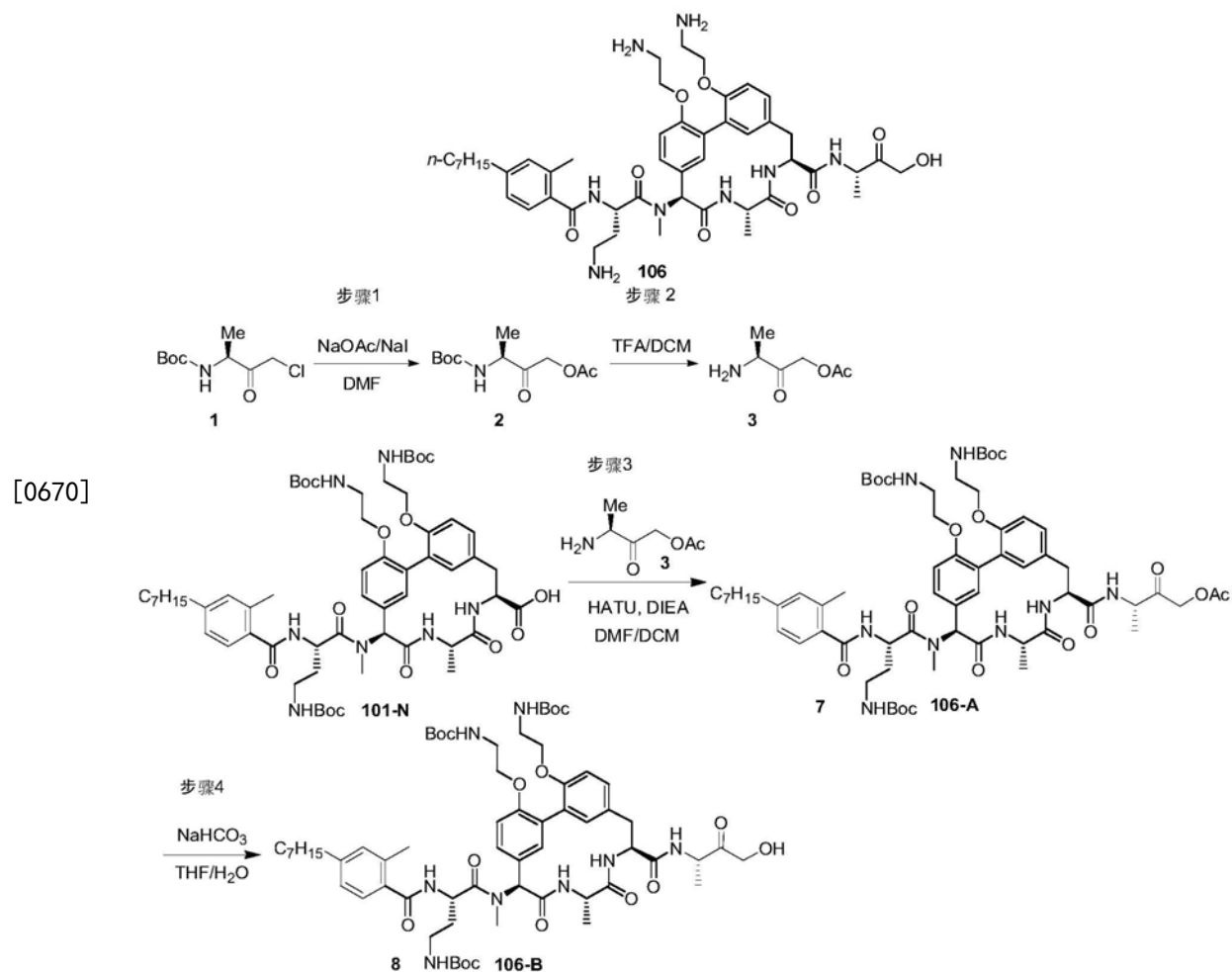
[0665] 利用实施例6中的TFA/HFIP方法,制备呈白色固体的化合物104(甲酸盐),产率为38%。LCMS (方法5-95AB,ESI) :  $t_R=0.761$ ,  $[M+H]^+=927.9$ 。

[0666] 实施例10:化合物105的合成



[0668] 利用实施例9中的方法,制备呈白色固体的化合物105(甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB,ESI) :  $t_R=0.754$ ,  $[M+H]^+=905.4$ 。

[0669] 实施例11:化合物106的合成



[0671] 步骤1:向(S)-(4-氯-3-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(500.0mg,2.26mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的溶液中添加乙酸钠(277.5mg,3.38mmol)和碘化钠(405.7mg,

2.71mmol),并在30℃下搅拌16h。添加碎冰,并通过过滤收集所得白色固体,并真空干燥,得到呈白色固体的(S)-3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氧代丁基乙酸酯(240mg,产率43.4%)。

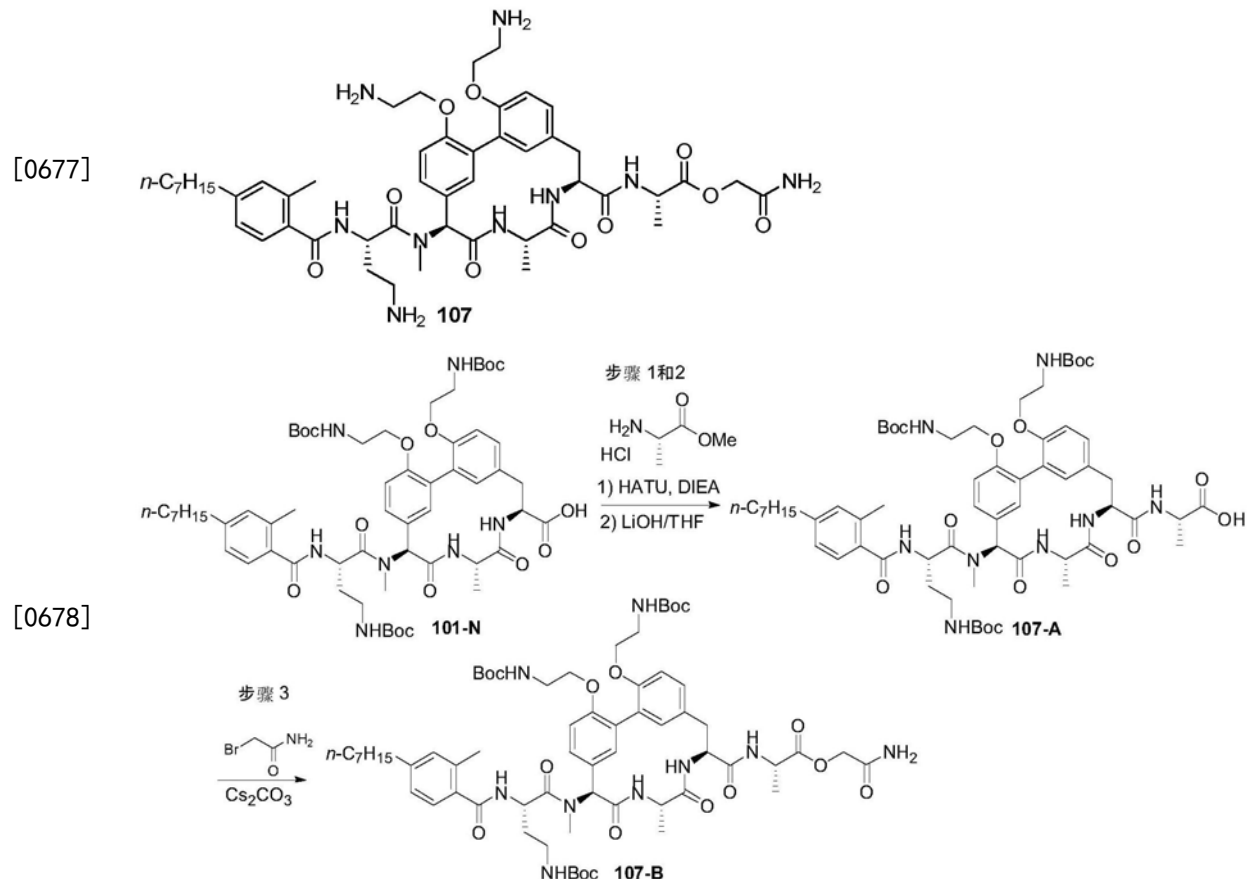
[0672] 步骤2:向(S)-3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氧代丁基乙酸酯(240mg,0.98mmol)在二氯甲烷(1.5mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.46mL,6.17mmol)。将反应在30℃下搅拌2h,并浓缩,得到呈无色油状物的粗化合物3(140mg,产率98.6%),其无需纯化而直接用于下一步。

[0673] 步骤3:使用标准HATU方法(实施例5)处理化合物101-N,得到化合物106-A。

[0674] 步骤4:向化合物106-A(270.0mg,0.22mmol)在四氢呋喃(3mL)中的溶液中添加碳酸氢钠(54.7mg,0.65mmol)的水(1mL)溶液,并在30℃下搅拌16h。将反应用水(10mL)猝灭,并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL x 3)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并浓缩,得到呈白色固体的化合物106-B(240mg,产率92%)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=1.090\text{min}$ , $[M+Na]^+=1223.7$ 。

[0675] 利用实施例6中的TFA/HFIP水解法,制备呈白色固体的化合物106(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.743\text{min}$ , $[M+H]^+=901.5$ 。

[0676] 实施例12:化合物107的合成

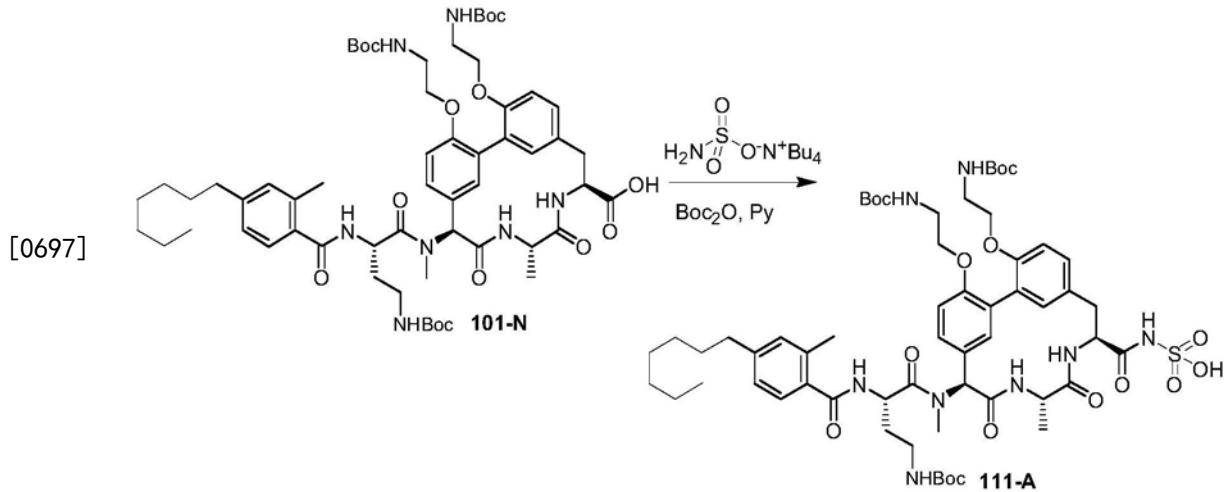


[0679] 步骤1和2:从化合物101-N开始,通过HATU与(S)-2-氨基丙酸甲酯盐酸盐偶联(实施例5)以及LiOH酯水解(实施例6)得到化合物107-A。

[0680] 步骤3:向化合物107-A(40mg,0.03mmol)在DMF(1mL)中的搅拌溶液中添加2-溴乙酰胺(9.3mg,0.07mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(22mg,0.07mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。向反应中添加EtOAc(10mL),将其依次用H<sub>2</sub>O和盐水洗涤(每次10mL)。有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,浓缩,并将残



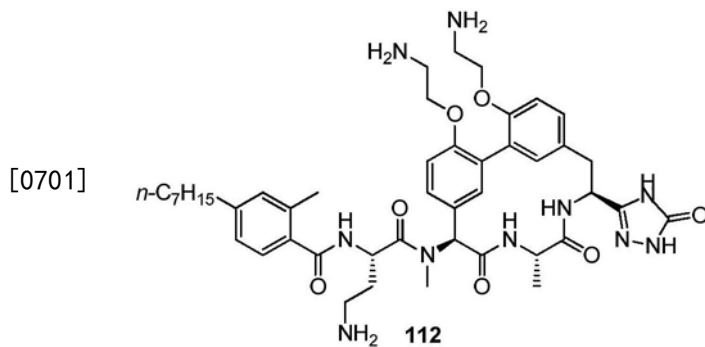


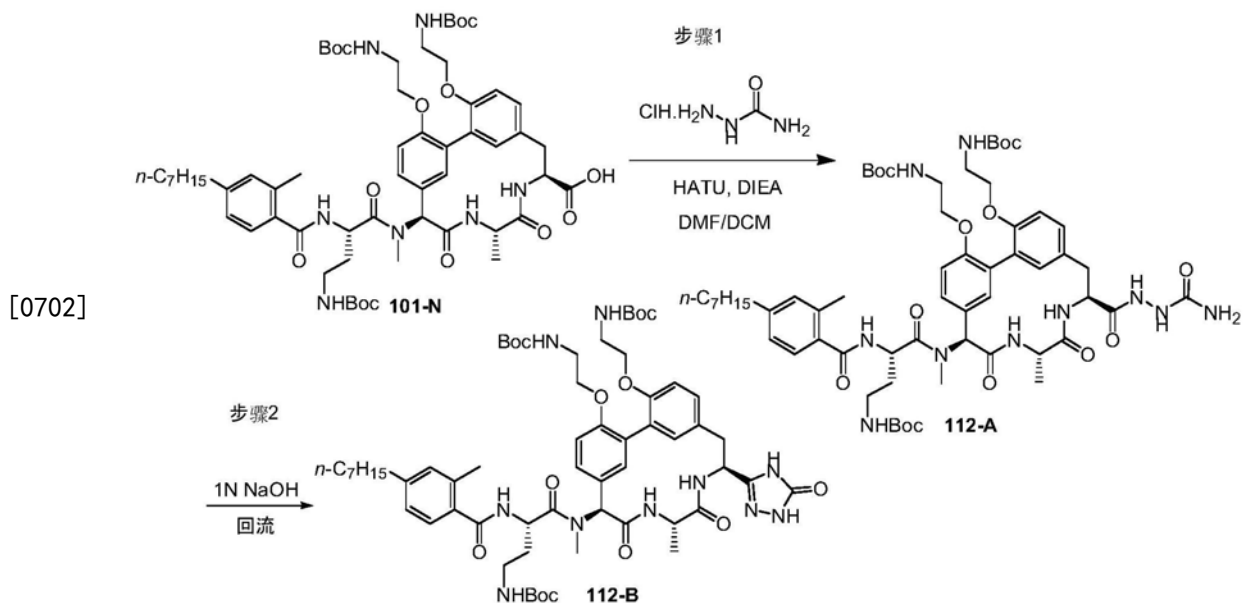


[0698] 向四丁基氢氧化铵 (29.3mg, 0.11mmol) 和氨基磺酸 (11.0mg, 0.11mmol) 在吡啶 (0.2mL) 中的混合物中添加化合物101-N (70.0mg, 0.06mmol)。将混合物在25℃下搅拌10分钟, 并再次缓慢添加吡啶 (0.3mL) 中的四丁基氢氧化铵 (29.3mg, 0.11mmol)。将混合物在25℃下搅拌16h, 并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC (在DCM中的9%甲醇,  $R_f=0.35$ ) 纯化, 得到呈淡黄色油状物的化合物111-A (25mg, 产率33.4%)。LCMS (方法5-95AB, ESI) :  $t_R=0.933\text{min}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+=1194.7$ 。

[0699] 使用实施例9中的TFA/TFIP Boc水解法制备呈白色固体的化合物111 (甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB, ESI) :  $t_R=0.768\text{min}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+=895.8$ 。

[0700] 实施例17: 化合物112的合成



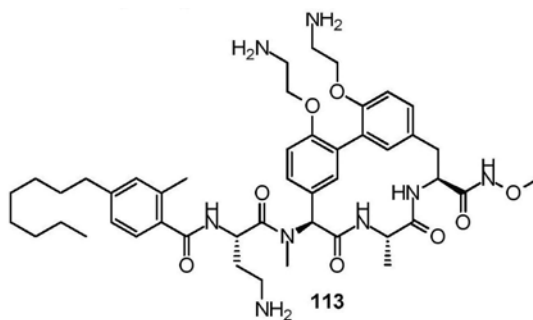


[0703] 步骤1:向化合物101-N(300.0mg,0.26mmol)、氨基脒盐酸盐(60.0mg,0.54mmol)和HATU(153.28mg,0.40mmol)在DCM(6mL)和N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的0℃搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(104.2mg,0.81mmol)。将反应在0℃至室温下搅拌12h,并减压去除DCM。将残余物倾入水(10mL)中,并用EtOAc(40mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL x 3)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在DCM中的12%MeOH,Rf=0.5)纯化,得到呈白色固体的化合物112-A(230mg,产率72.9%)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t<sub>R</sub>=0.955min,[M+H]<sup>+</sup>=1173.8。

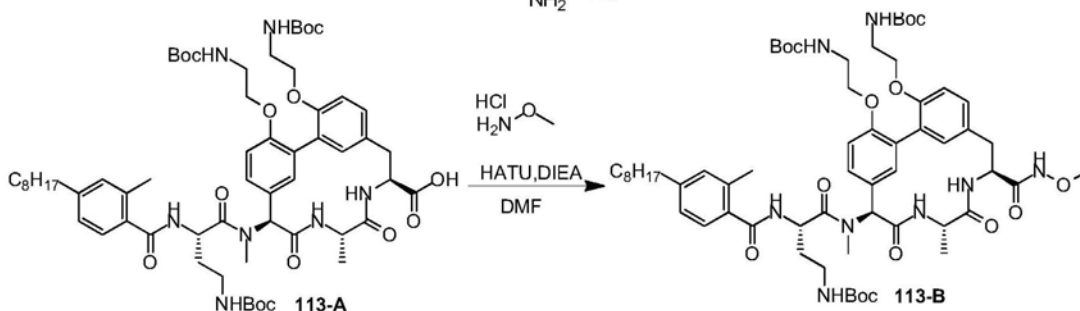
[0704] 步骤2:将化合物112-A(180.0mg,0.15mmol)在1N NaOH(36mL,36mmol)中的混合物在100℃下搅拌4h。反应完成后,将混合物冷却至室温,并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL x 3)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在DCM中的10%甲醇,Rf=0.22)纯化,得到呈白色固体的化合物112-B(75mg,产率42.3%)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t<sub>R</sub>=0.953min,[M+H]<sup>+</sup>=1155.7。

[0705] 使用实施例9中的TFA/TFIP Boc水解法,制备呈白色固体的化合物112(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t<sub>R</sub>=0.742min,[M+H]<sup>+</sup>=855.6。

[0706] 实施例18:化合物113的合成



[0707]



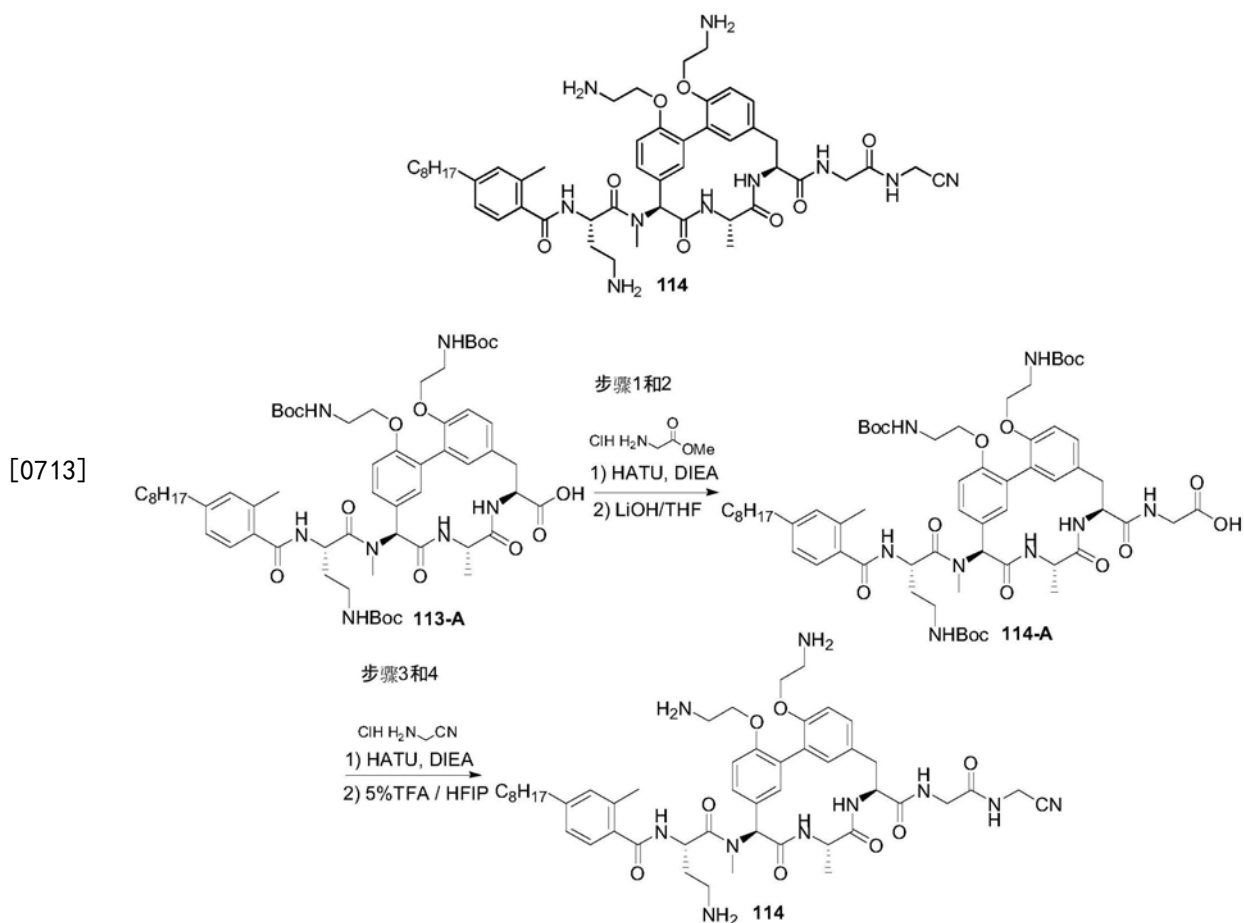
[0708] 利用实施例6中的方法制备化合物113-A,不同之处在于在酰胺偶联步骤中使用2-甲基-4-辛基苯甲酸。

[0709] 向化合物113-A (120mg, 0.11mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 和N,N-二异丙基乙胺 (0.19mL, 1.06mmol) 中的溶液中添加HATU (403.6mg, 1.06mmol)。将反应混合物在0°C下搅拌1h,并用水 (10mL) 稀释。过滤混合物,并将滤饼溶解于甲醇 (10mL) 中。浓缩该溶液,并将残余物通过制备型TLC (在二氯甲烷中的5%甲醇) 纯化,得到呈白色固体的化合物113-B (70mg, 0.06mmol, 产率56.9%)。LCMS (5-95AB\_1.5

[0710] min\_ELSD):  $t_R = 1.152\text{min}$ ,  $[M+Na]^+ 1181.7$ 。

[0711] 利用实施例9中的TFA/TFIP Boc水解法制备呈白色固体的化合物113 (甲酸盐), 产率为25%。LCMS (5-95AB\_1.5min\_ELSD):  $t_R = 0.782\text{min}$ ,  $[M+H]^+ = 859.4$ 。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.95 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.38 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.30-7.16 (m, 2H), 7.16-7.05 (m, 3H), 6.90-6.75 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.15-5.10 (m, 1H), 4.85-4.70 (m, 2H), 4.40-4.20 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.45-3.30 (m, 2H), 3.25-3.10 (m, 6H), 2.91 (s, 3H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 13H), 0.95-0.85 (m, 3H)。

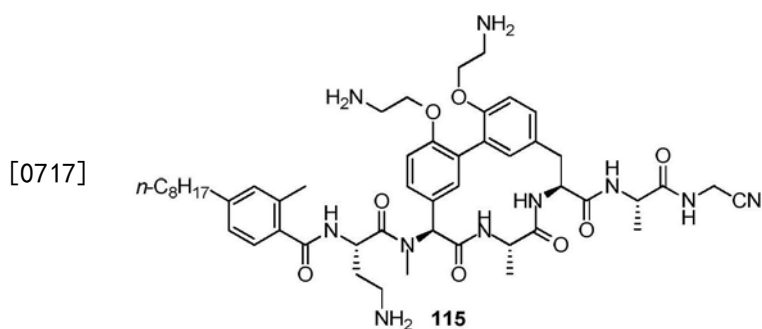
[0712] 实施例19: 化合物114的合成



[0714] 步骤1和2:从化合物113-A(实施例18)开始,通过HATU与2-氨基乙酸甲酯偶联(实施例5)和LiOH酯水解(实施例6)得到化合物114-A。

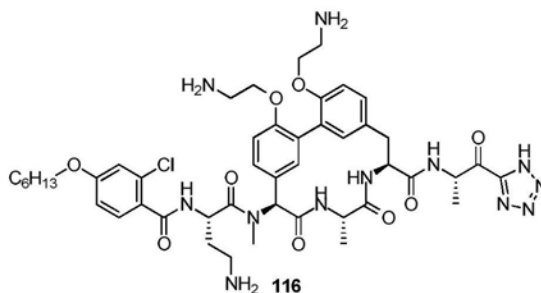
[0715] 步骤3和4:从化合物114-A开始,通过HATU与2-氨基乙腈盐酸盐偶联(实施例5)并且用TFA/HFIP进行全面Boc脱保护(实施例6)得到呈白色固体的化合物114(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.651$ , $[\text{M}+\text{H}]^+=925.5$ 。

[0716] 实施例20:化合物115的合成

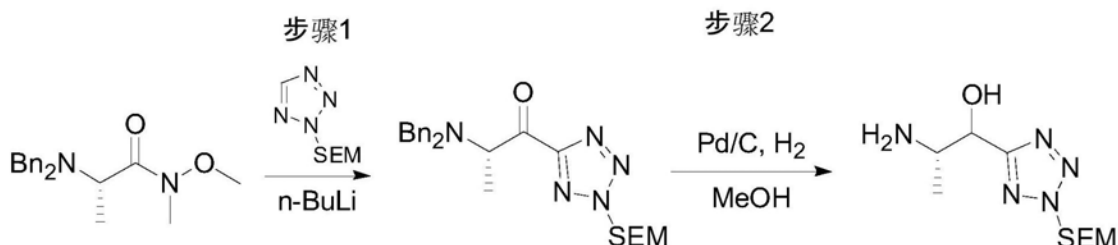


[0718] 利用实施例19中的方法,由化合物107-A和2-氨基乙腈盐酸盐制备呈白色固体的化合物115(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.649$ , $[\text{M}+\text{H}]^+=939.6$ 。

[0719] 实施例21:化合物116的合成



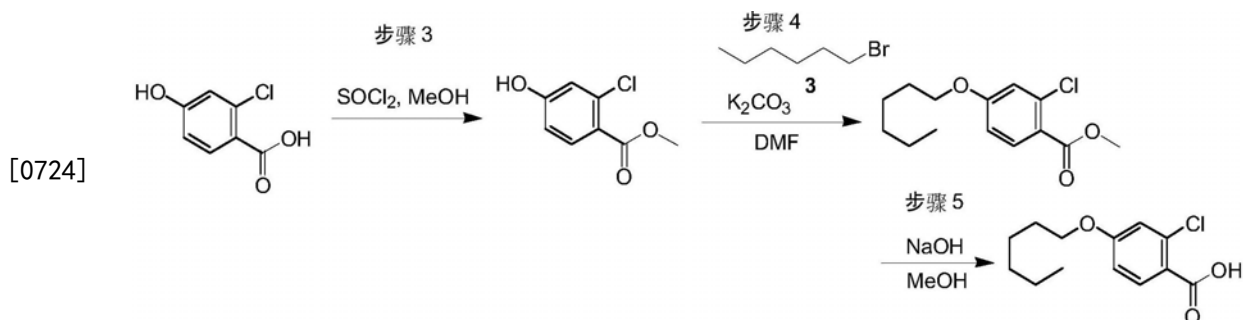
[0720]



[0721] (2S)-2-氨基-1-(2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑-5-基)丙烷-1-醇的合成

[0722] 步骤1: 在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下,向2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑(10g, 50.1mmol)在THF(200mL)中的搅拌溶液中滴加在正己烷中的2.5M n-BuLi(21.7mL)。将混合物在相同温度下搅拌30min。在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下,向(S)-2-(二苄基氨基)-N-甲氧基-N-甲基丙酰胺(13g, 41.8mmol)在100mL THF中的搅拌溶液中添加上述溶液,并在2小时内使所得混合物缓慢达到室温。然后通过加入饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液(100mL)猝灭混合物,将其用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,并浓缩。将残余物用急骤柱(在石油醚中的0-25%EtOAc)纯化,得到呈淡黄色油状物的(S)-2-(二苄基氨基)-1-(2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑-5-基)丙烷-1-酮(18.1g,产率95.9%)。

[0723] 步骤2:将标准氢化条件(Pd/C, 1atm  $\text{H}_2$ , 实施例4)施加于(S)-2-(二苄基氨基)-1-(2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑-5-基)丙烷-1-酮(18.1, 40.1mmol),经HPLC纯化后,得到呈无色油状物的(2S)-2-氨基-1-(2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑-5-基)丙烷-1-醇(6.5g,产率59.3%)。



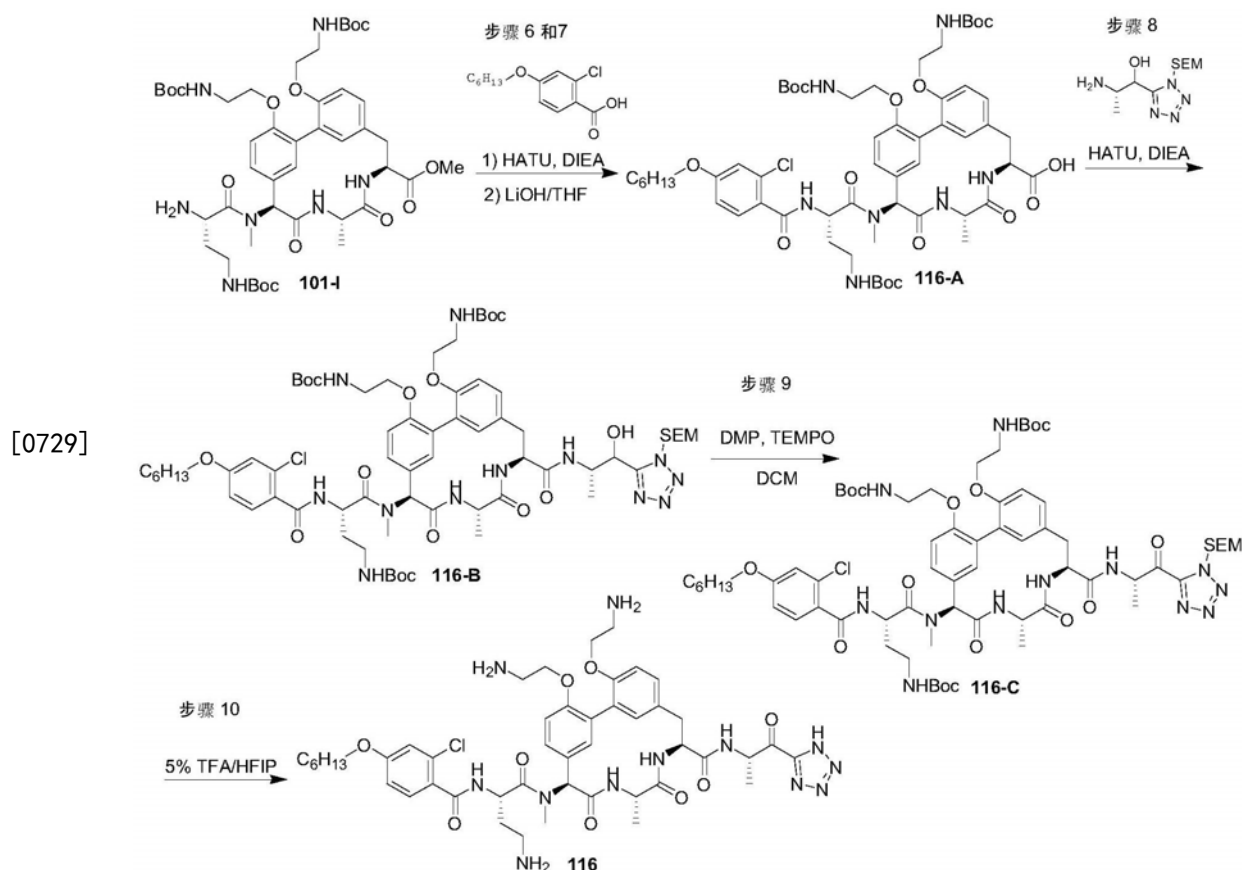
[0724]

[0725] 2-氯-4-(己基氧基)苯甲酸的合成

[0726] 步骤3: 在 $0^{\circ}\text{C}$ 下,向2-氯-4-羟基苯甲酸(200.0mg, 1.16mmol)在甲醇(5mL)中的溶液中滴加亚硫酸氯(413.6mg, 3.48mmol)。将反应混合物在 $70^{\circ}\text{C}$ 下搅拌2h,并浓缩。将残余物用水(15mL)稀释,并用EtOAc(15mL x 2)萃取。将有机层合并,并用水(30mL x 2)和盐水(20mL)洗涤。将有机层分离,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,并浓缩,得到呈黄色固体的2-氯-4-羟基-苯甲酸甲酯(200mg,产率92.5%),其不经进一步纯化而直接使用。

[0727] 步骤4:向2-氯-4-羟基-苯甲酸甲酯(730mg,3.91mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中添加1-溴己烷(6.46g,39.1mmol)和碳酸钾(5.41g,39.12mmol)。将混合物在20℃下搅拌4h,用水(20mL)稀释,并用EtOAc(20mL x 2)萃取。将有机层合并,并用水(40mL x 4)和盐水(20mL)洗涤。将有机层分离,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油醚中的5%EtOAc)纯化,得到呈黄色油状物的2-氯-4-(己基氧基)苯甲酸甲酯(800mg,产率75.5%)。

[0728] 步骤5:将2-氯-4-(己基氧基)苯甲酸甲酯(800mg,2.95mmol)如前所述(通用方法NaOH)进行水解,得到呈黄色固体的2-氯-4-(己基氧基)苯甲酸粗品(670mg,产率88.3%)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t<sub>R</sub>=0.926min,[M+H]<sup>+</sup>=256.9。



[0730] 步骤6和7:利用HATU偶联方法(实施例5),随后利用LiOH酯水解法(实施例6),由化合物101-I(实施例5)和2-氯-4-(己基氧基)苯甲酸制备化合物116-A。LCMS(方法5-95AB,ESI):t<sub>R</sub>=0.938min,[M+Na]<sup>+</sup>=1161.5。

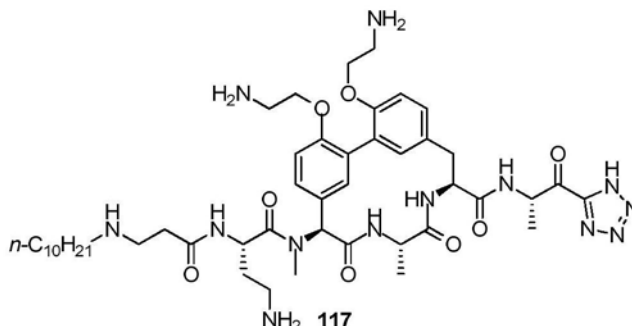
[0731] 步骤8:在0℃下,向化合物116-A(330mg,0.29mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加(2S)-2-氨基-1-(2-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑-5-基)丙烷-1-醇(317mg,1.16mmol)、HATU(220mg,0.58mmol)和DIPEA(201μL,1.16mmol)。在搅拌的同时使混合物升温至室温,并在相同温度下搅拌1小时。去除挥发物,并将残余物用EtOAc(50mL)吸收,将其用盐水(50mL x 3)洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的化合物116-B(300mg,产率74.3%)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t<sub>R</sub>=1.027min,[M+H]<sup>+</sup>=1393.6。

[0732] 步骤9:在0℃下,向化合物116-B(270mg,0.19mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加

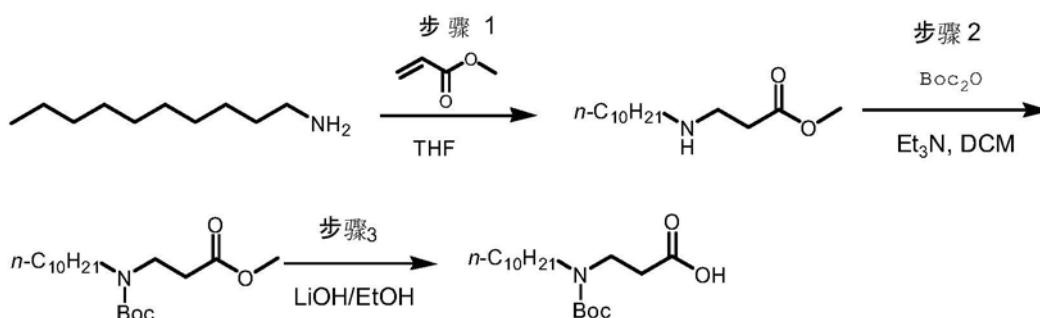
DMP (246mg, 0.58mmol) 和TEMPO (30mg, 0.19mmol)。在搅拌的同时使混合物升温至室温,并在相同温度下搅拌16h。向该混合物添加 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(2M, 20mL),将其用DCM(25mL x 3)萃取。有机层经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的化合物116-C(250mg, 产率92.7%)。LCMS(方法5-95AB, ESI):  $t_R=1.037\text{min}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+=1391.8$ 。

[0733] 步骤10:将5% TFA在HFIP (2.0mL) 和化合物116-C (230mg, 0.17mmol) 中的溶液在室温下搅拌16h。去除挥发物,并将残余物溶解于乙腈中,将其用固体 $\text{NaHCO}_3$ 中和。浓缩滤液,并通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的化合物116 (55mg, 产率33%)。LCMS(方法5-95AB, ESI):  $t_R=0.619\text{min}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+=963.5$ 。

[0734] 实施例22:化合物117的合成



[0735]



[0736] 步骤1:在 $0^\circ\text{C}$ 下向丙烯酸甲酯(2.2g, 26mmol)的THF(20mL)溶液中加入癸-1-胺(6g, 38mmol)的THF(20mL)溶液。将反应混合物在 $30^\circ\text{C}$ 下搅拌48h。将所得溶液浓缩,获得3-(癸基氨基)丙酸甲酯(6.4g)。

[0737] 步骤2:描述了胺的Boc保护。在 $0^\circ\text{C}$ 下向粗3-(癸基氨基)丙酸甲酯(6.4g, 15mmol)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (4g, 40mmol)在DCM(30mL)中的溶液中逐滴添加 $\text{Boc}_2\text{O}$ (5.7g, 26mmol)的DCM(20mL)溶液。然后使反应混合物逐渐升温至 $30^\circ\text{C}$ 并搅拌18h。反应完成后,添加 $\text{H}_2\text{O}$ (50mL),并用DCM(50mL x 2)进一步萃取所得水层。将合并的有机层浓缩,并将残余物通过硅胶柱(PE/EtOAc = 50/1~20/1)纯化,得到呈无色油的3-((叔丁氧羰基)(癸基)氨基)丙酸甲酯(6.5g, 73%)。

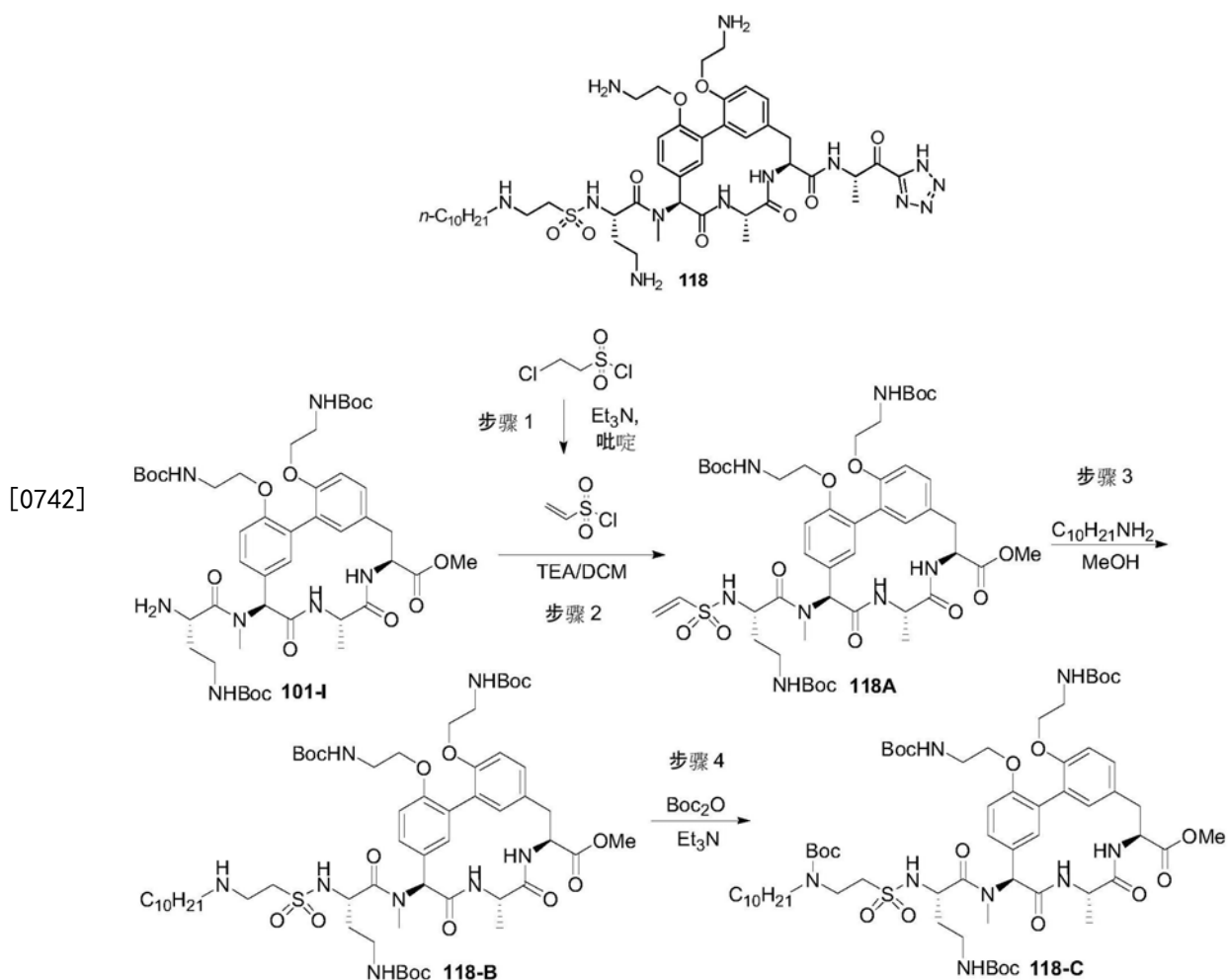
[0738] 步骤3:在 $0^\circ\text{C}$ 下向3-((叔丁氧羰基)(癸基)氨基)丙酸甲酯(8.2g, 23.9mmol, 粗品)的EtOH(40mL)溶液中加入 $\text{LiOH}$ (1.15g, 48mmol)的 $\text{H}_2\text{O}$ (20mL)溶液。然后使反应混合物逐渐升温至 $30^\circ\text{C}$ 并搅拌18h。反应完成后,减压除去EtOH。然后用6N HCl将剩余的水溶液调节至 $\text{pH}=2\sim 3$ ,随后用EtOAc(50mL x 3)萃取。合并的EtOAc层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,并浓缩,得到呈无色油的3-((叔丁氧羰基)(癸基)氨基)丙酸(7g, 88.6%)。

[0739]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 3.47-3.43(t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.19-3.15(t,  $J=7.2\text{Hz}$ ,

2H), 2.61 (brs, 2H), 1.51-1.39 (m, 11H), 1.24-1.22 (m, 14H), 0.88-0.84 (t, J=6.8Hz, 3H)。

[0740] 利用实施例6中的方法,使用3-((叔丁氧羰基)(癸基)氨基)丙酸,并利用实施例21中的方法,使用(2S)-2-氨基-1-(2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑-5-基)丙烷-1-醇,制备化合物117(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.696$ , $[M+H]^+=934.6$ ; $^1H$  NMR(400MHz,MeOH- $d_4$ ) $\delta$ 8.45 (brs, 2H), 7.29-7.15 (m, 2H), 7.13-7.00 (m, 2H), 6.86-6.76 (m, 1H), 6.65 (brs, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.51-5.35 (m, 2H), 4.82-4.76 (m, 2H), 4.31-3.99 (m, 4H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.28-3.14 (m, 4H), 3.13-2.96 (m, 5H), 2.87-2.72 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.18-2.00 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 3H), 1.55-1.46 (m, 3H), 1.45-1.18 (m, 16H), 0.89 (t, J=6.4Hz, 3H)。

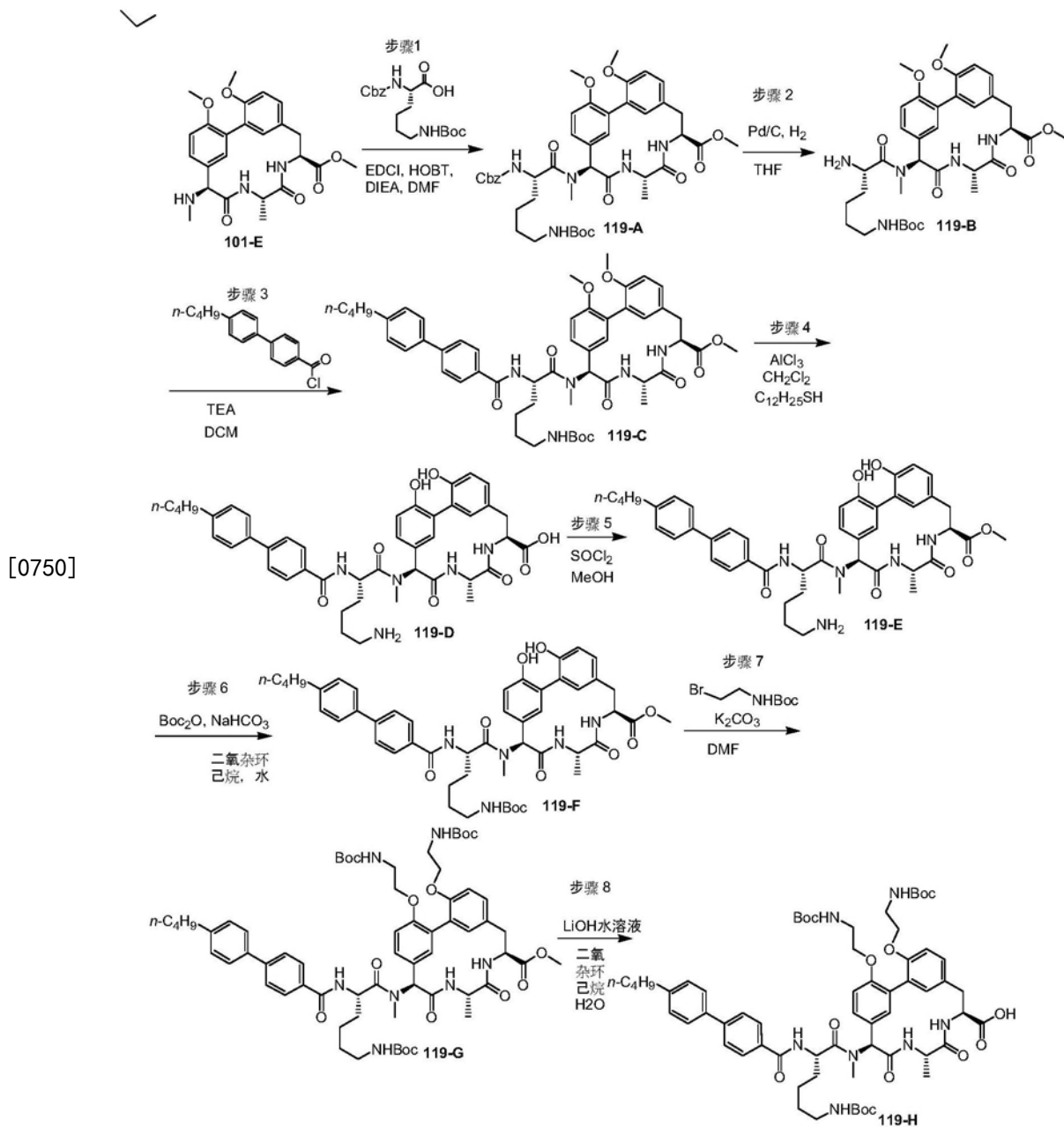
[0741] 实施例23:化合物118的合成



[0743] 步骤1: 在-78℃下,向2-氯乙烷磺酰氯(0.64mL, 6.1mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加吡啶(0.97g, 12.2mmol),并将所得混合物在相同温度下搅拌20min。之后,在搅拌的同时使反应升温至室温,并在相同温度下再搅拌20min。

[0744] 步骤3: 在0℃下,向化合物101-I(实施例5)(300mg, 0.33mmol)和Et<sub>3</sub>N(332mg, 3.28mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加上述溶液。使所得混合物升温至室温,并在相同温度下搅拌1h。之后,向反应中添加DCM(50mL),将其用饱和柠檬酸、饱和NaHCO<sub>3</sub>和盐水(每次50mL)洗涤。有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化,得到呈黄色固体的化合物118-A(250mg, 产率76%)。LCMS(5-95AB,ESI): $t_R=0.926$ , $M+Na^+=1026.7$ 。





[0751] 步骤1:向化合物101-E(800mg,1.76mmol)在DMF(15mL)中的溶液中添加(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-6-((叔丁氧羰基)氨基)己酸(735mg,1.93mmol)、3-[(E)-乙基偶氮]-N,N-二甲基-丙烷-1-胺盐酸盐(946.8mg,5.27mmol)、1-羟基苯并三唑(711.9mg,5.27mmol)和N,N-二异丙基乙胺(681mg,5.27mmol)。将混合物在30℃下搅拌16h。将混合物倾入水(30mL)中。将沉淀物过滤,用水洗涤,重新溶解于甲醇中,并浓缩,得到呈黄色固体的化合物119-A(1200mg,1.45mmol,产率83.5%)。

[0752] 步骤2:向化合物119-A(1200mg,1.47mmol)在甲醇(15mL)中的溶液中添加Pd/C(200.0mg,1.47mmol),并在氢气氛(50psi)下将混合物在30℃下搅拌16h。滤出催化剂,并浓缩滤液,得到呈白色固体的化合物119-B(900mg,产率81.6%)。LCMS(5-95AB\_1.5min\_1500):t<sub>R</sub>=0.782min,[M+H]<sup>+</sup>684.4。

[0753] 步骤3:本实施例描述了酰氯与胺的偶联。将4-(4-丁基苯基)苯甲酸(200mg,0.79mmol)在亚硫酸酐(5.0mL)中的混合物在60℃下搅拌16h。将溶液浓缩,并溶解于二氯甲

烷(2mL)中。向化合物119-B(500mg,0.73mmol)和三乙胺(74mg,0.73mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液中添加4-(4-丁基苯基)苯甲酰氯在二氯甲烷中的上述溶液。将反应混合物在25℃下搅拌3h。将反应浓缩至干,并将残余物通过急骤柱色谱法(用甲醇中的5%二氯甲烷洗脱)纯化。浓缩所需级分,得到呈白色固体的化合物119-C(650mg,产率96.6%)。LCMS(5-95AB/1.5min): $t_R=0.951\text{min}$ , $[M+H]^+=921.4$ 。或者,可使用实施例4中的通用方法HATU条件,使用4'-丁基-[1,1'-联苯基]-4-甲酸进行该偶联反应。

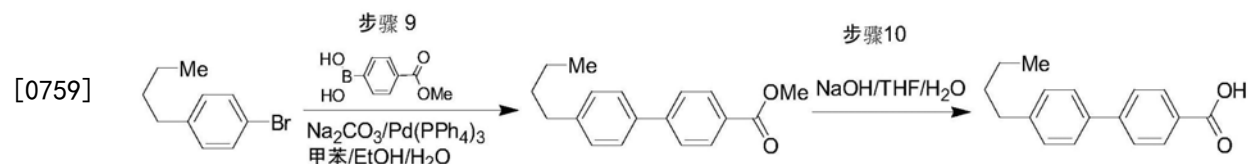
[0754] 步骤4:将氯化铝(2.8g,21.19mmol)和1-十二烷硫醇(4.3g,21.19mmol)在二氯甲烷(12mL)中的混合物在26℃下搅拌5min,然后冷却至0℃。然后缓慢添加化合物119-C(650mg,0.71mmol)。将溶液在26℃下搅拌2h。将溶液用1N盐酸猝灭,并过滤。干燥滤饼,得到呈白色固体的化合物119-D粗品。LCMS(5-95AB/1.5min): $t_R=0.828\text{min}$ , $[M+H]^+=778.4$ 。

[0755] 步骤5:将化合物119-D(500mg,0.64mmol)和亚硫酸酐(229mg,1.93mmol)在甲醇(10mL)中的溶液在60℃下搅拌1h。浓缩溶液,得到呈黄色固体的化合物119-E(500mg,产率98.2%)。LCMS(5-95AB/1.5min): $t_R=0.856\text{min}$ , $[M+H]^+=792.8$ 。

[0756] 步骤:向化合物119-E(500mg,0.63mmol)和碳酸氢钠(10.6mg,0.13mmol)在1,4-二氧杂环己烷(6mL)和水(2mL)中的溶液中添加二碳酸二叔丁酯(138mg,0.63mmol)。将反应浓缩至干,并将残余物在乙酸乙酯(50mL)中吸收,用水(20mL x 2)、盐水(10mL)洗涤,干燥(硫酸钠),并浓缩。将粗产物通过急骤柱色谱法(用甲醇中的5%二氯甲烷洗脱)纯化,得到呈白色固体的化合物119-F(500mg,产率88.8%)。LCMS(5-95AB/1.5min): $t_R=1.048\text{min}$ , $[M+H]^+=892.4$ 。

[0757] 步骤7:将化合物119-F(500mg,0.56mmol)、2-溴乙基氨基甲酸叔丁酯(1.25g,5.61mmol)和碳酸钾(2.32g,16.82mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的混合物在26℃下搅拌96h。将反应用冰水(5mL)猝灭,并将混合物在乙酸乙酯(20mL)中吸收。将有机层用水(20mL x 2)和盐水(10mL)洗涤,干燥(硫酸钠),并浓缩。将粗品通过急骤柱色谱法(用乙酸乙酯洗脱)纯化。浓缩所需级分,得到呈无色油状物的化合物119-G(450mg,产率68.1%)。LCMS(5-95AB/1.5min): $t_R=0.995\text{min}$ , $[M+H]^+=1179.0$ 。

[0758] 步骤8:将化合物119-G(80mg,0.07mmol)和氢氧化锂水合物水溶液(0.41mL,0.2mmol,0.5M)在1,4-二氧杂环己烷(2mL)和水(1mL)中的混合物在26℃下搅拌2h。将溶液用5%硫酸氢钾水溶液猝灭,至pH=6,并将混合物在乙酸乙酯(20mL)中吸收。将有机溶液用水(20mL x 2)和盐水(10mL)洗涤,干燥(硫酸钠),并浓缩,得到呈白色固体的化合物119-H(50mg,产率63.2%)。LCMS(5-95AB/1.5min): $t_R=1.103\text{min}$ , $[M+H]^+=1164.9$ 。



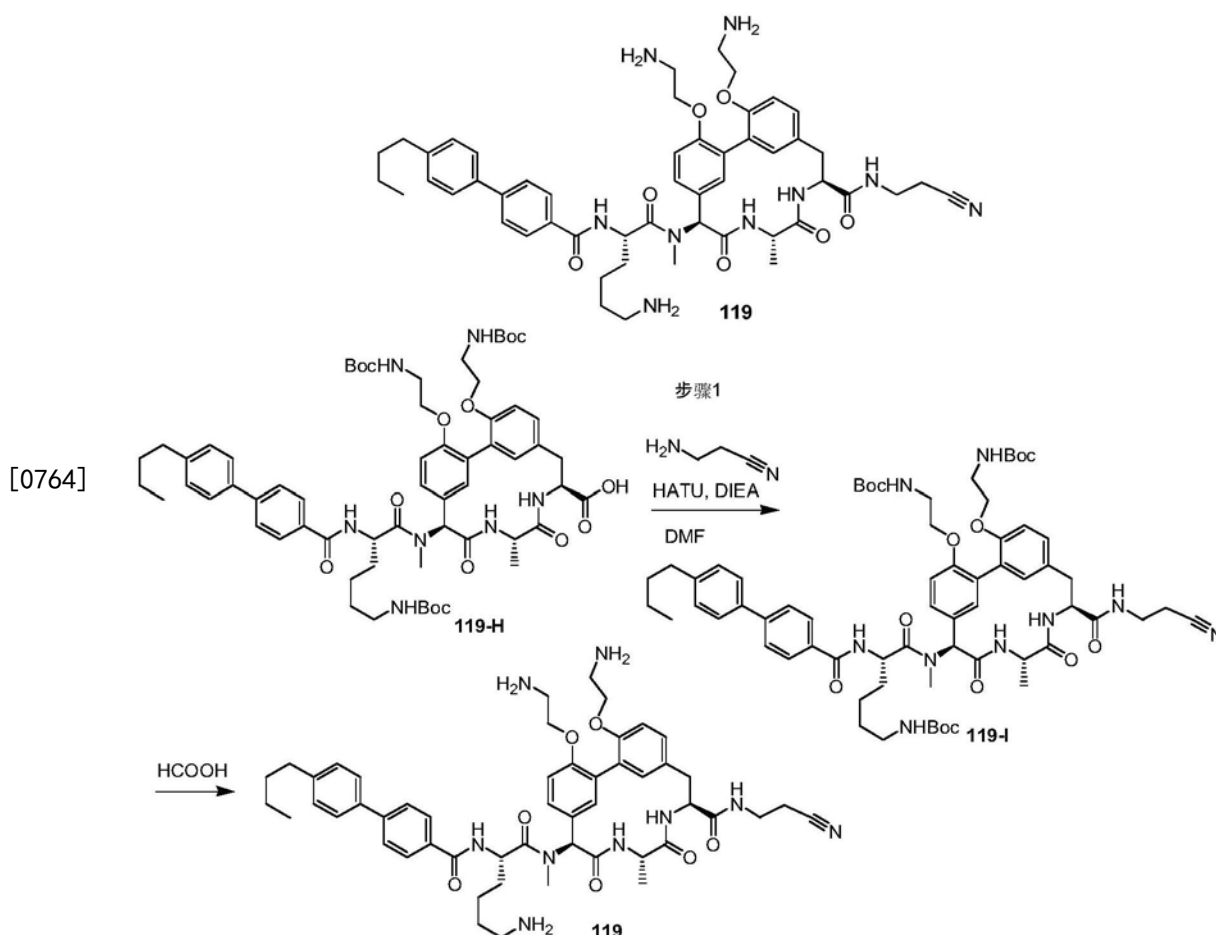
[0760] 4'-丁基-[1,1'-联苯基]-4-甲酸的合成

[0761] 步骤9:将1-溴-4-正丁基苯(100g,0.472mol)、4-(甲氧羰基)苯基硼酸(82.0g,0.46mol)、2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (150g,1.42mol)在甲苯/EtOH(900mL/300mL)中的溶液用 $\text{N}_2$ 脱气三次,然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (27.2g,23.6mmol)。所得混合物用 $\text{N}_2$ 脱气三次,然后加热至回流5小时。在TLC显示反应完成后,在真空下除去甲苯和EtOH。用EA萃取残余物(x 3)。合并的有机层用

盐水洗涤,并经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。除去溶剂以得到粗产物。该粗产物通过硅胶柱色谱法(用PE、PE:EA (150:1)洗脱)纯化。除去溶剂得到呈白色固体的4'-丁基-[1,1'-联苯基]-4-甲酸甲酯(105g,86.0%)。

[0762] 步骤10:将4'-丁基-[1,1'-联苯基]-4-甲酸甲酯(89.0g,0.332mol)、NaOH(26.6g,0.664mol)在THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (500mL/100mL)中的混合物加热至回流过夜。在TLC显示反应完成后,除去THF。用2N HCl溶液将残余物调节至pH约为3-4。过滤所得混合物,将滤饼用水洗涤,干燥,得到呈白色固体的4'-丁基-[1,1'-联苯基]-4-甲酸(60.0g,71.1%)。

[0763] 实施例25:化合物119的合成

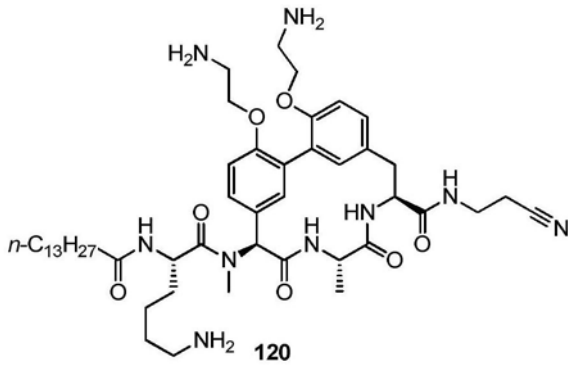


[0765] 向化合物119-H(40.0mg,0.03mmol)在DMF(3mL)中的溶液中添加3-氨基丙腈(3.6mg,0.05mmol)、HATU(39.2mg,0.1000mmol)和N,N-二异丙基乙胺(13.3mg,0.10mmol)。将反应在 $26^\circ\text{C}$ 下搅拌1h,并倾入水(3mL)中。将沉淀物过滤,并通过制备型TLC(在DCM中的5%甲醇, $R_f=0.5$ )纯化,得到呈白色固体的化合物119-I(28mg,0.023mmol,产率66.9%)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=1.111\text{min}$ , $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+=1117.6$ 。

[0766] 将化合物119-I(28.0mg,0.0230mmol)在甲酸(1mL)中的溶液在 $26^\circ\text{C}$ 下搅拌1h,并冻干。将残余物通过制备型HPLC(乙腈10-40%/0.2%甲酸水溶液)纯化,得到呈白色固体的化合物119(7mg,产率32.6%)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.754\text{min}$ , $[\text{M}+\text{H}]^+=916.5$ 。

[0767] 实施例26:化合物120的合成

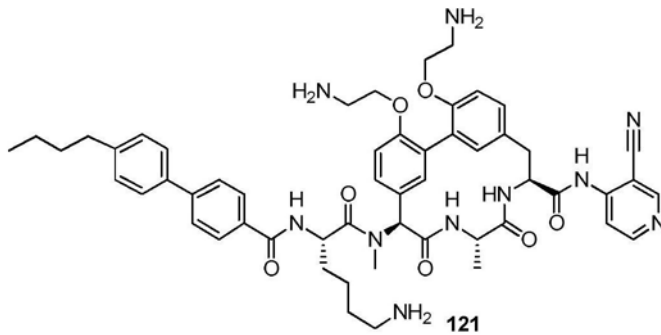
[0768]



[0769] 利用实施例24和实施例25中的方法,由3-氨基丙腈制备呈白色固体的化合物120(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.775\text{min}$ , $[M+H]^+=890.6$ 。

[0770] 实施例27:化合物121的合成

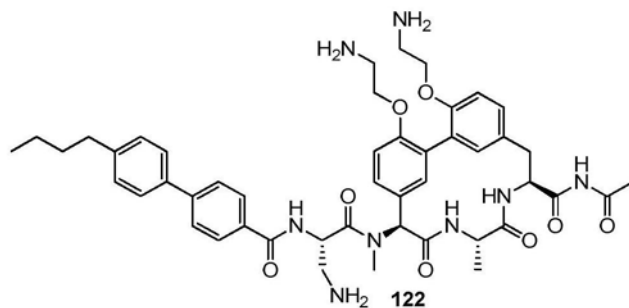
[0771]

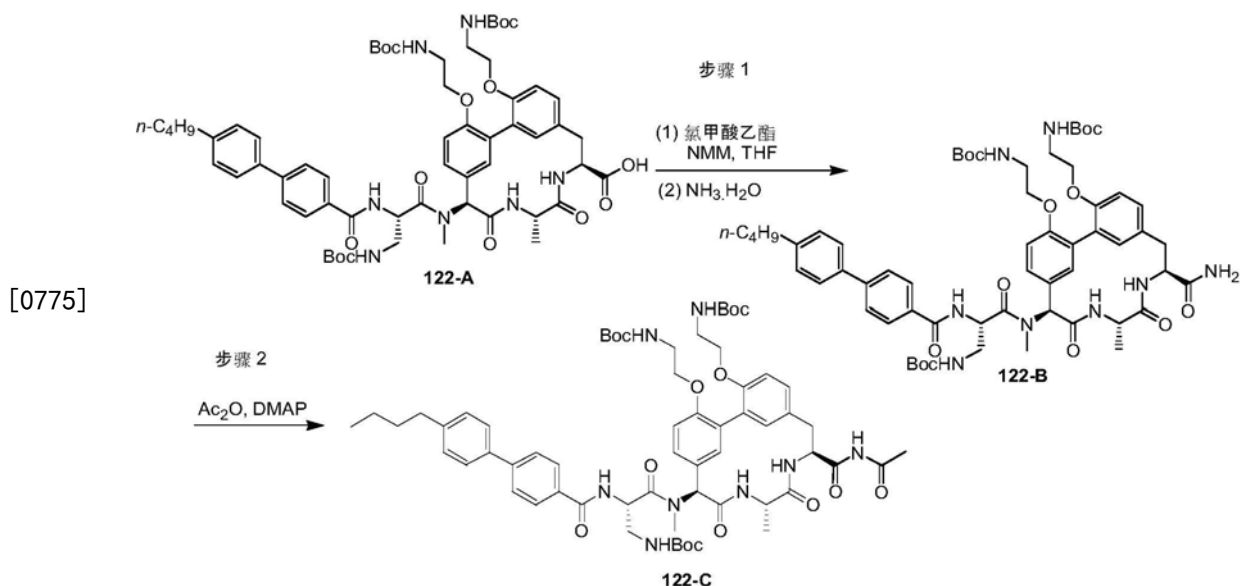


[0772] 使用HATU偶联(实施例5)与TFA/HFIP脱保护(实施例6),由化合物119-H(实施例24)和4-氨基吡啶-3-甲腈制备化合物121(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=965[M+H]^+$ 。

[0773] 实施例28:化合物122的合成

[0774]





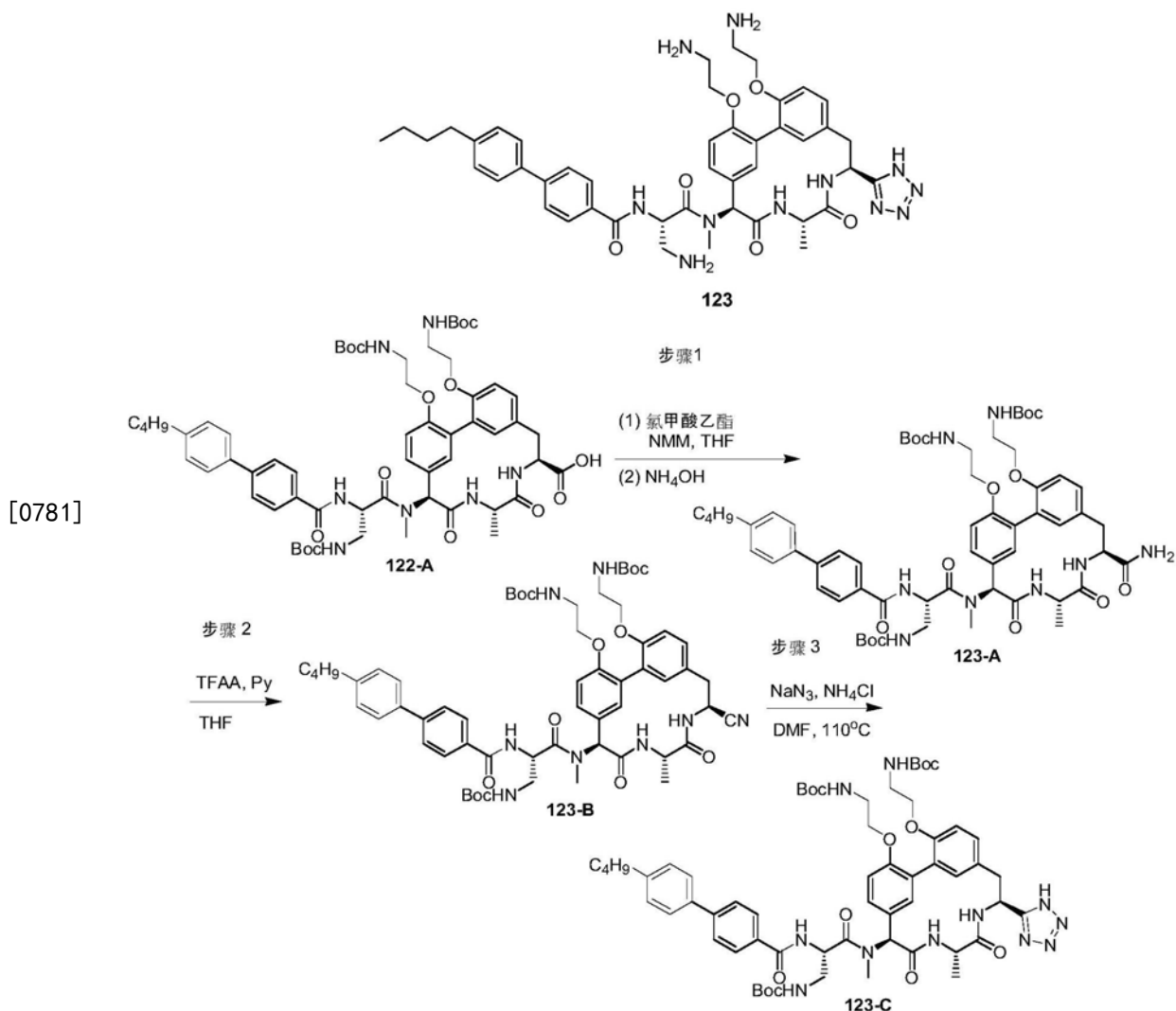
[0776] 使用实施例24中的方法,由(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸制备化合物122-A。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.941\text{min}$ , $[\text{M}+\text{H}]^+=1123.4$ 。

[0777] 步骤1:在 $0^\circ\text{C}$ 下,向化合物122-A(100mg,0.09mmol)和N-甲基吗啉(54.1mg,0.53mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中添加氯甲酸异丁酯(36.5mg,0.27mmol)。将该溶液在 $0^\circ\text{C}$ 下搅拌30min。然后添加氢氧化铵(867.5mg,8.91mmol)。将该溶液在 $0^\circ\text{C}$ 下搅拌30min,并用饱和氯化铵水溶液(10mL)和盐水(10mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(30mL)萃取。将有机层用水(30mL)洗涤,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在二氯甲烷中的5%甲醇)纯化,得到呈白色固体的化合物122-B(80mg,产率80.1%)。

[0778] 步骤2:将化合物122-B(50mg,0.04mmol)、乙酸酐(9.1mg,0.09mmol)和4-二甲基氨基吡啶(10.9mg,0.09mmol)在乙腈(3mL)中的混合物在 $60^\circ\text{C}$ 下搅拌16h,并浓缩。将残余物在乙酸乙酯(10mL)中吸收,并将有机溶液用水(10mL x 2)洗涤,然后用盐水(10mL)洗涤。将有机层分离,并干燥(硫酸钠),然后浓缩至干。然后将粗产物通过制备型TLC(在二氯甲烷中的5%甲醇)纯化,得到呈白色固体的化合物122-C(20mg,产率38.5%)。

[0779] 使用TFA/HFIP脱保护方法(实施例6),制备呈白色固体的化合物122(甲酸盐),产率为10%。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.655\text{min}$ , $[\text{M}+\text{Na}^+]=885.6$ 。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.49(s,3H),7.97(d, $J=8.4\text{Hz}$ ,2H),7.76(d, $J=8.4\text{Hz}$ ,2H),7.60(d, $J=8.0\text{Hz}$ ,2H),7.32-7.23(m,4H),7.21-7.06(m,2H),6.87(m,2H),6.27(s,1H),5.33-5.27(m,2H),4.82(m,1H),4.22-4.18(m,4H),3.47-3.31(m,2H),3.18-3.15(m,4H),3.14-3.08(m,2H),2.83-2.69(m,3H),2.68-2.66(m,2H),2.22(m,3H),1.69-1.63(m,2H),1.43-1.33(m,5H),0.97(t, $J=7.2\text{Hz}$ ,3H)。

[0780] 实施例29:化合物123的合成



[0782] 步骤1:在氮气氛围和 $-10^\circ\text{C}$ 下,将化合物122-A(实施例28)(200.0mg,0.18mmol)和氯甲酸乙酯(0.02mL,0.21mmol)在THF(10mL)中的溶液用N-甲基吗啉(27.0mg,0.27mmol)处理。将反应混合物在 $-10^\circ\text{C}$ 下搅拌30min。向上述溶液中添加氢氧化铵(62.6mg,1.78mmol),并升温至 $20^\circ\text{C}$  1小时。将反应混合物用水(10mL)稀释,并用乙酸乙酯(20mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并浓缩,得到化合物123-A粗品(200mg,0.18mmol)。化合物123-A不经进一步纯化而用于下一步。LCMS(方法5-95AB,ESI\_1.5min): $t_{\text{R}}=1.081\text{min}$ , $[\text{M}+\text{H}]^+=1121.5$ 。

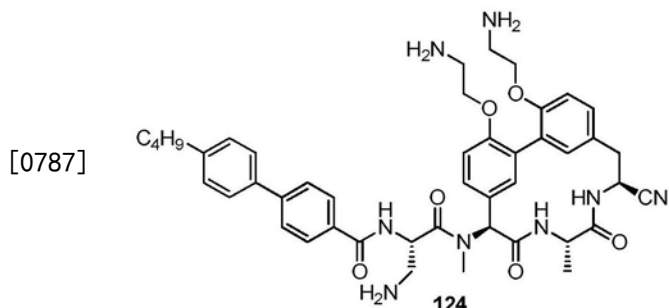
[0783] 步骤2:在 $10^\circ\text{C}$ 下,向化合物123-A(200.0mg,0.18mmol)和吡啶(42.3mg,0.54mmol)在THF(10mL)中的混合物中添加三氟乙酸酐(56.2mg,0.27mmol)。将所得混合物在 $-10^\circ\text{C}$ 下搅拌2小时。将反应混合物用5%硫酸氢钾(0.5mL)和水(5mL)猝灭,并用乙酸乙酯(15mL x3)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在二氯甲烷中的10%甲醇, $R_f=0.5$ )纯化,得到呈白色固体的化合物123-B(120mg,产率61%)。LCMS(5-95AB\_1.5min): $t_{\text{R}}=1.111\text{min}$ , $[\text{M}+\text{H}]^+=1103.7$ 。

[0784] 步骤3:在氮气氛围下,将化合物123-B(120.0mg,0.11mmol)、叠氮化钠(141.7mg,2.18mmol)和氯化铵(116.4mg,2.18mmol)在DMF(1mL)中的混合物在 $110^\circ\text{C}$ 下加热10小时。将反应混合物倾入水(20mL)中,并用乙酸乙酯(20mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水

(20mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 并浓缩, 得到呈棕色固体的化合物123-C粗品 (80mg, 产率 64.2%), 其不经进一步纯化而用于下一步。

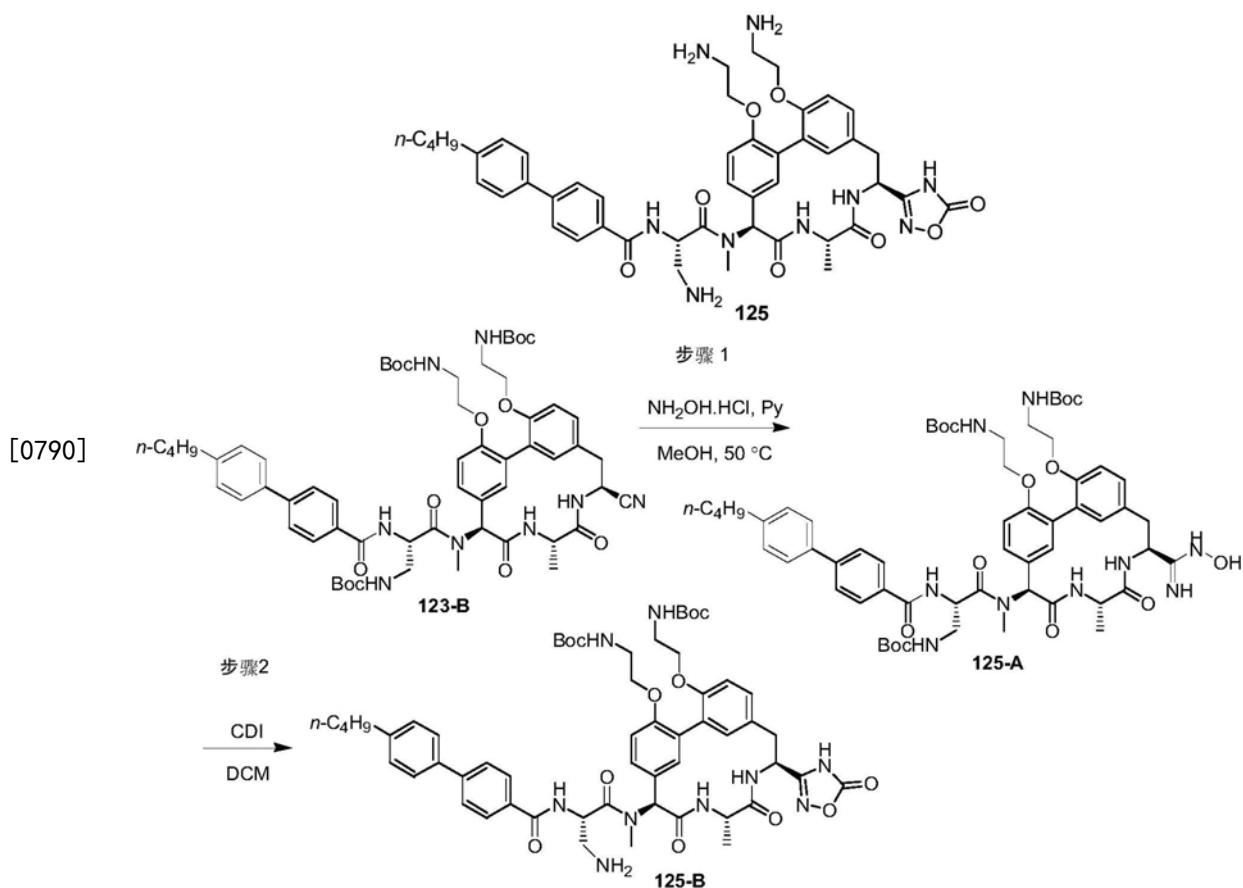
[0785] 使用甲酸Boc脱保护方法 (实施例25) 制备呈白色固体的化合物123 (甲酸盐), 产率为59%。LCMS (方法5-95AB, ESI) :  $t_R = 0.752\text{min}$ ,  $[M+H]^+ = 846.6$ 。

[0786] 实施例30: 化合物124的合成



[0788] 使用甲酸Boc脱保护方法 (实施例25), 由化合物123-B (实施例29) 制备呈白色固体的化合物124 (甲酸盐), 产率为42%。LCMS (方法5-95AB, ESI) :  $t_R = 0.767\text{min}$ ,  $[M+H]^+ = 803.9$ 。

[0789] 实施例31: 化合物125的合成



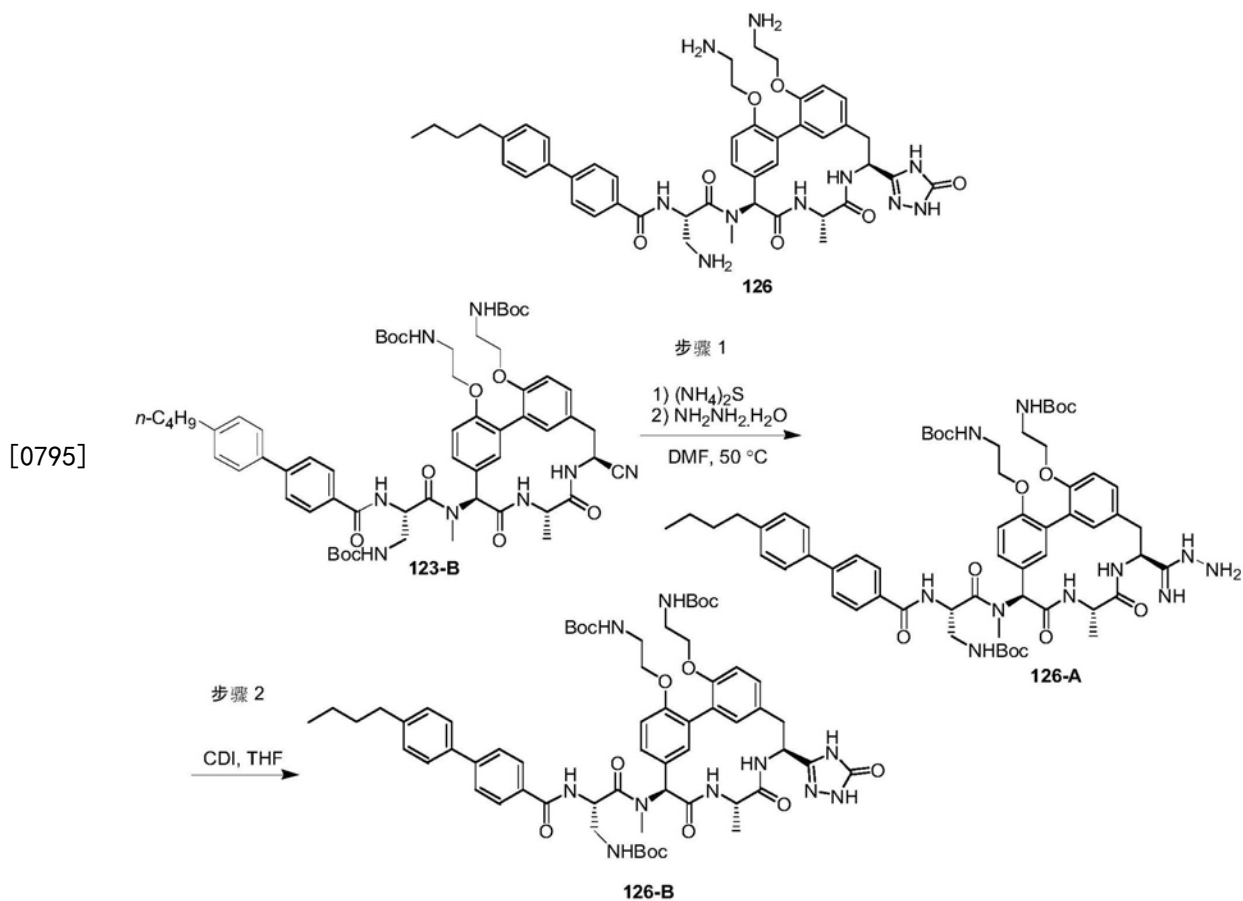
[0791] 在50°C下, 向化合物123-B (150.0mg, 0.14mmol) 和碳酸氢钠 (34.3mg, 0.41mmol) 在甲醇 (8mL) 中的混合物中添加盐酸羟胺 (14.2mg, 0.20mmol)。在氮气气氛下, 将所得混合物在50°C下搅拌10小时。浓缩反应混合物。将残余物用水 (10mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (20mL x 3) 萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥, 并过滤。浓缩滤液, 得到化合物125-A粗品 (160mg), 其不

经进一步纯化而用于下一步。LCMS (5-95AB\_1.5min):  $t_R=1.006\text{min}$ ,  $[M+H]^+=1137.8$ 。

[0792] 在氮气下,将化合物125-A (160.0mg, 0.14mmol)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (42.9mg, 0.28mmol) 和1,1-羰基二咪唑 (45.7mg, 0.28mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (10mL) 中的混合物在60℃下加热10小时。将反应混合物用水 (10mL) 稀释,并用乙酸乙酯 (20mL x 3) 萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,并过滤。浓缩滤液。将残余物通过制备型TLC (在二氯甲烷中的10%甲醇) 纯化,得到呈白色固体的化合物125-B (50mg, 产率30.6%)。LCMS (5-95AB\_1.5min):  $t_R=1.107\text{min}$ ,  $[M+Na]^+=1185.0$ 。

[0793] 使用甲酸Boc脱保护方法 (实施例25) 制备呈白色固体的化合物125 (甲酸盐), 产率为30%。LCMS (方法5-95AB, ESI):  $t_R=0.760\text{min}$ ,  $[M+H]^+=862.5$ 。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.38 (s, 2H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.31-7.21 (m, 4H), 7.09-7.05 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.33-5.25 (m, 2H), 4.79-4.76 (m, 2H), 4.18-4.14 (m, 3H), 3.47-3.33 (m, 4H), 3.22-3.14 (m, 4H), 2.73-2.65 (m, 5H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.42-1.27 (m, 5H), 0.96 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H)。

[0794] 实施例32: 化合物126的合成



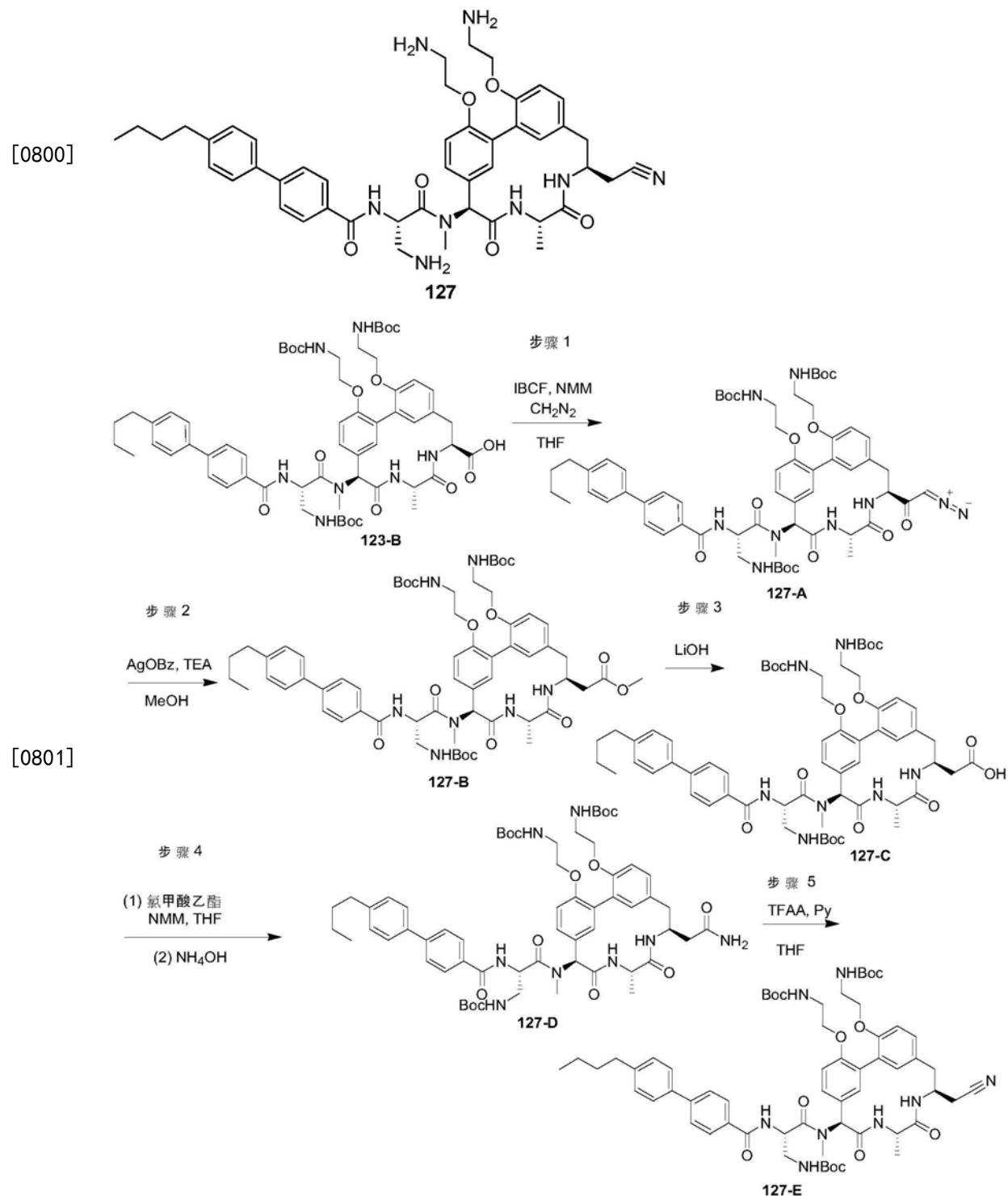
[0796] 将化合物123-B (实施例29) (80.0mg, 0.07mmol) 和硫化铵 (0.5mL, 0.7mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的混合物在100℃下搅拌1h。添加肼 (23.24mg, 0.7mmol), 并将该溶液在20℃下搅拌1h。将反应蒸发至干。将残余物在EtOAc (10mL) 中吸收,并用水 (10mL x 2) 和盐水 (10mL) 洗涤。合并的有机层经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC (在DCM中的5%甲醇,  $R_f=0.1$ ) 纯化,得到呈白色固体的化合物126-A (60mg, 产率72.4%)。

[0797] 将化合物126-A (60.0mg, 0.05mmol) 和1,1'-羰基二咪唑 (25.7mg, 0.16mmol) 在四

氢呋喃 (5mL) 中的溶液在 20℃ 下搅拌 2h。将反应蒸发至干。将残余物在 EtOAc (20mL) 中吸收, 并用水 (20mL x 2) 和盐水 (20mL) 洗涤。合并的有机层经  $MgSO_4$  干燥, 并浓缩。将残余物通过制备型 TLC (在 DCM 中的 5% 甲醇,  $R_f=0.6$ ) 纯化, 得到呈白色固体的化合物 126-B (40mg, 产率 65.2%)。LCMS (方法 5-95AB, ESI):  $t_R=0.934min$ ,  $[M+H]^+=1162.3$ 。

[0798] 使用 TFA/HFIP 脱保护方法 (实施例 6) 制备呈白色固体的化合物 126 (甲酸盐), 产率为 21%。LCMS (方法 5-95AB, ESI):  $t_R=0.629min$ ,  $[M+H]^+=862.4$ 。

[0799] 实施例 33: 化合物 127 的合成



[0802] 步骤 1: 向化合物 123-B (实施例 29) (420.0mg, 0.37mmol) 在四氢呋喃 (80mL) 中的 0

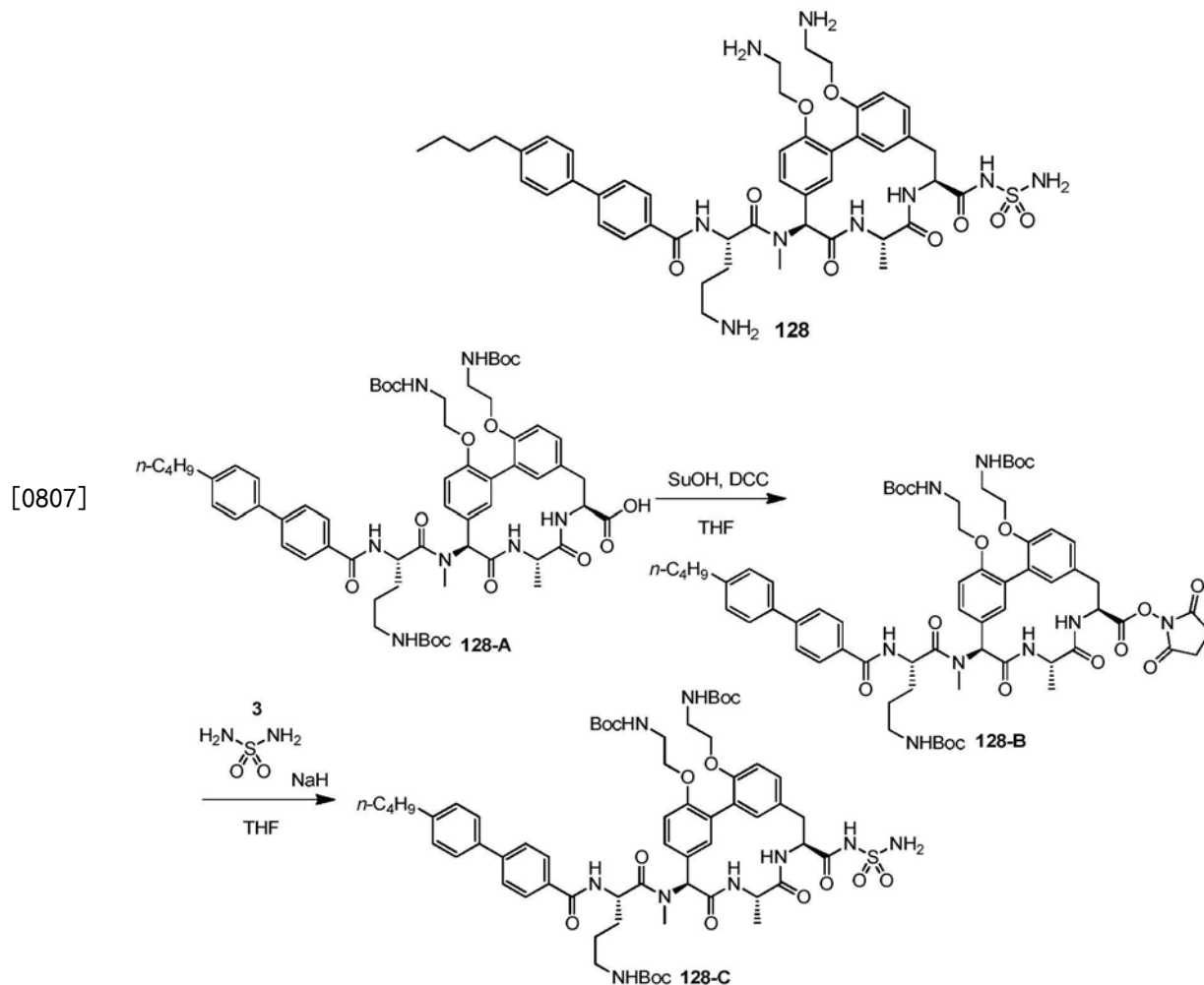
℃溶液中添加N-甲基吗啉(189.3mg,1.87mmol)和氯甲酸异丁酯(255.6mg,1.87mmol),并在15℃下搅拌1h。添加重氮甲烷(9.36mL,18.71mmol),并将该溶液在15℃下搅拌3h。将反应用水(10mL)猝灭,并用DCM(20mL)萃取。将合并的有机层用水(20mL x 2)和盐水(10mL)洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在DCM中的10%甲醇,Rf=0.6)纯化,得到呈白色固体的化合物127-A(400mg,产率93.2%)。

[0803] 步骤2:将化合物127-A(400.0mg,0.35mmol)、苯甲酸银(79.9mg,0.35mmol)和三乙胺(35.3mg,0.35mmol)在甲醇(10mL)中的混合物在20℃下搅拌30min,并过滤。将滤液用EtOAc(40mL)稀释,并用水(40mL x 2)和盐水(20mL)洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,并浓缩。将残余物通过急骤柱色谱法(在DCM中的5%甲醇)纯化,得到呈白色固体的化合物127-B(390mg,产率97.2%)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=1.112\text{min}$ , $[M+H]^+=1150.6$ 。

[0804] 步骤3-5:从化合物127-B开始,通过LiOH酯水解(实施例6),随后通过酰胺和脒形成(实施例29),得到化合物127-E。

[0805] 使用TFA/HFIP脱保护方法(实施例6)制备呈白色固体的化合物127(甲酸盐),产率为42%。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.629\text{min}$ , $[M+H]^+=817.3$ 。

[0806] 实施例34:化合物128的合成



[0808] 利用实施例24中的方法,由(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-((叔丁氧羰基)氨基)戊酸制备化合物128-A。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=1.106\text{min}$ , $[M+H]^+=1151.9$ 。

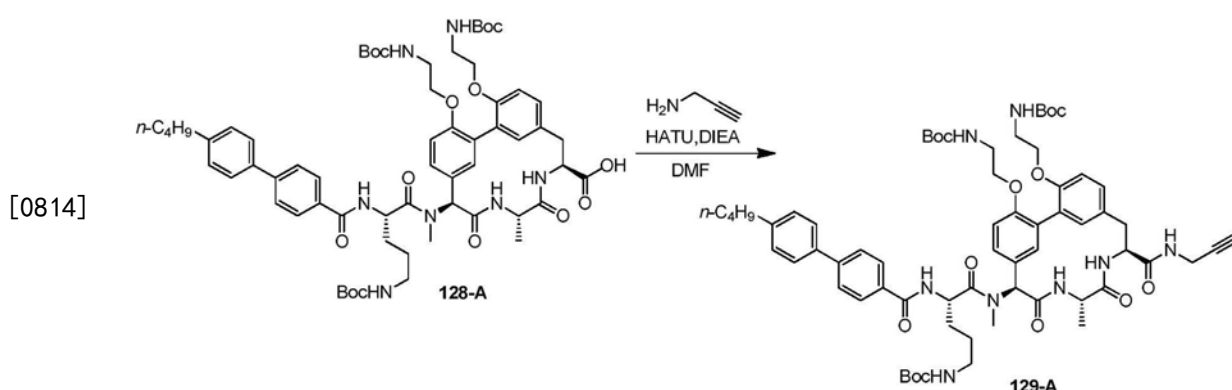
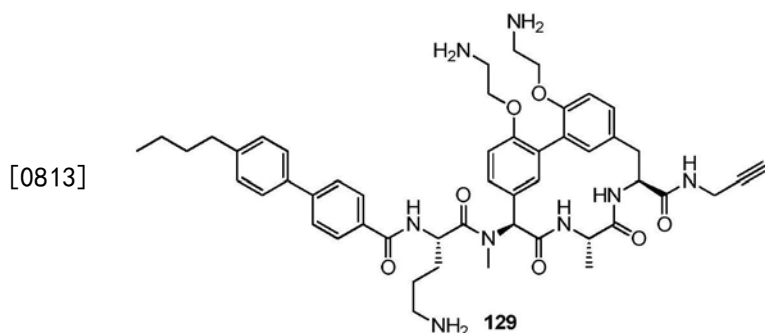
[0809] 用N,N'-二环己基碳二亚胺(19.73mg,0.1mmol)处理化合物128-A(100mg,

0.09mmol) 和N-羟基琥珀酰亚胺 (11mg, 0.1mmol) 在四氢呋喃 (3mL) 中的混合物。在氮气下, 将所得混合物在15℃下搅拌1h, 并过滤。该滤液——化合物128-B不经纯化而用于下一步。LCMS (5-95AB/1.5min) :  $t_R=0.998\text{min}$ ,  $[M+Na]^+=1269.9$ 。

[0810] 在0℃下, 向磺酰胺 (11.6mg, 0.12mmol) 在四氢呋喃 (3mL) 中的溶液中添加氢化钠 (2.9mg, 0.12mmol), 并将该混合物在0℃下搅拌1h。然后向该混合物中添加化合物128-B溶液, 并将反应混合物在0℃下搅拌1h。LCMS显示所需产物为主峰。将混合物用饱和氯化铵水溶液 (5mL) 猝灭, 并将混合物用乙酸乙酯 (20mL x 3) 萃取。有机物经硫酸钠干燥, 并浓缩。将残余物通过制备型TLC (在二氯甲烷中的10%甲醇) 纯化, 得到呈白色固体的化合物128-C (70mg, 产率71.1%)。LCMS (5-95AB\_1.5min\_220&254\_1500) :  $t_R=0.944\text{min}$ ,  $[M+H]^+=1229.9$ 。

[0811] 使用TFA/HFIP脱保护方法 (实施例6) 制备呈白色固体的化合物128 (甲酸盐), 产率为54%。LCMS (5-95AB\_1.5min\_220&254\_1500) :  $t_R=0.757\text{min}$ ,  $[M+H]^+=928.2$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.99-7.89 (m, 2H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.35-7.22 (m, 4H), 7.15-7.03 (m, 2H), 6.95-6.81 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.15-5.07 (m, 1H), 4.83-4.77 (m, 2H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.30-4.14 (m, 3H), 3.49-3.36 (m, 3H), 3.27-3.92 (m, 8H), 2.75-2.64 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 1H), 2.00-1.78 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.50-1.28 (m, 5H), 1.01-0.92 (m, 3H)。

[0812] 实施例35: 化合物129的合成

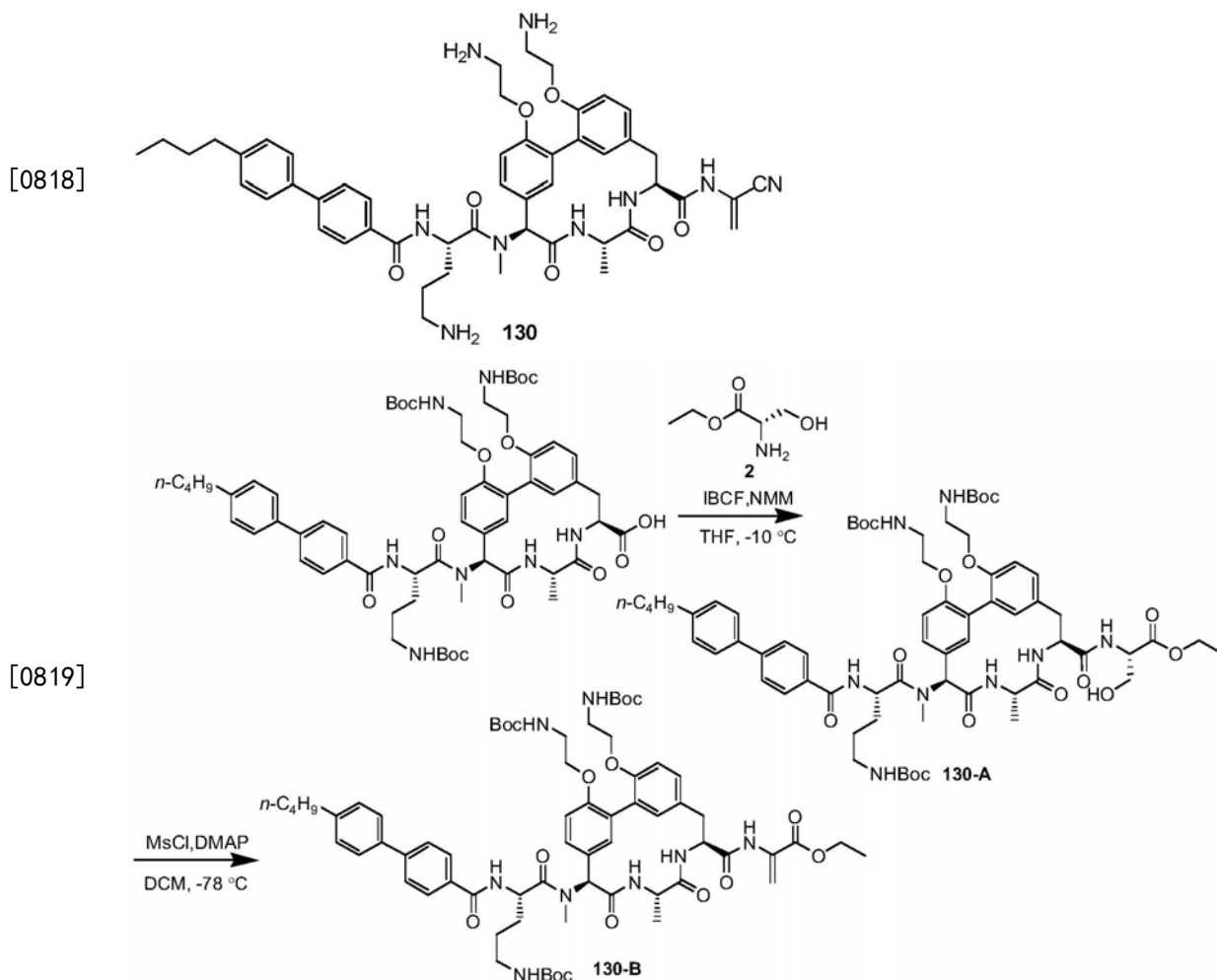


[0815] 将化合物128-A (70mg, 0.06mmol)、丙-2-炔-1-胺 (33.5mg, 0.61mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (31.5mg, 0.24mmol) 和HATU (92.6mg, 0.24mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 中的混合物在0℃下搅拌20min。LCMS显示起始材料被耗尽。将反应用水 (10mL) 猝灭, 并过滤混合物。将滤饼溶解于甲醇 (10mL) 中, 并浓缩。将残余物通过制备型TLC (在二氯甲烷中的10%甲醇) 纯化, 得到呈黄色固体的化合物129-A (50mg, 产率69.1%)。LCMS (5-95AB\_1.5min\_1500) :  $t_R$

=0.996min,  $[M+H]^+$ =1188.8。

[0816] 使用甲酸Boc脱保护方法(实施例25)制备呈白色固体的化合物129(甲酸盐),产率为60%。LCMS(5-95AB\_1.5min\_220&254\_1500): $t_R$ =0.757min,  $[M+H]^+$ =887.5。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ 8.35(s, 3H), 8.03-7.91(m, 2H), 7.80-7.70(m, 2H), 7.64-7.56(m, 2H), 7.38-7.22(m, 4H), 7.20-7.05(m, 2H), 6.92-6.73(m, 2H), 6.41(s, 1H), 5.15-5.05(m, 1H), 4.82-4.76(m, 2H), 4.35-4.16(m, 4H), 4.05-3.93(m, 2H), 3.27-2.90(m, 1H), 2.76-2.59(m, 3H), 2.10-2.00(m, 1H), 1.97-1.75(m, 3H), 1.70-1.60(m, 2H), 1.47-1.28(m, 5H), 1.01-0.92(m, 3H)。

[0817] 实施例36:化合物130的合成



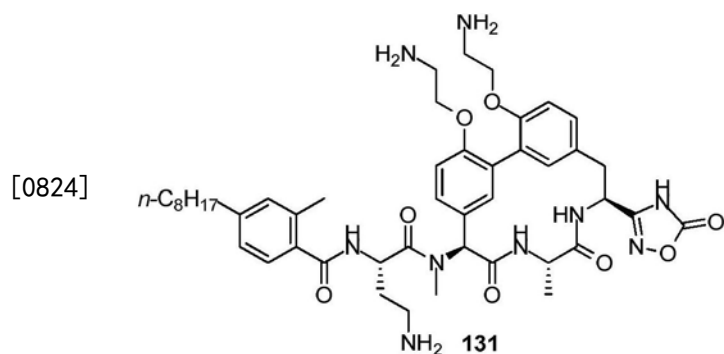
[0820] 步骤1:向在-10°C下冷却的氯甲酸异丁酯(13.1mg, 0.10mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加化合物128-A(实施例34)(100mg, 0.09mmol)和2-氨基-3-羟基-丙酸乙酯(12.7mg, 0.1mmol),并在-10°C下搅拌30min。添加N-甲基吗啉(18.5mg, 0.18mmol),并将混合物在15°C下搅拌16h。将反应混合物用DCM(30mL)稀释,用水(50mL x 3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并真空浓缩,得到呈白色固体的化合物130-A(100mg, 产率90.9%)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R$ =1.088min,  $[M+H]^+$ =1266.0。

[0821] 步骤2:向冷却至0°C的化合物130-A(100mg, 0.08mmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加三乙胺(9.1mg, 0.09mmol)和甲磺酰氯(7.8mg, 0.07mmol),并在0°C下搅拌1h。将反应混合物用DCM(20mL)稀释,用水(20mL x 3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并真空浓缩。将残余物通过

制备型TLC (在DCM中的5%甲醇,  $R_f=0.5$ ) 纯化, 得到呈白色固体的化合物130-B (70mg, 产率71%)。LCMS (方法5-95AB, ESI):  $t_R=1.147\text{min}$ ,  $[M+H]^+=1249.0$ 。

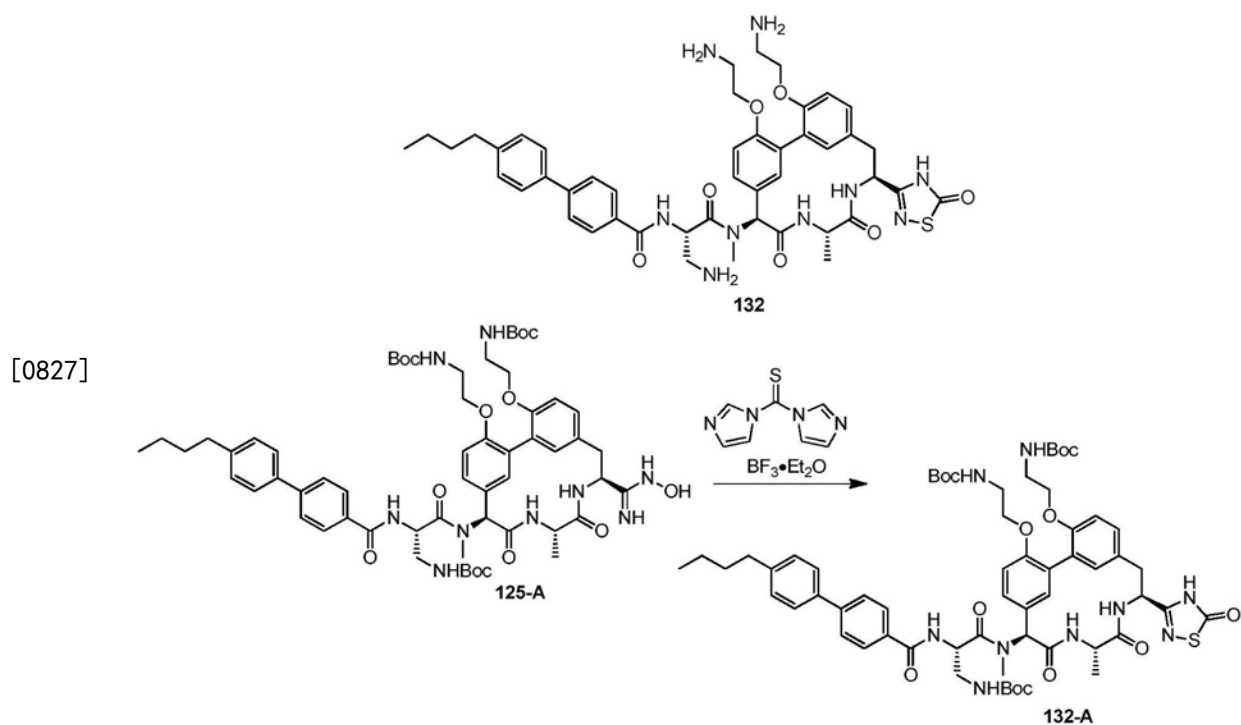
[0822] 利用LiOH酯水解、酰胺形成、腈形成和TFA/HFIP程序, 由化合物127 (实施例33) 制备呈白色固体的化合物130 (甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB, ESI):  $t_R=0.646\text{min}$ ,  $[M+H]^+=900.8$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ 8.50 (br s, 3H), 7.96 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.76 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.60 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.31 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 7.25-7.08 (m, 4H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.10-5.08 (m, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.24-4.22 (m, 4H), 3.35-3.24 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 4H), 3.15-2.99 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.68 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 2.20-1.84 (m, 7H), 1.69-1.63 (m, 3H), 1.43-1.35 (m, 4H), 0.97 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H)。

[0823] 实施例37: 化合物131的合成



[0825] 利用化合物125的方法 (实施例31), 由化合物101-N (实施例6) 制备呈白色固体的化合物131 (甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB, ESI):  $t_R=0.631\text{min}$ ,  $[M+H]^+=870.4$ 。

[0826] 实施例38: 化合物132的合成

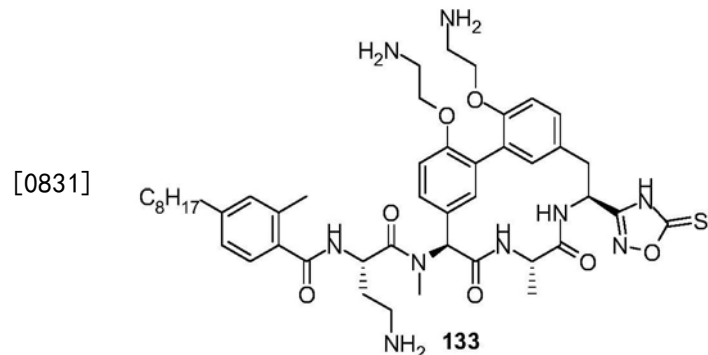


[0828] 向化合物125-A (实施例31) (100mg, 0.09mmol) 在四氢呋喃 (5mL) 中的溶液中添加 1,1'-硫羰基二咪唑 (31.3mg, 0.18mmol) 和三氟化硼二乙基醚合物 (12.5mg, 0.09mmol)。将

所得混合物在15℃下搅拌10小时。将反应用饱和碳酸氢钠(10mL)猝灭,并用乙酸乙酯(15mL x 3)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在二氯甲烷中的10%甲醇,  $R_f=0.4$ )纯化,得到呈白色固体的化合物132-A(40mg,产率38.5%)。

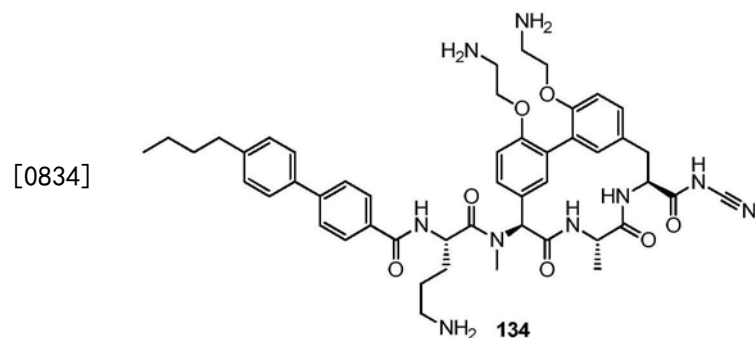
[0829] 使用TFA/HFIP脱保护方法(实施例6)制备呈白色固体的化合物132(甲酸盐),产率为36%。LCMS(方法5-95AB,ESI):  $t_R=0.779\text{min}$ ,  $[M+H]^+=878.3$ 。

[0830] 实施例39:化合物133的合成



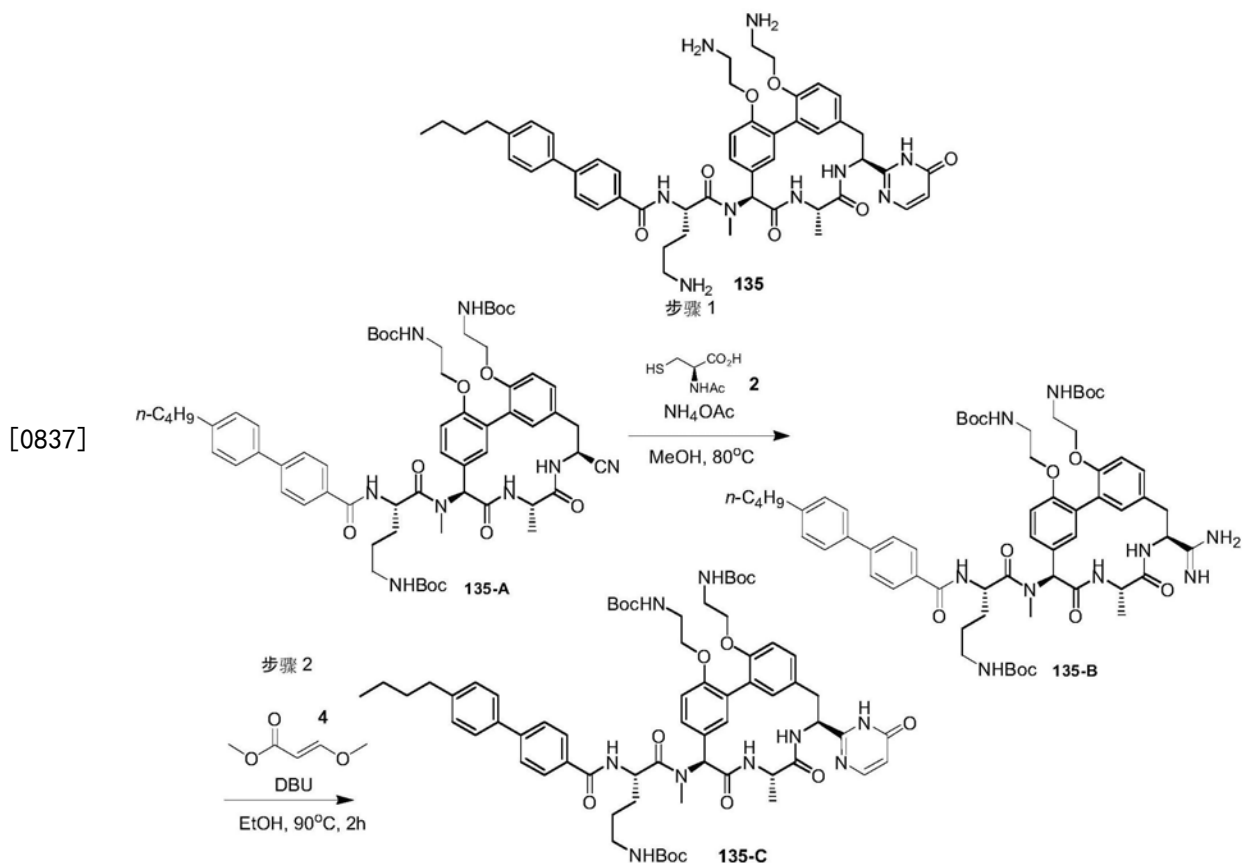
[0832] 利用化合物132的方法(实施例38),由化合物101-N(实施例6)制备呈白色固体的化合物133(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):  $t_R=0.783\text{min}$ ,  $[M+H]^+=886.6$ 。

[0833] 实施例40:化合物134的合成



[0835] 利用HATU偶联(实施例5)和TFA/HFIP脱保护(实施例6)方法,从化合物128-A和氰胺钠盐开始,制备呈白色固体的化合物134(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):  $t_R=0.759\text{min}$ ,  $[M+H]^+=874.7$ 。

[0836] 实施例41:化合物135的合成



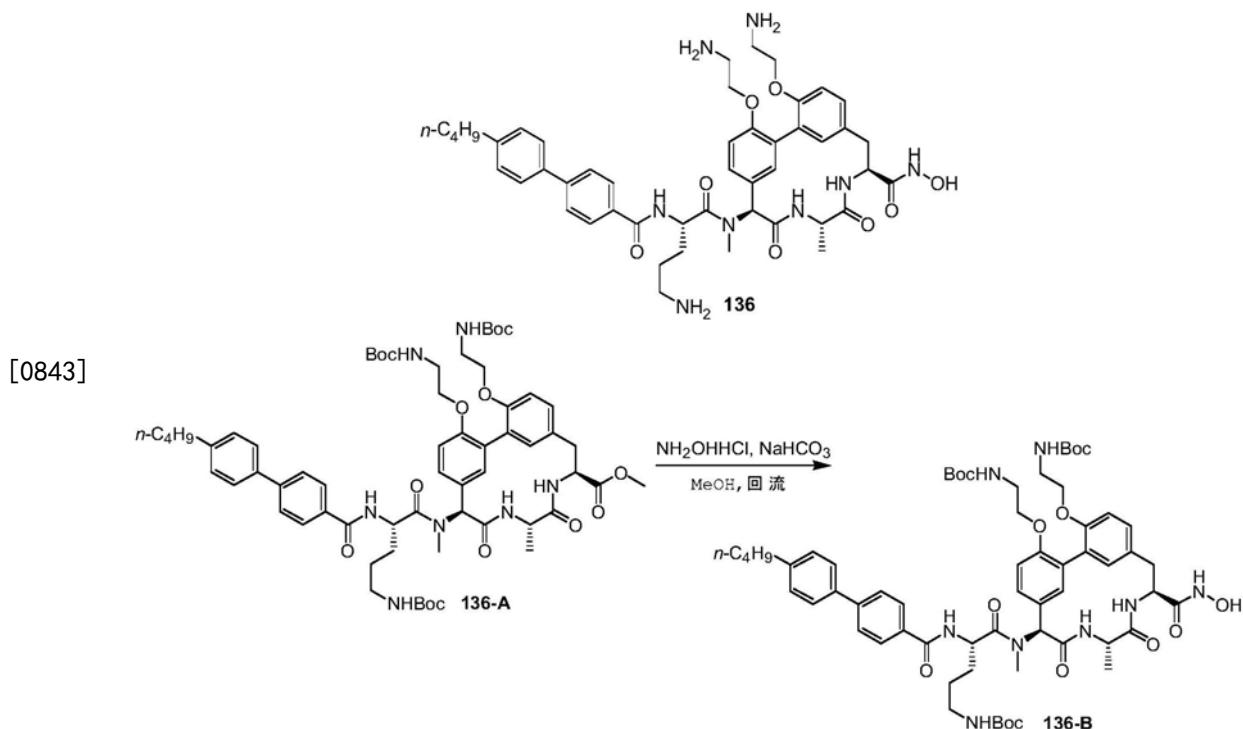
[0838] 利用实施例29中的方法,从化合物128-A开始,制备化合物135-A。

[0839] 将化合物135-A (400mg, 0.35mmol)、(2R)-2-(乙酰基氨基)-3-磺酰基丙酸 (577mg, 3.54mmol) 和乙酸铵 (272mg, 3.54mmol) 在甲醇 (10mL) 中的混合物在60°C下搅拌24h。将反应混合物用水 (20mL) 稀释,并用EtOAc (30mL x 3) 萃取。将合并的有机层用水 (20mL x 2) 和盐水 (20mL) 洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC (在二氯甲烷中的10%甲醇, R<sub>f</sub>=0.4) 纯化,得到呈白色固体的化合物135-B (160mg, 产率39.4%)。LCMS (方法5-95AB, ESI): t<sub>R</sub>=1.003min, [M+H]<sup>+</sup>=1148.7。

[0840] 将化合物135-B (60mg, 0.05mmol)、3-甲氧基乙酸甲酯 (9.1mg, 0.08mmol) 和DBU (15.9mg, 0.10mmol) 在乙醇 (10mL) 中的混合物在90°C下搅拌2h。LCMS (5-95AB/1.5min): t<sub>R</sub>=1.093min, [M-Boc+H]<sup>+</sup>=1100.7显示了所需产物为主要产物。将反应浓缩,并通过制备型TLC (在二氯甲烷中的6.3%甲醇, R<sub>f</sub>=0.4) 纯化,得到呈白色固体的化合物135-C (40mg, 0.03mmol, 产率63.8%)。

[0841] 使用TFA/HFIP脱保护方法 (实施例6) 制备呈白色固体的化合物135 (甲酸盐), 产率为20%。LCMS (方法5-95AB, ESI): t<sub>R</sub>=0.750min, [M+H]<sup>+</sup>=900.5。

[0842] 实施例42: 化合物136的合成

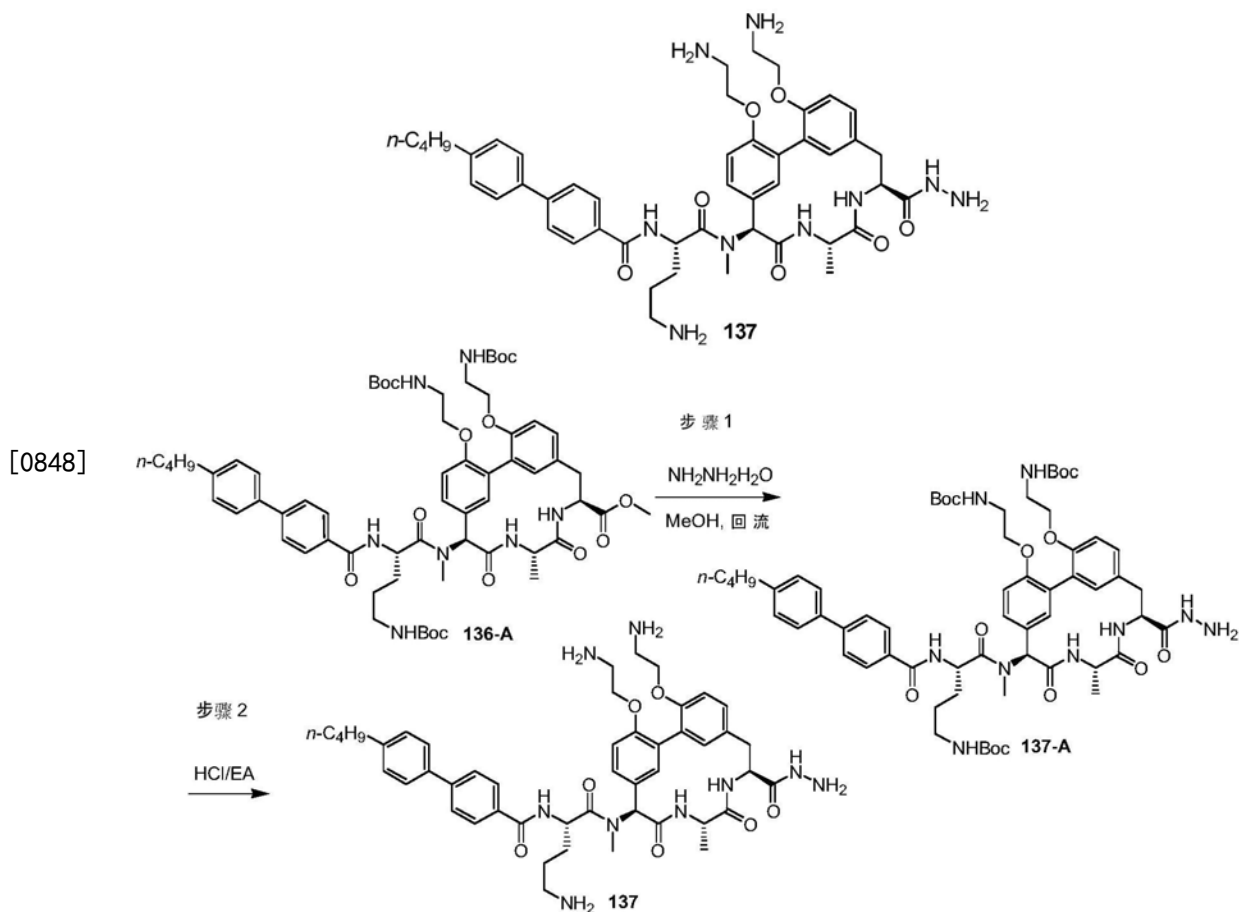


[0844] 化合物136-A为制备化合物128-A(实施例34)的中间体。

[0845] 将化合物136-A (100mg, 0.09mmol)、盐酸羟胺 (60mg, 0.86mmol) 和碳酸氢钠 (72mg, 0.86mmol) 在甲醇 (10mL) 中的混合物在60℃下搅拌2h。将反应混合物用水 (20mL) 稀释, 并将该混合物用乙酸乙酯 (30mL x3) 萃取。将有机物用水 (20mL x 2) 洗涤, 然后用盐水 (20mL) 洗涤。浓缩该有机物, 得到呈白色固体的化合物136-B (100mg, 产率99.9%)。LCMS (5-95AB/1.5min):  $t_R=1.090\text{min}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+=1165.9$ 。

[0846] 使用甲酸Boc脱保护方法(实施例25)制备呈白色固体的化合物136(甲酸盐), 产率为18%。LCMS (方法5-95AB, ESI):  $t_R=0.737\text{min}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+=865.5$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.94 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.74 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.58 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.30-7.22 (m, 4H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.84 (d,  $J=11.6\text{Hz}$ , 2H), 6.42 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.81-4.76 (m, 2H), 4.22-4.21 (m, 4H), 3.30-3.19 (m, 5H), 3.00-2.92 (m, 5H), 2.69-2.65 (m, 3H), 1.90-1.70 (m, 5H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 4H), 0.98-0.94 (t,  $J=4.0\text{Hz}$ , 3H)。

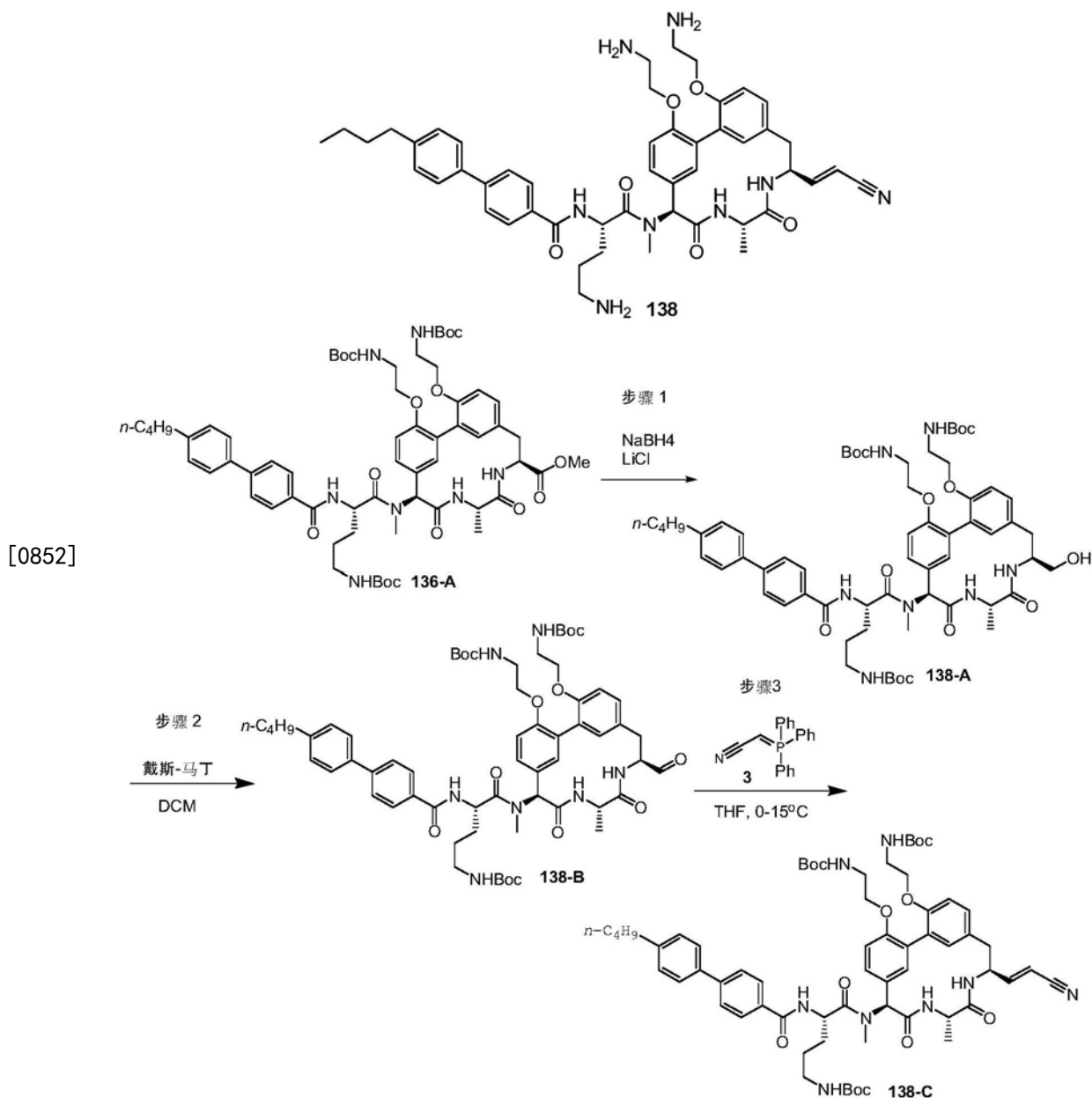
[0847] 实施例43: 化合物137的合成



[0849] 步骤1:将化合物136-A(实施例42) (60mg, 0.05mmol) 和水合肼 (26mg, 0.52mmol) 在甲醇 (10mL) 中的混合物在60℃下搅拌2h。将反应混合物用水 (20mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (30mL x 3) 萃取。将有机物用水 (20mL x 2) 洗涤, 然后用盐水 (20mL) 洗涤。浓缩该有机物, 得到呈白色固体的化合物137-A (60mg, 产率100%)。

[0850] 步骤2: 在0℃下用在乙酸乙酯中的4.0M HCl (5mL, 20mmol) 处理化合物137-A (60mg, 0.05mmol) 在乙酸乙酯 (5mL) 中的混合物。将反应在该温度下搅拌1h, 并减压蒸发。将残余物通过制备型HPLC (乙腈12-42%/0.05% HCl水溶液) 纯化, 得到呈白色固体的化合物137 (7.5mg, 产率16.3%)。LCMS (方法5-95AB, ESI):  $t_R = 0.596\text{min}$ ,  $[M+H]^+ = 864.4$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  9.17 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.47 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.32-7.12 (m, 6H), 6.85 (d, J=12.0Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.09-5.06 (m, 1H), 4.81-4.77 (m, 2H), 4.32-4.28 (m, 4H), 3.23-3.10 (m, 5H), 3.01-2.71 (m, 5H), 2.69-2.65 (m, 3H), 1.94-1.80 (m, 5H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 4H), 0.98-0.94 (t, J=8.0Hz, 3H)。

[0851] 实施例44: 化合物138的合成



[0853] 步骤1:向化合物136-A(实施例42)(450mg,0.39mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中添加硼氢化钠(146.2mg,3.87mmol)和氯化锂(163.8mg,3.87mmol)。将反应混合物在15°C下搅拌1h,用饱和氯化铵水溶液(20mL)和水(20mL)猝灭,并用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(50mL x 2)和盐水(50mL)洗涤,干燥(硫酸钠),并浓缩,得到呈白色固体的化合物138-A(400mg,产率91%)。LCMS(5-95AB/1.5min): $t_R=1.107\text{min}$ , $[M-\text{Boc}+H]^+$  1037.0。

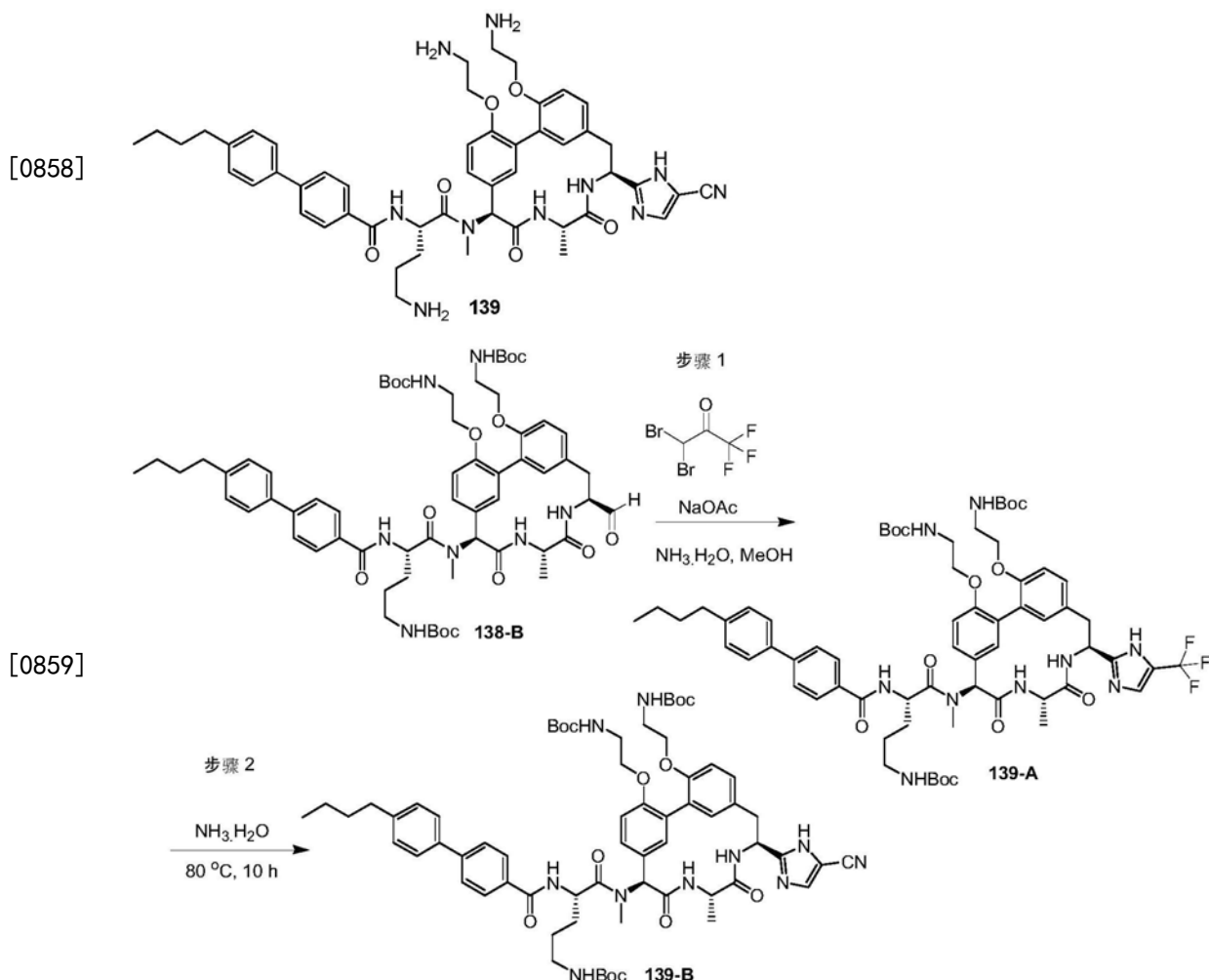
[0854] 步骤2:在0°C下,向化合物138-A(90.0mg,0.08mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入戴斯-马丁氧化剂(67.2mg,0.16mmol),并在15°C下搅拌1h。将反应混合物用水稀释(10mL),并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(20mL x 2)和盐水(20mL)洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,并浓缩,得到呈白色固体的化合物138-B粗品(100mg)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=1.100\text{min}$ , $[M-\text{Boc}+H]^+=1034.6$ 。

[0855] 向化合物138-B(90.0mg,0.08mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加(三苯基亚

正膦基)乙腈(47.8mg,0.16mmol)。将反应混合物在15℃下搅拌12h,用水稀释(20mL),并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(20mL x 2)和盐水(20mL)洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在DCM中的5%甲醇,Rf=0.4)纯化,得到呈白色固体的化合物138-C(80mg,产率87.2%)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t<sub>R</sub>=1.121min,[M+H]<sup>+</sup>=1158.0。

[0856] 使用TFA/HFIP脱保护方法(实施例6)制备呈白色固体的化合物138(甲酸盐),产率为11%。LCMS(方法5-95AB,ESI):t<sub>R</sub>=0.629min,[M+H]<sup>+</sup>=857.4。

[0857] 实施例45:化合物139的合成



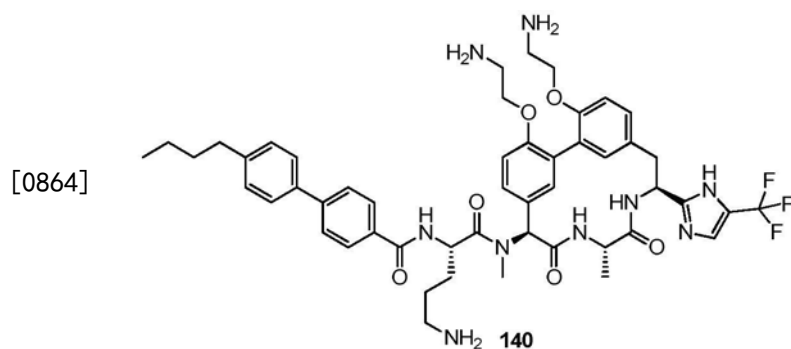
[0860] 步骤1:将1,1-二溴-3,3,3-三氟丙酮(237.8mg,0.88mmol)在15%乙酸钠水溶液(4.5mL,0.18mmol)中的溶液在90℃下搅拌30min,并冷却至15℃。添加在甲醇(20mL)中的化合物138-B(实施例42)(100mg,0.09mmol)和氨(6mL)。将该溶液在15℃下搅拌16h,并浓缩。将残余物在EtOAc(10mL)中吸收,用水(10mL x 2)和盐水(10mL)洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在DCM中的5%甲醇,Rf=0.4)纯化,得到呈白色固体的化合物139-A(70mg,产率64%)。

[0861] 步骤2:将化合物139-A(60.0mg,0.05mmol)在氢氧化铵(20mL)中的混合物在80℃下搅拌10小时,并用乙酸乙酯(15mL x 3)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在DCM中的10%甲醇,Rf=0.5)纯化,得到呈白色固体的化合物139-B(30mg,产率51.8%)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t<sub>R</sub>=1.092min,[M-Boc+H]<sup>+</sup>=1097.9。

[0862] 使用TFA/HFIP脱保护方法(实施例6),制备呈白色固体的化合物139(甲酸盐),产

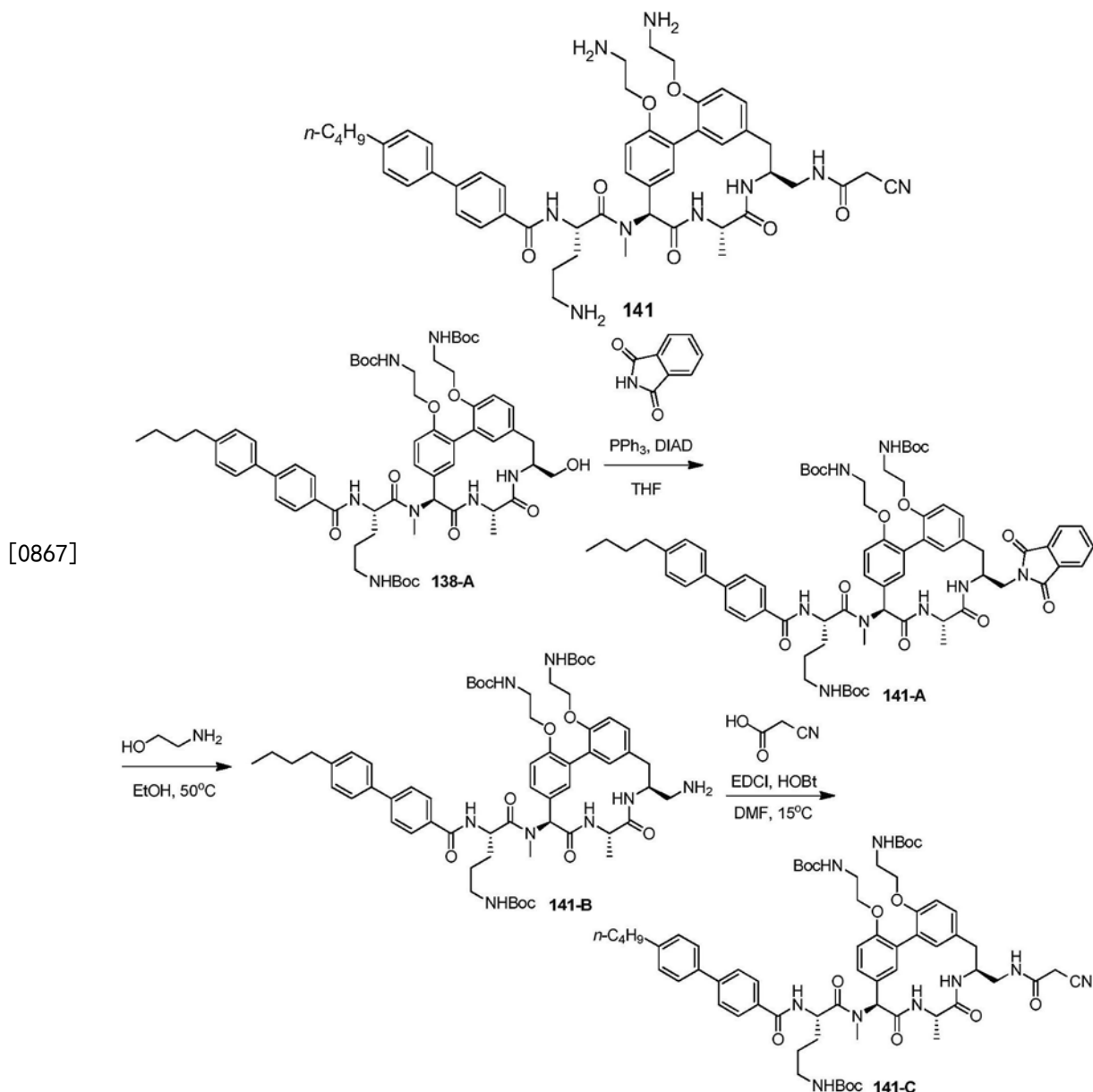
率为25%。LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_R=0.608\text{min}$ ,  $[M+H]^+=898.3$ 。

[0863] 实施例46:化合物140的合成



[0865] 使用TFA/HFIP脱保护方法(实施例6),由化合物139-A(实施例45)制备呈白色固体的化合物140(甲酸盐),产率为19%。LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_R=0.772\text{min}$ ,  $[M+H]^+=940.6$ 。

[0866] 实施例47:化合物141的合成



[0868] 步骤1:将化合物138-A(实施例44)(200.0mg,0.18mmol)溶解于无水四氢呋喃(10mL)中,并在 $0^\circ\text{C}$ 下添加三苯基膦(138.5mg,0.53mmol)。在氮气下搅拌该溶液,并添加1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(38.8mg,0.26mmol),随后添加偶氮二甲酸二异丙酯(89.0mg,0.44mmol)。将混合物在室温下搅拌12h,并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(在DCM中的5%甲醇, $R_f=0.5$ )纯化,得到呈白色固体的化合物141-A(200mg,产率89.8%)。

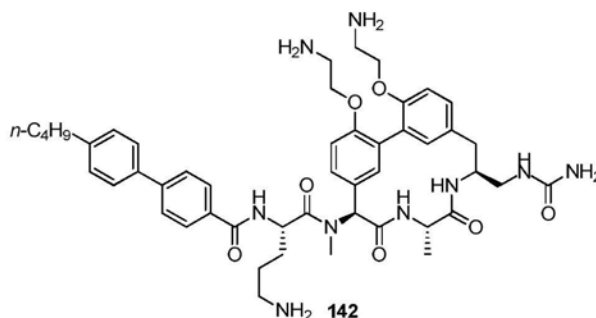
[0869] 步骤2:向化合物141-A(200.0mg,0.16mmol)在乙醇(10mL)中的溶液中添加2-氨基乙醇(96.5mg,1.58mmol)。将反应混合物在 $50^\circ\text{C}$ 下搅拌12h,用水稀释(20mL),并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(20mL x 2)和盐水(20mL)洗涤,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,并浓缩,得到呈白色固体的化合物141-B粗品(179.4mg)。

[0870] 步骤3:将化合物141-B(30.0mg,0.03mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(10.1mg,0.05mmol)、1-羟基苯并三唑(7.1mg,0.05mmol)、氰基乙酸(4.5mg,0.05mmol)、N,N-二异丙基乙胺(13.6mg,0.11mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物在 $15^\circ\text{C}$ 下搅拌2h,用水(20mL)稀释,并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(20mL

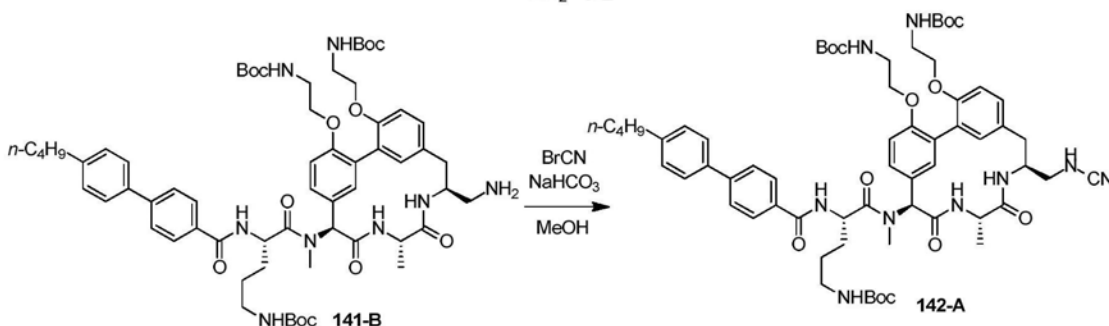
x 2) 和盐水 (20mL) 洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (在二氯甲烷中的5%甲醇, R<sub>f</sub>=0.5) 纯化, 得到呈白色固体的化合物141-C (30mg, 产率94.5%)。

[0871] 使用TFA/HFIP脱保护方法 (实施例6) 制备呈白色固体的化合物141 (甲酸盐), 产率为7%。LCMS (方法5-95AB, ESI): t<sub>R</sub>=0.615min, [M/2+H]<sup>+</sup>=452.1。LCMS (方法5-95AB, ESI): t<sub>R</sub>=0.615min, [M/2+H]<sup>+</sup>=452.1。

[0872] 实施例48: 化合物142的合成



[0873]

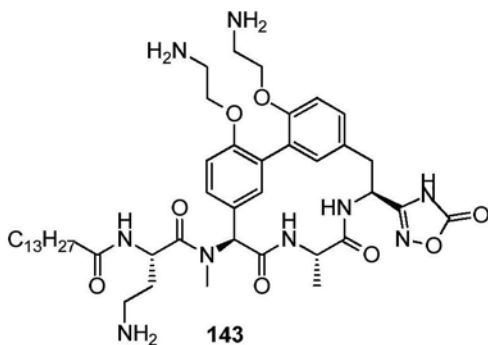


[0874] 在0℃下, 向化合物141-B (实施例47) (60.0mg, 0.05mmol) 在甲醇 (10mL) 中的溶液中添加碳酸氢钠 (88.8mg, 1.06mmol) 和溴化氰 (11.2mg, 0.11mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌3h, 用水 (20mL) 稀释, 并用EtOAc (30mL x 3) 萃取。将合并的有机层用水 (20mL x 2) 和盐水 (20mL) 洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 并浓缩。将残余物通过制备型TLC (在二氯甲烷中的5%甲醇, R<sub>f</sub>=0.4) 纯化, 得到呈白色固体的化合物142-A (50mg, 产率81.6%)。LCMS (方法5-95AB, ESI): t<sub>R</sub>=1.094min, [M+H]<sup>+</sup>=1160.9。

[0875] 使用TFA/HFIP脱保护方法 (实施例6) 制备呈白色固体的化合物142 (甲酸盐), 产率为8%。LCMS (方法5-95AB): RT=0.600min/1.5min, [M+H]<sup>+</sup>=878.4。

[0876] 实施例49: 化合物143的合成

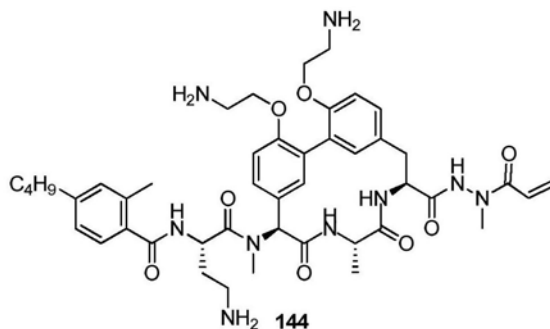
[0877]



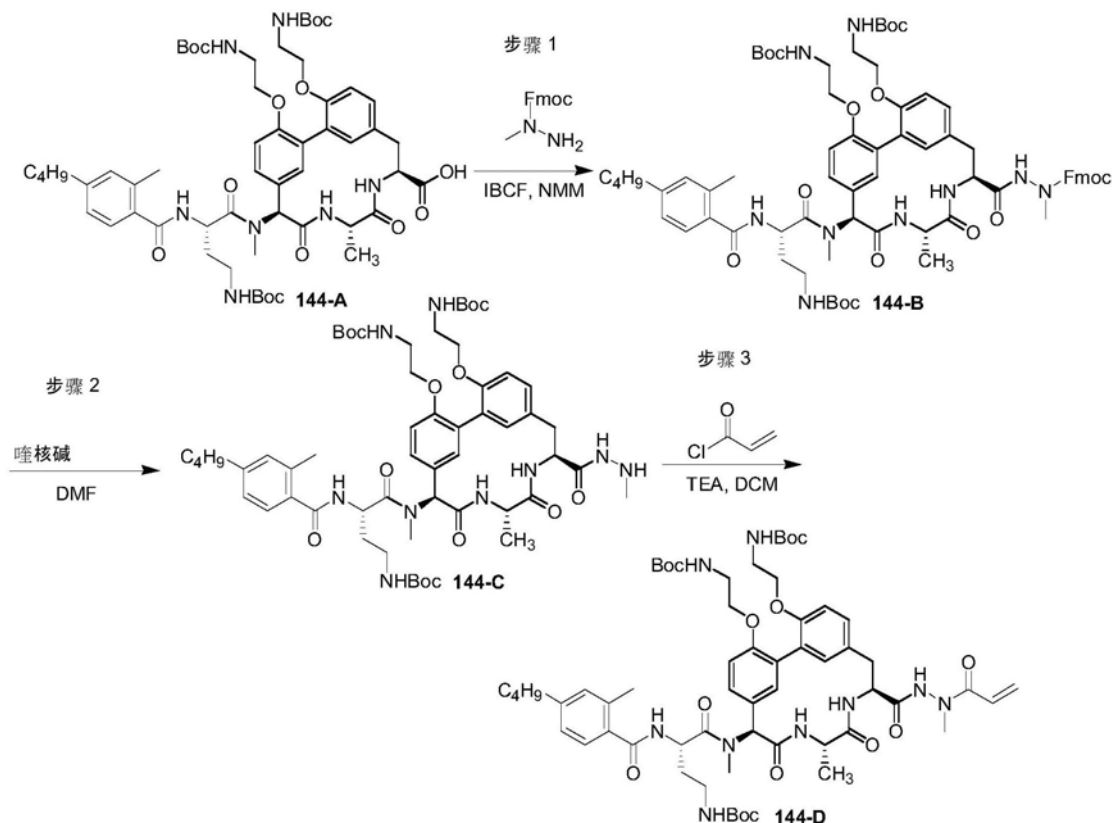
[0878] 利用与实施例31 (化合物125) 中类似的方法制备化合物143。

[0879] LCMS (方法5-95AB, ESI): t<sub>R</sub>=0.793min, [M+H]<sup>+</sup>=850.6。

## [0880] 实施例50:化合物144的合成



[0881]



[0882] 利用与化合物101-N(实施例6)类似的方法制备化合物144-A。

[0883] 步骤1:在0℃下,向化合物144-A(330mg,0.31mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中缓慢添加NMM(91mg,0.92mmol)和IBCF(83mg,0.61mmol),并将混合物在相同温度下搅拌30min,随后添加1-甲基肼甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(165mg,0.61mmol)。然后将所得混合物在室温下搅拌1h。向反应混合物中添加DCM(30mL),将其用盐水(30mL x2)洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩,并将残余物用急骤硅胶柱纯化,得到呈白色固体的化合物144-B(350mg,产率86%)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t<sub>R</sub>=1.110,[M+H]<sup>+</sup>=1325.3。

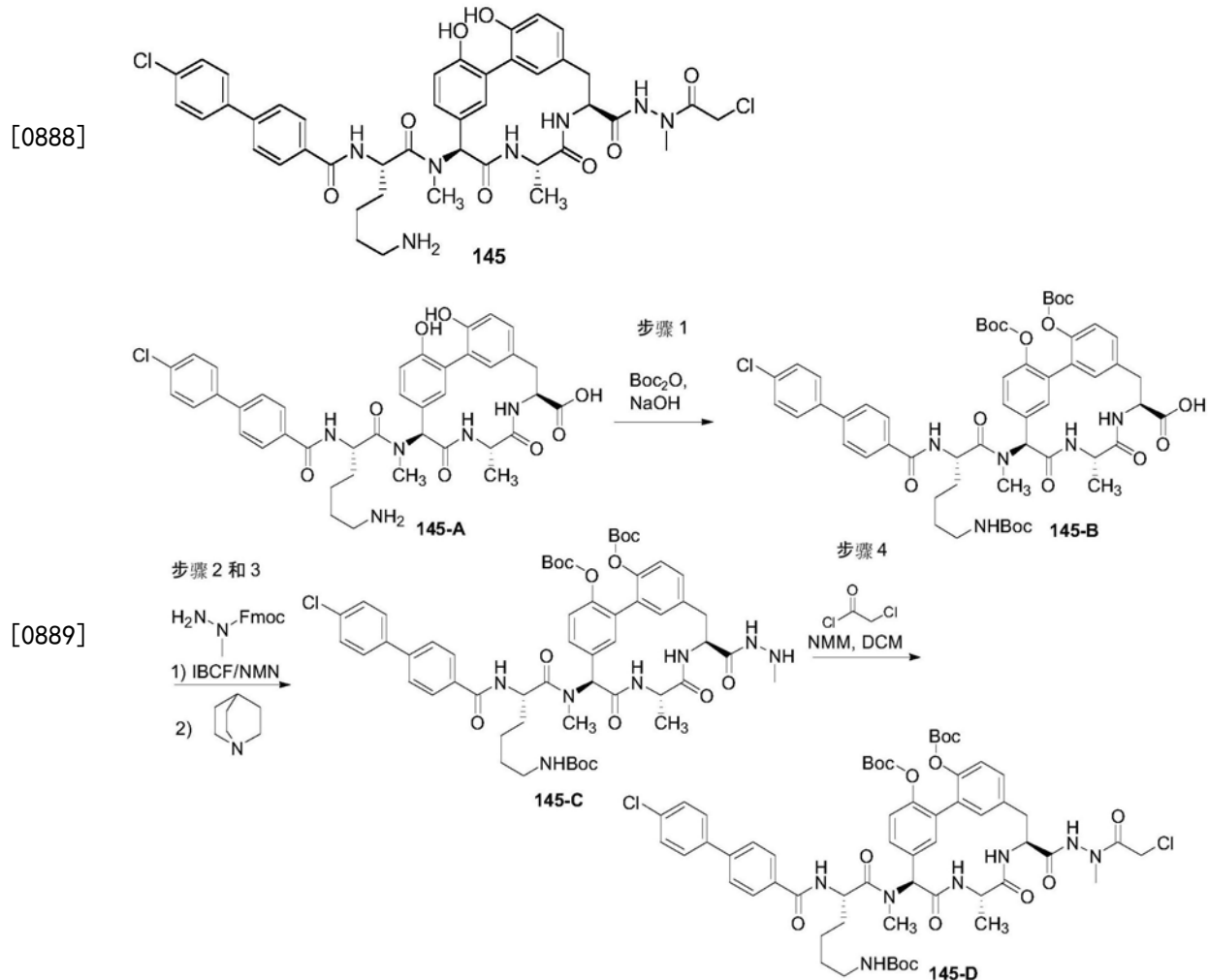
[0884] 步骤2:向化合物144-B(50mg,0.04mmol)在DCM(3mL)中的搅拌溶液中添加奎宁环(8.4mg,0.08mmol),并将该混合物在室温下搅拌16h。去除挥发物,然后将残余物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的化合物144-C(35mg,产率84.1%)。

[0885] 步骤3:在0℃下,向化合物144-C(40mg,0.04mmol)在DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加Et<sub>3</sub>N(11mg,0.11mmol)和丙烯酸氯(3.6mg,0.04mmol),并在搅拌的同时使混合物升温至室温,并在相同的温度下搅拌0.5h。去除挥发物,并将残余物通过制备型TLC纯化,得到呈白色

固体的化合物144-D (30mg, 产率71.5%)。LCMS (方法5-95AB, ESI) :  $t_R = 1.021$ ,  $M+Na^+ = 1179.1$ 。

[0886] 使用TFA/HFIP脱保护方法(实施例6)制备呈白色固体的化合物144(甲酸盐), 产率为22%。LCMS (方法5-95AB, ESI) :  $t_R = 0.695$ ,  $[M+H]^+ = 856.6$ 。

[0887] 实施例51: 化合物145的合成



[0890] 利用针对化合物119-D的方法(实施例24)制备化合物145-A。

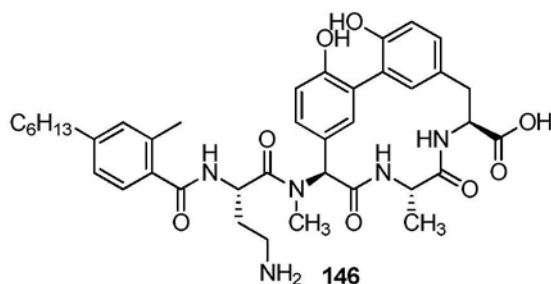
[0891] 步骤1: 向化合物145-A (500mg, 0.5mmol) 在二氧杂环己烷 (20mL) 中的溶液中添加 1M NaOH (10mL, 10mmol) 和  $(Boc)_2O$  (1.2mL, 5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。减压去除二氧杂环己烷, 并将混合物用 1M HCl 酸化。干燥所得白色糊状物质, 得到化合物145-B (507mg, 96%)。针对  $(C_{55}H_{66}ClN_5O_{14})$  的 MS (ESI) :  $m/z$  1056  $(M+H)^+$ 。

[0892] 步骤2和3: 从化合物145-B开始, 利用实施例50中所描述的酰胺与1-甲基胍甲酸(9H-芴-9-基)甲酯 (IBCF/NMM) 偶联和Fmoc去除程序, 得到呈白色固体的化合物145-C (100mg, 产率75.3%)。

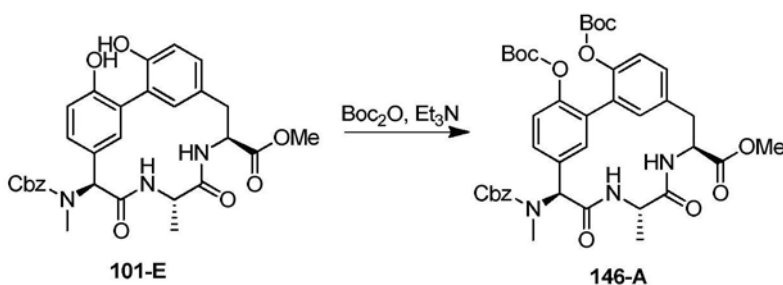
[0893] 步骤4: 在  $0^\circ C$  下, 向化合物145-C (80mg, 0.07mmol) 在DCM (5mL) 中的搅拌溶液中滴加氯乙酰氯 (16.7mg, 0.15mmol) 和 NMM (22.4mg, 0.22mmol), 并将混合物在该温度下再搅拌 1h。去除挥发物, 并将残余物通过制备型TLC纯化, 得到呈白色固体的化合物145-D (55mg, 产率64.2%)。

[0894] 使用TFA/HFIP脱保护方法(实施例6)制备呈白色固体的化合物145(甲酸盐),产率为22%。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.805$ , $[M+H]^+=860.2$ 。

[0895] 实施例52:化合物146的合成



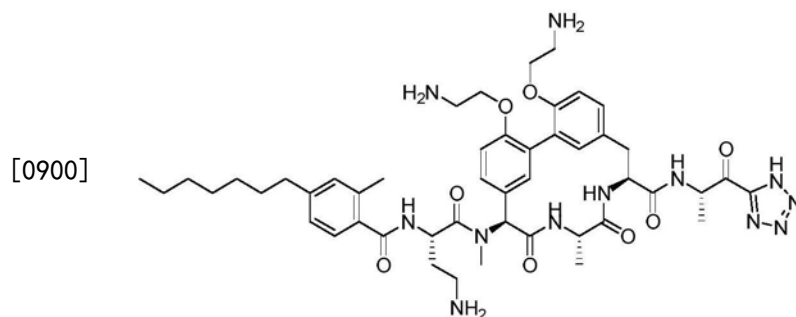
[0896]



[0897] 将化合物101-E(实施例4)(2.0g,3.56mmol)溶解于 $CH_2Cl_2$ (10mL)中,并向该搅拌溶液中添加 $Et_3N$ (2.47mL,17.8mmol)和 $(Boc)_2O$ (2.45mL,10.68mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后,加入盐水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤,并真空去除溶剂。将残余物通过急骤色谱法(DCM-5%DCM-MeOH)纯化,得到2g(74%)的化合物146-A。

[0898] 从化合物146-A开始,使用实施例4和实施例8中的方法,利用氢化(Pd/C)、酰胺偶联(HATU/DIEA)、酯水解(LiOH/THF)和全面Boc脱保护(TFA/HFIP),制备呈白色固体的化合物146。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.825$ , $[M+H]^+=716.6$ 。

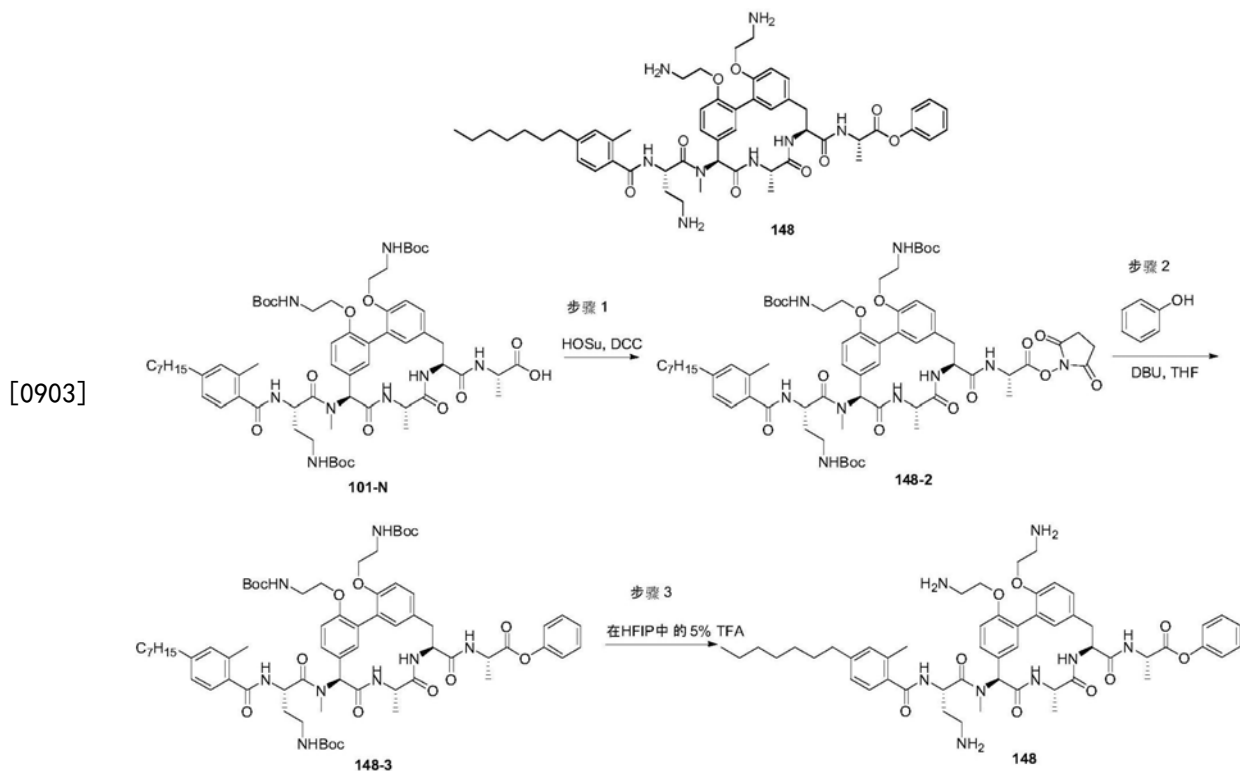
[0899] 实施例53:化合物147的合成



[0900]

[0901] 利用与实施例21所述类似的方法,由4-庚基-2-甲基苯甲酸(实施例6)制备化合物147(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.619$ , $[M+H]^+=925.7$ ;  $^1H$  NMR(400MHz,MeOH- $d_4$ ) $\delta$ 8.51(br s,2H),7.37-6.98(m,5H),6.94-6.59(m,4H),6.48(s,1H),5.56-5.35(m,2H),5.25-5.20(m,1H),4.49-4.07(m,5H),3.30-2.71(m,11H),2.70-1.95(m,7H),1.91-1.65(m,3H),1.64-1.08(m,11H),0.89(t, $J=6.8$ Hz,3H)。

[0902] 实施例54:化合物148的合成

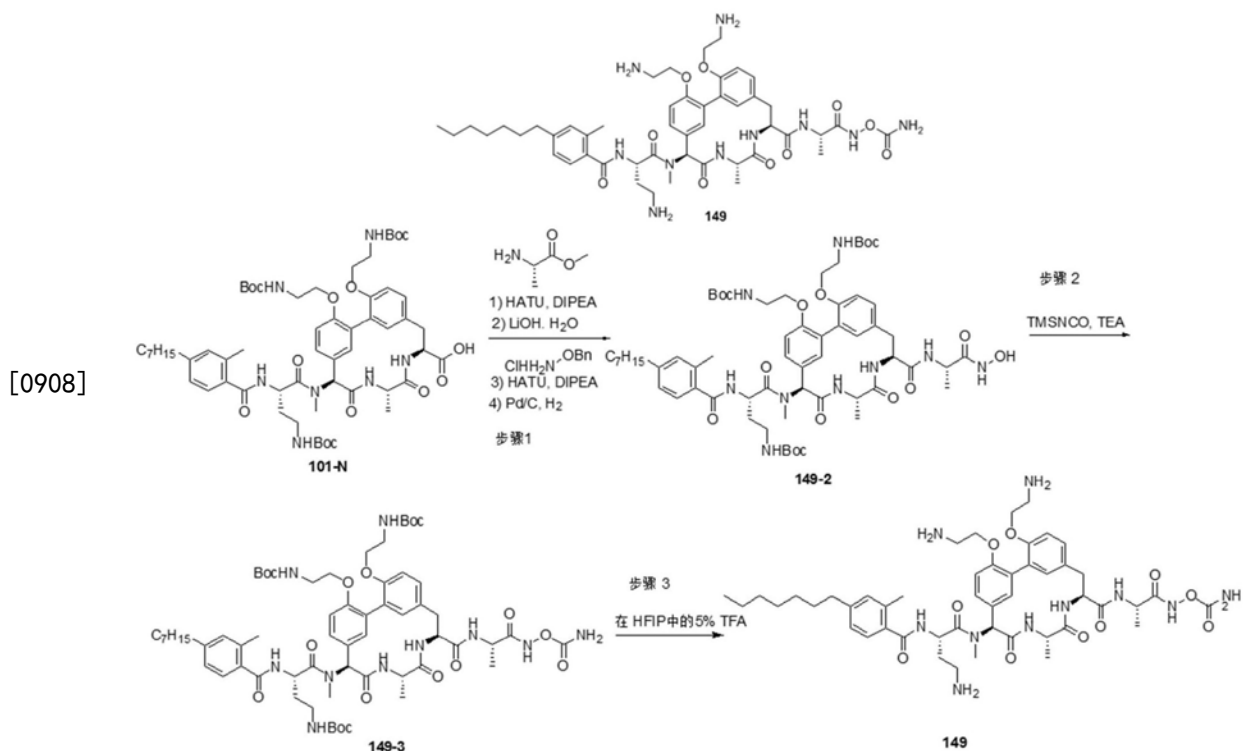


[0904] 步骤1:向化合物101-N(实施例6)(60mg,0.05mmol)在THF(3mL)中的搅拌溶液中添加HOSu(35mg,0.30mmol)和DCC(63mg,0.30mmol)。将混合物在20℃下搅拌2h。然后将该混合物在真空下浓缩,得到呈白色固体的化合物148-2(60mg,产率92.5%),其不经纯化而直接使用。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.984$ , $[M+H]^+=1285.0$ 。

[0905] 步骤2:将苯酚(27mg,0.28mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(57mg,0.37mmol)在THF(5mL)中的混合物在20℃下搅拌0.5h,随后加入化合物148-2(60mg,0.05mmol)。将所得混合物在相同温度下再搅拌1h。浓缩该混合物,并通过制备型TLC(在DCM中的10%MeOH)纯化,得到呈白色固体的化合物148-3(11mg,产率18.6%)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=1.019$ , $[M+H]^+=1264.7$ 。

[0906] 步骤3:遵循如实施例6所述的典型Boc去除条件(TFA/HFIP),由148-3制备化合物148(甲酸盐),得到1.9mg的白色固体(产率24.5%)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.786$ , $[M+H]^+=963.9$ ;  $^1H$  NMR(400MHz,MeOH- $d_4$ ) $\delta$ 8.52(brs,2H),7.32-7.08(m,10H),6.85-6.76(m,4H),6.34(s,1H),5.14-5.11(m,1H),4.82-4.77(m,1H),4.19-4.15(m,6H),3.48-3.40(m,2H),3.21-3.10(m,6H),2.92(s,3H),2.63-2.61(m,3H),2.41(s,3H),2.22-2.09(m,2H),1.61-1.57(m,4H),1.37-1.29(m,11H),0.91(t, $J=6.8$ Hz,3H)。

[0907] 实施例55:化合物149的合成

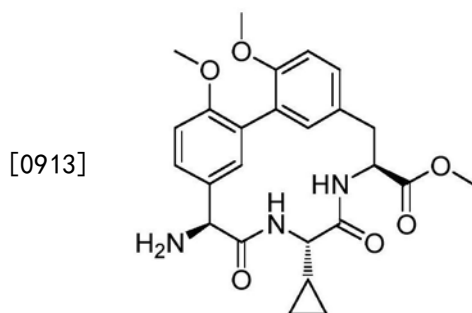


[0909] 步骤1:将典型的酰胺偶联 (HATU/DIEA, 实施例5)、酯水解 (在THF/H<sub>2</sub>O中的LiOH, 实施例6, 步骤5)、酰胺偶联 (HATU/DIEA, 实施例5) 和氢化 (Pd/C, H<sub>2</sub>, 实施例4) 条件施加于化合物101-N (实施例6) (110mg, 0.099mmol), 得到呈白色固体的化合物149-2 (80mg, 产率67%, 经4步)。LCMS (方法5-95AB, ESI):  $t_R = 0.995$ ,  $[M+H]^+ = 1202.6$ 。

[0910] 步骤2:在0℃下,向化合物149-2 (80mg, 0.067mmol) 和三乙胺 (46μL, 0.33mmol) 在DMF (0.5mL) 中的溶液中添加三甲基甲硅烷基异氰酸酯 (38mg, 0.33mmol), 并在搅拌的同时使混合物逐渐升温至25℃, 并在相同温度下搅拌2小时。将反应在EtOAc (30mL) 中吸收, 并将有机层用水和盐水 (每次30mL) 洗涤。然后将有机层分离, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 并蒸发至干。将粗产物通过制备型TLC (在DCM中的5%甲醇) 纯化, 得到呈白色固体的化合物149-3 (20mg)。

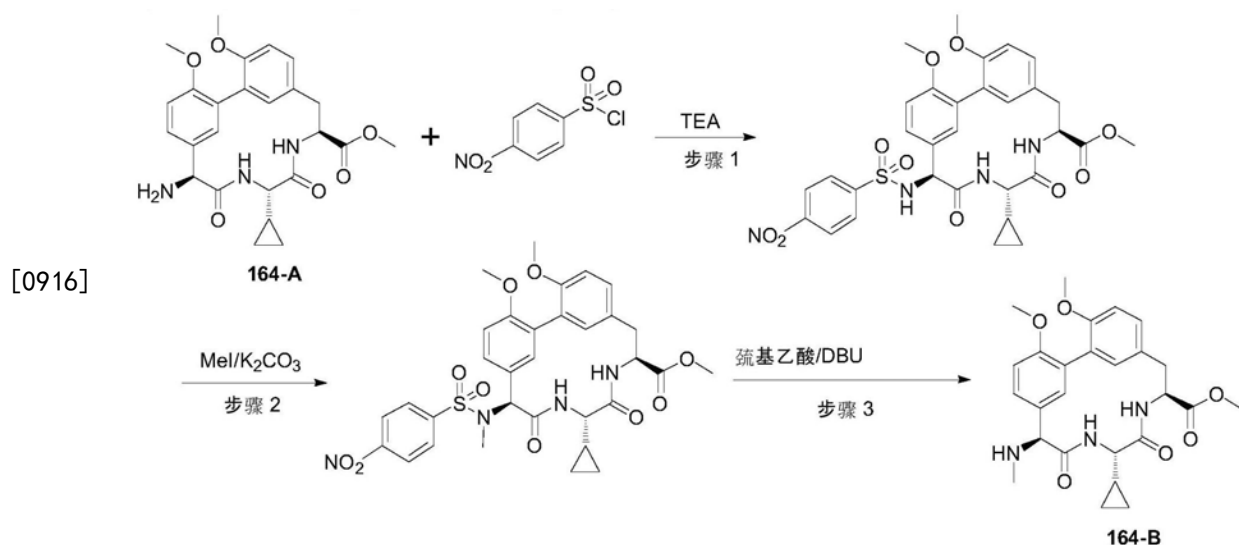
[0911] 步骤3:利用实施例6中描述的典型Boc去除条件 (TFA/HFIP), 由化合物149-3制备化合物149 (甲酸盐), 得到呈白色固体的标题化合物。LCMS (方法5-95AB, ESI):  $t_R = 0.762$ ,  $[M+H]^+ = 945.6$ ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.53 (br s, 3H), 7.42-7.15 (m, 4H), 7.14-6.99 (m, 3H), 6.89-6.73 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.18-5.15 (m, 1H), 4.37-4.28 (m, 2H), 4.27-4.10 (m, 4H), 3.53-3.28 (m, 2H), 3.21-3.04 (m, 6H), 2.95 (s, 3H), 2.70-2.49 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.34-2.07 (m, 2H), 1.69-1.55 (m, 2H), 1.46-1.20 (m, 13H), 0.92 (t, J=6.8Hz, 3H)。

[0912] 实施例56:化合物150-A的合成



[0914] 遵循与实施例3(化合物101-B)所述类似的程序合成化合物150-A,其中在步骤1中使用(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸和(S)-2-氨基-2-环丙基乙酸甲酯,得到呈棕色固体的标题化合物。LCMS (ESI):  $(M+H)^+ = 354$ 。

[0915] 实施例57:化合物150-B的合成

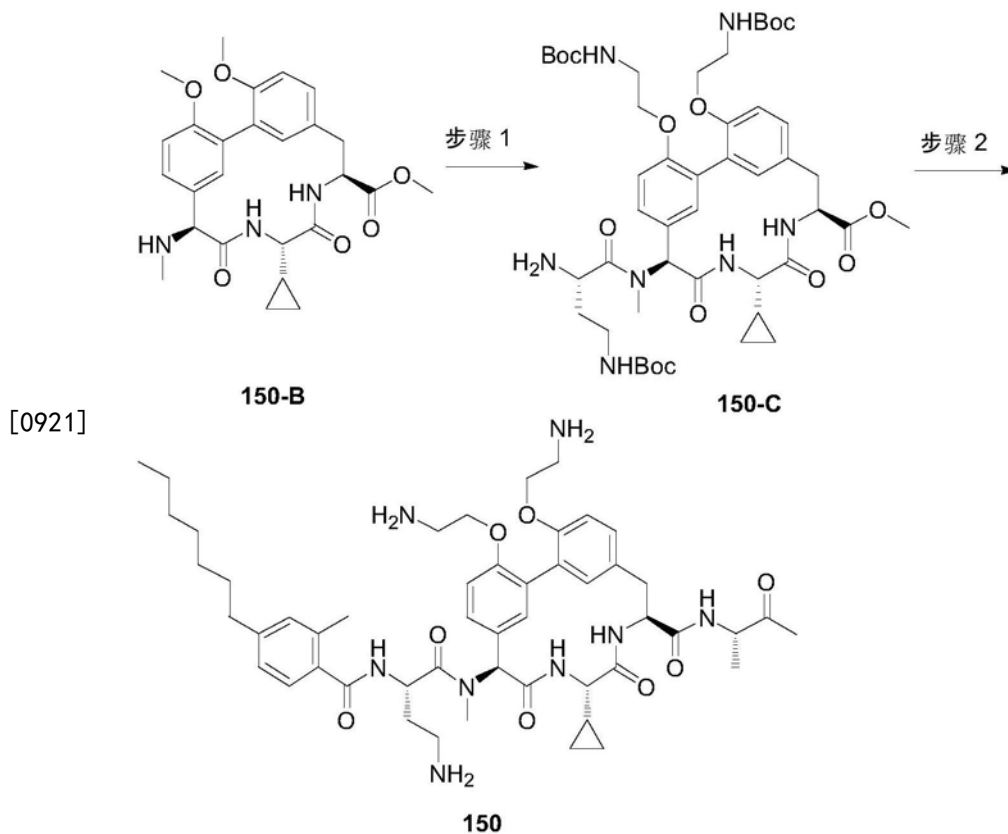


[0917] 步骤1:向化合物150-A(1.16g,2.48mmol)和三乙胺(0.86mL,6.20mmol)在乙腈(25mL)中的溶液中分批添加4-硝基苯磺酰氯(660mg,2.98mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌4h。通过过滤收集沉淀物,用少量乙腈洗涤,并真空干燥过夜,得到1.14g(70%)呈灰白色固体的(4S,7S,10S)-7-环丙基-1<sup>6</sup>,2<sup>6</sup>-二甲氧基-10-((4-硝基苯基)磺酰胺基)-6,9-二氧化代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯杂环十蕃-4-甲酸甲酯,其不经进一步纯化而继续使用。LCMS (ESI):  $(M+H)^+ = 653$ 。

[0918] 步骤2:向(4S,7S,10S)-7-环丙基-1<sup>6</sup>,2<sup>6</sup>-二甲氧基-10-((4-硝基苯基)磺酰胺基)-6,9-二氧化代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯杂环十蕃-4-甲酸酯(1.14g,1.75mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.93g,14.0mmol)在丙酮(20mL)中的混合物中添加碘甲烷(0.870mL,14.0mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。过滤该混合物,并真空蒸发。将残余物用水稀释,用乙酸异丙酯(2x100ml)萃取,经Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,在真空下蒸发,并真空干燥,得到1.21g(100%)呈灰白色固体的(4S,7S,10S)-7-环丙基-1<sup>6</sup>,2<sup>6</sup>-二甲氧基-10-((N-甲基-4-硝基苯基)磺酰胺基)-6,9-二氧化代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯杂环十蕃-4-甲酸甲酯,其不经纯化而继续使用。LCMS (ESI):  $(M+H)^+ = 667$ 。

[0919] 步骤3:向(4S,7S,10S)-7-环丙基-1<sup>6</sup>,2<sup>6</sup>-二甲氧基-10-((N-甲基-4-硝基苯基)磺酰胺基)-6,9-二氧化代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯杂环十蕃-4-甲酸甲酯(1.11g,1.66mmol)在乙腈(22mL)中的溶液中添加巯基乙酸(6.6当量,1.01g,11.0mmol)和DBU(2.50mL,16.6mmol),并将所得混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物在真空下蒸发,用乙酸异丙酯(50mL)稀释,并用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50mL)洗涤。再次用iPrOAc(50mL)萃取水层。将合并的有机物用水和盐水洗涤,经Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,在真空下蒸发,并真空干燥,得到776mg(96.8%)呈灰白色固体的化合物164-B。LCMS (ESI):  $(M+H)^+ = 482$ 。

[0920] 实施例58:化合物150的合成



[0922] 步骤1:遵循实施例5中描述的通用方法4,由化合物150-B合成化合物150-C。LCMS (ESI) :  $(M+H)^+ = 940$ 。

[0923] 步骤2:遵循与实施例6(化合物101-0)中所述类似的程序,在步骤6中用(3S)-3-氨基丁烷-2-酮酸盐代替2-氨基乙烷-1-醇,由化合物150-C合成呈灰白色固体的化合物150(三氟乙酸盐)。LCMS (ESI) :  $(M+H)^+ = 911$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.33 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.30-7.21 (m, 1H), 7.19 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.13-7.06 (m, 3H), 6.79 (d, J=2.3Hz, 2H), 6.46 (d, J=2.9Hz, 1H), 5.16 (dd, J=8.2, 5.3Hz, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.53-4.41 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.26-4.15 (m, 6H), 3.23 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.19-3.08 (m, 8H), 2.94 (s, 3H), 2.66-2.56 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.94 (dd, J=7.1, 3.3Hz, 1H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.41-1.18 (m, 8H), 0.96-0.89 (m, 4H), 0.57-0.48 (m, 4H)。

[0924] 生物试验

[0925] 实施例A1:最小抑制浓度的确定

[0926] 各种化合物的体外抗微生物活性通过使用由临床和实验室标准研究所(CLSI)批准的液体培养基微量稀释技术(Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard-Eighth Edition. CLSI document M07-A8. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards; 2009)测定最小抑制剂浓度(MIC)来确定。抗细菌活性针对以下三个细菌菌株进行测定:抗甲氧西林金黄色葡萄球菌USA 300株, NRS384(金黄色葡萄球菌);带有IMP4213的大肠杆菌MC4100株(大肠杆菌IMP),其导致外膜通透性增加(B Martin和Silhavy T. Imp/OstA is required for cell envelope biogenesis in Escherichia coli. (2002) Molecular

Microbiology, 45 (5), 1289-1302); 以及大肠杆菌 ATCC 25922 (大肠杆菌), 临床相关的革兰氏阴性菌株。将细胞分别接种到 Trypticase 大豆琼脂 (Trypticase Soy Agar) 或 Luria 琼脂 (Luria Agar) 上, 并在 35°C 生长 20 小时。通过将细胞刮到 1 mL 试验培养基 (阳离子调节的 Mueller Hinton 液体培养基, 其中补充有 0.002% v/v 吐温 80) 中并稀释至 0.01 的最终 OD<sub>600nm</sub> 来制备接种物悬浮液。

[0927] 在 DMSO 中以 10 mg/ml 的浓度制备测试化合物。在几种不同的稀释方式下测试化合物, 数据显示于表 1 中。在方案 1 中, 在 96-孔 U 形底微量滴定皿中, 将这些化合物储备液以 64 μg/mL 的浓度稀释于试验培养基中, 并且在相同的培养基中进行连续 2 倍稀释, 总计有 10 种化合物浓度。在方案 2 中, 在 96-孔 U 形底微量滴定皿中, 将化合物储备液以 4 μg/mL 的浓度稀释于试验培养基中, 并且在相同的培养基中进行连续 2 倍稀释, 总计有 10 种化合物浓度。在方案 3 中, 将这些化合物储备液以 0.5 μg/mL 的浓度稀释于试验培养基中, 如上所述进行连续 2 倍稀释。在方案 4 中, 将这些化合物储备液以 0.13 μg/mL 的浓度稀释于试验培养基中, 如上所述进行连续 2 倍稀释。将接种物悬浮液添加到测试化合物的 2 倍连续稀释液中至 OD<sub>600nm</sub> 为 0.0005 的最终密度, 并在 35°C 下孵育 22 小时。在孵育后目视检查培养板, 将完全阻止细菌生长的测试化合物的最低浓度记录为 MIC。结果列于表 2 中

[0928] 表 2

[0929]

化合物	MIC ( $\mu$ g/mL)金黄色葡萄球菌	MIC ( $\mu$ g/mL)大肠杆菌 IMP	MIC ( $\mu$ g/mL)大肠杆菌	化合物	MIC ( $\mu$ g/mL)金黄色葡萄球菌	MIC ( $\mu$ g/mL)大肠杆菌 IMP	MIC ( $\mu$ g/mL)大肠杆菌
101	0.094	0.031	4	126	4	0.031	1
102	0.13	0.094	8	127	2	2	32
103	0.17	0.0078	0.75	128	1.5	0.012	0.75
104	0.75	0.023	4	129	0.5	0.094	4
105	1	0.13	12	130	0.38	0.13	6
106	0.031	0.016	1	131	0.094	0.0078	0.5
107	0.5	0.5	32	132	4	0.25	8
108	0.75	0.5	32	133	1	0.094	8
109	0.25	0.5	64	134	1	0.13	4
110	0.38	> 0.13	64	135	> 4.0	1.5	32
111	0.25	0.063	8	136	0.38	0.13	2
112	1	0.031	4	137	0.5	0.094	3
113	0.063	0.047	4	138	4	0.5	16
114	0.5	0.13	8	139	1	1.5	24
115	0.19	0.25	8	140	4	1	32
116	0.063	0.063	4	141	4	2	64

化合物	MIC ( $\mu$ g/mL)金黄色葡萄球菌	MIC ( $\mu$ g/mL)大肠杆菌 IMP	MIC ( $\mu$ g/mL)大肠杆菌	化合物	MIC ( $\mu$ g/mL)金黄色葡萄球菌	MIC ( $\mu$ g/mL)大肠杆菌 IMP	MIC ( $\mu$ g/mL)大肠杆菌
<b>117</b>	0.0078	2	64	<b>142</b>	3	4	> 64
<b>118</b>	0.016	2	> 64	<b>143</b>	0.13	0.023	0.5
<b>119</b>	NT	1	24	<b>144</b>	> 4.0	2	64
<b>120</b>	2	0.5	16	<b>145</b>	2	4	> 64
<b>121</b>	4	0.25	8	<b>146</b>	> 4.0	0.75	> 64
<b>122</b>	1.5	0.094	3	<b>147</b>	0.01	NT	4.12
<b>123</b>	1.5	< 0.063	8	<b>148</b>	0.5	NT	15.85
<b>124</b>	1	0.5	8	<b>149</b>	0.25	NT	16.14
<b>125</b>	0.38	0.036	0.5	<b>150</b>	0.068	NT	4.39

[0931] NT=未测试

[0932] 实施例A2:全细胞SpsB生物化学筛选试验

[0933] 使用动力学荧光酶活性试验来评估SpsB(金黄色葡萄球菌信号肽酶)活性的抑制,并确定 $IC_{50}$ 。该试验使用金黄色葡萄球菌细胞的悬浮液代替重组SpsB蛋白作为SpsB的来源。

[0934] 细胞制备:用金黄色葡萄球菌(USA300背景,过表达SpsB)接种Luria液体培养基(LB),并在37°C下振荡直至达到 $OD_{600nm}$ 为1.5-2.0(约4小时)。然后用LB将培养物稀释至 $OD_{600nm}$ 为1.0,等分,并以10,000x g离心2分钟。去除上清液,将沉淀物重悬于磷酸盐缓冲液(1x PBS,12.5mg/L  $MgCl_2$ ,25mg/L  $CaCl_2$ ,0.1%吐温-80)中至 $OD_{600nm}$ 为0.5,然后再以10,000x g离心2分钟。去除上清液,并将沉淀物在-20°C下冷冻。

[0935] 在DMSO中以10mg/ml的浓度制备测试化合物。将这些化合物储备液稀释于DMSO中至25 $\mu$ g/mL的浓度,并且在DMSO中进行连续3倍稀释,总计有11种化合物浓度。使用声学流体转移(Echo),将20nL的每种化合物溶液预点印至白色384孔板(50 $\mu$ L/孔聚丙烯,Nunc)上。

[0936] 将冷冻的金黄色葡萄球菌沉淀物重悬于测定缓冲液(1x PBS,12.5mg/L  $MgCl_2$ ,25mg/L  $CaCl_2$ ,0.1%吐温-80)中至 $OD_{600nm}$ 为0.05,然后在测定缓冲液中与20 $\mu$ M底物((Dabcyl) $\beta$ Ala-KPAKAAE(Edans))以1:1(v/v)混合,并将该溶液添加(20 $\mu$ L/孔)至用化合物预点印的384孔板上。然后立即以2分钟的读取间隔来动力学地读取荧光强度30分钟,以监测内部猝灭的肽底物的切割(激发波长=340nm,发射波长=490nm,Molecular Devices Spectramax M5)。相对于抑制浓度绘制反应速率(斜率)以得出 $IC_{50}$ 。结果列于表3中。

[0937] 表3

化合物	SpsB IC <sub>50</sub> (nM)	化合物	SpsB IC <sub>50</sub> (nM)	化合物	SpsB IC <sub>50</sub> (nM)	化合物	SpsB IC <sub>50</sub> (nM)
101	NT	113	1.2	125	1	137	1.4
102	NT	114	NT	126	6.2	138	NT
103	NT	115	NT	127	2.7	139	110
104	NT	116	NT	128	1.5	140	370
[0938] 105	NT	117	NT	129	2.2	141	NT
106	NT	118	NT	130	NT	142	NT
107	NT	119	71	131	2.1	143	1.5
108	NT	120	18	132	NT	144	NT
109	NT	121	12	133	2.3	145	NT
110	NT	122	NT	134	7.1	146	NT
111	NT	123	15	135	NT		
112	NT	124	14	136	1.2		

[0939] NT=未测试

[0940] 实施例A3:式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物在艰难梭菌相关性腹泻患者中的安全性和有效性的临床试验

[0941] 目的:本研究的目的是确定此处提出的化合物在治疗艰难梭菌相关性腹泻的症状和降低腹泻反复发作的风险中的安全性和有效性。与现有的标准抗生素治疗相比对化合物进行评价,因此,所有患者都将接受积极药物治疗。提供所有与研究相关的照护,包括看医生、身体检查、实验室检查和研究药物治疗。参与的总时间长度大约为10周。

[0942] 患者:符合条件的受试者是18岁及以上的男性和女性。

[0943] 标准:

[0944] 入选标准:

[0945] 至少18岁;

[0946] 具有活动性轻度至中度艰难梭菌相关性腹泻(CDAD);

[0947] 能耐受口服药物治疗;

[0948] 没有妊娠或哺乳;和

[0949] 在知情同意书上签名并注明日期。

[0950] 研究设计:这是一项关于式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物在艰难梭菌相关性腹泻患者中的有效性、安全性和耐受性的随机、双盲、主动控制的研究。

[0951] 实施例A4:式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物与万古霉素相比用于治疗MRSA骨髓炎的临床试验

[0952] 目的:本研究的目的是与万古霉素相比确定本文提供的化合物在治疗抗甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)骨髓炎中的效力。

[0953] 患者:符合条件的受试者将是18岁及以上的男性和女性。

[0954] 标准:

[0955] 入选标准:

[0956] 在手术室或来自骨骼部位的无菌活检操作中获得的经培养证实的MRSA。感染和采样部位或者是在骨内或与骨相邻的软组织深处部位,或者是符合骨髓炎的放射检查异常结合阳性MRSA血培养;

[0957] 感染部位的外科清创术,如果必要;

[0958] 受试者能够提供书面知情同意书;和

[0959] 受试者能够接受12周的门诊肠胃外治疗。

[0960] 排除标准:

[0961] 对式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物或万古霉素有超敏反应;

[0962] 对式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物或万古霉素具有抗性的金黄色葡萄球菌;

[0963] 由慢性、开放性创伤直接发展的骨髓炎;

[0964] 多微生物培养(唯一的例外是在培养物中存在凝固酶阴性葡萄球菌且临床评价为这是污染物);

[0965] 受试者在加入研究时为妊娠试验阳性;

[0966] 将会阻止研究药物给药的基线肾或肝功能不全;

[0967] 在没有施用静脉内抗生索的安全条件下主动使用注射药物3个月;以及

[0968] 针对除骨髓炎外的感染预计使用抗生索超过14天。

[0969] 研究设计:这是一项比较万古霉素与式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物对MRSA骨髓炎的治疗的随机、开放标签、主动控制的效力试验。

[0970] 实施例A5:针对选定的由抗万古霉素肠球菌(VRE)引起的严重感染评估式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物的临床试验

[0971] 目的:本研究的目的是确定式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物在治疗选定的由VRE引起的严重感染中的安全性和有效性。

[0972] 患者:符合条件的受试者将是18岁及以上的男性和女性。

[0973] 标准:

[0974] 入选标准:

[0975] 分离出下列多抗生索抗性细菌中的一种:单独的或作为多微生物感染的一部分的万古霉素抗性尿肠球菌、万古霉素抗性粪肠球菌;和

[0976] 确诊为需要施用静脉内(IV)抗生索治疗的严重感染(例如,菌血症[除非是由于已排除的感染]、复杂性腹腔内感染、复杂性皮肤和皮肤结构感染或肺炎)

[0977] 排除标准:

[0978] 受试者具有任何伴随状况或服用任何伴随药物,研究者认为,该伴随状况或伴随

药物可能妨碍对响应的评价,或者导致不可能完成疗法或随访评价的预期过程,或者将大幅增加与受试者参与此研究相关的风险。

[0979] 抗生素治疗的预计长度小于7天。

[0980] 研究设计:这是一项随机、双盲的、关于式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物在治疗选定的由VRE引起的严重感染中的安全性和有效性的研究。

[0981] 药物组合物

[0982] 肠胃外组合物

[0983] 为了制备适合于通过注射给药的肠胃外药物组合物,将100mg式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物溶解在DMSO中,然后与10mL的0.9%无菌盐水混合。将该混合物加入到适合于注射给药的剂量单位形式中。

[0984] 在另一个实施方案中,混合下列成分以形成可注射的制剂:

成分	量
式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物	1.2 g
[0985] 醋酸钠缓冲溶液(0.4 M)	2.0 mL
HCl (1 N)或 NaOH (1 M)	适量至合适的 pH
水(蒸馏的、无菌的)	适量至 20 mL

[0986] 合并除水外的所有上述成分,并且如果必要的话进行搅拌,如果必要的话,稍微加热。然后加入足量的水。

[0987] 口服组合物

[0988] 为了制备用于口服递送的药物组合物,100mg式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物与750mg淀粉混合。将该混合物加入到适合于口服给药的口服剂量单元如硬明胶胶囊中。

[0989] 在另一个实施方案中,将下列成分紧密混合并压成单刻痕的片剂。

成分	每个片剂中的量, mg
式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物	200
[0990] 玉米淀粉	50
交联羧甲基纤维素钠	25
乳糖	120
硬脂酸镁	5

[0991] 在又一个实施方案中,将下列成分紧密混合并装入硬壳明胶胶囊中。

		每个片剂中的量，
成分		mg
[0992]	式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物	200
	喷雾干燥的乳糖	148
	硬脂酸镁	2
[0993]	在又一个实施方案中,将以下成分混合以形成用于口服给药的溶液/悬浮液:	
成分		量
	式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物	1 g
[0994]	无水碳酸钠	0.1 g
	乙醇(200 标准强度(proof)), USP	10 mL
	纯化水, USP	90 mL
	阿斯巴甜	0.003g

[0995] 局部凝胶组合物

[0996] 为了制备局部凝胶药物组合物,将100mg式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(II)化合物与1.75g羟丙基纤维素、10mL丙二醇、10mL肉豆蔻酸异丙酯和100mL纯化的醇USP混合。然后将所得到的凝胶混合物加到适合于局部给药的容器如管中。

[0997] 虽然在此已经示出和描述了本公开内容的优选实施方案,但是此类实施方案仅作为实例提供对本领域技术人员来说是显而易见的。在不脱离本发明的情况下,本领域技术人员将会想到多种变化、改变和替换。应当理解,本文所述实施方案的各种替代方案可用于实施本发明。旨在以下列权利要求限定本发明的范围,从而涵盖这些权利要求的范围内的方法和结构及其等同物。